

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
République Algérienne Démocratique et Populaire
Université Saad Dahleb - Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie

MÉMOIRE DE FIN D'ETUDES
EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME MASTER

Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Thème

Retentissement des adénomes hypophysaires sur la fonction gonadotrope.

Présenté par :

Date de soutenance : 17/07/2022

*ALIOUI fatima

*BERBARA chaimaa

Devant le jury :

Mme ABDELLHUSSIN A	MCA/USDB1	Présidente
Mme BREDEA .M	professeur/ USDB1	Examinatrice
Mme BIREM .Z	MCB /USDB1	Promotrice
Mme AHMED ALI .L	MCA/ CHU BAB EL -OUED	Co-promotrice

Année universitaire : 2021/2022

Remerciements

Nous remercies tout d'abord « Allah » le tout puissant, de m'avoir donné le courage d'entamer et de finir ce mémoire dans de bonnes conditions.

Nous remercions Madame BRADEA .M« maitre de conférence A, faculté sciencede la nature et de la vie, a université Saad dahleb Blida 01 », qui nous a fait l'honneur d'examiner notre travail.

Nous remercions madame ABDELLHUSSIN A« maitre de conférence B, faculté science de la nature et de la vie, a université Saad dahleb Blida 01 », vous nous un grand bonheur en acceptent la présidence de notre jury de soutenance.

Nous remerciant plus particulièrement notre Promotrice Madame BIREM. Z « maitre de conférence B, faculté science de la nature et de la vie, a université Saad dahleb Blida 01 » Merci pour votre indéfectible disponibilité, sa grande gentillesse, pour l'intérêt qu'elle m'a porté et pour son implication exemplaire Merci pour vos conseils éclairés..

Nous remerciant vivement notre Co-encadreur, Dr AHMED Ali Leila Z « maitre de conférence A, CHU Bab el oued, service endocrinologie » de avoir encadré ce travail ; Merci pour votre rigueur scientifique, Merci pour votre

Nous remerciant également madame EDAIKRA .A« maitre de conférence B, faculté science de la nature et de la vie, a université Saad dahleb Blida 01 »pour son aide.

Un grand merci à l'Equipe du service anapath CHU Bab el oued et tout particulièrement à Mme DJENAN chef de service du Laboratoire pour nous avoir fait bénéficier de votre aide.

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

DEDICACE :

Je dédie Ce modeste travail :

A mes parents, Je n'aurais pu réussir mes études sans eux, et je tiens ici à les remercier. Merci Maman de m'avoir donné tant d'amour et de tendresse, et merci Papa de m'avoir toujours poussé dans mes intérêts. Qu'ils trouvent dans ce travail l'expression de mon grand amour et ma grande gratitude, et que dieu leur préserve bonne santé et longue vie. A mes chers frères noureddine et fateh .

A mes adorables sœurs zahia et Aziza.

A mon cadeau de ciel et mon binôme Chaimaa qui a été toujours à mon côté et pour toute les années partagées ensemble et avec laquelle j'ai pris les meilleurs moments

Un grand merci à tous mes amis qui m'ont encouragé de près ou de loin chaimaa, chemaissa, chaimaa ab, Sarah, ikram, intissar, Amina, kaouther, Hind, hayet, Zahra, faiz, youcef.

Fatima

Je dédie Ce modeste travail :

A mes parents, Je n'aurais pu réussir mes études sans eux, et je tiens ici à les remercier. Merci Maman de m'avoir donné tant d'amour et de tendresse, et merci Papa de m'avoir toujours poussé dans mes intérêts. Qu'ils trouvent dans ce travail l'expression de mon grand amour et ma grande gratitude, et que dieu leur préserve bonne santé et longue vie.

A ma chère sœur Bouchra.

A ma chère cousine imane.

Un grand merci à ma chère amie, ma binôme dans ce mémoire de recherche, fatima je souhaite que l'amitié que nous a réuni persiste pour toujours.

A mes chères amies Lynda, Fadoua, chemaissa, chaimaa, intissar, kaouther.

Chaimaa.

Notre principal objectif est d'étudier l'insuffisance gonadotrope chez les patients (hommes et femmes) atteints des adénomes hypophysaires, en évaluant les taux des hormones hypophysaires (FSH, LH et PRL) et les hormones sexuelles testostérone et œstradiol.

Les tumeurs hypophysaires représentent la majorité des tumeurs bénignes qui se développent dans l'hypophyse qui est une glande neuroendocrinienne située à la base du crâne, la plupart de la sécrétion hormonale est sous son propre contrôle. Ces tumeurs sont détectées par l'imagerie de résonance magnétique (IRM), parmi leurs résultats qui provoquent un déséquilibre de la sécrétion hormonale et plusieurs cas cliniques. Dans notre étude, nous avons observé que la majorité des adénomes sont des adénomes bénins et la plupart sont des macroadénomes. Nous avons étudié 103 dossiers rétrospectivement des patients atteints des adénomes hypophysaires colligés au service d'endocrinologie de l'hôpital de Bab el oued, Alger entre 2005 et 2021, on a utilisé l'Excel et le prisme 9 pour les analyses statistiques. Les résultats obtenus montrent que les conséquences des adénomes hypophysaires ont été mentionnées par une sécrétion faible d'hormones gonadotrophines follicule stimulant (FSH) et hormone lutéinisante (LH) et œstradiol et testostérone qui indique le déficit gonadotrope et l'augmentation de la prolactine (PRL). Chez les cas d'adénome à prolactine, le type le plus courant chez les femmes **40.38 %**, et de tumeur bénigne non fonctionnelle chez les hommes **47.05%**. La plupart des patientes souffrent de troubles menstruels, galactorrhée et l'infertilité, chez les hommes on observe une baisse de la libido, problème de l'éjaculation et de l'érection, gynécomastie et l'infertilité. Notre étude a confirmé que les adénomes hypophysaires ont de graves impacts négatifs sur la fonction gonadotrope et spécialement sur la fertilité.

Mots-clés : Adénome hypophysaire, déficit gonadotrope, gynécomastie, infertilité.

Abstract

Our main objective is to study gonadotropic insufficiency in patients (men and women) with pituitary adenomas, evaluating the levels of pituitary hormones (FSH, LH and PRL) and the sex hormones testosterone and estradiol.

Pituitary tumors represent the majority of benign tumors that developed in pituitary gland which is a neuroendocrine gland located at the base of the skull, all hormonal secretion is under its own control. These tumors are detected by magnetic resonance imaging (MRI), among their results that cause an imbalance of hormonal secretion and several clinical cases. In our results, we observed that the majority of adenomas are benign adenomas and most are macroadenomas. We studied 103 retrospective records of patients with pituitary adenomas collected at the endocrinology department of the hospital of Bab el oued, Algiers between 2005 and 2021, we used Excel and prism 9 for statistical analyses. The results obtained show that the consequences of pituitary adenomas was mentioned by low secretion of hormones gonadotropins follicle stimulating hormones (FSH) and luteinizing hormone (LH) and estradiol and testosterone which indicates gonadotropic deficiency and increased prolactin (PRL) in cases of prolactin adenoma the most common type in women 40.38%, and non-functional benign tumor in men 47.05%. Most patients suffer from menstrual disorders, galactorrhea and infertility, in men we observe decreased libido, problem of ejaculation and erection, gynecomastia and infertility. Our study confirmed that pituitary adenomas have negative impacts on gonadotropic function and especially on fertility.

Keywords: pituitary adenoma, gonadotropic deficit, gynecomastia, infertility.

تمثل اورام الغدة النخامية غالبية الاورام الحميدة التي تتطور في الغدة النخامية وهي غدة عصبية صماوية تقع في قاعدة الجمجمة معظم الافرازات الهرمونية تحت سيطرتها الخاصة يتم الكشف عن هذه الاورام عن طريق التصوير بالرنين المغناطيسي. يتمثل تأثيرها في اختلال التوازن والإفراز الهرموني و العديد من الاضطرابات السريرية. و لهذا جمعنا 103 سجل بأثر رجعي للمرضى رجال و نساء الذين يعانون من اورام الغدة النخامية لدراسة تأثير الغدية النخامية على وظيفة الغدد التناسلية وقمنا باستخدام اختبار انوفا للتحليلات الاحصائية. وأظهرت نتائجنا التي تم الحصول عليها ان تأثير الاورام الحميدة على افراز الغدة النخامية من خلال انخفاض الهرمونات التناسلية التي تتمثل في هرمون منبه للجريب هرمون ملوتن تستوستيرون و الاستراديول في حالة قصور الغدة التناسلية وتسجيل ارتفاع ملحوظ في هرمون اللبن في حالات اورام البرولاكتينوم الذي يمثل النوع الاكثر شيوعا عند النساء والورم الحميد الغير وظيفي لفئة الرجال. و لوحظ العديد من الاعراض المتعلقة بالخصوبة حيث يعاني الرجال من مشاكل في الفذف و الانتصاب و انخفاض للرغبة الجنسية والتثدي وانخفاض الخصوبة اما بالنسبة للنساء فان تأثير يظهر على شكل انقطاع الدورة الشهرية والعقم. ومنه نستنتج من دراستنا أن الأورام الغدية النخامية لها آثار سلبية على وظيفة موجهة للغدد التناسلية وخاصة على الخصوبة.

الكلمات المفتاحية: الورم الحميد النخامي، قصور الغدة التناسلية ، التثدي، العقم.

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

GLAOSAIRE

INTRODUCTION	1
RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE	3
I- Rappels anatomo-physio-histologique	3
1-complexe Hypothalamo-Hypophysaire	3
2-Origines embryologiques	3
3-Anatomie	3
4- Vascularisation et innervation	5
4-1-Vascularisation	5
4-2-Innervation	6
5-Histophysiologie de l'hypophyse	6
5-1-Posthypophyse	6
5-2-Lobe intermédiaire	7
5-3-Antéhypophyse	7
5-3-1-Histologie	7
6- Physiologie de l'hypophyse	10
II- Pathologie hypophysaire	11
Les adénomes hypophysaires	11
1-Définition	11
2-Épidémiologie	11
3-Classification	12
3-1- Les adénomes lactotropes	13
3 2- Les adénomes non sécrétoire	14
3-3-les adénomes somatotropes	15

Table de matière

3-4- les adénomes corticotropes	15
3-5- Les adénomes gonadotropes	15
3-6- Les adénomes thyroïdiques	16
3-7- Les adénomes mixtes	16
4- physiopathologie	16
III- Pathologie de gonades	17
IV-	
1- Pathologies dues à l'insuffisance gonadotrope	17
1-1- Définition de l'hypogonadisme hypogonadotrope	17
1-2- Insuffisance gonadotrope	18
1-2-1- Clinique	18
a- Chez l'homme	18
b- Chez la femme	18
1-2-2- Biologique	19
a- Chez l'homme	19
b- Chez la femme	20
c- Dans les deux sexes	20
2- Conséquences ou répercussion des pathologies gonadiques sur les autres fonctions hypophysaires :	20
1- Déficit corticotrope.	20
2- déficit thyroïdique.	21
3- Déficit somatotrope.	21
	22
VI- Prise en charge thérapeutique des adénomes hypophysaires	
1- Traitement des adénomes non fonctionnels	22
2- Traitement des tumeurs fonctionnelles individuelles	22
2-1 Adénome sécrétant de la prolactine	22

Table de matière

2-1-1- Thérapie médicale	22
2-1-2- Opération	23
2-2-Adénome sécrétant de la GH	23
2-2-1-Chirurgie	23
2-2-2-Traitement médical	23
2-2-3 Radiothérapie	23
2-3-Adénome sécrétant de l'ACTH	23
2-3-1-Chirurgie	23
2-3-2-Traitement médical	23
2-3-3-Radiothérapie	24
2-4-Adénome sécrétant de la TSH	24

MATERIEL ET METHODES

I- Lieu et type d'étude.	25
II- Population d'étude.	25
1-facteur d'exclusion	25
2-facteur d'inclusion.	25
III- observation des adénomes hypophysaire.	26
1-prise de photo.	26
IV-analyse statistique.	27
1- analyse des résultats	27

RESULTATS

I- Répartition des adénomes hypophysaires	28
1-en fonction du sexe.	28
2-selon l'âge et le sexe	28

Table de matière

3-selon les différents types d'adénomes hypophysaires chez les deux sexes	31
3-1- chez la femme	32
3-2- chez l'homme	32
4- données radiologiques	33
II- Examen biologique	33
1-Bilan gonadotropes	33
1-1-Taux plasmatiques de LH chez les deux sexes atteints des adénomes hypophysaires.	33
1-2-Taux plasmatiques de FSH chez les deux sexes atteints des adénomes hypophysaires.	34
1-3-Taux plasmatique d'œstradiol chez les femmes atteintes des adénomes hypophysaires.	35
1-4-Prolactinémie chez les deux sexes atteints des adénomes hypophysaires.	36
1-5-Testostéronémie chez les deux sexes atteints des adénomes hypophysaires.	37
2-Bilan corticotropes	38
2-1- Taux plasmatique d'ACTH chez les deux sexes atteints des adénomes hypophysaires	38
2-2 –Taux plasmatique de Cortisol chez les deux sexes atteints des adénomes hypophysaire	39
2-3 Bilan thyroïdiques	40
3-1-Taux plasmatique de thyroxine libre FT4 chez les femmes atteintes des adénomes hypophysaires	40
3-Bilan somatotropes	41
4-1-Taux plasmatique d'IGF1 chez les femmes atteintes des adénomes hypophysaires	41
4-2-Taux plasmatique de GH chez les femmes atteintes des adénomes hypophysaires	42
III- Répartition des insuffisances liées aux adénomes hypophysaire chez les deux sexes	43
IV- l'impact des adénomes hypophysaire sur la fonction gonadotrope	43

Table de matière

1-insuffisance gonadotrope	43
1-1- Chez la femme	43
1-2- Chez l'homme	44
2-Troubles cliniques chez les deux sexes	44
-2 -1-Hommes	44
2-1-1-Trouble de libido	44
2-1-2-Trouble d'érection	45
2-1-3-Trouble l'éjaculation	46
2-1-4-Gynécomastie	46
2-1-5-Infertilité	47
2-2- Femmes	48
2-2-1- Aménorrhée I	48
2-2-2- Aménorrhée II	48
2-2-3- Infertilité	49
V- Observation des coupes histologiques des adénomes hypophysaires	50
1-Adénome hypophysaire mixte	50
2-Adénome hypophysaire gonadotrope à FSH	52
3-Adénome hypophysaire a prolactine	53
4-Adénome hypophysaire non fonctionnel	54
DISCUSSION	55
CONCLUSION	59

Liste des figures

N°	Titre de figure	Page
01	Anatomie de l'hypophyse(2021) .	5
02	anatomie et histologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire(2016).	6
03	Coupe transversale de l'hypophyse (Kühnel, 1995).	8
04	coloration des cellules du lobe antérieur de l'hypophyse (2011).	9
05	Caractéristiques histopathologiques d'un adénome lactotropes.(Ayda Javanbakht, Georges Zanazzi -2021).	41
06	Caractéristiques histologiques d'une adénohypophyse normale et d'un adénome hypophysaire.(Ayda Javanbakht,Georges Zanazzi 2021).	45
07	Répartition des adénomes hypophysaires selon l'âge chez les patientes femmes.	29
08	Répartition des adénomes hypophysaires selon l'âge des patients hommes.	30
09	Répartition des adénomes hypophysaires.	31
10	Taux plasmatique de LH chez les patientes femmes.	33
11	Taux plasmatique de LH chez les patients hommes.	33
12	Taux plasmatique de FSH chez les patients hommes.	34
13	Taux plasmatique de FSH chez les patientes femmes.	34
14	Taux plasmatique d'œstradiol chez les patientes femmes.	35
15	Taux de PRL chez les patientes femmes.	36
16	Taux plasmatique de PRL chez les patients hommes.	36

Liste des figures

17	Taux de testostérone chez les patients hommes.	37
18	Taux plasmatique d'ACTH chez les patients hommes.	38
19	Taux plasmatique d'ACTH chez les patientes femmes.	38
20	Taux plasmatique de cortisol chez les patients hommes.	39
21	Taux plasmatique de cortisol chez les patientes femmes.	39
22	Taux plasmatique de FT4 chez les patients hommes.	40
23	Taux plasmatique de FT4 chez les patientes femmes.	40
24	Taux plasmatique d'IGF1 chez les patientes femmes.	41
25	Taux plasmatique d'IGF1 chez les patients hommes.	41
26	Taux plasmatique de GH chez les patients hommes.	42
27	Taux plasmatique de GH chez les patientes femmes.	42
28	Trouble de libido chez les patients hommes atteints de différents types d'adénomes hypophysaires.	44
29	Trouble d'érection chez les patients hommes selon les différents types d'adénomes hypophysaires.	45
30	Trouble de l'éjaculation chez les patients hommes selon les différents types d'adénomes.	46
31	Gynécomastie chez les patients hommes selon les différents types d'adénomes.	46
32	Infertilité chez les patients hommes atteints de différents types d'adénomes hypophysaires.	47
33	Aménorrhée primaire chez les patientes femmes atteintes des adénomes	48

Liste des figures

	hypophysaires.	
34	Aménorrhée de type secondaire chez les patientes femmes atteintes des adénomes hypophysaires.	48
35	Infertilité chez les patientes femmes atteintes des adénomes hypophysaires.	49
36	Coupe histologique transversal d'un adénome hypophysaire sécrétant PRL et FSH chez la femme atteinte d'adénome mixte	50
37	Coupe histologique d'un adénome hypophysaire représente un marquage cytoplasmique positif anti FSH - anti PRL après l'identification par réaction immunohistochimique.	51
38	Coupe histologique transversal d'un adénome hypophysaire représenté un Marquage cytoplasmique positif à l'anticorps anti FSH au niveau des cellules gonadotropes après l'identification par réaction immunohistochimique	52
39	Coupe histologique transversal d'un adénome hypophysaire représenté un Marquage cytoplasmique positif à l'anticorps anti PRL au niveau des cellules lactotropes après l'identification par réaction immunohistochimique.	53
40	Coupe histologique transversal après l'immunohistochimie d'un adénome hypophysaire non fonctionnel.	54

Liste de tableaux

N°	TITRE DE TABLEAU	PAGE
01	Tableau récapitulatif représente les Signes cliniques et biologiques du déficit gonadotrope acquis à l'âge adulte. (Moreau-Grangé L, Kuhn JM)	19
02	représente les signes cliniques et biologiques du déficit corticotrope.	20
03	représente les signes cliniques et biologiques du déficit thyroïdienne.	21
04	représente les signes cliniques et biologiques du déficit somatotrope.	21
05	Répartition des patients atteints des adénomes hypophysaire en fonction du sexe.	28
06	Répartition de moyenne d'âge selon les types d'adénomes.	28
07	Répartition des adénomes hypophysaire selon le sexe et le type.	32
08	Répartition des insuffisances liées aux adénomes chez les deux sexes.	43

Liste des abréviations

ACTH	Adrenocorticotropie hormone (adrénocorticotrophine).
ADH	Hormone anti-diurétique.
AHNF	Adénome hypophysaire non fonctionnel.
AIP	Récepteur des hydrocarbures aryles.
C	Cellule
CDKN1B	1B de l'inhibiteur de la kinase cycline-dépendante.
CHU	Centre Hospitalier Universitaire.
CNC	Complexe de Carney.
Cyt	cytoplasme.
FIPA	Adénomes hypophysaires isolés familiaux.
FSH	Follicle stimulating hormone (hormone folliculo-stimulante)
FT4	Thyroxine libre.
GH	Growth hormone (hormone de croissance)
GHRH	hormone de libération de l'hormone de croissance.
IGF-1	facteur de croissance analogue à l'insuline 1.
IHC	immunohistochimie.
IRM	imagerie par résonance magnétique.
LH	luteinizing hormone (hormone lutéinisante).
Macro .A . Mixte	macroadénome hypophysaire mixte.

Macro .A .PRL	macroadénome hypophysaire a prolactine.
Macro .A	macroadénome.
Macro .A. Gonado	macroadénome hypophysaire gonadotrope.
Macro .a. hypo	macroadénome hypophysaire.
Macro .A. Non Fonctionnels	macroadénome hypophysaire non fonctionnel
MEN 4	Néoplasie endocrinienne multiple de type 4
MEN1	Néoplasie endocrinienne multiple de type 1.
NEM1	néoplasie endocrinienne multiple 1.
NFPA	adénome hypophysaire non fonctionnel.
NPV	noyaux paraventriculaires.
NSO	noyaux supraoptiques.
OMS	Organisation Mondiale de la santé.
PPNAD	maladie corticosurréaliennes nodulaire pigmentée primaire.
PRKAR1A	gène de la sous-unité régulatrice R1A de la protéine kinase A.
PRL	Prolactine.
TDM	Tomodensitométrie.
TSH	Thyroid stimulating hormone (hormone stimulant la thyroïde.).

Aménorrhée primaire : correspond à l'absence de règles à l'âge de 15 ans chez des patientes qui ont une croissance normale et des caractères sexuels secondaires. Cependant, l'absence de tout développement mammaire à l'âge de 13 ans doit inciter à rechercher une aménorrhée primaire.

Aménorrhée secondaire : est l'absence de règles pendant ≥ 6 mois ou pour la durée de 3 cycles après l'établissement de cycles menstruels réguliers. Cependant, les patientes qui ont des cycles précédemment réguliers sont évalués à la recherche d'une aménorrhée secondaire si les règles ont été absentes pendant ≥ 3 mois, et les patientes qui ont des cycles précédemment irréguliers sont évalués à la recherche d'une aménorrhée secondaire si les règles ont été absentes pendant ≥ 6 mois.

Aménorrhée : (l'absence de menstruation) peut être primaire ou secondaire.

Gynécomastie : Développement anormal des glandes mammaires chez l'homme.

Hyperprolactinémie : Affection caractérisée par une augmentation du taux sanguin de prolactine (hormone sécrétée par l'antéhypophyse et ayant un rôle dans la production de lait chez la femme ainsi que dans la reproduction et la croissance).

Insuffisance gonadotrope : est à l'origine d'un dysfonctionnement des interactions hormonales entre l'hypothalamus ou l'hypophyse et les gonades (ovaires ou testicules). Ces organes sont contrôlés par l'hypophyse via des hormones gonadotrophines dénommées FSH et LH qui dépendent elles-mêmes d'une hormone hypothalamique appelée GnRH.

La baisse de la libido : est une diminution du désir sexuel.



Introduction

Introduction

L'hypophyse est souvent appelée chef d'orchestre, commandant de nombreuses fonctions complexes, émanant des glandes endocrines, comprenant les glandes surrénales et la thyroïde. L'hypophyse est située à la base du cerveau, dans la selle turcique et pèse moins d'un gramme environ 0,6 g (**Asa, 2002**), mesurant habituellement **7 à 8 mm** de diamètre

L'hypophyse joue un rôle important dans l'homéostasie et ses désordres peuvent entraîner une dysfonction endocrinienne. Un diagnostic clinique définitif peut être retardé ou resté insaisissable, donc cela peut être la cause de la mort des patients. Plus précisément des adénomes hypophysaires, les tumeurs hypophysaires représentent **10 à 20%** de tous les néoplasmes intracrâniens (**Terada et al., 1995**).

Les causes qui favorisent le développement des adénomes hypophysaires sont jusqu'à présent indéterminés ou inconnus.

Les adénomes ce sont des tumeurs bénignes, développées aux dépens des cellules antéhypophysaires, dont la gravité réside dans leurs extensions et leurs complications endocriniennes (**Cheour, 2013**).

Les patients atteints des adénomes hypophysaires présentent des symptômes neurologiques, les plus courants, correspondant aux maux de tête et les perturbations visuelles (**Lake et al., 2013**).

D'après, **Freda et al. (1996)** ; **Valassi et al. (2010)**, les adénomes représentent **90%** des lésions Sellar et Suprasellar.

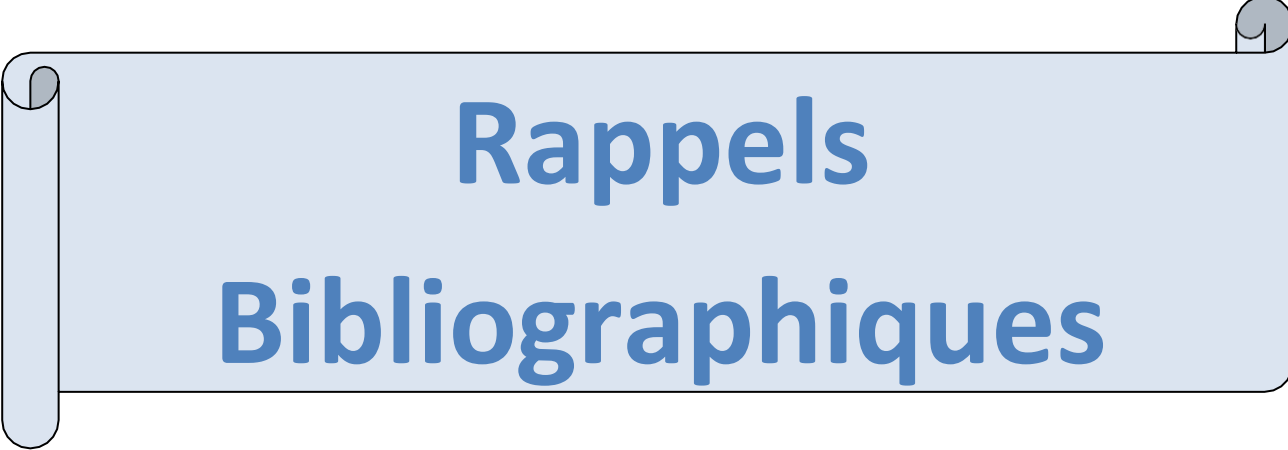
Les adénomes hypophysaires proviennent de l'un des cinq types des cellules, composant l'adénohypophyse et comprennent les adénomes lactotrophes, gonadotrophes, somatotrophes, corticotrophes et des thyrotrophes. Les prolactinomes sont les plus courants, représentant **40 à 57%**, suivis des adénomes non fonctionnels ou silencieux, correspondant à **28-37%**(**Lake et al., 2013**).

Les adénomes peuvent également être divisés selon leur taille : les microadénomes, qui mesurent moins de 10 mm, et les macroadénomes, qui mesurent 10 mm ou plus. Cependant, les études ont indiqué que les symptômes ne sont pas corrélés ou associés à la taille de la tumeur (**Lake et al., 2013**).

L'hyperprolactinémie est actuellement la plus distinguée, représentant la moitié des adénomes hypophysaires, elle peut induire une oligoménorrhée, une aménorrhée ou une infertilité, ainsi

que la galactorrhée. Ensuite viennent les adénomes non fonctionnels et les adénomes à hormone de croissance (**GH**), provoquant une acromégalie d'environ **11-13%** et des adénomes sécrétant l'**ACTH**, entraînant une maladie de **Cushing**, marquant **1-2%**. En effet, les adénomes qui sécrètent **LH**, **FSH** ou **TSH** sont rares (**Fernandez *et al.*, 2010 ; Famini *et al.*, 2011**).

L'objectif de notre travail est d'effectuer une étude rétrospective sur les différents types des adénomes hypophysaires et de rechercher leurs effets sur la reproduction, c'est à dire leur retentissement sur la fonction gonadotrope, chez les patients des deux sexes (femmes et hommes), et d'examiner leur bilan endocrinien, mettant en évidence l'hyposécrétion et ou l'hypersécrétion hormonale. Egalement, effectuer une observation sous microscope photonique des fragments d'adénomes, obtenus après une étude immunohistochimique.



Rappels
Bibliographiques

I-Rappels anatomo- physiologique de l'hypophyse

1-Complexe Hypothalamo-Hypophysaire

Le complexe hypothalamo-hypophysaire représente le chef d'orchestre du système endocrinien sur la plan physiologique, puisque la majorité des glandes et cellules endocrines ont une régulation dépendante de ce complexe (**Idelman et Verdeti, 2008**).

En effet, la plupart des glandes endocrines sont sous contrôle antéhypophysaire : thyroïde, surrénales, glandes mammaires, ovaires et testicules. L'antéhypophyse est elle même sous contrôle hypothalamique (**Fig.01**). Seules les glandes parathyroïdes et le pancréas endocrine semblent être indépendants de l'antéhypophyse (**Moussard et al., 2005**).

2-Origine embryologique de l'hypophyse :

Formation de l'hypophyse : cette glande endocrine est formée par le rapprochement de deux évagination : la poche de Rathke, évagination du stomodeum à la fin de la quatrième semaine et l'infundibulum, évagination du plancher du diencephale formée à la cinquième semaine (**Geringon, 1992**)

L'hypophyse a une double origine embryologique puisqu'elle va dériver à la fois du neuroépithélium (plancher du diencephale) et de l'ectoderme (de l'ectoderme stomodéal=> stomodeum= précurseur de la bouche).

L'hypophyse a pour origines embryologiques :

- une partie nerveuse issue d'une invagination du diencephale qui donnera la post-hypophyse ou neurohypophyse
- une partie glandulaire/endocrine issue de l'invagination ectodermique de l'épithélium oral de la bouche primitive (stomodeum) qui donnera l'adénohypophyse ou antéhypophyse.

(**Guimiot, 2018**).

3-Anatomie de l'hypophyse :

Le complexe hypothalamo-hypophysaire est situé à la base du cerveau. L'hypothalamus est un ensemble de noyaux situé à l'étage inférieur et ventral du diencephale. L'hypophyse appelée aussi glande pituitaire est une glande ovoïde de **1,2 à 1,4 cm** appendue à la base du cerveau, au niveau de la selle turcique, petite fossette, creusée dans le corps du sphénoïde, incomplètement fermée par un diaphragme méningé. Elle est constituée de deux

parties distinctes qui diffèrent par leurs origines embryologiques, leurs structures et leurs fonctions.

L'hypophyse intrasellaire est située dans la selle turcique, dépression de l'os sphénoïde, mesurant **1 cm**, pesant **0,4 à 0,9 g** chez l'adulte.

Elle est fermée vers le haut par le diaphragme stellaire, feuillet dure-mérien, percé d'un orifice laissant passer la tige hypophysaire qui rattache l'hypophyse intrasellaire à l'hypothalamus. L'hypophyse est en rapport vers le bas avec le sinus sphénoïdal et latéralement avec les deux sinus caverneux. L'hypophyse est subdivisée en deux parties :

- **antéhypophyse** ou **adénohypophyse** est formée par le lobe antérieur, le lobe intermédiaire et le lobe infundibulo-tubéral ou pars tuberalis(**Fig.1**). Le lobe antérieur constitue l'extrémité distale dilatée de l'antéhypophyse (**Habchi, 2011**).

-**adénohypophyse** c'est une glande endocrine de type réticulée, qui représente **80%** du poids de l'hypophyse, celle-ci comporte trois parties : (lobe antérieur le plus volumineux,, lobe cystique ou lobe intermédiaire séparé du précédent par les vestiges de la fente pituitaire, et lobe tubérale qui entoure d'une mince gaine, remontant plus haut en avant qu'en arrière, la tige infundibulaire), glandulaire synthétisant les hormones antéhypophysaires ;elle est reliée à l'hypothalamus par un réseau vasculaire.

- **posthypophyse** ou **neurohypophyse** : elle est en continuité directe avec les noyaux hypothalamiques, est constituée par l'éminence médiane, la tige pituitaire et le lobe postérieur. L'éminence médiane provient de la fusion des parois de l'hypothalamus à la partie inférieure du troisième ventricule cérébral et se prolonge par la tige pituitaire dont l'extrémité inférieure dilatée constitue le lobe postérieur.

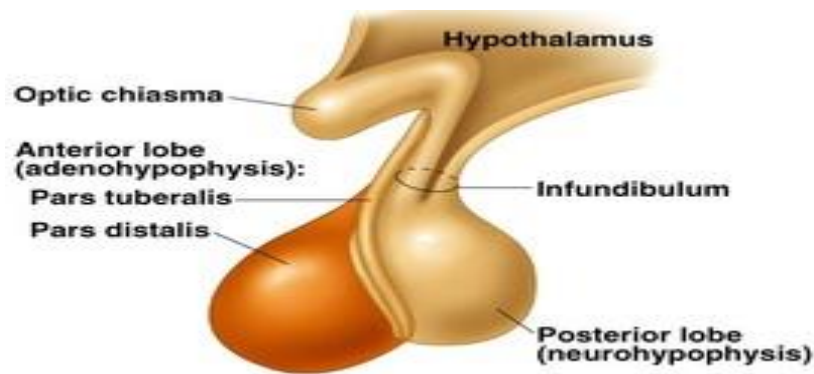


Figure 01 : anatomie de l'hypophyse (2021).

4- Vascularisation :

La vascularisation de l'hypophyse est assurée directement par les artères hypophysaires supérieures et inférieures, branches de la carotide interne et par le système porte artériel hypothalamo-hypophysaire, base. (Trouillas et Catala, C, ,2007) nt

Les artères hypophysaires supérieur et inférieur fournissent du sang à la glande pituitaire (Fi .02) L'artère hypophysaire rejoint un lit capillaire en l'hypothalamus inférieur; où l'hypothalamus les hormones sont ensuite secrétées dans les capillaires sanguins. (Hadley, 1996).

Les capillaires rejoignant les veines portes hypothalamo hypophysaire (Dietrich *et al.*, 1995). Les veines portes servent comme connexion entre les lits vasculaires, finalement les veines portes se ramifient ensuite en un réseau capillaire dans la pars distalis (Bergland et page et al., 1979).

Les hormones de l'adénohypophyse sont libérées dans le lit capillaire. ce sang coule dans la circulation systémique et les hormones sont transportées vers leurs tissus cibles, une partie du sang adénohypophysaire peut-être dérivée vers le neurohypophyse qui fournira une rétroaction à l'hypothalamus.

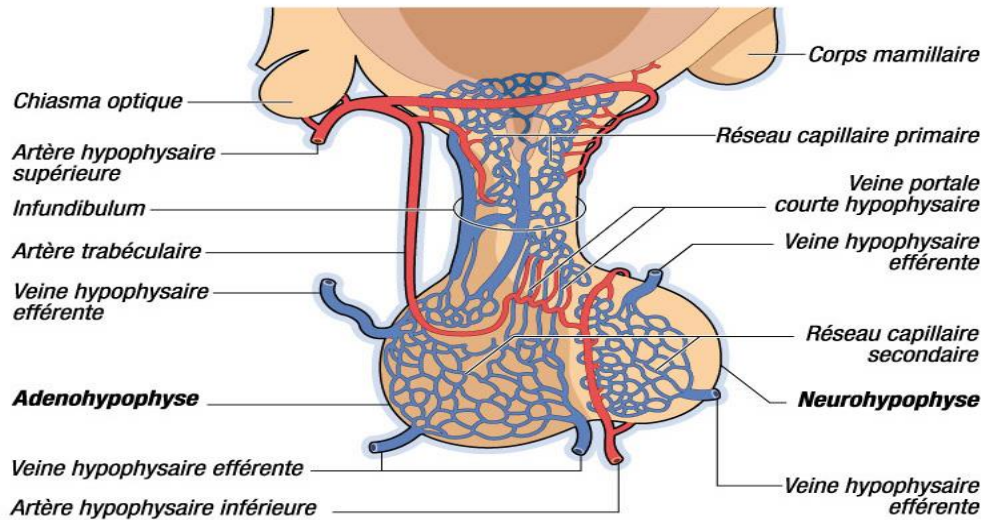


Figure 02 : anatomie et histologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire (2016).

4-2-Innervation

Des noyaux hypothalamiques tels que ceux du tuber, des noyaux supraoptique (NSO) et des noyaux paraventriculaire (NPV) partent les axones des neurones, en direction de la neurohypophyse. Les axones provenant des noyaux du tuber et supraoptiques se terminent au contact des capillaires du premier réseau du système porte hypophysaire. Les axones provenant des NSO et NPV cheminent à travers la tige infundibulaire pour se terminer au contact des capillaires de la neurohypophyse.

5-Histophysiologie de l'hypophyse :

5-1-Posthypophyse

- 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) (Fig.4). Ces axones véhiculent le long de la

tige pituitaire, sous forme de grains de neurosécrétion, la vasopressine (hormone anti-diurétique ou **ADH**) et l'ocytocine, synthétisées au niveau des corps cellulaires de neurones hypothalamiques et emmagasinées dans des dilatations axonales ou corps deHerring, jusqu'aux capillaires de la partie distale où elles sont stockées puis sécrétées.

- La posthypophyse apparaît donc comme « un organe de concentration » des peptides provenant des noyaux magnocellulaires de l'hypothalamus et 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**).

5-2-Lobe intermédiaire :

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

5-3- Antéhypophyse

5-3-1-Histologie

Le lobe antérieur est la partie la plus développée de l'hypophyse (**70 %** de l'hypophyse).(**Fig. 3**).

Il est entouré d'une fine capsule conjonctive qui envoie de fines travées à l'intérieur du parenchyme. Celui-ci est formé d'épais cordons anastomosés de cellules épithéliales glandulaires, richement vascularisés par des capillaires fenêtrés. Les cordons reposent sur une lame basale et forment par endroits des amas arrondis pseudo-acineux.

Les cellules épithéliales des cordons ont un noyau arrondi contenant **1 à 2** nucléoles, leur cytoplasme est granulaire témoignant de l'activité endocrine.

L'identification des types cellulaires de l'antéhypophyse a évolué avec l'avènement de nouvelles techniques. En effet, les colorations usuelles telles qu'à l'hématoxyline-éosine ou à l'azan permettent uniquement de distinguer trois types de cellules selon les caractéristiques physico-chimiques et tinctoriales de leurs grains de sécrétion :

- **Cellules acidophiles**, à cytoplasme rouge, sécrètent l'hormone de croissance **GH** ou la prolactine.
- **Cellules basophiles** à cytoplasme bleu, responsables de la sécrétion de la **TSH** ou hormone thyroïdienne, des gonadotrophines (**LH** et **FSH**) ou de l'hormone corticotrope (**ACTH**).
- **Cellules chromophobes** à cytoplasme clair semblent être, chez l'homme en tout cas, des cellules indifférenciées ou dégranulées(**Fig.4**). 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.

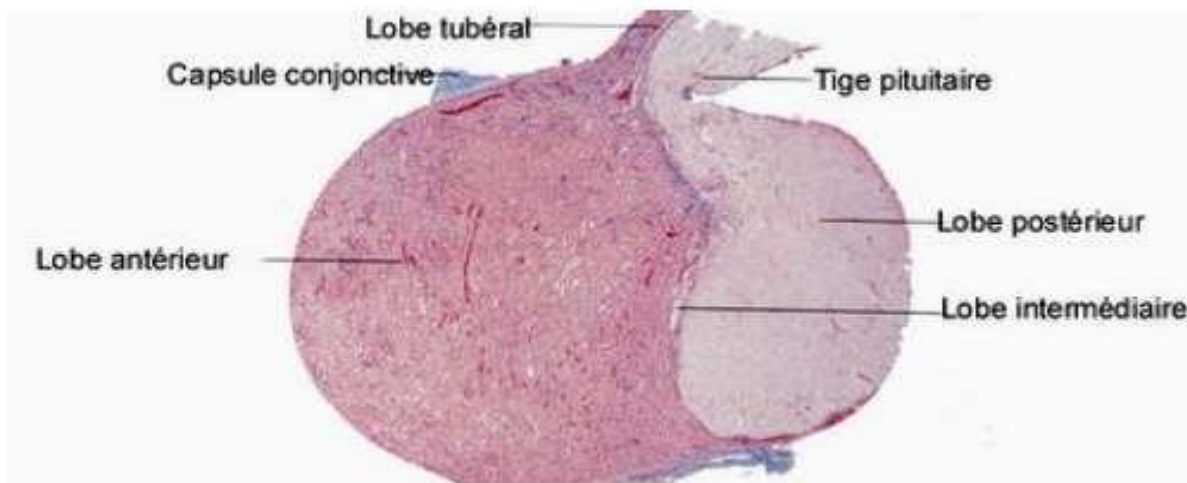


Figure 03 : Coupe transversale de l'hypophyse (Kühnel, 1995).

L'immunohistochimie est la méthode de choix pour identifier un type cellulaire déterminé grâce à l'utilisation d'un anticorps dirigé contre l'hormone d'intérêt. Cette méthode a permis de préciser la densité et la localisation de chaque variété de cellules endocrines et de démontrer la capacité de l'élaboration de deux hormones par une même cellule endocrine. Par ailleurs, les observations des coupes d'hypophyse en microscopie électronique ont permis, sur la base de la forme et des contours des cellules, de l'aspect des grains de sécrétion et de l'équipement en organites, d'identifier cinq types cellulaires (**Trouillas et Auger, 2007**) :

- Les cellules somatotropes sécrétant l'hormone de croissance **GH**

- Les cellules mammotropes ou lactotropes sécrétant la **prolactine**
- Les cellules cortico-mélano-lipotropes sécrétant l'**ACTH**
- Les cellules thyrotropes sécrétant la **TSH**.
- Les cellules gonadotropes sécrétant la **LH** et la **FSH**.

A côté de ces cellules endocrines, on décrit les cellules folliculo-stellaires disséminées entre les cordons épithéliaux et ayant un rôle probablement de soutien, de phagocytose, de régénération et de sécrétion (**Trouillas et Auger, 2007**).

La localisation des cellules endocrines au niveau de l'antéhypophyse est caractéristique, les parties latérales de l'antéhypophyse contiennent de nombreuses cellules somatotropes alors que les cellules corticotropes sont concentrées à la partie antéro-médiane de la glande (**Trouillas *et al.*, 1995 ; Stevens et Lowe, 1997**). Les cellules thyrotropes sont regroupées en avant. Les cellules lactotropes et gonadotropes sont disséminées dans l'ensemble de la glande et se mêlent aux autres types cellulaires (**Trouillas *et al.*, 1995 ; Stevens et Lowe, 1997**).

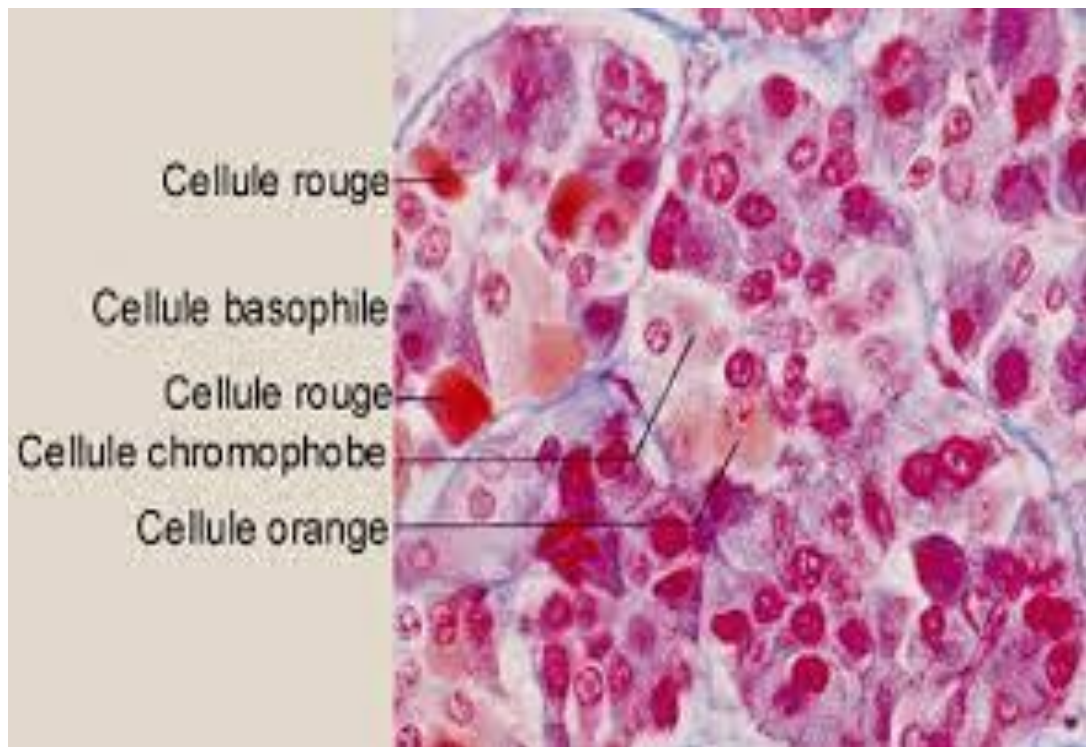


Figure 04 : coloration des cellules du lobe antérieur de l'hypophyse (2011).

6-Physiologie de l'hypophyse :

L'hypophyse se compose de deux parties: l'hypophyse antérieure et postérieure.

L'hypophyse antérieure reçoit des signaux hormonaux stimulants ou inhibiteurs de l'hypothalamus (Smith et Yolanda, 2019).

Il produit à son tour d'autres hormones stimulantes ou tropiques à sécréter dans la circulation systémique. Ceux-ci exercent ensuite leurs effets sur divers tissus cibles, tels que le cortex surrénal et la médullaire, la thyroïde, les parathyroïdes et les gonades. Il est important de noter que la plupart de ces hormones ne produisent pas directement l'effet physiologique final requis par le corps.

Ils stimulent plutôt les organes responsables de la fonction finale et modulent l'activité corporelle en fonction des circonstances dans lesquelles il agit. Les exceptions sont l'hormone de croissance et la prolactine.

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 comme l'ovaire et les 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** (adenocorticotropic hormone) ou corticostimuline qui stimule la sécrétion des corticoïdes par le cortex surrénal ;
- La **TSH** (Thyroid-Stimulating Hormone) ou thyroïdostimuline 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**).

L'hypophyse postérieure ne produit pas d'hormones. Il stocke et sécrète des hormones produites dans l'hypothalamus et lui a été transmise via les vaisseaux de portail qui relient les deux glandes.

La post-hypophyse ou neurohypophyse. 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 hypophysaires qui sont sécrétées par l'hypophyse postérieure qui est constituée des prolongements axoniques des neurones hypothalamiques comprennent:

Hormone antidiurétique (ADH), également connue sous le nom de vasopressine (**VP**) ocytocine (**OXT**) (**Smith, Yolanda. 2019**), 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**).

II. Pathologies hypophysaires :

1- Adénomes hypophysaires :

1- Définition :

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs neuroendocrines, le plus souvent bénignes, se développant à partir des cellules endocrines adénohypophysaires (**Fig.6**), à prolifération clonale, localisé dans la selle turcique ou en situation ectopique (sinus sphénoïdale, cavité nasale, suprasellaire ...)(**Kujas, 2007**). Elles représentent environ **15%** des tumeurs intracrâniennes (**Melmed, 2003**).

2-Épidémiologie :

Les adénomes hypophysaires représentent jusqu'à **25 %** des toutes les tumeurs intracrâniennes (**Asa, 1998**). Ils sont présents dans environ **16,9 %** de la population générale (**Ezzat et al., 2004**). Leur prévalence augmente avec l'avancée d'âge; les deux sexes sont également touchés.

Les adénomes producteurs de **PRL** constituent le type d'adénome hypophysaire le plus fréquemment rencontré. Un tiers ne sont pas associés avec des syndromes hypersécrétoires ; de ceux-ci, le produisent mais ne sécrètent pas les gonadotrophines **FSH** et/ou **LH**.

Les adénomes producteurs de **GH** ou d'**ACTH** représentent chacun **10 % à 15 %** des adénomes hypophysaires, et les adénomes producteurs de **TSH** sont rares. Les carcinomes sont extrêmement rares en raison de la définition très restrictive exigeante des distances métastases. Plus de **100** cas ont été signalés.

Ils peuvent survenir à tout âge et il n'existe pas de préjugé sexiste. La plupart des carcinomes sont des lésions fonctionnelles avec une représentation disproportionnée de carcinomes producteurs d'**ACTH** et de **PRL** par rapport aux adénomes.

3-Classification :

Les adénomes hypophysaires sont répartis selon **3** critères d'après la classification radiologique de **Hardy (1970)** :

-Volume de l'adénome :

o < 3 mm : picroadénome

o < 10 mm : microadénome

o > 10 mm : macroadénome (**Harzallah L et al, 2006**)

-Expansion sellaire ou non.

Envahissement de la dure-mère qui tapisse le plancher sellaire

Ils sont classés en fonction de la taille ou de la cellule d'origine. L'adénome hypophysaire peut être décrit comme un microadénome, un macroadénome et des tumeurs géantes en fonction de la taille. Le microadénome est une tumeur de moins de 10 mm, tandis que le macroadénome décrit une tumeur de plus de 10 mm. Les tumeurs hypophysaires géantes mesurent plus de 40 mm. Il existe des adénomes hypophysaires fonctionnels dans lesquels le type cellulaire qui les compose provoque une sécrétion accrue d'une ou plusieurs hormones de l'hypophyse antérieure. Alternativement, il existe des adénomes non fonctionnels qui ne sécrètent pas des hormones, mais ils peuvent potentiellement comprimer les zones environnantes de l'hypophyse antérieure, entraînant des carences hormonales

En fonction de leur taille et de leur caractère fonctionnel, c'est à dire sécrétant ou non, les adénomes hypophysaires peuvent être révélés par trois grands syndromes associés ou non :

-Un syndrome tumoral, lié au volume tumoral et la compression des structures adjacentes de l'hypophyse : troubles visuels, céphalées, syndrome caverneux,

-Un syndrome d'hypersécrétion hormonale.

-Un syndrome d'insuffisance antéhypophysaire, portant généralement sur toutes les hormones hypophysaires (panhypopituitarisme) et secondaire à la compression de l'hypophyse normale. La découverte d'un adénome hypophysaire peut aussi être fortuite lors de la réalisation d'une imagerie cérébrale pour une autre raison, ou présymptomatique, lors de la réalisation d'une imagerie cérébrale pour le dépistage précoce dans les formes familiales, héréditaires d'adénomes hypophysaires. Par ordre de fréquence on trouve :

3-1-Adénomes lactotropes :

Les adénomes lactotropes sont les tumeurs sécrétoires les plus fréquentes, représentant **60 %** de l'ensemble des adénomes (**Fig .5**). Les microprolactinomes sont généralement stables et à croissance lente, et une croissance continue après le diagnostic se produit dans moins de **15 %** des cas .Les adénomes lactotropes sont idéalement gérés avec des agonistes de la dopamine. Les agonistes de la dopamine peuvent réduire les taux de prolactine et rétrécir les tumeurs ; cependant, ils ont des effets secondaires et **15 %** des patients ne sont pas sensibles à ces médicaments. Des cibles supplémentaires sont donc nécessaires pour améliorer le traitement des adénomes lactotropes.

Ils sont responsables d'une hypersécrétion de prolactine **PRL**, entraînant une galactorrhée, une aménorrhée et une infertilité ;

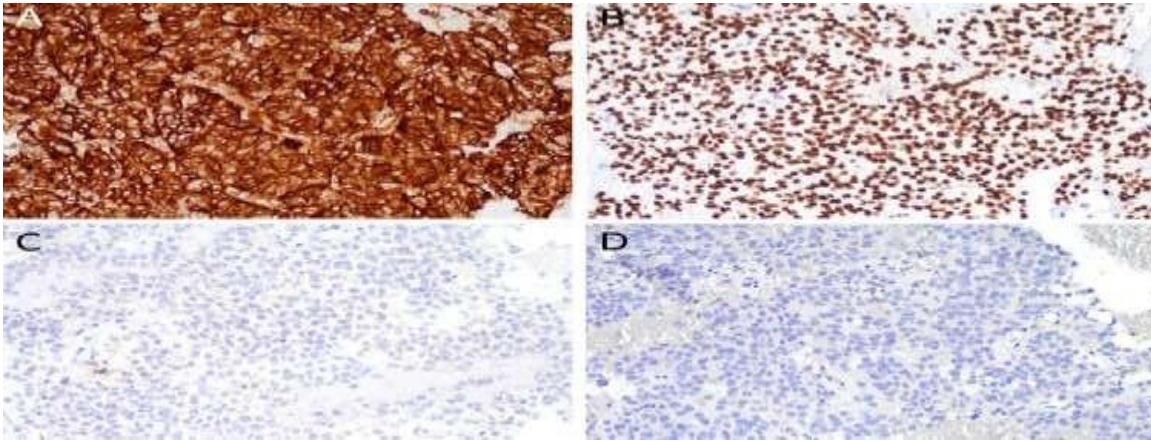


Figure 05 : Caractéristiques histopathologiques d'un adénome lactotropes A) La tumeur exprime fortement la prolactine. (B) Les noyaux des cellules tumorales sont fortement positifs pour PIT1, un facteur de transcription présent chez les lactotrophes, les somatotrophes et les thyrotrophes. (C) La grande majorité des cellules tumorales sont négatives pour SF1, un facteur de transcription trouvé dans les gonadotrophes. (D) Les cellules tumorales sont négatives pour le TPIT, un facteur de transcription présent chez les corticotrophes. Grossissements, $\times 200$. (Javanbakht, et Zanazzi, 2021).

3-2-Adénomes non sécrétants :

Les adénomes non sécrétants représentent **20 à 35 %** des adénomes hypophysaires, provenant de différentes cellules, sécrétant des hormones. Beaucoup d'entre eux sont des adénomes gonadotropes, et certains présentent une différenciation somatotrope, corticotrope, thyrotrope ou lactotropes. Dans des études plus anciennes, le diagnostic d'adénomes non fonctionnels reposait principalement sur les résultats normaux de la sécrétion hormonale plutôt que sur les résultats de la coloration immunohistochimique. Cependant, avec les classifications des tumeurs hypophysaires récemment mises à jour, le diagnostic des adénomes non fonctionnels est posé en fonction des types de cellules hypophysaires détaillés. Étant donné que des niveaux excessifs d'hormones ne sont pas trouvés dans le sang avec des adénomes non sécrétants, ils peuvent ne pas être détectés pendant des années chez les patients et sont souvent diagnostiqués de manière fortuite. Bien que majoritairement bénignes, certaines tumeurs hypophysaires invasives nécessitent une radiothérapie adjuvante après la chirurgie, entraînant souvent une insuffisance hypophysaire et un risque de récurrence. Dans un effort pour aider au développement de méthodes de traitement supplémentaires, nous résumons ici les signatures moléculaires des adénomes non sécrétants.

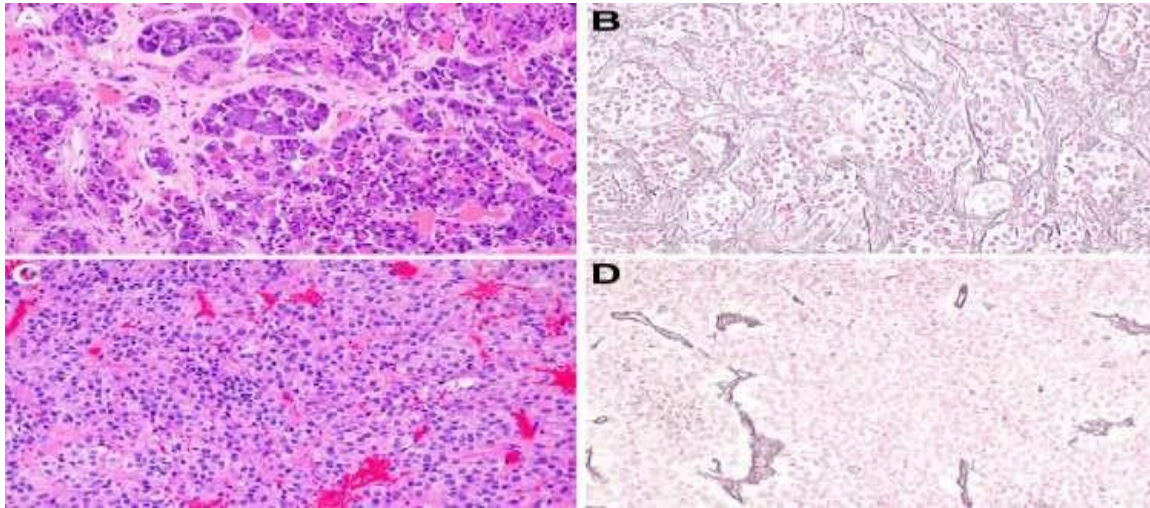


Figure 06 : Caractéristiques histologiques d'une adénohypophyse normale et d'un adénome hypophysaire (A) Une section colorée à l'hématoxyline et à l'éosine de l'hypophyse antérieure normale montre des nids avec des acidophiles, des basophiles et des chromophobes. (B) Une tache spéciale de réticuline met en évidence le tissu conjonctif abondant qui entoure les nids de cellules endocrines. (C) Une section représentative colorée à l'hématoxyline et à l'éosine montre un néoplasme disposé en feuilles de taille variable et en nids de cellules légèrement pléomorphes avec un cytoplasme amphophile, des noyaux ronds à ovales et une chromatine pointillée. (D) Le réseau de tissu conjonctif réticuline est presque absent dans l'adénome hypophysaire. Grossissements, $\times 200$. (Javanbakht et Zanazzi, 2021).

3-3- les adénomes somatotropes (20%), responsable d'une hypersécrétion d'hormone de croissance ou growth hormone (GH), qui entraîne un gigantisme chez l'enfant et une acromégalie chez l'adulte, responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire

3-4- les adénomes corticotropes (10%) entraînent une hypersécrétion d'ACTH (adrénocorticotrophine), responsables d'un hypercorticisme (**Maladie de Cushing**)

3-5- les adénomes gonadotropes (6 - 8%), représentent actuellement la majorité des adénomes non fonctionnels. Leur diagnostic biologique est relativement difficile à établir chez la femme, puisqu'ils se manifestent dans la période péri ménopausique, et sont par ailleurs plus fréquents chez l'homme. Il n'existe donc pas de symptomatologie clinique et/ou biologique particulières, si ce n'est une insuffisance hypophysaire plus ou moins complète, de telle sorte que ces adénomes s'expriment lorsque leur volume est tel qu'il entraîne une atteinte ophtalmologique de type campimétrique par compression du chiasma. De ce fait, il s'agit

donc le plus souvent de macroadénomes invasifs. La vascularisation y est plus développée que dans les autres types d'adénomes. L'architecture la plus fréquemment rencontrée est de type trabéculaire avec de nombreuses images de pseudopalissades périvasculaires. Ces aspects diffèrent néanmoins des pseudopalissades des adénomes corticotropes silencieux, dans la mesure où les cellules sont beaucoup plus étroites, d'aspect effilé. Les cytoplasmes sont optiquement vides, ou rétractés, chromophobes. Les noyaux sont arrondis ou ovalaires, dépourvus de nucléole. Certains de ces adénomes comportent des cellules plus polyédriques, au cytoplasme acidophile et au noyau central irrégulier : il s'agit souvent d'une transformation de type oncocytaire (Niveiro *et al.*, 2004). Malgré le fait qu'il s'agit de macroadénomes invasifs, le marqueur de prolifération est inférieur à 3 %, car il s'agit d'un processus d'évolution lente. Comme par ailleurs il est dépourvu de symptomatologie clinique et/ou biologique, son diagnostic n'intervient que tardivement. Les tests immunohistochimiques sont le plus souvent positifs pour les hormones gonadotropes, en premier lieu, la **FSH**.

Sécrétant **FSH**, **LH** ou la sous-unité α , ces hormones « gonadotrophines », glycoprotidiques étant composées de 2 sous-unités α et β .

3-6- les adénomes thyroïdiques (1%) sont responsables d'une hypersécrétion de **TSH** (Thyroid Stimulating Hormone), entraînant une hyperthyroïdie. Les formes agressives appelées carcinomes hypophysaires sont rares. Leur symptomatologie d'hyperthyroïdie diffère peu de celle de la maladie de Graves à l'exception de l'exophtalmie. Il s'agit le plus souvent d'un macroadénome. La **TSH** est élevée avec une augmentation de la **T3** et de la **T4**. Ces modifications peuvent s'accompagner d'une augmentation de la prolactine et de l'hormone somatotrope, ce qui permet d'évoquer une possible cosécrétion qui doit être recherchée (Kujas, 2007).

3-7- les adénomes mixtes (1%)(le plus retrouvé étant GH/Prolactine).

.

4-Physiopathologie :

La pathogenèse de l'adénome hypophysaire reste inconnue. La mutation génétique est rarement une caractéristique de l'adénome hypophysaire (Agustsson *et al.*, 2015). Les cas familiaux d'adénomes hypophysaires représentent 5 % de toutes les tumeurs hypophysaires (Vandeva *et al.*, 2010). La mutation des gènes suivants jouait un rôle dans le développement des adénomes hypophysaires.

Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (MEN1) : MEN1 est un gène suppresseur de tumeur. La mutation de perte de fonction dans ce gène entraîne la formation de tumeurs dans les glandes parathyroïdes, pancréatiques et pituitaire (**Tichomirowa *et al.*, 2009**).

Néoplasie endocrinienne multiple de type 4 (MEN4) : MEN 4 présente une mutation du gène 1 B de l'inhibiteur de la kinase cycline-dépendante (CDKN1B) présentant des tumeurs hypophysaires, une hyperparathyroïdie, des testicules et des tumeurs neuroendocrines cervicales. (**Pellegata *et al.*, 2006**).

Complexe de Carney (CNC) : dans le complexe de Carney, il existe une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur PRKAR1A entraînant une maladie corticosurrénalienne nodulaire pigmentée primaire (PPNAD), des tumeurs testiculaires, des nodules thyroïdiens, une hyperpigmentation cutanée inégale et une acromégalie (**Stratakis *et al.*, 2001**).

Adénomes hypophysaires isolés familiaux (FIPA) : une mutation de la protéine interagissant avec le récepteur des hydrocarbures aryliques (AIP) est signalée à l'adolescence ou au début de l'âge adulte dans environ **15 %** de tous les FIPA. Ces tumeurs sont généralement agressives et elles sécrètent le plus souvent de l'hormone de croissance provoquant l'acromégalie (**Daly *et al.*, 2009**).

Des anomalies de signalisation cellulaire ont été identifiées dans les tumeurs hypophysaires, mais leur base génétique est inconnue (**Dworakowska et Grossman, 2009**).

III. Pathologies des gonades :

1-Pathologies dues à l'insuffisance gonadotrope :

1-1-Définition de l'hypogonadisme hypogonadotrope:

L'hypogonadisme se définit par une synthèse insuffisante des hormones sexuelles due à une diminution de la sécrétion des gonadotrophines **LH** et **FSH**. Le déficit est dit isolé lorsqu'il est restreint à l'axe gonadotrope. Il s'agit d'un déficit combiné lorsque le déficit est observé dans au moins un des autres axes endocriniens somatotropes, corticotropes ou thyroïdiques (**Roze *et al.*, 2009**).

1-2-Insuffisance gonadotrope :

1-2-1-Clinique :

a- Chez l'homme :

Au cours de l'**IAH** (insuffisance adénohypophysaire), l'atteinte de la sécrétion des gonadotrophines est la plus précoce et la plus constante. Les symptômes liés à l'insuffisance gonadotrope.

Chez l'homme adulte incluent la réduction de la libido, avec insuffisance érectile secondaire, et l'infertilité (**Tableau 2**). Seul un déficit prolongé est responsable d'une diminution de la masse musculaire, d'un accroissement de l'adiposité et d'une diminution de la minéralisation osseuse. À l'examen, la pilosité du visage est réduite et les testicules sont petits et mous ; et l'atrophie testiculaire sont des signes tardifs et rares de l'**IAH** acquise (**El Ansari, 2011**).

b- Chez la femme : en période d'activité génitale sans contraception œstroprogestative, la symptomatologie est dominée par une aménorrhée secondaire et une infertilité. En revanche, les bouffées de chaleur sont moins souvent présentes qu'en cas d'insuffisance ovarienne primitive. Les patientes peuvent aussi se plaindre de frigidité, d'atrophie vulvo-vaginale et d'une dépilation axillopubienne (**Tableau 2**).

Comme chez l'homme, l'hypoœstrogénie chronique peut entraîner une déminéralisation osseuse, exposant à une élévation du risque fracturaire. L'association de l'insuffisance gonadotrope à un déficit corticotrope induit chez la femme un déficit complet en androgènes (**Miller, 2001**).

Tableau.01 : Tableau récapitulatif représentant les signes cliniques et biologiques du déficit gonadotrope acquis à l'âge adulte (**Moreau-Grangé et Kuhn, 2005**).

	Femmes	Hommes
Signes cliniques	Aménorrhée, Oligoménorrhée Infertilité Hypotrophie mammaire Dyspareunie Raréfaction de la pilosité sexuelle	Chute de la libido Dysfonction érectile Infertilité Réduction du volume testiculaire Raréfaction de la pilosité sexuelle Asthénie
Signes biologiques	FSH et œstradiol plasmatiques inférieurs à la normale	LH et testostérone plasmatiques inférieures à la normale

FSH: follicle stimulating hormone; **LH**: luteinizing hormone

Autres signes :

Lorsque le déficit est apparu avant la puberté, au tableau clinique précédent s'associe la présence d'un impubérisme (absence de puberté), ou d'un retard pubertaire, voire d'un retard de croissance si le déficit est associé à un déficit en **GH**.

1-2-2-Biologique :

a- Chez l'homme :

Le diagnostic repose sur la mesure de la testostérone et des gonadotrophines plasmatiques. Le déficit gonadotrope sera confirmé par l'association d'un abaissement de la testostéronémie sans élévation des taux de **LH** et plus particulièrement de **FSH** (**Moreau-Grangé et Kuhn , 2014**).

b- Chez la femme :

Les concentrations d'œstradiol plasmatique sont normales ou basses (à des taux similaires à la phase folliculaire), sans élévation de celles des gonadotrophines. Après la ménopause, le diagnostic peut être aisément établi sur la mesure des taux de **FSH** et de **LH** qui sont inférieurs aux valeurs physiologiquement élevées à cette période de la vie.

c- Dans les deux sexes :

Une hyperprolactinémie peut être à l'origine d'une insuffisance gonadotrope fonctionnelle. Il est donc nécessaire de la rechercher et de la corriger si elle est présente avant d'affirmer l'existence d'un déficit gonadotrope par processus lésionnel. Les tests dynamiques d'exploration de la fonction gonadotrope, comme le test à la gonadotrophin-releasing hormone (**GnRH**), qui permettent en théorie de préciser l'existence d'une **IAH** latente ou partielle et d'apporter une information sur le niveau lésionnel (hypothalamique ou hypophysaire), ne sont actuellement que peu utilisés. Leur interprétation est en effet délicate et leur réalisation non dénuée de danger en cas d'adénome hypophysaire. L'injection d'une dose pharmacologique de **GnRH** synthétique a en effet été rendue responsable de la survenue de nécrose aiguë de quelques macroadénomes hypophysaires. (*Lee et al., 2000*).

2-Conséquences ou répercussion des pathologies gonadiques sur les autres fonctions hypophysaires :

2-1-Déficit corticotrope

Signes cliniques	Asthénie Fatigabilité Inappétence Tendance nauséuse Hypotension orthostatique Pâleur
Signes biologiques	Hypoglycémie Hyponatrémie ACTH plasmatique inférieure ou égale à la normale Hypocortisolémie

Tableau 02: Signes cliniques et biologiques du déficit corticotrope. (Moreau-Grangé et Kuhn , 2014).

2-2-Déficit thyroïdienne

Tableau 03: représente les signes cliniques et biologiques du déficit thyroïdienne. (Moreau-Grangé et Kuhn , 2014).

	Enfant	adulte
Signes cliniques	Retard de croissance	Asthénie Constipation Frilosité Sécheresse cutanée Prise de poids
Signes biologiques	TSH inférieure ou égale à la normale T4 libre inférieure à la normale	

2-4Déficit somatotropes

Tableau 04: Signes cliniques et biologiques du déficit somatotrope. (Moreau-Grangé et Kuhn , 2014).

Signes cliniques	-Diminution de la qualité de vie -Une asthénie physique et psychique -Un surpoids -Une baisse des performances physiques et la force musculaires
Signes biologiques	-Hypoglycémie -Déficit en hormone de GH

VI. Prise en charge thérapeutique des adénomes hypophysaires

La prise en charge des adénomes hypophysaires nécessite qu'un endocrinologue et un neurochirurgien et ophtalmologue travaillent en étroite collaboration et développent une approche « individualisée centrée sur le patient ».

1-Traitement des adénomes non fonctionnels

La résection transphénoïdale est recommandée chez les patients présentant des macroadénomes et les scénarios suivants :

- Compression des nerfs optiques ou chiasma à l'imagerie
- Apoplexie hypophysaire avec troubles visuels
- Perte de la fonction endocrinienne
- Croissance significative de la tumeur hypophysaire au fil du temps

Après la chirurgie, il y a généralement une amélioration des symptômes visuels et du dysfonctionnement hormonal chez la plupart des patients. La radiothérapie est à envisager chez les patients présentant une tumeur persistante résiduelle ou récurrente.

Dans les adénomes non fonctionnels qui ne nécessitent pas de prise en charge chirurgicale, un suivi annuel en endocrinologie est important pour évaluer la croissance tumorale et le développement d'un hypopituitarisme. L'**IRM** de la tête est obtenue chaque année pendant trois ans et, si elle est stable, moins fréquemment par la suite (**Ferrante et al., 2006**)

2-Traitement des tumeurs fonctionnelles individuelles

2-1-Adénome sécrétant de la prolactine : l'objectif du traitement est de restaurer la fonction gonadique et de réduire la taille de la tumeur. L'observation avec surveillance périodique des taux de prolactine peut être une option chez les patients asymptomatiques avec un microadénome (**Freda et al., 2011**).

2-1-1-Thérapie médicale

Les agonistes dopaminergiques (**AD**) sont le traitement de première intention des tumeurs sécrétant de la prolactine. L'**AD** pouvait être interrompue après deux ans de traitement si l'**IRM** de la tête ne montrait pas de tumeur visible. La surveillance annuelle des taux sériques

de prolactine est nécessaire chez ces patients car il existe un certain risque de récurrence ou de croissance après l'arrêt de l'AD.

2-1-2-Opération

La chirurgie transphénoïdale est souvent réservée aux tumeurs sécrétant de la prolactine résistantes aux traitements médicaux, aux patientes développant des effets indésirables aux agonistes dopaminergiques et, chez les patientes souhaitant une grossesse avec une taille tumorale supérieure à un centimètre.

2-1-3-Radiothérapie

La radiothérapie est rarement utilisée dans les cas de prolactinomes agressifs, où les interventions chirurgicales fréquentes et la thérapie médicale n'ont pas réussi à contrôler la taille de l'adénome.

2-2-Adénome sécrétant de la GH : l'objectif est de réduire les niveaux d'hormone de croissance à moins de 1 ug/L et d'obtenir des niveaux d'**IGF-1** dans la plage normale ajustée en fonction de l'âge.

2-2-1-Chirurgie : la chirurgie trans-sphénoïdale est le traitement de première intention des tumeurs sécrétant de la **GH**.

2-2-2-Traitement médical : un traitement médical est envisagé chez les patients présentant des taux d'**IGF-1** et de GH constamment élevés trois mois après la chirurgie ou chez les candidats non chirurgicaux atteints de tumeurs invasives (**Colao et al., 2019**).

2-2-3-Radiothérapie : La radiothérapie peut être utilisée en complément chez les patients présentant des taux élevés d'**IGF-1** après la chirurgie, mais il faudra plusieurs années pour être efficace.

2-3-Adénome sécrétant de l'ACTH : l'objectif du traitement est de diminuer rapidement les niveaux de cortisol et de réduire les complications et la mortalité associées.

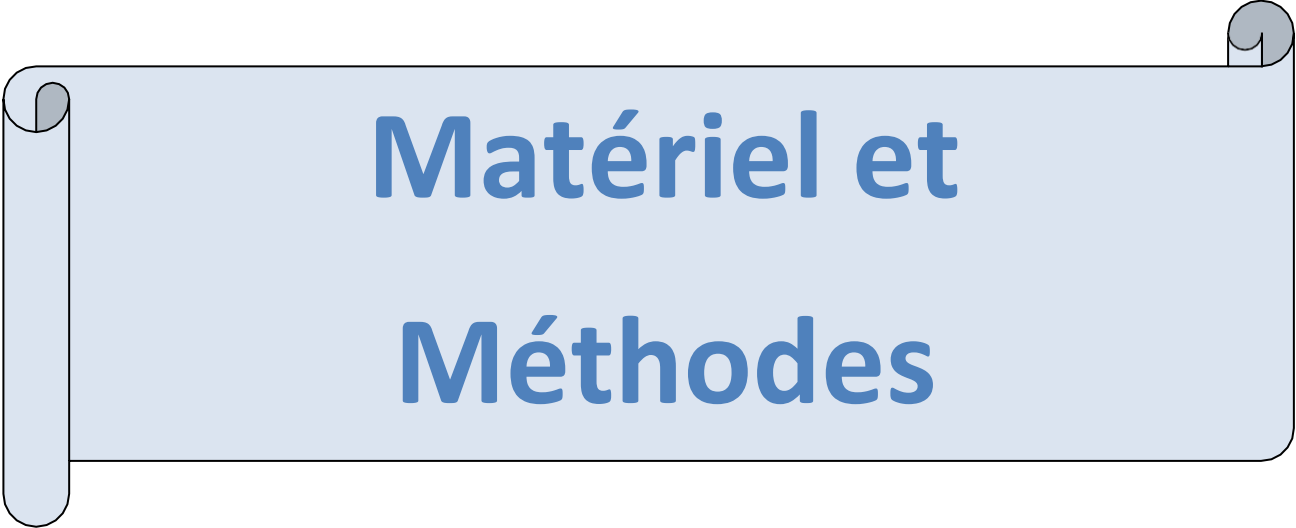
2-3-1-Chirurgie : la chirurgie trans-sphénoïdale est le traitement de première intention de la maladie de Cushing. Le taux de guérison est de **70% à 90%** entre les mains d'un chirurgien expert avec des chirurgies initiales et répétées.

2-3-2-Traitement médical : le traitement principal de la maladie de Cushing (hypercortisolisme dû à des adénomes producteurs d'**ACTH**, qui est la cause d'environ **65 %**

des cas d'hypercortisolisme) est la résection de l'adénome et des traitements médicaux comprenant **DA** (cabergoline) et **SSA** (pasiréotide, pasiréotide **LAR**) sont les médicaments dirigés vers l'hypophyse pour diminuer la sécrétion d'**ACTH**. L'hyperthyroïdie due à des tumeurs sécrétant de la thyroïdostimuline représente **1 %** des tumeurs et est traitée par chirurgie et analogues de la somatostatine si elle n'est pas guérie chirurgicalement (**Moi, 2017**).

2-3-3-Radiothérapie : la radiothérapie sert de complément après une intervention chirurgicale et un traitement médical.

2-4- Adénome sécrétant de la TSH : la chirurgie trans-sphénoïdale est l'option de traitement initiale privilégiée conduisant à une guérison chez **50 % à 90 %** des patients. Il est crucial de contrôler l'hyperthyroïdie avant la chirurgie pour éviter la tempête thyroïdienne. La thyroïdie pré chirurgical est obtenue en utilisant un traitement médical antithyroïdien comme le méthimazole ou le **SSA**. Les patients qui ne sont pas guéris par chirurgie peuvent être traités par **SSA** seul pour diminuer les taux de **TSH** et la taille de la tumeur, ou en association avec une radiothérapie.



Matériel et Méthodes

I- Lieu et type de l'étude:

Nous avons effectué une étude rétrospective, descriptive, réalisée au niveau du bureau d'archives du service d'endocrinologie du Centre Hospitalo-universitaires de Bab El oued, Alger ; Algérie, à partir de février 2022 à juin 2022 les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des malades atteints des adénomes hypophysaires.

II- Populations Etudiée:

Cette étude à porté sur **103** patients atteints des adénomes hypophysaires, chez les deux sexes, c'est-à-dire hommes et femmes, qui avaient une consultation médicale au **CHU Bab El oued**, durant la période allant de **2005** jusqu'à **2021**, regroupant aussi bien les patients (e) atteints des adénomes hypophysaires.

Une fiche clinique à été remplie pour chaque patient(e) à partite de leurs dossiers médicaux et des fiches de suivis. La fiche clinique établie à permis de recueillir des données relatives aux sujets telles que l'âge; le sexe ; numéro de dossier ; diagnostic; examen clinique chez les deux sexes, bilan hormonal : comprenant la fonction gonadotrope, corticotrope, somatotropes ; thyroïdienne. Aussi cette fiche contient des renseignements sur l'imagerie médicale par **TDM** (tomodensitométrie) hypophysaire et **IRM** (imagerie par résonance magnétique) hypothalamo-hypophysaire et l'intervention chirurgical qui contient la date de l'opération et un compte rendu d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'adénome hypophysaire).

1- Facteurs d'exclusion

Nous avons exclus les femmes ménopausées, les patients atteints des adénomes somatotropes, thyroïdienne et les corticotropes et les patients atteints des microadénomes.

2- Facteurs d'inclusion chez les deux sexes

Nous nous sommes basées sur les patients atteints :

- Des adénomes à prolactine
- Des adénomes gonadotropes
- Des adénomes non fonctionnels
- Des adénomes mixtes : PRL-Somatotrope, PRL-Thyroïdienne, PRL-corticotrope

III-Observation des adénomes hypophysaires-

Nous avons observé au microscope photonique des coupes de fragments d'adénomes hypophysaire, réalisées par la technique immunohistochimique au niveau de laboratoires d'anatomie et cytologie pathologiques au chu Bab el oued .

L'intérêt de l'immunocytochimie est basée sur la spécificité de la réaction immune Ag-Ac, permet de détecter des molécules et de visualiser leur localisation dans un tissu et/ou une cellule L'antigène correspondant à la molécule recherchée et l'anticorps est l'immunoglobuline reconnaissant spécifiquement l'Ag. La réaction est visualisée par des marqueurs (fluorochrome, enzymes, métaux ou radioéléments, permis de nous confirmer le diagnostique cytofonctionnel et de préciser le pourcentage des cellules positives avec l'anticorps anti (PRL, FSH, LH, ACTH).

1- Prises de photos

La prise de photos a été effectuée à l'aide de médecin et le technicien, en utilisant le microscope optique et l'appareil photo.

IV - Analyse statistique :

1- Analyses des résultats : Nous avons comparé les données de l'étude en utilisant le test d'Anova One way . Pour les paramètres étudiés comme facteurs pronostiques, nous avons calculé la moyenne et l'écart-type et l'ESM. Pour comparer les variables nous avons utilisé l'analyse de variance par le logiciel Prisme version 9, la valeur 0,05 est considérée comme le seuil statistiquement significatif. Ainsi, les résultats ont été considérés comme significatifs lorsque la probabilité p était inférieure à **5% ($p=0.05$)** et non significatifs lorsque la probabilité p est supérieur a **5 % ($p>0.05$)**. Nous avons utilisé l'Excel pour remplir les tableaux par les donnée des malades et calculer les moyenne et tracés les digrammes en camemberts.

Les résultats descriptifs ont été présentés sous forme de pourcentages et de graphes.



Résultats et Discussion

I- Répartition des adénomes hypophysaires

1- en fonction du sexe :

Notre population d'étude comporte **103** patients, qui se répartissent en **52** femmes ; correspondant à **50.48%** et aussi **51** hommes, représentant **49.51%** ; avec un sexe ratio Femme/Homme qui est de **0.98** (**Tableau 05**).

Tableau 05 : Répartition des patients atteints des adénomes hypophysaires en fonction du sexe.

Sexe	Fréquence relative (%)
Féminin	50.48%
Masculin	49.51%
Total	100%

2- selon l'âge et le sexe :

Les patients ont une moyenne d'âge d'environ **40±14** ans avec des extrêmes de **15** et **80** ans.

Est répartie par chaque adénome par suite :

Tableau 06: Répartition de moyenne d'âge selon les types d'adénomes.

	Femme	homme
Macroadénome prolactine	31.67	39.35
Macroadénome non fonctionnel	37.47	52.58
Macroadénome gonadotropes	43.67	37
Macroadénome mixte	29.4	39.25

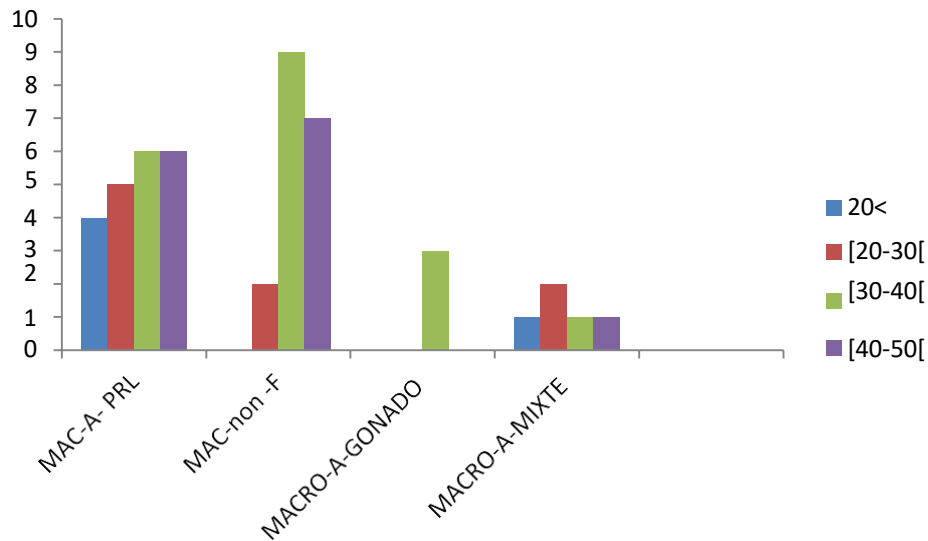


Figure 07: Répartition des adénomes hypophysaire selon l'âge chez les patientes femmes.

La répartition des adénomes hypophysaires selon la tranche d'âge révèle une répartition homogène exceptée pour la tranche d'âge 30-40ans (**Fig.07**).

Nous observons que l'âge moyen des femmes se situe entre **14 ans** et **45 ans** :

Tranche d'âge inférieure à 20ans: cette tranche d'âge concerne 3 patientes atteintes des macroadénomes à prolactine, et aussi une seule patiente atteinte adénome mixte.

Tranche d'âge allant de 20-30 ans : nous avons noté que cette tranche d'âge se limite aux 4 patientes atteintes des macroadénomes à prolactine.

Tranche d'âge allant de 30-40 ans : nous constatons que cette population concerne 9 patientes atteintes d'adénome non fonctionnel, et nous avons enregistré une seule patiente atteinte de macroadénomes mixtes.

Tranche d'âge allant de 40-50 ans: nous remarquons cette tranche d'âges contient 7 patientes atteintes des macroadénomes non fonctionnels, suivi de 6 patientes atteints de macroadénomes à prolactine et 1 patiente atteinte des macroadénomes mixtes.

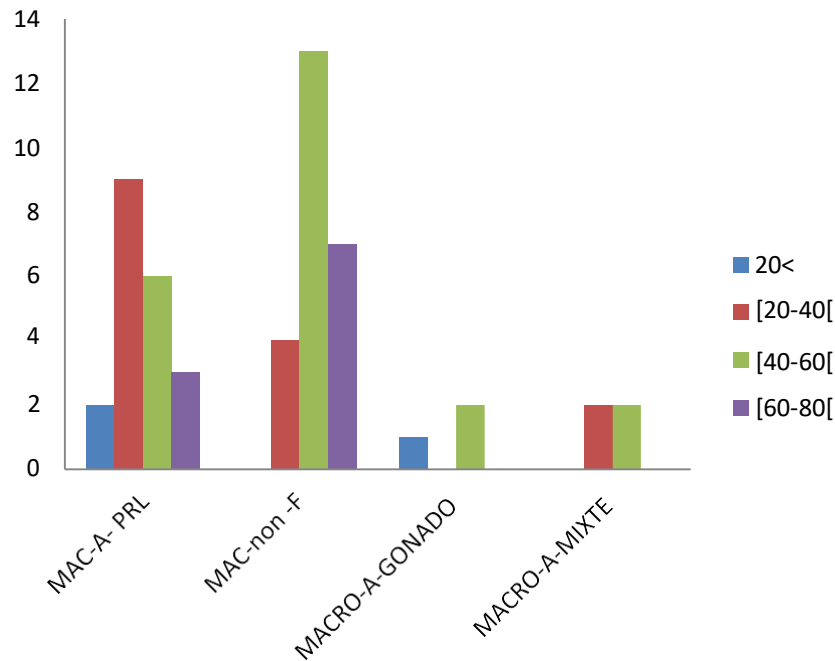


Figure 08 : Répartition des adénomes hypophysaires selon l'âge des patients hommes.

Selon l'âge on constate chez les hommes qui atteints des adénomes(**Fig.08**) :

Tranche d'âge inférieure à 20 ans : cette tranche d'âge contient uniquement **2** patients hommes atteints des macroadénomes à prolactine, notons aussi une raréfaction du nombre de patients atteints des adénomes gonadotropes.

Tranche d'âge allant de 20-40 ans : elle se caractérise par la présence de **9** patients atteints de macroadénomes à prolactine, suivi de **3** patients atteints des macroadénomes non fonctionnel, puis les malades atteints des adénomes mixtes.

Tranche d'âge allant de 40-60 ans : cette partie d'âge renferme **13** malades atteints de macroadénomes non fonctionnel, ensuite ceux atteints des macroadénomes à prolactine, et enfin **2** patients atteints des adénomes gonadotropes et mixtes.

Tranche d'âge allant de 60-80 ans : elle rassemble **7** malades atteints des macroadénomes non fonctionnel et **3** malades atteints des macroadénomes a prolactine.

3- selon les différents types d'adénomes hypophysaires chez les deux sexes:

Notre population d'étude comporte 4 types d'adénome hypophysaire qui sont répartis comme suit :

Type 1 : 42 patients atteints des macroadénomes hypophysaires non fonctionnels correspondant à une fréquence de **40.77%**.

Type 2 : 40 patients atteints des macroadénomes hypophysaires à prolactine, enregistrant une fréquence de **38.83 %**.

Type 3 : 9 patients atteints des macroadénomes hypophysaires mixtes, marquant une fréquence de **8.73%**.

Type 4 : 12 patients atteints des macroadénomes hypophysaires gonadotropes, affichant une fréquence de **11.65%**(Fig.9)

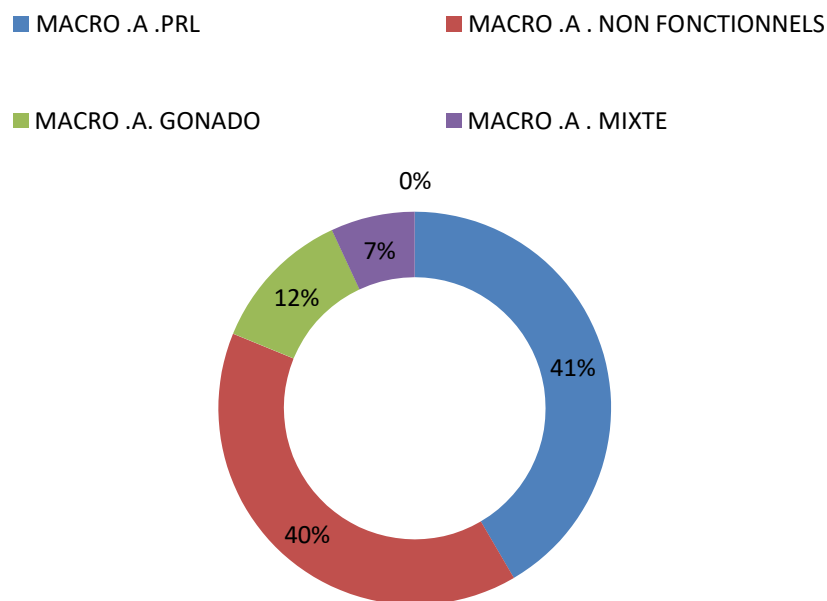


Figure 09: Répartition des adénomes hypophysaires.

3-1- chez la femme

Les macroadénomes hypophysaires à prolactine **40.38%**.

Les macroadénomes hypophysaires non fonctionnels enregistrent **34.61%**.

15.38% gonadotropes représente seulement macroadénomes hypophysaires

Un faible pourcentage de indique **9.61%** les macroadénomes hypophysaires mixte (**Tableau 06**).

3-2- chez l'homme

les macroadénomes hypophysaires correspondant à une fréquence de **37.25%**.

47.05% des patients sont atteints des macroadénomes hypophysaires non fonctionnels.

un pourcentage de **7.84%** représente les macroadénomes hypophysaires gonadotropes.

les macroadénomes hypophysaires mixtes correspondant à **7.84%**.(**tableau 06**)

Tableau 07 : Répartition des adénomes hypophysaire selon le sexe et le type.

	Sexe			
	Masculin		Féminin	
	Effectif	Fréquence %	Effectif	Fréquence%
MACRO .A .PRL	19	37.25	21	40.38
MACRO .A . NON FONCTIONNELS	24	47.05	18	34.61
MACRO .A. GONADO	4	7.84	8	15.38
MACRO .A . MIXTE	4	7.84	5	9.61

4- données radiologique

Nous pouvons classer le type d'adénome hypophysaire selon la taille par les données radiologiques (IRM) et (TDM).

- on distingue dans notre population d'étude que les macroadénomes ; leur taille est supérieure à 10 mm. En effet, nous avons observé une évolution de la tumeur jusqu'à 58mm.

II- Examen biologique :

1-Bilan gonadotropes :

1-1- Taux plasmatiques de LH (mIU/ml) chez les deux sexes atteints des adénomes hypophysaires :

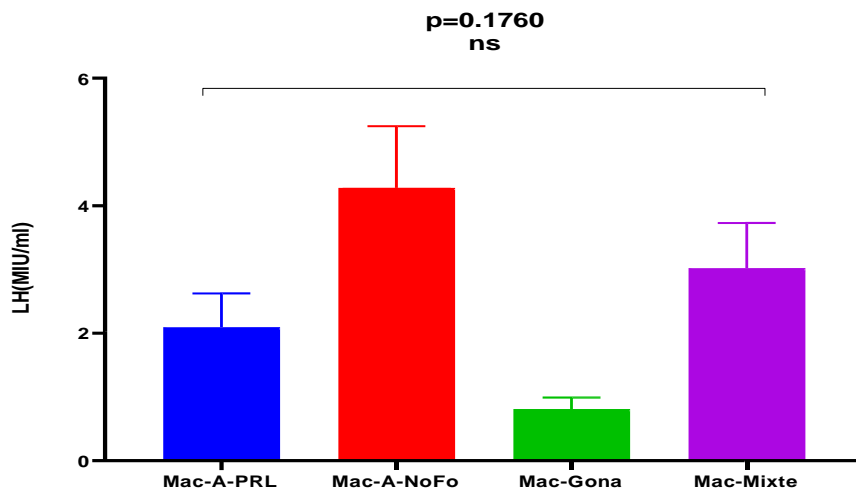


Figure 10: Taux plasmatique de LH chez les patientes femmes.

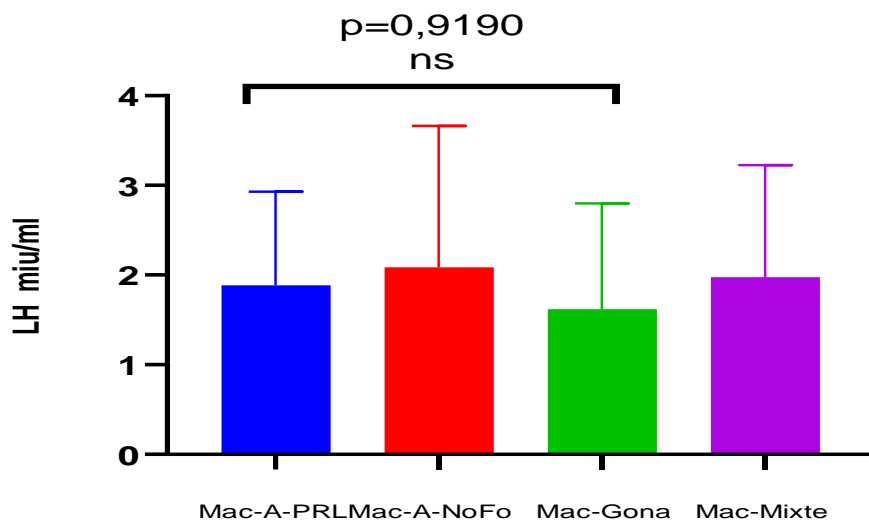


Figure 11 : Taux plasmatique de LH chez les patients hommes.

La figure montre le taux plasmatique de **LH** chez les patients des deux sexes, atteints des macroadénomes non fonctionnels, chez la femme la variation est non significative, elle est de $3,97 \pm 0.7$ MIU/ml. En effet, on s'observe aussi chez l'homme (**Fig .11**), et reste non significative, la valeur est de $2,08 \pm$ MIU/ml. Nous inscrivons également un faible taux plasmatique de **LH** chez les femmes et les hommes atteints des macroadénomes gonadotropes.

1-2- Taux plasmatiques de FSH (mIU/ml) chez les deux sexes atteints des adénomes hypophysaires :

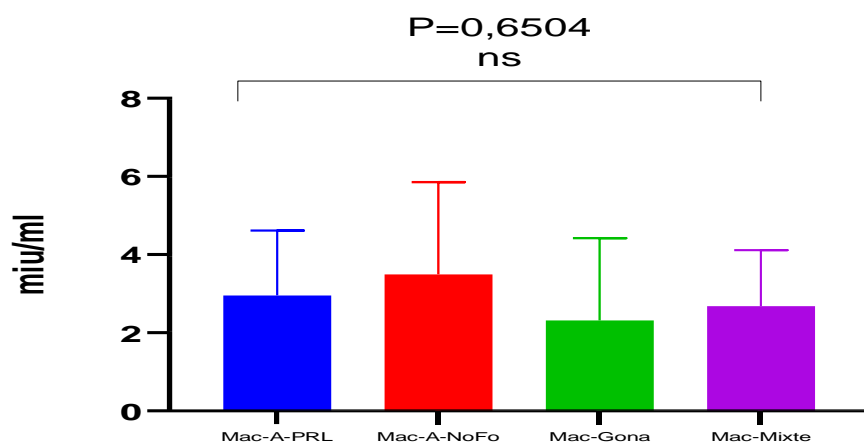


Figure 12: Taux plasmatique de **FSH** chez les patients hommes.

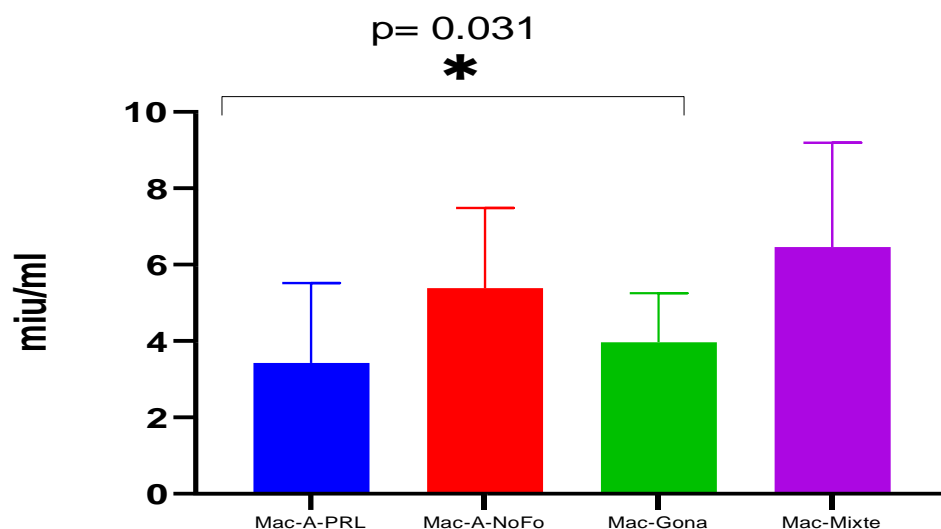


Figure 13: Taux plasmatique de **FSH** chez les patientes femmes.

Le taux plasmatique de **FSH** diminue non significativement ($p < 0.05$) chez les patients hommes atteints surtout des macroadénomes gonadotropes, la valeur est de 2.3 ± 1 mIU/ml (Fig.12).

Similairement, la sécrétion plasmatique de **FSH** diminue significativement chez les malades de sexe femme atteintes des macroadénomes gonadotropes et à prolactine, les baisses sont respectivement de $3,97 \pm 0.7$ mIU/ml et $3,43 \pm 0.4$ mIU/ml (Fig.13).

1-3- Taux plasmatique d'œstradiol (pg/ml) chez les femmes atteintes des adénomes hypophysaires :

La concentration plasmatique d'œstradiol est non significative chez les femmes atteintes des macroadénomes mixtes, indique une valeur de $438,3 \pm 236$ pg/ml. En effet, ce taux hormonal diminue chez les patientes atteintes des macroadénomes gonadotrope, cette diminution est de $38,75 \pm 5$ pg/ml. (Fig.14).

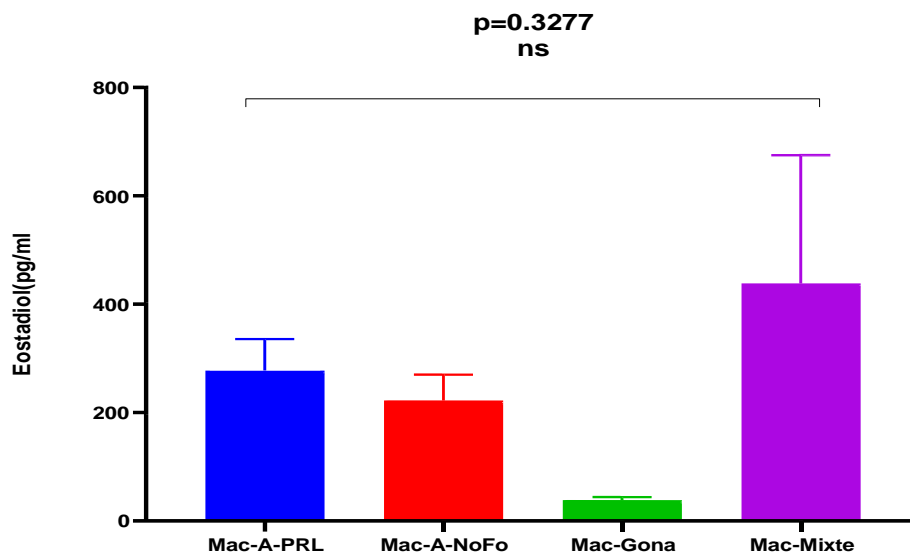


Figure 14: Taux plasmatique d'œstradiol chez les patientes femmes.

1-4- Prolactinémie (ng/ml) chez les deux sexes atteints des adénomes hypophysaires :

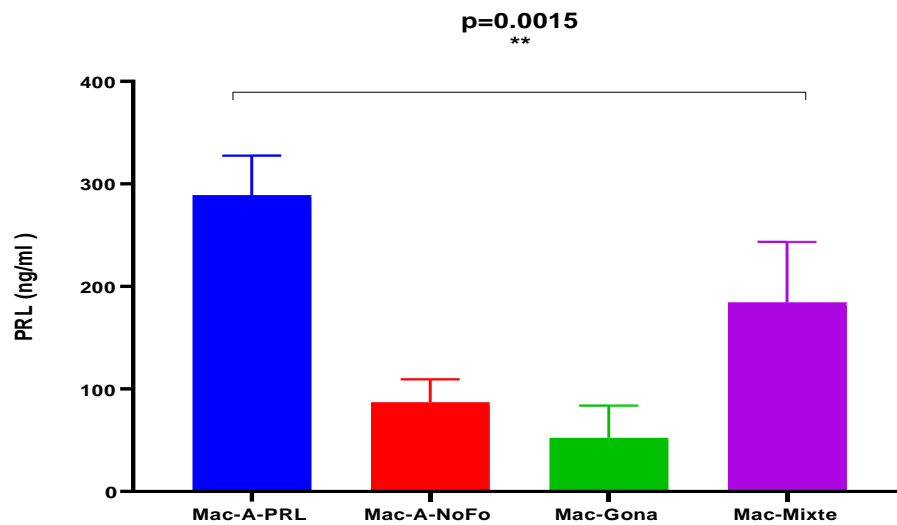


Figure15 : Taux de PRL chez les patientes femmes.

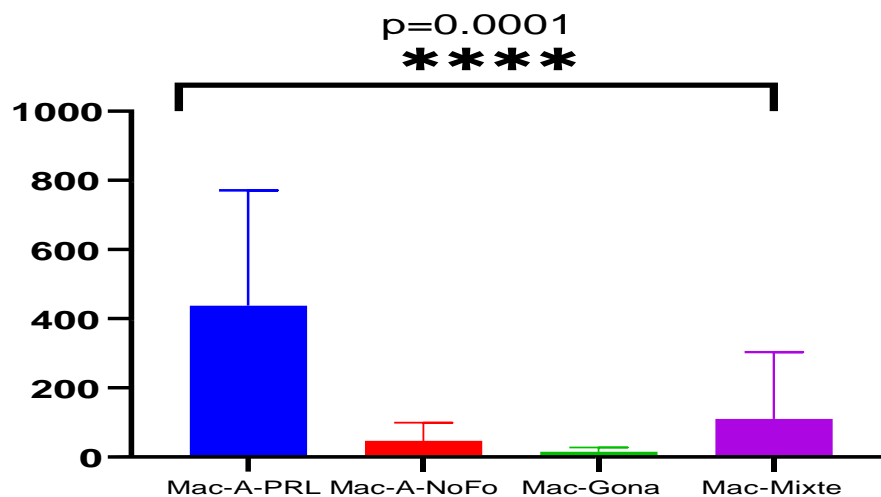


Figure 16: Taux plasmatique de PRL chez les patients hommes.

La figure illustre une hyperprolactinémie chez les patients des deux sexes atteints des macroadénomes à prolactine, les augmentations sont hautement significatives et sont respectivement de 289 ± 38 ng/ml chez la femme ; $437,10 \pm 76$ ng/ml chez l'homme (Fig.16). Le taux plasmatique de la prolactine reste élevé chez les malades des deux sexes atteints des adénomes mixtes.

Nous enregistrons aussi une diminution hautement significative du taux de prolactine chez les patients des deux sexes atteints des adénomes gonadotropes, la valeur est de 15.70 ± 5 ng/ml chez l'homme et de $52,46 \pm 31$ ng/ml chez la femme.

1-5- Testostéronémie (nmol/l) chez les deux sexes atteints des adénomes hypophysaires :

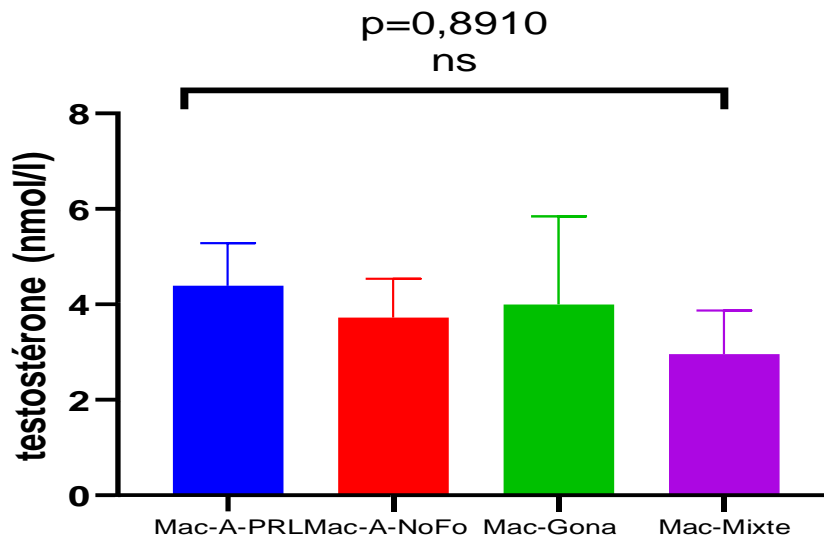


Figure 17: Taux plasmatique de testostérone chez les patients hommes.

les patients hommes atteints des adénomes hypophysaires présentent une hypotestostéronémie donc un hypogonadisme. Cependant, les hommes atteints particulièrement de macroadénomes mixtes révèle une baisse importante de la testostéronémie, la valeur est de $2,96 \pm 0.9$ nmol /l.(Fig. 17).

2-Bilan corticotrope :

2-1- Taux plasmatique d'ACTH (pmol/l) chez les patients atteints des adénomes hypophysaires :

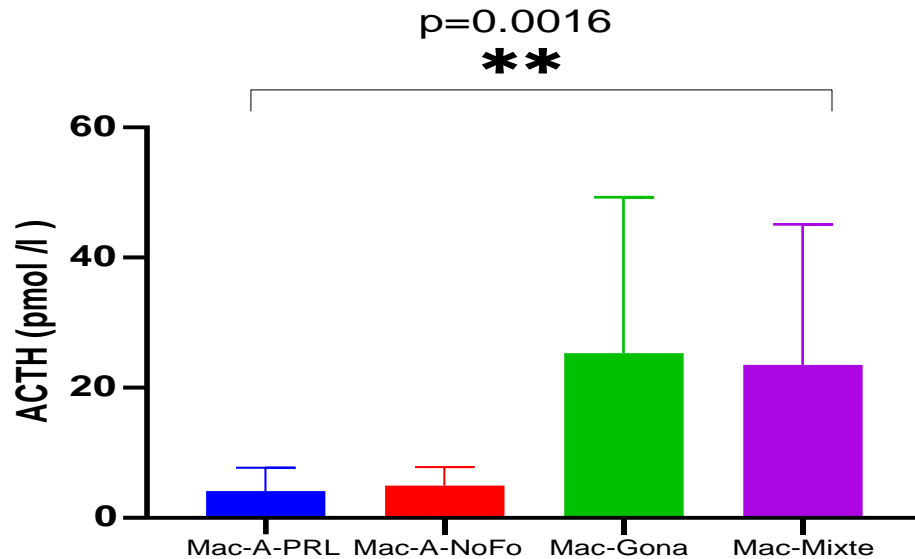


Figure 18 : Taux plasmatique d'ACTH chez les patients hommes.

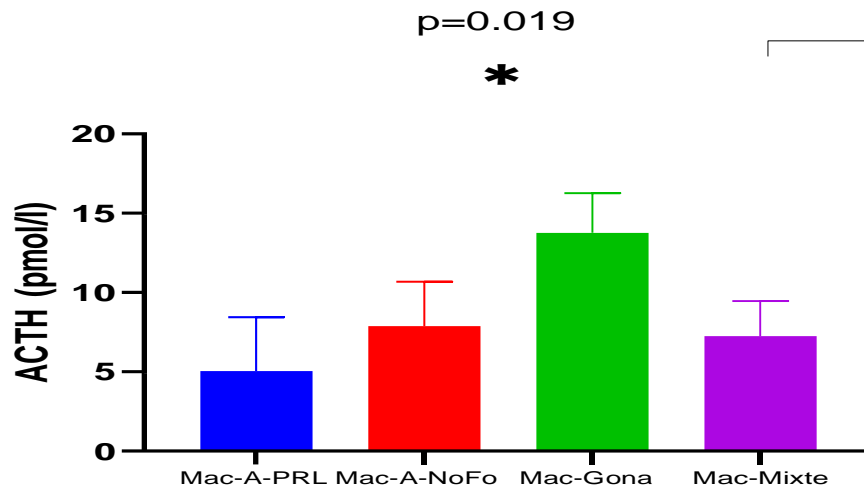


Figure 19: Taux plasmatique d'ACTH chez les patientes femmes.

Le taux plasmatique d'ACTH diminue significativement ($p < 0.05$) chez les patients des deux sexes atteints des macroadénomes à prolactine, ces baisses correspondent

respectivement à une valeur de $4.11 \pm 1 \text{ pmol/l}$ chez les femmes (Fig.19) ;et une valeur de $5.05 \pm 1.2 \text{ pmol/l}$ chez les malades de sexe masculin (Fig.18) .

2-2- Taux plasmatique du cortisol (nmol/l) chez les patients atteints des adénomes hypophysaires :

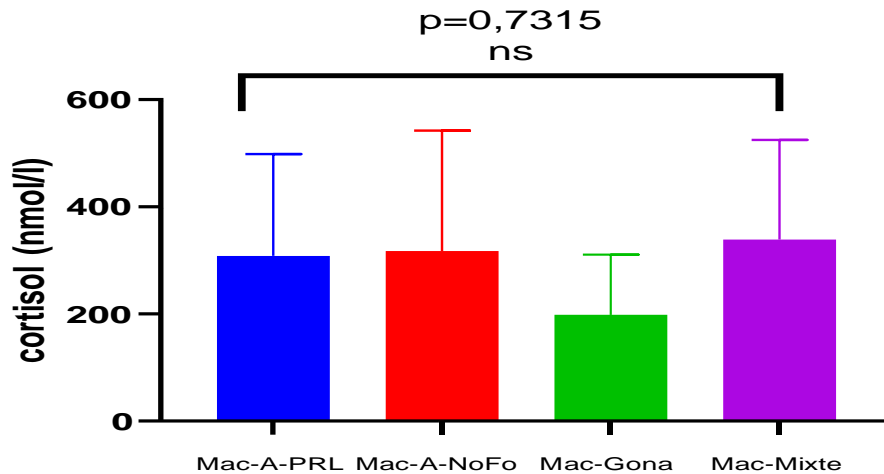


Figure 20: Taux plasmatique du cortisol chez les patients hommes.

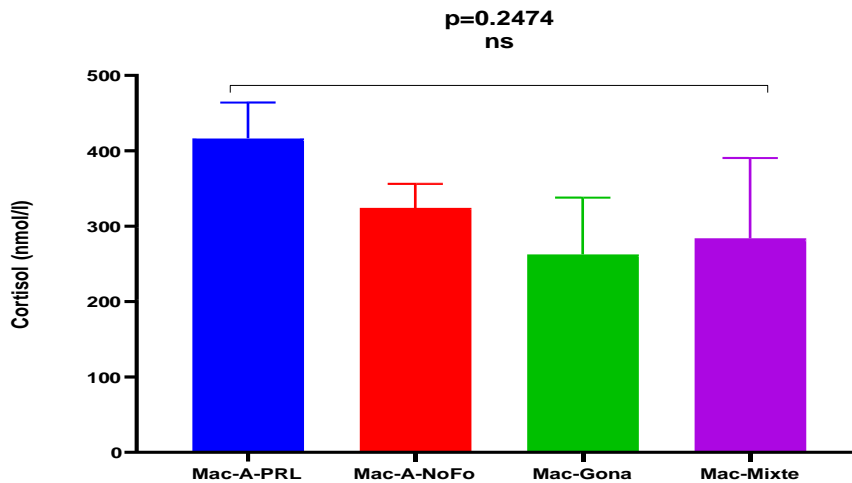


Figure 21: Taux plasmatique du cortisol chez les patientes femmes.

Le taux plasmatique du cortisol s'élève non significativement ($p > 0.05$) chez les patients hommes atteints des macroadénomes mixtes, enregistrant une valeur de $338.65 \pm 39 \text{ pmol/l}$ (Fig.20). En effet, une réduction de sécrétion du cortisol est démontrée chez les patients des deux sexes atteints des macroadénomes gonadotropes, ces diminutions sont

respectivement de $198,29 \pm 56$ nmol/l chez les hommes et de $262,69 \pm 75$ nmol/l chez les femmes, ce qui désigne une insuffisance corticotropes.

3-Bilan thyroïdiques :

3-1- taux plasmatique de thyroxine libre (FT4) (pmol/l) chez les patients atteints des adénomes hypophysaires :

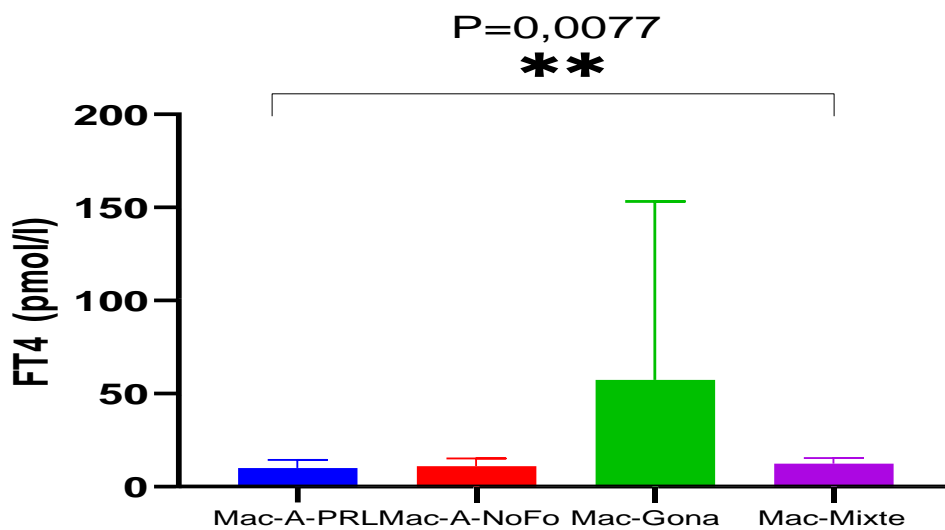


Figure 22: Taux plasmatique de FT4 chez les patients hommes.

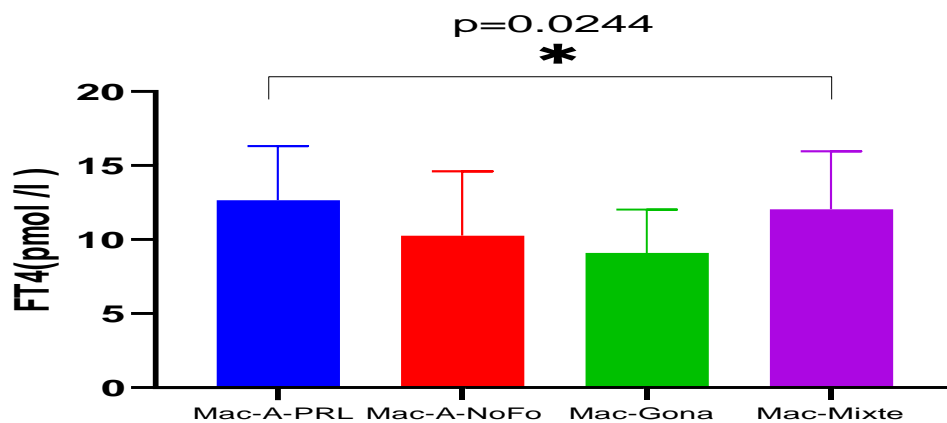


Figure 23: Taux plasmatique de FT4 chez les patientes femmes.

Cette figure illustre le taux plasmatique de FT4, qui est significativement normale $p < 0.05$ chez les patientes femmes atteintes des 4 types d'adénomes hypophysaires (Fig. 23).

Pareillement, le taux plasmatique de sécrétion de **FT4** révèle des valeurs normales chez les patients atteints des adénomes hypophysaires. Cependant, uniquement les patients atteints de macroadénome gonadotrope, présentent une augmentation significative ($p < 0.05$) de la concentration plasmatique de **FT4**, enregistrant une valeur de 57.47 ± 47 pmol/l (Fig.22).

4-Bilan somatotropes :

4-1- Taux plasmatique d'IGF1 (ng/ml) chez les patients atteints des adénomes hypophysaires :

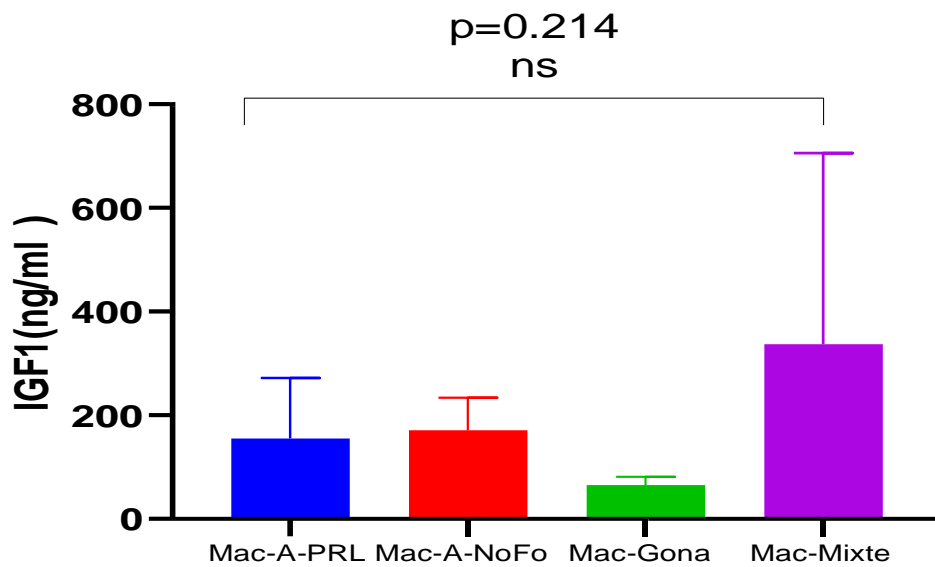


Figure 24: Taux plasmatique d'IGF1 chez les patientes femmes.

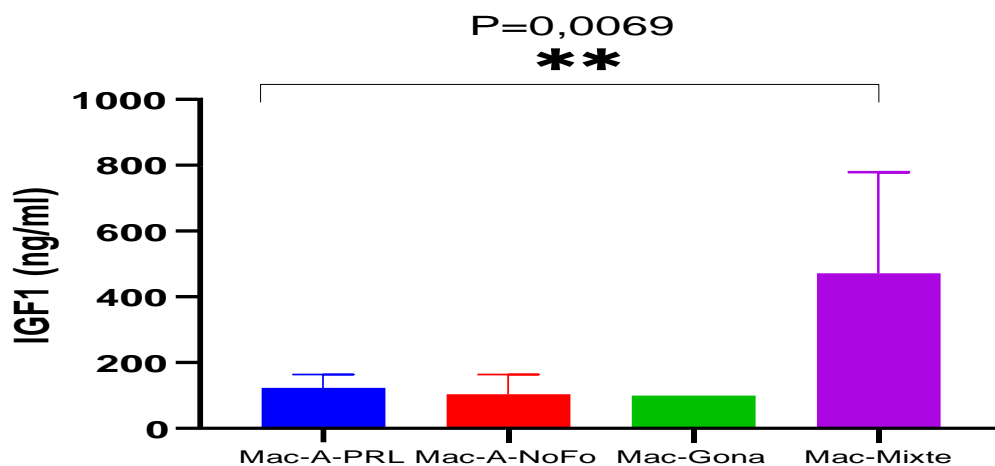


Figure 25 : Taux plasmatique d'IGF1 chez les patients hommes.

Cette figure démontre le taux plasmatique d'IGF1 qui s'élève de manière non significative ($p>0,05$), chez les patients des deux sexes, atteints des macroadénomes mixtes, enregistrant une valeur de $237\pm 113\text{ng/ml}$ pour les femmes et une valeur de $471\pm 177\text{ng/ml}$ pour les hommes. En effet, une diminution de sécrétion d'IGF1 est marquée chez les patients des deux sexes atteints des macroadénomes gonadotropes.

4-2- Taux plasmatique de GH (uui/ml) chez les patients atteints des adénomes hypophysaires :

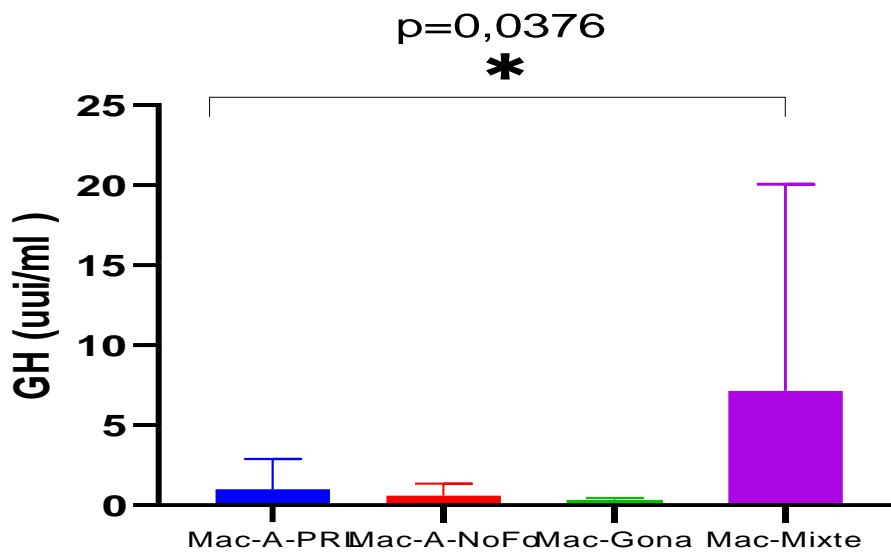


Figure 26 : Taux plasmatique de GH chez les patients hommes.

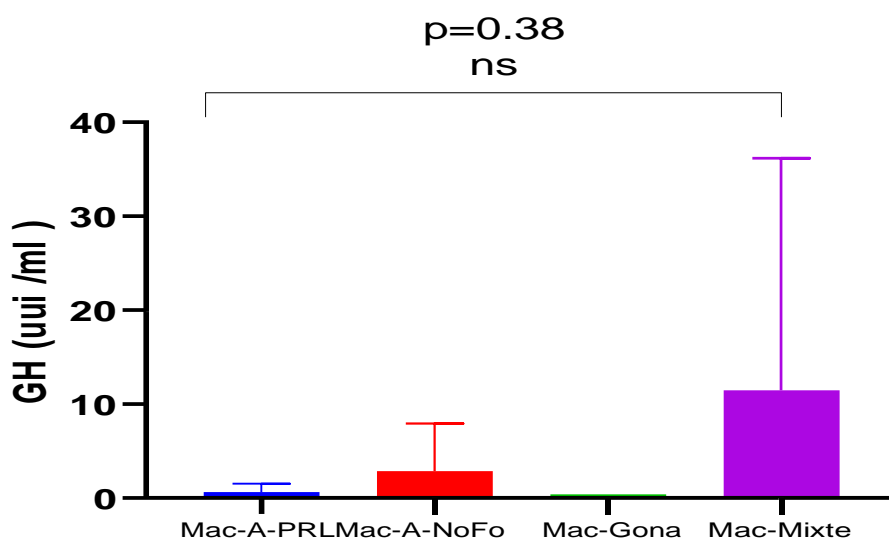


Figure 27: Taux plasmatique de GH chez les patientes femmes.

Cette figure montre le taux plasmatique de **GH** qui augmente significativement ($p<0.05$), seulement chez les patients atteints des macroadénomes mixtes, la valeur enregistrée

11, 47±6 uui/ml chez les femmes (**Fig.27**) et l'augmentation est non significative chez les patients hommes et elle représente **7,14±11 uui/ml** (**Fig.26**).

III-Répartition des insuffisances liées aux adénomes hypophysaires chez les deux sexes

Notre étude montre que les insuffisances gonadotropes sont très fréquentes chez les deux sexes ,en effet, nous enregistrons une augmentation de **71,15%** chez les femmes et de **68,62%** les hommes (**tableau 08**), ensuite, les insuffisances somatotropes représentent **34,61%** chez les femmes et **7,84%** chez les hommes, suivi des insuffisances corticotropes, illustrant **21,15%** chez les femmes et de **23,52%** chez les hommes et enfin les insuffisances thyrotropes qui enregistrent **7,69%** chez les femmes et de **17,64%** chez les hommes.

Tableau 08: Répartition des insuffisances liées aux adénomes chez les deux sexes.

	Insuffisances gonadotropes	Insuffisances corticotropes	Insuffisances Thyrotropes	Insuffisances Somatotropes
Femmes	71.15%	21.15%	7.69%	34.61%
Hommes	68.62%	23.52%	17.64%	7.84%

VI- l'impact des adénomes hypophysaire sur la fonction gonadotropes :

1- Insuffisance gonadotropes

1-1- chez la femme :

Les déficits représentent **37** cas par une fréquence de **71.15%**.

Macroprolactinomes : **17** femmes représente des déficits gonadotropes par une fréquence de **32.69%**.

Macroadénomes non fonctionnels : **10** femmes représentent des déficits gonadotropes par une fréquence de **19.23%**.

Macroadénomes gonadotropes : **6** femmes représentent des déficits gonadotropes par une fréquence de **11.53%**.

Macroadénomes mixte : **3** femmes représentent des déficits gonadotropes par une fréquence de **5.76%**.

1-2- chez l'homme

Les déficits représentent **14** cas par une fréquence de **80.39%**.

Macroadénomes non fonctionnels : 18 hommes représentent des déficits gonadotropes par une fréquence de **35.29%**.

Macroprolactinomes : **17** hommes représente des déficits gonadotropes par une fréquence de **33.33%**.

Macroadénomes gonadotropes : **3** hommes représentent des déficits gonadotropes par une fréquence de **5.88%**.

Macroadénomes mixte : **3** hommes représentent des déficits gonadotropes par une fréquence de **5.88%**.

2-Troubles cliniques chez les deux sexes:

2-1-Chez L'homme

2-1-1- troubles de libido :

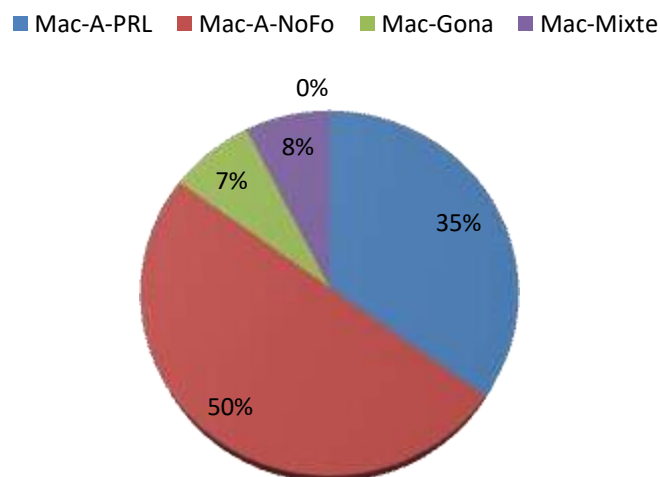


Figure 28: Troubles de libido chez les patients hommes atteints de différents types d'adénomes hypophysaire.

Cette figure révèle que **50%** de patients atteints des macroadénomes non fonctionnel présentent un trouble de libido, celui-ci est noté chez **35%** malades atteints de macroadénomes à prolactine, aussi ce trouble sexuel s'enregistre respectivement chez **7%** et **8%** de malades atteints des macroadénomes gonadotrope et mixte (**Fig.31**)

2-1-2- Troubles d'érection:

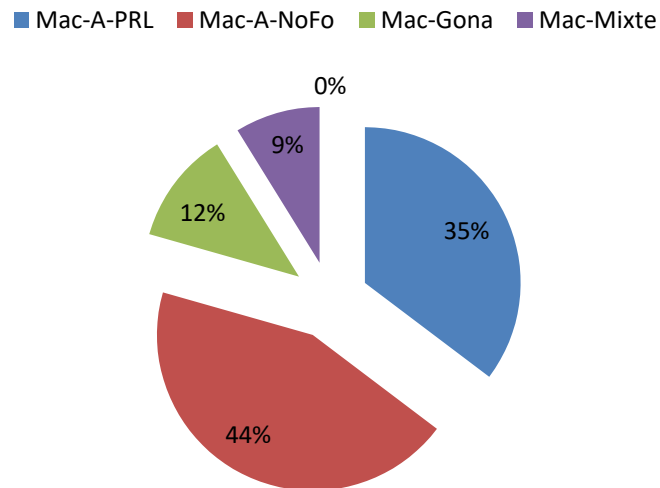


Figure 29: Trouble d'érection chez les patients hommes selon les différents types d'adénomes hypophysaires.

Nos résultats montrent que **44%** de sujets atteints des macroadénomes non fonctionnels souffrent de trouble d'érection. Aussi, ce même trouble est indiqué chez **35%** de patients atteints des macroadénomes à prolactine. Carrément, ce trouble diminue respectivement chez les hommes atteints de macroadénomes mixtes et macroadénomes gonadotropes, ces diminutions correspondent respectivement à **9%** et à **12%** (**Fig.28**).

2-1-3- troubles d'éjaculation :

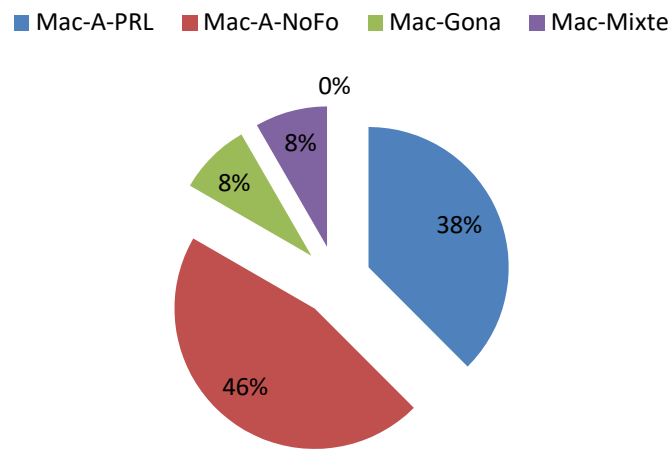


Figure 30: Trouble de l'éjaculation chez les patients hommes selon les différents types d'adénomes.

Cette figure montre que le trouble d'éjaculation est plus élevé chez les patients atteints des macroadénomes non fonctionnel, cette augmentation enregistre **46%**, ensuite **38%** représente les malades atteints d'adénome de type macro prolactine, alors que seulement **8%** représente les patients atteints des macroadénomes mixtes et gonadotropes (**Fig.29**).

2-1-4- gynécomastie:

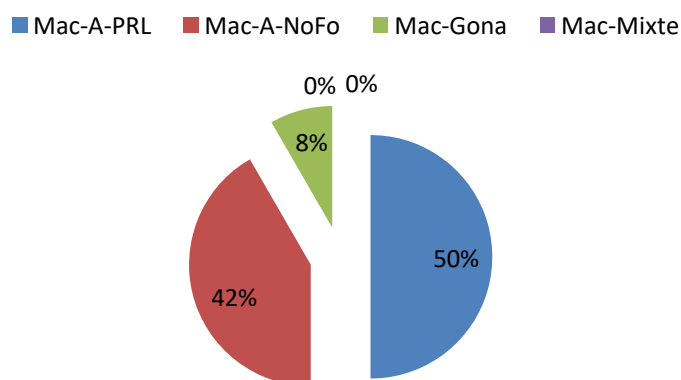


Figure 31: Gynécomastie chez les patients hommes selon les différents types d'adénomes

Chez notre population, nous observons que les gynécomasties sont très élevées chez les patients atteints des macroadénomes à prolactine, cette augmentation enregistre **50%**,

ensuite **42%** représente les malades atteints d'adénomes de type non fonctionnels, alors que seulement **8%** représente les patients atteints des macroadénomes gonadotropes (**Fig.30**).

2-1-5-infertilité :

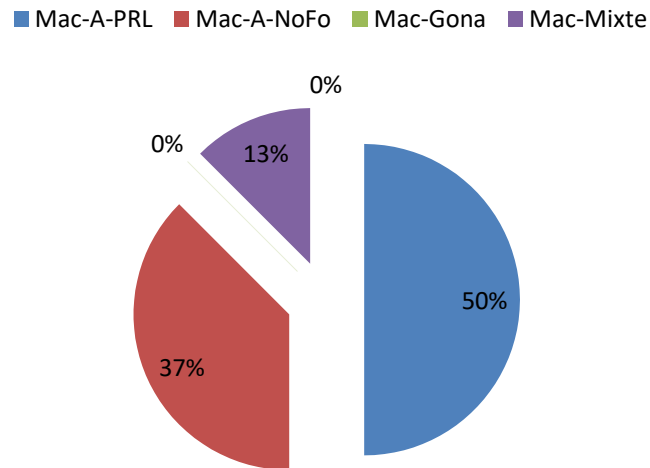


Figure 32: Infertilité chez les patients hommes atteints de différents types d'adénomes hypophysaires.

Nous avons illustré chez notre population, que l'infertilité touche la moitié des malades, c'est-à-dire **50%** des patients sont atteints des macroprolactinomes ensuite viennent respectivement les macroadénomes non fonctionnels et mixte représentés par **37%** et **13 %** (**Fig.32**).

2-2-chez la Femme

2-2-1- Aménorrhée I

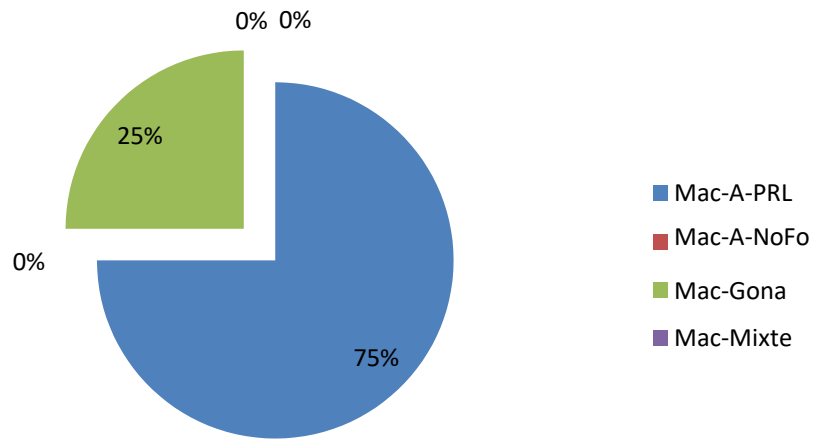


Figure 33: Aménorrhée I chez les patientes femmes atteintes des adénomes hypophysaire.

L'aménorrhée I touche la plupart des femmes atteintes des différents adénomes, qui est signée par la disparition totale du cycle menstruel, est très fréquent chez les femmes atteintes des macroadénomes à prolactine avec un pourcentage de **75%** est aussi d'autres population atteints des autres adénomes. (**Fig.34**).

2-2-2-1'aménorrhée II

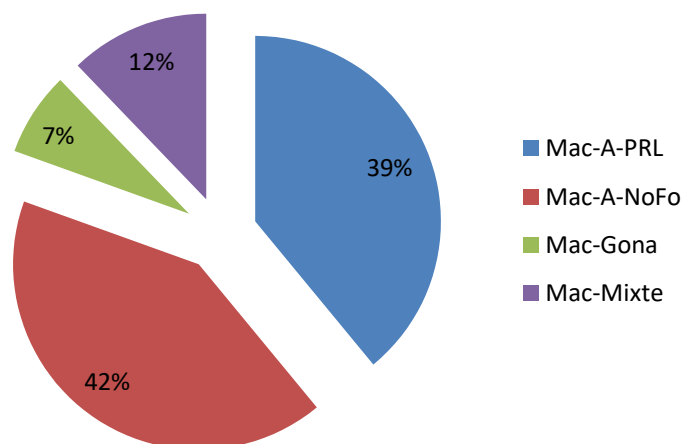


Figure 34 : Aménorrhée de type II chez les patientes femmes atteintes des adénomes hypophysaires.

L'aménorrhée secondaire s'observe chez **42%** des patientes atteintes d'adénomes non fonctionnel, suivi de **39%** des malades atteintes de macroadénome à prolactine. Enfin ce trouble s'enregistre chez **7%** des femmes atteintes des macroadénomes non fonctionnels (Fig.34).

2-2-3- Infertilité

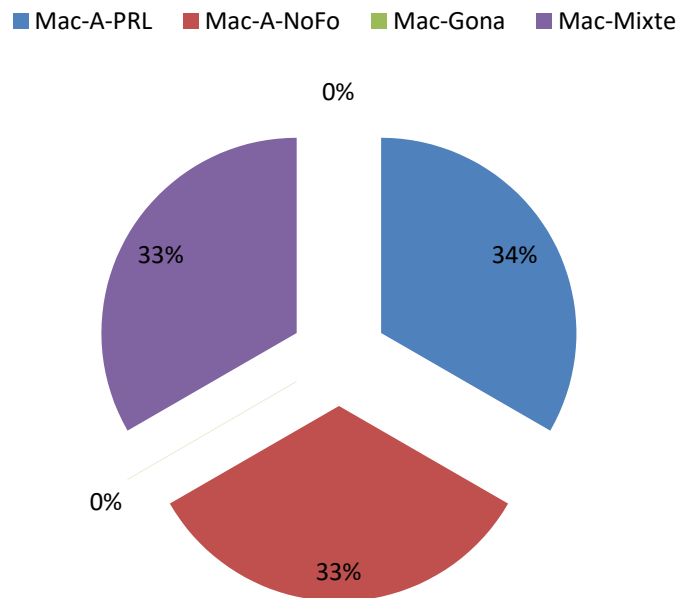


Figure 35: Infertilité chez les patientes femmes atteintes des adénomes hypophysaires.

Chez notre population d'étude, nous distinguons **34%** des patientes atteintes de macroprolactinomes sont infertile, ensuite **33%** des femmes atteintes d'adénomes non fonctionnel et mixtes sont aussi infertiles.(Fig.35)

V- Observation des coupes histologiques des adénomes hypophysaires après l'immunohistochimie :

1- Adénome hypophysaire mixte :

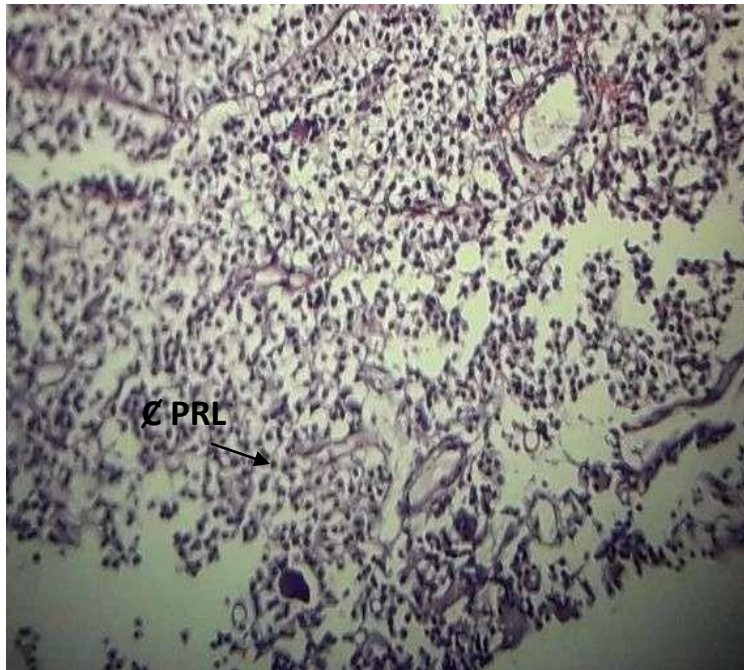


Figure 36: Coupe histologique d'un adénome hypophysaire sécrétant **PRL** et **FSH** chez la femme atteinte d'adénome mixte. **Coloration à l'hématoxyline éosine HES. Objectif (G×100)**

L'étude microscopique montre une prolifération tumorale endocrinoïde. L'étude immunohistochimique montre un marquage négatif aux anticorps **LH, ACTH**.

Marquage positive aux **PRL** : juxta nucléaire de plus **30%** cellule tumoral.

Positivité nucléaire estimé à plus de **3%** de cellules tumorales. Plusieurs fragments tissulaires de taille **0.5 cm** .L'étude immunohistochimique note une positivité modérée aux marquages de la **prolactine** et **FSH**.

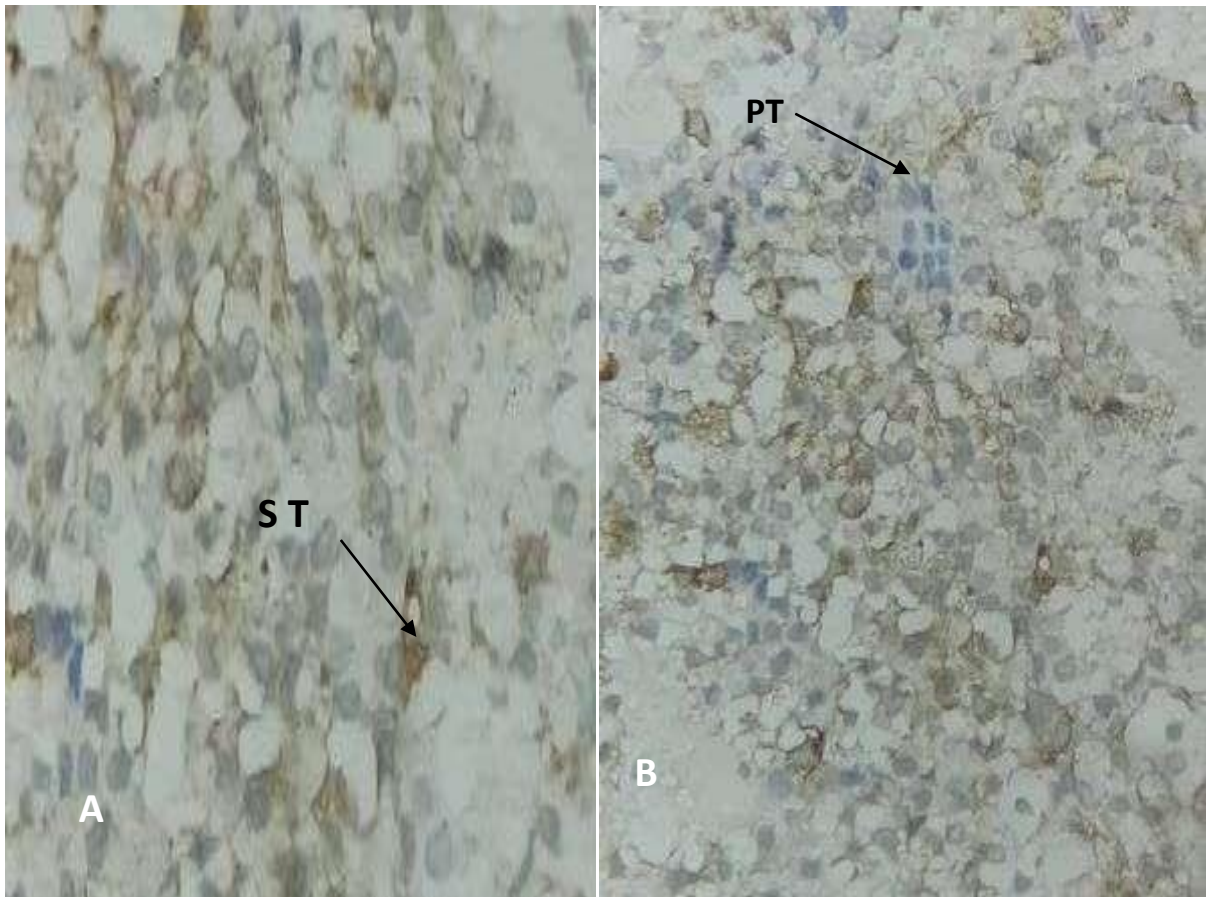


Figure 37 : Coupe histologique transversal d'un adénome hypophysaire représenté un marquage cytoplasmique positif à l'anticorps **anti FSH** et **anti PRL** au niveau des cellules gonadotropes et a prolactine après l'identification par réaction immunohistochimique. **A** : grossissement×400 ; **B** : grossissement ×100.

ST : sécrétion tumorale des cellules a PRL ; **PT** : prolifération tumoral dans le cytoplasme des cellules.

2-Adénome hypophysaire gonadotrope à FSH

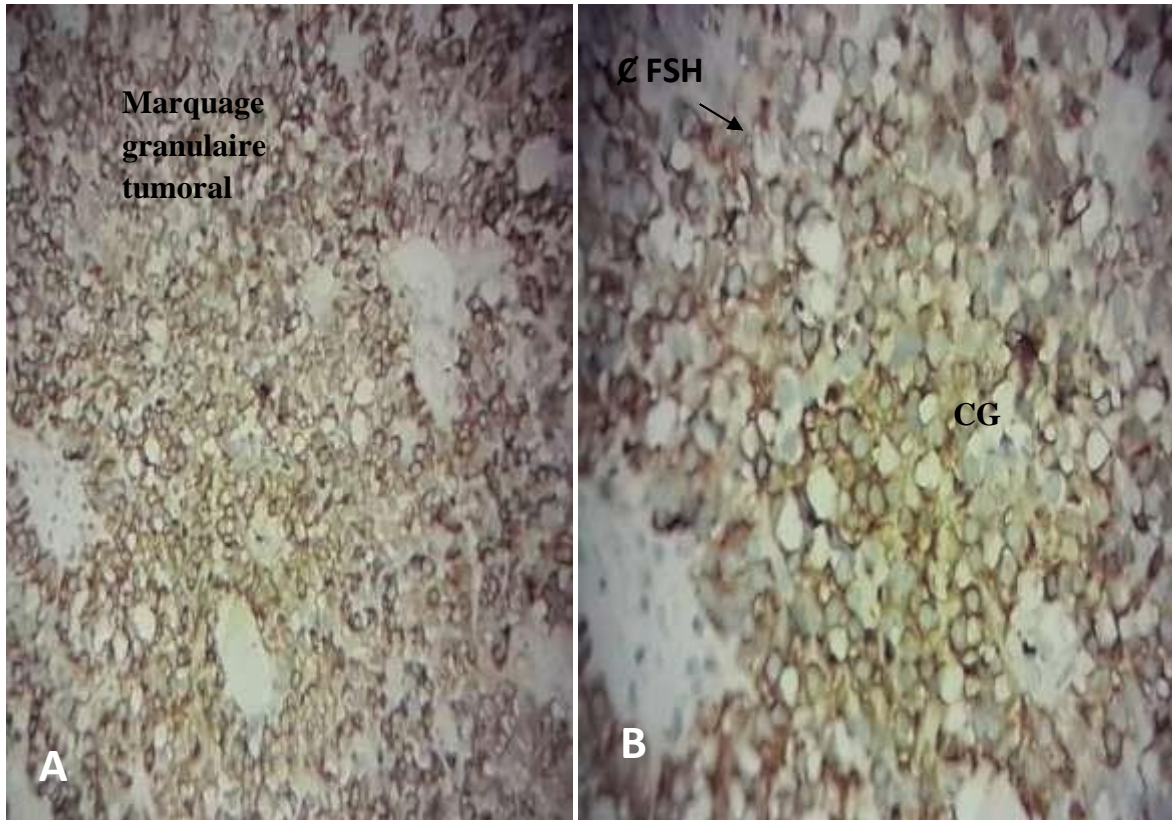


Figure 38: coupe histologique transversal d'un adénome hypophysaire représente un marquage cytoplasmique positif à l'anticorps **anti FSH** au niveau des cellules gonadotropes après l'identification par réaction **immunohistochimique**. Des granulations de cellules gonadotropes d'adénome hypophysaire gonadotrope ; (A) : **grossissement**×100 ; (B) : **grossissement** ×400.

CG : cellule gonadotrope. **Anti- FSH** : marquage positive.

Cette figure montre une prolifération tumorale de nature endocrinoïde, notons l'absence de réactivité de cellules tumorale aux anticorps **anti TSH, LH, PRL, ACTH**. Au contraire les anticorps **anti FSH** se révèlent par un marquage cytoplasmique granulaire, intéressant au moins **20 %** de la population tumorale. Donc est un adénome gonadotrope.

3-Adénome hypophysaire à prolactine

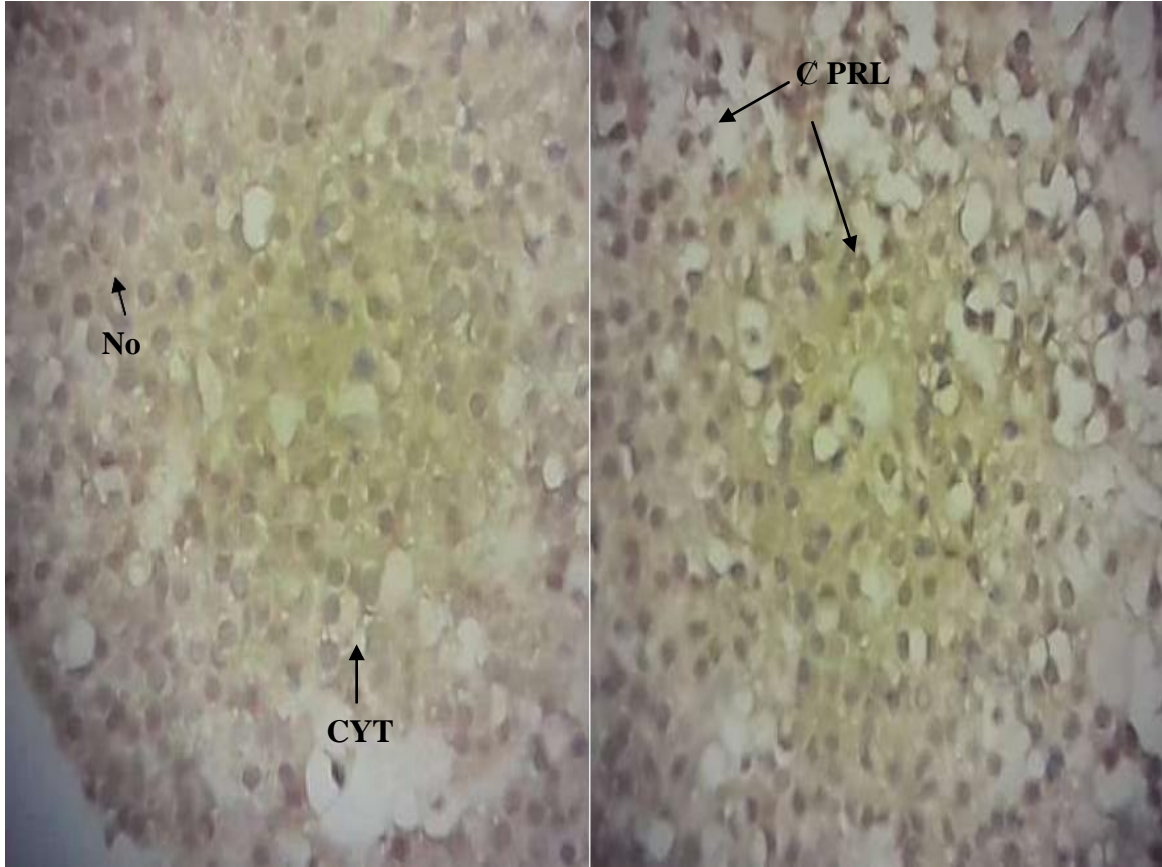


Figure 39: coupe histologique transversal d'un adénomes hypophysaire représenté un marquage cytoplasmique positif à l'anticorps anti **PRL** au niveau des cellules lactotropes après l'identification par réaction immunohistochimique.

No : noyaux des cellules a prolactine ; **CYT** : cytoplasme des cellules prolactine

; **C PRL** : cellule a prolactine ; **IHC** : Anti PRL positif.

4- adénome non fonctionnel



Figures 40: coupe histologique transversal après l'immunohistochimie d'un adénome hypophysaire non sécrétoire représenté un marquage cytoplasmique négative **anti-(GH, FSH, TSH, PRL)** .

A : IHC : FSH ; C : IHC : TSH négatif ; B : IHC : GH ; D : ACTH et PRL négatif.

L'étude immunohistochimique des 2 pièces opératoires ont mis en évidence un adénome hypophysaire non sécrétant atypique. Absence d'expression des cellules tumorales avec des tampons externes positifs par apport **ACTH, TSH, PRL, GH, FSH.**

Discussion

Les hormones hypophysaires régulent une grande partie des fonctions du système endocrinien lorsqu'une tumeur se déclare au niveau de la région stellaire de l'hypophyse.

Ces tumeurs hypophysaires représentent environ **10 à 15%** de toutes les tumeurs cérébrales (**Ostrom et al., 2016**) dont une grande majorité représente des adénomes hypophysaires, ses conséquences sur l'organisme peuvent donc être multiples. Notre travail consiste à démontrer l'impact des différents adénomes hypophysaires sur la fonction gonadotrope, qui se révèle par diverses insuffisances hypophysaires comme une insuffisance gonadotrope, liée à un défaut de sécrétion hormonal, stimulant la synthèse d'hormones sexuelles par les ovaires et les testicules. Ce déficit hormonal provoque des signes d'hypogonadisme tels que l'absence de la puberté, une aménorrhée, une impuissance et une infertilité. Devant ces symptômes cliniques, le bilan biologique permet de confirmer les insuffisances antéhypophysaires, en plus, l'étude immunohistochimique permet de repérer le type cellulaire détérioré qui est à l'origine de cet adénome.

Les adénomes hypophysaires à prolactine augmentent notablement, enregistrant une hausse de **40.83%** chez les femmes, alors que les adénomes hypophysaires non fonctionnels sont plus fréquents chez les hommes.

Nos résultats rejoignent les travaux d'Aflorei *et al.* (2014) ; Tjornstrand *et al.* (2014), démontrant que les prolactinomes et les adénomes hypophysaires non fonctionnels sont les plus courants, suivis par les adénomes somatotropes, corticotropes et enfin thyrotropes.

Notre étude a indiqué l'augmentation du nombre des macros-adénomes hypophysaires, mesurant plus de 10mm de volume.

Nos résultats rejoignent ceux de Molitch ME(2017), qui ont rapporté que les macroadénomes atteignent **50%**. Des résultats similaires sont notés au Canada, par Imran *et al.* (2016).

Par contre, En Arabie saoudite, Aljabri KS *et al.*(2016) ont rapporté une prédominance des microadénomes.

Notre population d'étude montre une répartition presque égale des adénomes hypophysaire chez les femmes et les hommes, ces pourcentages sont respectivement **50.48%** pour les

femmes et **49.51%** hommes. Contrairement aux travaux de **Terada *et al.* (1995)**, qui ont noté généralement une prédominance féminine dans l'occurrence tumorale, qui apparaissent généralement à un âge plus jeune, de ce fait, les adénomes sécrétant le PRL ont une incidence plus élevée. Semblablement, les hommes étaient plus susceptibles de présenter à l'âge moyen ou plus ancien, des tumeurs cliniquement non fonctionnelles.

Nos résultats indiquent que les hommes plus âgés présentent des adénomes hypophysaires, ainsi, la plupart des adénomes apparaissent chez les femmes appartenant à la tranche d'âge **[30-40 ans]**.

Ces résultats sont accord avec ceux de **Ferrante *et al.* (2006)**, qui ont indiqué une incidence des adénomes hypophysaires non fonctionnels, chez les femmes atteintes en âge de procréer, diminuant par la suite, contrairement aux hommes, l'incidence des adénomes hypophysaires a augmenté avec l'âge.

Les adénomes hypophysaires apparaissent surtout, chez l'adulte, et nous remarquons une absence de ceux-ci chez les enfants. L'étude de **Perry (2018)** a confirmé la rareté des adénomes hypophysaires chez une population pédiatrique.

En effet, les patientes atteintes des adénomes hypophysaires présentant fréquemment les troubles du cycles tels que une insuffisance lutéale, des cycles anovulatoires et les troubles des cycles.

Les aspects cliniques rencontrés chez notre population sont identiques à ceux de (**Group, 2013 ; Fernandez, 2010 ; Raappana *et al.*, 2010**). **Tjornstrand *et al.* (2014)** indiquent que ces manifestations cliniques telles que : l'infertilité, l'aménorrhée et la galactorrhée seraient plus prononcées chez les femmes en âge de procréer, ce qui augmenterait le taux de diagnostic.

Nous remarquons que les patients atteints des adénomes hypophysaires et spécialement à prolactine souffrent de plusieurs troubles cliniques tels que la gynécomastie et le problème de l'érection.

Ces résultats sont similaires à ceux rapportés par **Delgrange *E et al.* (1997) ; Trouillas *et al.* 2000**), montrant que les prolactinomes, apparaissent plus tardivement chez les hommes, à l'âge de **50** ans, qui se manifestant par un syndrome tumoral, des troubles visuels (hémianopsie bitemporale pathognomonique), une baisse de la libido avec dysérection, une

gynécomastie, rarement une galactorrhée. Les tumeurs de l'homme sont des macroadénomes tardifs et plus agressifs.

Le bilan hormonal de tous les patients atteints de ces adénomes hypophysaires, illustre des désordres hormonaux, marqués par une baisse des taux plasmatiques des hormones périphériques et des stéroïdes sexuels.

Nos résultats sont en accord avec **Shao et Li (2013)** qui ont mentionné des concentrations plasmatiques hormonales très basses.

En effet nos résultat indiquent une diminution des taux plasmatiques des hormones périphériques comme T 4, le cortisol, l'IGF-1 et les stéroïdes sexuels (œstradiol chez la femme testostérone chez l'homme), chez les patients atteints des adénomes gonadotropes. Ces mêmes résultats sont notés par **Melmed (2013)**.

Par conséquence, des taux plasmatiques faibles de **FSH** et **LH** sont indiqués chez les patients atteints des adénomes gonadotropes.

Nos résultats sont compatibles avec ceux de **Snyder(1985)** qui ont montré une faible sécrétion de ces mêmes hormones.

Pour ce qui est retentissement des adénomes hypophysaires sur la fonction gonadotrope, nous avons démontré des insuffisances gonadotropes chez les deux sexes. Chez l'homme, le bilan biologique plus précisément hormonal a montré une diminution des taux plasmatiques des hormones gonadotrophines **FSH** et **LH** et aussi une baisse de la **testostérone** et l'examen clinique a révélé un trouble de libido, un problème de l'éjaculation et de l'érection et en fin une infertilité.

Nos résultats rejoignent ceux de **Zhou et al. (2018)**, qui ont signalé plus de **50%** des **254** patients masculins atteints des adénomes hypophysaires avaient un hypogonadisme, dont les symptômes étaient très gênants.

Cependant, une étude a prouvé une diminution remarquable des taux sériques de **FSH** et **LH**. D'après, **Sibal et al. (2002)**, environ **73** à **93%** des patients atteints de macroprolactinome avaient des signes de déficience en **FSH** et **LH**, ce qui confirme nos résultats.

Fallah et al.(2019) ont noté d'environ **-60%** de désordres hormonaux gonadiques chez les patients atteints des macroadénomes, tandis que l'étude de **Iglesias et al.(2021)** a révélé

62,5% des désordres hormonaux, en particulier ceux de l'axe gonadique était le plus souvent affecté ,chez les patients atteints des adénomes non fonctionnels.

Nos résultats sont en accord avec ceux de **Buvat (2003)** qui ont montré des effets de divers types de lésions de selle sur la fonction gonadique masculine.

Parmi les patients atteints de macroadénomes hypophysaires, la prévalence de l'hypogonadisme est beaucoup plus élevée chez les patients atteints d'adénomes hypophysaires fonctionnels que chez les patients atteints d'adénomes hypophysaires non fonctionnels.

Cependant, la plupart des patients hommes atteints de macroadénomes hypophysaires fonctionnels ou non fonctionnels, souffrent d'un dysfonctionnement sexuel significatif. Celui-ci est l'un des symptômes les plus courants du prolactinomes (**Levy et al., 2019 ; Ciccarelli, 2005 ; Cappelleri, 2005**).

Les adénomes hypophysaires à prolactine sont les plus fréquents chez nos patientes, qui provoquent des troubles cliniques, très répandus tels que l'insuffisance gonadotrope.

L'étude de **Maffei et al. (2010)** confirment que les taux sériques élevés de prolactine (**PRL**) conduisent à la galactorrhée et à l'hypogonadisme par l'inhibition de la pulsativité de la **GnRH** probablement via la kisséptine.

L'hyperprolactinémie liée à un adénome à prolactine a un impact négatif sur la fertilité D'après **Masud (2007)** L'hyperprolactinémie peut influencer directement la spermatogenèse et la stéroïdogenèse en agissant sur les récepteurs de la prolactine présents dans les cellules de Sertoli et les cellules Leydig dans les testicules et **Molitch (2017)** à expliquer que L'hyperprolactinémie induit également l'hypogonadisme en interférant avec la sécrétion de la GnRH de l'hypothalamus.



Conclusion

Conclusion

Le but de notre étude est focalisé sur des adénomes hypophysaires et leur impact sur la fonction gonadotrope :

L'hypophyse est une glande endocrine centrale qui contrôle la sécrétion hormonale des glandes périphériques.

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs intracrâniennes, bénignes et fréquentes, cependant, leur étiologie reste injustifiée dans de nombreux cas. Le diagnostic est clinique et il est souvent confirmé par un bilan biologique, en s'appuyant le dosage hormonal et aussi par l'utilisation d'autres techniques telle que l'IRM.

Notre étude a montré la diversité d'adénomes hypophysaires, identifiée chez nos patients, seuls les adénomes à prolactine sont les plus abondants chez les patientes femmes et les adénomes non fonctionnel sont nombreux chez les patients hommes.

Sur le plan clinique, le retentissement des adénomes hypophysaires sur la fonction gonadotrope de la femme est révélé par une absence de la puberté, un trouble de cycle, aménorrhée primaire et secondaire, une galactorrhée et des fatigues et enfin une infertilité. Chez l'homme l'impact de ces adénomes est prouvé par des troubles de libido, des problèmes de l'éjaculation et l'érection, une atrophie et asthénie et des résultats de spermogrammes (faible) et infertilité.

L'échantillon de notre étude a montré plusieurs types d'insuffisances chez les patients atteints des adénomes hypophysaires. L'insuffisance gonadotrope est très augmentée, enregistrant une hausse de **71%** chez les femmes et une élévation de **68%** chez les hommes, cette déficience est indiquée par une baisse de sécrétion des hormones **FSH** et **LH** et de **testostérone** chez les hommes et l'œstradiol chez les femmes.

La technique d'immunohistochimie est appliquée le plus souvent pour l'étude des adénomes opérés et le type d'adénome pour confirmer le diagnostic. Enfin, le traitement et le suivi régulier des adénomes est important, cela empêche leur prolifération et développement en tumeurs cancéreuses.

Conclusion

En perspectives :

Il serait intéressant dans l'avenir d'étudier un seul type d'adénome, sur un effectif plus élevé.

Etudier l'évolution de tumeur.

Augmenter le nombre des dossiers.

Mettre en évidence les conséquences sur la fertilité et le stress.

Etudier les résultats cardiologique , ophtalmologique et aussi les examens neurologique .

« A »

- **Aflorei ED, Korbonits M. (2014).** Épidémiologie et étiopathogénèse des adénomes hypophysaires. *J Neurooncol*; 117 : 379–94.
- **Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinhorsdottir V, Sigurdsson G, Thorsson AV, Carroll PV, Korbonits M, Benediktsson R. (2015).** L'épidémiologie des adénomes hypophysaires en Islande, 1955-2012 : une étude nationale basée sur la population. *Eur J Endocrinol* ; 173 (5):655-64.
- **Aljabri KS, Bokhari SA, Assiri FY, et al. (2016).** The épidémiologie of Pituitary adenomas in a community-based hospital: a retrospective single center study in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.*; 36(5):341–5.
- **Asa S. L, Ezzat S. (2002).** La pathogénèse des tumeurs hypophysaires. *Nature Reviews Cancer*, 2(11), 836-849.
- **Asa S. L, Ezzat S. (1998).** *La cytogénèse et la pathogénèse des adénomes hypophysaires. Avis sur le système endocrinien*, 19(6), 798-827.

« B »

- **Ben Pansky.(1986).** traduit de l'américain par Gary F. Horn. Embryologie humaine. Ellipses.
- **Bergland R et Page R. (1979).** Relations vasculaires hypophyso-cerveauïres hypophyso-cerveauÿ: Embrologie du système Endocrinien, C. L. A. appareil hypothalamo-hypophysaire.
- **Buvat J.(2003).** Hyperprolactinémie et fonction sexuelle chez l'homme : un bref bilan *Int. J. Impot. Res.*; 15:373–377.

« C »

- **Cappelleri J.C, Rosen R.C. (2005).** The Sexual Health Inventory for Men (SHIM): A 5-year review of research and clinical experience. *Int. J. Impot. Res.*; 17:307–319.
- Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, Klibanski A, Laws ER, Loeffler JS, Melmed S, Mortini P, Wass J, Giustina A. (2017). Pituitary Society, Groupe d'experts sur les tumeurs hypophysaires. Critères pour la définition des centres d'excellence

Référence Bibliographique

pour les tumeurs hypophysaires (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitaire* ; 20 (5):489-498.

- **Cheour M , Mazlout H , Agrebi S , Falfoul Y, Chakroun I , Lajmi H, & Kraiem, A. (2013).** Neuropathie optique compressive secondaire à un macroadénome hypophysaire. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 36(6), e101-e104.
- **Ciccarelli, A, Guerra E, De Rosa M, Milone F, Zarrilli S, Lombardi G, Colao A. (2005).** Adénomes sécréteurs de PRL chez les hommes. *Pituitaire*, 8 (1), 39-42.
- **Colao A , Grasso L. F , Giustina A , Melmed S , Chanson P , Pereira A. M , Pivonello R. (2019).** Acromegaly. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 1-17.
- Coujard .R, Poirier J. (1980). Précis d'histologie humaine. Masson.

« D »

- **Daly AF, Tichomirowa MA, Tichomirow MA, Beckers A. (2014).** Update on familial Pituitary tumors: from multiple endocrine neoplasia type 1 to familial isolated pituitary adenoma. *Horm Res. 2009 Jan*;71 Suppl 1:105-11. dans l'ouest de la Suède pour la période 2001-2011. *EUR. J. Endocrinol.* 171, 519–526.
- **Daly AF, Tichomirowa MA, Tichomirow MA, Beckers A. (2009).** Mise à jour sur les tumeurs hypophysaires familiales : du néoplasie endocrinienne multiple de type 1 à l'adénome hypophysaire isolé familial. *Horm Rés. janv*; 71 Suppl 1 :105-11.
- **Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA , Beckers A. (2006).** Haute prévalence des adénomes hypophysaires : une étude transversale dans la province de Liège, Belgique. *Le tourillon de l'endocrinologie et du métabolisme cliniques*, 91 (12), 4769-4775.
- **Dietrich R, Lis LE, Greensite FS, Pitt D (1995).** Apparition MR normale de l'hypophyse au cours des deux premières années de vie. *AJNR: Journal américain de neuroradiologie* 16(7) 1413-9.
- **Donovan LE, Corenblum B (23 janvier 1995).** L'histoire naturelle de l'incidentalome hypophysaire. *Arch Stagiaire Med*; 155 (2):181-3.
- **Dr Jean-Marie Editeur en chef et responsable en histologie de la faculté de médecine de Montpellier-Nîmes et du Service des Usages du Numérique de la DSIN de l'université de Montpellier (Histologie et Pathologie des organes).**<https://doc-pedagogie.umontpellier.fr/medecine/histologieLV/index.php>.

Référence Bibliographique

- **Ducornet B, Abiven G, Raffin-Sanson ML (2005).** Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. Encyclopédie médico-chirurgicale (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie- Nutrition; 10-017-G-10.
- **Dworakowska, D., & Grossman, A. B. (2009).** La physiopathologie des adénomes hypophysaires. Meilleures pratiques et recherche Endocrinologie clinique et métabolisme, 23(5), 525-541.

« E »

- **El Ansari, N. (2011).** Les hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux masculins, quelles données récentes?. *Basic and Clinical Andrology*, 21(2), 68-74.
- **Ezzat, S., Asa, SL, Couldwell, WT, Barr, CE, Dodge, WE, Vance, ML et McCutcheon, IE (2004).** La prévalence des adénomes hypophysaires: une revue systématique. *Cancer : Journal international interdisciplinaire de l'American Cancer Society* , 101 (3), 613-619.

« F »

- **Fallah N, Taghvaei M, Sadaghiani S, Sadrhosseini S.M, Esfahanian F., Zeinalizadeh M.(2019).** Surgical Outcome of Endoscopic Endonasal Surgery of Large and Giant Pituitary Adenomas: An Institutional Experience from the Middle East. *World Neurosurg.* ; 132:e802–e811.
- **Famini P, Maya MM, Melmed S.(2011).** Imagerie par résonance magnétique hypophysaire pour les masses sellaires et parasellaires : expérience de dix ans chez 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* juin ; 96 (6): 1633–1641.
- **Fernandez A., Karavitaki N., Wass JA.(2010).** Prévalence des adénomes hypophysaires : une étude transversale communautaire à Banbury (Oxfordshire, Royaume-Uni). *Clin Endocrinol (Oxf).* mars; 72 (3): 377–382.
- **Fernandez, A., Karavitaki, N. & Wass, JA (2010).** Prévalence des adénomes hypophysaires: une étude transversale communautaire à Banbury (Oxfordshire, Royaume-Uni). *Clinquant Endocrinol. (Oxf.)* 72, 377–82.
- **Ferrante E, Ferraroni M, Castrignanò T, Menicatti L, Anagni M, Reimondo G, Del Monte P, Bernasconi D, Loli P, Faustini-Fustini M, Borretta G, Terzolo M, Losa M, Morabito A, Spada A, Beck- Peccoz P, Lania AG. (2006).** Base de données sur les adénomes hypophysaires non fonctionnels : une ressource utile pour améliorer

Référence Bibliographique

la prise en charge clinique des tumeurs hypophysaires. Eur J Endocrinol. 155 (6):823-9.

- **Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, Vance ML (avril 2011).** Pituitary incidentalome: un guide de pratique clinique de société endocrinienne. Le Journal of Clinical Endocrinologie and Métabolisme. 96 (4): 894–904.
- **Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. (1996).** Causes inhabituelles de masses sellaires/parasellaires dans une grande série chirurgicale transphénoïdale. *J Clin Endocrinol Metab*; 81 (10): 3455–9.

« G »

- **Georges Grignon. (1998).** Professeur à la Faculté de médecine de Nancy histologie. PCEM d'histologie. Edition Ellipses
- **Geringon .T(1992)** Embryologie générale humaine.
- **Girod.(1968).** Introduction à l'étude des glandes endocrines 2ème édition. Simep.
- **Group, M., Merieca, C. & Vassallo, J. (2013).** Prévalence et incidence des adénomes hypophysaires: une étude basée sur la population à Malte. L'hypophyse 16, 545-553.
- **Guimiot. (2018).** Embryologie des glandes endocrines et croissance fœtale.

« H »

- **Habchi N.(2011).** Etude rétrospective et prospective des adénomes hypophysaires : apport de l'histologie et de l'immunohistochimie dans l'étude des facteurs pronostiques des prolactinomes.
- **Hadley M (1996).** Endocrinologie. Toronto : Simon & Schuster,
- **Harzallah L, Boudabbous S, Migaw H, Harzallah F, Ach K, Hamdi, I, Kraiem, C. (2006, September).** IRM et adénome hypophysaire. Dans Annales D'endocrinologie (Vol. 67, No. 4, pp. 325-330).

« I »

Référence Bibliographique

- **Idelman s , Verdeti j. (2008).** endocrinologie et communications cellulaires.
- **Iglesias P, Arcano K, Trivino V, Guerrero-Perez F, Rodriguez Berrocal V, Vior C, Cordido F, Villabona C, Diez J.J. (2021).** Giant Adénome hypophysaire non fonctionnel : caractéristiques cliniques et résultats thérapeutiques. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*;129:309–313.

« J »

- **Javanbakht A, Zanazzi G. (2021).** Cas éducatif : Adénome hypophysaire. *Pathologie académique*, 8, 23742895211037028.
- Jean Pierre Dadoune. *Histologie. Médecine sciences Flammarion*, 1990.

« K »

- **Kierszenbaum, A. (2006).**traduction de la 1ere édition par Pierre Validire et Patricia Validire Charpy. *Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique.* De Boeck.
- **Kühnel w, Roos J. (1995)** .atlas de poche d'histologie : cytologie, histologie et anatomie microscopique a l'usage des étudiants .paris : Flammarion médecine – sciences
- **Kujas M, (2007).** *Histologie et cytologie des adénomes hypophysaires.* EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-017-C-10

« L »

- **Lake MG, Krook LS, Cruz V.(2013).**Adénomes hypophysaires. 88 (5): 319-27.
- **Larsen, W. J. (2003).** *Embryologie humaine. 2e édition française. Traduit par A. Dhem. De Boeck, Bruxelles.*
- **Lee DH, Chung MY, Chung DJ, Kim JM, Lee TH, Nam JH, et al. (2000).** Apoplexy of pituitary macroadenoma after combined test of anterior pituitary function. *Endocr J*; 47: 329–33.
- **Léger J, (2010)** .Hypophyse. *Encyclopédie médico-chirurgicale* (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie; 4-107-D-10.
- **Levy S, Arguello M, Macki M, Rao S.D. (2019).** Dysfonctionnement hypophysaire chez les hommes présentant un hypogonadisme.*Curr. Urol. Rep.* ; 20:78.

« M »

- **Melmed S. (2020).** Endocrinopathies hypophysaires-tumorales. *N Engl J Méd.*; 382 (10):937-950.
- **Melmed S. (2013).** *The Pituitary*. 3rd ed London: Academic Press; .
- **Melmed S. (2003).** Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *The Journal of clinical investigation*, 112(11), 1603-1618.
- **Masud S, Mehboob F, Bappi MU. (2007).** Une hyperprolactinémie sévère déprime directement l'activité gonadique provoquant l'infertilité. *Esculapio J Services Inst Med Sci*; 2 : 25–7.
- **Michel M, Dominique CH (1985).** *Embryologie spéciale humaine*. Médecine Deug .Edition
- **Miller KK. (2001).** Androgen deficiency in women. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2395–401.
- **Molitch ME (2017).** Diagnostic et traitement des adénomes hypophysaires : un examen. *JAMA*; 317 (5):516-524.
- **Moreau-Grangé L, Kuhn JM. (2014).** Insuffisance hypophysaire acquise de l'adulte. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*;11(2):1-13.
- **Moussard CH, MOUGIN CH. (2005).** *Biologie moléculaire Biochimie des communications cellulaires*. De Boeck and Larcier s.a. ISBN : 2-8041-3488-1.

« N »

- **Niveiro M, Aranda FI, Payá A, Boix E, Peiró G, Picó A (2004).** Transformation oncocytaire dans les adénomes hypophysaires : analyses immunohistochimiques de 65 cas. *Arch Pathol Lab Med*;128:776-80.

« O »

- **Ogra S, Nichols AD, Stylli S, Kaye AH, Savino PJ, Danesh-Meyer HV.(2014).** Acuité visuelle et modèle de perte de champ visuel lors de la présentation dans l'adénome hypophysaire. *J Clin Neurosci*; 21 (5):735-40.

Référence Bibliographique

- **Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Höfler H, Fend F, Graw J, Atkinson MJ. (2006).** Les mutations germinales de p27Kip1 provoquent un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple chez le rat et l'homme. Proc Natl Acad Sci US A. ; 103 (42):15558-63.

« R »

- **Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. (2010).** Incidence des Adénomes hypophysaires dans le nord de la Finlande en 1992-2002. J. Clin. Endocrinol. Aussi l'homme de 100 ans. 95, 4268–4.
- **Roze C, Touraine N, Leger J. (Février 2009).** Hypogonadismes hypogonadotrope congénital .encyclopédie orphanel.

« S »

- **Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N (2019 Dec).** Hyperprolactinémie. J Clin Med. 13; 8(12) .
- **Shao S, Li X. (2013).** Caractéristiques cliniques et analyse chez 1385 patients chinois atteints d'adénomes hypophysaires. J Neurosurg Sci; 57 (3): 267–75.
- **Sibal L.U.P, Kendall-Taylor P, Ball S.G, James R.A, Pearce S.H , Hall K, Quinton R .(2002).** Traitement médical des macroprolactinomes chez les hommes: I. Prévalence de l'hypopituitarisme au moment du diagnostic. II. Proportion de cas présentant une récupération de la fonction hypophysaire. Pituitaries. ; 5:243–246.
- **Simon I, Jean V. (2008).**Endocrinologie et communications cellulaires publié par EDP Sciences chapitre 4 pages 1.
- **Snyder PJ.(1985).**adénome à cellules gonadotrophes de l'hypophyse. Endocr Rev., 6: 552-563. 10.1210 / EDRV-6-4-552.
- **Sophia R, Catherine A, Ismat Ch (2022),** Prise en charge Traitement des adénomes hypophysaire, Centre médical de l'Université de Rochester Einstein.
- **Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. (2001).** Caractéristiques cliniques et moléculaires du complexe de Carney : critères diagnostiques et recommandations pour l'évaluation des patients. J Clin Endocrinol Metab; 86 (9):4041-6.

« T »

Référence Bibliographique

- **Tamagno G, Gahete. (2022).** MD Adénomes hypophysaires.
- **Terada T, Kovacs K, Stefaneanu L, Horvath E. (1995).** Incidence, pathologie et récurrence d'adénomes hypophysaires: étude de 647 cas chirurgicaux non sélectionnés. *Endocr Pathol*; 6 : 301–10.
- **Tichomirowa MA, Daly AF, Beckers A (2009).** Adénomes hypophysaires familiaux. *J Stagiaire Méd.* ; 266 (1):5-18.
- **Tjornstrand A, Gunnarsson K, Evert M. et al. (2014).** Le taux d'incidence des adénomes hypophysaires dans l'ouest de la Suède pour la période 2001-2011. *Eur J endocrinol*; 171: 519–26.
- **Tritos NA, Biller BMK. (2019).** Prise en charge médicale de la maladie de Cushing. *Neurochirurgie Clin N Am*; 30 (4):499-508.
- **Trouillas J, Catala M , Girod C. (2007).** Anatomie et histologie de l'hypophyse humaine. *Endocrinologie-Nutrition, EM Consult.*

« V »

- **Valassi E, Biller B. M, Klibanski A, Swearingen B. (2010).** Caractéristiques cliniques de lésions sellaires non hypophysaires dans une grande série chirurgicale. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 73, 798-807.
- **Vandeva S, Jaffrain-Rea ML, Daly AF, Tichomirowa M, Zacharieva S, Beckers A (2010) .** La génétique des adénomes hypophysaires. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 24 (3):461-76.
- **Varlamov EV, McCartney S, Fleseriu M. (2019).** Adénomes hypophysaires fonctionnels - Options de traitement actuelles et thérapies médicales émergentes. *Eur Endocrinol*; 15 (1):30-40.

« Z »

- **Zhou W.J, Ma S.C, Zhao M, Liu C, Guan X.D, Bao Z.S, Jia G.J, Jia W.(2018).** Facteurs de risque et pronostic de la dysfonction sexuelle chez les patients masculins atteints d'adénomes hypophysaires: une analyse multivariée. *Asian J. Androl* ; 20:43–49.

Annexe

	PRL (ng/ml)	FSH (MIU/ml)	LH(MIU/ml)	Testo (ng/ml)	Eostradi ol (pg/ml)	Cortis ol (nmol/l)	ACT H	FT4((ng/ml)	GH (uui/ml)	IGF1(ng/ml)
Mac-A-PRL	289,20	3,43	2,1	1,3	277,34	416,48	5,05	12,5	0,71	154,79
Mac-A-Non F	87,12	5,39	3,97	1,79	222,6	324,3	7,88	10,28	2,6	170,88
Mac-Gona	52,46	3,97	2,43		38,75	262,69	13,77	9,1	0,4	64,69
Mac-Mixte	184,58	6,46	3,22	1,39	438,3	257,25	7,24	12,04	11,47	237

Tableau : représente les moyennes des hormones de chaque type d'adénome chez les femmes.

	PRL	FSH	LH	Testo	Cortisol	ACTH	FT4(GH	TSH	IGF1
Mac-A-PRL	437,68	2,96	1,89	4,39	308,45	4,11	10,08	0,98	2,12	122,92
Mac-A-NoFo	46,99	5,30	2,08	5,03	317,38	4,97	11,05	0,59	2,27	103,71
Mac-Gona	15,705	2,32	1,62	5,5	198,29	25,31	57,47	0,31	3,21	99,9
Mac-Mixte	110,83	2,68	1,97	2,96	338,65	23,53	12,37	7,14	0,99	471,33

Tableau : représente les moyennes des hormones de chaque type d'adénome chez les hommes

ESM

	PRL (ng/ ml)	FSH (MIU/ ml)	LH(MIU/ ml)	Testo (ng/ ml)	Eostadiol(p g/ml)	Cortis ol (nmol /l)	ACTH (pg/ ml)	FT4((pmo l/l)	GH (uui/ ml)	IGF1(ng/ ml)
Mac -A- PRL	38,8 7	0,59	0,53	0,3	56,37	47,6 3	2,7	8,63	2,52	43,89
Mac -A- Non F	22,3 3	1,58	0,93	0,46	47,59	31,2 2	1,7	6,35	4,46	25,21
Mac - Gon a	31,4 2	3,12	0,18		5,25	75,4 4	7,76	1,2		16,69
Mac - Mix te	59,0 1	1,22	0,71	0,7	236,72	119, 32	1,56	1,75	10,05	323,17

Tableau : représente l'esm des hormone chez les femmes.

	PRL	FSH	LH	Testo	Cortisol	ACTH	FT4(GH	TSH	IGF1
Mac- A-PRL	76,48	6,02	0,25	0,89	43,54	1,05	0,98	0,32	0,51	16,75
Mac- A- NoFo	10,82	1,17	0,34	1,36	46,93	0,86	0,85	0,72	0,18	22,59
Mac- Gona	5,98	1,05	0,59	3,35	56,12	13,83	47,87	1,12	0,08	
Mac- Mixte	96,29	0,72	0,62	0,91	93,1	4,95	1,5	0,17	6,46	177,38

Tableau : représente l'esm des hormones chez les hommes.

Fiche clinique :

FICHE : FONCTION GONADIQUE DANS LES ADENOME HYPOPHYSAIRE

NOM:

PRENOM :

SEXE : MALE FEMELLE

AGE :

N ° DE DOSSIER :

DIAGNOSTIC:

.....
.....
.....

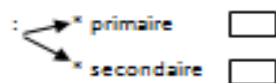
EXAMEN CLINIQUE :

CHEZ L'HOMME :

- DIMINUTION DE LA LIBIDO
- DYSFONCTION ERECTILE
- TROUBLES DE L'EJACULATION
- EXAMEN D'OGC:

CHEZ LA FEMME : TROUBLE DE CYCLES

-spanioménorrhée

Aménorrhée : 

- * primaire
- * secondaire

BILAN HORMONAL :

Fonction gonadique:

FSH= MIU/ml []

LH = mIU/ml []

TESTOSTÉRONNE = []

PROLACTINE = ng/ml []

EOESTRADIOL E2 = pg/ml []

Fonction corticotrope :

Cortisol à 8 h: []

ACTH : []

FONCTIONS THYRIOTROPE :

FT4 : [] TSH : []

FONCTION SOMATOTROPE

IGF1: [] GH : []

IMAGRIE :

TDM hypophysaire / cérébrale :

.....
.....
.....
.....

IRM HYPOTHALAMO HYPOPHYSAIRE :

.....
.....
.....
.....

INTERVENTION CHIRURGICAL :

DATE :

COMPTE RENDU ANAPATH :

.....
.....
.....