

République algérienne démocratique et populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université de Blida-1-

Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département de biologie et de physiologie cellulaire



MÉMOIRE

En vue de l'obtention du diplôme de master en biologie

Option : **Biosignalisation cellulaire et moléculaire : génétique du cancer**

Thème :

**Profil Histologique et Immunohistochimique des Adénomes
Hypophysaires Atypiques**

Présenté par :

SaoudiHadjerKademMouna

Soutenue le : 23 /09/2017

Devant le jury :

- Mme AmoukraneMaître-Assistante A Université de Blida-1 Présidente
- MmeBenazouz FMaître-Assistante A Université de Blida-1 Examinatrice
- Mme Terkmani FMaître-Conférence ACHU MustaphaPromotrice
- Mme Chakhma A Maitre-AssistanteAUniversité de Blida-1 Co-Promotrice

**Promotion
2016-2017**

Dédicace

Avec un grand amour et beaucoup de respect, je dédie ce travail à ma petite famille :

** Mon très cher père "Omar", L'homme qui a tellement sacrifié pour moi et qui mérite toute ma reconnaissance. Ma très chère mère "Souad", Pour son grand cœur plein d'amour, qui n'a pas cessé de prier pour moi, Ma très chère sœur "Khouloud" et mes frères "Ilyes" et "Zakaria".*

** A mon Fiancé qui m'a motivé et soutenue tout au long de ce travail. Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance. J'espère que ce travail soit l'expression de ma pleine reconnaissance et gratitude à vous.*

** A ma cousine Khaoula.*

** A toute ma famille.*

** A mes amis et collègues de l'université BLIDA 1 et de Résidence universitaire SOUMMAA 5.*

Sincères reconnaissances.

Hadjer

Je dédie ce mémoire à.....

A ceux qui sont les plus chères au monde, mes parents :

Mon père, a toi pour m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Père, ce travail est le tien.

Ma très chère mère : j'aimerai toujours te remercier pour tous ce que tu as fait jusqu'à notre jours-là pour assurer l'éducation et la formation de tous tes enfant .Je me rappel vraiment de tous tes efforts avec moi dès mon jeune âge, chère mère j'avoue vraiment que tu été pour moi la lumière qui me guide mes routes et qui m'emmène aux chemins de la réussite.

J'espère que mon travail sera le témoignage de ma gratitude et mon respect le plus profond.

Chère mère, ce travail est le fruit de tes efforts.

A mon petit frère Sammy, mon adorable sœur Manel je vous remercier pour tout le soutien moral.

A Mes Très Chères Petites princesses Anfel et Farah

C'est à vous mes adorables anges, ma joie, mon petit trésor que soeur dédie ce travail pour vous dire que vous resterez pour toujours le rayon du soleil qui égaye ma vie. Je vous aime mes bébés et je vous souhaite tous le bonheur du monde.

Mon fiancé,

Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré Je me dois de considérer ma réussite comme une œuvre commune, une œuvre de notre couple. Merci pour ta présence. Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.

A tous mes enseignants qui m'ont initié aux valeurs authentiques, en signe d'un profond respect et d'un profond amour !!!

A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer

Mouna

Remerciements

Nous remercions "Allah" le tout puissant de nous avoir donné la force et la patience pour mener à bien ce modeste travail.

Merci à notre promotrice Madame TERKMANI F. pour tous ses efforts et ses encouragements, pour son aide et sa patience infinie, et pour le soutien qu'elle nous a témoigné, on vous exprime notre profonde gratitude.

Merci à notre co-promotrice Madame CHAKHMA A. pour tous ses efforts et ses encouragements pour son aide et sa patience infinie sa gentillesse et ces conseils durant toute cette période.

Merci à Madame SAADI L. chef de département de biologie et physiologie cellulaire de l'université SAAD DAHLER BLIDA 1.

Nous remercions aussi les membres du jury : Mme Benazouz Fet Mme Amokrane de nous avoir fait l'honneur d'accepter et de juger ce travail.

Et sans oublier de remercier vivement tous nos enseignants du département de BPC, nos collègues et camarades et l'ensemble du personnel du laboratoire d'anatomie-pathologique de l'établissement Hospitalier de Mustapha bacha d'Alger.

Que tous ceux, qui de prêt ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail, trouvent ici nos sentiments de profonde gratitude et de reconnaissance infinie.

Résumé

Les adénomes hypophysaires représentent 15% des tumeurs intracrâniennes chez l'adulte. Ce sont des tumeurs bénignes pouvant exprimer et sécréter des hormones hypophysaires.

L'objectif de notre travail est d'étudier le caractère agressif des adénomes hypophysaires (AH) ainsi que leurs aspects anatomopathologiques. Cette étude rétrospective, sur 26 prélèvements hypophysaires traités par la technique histologique et immunohistochimique, a été menée au niveau du service d'anatomie pathologique au CHU de Mustapha Bacha (Alger) de 2015 jusqu'au 2017.

Selon nos résultats, nous avons noté une prédominance du sexe masculin avec 55% pour les AH typiques et une prédominance du sexe féminin avec 80% pour les AH atypiques.

L'âge des patients dans notre série varie entre 16 et 77 ans, la tranche la plus touchée par l'agressivité des AH est comprise entre 26 et 39 ans. D'après la taille des adénomes hypophysaires nous avons enregistré les microadénomes qui représentent la majeure partie (64%) pour les AH typiques et une prédominance des macroadénomes (67%) pour les AH atypiques.

Les dosages biochimiques nous ont permis de classer nos AH en deux types selon la fonctionnalité, nous avons noté qu'il y a une prédominance des adénomes sécrétants (fonctionnels) avec 92% par rapport aux adénomes non sécrétants (non-fonctionnels) qui ne représentent que 8% des cas.

L'étude histologique et immunohistochimique a révélé les principaux bio marqueurs de prolifération le ki67 et la p53, nous avons noté un $ki67 \geq 3$ pour les adénomes hypophysaires atypiques et un $ki67 \leq 3$ pour les adénomes hypophysaires typiques. Par contre, malgré un résultat négatif de la p53 cela ne supprime pas la possibilité de la croissance de la tumeur agressive.

Ces résultats suggèrent qu'il existe d'autres marqueurs comme PTTG, Pit -1 et P21 permettant de définir l'agressivité des adénomes hypophysaires.

Mots clés : adénome hypophysaire, ki67, p53, typique, atypique.

Abstract

Pituitary adenomas account for 15% of intracranial tumors in adults. They are benign tumors which can express and secrete pituitary hormones. The objective of our work is to study the aggressive character of pituitary adenomas (HA) and their anatomopathological aspects. This retrospective study was carried out at the pathological anatomy department at Mustapha Bacha University Hospital in Algiers from 2015 to 2017, based on 26 pituitary samples treated with the histological and immunohistochemical technique. According to our results, we noted a predominance of the male sex with 55% for the typical HA and a predominance of the female sex with 80% for the atypical HA. The age of the patients in our series varies between 16 and 77 years, the most affected by the aggressiveness of HA is between 26 and 39 years. Based on the size of the pituitary adenomas, we recorded the micro-adenomas which represents the majority (64%) for the typical HA and a predominance of the macro-adenomas (67%) for the atypical HA. The biochemical assays allowed us to classify our HA into two types according to the functionality. We noted that there is a predominance of secretory (functional) adenomas with 92% compared to the non-secreting (non-functional) adenomas which does not represent than 8% of cases. The histological and immunohistochemical studies revealed the main biomarkers of proliferation ki67 and p53, we noted a $ki67 \geq 3$ for the atypical pituitary adenomas and a $ki67 \leq 3$ for the typical pituitary adenomas. On the other hand, in spite of a negative result of the p53 this does not eliminate the possibility of the growth of the aggressive tumor. These results suggest that there are other markers such as PTTG, Pit -1 and P21 to define the aggressiveness of pituitary adenomas.

Key words: pituitary adenoma, ki67, p53, typical, atypical.

- الملخص -

تُمثل أورام الغدة النخامية 15 % من الأورام في الجمجمة عند البالغ. هي أورام حميدة يمكن أن تُعبر عن هرمونات نخامية و تفرزها. الهدف من عملنا هو دراسة الطابع العدوانى لأورام الغدة النخامية و كذا مظاهرها التشريحية المرضية.

هذه الدراسة الإستيعادية على 26 عينة نخامية معالجة بالتقنية النسيجية و المناعية الكيميائية نُفذت على مستوى قسم التشريح المرضي بمستشفى مصطفى باشا بالجزائر العاصمة من سنة 2015 حتى 2017 .

حسب نتائجنا سجلنا هيمنة الجنس الذكري بنسبة 55 % لأورام الغدة النخامية النمطية و هيمنة الجنس الأنثوي بنسبة 80% لأورام الغدة النخامية الغير نمطية و سن المرضى لدينا يتراوح ما بين 16 و 77 سنة و الفئة الأكثر تضرراً بعدوانية أورام الغدة النخامية تتراوح أعمارها ما بين 26 و 39 سنة. حسب حجم أورام الغدة النخامية سجلنا الأورام الصغيرة التي تمثل معظم الأورام النمطية بنسب 64% و أورام كبيرة غير نمطية بنسبة 67%.

المعايير البيو كيميائية سمحت لنا بتصنيف أورامنا الغدية النخامية إلى نوعين حسب الوظيفة و في هذا الصدد لاحظنا هيمنة الأورام المفرزة (الوظيفية) بـ 92% مقارنة بالأورام الغير مفرزة (الغير وظيفية) التي لا تمثل إلا 8 % من الحالات .

كشفت الدراسة النسيجية و المناعية المؤشرات الحيوية الرئيسية لتكاثر الـ Ki-67 و الـ P53 في هذا السياق , لاحظنا $Ki-67 > 3$ بالنسبة لأورام الغدة النخامية الغير نمطية و $Ki-67 < 3$ بالنسبة لأورام الغدة النخامية النمطية.

و في المقابل رغم النتيجة السلبية لـ P53 هذا لا يلغي إمكانية النمو العدوانى للورم.

و بالتالي هذه النتائج توحى أن هناك مؤشرات أخرى كـ PTTG و PiT-1 و P21 تسمح بتحديد عدوانية أورام الغدة النخامية.

المصطلحات المفتاحية : الورم الغدي النخامي , Ki-67 و P53, نمطي , غير نمطي.

- **AC** : Adénylate cyclase
- **Ac** : Anticorps
- **ACTH** : Adrenocorticotropic hormone
- **AMPC** : Adénosine monophosphate cyclique
- **ARNm** : Acide ribonucléique message
- **ATM** : Ataxia telangiectasia mutated
- **ATR** :Ataxia telangiectasia and Rad3-related protein
- **AIP** : Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein
- **BAX** :BCL2 associated X
- **CREB** : CRE binding protein
- **Ca⁺⁺** : ion de calcium
- **CKII** : Caséine II
- **CRH** : Corticolibérine
- **CRF** : corticotropine releasing hormone/ Factor
- **CDK** : Cyclin dependant protein
- **DAG** : diacylglycerol
- **DNA-PK** : Protéine kinase ADN dépendante
- **Endocan** : Endothelial cell specific molecule-1
- **FSH** : Hormone folliculostimulante
- **FGFR-4** : Fibroblast growth factor receptor 4
- **FIPA** : Familial isolated pituitary adenomas
- **FAS** : Cell surface death receptor
- **GADD45** :Growth arrest and DNA-damage-inducible protein GADD45 alpha
- **GNAS** : guanine nucleotide-binding protein
- **GH** : Growth hormone
- **GHRH** : Growth hormone realising hormone
- **GHIH** : Growth hormone inhibiting hormone
- **GH-Rif** : Growth hormone release inhibiting factor
- **GnRH** : Gonadotropin releasing hormone
- **GnRHR** : Gonadotropin releasing hormone receptor
- **GAP** : GnRh associated peptide
- **GMPc** :La guanosine monophosphate cyclique
- **HEPN1** : Hepatocellular Carcinoma, Down-Regulated 1

- **HE** : Hématoxyline-éosine
- **HMGA2** : High-mobility group AT-hook 2
- **IP3** :L'inositol trisphosphate
- **IHC** : Immunohistochimie
- **K⁺** : ion de potassium
- **LH** : Luteinizing hormone
- **LHRH** : Luteinizing hormone releasing hormone
- **Mdm2** :Mouse double minute 2 homolog
- **Me** : Microscopie électronique
- **MMPs** : Métalloprotéinases
- **MEN1** :Multiple endocrine neoplasia type 1
- **MIB-1** : Anticorps monoclonal
- **MIF** : Melanocytes stimulating hormone Inhibiting factor
- **Na⁺/H⁺** : Pompe de Sodium/Hydrogène
- **NEM1** : Néoplasie endocrinienne multiple de type 1
- **OMS** : Organisation mondiale de la santé
- **PA** : pituitary adenoma
- **PTTG** : Pituitary tumor transforming gene
- **PKA** : protéine kinase A
- **PKC** : Protéine kinase C
- **Pit-1** : Pituitary specific positive transcription factor
- **PRL** : Prolactine
- **PIF** : Prolactin inhibiting factor
- **PDE2** :phosphodiesterase 2
- **RC** : Rouge congo
- **STAT3** :Signal transducer and activator of transcription 3
- **SRIF** : Somatotropin release inhibiting factor
- **TRH** :Thyrotropin releasing hormone
- **TSH** : Thyroid stimulating hormone
- **Tg** : Thyroglobuline
- **WHO** : World Health Organization

- **Adénome** : Est une tumeur bénigne pouvant affecter une glande ou bien une muqueuse (Goldman et al.,2013).
- **Acromégalie** : Est une maladie rare caractérisée par des modifications morphologiques hypertrophiques des mains, des pieds et de la tête, associées à des troubles cardiaques. Elle est due à une hypersécrétion de l'hormone de croissance par un adénome de l'antéhypophyse (quevauvilliers, 2011) .
- **Atypie** : État ou condition de non-conformité à un type ou au type courant (quevauvilliers, 2011) .
- **Carcinome** : Tumeur épithéliale maligne ayant la capacité de provoquer des métastases à distance à un moment quelconque de son évolution. Quand elle dérive d'un épithélium de revêtement, elle peut avoir une différenciation squameuse (carcinome épidermoïde) ou dériver de cellules basales (carcinome basocellulaire). Quand elle dérive d'un épithélium glandulaire, il existe une tendance à la formation de glandes normales. On parle alors d'adénocarcinome. SYN. ÉPITHÉLIOMA (quevauvilliers, 2011) .
- **Céphalée** : Toute douleur de la tête, quelle que soit sa cause .les céphalées, couramment appelées maux de tête, siègent sur la voûte crânienne .leur évolution est très variable, de quelques heures à quelques jours, les accès pouvant se répéter pendant plusieurs années (Larousse, 2010).
- **Exérèse** : Ablation chirurgicale d'un tissu ou organe, ou d'un corps étranger. SYN. EXTIRPATION, EXCISION, ABLATION (quevauvilliers ,2011).
- **Invasion** : 1. Période initiale d'une maladie, depuis l'apparition des premiers symptômes jusqu'à la période d'état. 2. Multiplication exagérée d'une classe d'éléments anatomiques qui entraîne la substitution par ceux-ci des éléments adjacents qui s'atrophient et disparaissent, comme par exemple l'invasion de la substance du cartilage par les éléments osseux au cours de la croissance. 3. Pénétration de bactéries dans l'organisme, qui peut être ou non suivie d'une infection (quevauvilliers ,2011).
- **Hyperplasie** : Augmentation bénigne du volume d'un tissu par multiplication des cellules qui le constituent (Larousse ,2010).

- **Hypopituitarisme** : Affection caractérisé par un déficit global en hormones hypophysaires, essentiellement celles de l'antéhypophyse. ce déficit peut atteindre l'ensemble de sécrétions de l'hypophyse (panhypopituitarisme) ou concerner seulement certaines sécrétions (hypopituitarisme dissocié).l'hypopituitarisme est une maladie rare, dont les causes sont diverses (**Larousse ,2010**).
- **Hyperparathyroïdie** : Hyperfonctionnement de la glande parathyroïde. Généralement due à un adénome parathyroïdien, elle entraîne une ostéoporose diffuse avec parfois kystes osseux multiples et fractures spontanés et une lithiase rénale. Biologiquement : hypercalcémie avec hypercalciurie, hypophosphorémie, augmentation du taux plasmatique de la parathormone (**quevauvilliers ,2011**).
- **Gliomes** : Variété de tumeur du système nerveux centrale (encéphale et moelle épinière) développée aux dépens des cellules gliales (cellules assurant la protection et la nutrition des cellules nerveuses), les gliomes sans les plus fréquentes des tumeurs primitives du système nerveux (**Larousse ,2010**).
- **Méningiome** : Tumeur des méninges formée par des cellules de l'arachnoïde, de croissance rapide, présentant très souvent une importante vascularisation et des calcifications abondantes. La croissance de la tumeur se fait de manière expansive. Elle n'est jamais infiltrante ou métastatique mais peut, par compression, provoquer une atrophie cérébrale et une érosion de la calotte. Cette tumeur peut siéger en un point quelconque des méninges hémisphériques, mais est localisée préférentiellement au niveau sustentorien, surtout dans la partie antérieure de la faux du cerveau (**quevauvilliers, 2011**).
- **Métastase** : Apparition d'un ou plusieurs foyers morbides (de cellules cancéreuses, d'agents infectieux ou parasitaires) secondaires à un foyer primitif, avec ou sans disparition de ce dernier, et dans des territoires non contigus du point où il évolue (**quevauvilliers , 2011**).

Tableau	Description	Pages
I	Classification clinicopathologique des tumeurs hypophysaires.	8
II	les 4 grades d'adénome hypophysaire selon la taille et l'extension.	8
III	les 7 classes d'AH selon la coloration, le profil IHC et la ME.	9
IV	les principaux biomarqueurs d'agressivité.	10
V	Matériels non biologique.	Annexe II
VI	Répartition des adénomes hypophysaires selon la p53 et le Ki-67.	30
VII	Hormones hypothalamiques : structure et fonction.	Annexe I
VIII	Altérations génétiques dans les adénomes hypophysaires.	Annexe I
IX	Altérations somatiques dans les adénomes hypophysaires.	Annexe I
X	Les appareils utilisés en histopathologie.	Annexe II
XI	Le matériel utilisé en IHC.	Annexe II
XII	Les appareils utilisés dans l'immunohistochimie.	Annexe II
XIII	Répartition des patients selon le sexe dans les AH.	Annexe III

Tableau	Description	Pages
XIV	Répartition des patients selon le sexe dans les AH typiques et atypiques.	Annexe III
XV	Distribution des AH en fonction de l'âge et de l'agressivité	Annexe III
XVI	Répartition des AH selon la taille de la tumeur.	Annexe III
XVII	Détribution des adénomes hypophysaires selon la fonctionnalité.	Annexe III
XVIII	Répartition des adénomes hypophysaires selon leur profil immuno-hormonal.	Annexe III
XII	Répartition des adénomes hypophysaires selon le profil immuno-hormonal et la taille.	Annexe III
XX	Répartition des adénomes hypophysaires selon le Ki-67.	Annexe III
XXI	Répartition des adénomes hypophysaires selon le Ki-67et la fonctionnalité.	Annexe III
XXII	Répartition des AH selon le Ki-67 et la taille de la tumeur.	Annexe III
XXIII	Répartition des adénomes hypophysaires selon la p53.	Annexe III

Figure	Description	Page
1	Les principales subdivisions de l'hypophyse et de l'hypothalamus.	2
2	Vascularisation sanguine de l'hypophyse.	3
3	Coupe histologique au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse après coloration avec le tétrachrome de Herlant	4
4	Hypothèse de régulation de la sécrétion et de l'expression de l'hormone de croissance au niveau des cellules somatotropes hypophysaires.	6
5	Voie de signalisation mise en jeu par l'action de l'ACTH sur les cellules cortico- surrénaliennes.	7
6	Régulation de la voie de p53.	14
7	Le principe de la révélation de la peroxydase.	20
8	Répartition des patients selon le sexe dans les AH typique.	23
9	Répartition des patients selon le sexe dans les AH atypique.	23
10	Distribution des AH en fonction de l'âge.	24
11	Répartition des AH typiques en fonction de la taille de la tumeur.	25
12	Répartition des AH atypiques en fonction de la taille de la tumeur.	25
13	Déstribution des adénomes hypophysaires selon la fonctionnalité.	26
14	Hypophyse humaineG X10	27
15	Adénome hypophysaire atypique G X20	27
16	Répartition des adénomes hypophysaires selon leurprofil immuno-hormonal.	28
17	Répartition des adénomes hypophysaires selon le profil immuno-hormonal et la taille.	29
18	Répartition des adénomes hypophysaires selon le Ki-67.	30
19	Répartition des adénomes hypophysaires selon le Ki-67et la fonctionnalité.	31

20	Répartition des adénomes hypophysaires selon le Ki-67 et la taille de la tumeur.	32
1	Profil immunohistochimique d'un AH atypique.	33
22	Répartition des adénomes hypophysaires selon la p53.	34
23	Profil immunohistochimique d'un AH atypique.	35

Sommaire

INTRODUCTION

CHAPITRE I : Rappels bibliographiques

I.Rappels anatomique et vasculaire de l'hypophyse.....	2
I.1.Anatomie et embryologie.....	2
I.2. Vascularisation.....	3
II. Organisation histologique et physiologique de l'hypophyse.....	4
II.1. Histologie.....	4
II.1.1.Lobe antérieur (adénohypophyse).....	4
II.1.2.Lobe postérieur (posthypophyse).....	4
II.1.3.Lobeintermédiaire.....	4
II.2. Physiologie.....	4
II.2.1. Les axes hypothalamo-hypophysaires.....	5
III. Les adénomes hypophysaires	8
III.1. Définition.....	8
III.2. Incidence et classifications des AH.....	8
IV. Les adénomes hypophysaires agressifs.....	11
IV.1. Définition.....	11
IV.2. Biomarqueurs d'agressivité des AH.....	12
IV.3. Génomique de la pathologie hypophysaire.....	13
V. Histologie des adénomes hypophysaires.....	13
V.1. Apport de l'étude IHC.....	13
V.1.1. Marqueurs de prolifération.....	15
VI. Diagnostic.....	16
VI.1. Diagnostic clinique.....	16
VI.1.1. Syndrome tumoral.....	16
VI.1.2. Syndrome endocrinien.....	16
VI.1.3.Apoplexie hypophysaire.....	16

CHAPITRE II : Matériel Et Méthodes

I. Matériel.....	17
I.1. Prélèvement tissulaire.....	17
II. Méthodes.....	17
II.1 Technique histochimique et immunohistochimique.....	17
II.1.1. Technique histologique usuelle : coloration à Hématoxyline, Eosine (HE).....	17
II.1.2. Immunohistochimie.....	19

CHAPITRE III : Résultats Et Discussion

I. Paramètres épidémiologiques.....	23
I.1. Répartition des AH selon le sexe.....	23
I.2. Répartition des AH selon l'âge.....	24
II. Paramètres anatomopathologique.....	25
II.1. Répartition des AH selon la taille.....	25
II.2. Répartition des AH selon la fonctionnalité.....	26
II.3. Répartition des AH en fonction de profil immuno-hormonal.....	28
II.4. Répartition des AH selon la taille et le profil immuno-hormonal.....	29
III. Biomarqueurs d'agressivité.....	30
III.1. Répartition des AH selon le Ki-67.....	30
III.2. Répartition des AH selon le Ki-67 et la fonctionnalité.....	31
III.3. Répartition des AH selon le Ki-67 et la taille de la tumeur.....	32
III.4. Répartition des AH selon la p53.....	34
III.5. Répartition des AH selon la p53 et Ki-67.....	34

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

Le corps humain est composé de milliards de cellules, unités fondamentales dans la constitution des différents tissus et organes qui le composent. Cet ensemble bien complexe est finement régulé par différents systèmes notamment l'endocrine. Celui-ci est composé de nombreuses glandes dont le chef de file est l'hypophyse (Ezzat et al., 2004).

Les adénomes hypophysaires (AH) définissent un groupe de tumeurs à croissance lente, développées aux dépens de l'antéhypophyse, Majoritairement bénignes (Cuny et Chanson, 2013). Les AH sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes après les méningiomes et constituent 10 à 20 % des tumeurs intracrâniennes. Elles sont le plus souvent sporadiques et ne s'intègrent dans des syndromes génétiques que dans environ 5 % des cas. Les AH ont souvent une longue histoire naturelle, avec des signes apparaissant souvent insidieusement, en rapport avec le volume tumoral ou l'atteinte endocrinienne. Leur gravité tient à leur situation anatomique et à leur possible retentissement sur les cellules antéhypophysaires saines adjacentes, mais aussi aux effets particulièrement délétères de certaines sécrétions hormonales (Echchikhi, 2012).

Les tumeurs hypophysaires sont essentiellement représentées par les adénomes hypophysaires, regroupant des entités très différentes, tant par leur caractère sécrétoire ou non que par leur taille et, surtout, leur agressivité, pour laquelle il n'existe pas encore de marqueur histologique fiable (Brassier, 2007). Cependant la tumeur peut présenter un potentiel d'agressivité inhabituel, caractérisé par une extension vers les structures parasellaires et un risque élevé de récurrence après une première ligne thérapeutique efficace. Les progrès réalisés dans la connaissance des adénomes hypophysaires agressifs et résistants au traitement, tant sur le plan histopathologique que moléculaire, constituent assurément autant de ressources qui aideront à cerner le profil de ces tumeurs atypiques pour optimiser leur prise en charge (Cuny et Chanson, 2013). Une hyperexpression de PTTG ; un index Ki-67 > 3 et la mutation de la protéine p53 sont associées à l'agressivité tumorale hypophysaire (Saveanu et al., 2008 ; Trouillas et al., 2013).

L'objectif principal de ce travail prospectif, conduit au CHU de Mustapha, était d'étudier l'aspect anatomopathologique et immunohistochimique des adénomes hypophysaires à travers une étude rétro-prospective d'une durée de deux ans de 2015 jusqu'à 2017. Nous effectuons également un immunomarquage du Ki-67 et de la p53.

I. Rappels anatomique et vasculaire de l'hypophyse

I.1. Anatomie et embryologie

Appendue à la base du cerveau, la glande pituitaire présente une forme ovoïde et mesure entre 1.2 et 1.4 cm. Elle se situe dans la fossette osseuse du sphénoïde : la selle turcique qui est fermée à sa partie supérieure par un diaphragme fibreux formé par la dure-mère, cette dernière dessine un orifice permettant le passage de la tige pituitaire qui relie l'hypophyse à l'hypothalamus (Mauriquand ,1977).

Chez l'adulte, elle est de petite taille et pèse environ 0,5g légèrement allongée (Nguyen et Bourouina, 2008) .L'hypophyse est une glande composée de deux lobes bien distincts, (Fig.1) le lobe antérieur ou adénohypophyse et le lobe postérieur également appelé posthypophyse (Mauriquand,1977 ;ECHCHIKHI ,2012) L'adénohypophyse correspondant à la partie épithéliale glandulaire et la neurohypophyse correspondant à la partie neurale (Kierszenbaum ,2006).

Les cellules antéhypophysaires se différencient par étape à partir d'un seul épithélium, la poche de Rathke (ébauche de la cavité buccale primitive, le stomodeum), tandis que la neurohypophyse est d'origine neuroectodermique et se compose d'axones de neurones sécréteurs hypothalamiques (Beauvy et Raverot ,2015).

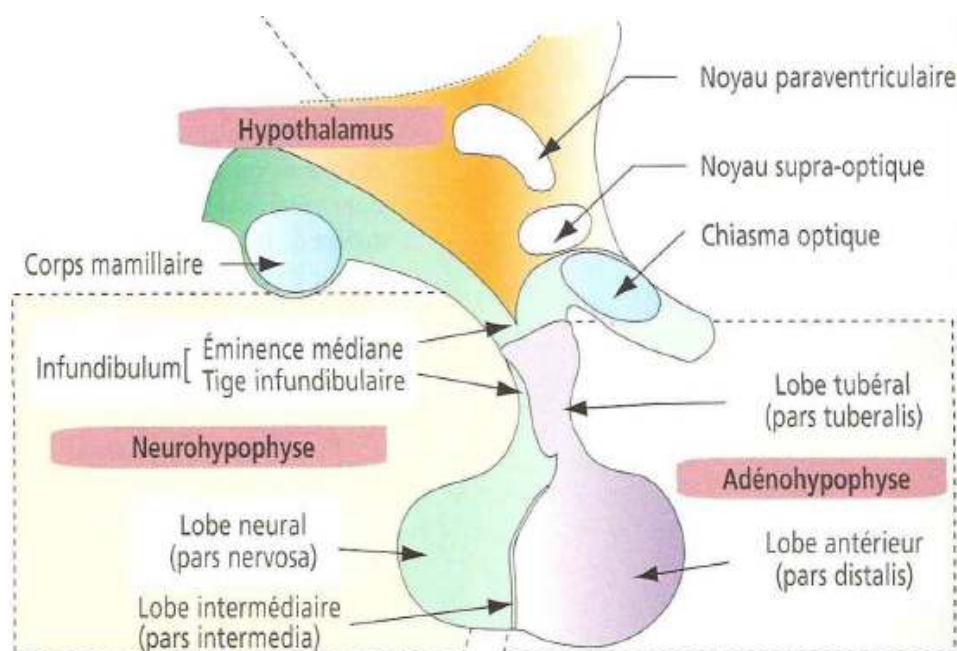


Figure 1 : les principales subdivisions de l'hypophyse et de l'hypothalamus (Kierszenbaum, 2006)

I.2. Vascularisation

Le complexe hypothalamo-hypophysaire est abondamment vascularisé. Le réseau vasculaire sert non seulement à alimenter la glande en oxygène et différents nutriments mais aussi à transporter les hormones provenant de l'hypothalamus (**Annexe I.1**) et jouant un rôle primordial dans le contrôle des sécrétions endocrines (**Annexe I.2**).

Au niveau de la tige pituitaire se développe le plexus primaire, nourri par l'artère hypophysaire supérieure qui provient des carotides internes. De ce plexus naissent deux veines portes hypophysaires qui cheminent le long de l'infundibulum et du lobe tubéral jusqu'à la partie distale du lobe antérieur pour former le plexus secondaire. A partir de celui-ci naissent les veines hypophysaires antérieures se déversant dans la veine jugulaire interne. Ce système est dit : système porte hypophysaire.

Au niveau du lobe postérieur se développe un autre plexus à partir de l'artère hypophysaire inférieure provenant également des carotides internes. Ce réseau est continué par des veines qui s'anastomosent au niveau de la jugulaire interne (**Kierszenbaum, 2006**).

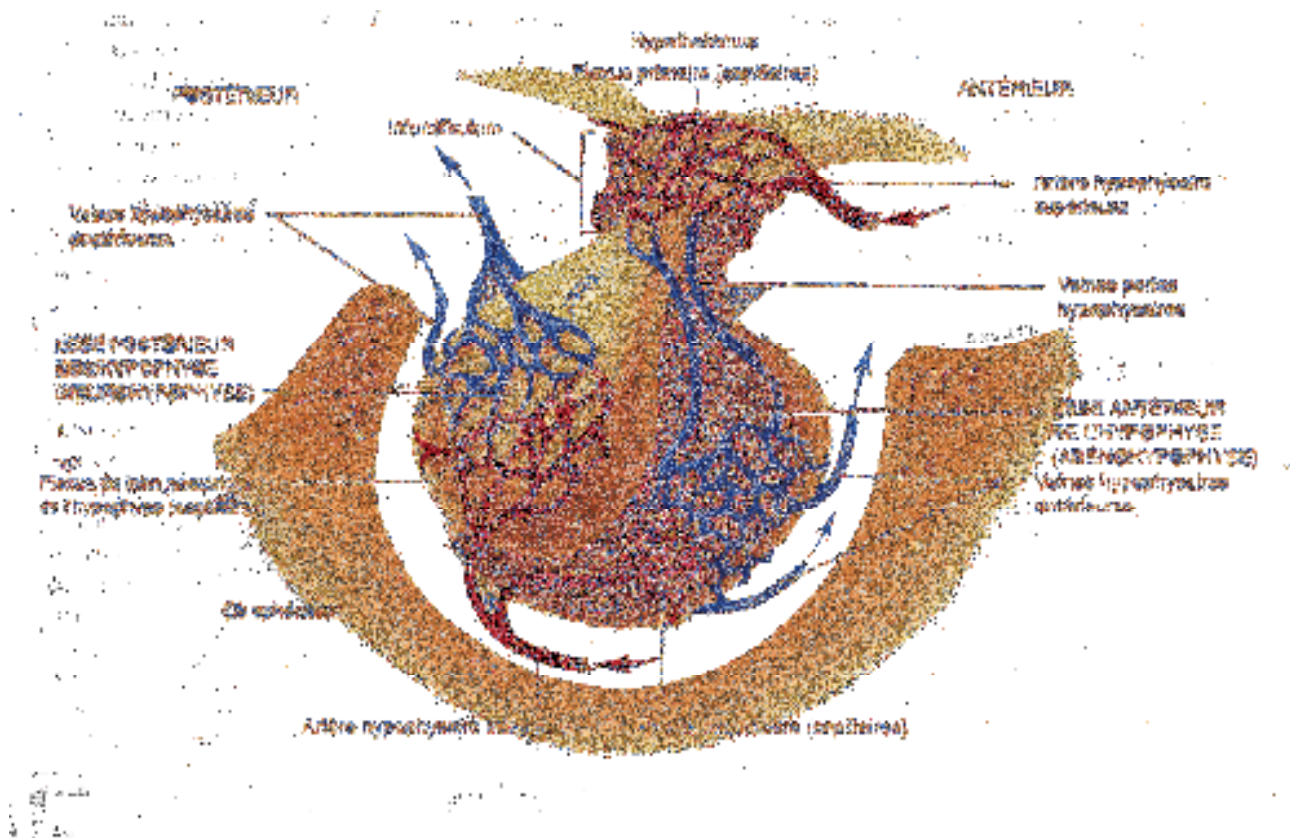


Figure 2 : vascularisation sanguine de l'hypophyse (Kierszenbaum,2006)

II. Organisation histologique et physiologique de l'hypophyse

II.1. Histologie

II.1.1. Lobe antérieur (adénohypophyse)

Egalement appelé antéhypophyse, il est de type glandulaire, représentant la majeure partie de la glande (Stevens et Lowe, 1997).



Figure 03 : Coupe histologique au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse après coloration avec le tétrachrome de Herlant (Habchi, 2011).

II.1.2. Lobepostérieur (posthypophyse)

Appelé aussi neurohypophyse, il est essentiellement constitué d'un réseau d'axones dont le corps cellulaire se trouve dans l'hypothalamus (Thiele et Dhem, 2010). Il est de structure nerveuse rattachée par la tige pituitaire au diencéphale.

II.1.3. Lobe intermédiaire

De même origine embryonnaire que l'adénohypophyse, il représente environ 3% de cette dernière. (Stevens et Lowe, 1997).

II.2. Physiologie

L'hypophyse est régulée par des neurohormones émises par l'hypothalamus, et produit des hormones qui stimulent les autres glandes endocrines de l'organisme : thyroïde, surrénale, glandes mammaires, ovaire et testicules (Habchi, 2011 ; Rivière, 2015).

Ce rôle dominant de l'hypothalamus est principalement exercé par deux types d'hormones : les libérines ou releasing hormone (RH) et les inhibines ou inhibiting hormone (IH). Ces messagers

agissent sur toutes les lignées antéhypophysaires afin de maintenir l'homéostasie endocrine(Sarret, 2000).

II.2.1. Les axes hypothalamo-hypophysaires

1) Axe somatotrope

La synthèse et la libération de l'hormone de croissance somatotrope (GH) sont soumises à un contrôle hypothalamique à l'aide d'une hormone de libération GH stimulant (GHRH) Growth hormone releasing hormone et d'un messenger inhibiteur(GHIH) Growth hormone Inhibiting hormone(Perez-Castro *et al.*, 2012).

La GHRH produite au niveau des hormones des noyaux arqués, en se liant à son récepteur, induit une cascade de signalisation (Fig. 5) impliquant d'une part la voie de l'Adénosine monophosphate cyclique (AMPc) responsable de l'activation de la transcription des gènes de la GH et de son récepteur le GHRH-R:

La phosphorylation de facteur de transcription CREB(CRE binding protein)par la protéine kinase A (PKA) active la formation des ARNm du facteur de transcription Pit-1. Pit-1 stimule alors la transcription de la GH et peut aussi induire la formation des récepteurs GHRH-R, et d'autre part la voie IP3/DAG induisant l'augmentation de la concentration cytosolique de calcium Ca^{++} et la diminution de potassium k^+ , de l'échangeur Na^+/H^+ , responsable de l'exocytose des granules à GH.L'effet de la GHRH est contrebalancé par une inhibine : le SRIF. Synthétisé par les noyaux paraventriculaires et hypophysiotropes, Sa liaison à son récepteur mène à l'inhibition de l'AC, des canaux calciques et des échangeurs NA^+/H^+ empêchant ainsi l'exocytose des granules. Il semblerait aussi que l'internalisation du complexe ligand-récepteur permet au SRIF d'interagir avec deux types de molécules : l'autoantigène Ku d'une part, qui semble abolir la transcription de la GH et activer la synthèse des récepteurs à somatostatine (SST) et d'autre part le facteur de transcription X. qui bloquerait la synthèse de la GH et de son récepteur (Sarret , 2000).

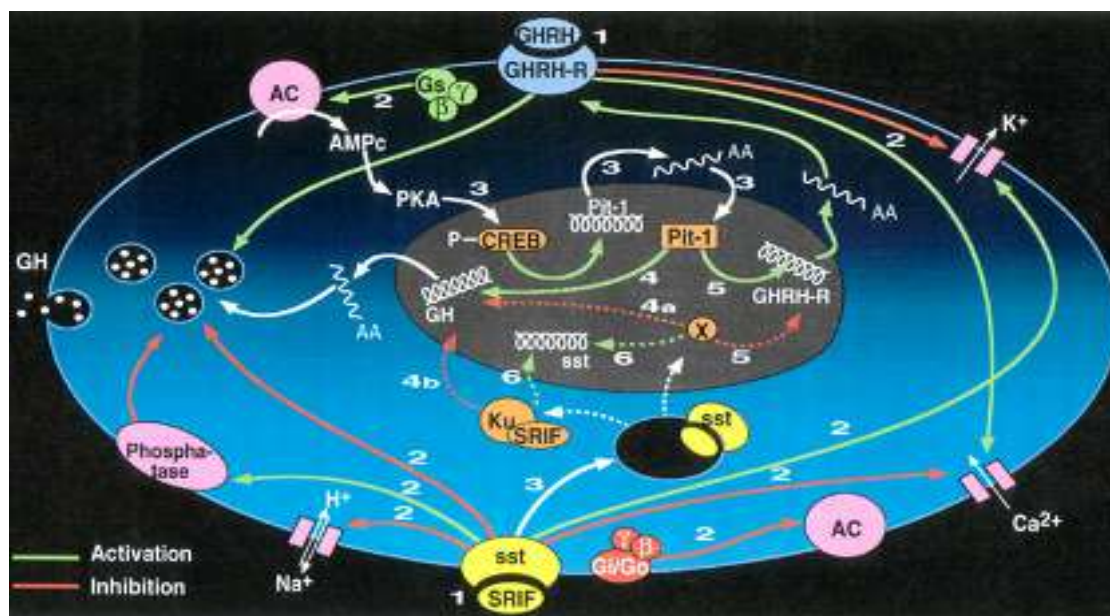


Figure 4 : Hypothèse de régulation de la sécrétion et de l'expression de l'hormone de croissance au niveau des cellules somatotropes hypophysaires (Sarret,2000).

2) Axe lactotrope

L'hormone PRL est synthétisée par les cellules lactotropes suite à une stimulation hypothalamique par la TRH (thyrotropin-releasing hormone). Cette dernière empreinte tout comme la GHRH la voie de l'AMPc (Freeman *et al.*, 2000).

La production de PRL est cependant inhibée par le PIF (prolactin inhibiting factor) et la dopamine qui semble agir de la même manière que la somatostatine. Hormis la régulation hypothalamique, les récepteurs membranaires à prolactine peuvent subir une up-regulation en réponse aux œstrogènes ou à l'insuline et une down-regulation sous l'effet de la progestérone ou suite à une augmentation sensible de la prolactinémie (Saidane,2014).

3) Axe corticotrope

L'ACTH est principalement sécrétée par les cellules basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse (ECHCHIKHI,2012). Elle induit une production d'AMPc (Fig. 4) via la protéine Gs et l'activation séquentielle de plusieurs AC, celles insensibles au Ca²⁺ (AC5/6), sensibles au Ca²⁺ (AC1/3) et celles activées par les sous-unités βγ des protéines G. L'AMPc généré active la PKA qui phosphoryle les canaux calciques de type L et permet un influx de Ca²⁺. Parallèlement, la production de GMPc entraîne une inhibition de l'activité de la phosphodiesterase PDE2. Ces actions

combinées expliquent l'accumulation importante d'AMPc. D'autres voies sont mobilisées, comme les voies des phospholipases A2 et C (Gallo-Payet,2013).

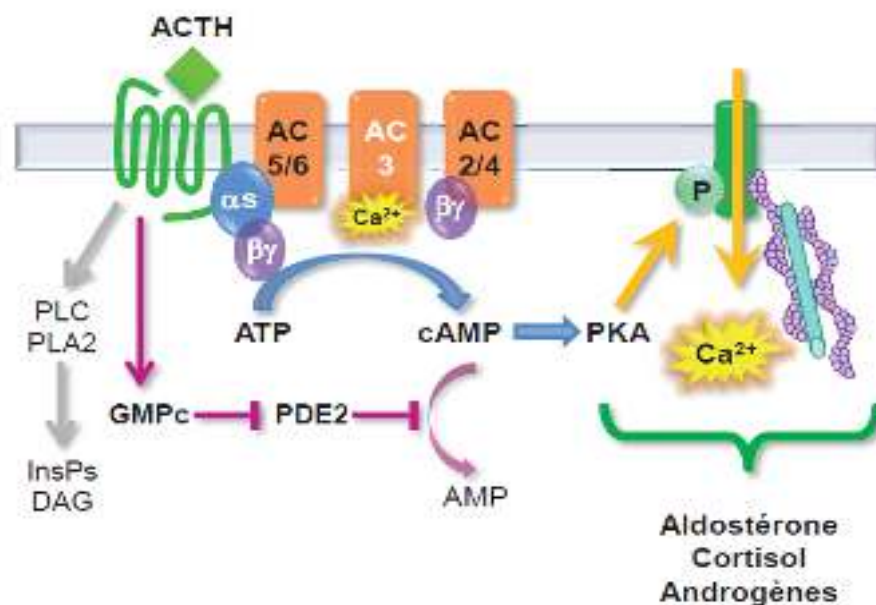


Figure 5 : voie de signalisation mise en jeu par l'action de l'ACTH sur les cellules cortico-surréaliennes (Gallo-Payet,2013)

4) Axe gonadotrope

La sécrétion des gonadotrophines dépend de la libération pulsatile de la GnRH, qui en se liant à son récepteur (GnRH-R) active la PLC-β entraînant la libération des seconds messagers : IP3 et DAG. le premier est responsable de l'augmentation de la concentration cytosolique de Ca²⁺, le second active la PKC contribuant alors à une augmentation plus soutenue du Ca²⁺ intracellulaire via l'activation des canaux calciques voltages-dépendants (CCVD) Ces évènements sont prérequis pour l'activation de la MAPK qui phosphoryle ERK 1/2, responsable de la transcription des gènes des sous unités β des gonadotrophines (Bliss et al.,2010).

5) Axe thyroïdienne

La synthèse et la sécrétion de l'hormone TSH sont sous le contrôle de plusieurs facteurs, les plus importants étant le rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes. Et l'action stimulante d'une hormone hypothalamique la TRH (qui agit sur des récepteurs membranaires situés sur les cellules thyroïdiennes). La TSH emprunte les mêmes voies signalétiques que les cellules lactotropes et somatotropes (Bonomi, 2007).

III. les adénomes hypophysaires (AH)

III.1. Définition

Les tumeurs hypophysaires sont des tumeurs majoritairement bénignes, intracrâniennes (**Merouane,2015**). qui se développent à partir des cellules antéhypophysaires(**Ezzat et al., 2004**).Et dont l'apparition résulte de l'expansion clonale d'un seul type de cellules transformées(**Vasilev et al.,2012**).Elles sont pour la plupart à croissance lente s'étalant sur plusieurs années, cependant des formes atypiques à croissance rapide peuvent être observées. Les manifestations cliniques des adénomes pituitaires(PA) peuvent être d'ordre hormonal, visuel ou nerveux(**Wémeau et al., 2014**). Elles sont Caractérisés dans la majorité des cas par une sécrétion hormonale excessive(**Saveanu et al., 2008**)Néanmoins certains types d'adénomes, dit silencieux ou non fonctionnels ne sont découverts que fortuitement ou en post-mortem (**Wémeau et al., 2014**).

III.2. Incidence et classifications des AH

Les AH sont, pour la grande majorité, des tumeurs bénignes qui naissent de l'antéhypophyse. Ils représentent environ 15% de l'ensemble des tumeurs intracrâniennes, soit le troisième type de tumeur cérébrale le plus fréquent après les gliomes et les méningiomes (**Hannequin, 2015**).Leur prévalence de 16.7% (**Ezzat et al.,2004**).Est en étroite corrélation avec l'âge et le sexe ; en effet les chiffres indiquent une prédominance féminine de 55.5% contre 44.5% chez les hommes (**ECHCHIKHI, 2012**).

A. Classification fonctionnel

1. Des adénomes sécrétants ou fonctionnels

La classification des AH repose en particulier sur leur caractère fonctionnel ou non fonctionnel (c'est-à-dire sécrétant ou non), les études immunohistochimiques distinguant essentiellement :

- a) les adénomes à prolactine ou prolactinomes (40 %)
- b) les adénomes à GH ou somatotropinomes (16 %)
- c) les adénomes corticotropes de la maladie de Cushing (12 %)
- d) les adénomes gonadotropes (FSH et/ou LH) [entre 5 % et 15 %] n'étant souvent que partiellement fonctionnels et de ce fait intégrés aux adénomes non fonctionnels, dont la proportion oscille ainsi entre 15 % et 25 % (**Brassier ,2007**).

2. Des adénomes non sécrétants ou non fonctionnels

Ces tumeurs sont en majorité des adénomes gonadotropes, issus des cellules gonadotropes sécrétants (FSH et LH) (Jouanneau,2015).Dont l'expression clinique de ces AH dépend principalement du volume tumoral. Ils sont constitués de cellules chromophobes (Habchi ,2011).On distingue 2 types

- **Les adénomes silencieux** sont moins fréquents et habituellement considérés comme agressifs. Biologiquement, soit ils ne sécrètent pas d'hormones, soit plus fréquemment, ils sécrètent une pro-hormone inactive expliquant l'absence de signes cliniques ou une hormone en faible quantité.
- **Les adénomes immunonégatifs** ne réagissant avec aucun anticorps sont actuellement très rares (<5%). Il s'agirait d'une forme indifférenciée d'adénomes gonadotropes (Jouanneau,2015).

B. Classification de l'OMS(Organisation mondiale de la santé)

Dans l'étude des adénomes hypophysaires, la classification de l'OMS reste la plus appropriée, car elle prend en compte différents critères dont la taille, les données histologiques, le degré d'invasion, le profil immunohistochimique ainsi l'aspect en microscopie électronique (Nose et al., 2011)

Selon la WHO (World Health Organization), ou classification de l'OMS, ces tumeurs sont classées en 3 types :

- les adénomes bénins (typiques)
- les adénomes atypiques (exprimant fortement la p53, et un KI-67>3%)
- les carcinomes (avec des métastases cérébro-spinales ou systémiques)

C. Classification selon la prolifération

D. La prolifération a été définie à l'histologie par la présence de 2 des trois marqueurs suivants : des mitoses ($n > 2/10$ champs au 40), un index de KI-67 $> 3\%$ et une p53 positive(Jouanneau 2015).

5 grades ont été définis dans le tableau suivant

Tableau I : Classification clinicopathologique des tumeurs hypophysaires(Trouillas et *al.*, 2013)

<i>Grade</i>	<i>Critères</i>
1a	Tumeur non invasif non proliférant
1b	Tumeur non invasif mais proliférant
2a	Tumeur invasif non proliférant
2b	Tumeur invasif et proliférant
3	Tumeur métastatique (métastases systémique ou cérébrospinal)

E. Classification radiologique

Tableau II : les 4 grades d'adénome hypophysaire selon la taille et l'extension (Rivière,2015).

<i>Grade</i>	<i>Critères</i>
1	Microadénome
2	Macroadénome avec ou sans extension supra-sellaire
3	Invasion locale avec destruction osseuse et invasion du sinus sphénoïde ou caverneux
4	Extension au système nerveux ou extra-crânienne

F. Classification des adénomes hypophysaires selon la coloration, le profil immunohistochimique(IHC) et la microscopie électronique (ME). (Tab. III)

Tableau III : les 7 classes d'AH selon la coloration, le profil IHC et la ME (Nose et al., 2011)(DeLellis 2004).

<i>Principale immunoréactive</i>	<i>Coloration</i>	<i>Granulations (ME)</i>	<i>Type</i>
GH	Chromophobe	Faibles	Adénome somatotrope faiblement granulé
	Acidophile	Denses	Adénome somatotrope fortement granulé
ACTH	Basophile	Faibles	Adénome corticotrope faiblement granulé
		Denses	Adénome corticotrope fortement granulé
PRL	Chromophobe	Faibles	Adénome lactotrope faiblement granulé
		Denses	Adénome lactotrope fortement granulé
PRL et GH	Acidophile		Adénome mammosomatotrope
	Acidophile et chromophobe		Adénome mixte lactotrope-somatotrope
TSH	chromophobe		Adénome thyroïdique
FSH/LH	Chromophobe		Adénome gonadotrope
Aucune	Chromophobe		Null Cell Adenoma

IV. Les adénomes hypophysaires agressifs

IV.1. Définition

Les adénomes atypiques sont des tumeurs agressives qui sont assimilées à des carcinomes hypophysaires. 45 à 55% sont toutefois invasifs et 10 à 20 % ont une vitesse de croissance rapide et des signes histologiques particuliers (adénomes atypiques), les faisant considérer comme des carcinomes hypophysaires sans métastases. Sur le plan histologique, l'association d'un index mitotique élevé, d'un Ki-67 > 3% et la détection de p53 est notée (Fedala et al., 2016).

IV.2. Biomarqueurs d'agressivité des AH

De nombreux biomarqueurs ont été étudiés pour prédire le comportement d'un AH, parmi lesquels des facteurs de croissance ainsi que leur récepteurs, la perte de gènes suppresseurs de tumeur ou, inversement, la surexpression d'oncogènes. Et plus récemment le rôle joué par certains micro-ARN. D'autres biomarqueurs ont été étudiés, tels que l'expression des(MMPs),L'hyperexpression de PTTG ou la surexpression d'endocan dans les cellules endothéliales(Cuny et Chanson ,2013).

Tableau IV : les principaux biomarqueurs d'agressivité (Cuny et Chanson , 2013).

<i>Biomarqueurs d'agressivité</i>	<i>Rôle physiologique</i>	<i>Caractéristiques dans les adénomes hypophysaires</i>
Ki67 (Labeling Index : LI)	Marqueur de division cellulaire. Indexprolifératif dans les néoplasies	Ki67LI>3% : marqueur d'agressivité
P53	Protéine «suppressive de tumeur». Garante de la stabilité génomique	Surexpression de P53 dans les AH agressifs.
FGFR-4 (Fibroblaste Growth Factor Receptor4)	Isoforme 4 du récepteur au FGF. Régulateur de la croissance, de la différenciation, et de la migration cellulaire et de l'angiogénèse.	Surexpression d'une forme tronquée de FGFR-4 augmentant le potentiel d'invasivité cellulaire dans les AH agressifs.
HEPN1 (Hepatocellular carcinoma downregulated 1)	Gène suppresseur de tumeur	HEPN1 est sous-exprimé dans les adénomes somatotropes invasifs vs non invasifs
miRNA let-7	Petit ARN interférant Cible HMGA2 et STAT3 dans les cellules hypophysaires	Sous-expression de let-7 dans les AH invasifs.
MMPs (Métalloprotéinases matricielles)	Familled'enzymes protéolytiques régulent la structuration de la matrice extracellulaire	Le polymorphisme nucléotidique insérant une Guanine(1607) dans le promoteur de MMP1 s'observe dans 90% des cas d'AH agressifs.
PTTG (Pituitary Tumor Transforming Gene)	Protéine de la famille des sécurines, régulant la division cellulaire	Surexpression de PTTG dans les AH agressif.
Endocan (Endothelial cell specific molecule-1)	Protéoglycane Marqueur de néoangiogénèse	Niveau d'expression d'endocan dans les cellules endothéliales corrélées à la taille de l'AH et à son potentiel d'agressivité.

IV.3. Génomique de la pathologie hypophysaire

L'apport de la génomique a permis de mieux comprendre les mécanismes moléculaires des pathologies hypophysaires. Deux situations différentes impliquent la génétique et la biologiémoléculaire: les altérations génomiques et les altérations somatiques.

❖ Altérations génétiques

Les causes génétiques identifiées dans les AH sont des mutations respectivement du gène suppresseur de tumeur (MEN1), et de la sous-unité catalytique de la PKA (PRKAR1 α) (**Annexe I.3**)(Saveanu et al., 2008).

❖ Altérations somatiques

Il y'a 4 types d'altérations somatiques dans les AH: mutation du gène GNAS; altérations chromosomique; anomalies d'expression des gènes; récepteurs de la somatostatine et de la dopamine D2(**Annexe I.4**)(Saveanu et al.,2008).

V. Histologie des adénomes hypophysaires

L'examen histologique représente une étape clé dans le diagnostic de cette pathologie, qui passe par l'utilisation de différentes techniques de colorations. Il existe des colorations spéciales permettant entre autre la mise en évidence du contenu cytoplasmique des cellules, néanmoins, la coloration de routine à l'hématoxyline-éosine (HE) reste indispensable pour orienter le diagnostic.

V.1. Apport de l'étude IHC

Les principaux Ac(s) utilisés pour l'étude des PA sont d'une part **les marqueurs de prolifération** (Ac anti Ki-67, Ac anti p53) et d'autre part, **les marqueurs hormonaux** permettant de déterminer le type cellulaire impliqué dans l'expansion tumoral (Ac anti GH, Ac anti PRL, Ac anti ACTH, Ac anti β -TSH, Ac anti β -LH, β -FSH)(**Marck, 2011**).

V.1.1. Marqueurs de prolifération

❖ Ac anti Ki-67

Le Ki-67 est une protéine nucléaire présente durant toutes les phases actives du cycle cellulaire (G1, S, G2; M). Elle est identifiée à l'aide de l'anticorps monoclonal MIB-1 elle est de 360 kDa(**Cuny et Chanson, 2013**). Elle joue un rôle important dans l'organisation de la chromatine et dans la mise en place de fuseau mitotique.(**Scholzen et Gerdes, 2000; Booth et al., 2014**).

En raison de sa localisation, lorsqu'une cellule entre en division, le marquage de Ki-67 apparait au niveau nucléaire. Un indice de prolifération est ensuite évalué en fonction de l'intensité de marquage ; s'il est supérieur à 3% il peut indiquer une éventuelle forme agressive (**Bai et Zhu ,2006**).

❖ **Ac anti p53**

La p53 est une phosphoprotéine nucléaire de 53 kDa jouant un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire, l'induction de l'apoptose est le maintien de l'intégrité de génomes. Sa mutation est incriminé dans différents types de cancers (**Bai et Zhu,2006**).

L'Ac anti p53 est souvent utilisé en corrélation avec le Ki-67. Lorsque ce dernier est supérieur à 3%, un marquage nucléaire intense à la p53 met en évidence le caractère agressif de la tumeur (**DeLellis ,2004**).

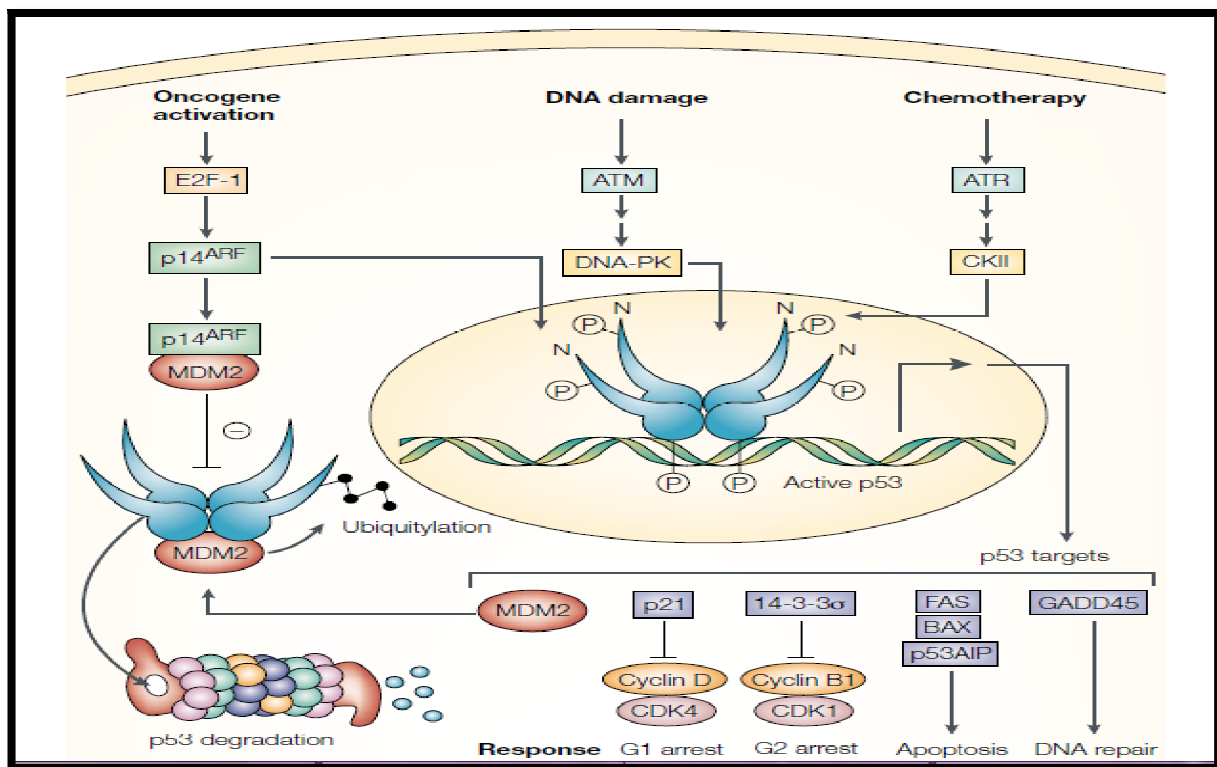


Figure 6 : Régulation de la voie de p53(Bullock et al., 2001)

Une boucle de régulation négative contrôle les niveaux cellulaires de p53. Dans les cellules normales, la transcription de p53 dépendante de MDM2 favorise la dégradation Cellulaire de p53 par la voie ubiquitine-protéasome. En conditions de stress cellulaire tels que l'activation d'un oncogène, induit l'activation de p14ARF, qui séquestre MDM2. En outre, les dommages à l'ADN et des agents chimiothérapeutiques activent les protéines kinases, telles que l'ATM et l'ATR, qui par le biais de protéine kinase ADN-dépendante (DNA-PK) et de la caséine kinase II (CKII),

respectivement, phosphorylent l'extrémité N- terminal de la p53 afin d'empêcher la liaison de MDM2 et l'extrémité c-terminal de p53 pour augmenter la spécificité de reconnaissance à l'ADN.

* Ces événements augmentent les niveaux de p53 et activent la transcription des gènes cibles de p53 (P21 et 14-3-3 σ) pour promouvoir l'arrêt de cycle cellulaire à la phase G1 et G2 en inhibant l'activité de la protéine kinase (CDK) cyclin-dépendent.

*FAS, BAX et p53AIP induisent l'apoptose si la réparation n'est possible ; et GADD45 favorise la réparation de l'ADN(**Bullock *et al.*,2001**).

V.1.2. Marqueurs hormonaux

❖ Ac anti GH

L'immuno-réactivité à la GH est variable selon le type d'adénome. Elle est intense et uniforme dans le cas des adénomes «densément granulés» alors que pour les «faiblement granulés» elle reste faible et localisée près du noyau.

❖ Ac anti PRL

La PRL est stockée au niveau des vésicules golgiennes et affiche un marquage IHC près du noyau sous-forme de points condensés(**Osamura *et al.*,2008 ; Lopes et Adesina,2013**).

❖ Ac anti ACTH

Le marquage des cellules à l'ACTH est variable : il peut être intense occupant tous le cytoplasme (cas des cellules basophiles) ou bien faible dans le cas des cellules chromophobe (**Lopes et Adesina,2013**).

❖ Ac anti β -TSH

L'immunomarquage est réalisé sur la sous unité β de la TSH, étant donné qu'elle partage avec les gonadotrophines la sous unité α . Son marquage révèle une positivité relativement variable et met en évidence la structure polygonale des cellules tumorales(**DeLellis ,2004; Lopes etAdesina,2013**).

❖ Ac anti gonadotrophine (β -LH, β -FSH)

Les cellules tumorales dérivées des cellules gonadotropes sont souvent positive à la FSH mais plus rarement à la LH (**Osamura *et al.*, 2008**)

❖ Cas des adénomes non-sécrétant

En IHC, ces cellules ne présentent généralement pas de réactivité vis-à-vis des hormones antéhypophysaires. Cependant, le plus souvent pour la FSH(**DeLellis 2004**); (**Lopes et Adesina,2013**).

VI.Diagnostic

VI.1. Diagnostic clinique

Cliniquement, les AH s'expriment sous la forme de trois syndromes (isolés ou associés) (**Brassier ,2007**).Syndrome tumoral, hypersécrétion d'une ou de plusieurs hormones antéhypophysaires, déficit hormonal touchant une ou plusieurs lignées cellulaires(**Jaquet et al.,2006**) avec parfois un syndrome d'apoplexie hypophysaire (**Rivière, 2015**).

VI.1.1. Syndrome tumoral

Les manifestations les plus fréquentes des PA sont les céphalées. Dans le cas de tumeurs intrasellaires, les microadénomes sont relativement discrets avec peu ou pas de manifestations cliniques. Les macroadénomes quant à eux se manifestent par des céphalées dues à une hypertension intrasellaire (**Wémeau et al., 2014**)

VI.1.2. Syndrome endocrinien

Il se traduit par une augmentation de la production d'une hormone, qu'elle soit fonctionnelle ou pas, engendrant de la sorte un déséquilibre endocrinien. Dans certains cas un hypopituitarisme dû à la pression exercée par la tumeur sur les cellules avoisinantes est observé (**Wémeau et al., 2014**).

VI.1.3.Apoplexie hypophysaire

L'apoplexie hypophysaire correspond à un syndrome clinique associant des céphalées brutales, des troubles ophtalmologiques plus ou moins sévères et/ou une insuffisance anté et post-hypophysaire avec hyponatrémie. L'incidence de l'apoplexie est faible (2 à 7% de l'ensemble des adénomes)(**Jouanneau ,2015**).

Notre étude est réalisée au niveau de service d'Anatomie pathologique au CHU de Mustapha Bacha (Alger), durant une période de six (06) mois allant de janvier jusqu'au juin 2017.

Il s'agit d'une étude rétrospective de 26 cas consécutifs colligés sur un intervalle de 2 ans (de 2015 au 2017). Ce travail a pour but de déterminer le rôle de la p53 et le ki67 dans le cas d'adénome hypophysaire agressif.

I. Matériel biologique (Annexe II.1)

I.1. Prélèvement tissulaire

La population d'étude était constituée de 26 prélèvements hypophysaires, provenant des différents services du CHU Mustapha, CPMC et Sidi Ghilèse. Le prélèvement consiste en une exérèse partielle, totale ou biopsie, au niveau de l'hypophyse.

L'étude histologique et immunohistochimique a été réalisée sur 26 cas atteints par l'adénome hypophysaire pour bénéficier de la recherche de l'expression de la p53 et le ki67 afin d'identifier les adénomes hypophysaires atypiques.

II. Méthodes

II.1. Technique histochemique et immunohistochemique

II.1.1. Technique histologique usuelle : coloration à Hématoxyline, Eosine (HE)

A. Principe

La coloration HE est la technique la plus couramment utilisée en histologie animale et en anatomie pathologique de routine, permettant l'identification des caractères histologiques des tissus en associant une coloration nucléaire par l'hématoxyline de Harris à une coloration cytoplasmique par l'éosine. Le colorant basique, l'hématoxyline, colore les structures acides en bleu violacé. Les noyaux ont une forte affinité pour ce colorant en raison de leur richesse respective en ADN et en ARN. En revanche, l'éosine est un colorant acide qui colore les structures basiques en rouge ou en rose (Felix et al., 2004).

B. Mode opératoire

Ces étapes sont :

- **Fixation**

Elle permet l'immobilisation des structures des tissus et ses composants dans un état semblable à l'état vivant. Le fixateur le plus habituellement utilisé est le formol à 10% (**Annexe II.2**). La durée de la fixation dépend de la taille du prélèvement, de 2 à 5 heures pour une biopsie et un traitement de 48 heures pour une pièce opératoire. Après la fixation les prélèvements sont rincés pour éliminer toute trace de fixateur.

- **Circulation**

-**Déshydratation** : elle se fait dans l'automate à circulation (**Annexe II.2**). Les prélèvements sont déshydratés dans des bains d'alcool à concentration croissante : 70°, 95° et 100° pendant 30 minutes pour chacun.

-**Eclaircissement** : les prélèvements sont trempés dans 3 bains de xylène pour subir l'éclaircissement, qui consiste à éliminer l'alcool utilisé dans la déshydratation.

-**Imprégnation** : préparer les tissus à l'imprégnation dans la paraffine liquéfiée à 60°C.

- **Inclusion en paraffine(enrobage)**

Après l'imprégnation dans la paraffine liquide les prélèvements sont refroidis à 4°C et placés dans des moules afin de permettre la réalisation des coupes fines et régulières (**Annexe II.2**).

- **Confection des coupes**

Les coupes de bloc de paraffine sont réalisées avec un microtome de façon à ce que la face à couper soit dans un plan verticale et parallèle au fil du rasoir, dans le but d'obtenir des sections de 3 à 5 µm d'épaisseur sous forme de ruban.

- **Étalement sur lames**

Après obtention de rubans, les coupes sont ramollies à la surface d'un Bain Marie réglé à 40°C, puis recueillir sur des lames préalablement numérotées.

- **Déparaffinage**

Après séchage sur plaque chauffante, les lames sont placées à l'étuve réglée à 75°C pendant 20 min, l'hydratation ce fait par le passage des lames dans Le xylène pendant 15 min.

- **Coloration**

Après le déparaffinage les lames sont passées dans 3 bains d'alcool (décroissant) et puis dans l'eau H₂O (blanchissement à l'eau).

La coloration usuelle de routine dans tous les laboratoires d'Anatomie Pathologique est la coloration de l'hématoxyline éosine (HE). Elle suit les étapes suivantes :

- 1) pour la coloration des noyaux en bleu, en plongeant les lames dans le bac à Hématoxyline de Harris durant 3 à 4 min.
- 2) rinçage des lames dans un bac d'eau du robinet pendant 2 à 3 minutes à chaque fois.
- 3) les lames sont plongées dans l'eau acidifiée (HCl) pendant 1 minute.
- 4) Rinçage à l'eau courante.
- 5) Bleuissement des lames dans une eau ammoniaquée, puis rinçage à l'eau courante.
- 6) en plongeant les lames dans un bain d'éosine pendant 2 minutes pour la coloration des cytoplasmes en rose puis rinçage à l'eau du robinet.
- 7) séchage des lames.

- **Montage et observation au microscope optique**

Le montage se fait classiquement entre lame et lamelle en utilisant le media classique Eukitt ceci pour éviter l'oxydation des colorants et enfin les lames sont observées au microscope optique à différents grossissements (Gr×40, Gr ×100, Gr×400).

Résultats de la coloration : Noyau (bleu foncé) et cytoplasme et tissu conjonctif (nuances de roses).

II.1.2. Immunohistochimie

A. Principe

L'immunohistochimie (Immunologie / Histochemie) consiste à mettre en évidence une protéine d'intérêt dans un échantillon tissulaire ou cellulaire grâce à un anticorps spécifique. Les techniques immunohistochimiques jouent aujourd'hui un rôle irremplaçable en pathologie tumorale aussi bien pour poser le diagnostic que pour évaluer le pronostic, voire guider la stratégie thérapeutique. Le principe de cette technique consiste en une réaction immunologique suivie d'une révélation enzymatique (Simony, 2007).

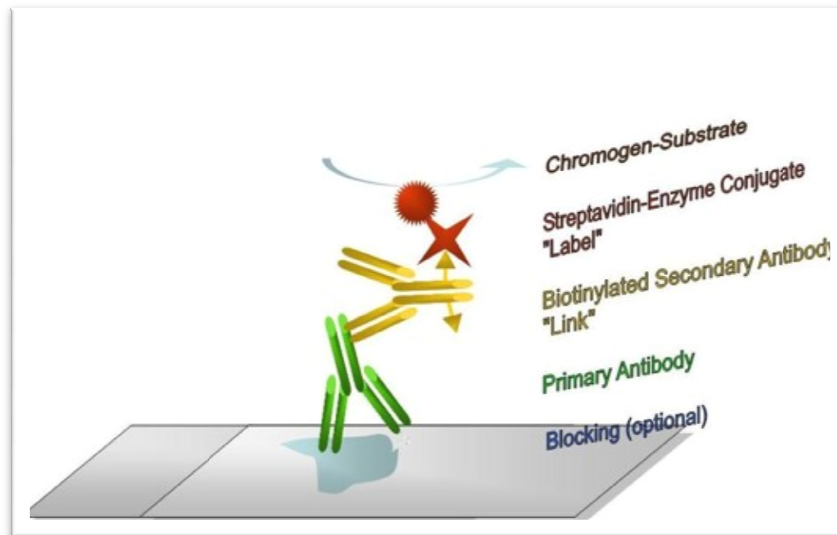


Figure 7: Le principe de la révélation de la peroxydase (Diagomics,2009)

B. Mode opératoire

L'immunohistochimie se déroule comme suit :

1. Préparation des tissus

La préparation des tissus se fait de la même façon que la technique HE allant de la fixation des prélèvements à la confection des coupes. À la différence de la technique HE, les lames utilisées en immunohistochimies sont des lames silanisées qui permettent une bonne adhérence du tissu.

2. Incubation

Les lames ont été mises dans une étuve à 55°C pendant une nuit (12h) une température proche de la température de fusion de la paraffine, ce qui permet d'éliminer le film liquidien compris entre la lame et la coupe paraffinée.

3. L'immunohistochimie

Le complexe Ag-AC formé est rendu visible par une réaction colorimétrique enzymatique, et se déroule de la manière suivante :

1^{ère} étape (Déparaffinage)

-Déparaffinage des coupes tissulaires dans 4 bains de Xylène successifs de 5 minutes pour chacun éliminer la paraffine.

-Réhydratation des coupes dans 4 bains d'alcool successifs pendant 5 minutes pour chacun.

-Rinçage dans l'eau distillée pendant 5 minutes.

2^{ème} étape (Démasquage des sites antigéniques)

Son but est de remédier aux effets secondaires de la fixation formolée. Plusieurs possibilités existent : prédigestion enzymatique ou démasquage par la chaleur, cette dernière passe par les étapes suivantes :

-Immersion des lames dans la solution de démasquage : TRS « Target Retrieval Solution » à pH= 9 et pH= 6.

-L'incubation des lames dans l'incubateur à 95° de 40 à 60 min.

-Refroidissement des lames pendant 20 min sur la paillasse.

-Trempe des lames dans l'eau distillée pendant 5 min.

-Cerclage de chaque fragment avec « DakoPen» (**Annexe II.3**) pour empêcher les anticorps de diffuser ailleurs que sur la bonne zone de la lame.

3^{ème} étape (Blocage des peroxydases endogènes tissulaires)

Cette étape a pour le but de blocage de l'activité des peroxydases endogènes. Elle est réalisée en utilisant 100µl de l'eau oxygénée (H₂O₂)(**Annexe II.3**) pendant 10 minutes.

Rinçage des lames à l'eau distillé, puis les plonger dans un bain de tampon PBS à pH=7,4 deux fois pendant 5 minutes. Pour préserver les propriétés physico-chimiques du tissu.

4^{ème} étape (Application de l'anticorps primaire)

Les lames préalablement traitées sont imprégnées dans 200 µl de la solution d'Ac primaire pré-dilué puis incubées de 20 à 40 min dans une chambre humide fermée à température ambiante, par la suite elles sont rincées dans 2 bains successifs de PBS durant 5 min chacun.

Les différents Acprimaires utilisés dans notre cas (AH) sont : **Anti-ki67, Anti-P53.**

5^{ème} étape (Application de l'AC secondaire)

Application de la solution des anticorps secondaire anti-immunoglobuline couplés à la peroxydase, et incubation pendant 30 minutes puis rincé dans deux bains successifs de PBS durant 5 minutes chacun.

6^{ème} étape (Révélation)

- Préparation de la DAB+ : Ajouter 1 goutte de DAB + dans 1 ml de diluant.
- Le chromogène de la peroxydase DAB (Diaminobenzidine) qui sert comme substrat à la peroxydase est déposé sur les lames et elles sont incubées pendant 2 à 15 minutes
 - Par la suite, les lames sont rincées à l'eau distillée, puis passées au bain d'alcool pour avoir un montage facile et rapide.

7^{ème} étape (Contre coloration et montage)

- les lames sont imprégnées dans des bacs de coloration à l'hématoxyline de Mayer durant 2 minutes, puis rincées à l'eau courant
- Bleuissement des lames dans l'eau ammoniaquée, puis rincées à l'eau distillé.
- Trempage dans l'alcool.
- Montage entre lames et lamelles se fait avec le milieu de montage identique à celui de la technique histologique de routine.
- observation au microscope optique, la lecture des lames est effectuée au grossissement X 100 et X 400).

8^{ème} étape (Photographie et prise au microscope optique type Leica)

Elle est réalisée à l'aide d'un microscope photonique aux grossissements Gx20 et Gx40 et les photos sont prises à l'aide d'un appareil photos numérique.

L'intensité de la coloration brune est évaluée comme indicateur de l'expression de la protéine p53 et ki-67.

I. Paramètres épidémiologiques

I.1. Répartition des AH selon le sexe

L'étude que nous avons menée montre une prédominance du sexe féminin avec 17 cas/26(Annexe III.1), le sexe ratio M/F est de 0.52.

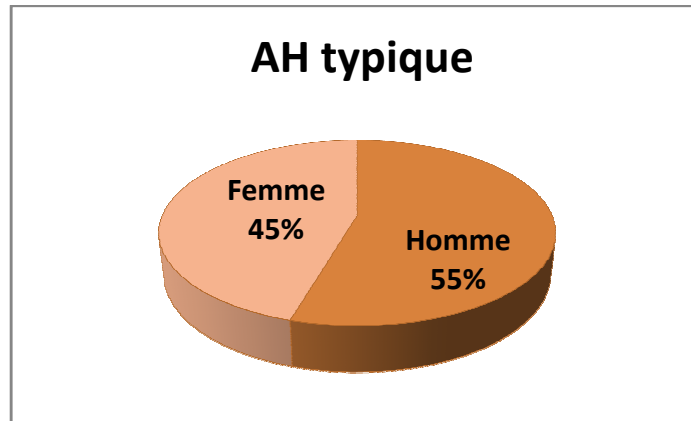


Figure 8 : Répartition des patients selon le sexe dans les AH typique.

- Dans les AH typiques il y'a une prédominance du sexe masculin(Fig. 8) avec 6 cas/9 soit (55%) (Annexe III.2), Cette prédominance semble cependant être en accord avec l'étude d' (Ortiz-Plata et al., 2012)qui a rapporté que les PA touchaient majoritairement les hommes.

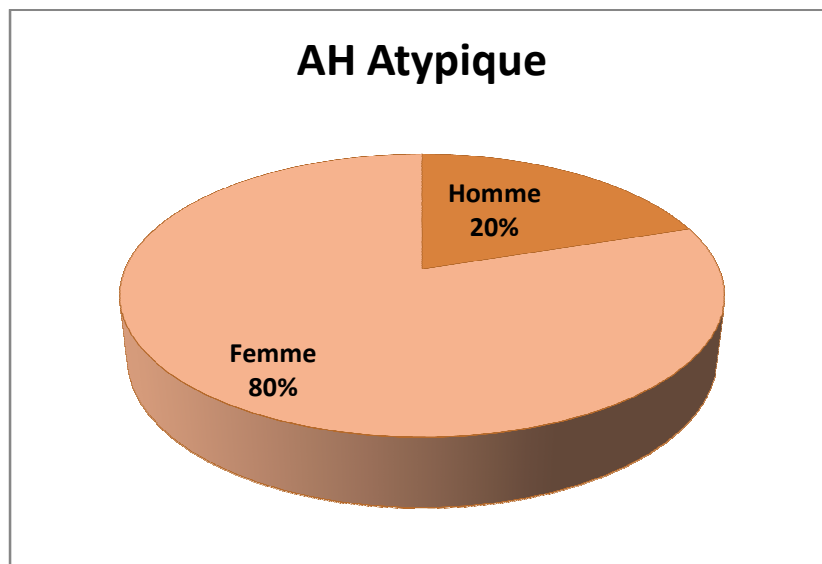


Figure 9 : Répartition des patients selon le sexe dans les AH atypique.

- Dans les AH atypiques il y'a une prédominance du sexe féminin (Fig. 9) avec 12 cas/17 soit (80%) (Annexe III.2), Résultat également rapportés par les travaux de (Daly et al.,2006), réalisé sur un échantillon de 71 972 individus et qui a concerné la province du liège Belgique.

I.2. Répartition des AH selon l'âge (Fig. 10)

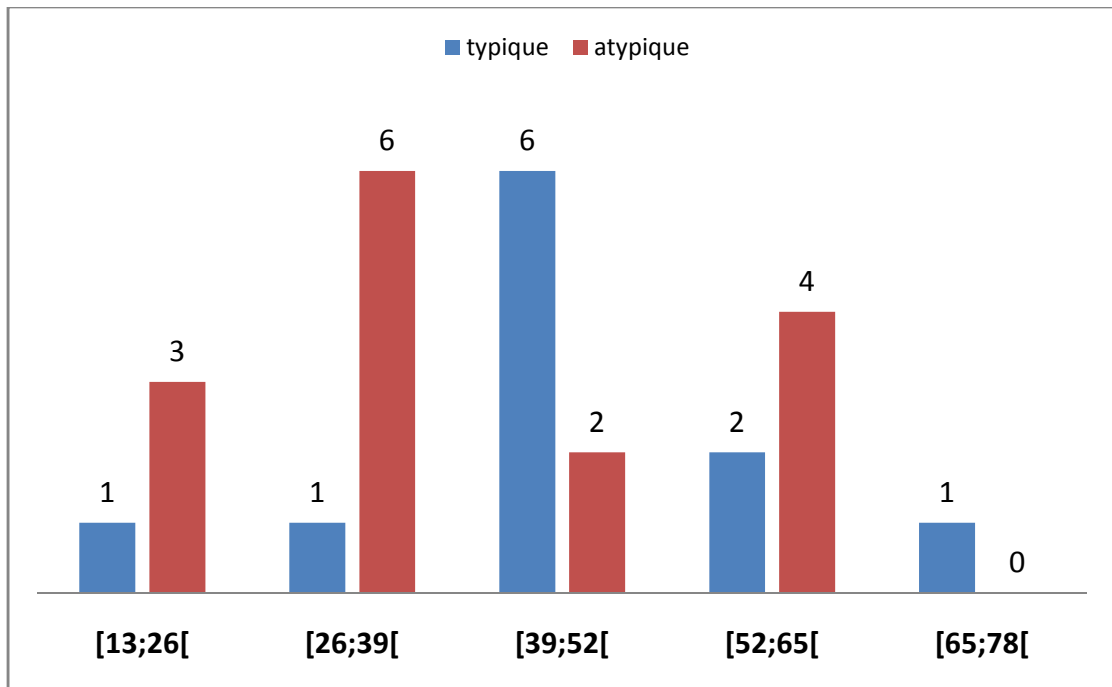


Figure 10 :Distribution des AH en fonction de l'âge.

L'âge des patients dans notre série varie entre 16 et 77 ans, avec un âge moyen de 40.53 et un âge médian de 39,5 ans, pour faciliter le travail nous avons subdivisé les âges des patients en tranches Cette répartition montre qu'une seule tranche prédomine, dont elle est comprise entre 39 et 52 ans (31% des cas) (**Annexe III.3**).

- Ces résultats sont en accord avec ceux de (**Beladci et Bouloum, 2015**) en Algérie sur 17 cas des AH ou elles ont trouvées une moyenne d'âge de 43.5ans et un pic de fréquence entre 40 et 50 ans.(**Nguyen et Bourouina, 2008**)avait trouvé une moyenne d'âge de36.2ans et un pic de fréquence entre 40 et 50ans

Cette répartition montre aussi une tranche qui prédomine par leur caractère agressif, dont elle est comprise entre 26 et 39 ans (6 cas/15). On constate alors que les patients les plus jeunes ont tendance à développés des AH agressifs plus que des patients âgés.

II. Paramètres anatomopathologique

II.1. Répartition des AH selon la taille

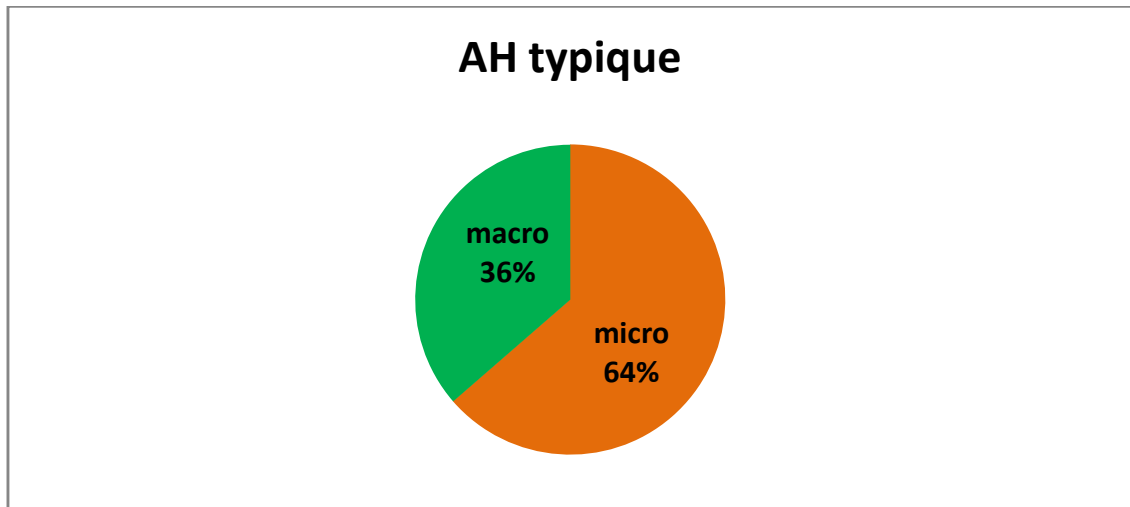


Figure 11 : Répartition des AH typiques en fonction de la taille de la tumeur.

Les AH typiques dans notre série comprend 7 microadénomes et représente la majeure partie (64%) des cas, dont le diamètre est inférieur à 1cm par rapport aux macroadénomes qui sont au nombre de 4 et qui ne représente que (36%) avec un diamètre qui dépasse 4 cm (**Annexe III.4**).

- Ces résultats concordent avec ceux de (**Beladci et Bouloum, 2015**) qui ont rapportés que les macroadénomes sont majoritaires (**Fig. 11**).

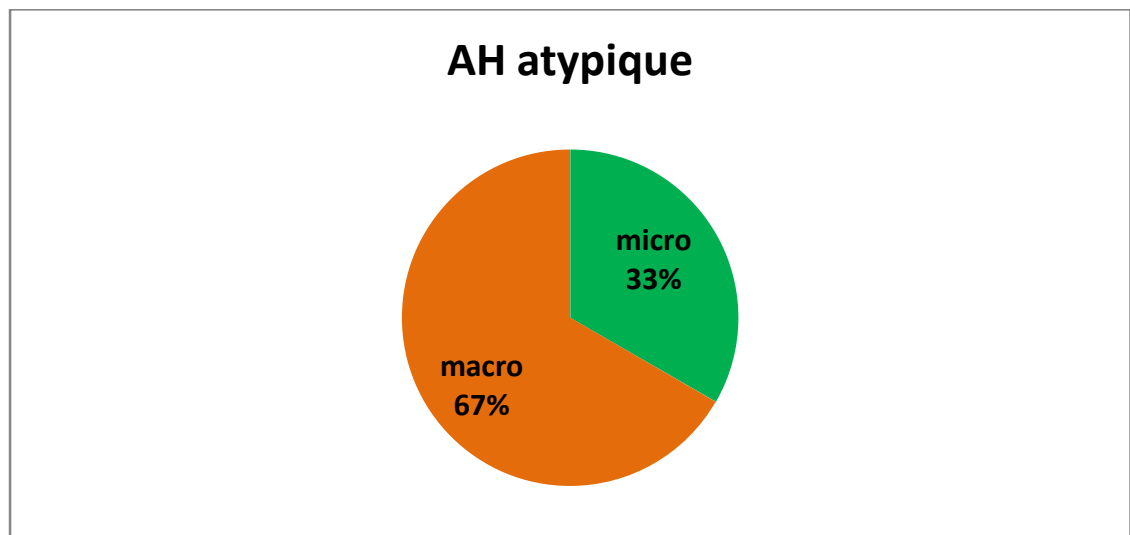


Figure 12 : Répartition des AH atypiques en fonction de la taille de la tumeur.

Les AH atypiques comprend 10 macroadénomes soit (67%) et 5 microadénomes avec une fréquence de (33%) (**Annexe III.4**).

- Ce qui est conforme avec les travaux de (**Osamura et al.,2008**) qui ont rapporté qu'hormis les ACTHomas, majoritairement microadénomateux, le reste des tumeurs touchant les cellules adénohypophysaires provoquent généralement des macroadénomes (**Fig. 12**).
-

II.2. Répartition des AH selon la fonctionnalité (Fig. 13)

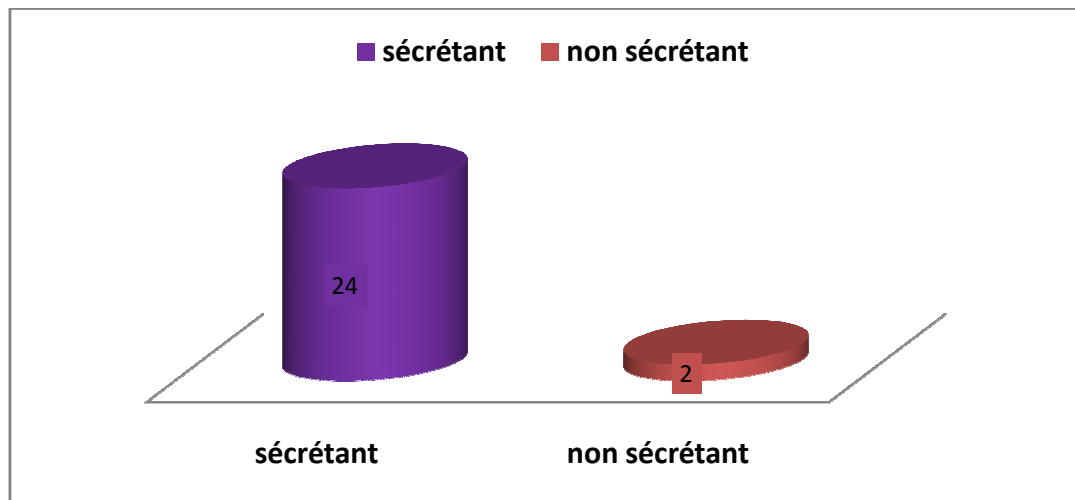


Figure 13 : Distribution des adénomes hypophysaires selon la fonctionnalité.

Les dosages biochimiques collectés nous ont permis de classer nos AH en deux types selon la fonctionnalité, nous avons noté qu'il y a une prédominance des adénomes sécrétants (fonctionnels) avec 24 cas (92%), C'est-à-dire décelable à la sérologie (augmentation du taux sanguin d'une ou de plusieurs hormones). Par rapport aux adénomes non sécrétants (non fonctionnels) qui ne représentent que 2cas (8%) (**Annexe III.5**).

- Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature (**Caron,2009**)et sont conforme à ceux de (**Rekik et al., 2006**)ou ils ont trouvé aussi une prédominance d'AH sécrétant (82.5%) par rapport au non sécrétant (17.5%).

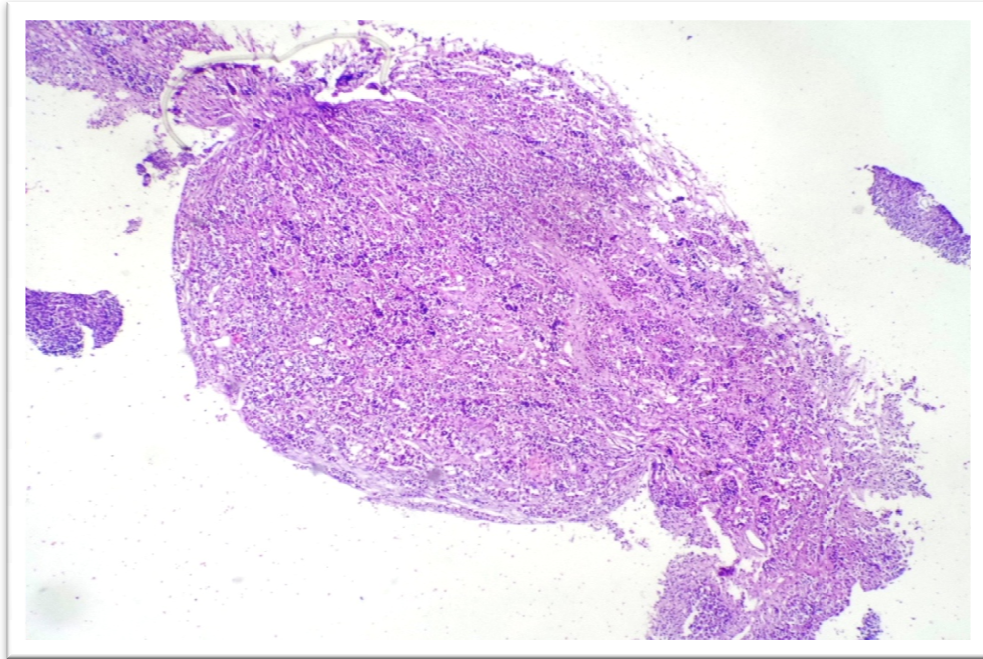


Figure 14: Hypophyse humaine G X10

Le parenchyme hypophysaire normal est fait d'un mélange cellulaire organisé en petit amas séparé de fines travées de fibrose réticulinique.

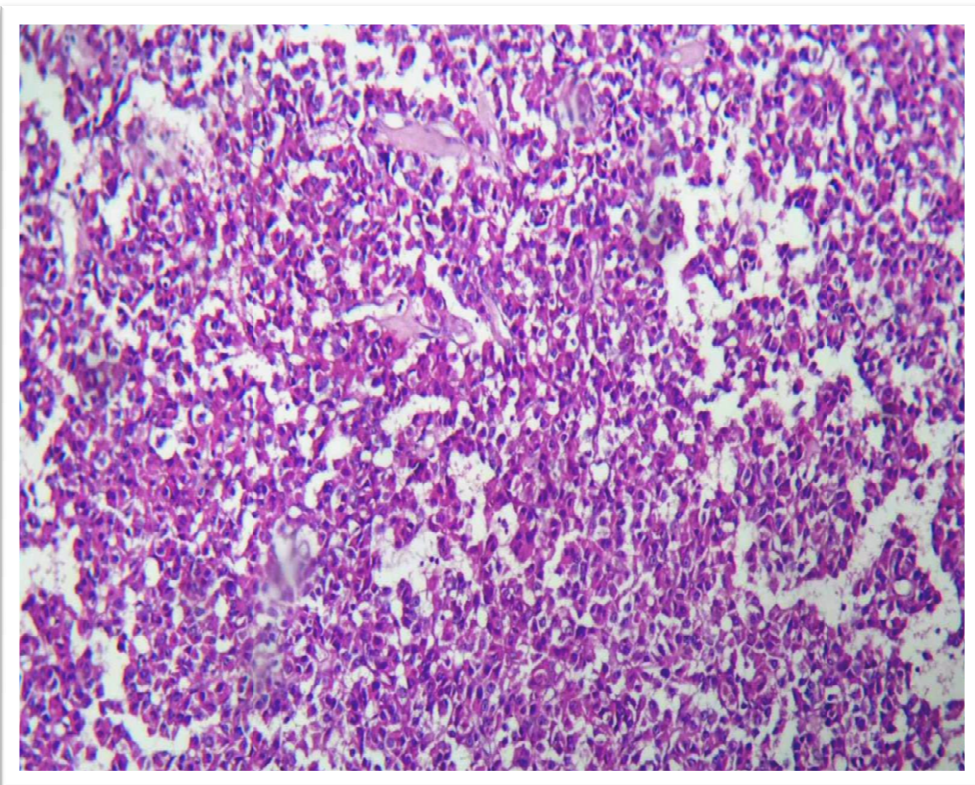


Figure 15: Adénome hypophysaire atypique G X20

Prolifération en nappe diffuse de cellules homogènes entrecoupée d'une riche vascularisation

II.3. Répartition des AH en fonction de profil immuno-hormonal (Fig.16)

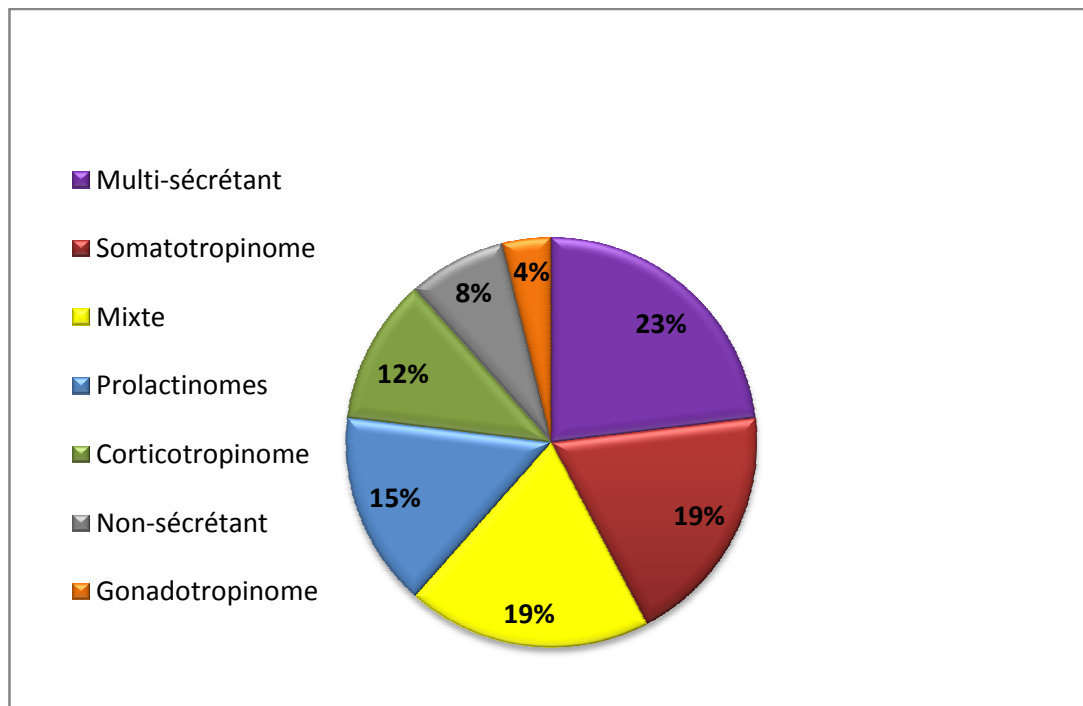


Figure 16 : Répartition des adénomes hypophysaires selon leur profil immuno-hormonal.

-L'immunomarquage a révélé les différents types d'AH classés selon la nature de leur sécrétion. Dans notre série nous avons ainsi noté une prédominance d'AH multi-sécrétants avec une fréquence de 23% (**Annexe III.6**).

-En deuxième position viennent les somatotropinomes et les AH mixtes avec 19%, leur prévalence est en accord avec les résultats obtenus par (**Kontogeorgos et al., 2004**), cependant cette prévalence n'est pas conforme aux travaux de (**Saeger et al., 2004**) effectuée sur un total de 4122 patients s'étalant sur une période de 10 ans.

-En troisième position viennent les prolactinomes avec 15% et au nombre de 4, un résultat en désaccord avec les travaux de (**Saeger et al., 2004 ; Daly et al., 2006 ; Osamura et al., 2008 ; Balinisteanu et al., 2011 ; Trouillas Jacqueline et al., 2013**) qui ont notés que les prolactinomes étaient les tumeurs les plus fréquentes trouvées.

-S'en suivent les corticotropinomes avec une prévalence de 12%, en accord avec les travaux de (**Trouillas J., 2002**). Et selon (**Mete et al., 2012**) les adénomes corticotropes ne comptent que 10 à 15% de l'ensemble des adénomes hypophysaires.

-S'en suivent les AH à cellules nulles (non-sécrétants) sont faiblement présents dans notre série (8%), résultats conformes à ceux rapportés par (**Sano et al., 2004**) qui ont démontré le caractère rare

de ces tumeurs. Par contre ces résultats ne correspondent pas à ceux rapportés par (Balinisteanu et al., 2011) qui ont trouvés une prédominance des AH à cellules nulles.

-Enfin viennent les gonadotropinomes avec 4%. Leur prévalence est en accord avec les données immunohistochimiques de la série de 410 patients obtenus par (Trouillas Jacqueline et al., 2013).

II.4. Répartition des AH selon la taille et le profil immuno-hormonal (Fig. 17)

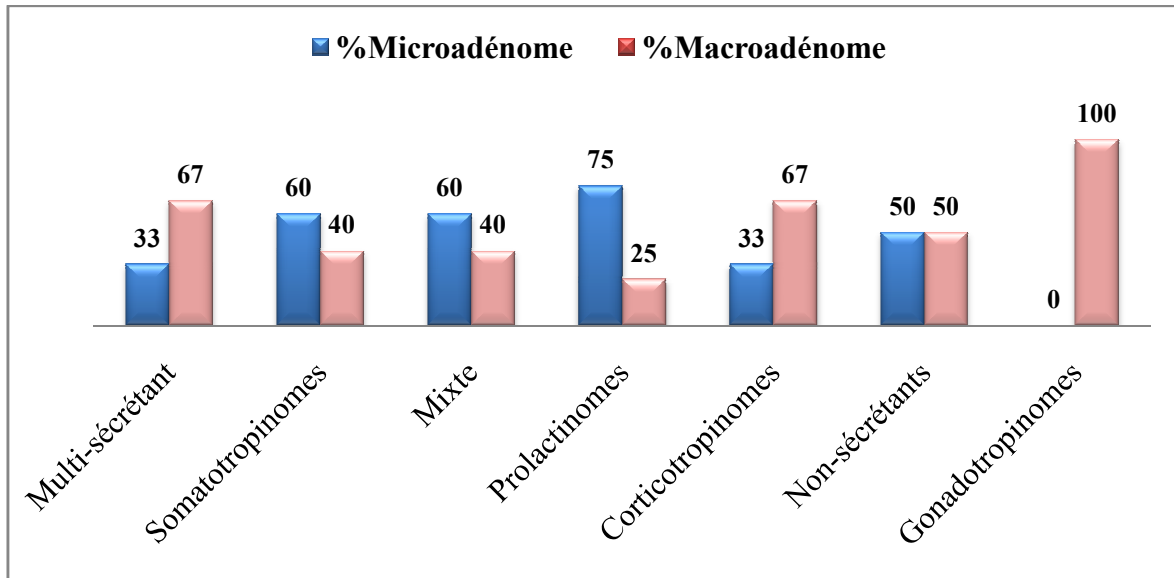


Figure 17 : Répartition des adénomes hypophysaires selon le profil immuno-hormonal et la taille.

-Dans notre série on note une prédominance des AH multi-sécrétants avec une fréquence de 23% dont (33% sont des microadénomes et 67% sont des macroadénomes).

- Les somatotropinomes et les AH mixtes avec 23% dont (60% sont des microadénomes et 40% sont des macroadénomes), selon l'étude de (Chanson et al., 2007) les macroadénomes sont dans la plupart des cas des tumeurs mixtes mammosomatotrope dans lesquelles la prolactine et l'hormone de croissance se détectent non seulement au sein d'une même cellule mais également dans un même granule de sécrétion.

Contrairement l'étude de (Scheithauer et al., 2006) indique qu'il n'existe pas de corrélation étroite et constante entre l'importance des signes endocrines et la taille de l'adénome.

-les prolactinomes avec 15% dont (75% sont des microadénomes et 25 sont des macroadénomes).

- les corticotropinomes avec une prévalence de 2% dont (33% sont des microadénomes et 67% sont des macroadénomes) résultat non conforme avec ceux de (Asa, 2008) qui a trouvé que les corticotropinomes sont pour la plupart des microadénomes.

- les AH non sécrétants représentent aussi 8% des cas dont(50% sont des microadénomes et 50% sont des macroadénomes).
- les gonadotropinomes avec 4% représentés par un seul cas qui est un macroadénome(Annexe III.7).

III. Biomarqueurs d'agressivité

III.1. Répartition des AH selon le Ki-67(Fig. 18)

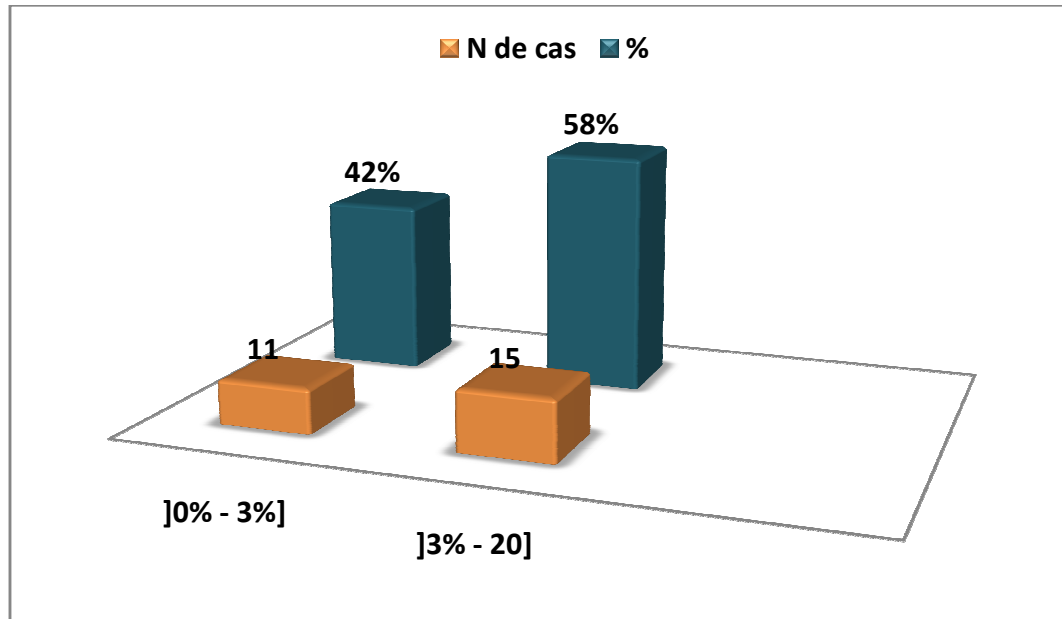


Figure 18 : Répartition des adénomes hypophysaires selon le Ki-67.

Nous avons réalisé un compte des cellules marquées sur 100 cellules tumorales examinées au fort grossissement dans les zones les plus marquées. Ensuite ce rapport ou index de prolifération a été exprimé en pourcentage.

Dans notre étude nous avons noté que les AH sont distribuer en deux groupes selon le marquage au Ki-67 qui a révélé un degré de prolifération (Ki-67 <3 %) pour les AH typiques qui représente 42% de notre série et un (Ki-67 >3%) pour les AH atypiques représentant 58% des cas (Annexe III.8).

- Ces résultats sont conforme avec les données de la littérature, où (Alimohamadi et al., 2014) ont établis une valeur de Ki-67 supérieur à 3% pour distinguer les adénomes hypophysaires typiques des atypiques, et selon (Pizarro et al., 2004; Gejman et al., 2008);(Beauvy et Raverot, 2015) l'activité proliférative tumorale est significativement plus élevée chez les AH atypiques que les AH typiques, et que les AH typiques ont un indice de prolifération faible par rapport aux AH atypiques. Par contre (Cuny et Chanson, 2013) suggèrent que la valeur prédictive du Ki-67 est insuffisante et/ou prise à défaut dans les cas d'AH agressive.

III.2. Répartition des AH selon le Ki-67 et la fonctionnalité (Fig. 19)

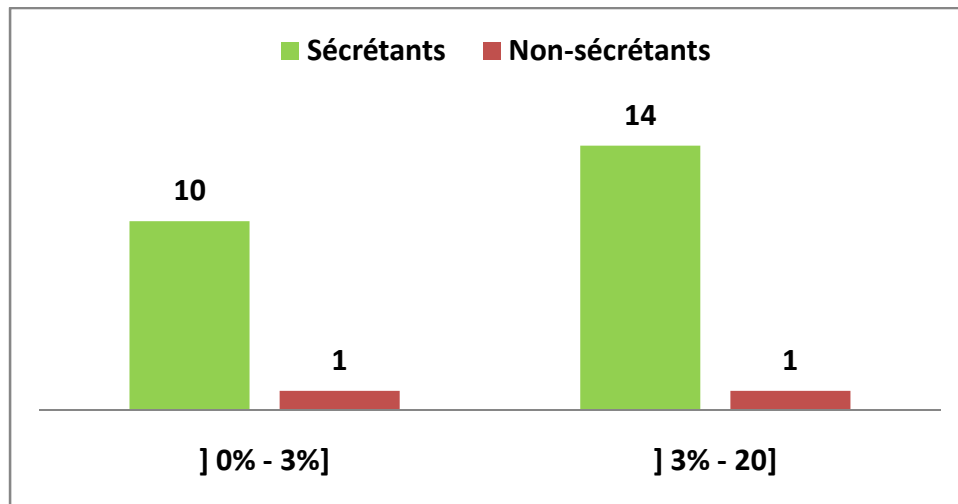


Figure 19 : Répartition des adénomes hypophysaires selon le Ki-67 et la fonctionnalité.

Dans notre série les AH sécrétants sont au nombre de 24, dont 10 cas présentent un $Ki-67 \leq 3$ et 14 cas présentent un $Ki-67 > 3$ et les AH non sécrétants sont au nombre de 2, dont 1 cas avec un $Ki-67 \leq 3$ et un cas avec un $Ki-67 > 3$ (**Annexe III.9**).

- Ce qui suggère qu'il y a une corrélation entre la fonctionnalité et l'indice de prolifération. Ce qui est conforme avec l'étude de (**Chacko et al., 2010**) en Inde sur 159 patients où le Ki-67 a été élevé dans les AH sécrétants par rapport aux non sécrétants. Et selon (**Thapar et al., 1996**) la plupart des AH sécrétants ont un Ki-67 plus élevé que les AH non sécrétants.

III.3. Répartition des AH selon le Ki-67 et la taille de la tumeur (Fig. 20)

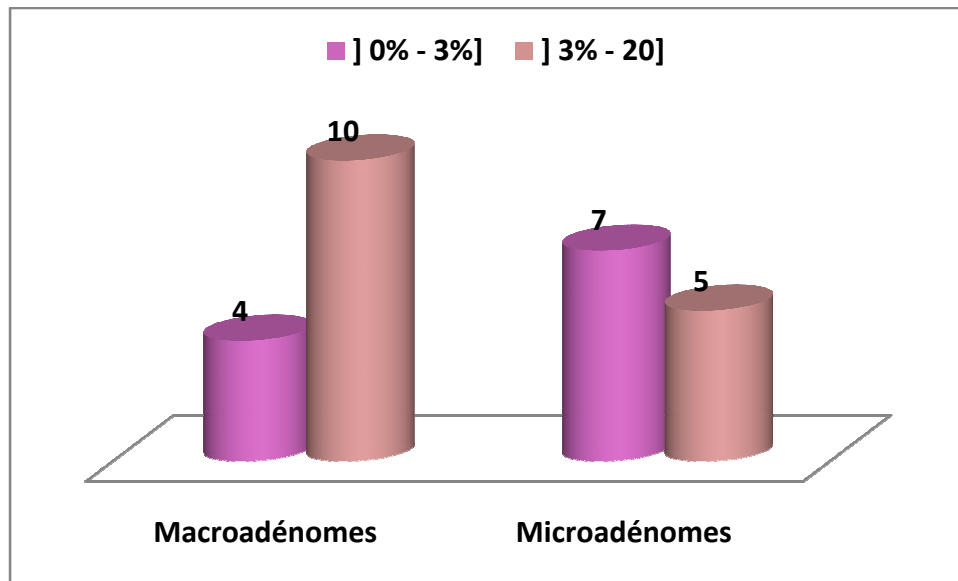
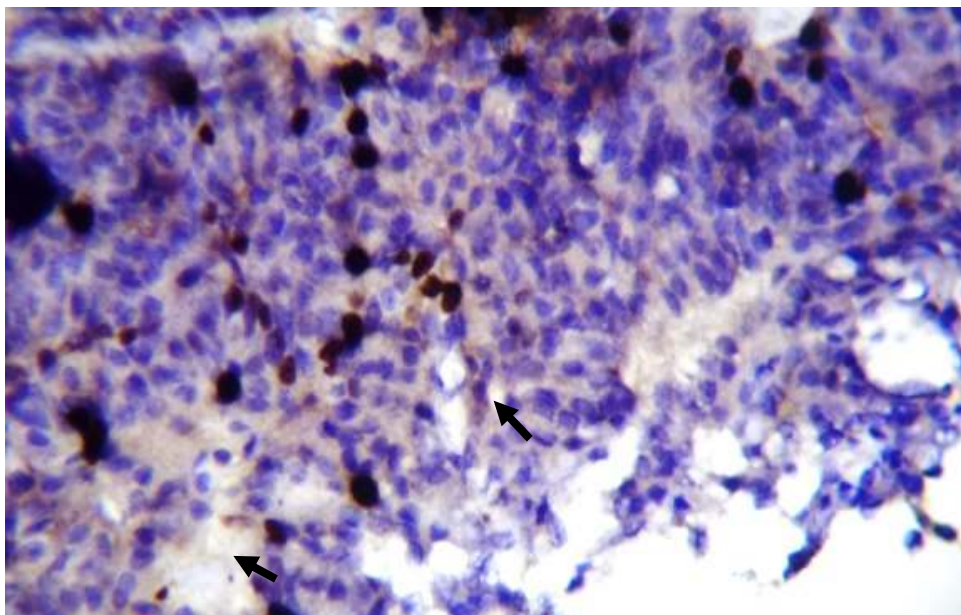
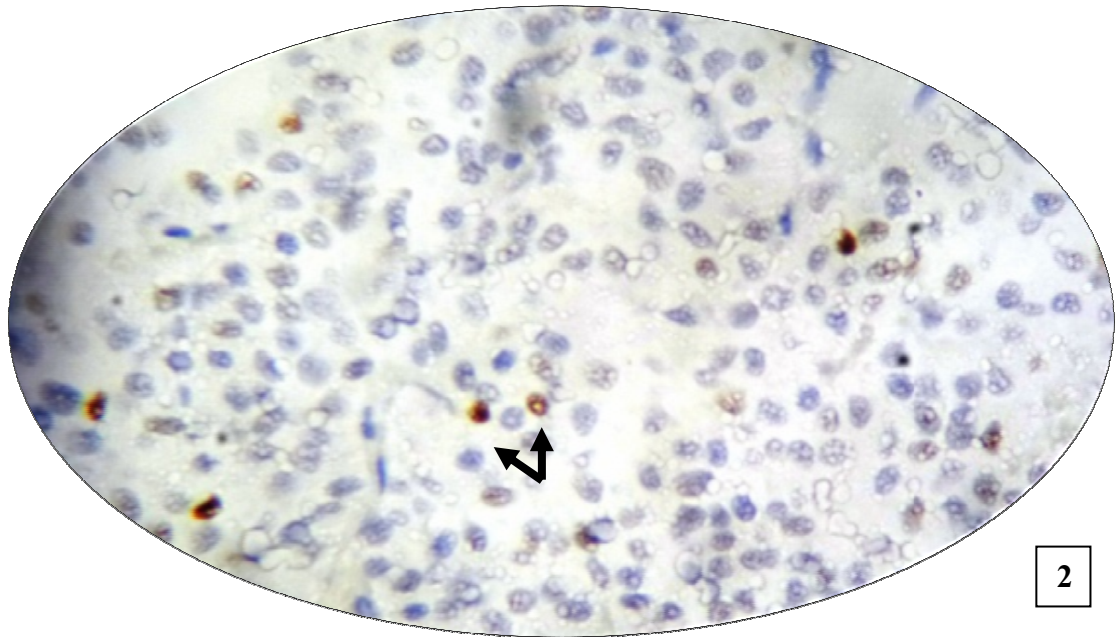


Figure 20 : Répartition des adénomes hypophysaires selon le Ki-67 et la taille de la tumeur.

Dans notre série les macroadénomes hypophysaires sont en majorité des AH agressifs 10cas/14 par contre les microadénomes hypophysaires sont en majorité des AH typique avec 7cas/12 (**Annexe III.10**)

- Nos résultats rejoint l'étude de (**Hadzhiyanev et al., 2014**) sur 93 patients ou ils ont trouvés une corrélation positive entre le Ki-67 et la taille de la tumeur. Ce qui est en désaccord avec l'étude de (**Delgrange et al., 1997**)ou il a trouvé une corrélation négative entre l'expression de Ki-67 et la taille de la tumeur dans les différents types d'adénomes hypophysaires.





III.4. Répartition des AH selon la p53 (Fig. 22)

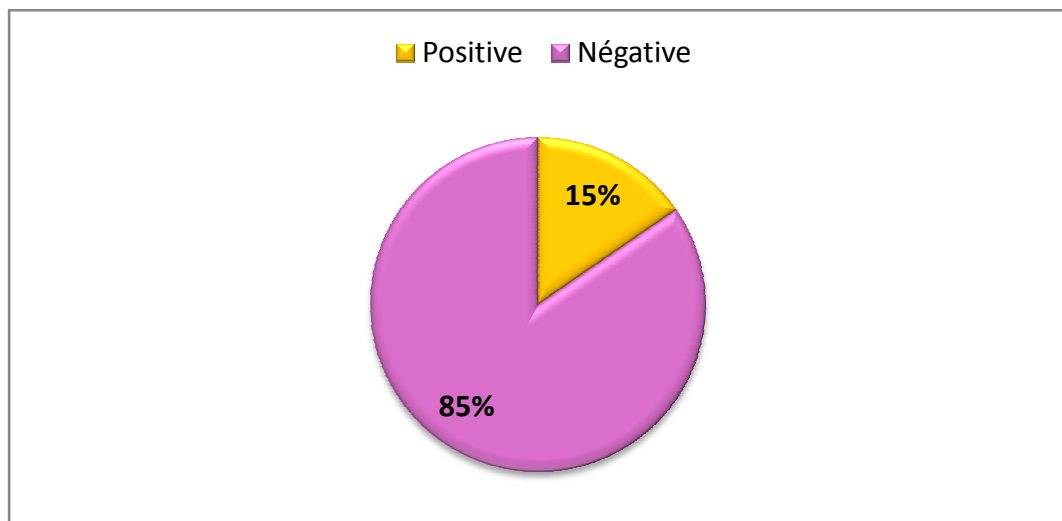


Figure 22 : Répartition des adénomes hypophysaires selon la p53.

Nous avons réalisé un compte des cellules marquées sur 100 cellules tumorales examinées au fort grossissement dans les zones les plus marquées et classés soit positive soit négative.

Dans notre série la p53 est exprimée dans 15% des AH (4 cas) et elle est négative dans 85% (22 cas)(Annexe III.11).

- Ceci avoisine les résultats de (Mete et al., 2012)qui suggèrent que la p53 n'est pas un facteur pronostique indépendant pour déterminer le comportement agressif des tumeurs. ce qui est aussi conforme avec l'étude de (Gandour-Edwards et al.,1995)qui ont trouvés les mêmes résultats.

III.5. Répartition des AH selon la p53 et Ki-67 (Tab. VI)

Tableau VI : Répartition des adénomes hypophysaires selon la p53 et le Ki-67.

Ki-67	p53 positive	p53 négative	Total
] 0% - 3%]	0	11	11
] 3% - 20]	4	11	15

Dans notre série les adénomes hypophysaires typiques (11 cas) représentent un Ki-67 inférieur à 3 et une négativité de la protéine p53.et dans (15cas) d'AH atypiques ; 4 cas représentent une positivité de p53 et le reste (11cas) représente une négativité de la p53.

- Ces résultats sont conformes avec les données de la littérature (Jouanneau ,2015). Et selon l'étude de(Miermeister et al.,2015)malgré un résultat négatif de la protéine p53 cela ne supprime pas la possibilité de la croissance de la tumeur aggressive ;par contre selon l'étude de (De Caro et al.,2017)sur 50 cas en Allemaneou ils ont considérés qu'une forte immunopositivité de p53 et un Ki-67 élevée pouvait prédire un risque accru de récidence de la tumeur.

Ces résultats suggèrent que la p53 n'est pas un facteur pronostique indépendant pour déterminer le comportement agressif des tumeurs hypophysaires (Mete et al.,2012).

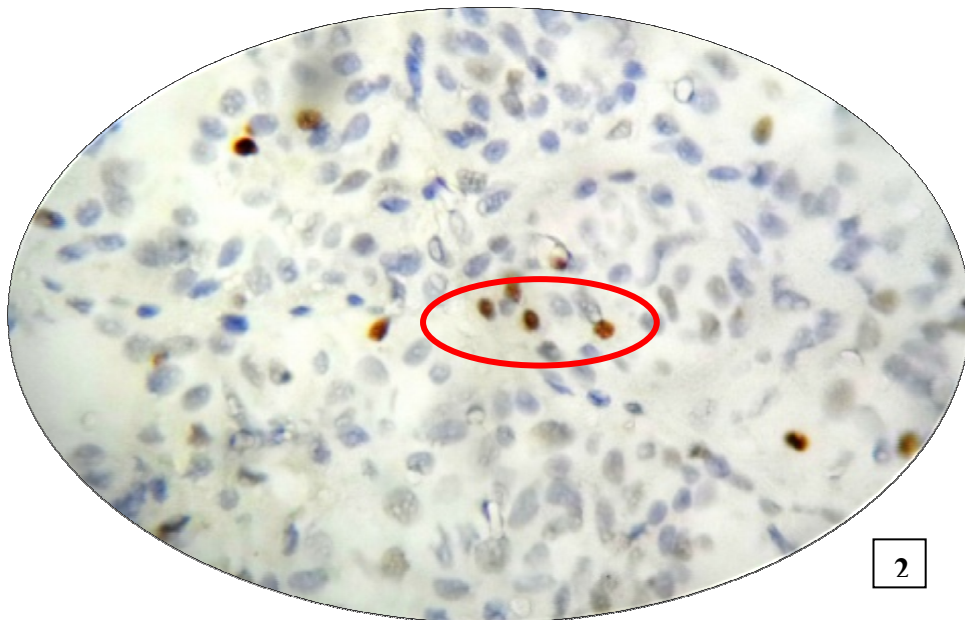
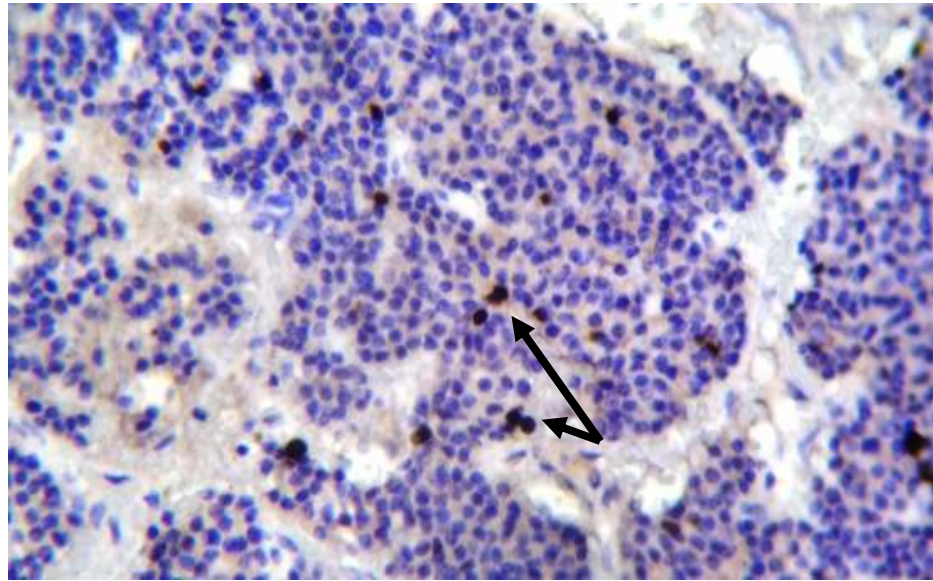


Figure 23 : Profil immunohistochimique d'un AH atypique G X40
1-Positivité nucléaires au ki67 élevé estimé à 16% →
2-Positivité nucléaires à la p53 > à 5 cellules /10 Champs ○

Conclusion

L'étude de marqueur de prolifération ki-67 dans notre série a montré que tous les adénomes hypophysaires agressifs avaient un index de prolifération supérieur à 3%. Nous avons utilisé la protéine p53 pour vérifier si elle est positive chez les cas présentant un $ki67 \geq 3$.

Le marquage immunohistochimique a donné des résultats similaires à la plupart des études rapportées dans la littérature mais d'autres sont controversés où le ki67 est supérieur à 3% mais la p53 est négative, pour cela il faut utiliser les 2 marqueurs (ki67, p53) systématiquement dans le diagnostic des AH atypiques et revoir la terminologie des AH dits atypiques avec un $ki67 > 3$ et p53 négatif; donc nous avons constaté qu'il faut associer un 3ème marqueur dans le diagnostic des AH atypiques.

Références bibliographiques

- 1-**Alimohamadi M., Ownagh V., Mahouzi L., Ostovar A., Abbassioun K., Amirjmsidi A.** 2014. The impact of immunohistochemical markers of Ki-67 and p53 on the long-term outcome of growth hormone-secreting pituitary adenomas: A cohort study. *Asian journal of neurosurgery*.9: 130.
- 2-**Asa SL.** 2008. Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? *Archives of pathology & laboratory medicine*.132: 1231-1240.
- 3-**Asa SL., Ezzat S.** 2009. The pathogenesis of pituitary tumors. *Annual Review of Pathological Mechanical Disease*.4: 97-126.
- 4-**Bai L., Zhu W-G.**2006.p53 : Structure, Function and Therapeutic Applications.*J Cancer Mol.*, 2(4) :141-151.
- 5-**Balinisteanu R A., Ceausu A., M Cimpean., I Baci., N Baculescu., M Coculescu., M Raica.** 2011. Conventional Examination Versus Immunohistochemistry in the Prediction of Hormone Profile of Pituitary Adenomas. An Analysis on 142 Cases', *Rom J Morphol Embryol* 52:1041-5.
- 6-**Beauvy J.** 2015. Rôle des oncoprotéines Maf dans les cellules endocrines antéhypophysaires. Thèse de doctorat .*l'université Claude Bernard Lyon*1.75p.
- 7-**Beladci Z., Bouloum S.** 2015. Etude anatomo –clinique et immunohistochimique des adénomes hypophysaires. Thèse de master Université des sciences et de la technologie Houari Boumediane .58p.
- 8-**Bliss SP., Navratil AM., Xie J., Roberson MS.** 2010. GnRH signaling, the gonadotrope and endocrine control of fertility. *Frontiers in neuroendocrinology*.31: 322-340.
- 9-**Bonomi M., Beck-peccoz P., Chanson P., Young J.**2007. Physiologie de l'axe thyroïdienne. *Flammarion médecine-sciences* .pp: 869-873.
- 10-**Booth DG., Takagi M., Sanchez-Pulido L., Petfalski E., Vargiu G., Samejima K., Imamoto N., Ponting CP., Tollervey D., Earnshaw WC.** 2014. Ki-67 is a PP1-interacting protein that organises the mitotic chromosome periphery. *Elife science*.3: E01641.
- 11-**Brassier G.** 2007. Les adénomes hypophysaires. *La Lettre du neurologue* 11.
- 12-**Bullock A N., Fersht AR.** 2001. Rescuing the function of mutant p53.*Nat Rev Cancer*.1(1): 68-76.
- 13-**Caron P.** 2009. Adénomes hypophysaires non fonctionnels et gonadotropes. *La Presse Médicale* .38: 103-106.
- 14-**Chacko G., Chacko AG., Kovacs K., Scheithauer BW., Mani S., Muliyl J., Seshadri M.** 2010. The clinical significance of MIB-1 labeling index in pituitary adenomas. *Pituitary*.13: 337-344.

Références bibliographiques

- 15-**P Chanson., F Borson-Chazot., O Chabre., B Estour.**2007.'Drug Treatment of Hyperprolactinemia'*Annales of endocrinology.*113-17.
- 16-**Cuny T., Chanson P.** 2013. Aggressive and resistant-to-treatment pituitary tumors. *Annales of endocrinology.*74, S3-S12.
- 17-**Daly AF., Rixhon M., Adam C., Dempegioti A., Tichomirowa MA., Beckers A.** 2006. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* .91:4769-4775.
- 18-**De Caro MDB., Solari D., Pagliuca F., Villa A., Guadagno E., Cavallo LM., Colao A., Pettinato G., Cappabianca P.** 2017. Atypical pituitary adenomas: clinical characteristics and role of ki-67 and p53 in prognostic and therapeutic evaluation. A series of 50 patients. *Neurosurgical review.*40: 105-114.
- 19-**DeLellis RA.** 2004. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs.*Lyon:IARC press.*320p
- 20-**Delgrange E., Trouillas J., Maiter D., Donckier J., Tourniaire J.** 1997. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.*82: 2102-2107.
- 21-**ECHCHIKHI Y.** 2012. Les adénomes hypophysaires, épidémiologie, classification, traitement chirurgical et évolution à long terme (à propos de 452 cas).Thèse de doctorat en medecine.*CHU Ibn Sina de Rabat.*189p.
- 22-**Ezzat S., Asa SL., Couldwell WT., Barr CE., Dodge WE., Vance ML., McCutcheon IE.** 2004. The prevalence of pituitary adenomas. *Cancer.* 101: 613-619.
- 23-**Felix B., Celine B., Claire D.D., Isabelle D., Jean N.F.** 2004. Animaux heterozygotes cdx2 +/- pour le criblage de facteurs cancérogènes ou anti-cancéreux. *IFI CLAIMS Patent Services.*32-41.24-
- 24-**Freeman ME., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G.** 2000. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiological reviews.*80: 1523-1631.
- 25-**Gallot-Payet N.** 2013.ACTH-MC2R interactions : overview findings and perspectives.*Les interactions de la corticostimuline* .Vol.2n°2 :21p.
- 26-**Gandour-Edwards R., Kapadia SB., Janecka IP., Martinez AJ., Barnes L.** 1995. Biologic markers of invasive pituitary adenomas involving the sphenoid sinus. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.*8: 160-164.
- 27-**Gejman R., Swearingen B., Hedley-Whyte ET.** 2008. Role of Ki-67 proliferation index and p53 expression in predicting progression of pituitary adenomas. *Human pathology.*39: 758-766.

Références bibliographiques

- 28-**Goldman L., Schafer AI., Masson PL.** 2013. Cecil Medicine Cancérologie. *Elsevier Masson*.
- 29-**Habchi N.** 2011. Etude retrospective et prospective des adenomes hypophysaires:apport de l'histologie et de l'immunohistochimie dans l'étude des facteurs pronostics des prolactinomes. Thèse de Magister .Université des sciences et de la technologie (Houari boumediene).148p
- 30-**Hadzhiyanev A, Ivanova R, Nachev E, Elenkova A, Yaneva M, Zaharieva S, Marinov M, Surchev J., Ivanova A.** 2014. Evaluation of prognostic utility of MIB-1 and p53 expression in pituitary adenomas: correlations with clinical behaviour and follow-up results. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 28: 502-507.
- 31-**Hannequin P.** 2015. Macroadenomes hypophysaires non-fonctionnelles analyse rétrospective chez 130 patients consécutifs opérés au CHU de Rouen. Thèse pour le doctorat en médecine. *Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen* : 82 P.
- 32-**Jaquet P., Conte-Devlox B., Brue T., Figarella-Branger D.** janvier 2006. Adénomes hypophysaires .*Faculté de médecine de Marseille*.
- 33-**Jouanneau E., Raverot., G., Vasiljevic, A., Favrel V., Jacquesson., T.,Berhooma M., Brassier, G., Louis –Henaux, Q.** 2015. Adénomes Hypophysaires. *L'encyclopédie Neurochirurgicale*.32p .
- 34-**Kierszenbaum AL.** 2006. Histologie et biologie cellulaire:Une introduction à l'anatomie pathologique: *De Boeck Supérieur*.
- 35-**Kontogeorgos G., Watson JR R-E .,Lindelle E-P .,Barkan A-L .,Farell W-E., Llyod R-V .** 2004. Growth hormone production adenoma in "pathology and genetics of tumors of endocrine organs"
- 36-**Larousse.** 2010. Le petit Larousse illustré en couleurs.*Larousse*.
- 37-**Lopes M B S., Adesina., A M.** 2013. Pituitary tumors pathology.*Medscape*.
- 38-**Mauriquand C.** 1997. Histologie PCEM appareil respiratoire et glandes endocrines .*Armand colin*. 59-67.
- 39-**Marck V.** 2011. Manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie.théorie et pratique.*Elsevier Masson*.51-58,67-78.
- 40-**Merouane F.** 2015. Etude rétrospective et respective sur l'indice de l'acromégalie sur la fertilité des patients au niveau de l'hôpital central de l'armée d'Ain Naadja. *Thèse de master, Alger* .66 P.
- 41-**Mete O., Ezzat S., Asa SL.** 2012. Biomarkers of aggressive pituitary adenomas. *Journal of molecular endocrinology* .49: R69-R78.

Références bibliographiques

- 42-Miermeister CP., Petersenn S., Buchfelder M., Fahlbusch R., Lüdecke DK., Hölsken A., Bergmann M., Knappe HU., Hans VH., Flitsch J. 2015. Histological criteria for atypical pituitary adenomas—data from the German pituitary adenoma registry suggests modifications. *Acta neuropathologica communications*.3: 50.
- 43-Nguyen SH., Bourouina R. 2008. Manuel d'anatomie et de physiologie. *Wolters Kluwer France*.
- 44-Oritz-Plata A., Tensa-Suck M L., Perez Neri I., Rembao-Bojorquez D., Fernandez .2012 Pituitary adenomas-clinico-pathological, immunohistochemical and ultrastuctural study in Pituitary Adenomas : RAHIMI-MOVAGHAR V .In *Tech books*.
- 45-Osamura RY., Kajiya H., Takei M., Egashira N., Tobita M., Takekoshi S., Teramoto A.2008. Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochemistry and cell biology*.130: 495.
- 46-Nose V., Ezzat S., Horvath E., Kovac K., Laws E R., Lloyd R., Lopes M.B.S., Asa S L. 2011. Protocole for the examination of specimens from patients with primary pituitary tumors .*Arthpathollabmed*. 135 :640-646.
- 47-Perez-Castro C., Renner U., Haedo MR., Stalla GK., Arzt E. 2012. Cellular and Molecular Specificity of Pituitary Gland Physiology .*Physiol Rev* .92: 1–38.
- 48-Pizarro C., Oliveira M., Coutinho L., Ferreira N. 2004. Measurement of Ki-67 antigen in 159 pituitary adenomas using the MIB-1 monoclonal antibody. *Brazilian journal of medical and biological research*. 37: 235-243.
- 49-Quevauvilliers J. 2011. Dictionnaire médical de poche. *Masson*.524p.
- 50-Rekik N., Ben Mrad F., Ben Mahfoud K., Chakroun E., Bouchhima C ., Abid M. 2006. Les Adénomes hypophysaires. À propos 131 cas. 67, 5 : 411p.
- 51-Rivière L-D. 2015. Étude en IRM des macroadénomes hypophysaires corticotropes silencieux. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. 89p.
- 52-Saeger W., Horvath E., Kovacs K., Nose V., Farrell W-E., Lloyd R-V ., Watson JR R-E., Lindell E-P .2004. prolactin producing adenoma in "pathology and genetics of tumors of endocrine organs" : Delellis R-A Lloyd R Heitz P-U Eng C .*IARC Press* : 20-23.
- 53-Saidan D. 2014. physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire. *Faculté de pharmacie de Monastir-DCEP*.
- 54-Sano T., Yamada S., Watson J R., Lindell E-P., Ezzat S., Asa S-L. 2004. null cell adenoma in "pathology and genetics of tumours of endocrine organs": Delellis R-A, Lloyd R, Heitz P-U, Eng. c. *IARC PRESS*: 33-34.

Références bibliographiques

- 55-Sarret P. 2000. Signalisation par les recepteurs membranaires couples aux proteines-G.Etude fonctionnelle des recepteurs de la somatostatine et de la neurotensine.Thèse de doctorat .*Université de Nice-Sophiz antipolis-France*.
- 56-Saveanu A., Barlier A., Brue T., Enjalbert A. 2008. Métabolismes hormones diabètes et nutrition : Vol 2.
- 57-Scheithauer BW., Gaffey TA., Lloyd RV., Sebo TJ., Kovacs KT., Horvath E., Yapıcıer Ö., Young Jr WF., Meyer FB., Kuroki T. 2006. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery*.59: 341-353.
- 58-Scholzen T., Gerdes J. 2000. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *Journal of cellular physiology*.182: 311-322.
- 59-SIMONY J. 2007. Bouversements architecturaux Induits dans la muqueuse colique normale et tumorale par la transformation maligne et la progression tumorale : approche morphologique.Thèse de doctorat. *Université grenoble 1- joseph fourier*.P.p.27-122.
- 60-Stevens A., Lowe J. 1997. Histologie Humaine (French translation of Human Histology, 2nd edn). *Boeck & Larcier, Paris*: 75.
- 61-Thapar K., Kovacs K., Scheithauer BW., Stefanescu L., Horvath E., Peter J P., Murray D., Laws Jr ER.1996. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody. *Neurosurgery*.38: 99-107.
- 62-Trouillas J.2002. Pathology and pathogenesis of pituitary corticotroph adenoma. *Neuro-Chirurgie*.48: 149-162.
- 63-Trouillas J., Roy P., Sturm N., Dantony E., Cortet-Rudelli C., Viennet G., Bonneville J-F., Assaker R., Auger C., Brue T. 2013. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up.*Acta neuropathologica*.126: 123-135.
- 64-Vasilev V., Daly A., Naves L., Zacharieva S., Beckers A. 2012. Clinical and genetic aspects of familial isolated pituitary adenomas. *Clinics* 67: 37-41.
- 65-Wémeau J-L., Schlienger J-L., Vialettes B. 2014. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien.*Elsevier Masson*.17-33.

Références bibliographiques

1. Les hormones hypothalamiques (Tab. VII)

Tableau VII : Hormones hypothalamiques : structure et fonction (Kierzenbaum, 2006).

<i>Nom de l'hormone</i>	<i>Détails de structure</i>	<i>Principales fonctions</i>
Thyréolibérine TRH , Thyrotropine releasing Hormone/ Factor TRF	Triperptide pyroglu-his-pro- NH ₂	Stimule la sécrétion de la thyrotropine TSH
Corticolibérine CRH , corticotropine releasing hormone/ Factor CRF	Peptide de 41 AA	Stimule la libération de la corticotropine ACTH
Somatolibérine, somatocrine, Growth hormone releasing hormone GHRH / Factor GHRF	Peptide de 44 AA	Stimule la sécrétion de l'hormone de croissance GH ou STH somatotrophic hormone
Somatostatine : Growth hormone release inhibiting factor GH-Rif / Somatotropin release inhibiting factor SRIF	Polypeptides de 28 ou 14 résidus	Inhibe la sécrétion de la GH en plus d'autres effets en dehors de l'hypophyse.
Lutéolibérine LHRH Gonadotropin releasing hormone GnRh	Polypeptides de 10 résidus	Stimule la sécrétion des gonadotropines (LH, FSH)
inhibing	Glycoprotéine à 3 sous unités	Inhibe la sécrétion de la FSH
Prolactine inhibiting factor PIF appelé maintenant GAP : GnRh associated peptide	Peptide de 56 AA	Inhibe la sécrétion de prolactine
Melanocytes stimulating hormone Inhibiting factor MIF	Triperptide Pro-leu-glyNH ₂	Inhibe la sécrétion d' α-MSH

2. Les hormones antéhypophysaires et neurohypophysaires

❖ Hormones antéhypophysaires

L'hypophyse contrôle des fonctions capitales dans l'organisme : croissance, reproduction, et métabolisme. Elle sécrète 6 hormones : les unes agissant sur des glandes endocrines périphériques (TSH, ACTH, FSH, LH) les autres directement sur les tissus (GH, prolactine).

a. TSH

La thyroïdostimuline (TSH) est une glycoprotéine formée de deux sous-unités alpha et beta, synthétisée par les cellules thyroïdotropes (basophiles) de l'hypophyse antérieure (**ECHCHIKHI, 2012**). Elle stimule la libération des hormones thyroïdiennes : T3, T4. Sa synthèse et sa sécrétion sont régulées par une transcription hautement contrôlée de la sous-unité β , sous l'influence de la TRH hypothalamique, qui emprunte les mêmes voies signalétiques que les cellules somatotropes et lactotropes (**Beladci et al., 2015**).

b. GH

L'hormone de croissance GH (Growth hormone) est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules somatotropes de la partie antérieure de l'hypophyse (**ECHCHIKHI, 2012**).¹⁴ Diverses pathologies sont liées à cette hormone : nanisme (en cas de déficit de sécrétion), gigantisme et acromégalie (en cas d'excès de sécrétion). La régulation de sécrétion est assurée par des hormones hypothalamiques. La somatolibérine ou GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) stimule la sécrétion de GH, et la somatostatine ou GHIH (Growth Hormone Inhibiting Hormone) l'inhibe.

c. Prolactine

La prolactine (PRL) est une hormone peptidique sécrétée par les cellules lactotropes de la partie antérieure de l'hypophyse (**ECHCHIKHI, 2012**). Elle est synthétisée suite à une stimulation hypothalamique par la TRH (**Freeman et al., 2000**). La production de PRL est cependant inhibée par le PIF et la dopamine qui semblent agir de la même manière que la somatostatine (**Saidan, 2014**).

d. ACTH

L'hormone corticotrope (ACTH) appelée aussi adrénocorticotrophine ou bien corticostimuline est une hormone polypeptidique (**ECHCHIKHI, 2012**). Elle joue un rôle majeur dans la physiologie du cortex surrénalien en stimulant toutes les étapes conduisant à la production des corticostéroïdes dans les trois zones du cortex (**Gallo-Payet, 2013**).

- la zone glomérulaire de façon aiguë, qui produit les minéralocorticoïdes : aldostérone et corticostérone.

- la zone fasciculaire, qui produit les glucocorticoïdes : cortisol et répond le plus vivement à cette stimulation.
- la zone réticulaire, qui produit les androgènes : DHEA (déhydroépiandrostérone), androstènedione, et accessoirement un peu de testostérone.

e. FSH

L'hormone folliculo stimulante (FSH) produite par l'antéhypophyse, sa sécrétion est stimulée par la GnRH (Gonadotropin releasing hormone) (**ECHCHIKHI, 2012**).

Cette hormone a pour cible les gonades sur lesquels elle a les effets suivants :

- chez la femme :
 - a. stimule les cellules de la granulosa qui sécrètent de l'œstradiol et de l'inhibine B et expriment des récepteurs pour la LH
 - b. stimule les cellules de la granulosa qui produisent l'enzyme aromatasé capable de convertir les androgènes en œstrogènes
 - c. entraîne la croissance des follicules
 - d. permet l'ovulation en fragilisant la paroi de l'ovaire.

- chez l'homme :

Stimule les cellules de Sertoli qui sécrètent de l'inhibine B et sont indispensables à la spermatogénèse.

f. LH

L'hormone lutéinisante(LH) est sécrétée par l'hypophyse antérieure, sa sécrétion est aussi stimulée par la GnRH (**ECHCHIKHI, 2012**).

- Chez la femme :

Le rôle essentiel de la LH est de déclencher l'ovulation qui survient entre 36 et 48 heures après le pic de LH. Après l'ovulation, elle est responsable, avec la FSH, de la sécrétion de progestérone et des œstrogènes par le corps jaune.

- Chez l'homme :

La LH stimule la production de testostérone par les cellules interstitielles du testicule Appelées cellules de Leydig (**Echchikhi, 2012**).

❖ Hormones neurohypophysaires

a. L'ocytocine

L'ocytocine est un neuropeptide sécrété par les noyaux paraventriculaires et supraoptiques de l'hypothalamus et sécrétée par l'hypophyse postérieure.

Elle agit sur la musculature lisse de l'utérus et sur les glandes mammaires, elle agit sur le déclenchement de l'accouchement lors de la naissance et détermine la production de lait par les glandes mammaires. Plus loin elle influence comme neuropeptide dans le SNC l'apprentissage de l'étude et de mémoire.

b. L'adiurétine

Appelée aussi l'hormone antidiurétique, l'ADH, la vasopressine. C'est une hormone peptidique synthétisée par les noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus, et libérée par l'hypophyse postérieure. Elle assure la résorption de l'eau dans les fins canalicules rénaux et ainsi une élimination réduite de l'urine (**Thiele et Dhem, 2010**).

3. Altérations génétiques (Tab. VIII)

Tableau VIII : Altérations génétiques dans les adénomes hypophysaires (Saveanu et *al.*, 2008)

<i>Mutation du gène</i>	<i>Rôle</i>	<i>Pathologie hypophysaire</i>
MEN1	(gène suppresseur de tumeur) situé sur le chromosome 11q13	-Association typique de tumeurs endocrines et non endocrines. -Des adénomes hypophysaires sont présents dans 40% des cas de mutation et sont en majorité des prolactinomes (60%).
PRKAR1α	gène de la sous-unité régulatrice 1 α de la protéine kinase A	-Association des tumeurs non endocrines, une hyperplasie des surrénales et des modifications hypophysaires aboutissant à une acromégalie.

4. Altérations somatiques (Tab. IX)

Tableau IX : Altérations somatiques dans les adénomes hypophysaires (Saveanu et *al.*,2008)

<i>Types d'altération</i>	<i>Pathologie hypophysaire</i>
❖ Mutations du gène GNAS	-Retrouvées dans 40% des cas d'adénomes somatotropes. Et associées à des adénomes de plus petite taille.
❖ Altérations chromosomiques	-Des altérations somatiques telles que des délétions et/ou des duplications chromosomiques sont présentes dans le tissu hypophysaire tumoral. -Les gains de matériel génétique sont plus fréquents que les délétions.
❖ Anomalies d'expression des gènes	-L'expression de PTTG est augmentée dans les adénomes non fonctionnels, les adénomes somatotropes et les prolactinomes ; Dans les deux derniers types tumoraux, le niveau d'expression de PTTG semble corrélé au caractère invasif de ces tumeurs.
❖ Les récepteurs de la somatostatine et de la dopamine D2	les analogues de la somatostatine et de la dopamine représentent actuellement le traitement pharmacologique de première intention des adénomes somatotropes et thyrotropes d'une part, et des adénomes lactotropes d'autre part.

1. Matériel non biologique

Tableau V : Matériel non biologique

<i>Appareillage</i>	<i>Matériel et verreries</i>	<i>Réactif</i>	<i>Kit d'immunohistochimie</i>
-Automate à circulation (Leica)	-Cassette en plastiques	-	-Solution de PH (9/6)
-Bain-marie	-moules en métal	Xylène(C8H10)	-Eau oxygéné
-Distributeur de paraffine (Leica)	-Gants stérilisés	-Ethanol à 80%, 90% ,100%	-Solution d'anticorps I aire (spécifique)
-Microtome (Leica)	- Pinces	-Formol à 10%	-Solution PBS «phosphate Buffered Saline DAKO Cytomation-réf : S3024, PH=7,4
-Agitateur magnétique	-Lame d'étalement	-Eau distillé, eau de robinet et l'eau oxygénée (H2O2)	-Solution de démasquage : TRS «Target Retrieval solution » pH6/9-réf S2369
-Etuve	-Lames silanisées type DAKO	-Hématoxyline de Harris	-Système de révélation : Substrat chromogène DAB (3,3Diaminobenzidine) DAKOCytomation-réf : 3468
-Appareille d'inclusion	-Portes lames	-éosine	-Milieu de montage aqueux : Farmout Aqueux Monting-DAKOCytomation _réf : S3025
-Microscope photonique (Leica)	-Lamelle		-Anticorps secondaire : Polyméae d'enzyme couplé avec la peroxydase
-Appareil photo numérique	-Micropipettes		
	-Chambre humide		
	-Stylo délimitant (DAKO Pen)-		
	Minuterie		

2. Matériel utilisé en histopathologie (Tab. XIV)

Tableau XIV: Les appareils utilisés en histopathologie.

Appareil	photo	Référence
Appareil d'incubation		THERMO
Automate de circulation		(LEICA TP 10 20)
Microscope photonique		LEICA DM 750
Microtome rotatif		LEICARM 2125 RTS
L'étuve		MEMMERT
plaque chauffante		LEICA HI 1220
Bain marie		

3. Matériel utilisé en immunohistochimie (Tab. XV)

Tableau XV:Le matériel utilisé en IHC.

Matériel	Photo
Minuterie	
Micropipette	
Eau oxygénée	
Dakopen	
Anticorps et réactifs	 
Anticorps secondaire Système de révélation : Substrat chromogène DAB	 
Bac en verre	

1. Répartition des patients selon le sexe dans les AH (Tab.XIII).

TableauXIII: Répartition des patients selon le sexe dans les AH.

Sexe	N de cas	%
Femme	17	65
Homme	9	35
Total	26	100

2. Répartition des patients selon le sexe dans les AH typiques et atypiques (Tab. XIV).

TableauXIV : Répartition des patients selon le sexe dans les AH typiques et atypiques.

Sexe	Typique	Atypique	Total
Homme	6	4	9
Femme	5	12	17

3. Distribution des AH en fonction de l'âge et de l'agressivité (Tab.XV).

TableauXV : Distribution des AH en fonction de l'âge et de l'agressivité.

<i>Tranche d'âge</i>	Nombre de cas selon le type d'AH		<i>%</i>
	<i>typique</i>	<i>atypique</i>	
[13;26[1	3	15
[26;39[1	6	27
[39;52[6	2	31
[52;65[2	4	23
[65;78[1	0	4
Total	11	15	100

4. Répartition des AH selon la taille de la tumeur (Tab.XVI).**Tableau XVI:** Répartition des AH selon la taille de la tumeur.

	typique	atypique	%
micro	7	5	46
macro	4	10	54
Total	11	15	100

5. Distribution des AH selon la fonctionnalité (Tab. XVII).**Tableau XVII :** Distribution des adénomes hypophysaires selon la fonctionnalité.

profil	N de cas	%
sécrétants	24	92
non sécrétants	2	8
Total	26	100

6. Répartition des AH selon leur profil immuno-hormonal (Tab. XVIII).**Tableau XVIII :** Répartition des adénomes hypophysaires selon leur profil immuno-hormonal.

profil	N de cas	%
Multi-sécrétants	6	23
Somatotropinomes	5	19
Mixtes	5	19
Prolactinomes	4	15
Corticotropinomes	3	12
Non-sécrétants	2	8
Gonadotropinomes	1	4
Total	26	100

7. Répartition des AH selon le profil immuno-hormonal et la taille (Tab. XII).

Tableau XII: Répartition des adénomes hypophysaires selon le profil immuno-hormonal et la taille.

profil	%Microadénome	%Macroadénome	N Total
Multi-sécrétant	33	67	6
Somatotropinomes	60	40	5
Mixte	60	40	5
Prolactinomes	75	25	4
Corticotropinomes	33	67	3
Non-sécrétants	50	50	2
Gonadotropinomes	0	100	1

8. Répartition des AH selon le Ki-67 (Tab. XX).

Tableau XX: Répartition des adénomes hypophysaires selon le Ki-67.

Ki-67	N de cas	%
] 0% - 3%]	11	42
] 3% - 20]	15	58
Total	26	100

9. Répartition des AH selon le Ki-67 et la fonctionnalité (Tab. XXI).

Tableau XXI: Répartition des adénomes hypophysaires selon le Ki-67 et la fonctionnalité.

Ki-67] 0% - 3%]] 3% - 20]
Sécrétants	10	14
Non-sécrétants	1	1

10. Répartition des AH selon le Ki-67 et la taille de la tumeur (Tab. XXII)

Tableau XXII: Répartition des AH selon le Ki-67 et la taille de la tumeur.

Ki-67	Macroadénomes	Microadénomes
] 0% - 3%]	4	7
] 3% - 20]	10	5
Total	14	12

11. Répartition des AH selon la p53 (Tab. XXIII)

Tableau XXIII : Répartition des adénomes hypophysaires selon la p53.

P53	N de cas	%
Positive	4	15
Négative	22	85
Total	26	100