

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

Université Blida 1
Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de Biologie des populations et des organismes



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master
Option : Reproduction animale

Thème

**Etude rétrospective et prospective
Sur l'incidence de l'acromégalie
sur la fertilité au niveau de
l'hôpital central de l'armée
de Ain Naadja**

Présenté par :

Merouane Fatima

Soutenue le : 29 Octobre 2015 devant le jury composé de :

| | | | |
|----------------------------|---------------------|----------------------------|---------------|
| Mr Mohamed Said .R | Maître assistant. A | Université de Blida | Président |
| Mr Sidemou .M | Docteur | CHU Frantz Fanon | Examineur |
| Melle Sayed Massiva | Maître assistante A | Université de Blida | Promotrice |
| Mme Kemali F/Z | Professeur | Hôpital central de l'armée | Co-promotrice |

Promotion : 2014 - 2015

Remerciements

Au terme de ce modeste travail, je tiens à exprimer ma gratitude et remerciements à :

Ma promotrice **Melle Sayed M** .Maitre assistante, à la faculté de biologie, université de Blida, d'avoir accepté de nous encadrer, et pour son assistance, sa disponibilité et ses encouragements.

Ma Co-promotrice **Mme KEMALI F/Z** professeur en endocrinologie à l'hôpital central de l'armée de Ain Naadja, d'avoir bien voulu m'accepter au sein du service d'endocrinologie

Je remercie **Mr Mohammed Said A**. Maitre assistant A, à la faculté de biologie, université de Blida, d'avoir accepté d'assurer la présidence de jury de mon mémoire.

Je remercie **Mme Makhoulf C**. Maitre assistante B, à la faculté de biologie université de Blida, d'avoir accepté d'examiner mon mémoire.

Je tiens à remercier également **Mr Sidemou M**, d'avoir accepté d'examiner mon mémoire.

Je tiens à exprimer mes profonds remerciements au groupe des médecins de CHU FRANTZ FANON pour leur aide.

Mes profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidé et soutenu de près ou de loin principalement à tous l'effectif du laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital central de l'armée.

ملخص

"ضخامة الأطراف" أو "العَرَطَلَّة"، وتسمى أيضاً "ضخامة النهايات"، هي متلازمة تنتج عند زيادة إفراز هرمون النمو (GH)، من قبل الفص الأمامي للغدة النخامية، ناتج عن وجود ورم حميد، وهذا الإفراط في الإفراز يسبب تضخما في حجم الأطراف كاليدين والقدمين والوجه. غالبا ما يتم تشخيص "ضخامة النهايات" في وقت متأخر، فقد يبلغ متوسط أعمار المصابين 40 سنة عند التشخيص، علما أن هذا المرض يسبب مضاعفات للقلب و للأوعية الدموية و حتى الجهاز التنفسي. مرض "ضخامة النهايات" يؤثر أيضا على الخصوبة بسبب تأثير ورم الغدة النخامية على الغدد التناسلية.

الهدف من هذا العمل هو دراسة تأثير المرض على الخصوبة لدى 35 مريض متواجد في قسم الغدد الصماء في المستشفى المركزي للجيش بعين النعجة الجزائر ، و كذلك بهدف التصدي للجوانب الوبائية والسريرية والمضاعفات الناتجة بسبب هذا المرض ، قمنا بإجراء دراسة مزدوجة عليهم : إستعدادية للسجلات من جهة، و مستقبلية من جهة أخرى، والتي أجرينا فيها تحاليل الهرمونات التالية :هرمون النمو (GH) ، عامل نمو الأنسولين 1، البرولاكتين، الأسترايول و التستوستيرون ، هرمونات الغدة الدرقية (FT4, ACTH, TSH)، الكرتزول و هرمونات الغدد التناسلية (FSH, LH). تليها دراسة مرضية للأورام النخامية بالنسبة لثلاثة مرضى خضعوا لاستئصال الورم. و أظهرت دراسة إستعادة سجلات المرضى نسبة 100000/5 نسمة في عام 2008 مع هيمنة الذكورة مع هيمنة الفئة العمرية من 30 إلى 39 ، ولوحظت علامات العقم عند كلا الجنسين مع غلبة انقطاع الطمث (28.57٪) وفقدان الرغبة الجنسية (42،21٪، 09،38٪ من النساء والرجال) والعجز (19.04٪). مستويات الهرمونات تؤكد التشخيص، مع انخفاض في هرمونات الغدد التناسلية (أسترايول والتستوستيرون) وموجات الغدد التناسلية (FSH, LH) و FT4 و TSH؛ في حين تم تسجيل وجود نسب عالية في معدل كل من الهرمونات التالية (GH، IGF-1 و PRL) بغض النظر عن الجنس وحجم الأورام. أما معدل كل من ACTH والكورتيزول يبقى في المعايير. كما أكدت لنا الجراحة استعادة تلك المعدلات إلى قيم قريبة من المعايير المطلوبة. كما مكنتنا هذه الدراسة المرضية من التعرف على أنواع الخلايا الحسية الجسدية لثلاثة أورام مأخوذة من المرضى الثلاثة بفعل العمليات الجراحية.

الكلمات المفتاحية: مرض ضخامة الأطراف، الخصوبة، عامل نمو الانسولين 1، هرمون النمو، ورم حميد، الإصابة، FSH LH و، TSH و FT4، الكورتيزول، المعايير، دراسة تشريحية - مرضية.

Résumé

L'acromégalie est une maladie rare, habituellement en rapport avec une hypersécrétion d'hormone de croissance (GH) par un adénome hypophysaire de type somatotrope. Du fait de son début insidieux, l'acromégalie est souvent diagnostiquée avec retard, à un âge moyen de 40ans, devant un syndrome dysmorphique, lentement progressif, touchant surtout le visage et les extrémités. Cette maladie provoque plusieurs complications cardiovasculaires, métaboliques, respiratoires, articulaires et tumorales. Cette pathologie touche aussi la fertilité au raison du retentissement de la tumeur hypophysaire sur l'axe gonadotrope.

Notre travail étant l'étude de l'incidence de la fertilité chez 35 patients acromégales du service d'endocrinologie de l'Hôpital Central de l'Armée (HCA) de Ain Naadja, avec pour but d'aborder l'aspect épidémiologique, clinique, ainsi que les complications qu'elle peut engendrer, afin de déterminer l'étiologie de cette maladie. Nous avons effectué une double étude : une étude rétrospective sur dossiers, et une étude prospective basée sur des dosages hormonaux (GH, IGF-1, PRL, LH, FSH, ACTH, TSH, FT4, œstradiol et testostérone), suivie d'une étude anatomo-pathologique des adénomes hypophysaires de trois patients ayant subi une ablation de la tumeur.

Notre étude rétrospective a montré une incidence de 5/100000 habitants en 2008 avec une prédominance du sexe masculin et la tranche d'âge de 30 à 39ans. Les signes d'infertilité sont observés chez les deux sexes, avec prédominance de l'aménorrhée (28.57%), la perte de libido (21.42% chez les femmes et 38.09% chez les hommes) et l'impuissance (19.04%). Les taux hormonaux viennent confirmer le diagnostic, avec une baisse des hormones gonadiques (œstradiol et testostérone) et gonadotrophiques (FSH et LH) et la TSH et FT4 ; alors que les taux des autres hormones (GH, l'IGF-1 et la PRL) sont vus à la hausse indépendamment du sexe et de la taille des tumeurs. Par contre, l'ACTH et le cortisol restent dans les normes. La chirurgie a permis de rétablir ces taux est de revenir à des valeurs proches des normes requises. L'étude anatomo-pathologique nous a permis d'identifier le type cellulaire somatomammotrope des trois tumeurs prélevées chez les trois patients par acte chirurgical.

Mots clés : Acromégalie, Fertilité, adénome somatotrope, incidence, FSH et LH, TSH et FT4, GH, IGF-1 et la PRL, ACTH et cortisol, les normes, étude anatomo-pathologique.

Abstract

Acromegaly is a rare disease, usually in connection with a hypersecretion of growth hormone (GH) by a pituitary adenoma type growth hormone. Because of its insidious onset, acromegaly is often diagnosed late, with an average age of 40 years before a dysmorphic syndrome, slowly progressive, particularly affecting the face and extremities. This disease causes more cardiovascular complications, metabolic, respiratory, joint and tumor. This disease also affects fertility due to the sound of a tumor on the pituitary gonadal axis.

Our work is the study of the impact of fertility in 35 acromegaly patients of endocrinology of the Army Central Hospital Service (HCA) Ain Naadja, with the aim of addressing the epidemiological aspect, clinical and the complications that may result, to determine the etiology of this disease. We conducted a double study: a retrospective study of records and a prospective study based on hormone levels (GH, IGF-1, PRL, LH, FSH, ACTH, TSH, FT4, estradiol and testosterone), followed by pathological study of pituitary adenomas of three patients after tumor removal.

Our retrospective study showed an incidence of 5/100000 inhabitants in 2008 with a predominance of men, the age range from 30 to 39y.o.. Infertility signs are observed in both sexes, with a predominance of amenorrhea (28.57%), loss of libido (21.42% women and 38.09% men) and impotence (19.04%). Hormone levels confirm the diagnosis, with a decline in gonadal hormones (estradiol and testosterone) and gonadotropic (FSH and LH) and FT4 and TSH; while other hormone (total GH, IGF-1 and LRP) are seen to rise regardless of the sex and size of tumors. By cons, ACTH and cortisol are within the standards. The surgery has restored these rates is to return to values close to the required standards. The pathological study enabled us to identify the cell types of somatosensory mammotrope three tumors taken from the three patients by surgery.

Keywords: Acromegaly, Fertility, growth hormone adenoma, incidence, FSH and LH, TSH and FT4, GH, IGF-1 and PRL, ACTH and cortisol, standards, pathological study.

Table des Matières

| | |
|--|----|
| Introduction | 1 |
| Chapitre 1 : Données Bibliographiques | |
| I -Introduction sur l'infertilité | 2 |
| II- l'axe hypothalamo-hypophysaire et ses atteintes | 2 |
| II.1 Anatomie et physiologie de l'hypophyse..... | 3 |
| II.2 Atteinte de l'hypophyse..... | 5 |
| II.3 Histologie et cytologie des adénomes hypophysaires..... | 5 |
| II.3.1 Adénomes hypophysaires | 5 |
| II.3.2 Épidémiologie..... | 5 |
| II.3.3 Circonstances du diagnostic..... | 6 |
| II.3.4 Classification des adénomes | 7 |
| II-4 Acromégalie | 11 |
| II.4.1 Définition | 11 |
| II.4.2 Epidémiologie..... | 11 |
| II.4.3 Physiopathologie..... | 11 |
| II.4.4 Acromégalie d'origine hypophysaire..... | 11 |
| II.4.5 Acromégalie extra-hypophysaires | 13 |
| II.4.6 Manifestations cliniques et symptômes de la maladie | 13 |
| II-5 Acromégalie et fertilité :..... | 15 |
| II.5.1 Répercussions de l'acromégalie sur la fertilité chez la femme : | 15 |
| II.5.2 Interactions acromégalie et grossesse | 16 |
| II.5.3 Répercussions de l'acromégalie sur la fertilité chez l'homme | 18 |
| II-6 Diagnostic de l'acromégalie | 19 |
| II.6.1 Mesure de la GH..... | 19 |
| II.6.2 Dosage de l'IGF-1 | 20 |
| II.6.3 Imagerie médicale..... | 20 |
| II.7 Traitement de l'acromégalie..... | 21 |
| II.7.1 Traitement thérapeutique | 21 |
| II.7.2 Traitement chirurgical..... | 21 |
| II.7.3 Radiothérapie..... | 22 |

Chapitre 2 : Matériel et Méthodes

| | |
|--|----|
| I- Population d'étude | 23 |
| II- Matériels non biologique | 24 |
| III. Méthodes d'études..... | 24 |
| III .1- Méthodes de dosage hormonal..... | 24 |
| III.1.1 Prélèvements sanguins..... | 24 |
| III.1.2- Technique de dosages : | 24 |
| IV- Etude anatomopathologique..... | 32 |
| IV. 1 Prélèvements biopsiques : | 33 |
| IV.1.1- Réinclusion des blocs d'adénomes hypophysaires | 33 |
| IV. 2- Identification des échantillons | 33 |
| IV- 3. Examen macroscopique | 33 |
| IV. 4. Etude histologique (étapes pré-analytique)..... | 34 |
| IV.4.1. Fixation | 34 |
| IV- 4.2. Circulation | 34 |
| III- 4.3. L'inclusion | 34 |
| IV- 4.4. Microtomie..... | 34 |
| IV- 4.5. Etalement | 34 |
| IV. 4.6. Préparation à la coloration..... | 35 |
| IV. 4.7. Coloration à l'Hématoxyline et à l'Eosine (HE)..... | 35 |
| IV.4.8. Montage..... | 35 |
| V – Les tests statistiques | 35 |
| V.1- Calcul des fréquences relatives : | 35 |
| V.2- Calcul de la moyenne et de l'écart type : | 36 |
| V.3- Calcul de l'erreur standard moyenne | 36 |

Chapitre 3 : Résultats et Discussions

| | |
|--|----|
| I-Etude rétrospective et Prospective :..... | 37 |
| I-1 Description de la population : | 37 |
| I.1.1 Répartition selon les années | 37 |
| I.1.2 Répartition des patients atteints d'acromégalie selon le sexe : | 37 |
| I.1.3 Répartitions des patients selon les tranches d'âge : | 38 |
| I.1.4 Répartition des patients atteint d'acromégalie selon les tranches d'âges et la taille de l'adénome | 38 |
| I.1.5 Répartition des patients atteint d'acromégalie selon les antécédents | 39 |
| II-Paramètres cliniques : | 40 |

| | |
|---|----|
| II.1 Signes cliniques de l'infertilité chez les femmes : | 40 |
| II.2- Signes cliniques de l'infertilité chez les hommes présentant une acromégalie : | 41 |
| III- Les différents dosages hormonaux | 43 |
| III.1- Comparaison entre les différents paramètres de dosages hormonaux en fonction de la taille des adénomes | 43 |
| III.1.1- Comparaison entre les différents paramètres de dosages de GH, de l'IGF et PRL en fonction de la taille des adénomes et du sexe | 43 |
| III.1.2- Comparaison entre les différents paramètres de dosages de LH, FSH, testostérone et œstradiol (chez les femmes uniquement) en fonction de la taille des adénomes et du sexe | 44 |
| III.1.3- Comparaison entre les différents paramètres de dosages de d'ACTH, TSH, FT4 et cortisol en fonction de la taille des adénomes et du sexe | 46 |
| III.3 Présentation des résultats des femmes acromégales avant et après la chirurgie..... | 51 |
| III.4 Présentation des résultats des hommes acromégales avant et après la chirurgie..... | 52 |
| III.5.1 Interprétation des résultats de corrélations par rapport au traitement chirurgical chez la Femme | 54 |
| III.5.2 interprétation des résultats corrélations par rapport au traitement chirurgical chez l'homme | 56 |
| III.6- Estimation de l'incidence moyenne de la fertilité au cours de l'acromégalie : | 57 |
| IV- Etude anatomopathologique..... | 57 |
| IV.1 Coloration Tétrachrome de Herlant : | 57 |
| Conclusion | 60 |
| Références Bibliographiques | 62 |
| Annexe 1 | 69 |
| Annexe 2 | 73 |
| Annexe 3 | 77 |
| Annexe 4 | 82 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : L'axe hypothalamo-hypophysaire et ces fonctions endocrines | 3 |
| Figure 2 : Représentation schématique de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de sa vascularisation... | 4 |
| Figure 3 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) en coupe sagittale en séquence T1 : microadénome en hyposignal entouré de tissu hypophysaire sain. | 9 |
| Figure 4 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) en coupe coronale en séquence T2 : macroadénome enclous en hypersignal | 10 |
| Figure 5 : Aspect de la main d'un patient acromégale en comparaison d'une main normale. | 14 |
| Figure 6 : syndrome dysmorphique A: face B : profil..... | 14 |
| Figure 7 : Évolution des sécrétions d'hormone de croissance hypophysaire et placentaire au cours de la grossesse chez une femme normale et une femme acromégale..... | 17 |
| Figure 8 : Arbre décisionnel. Diagnostic de l'acromégalie. IGF-1 : insulin like growth factor 1 ; HGPO : hyperglycémie provoquée orale ; GH : growth hormone. | 20 |
| Figure 9 : Arbre décisionnel. Stratégie thérapeutique pour le traitement de l'acromégalie..... | 21 |
| Figure 10 : Principe de l'IGFBP bloqué IGF-I ELISA. | 26 |
| Figure 11 : Principe de la RIA classique | 27 |
| Figure 12 : Répartition de l'acromégalie selon les années..... | 37 |
| Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe. | 37 |
| Figure 14: Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les classes d'âge. | 38 |
| Figure 15 : Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les tranches d'âge et la taille de la tumeur..... | 39 |
| Figure 16 : Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les antécédents. | 39 |
| Figure 17 : Les signes cliniques d'infertilité chez les femmes atteintes d'acromégalie..... | 41 |
| Figure 18 : Les signes cliniques d'infertilité chez les hommes atteints d'acromégalie. | 42 |
| Figure 19 : Présentation des Taux de GH, de l'IGF et PRL chez les patientes atteintes d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs. | 43 |
| Figure 20 : Présentation des Taux de GH, de l'IGF et PRL chez les patients Hommes atteints d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs. | 43 |
| Figure 21 : Présentation de taux des gonadotrophines LH, FSH et gonadique œstradiol et testostérone en fonction de la taille de la tumeur chez les patientes atteintes d'acromégalie. | 45 |
| Figure 22 : Présentation de taux des gonadotrophines LH, FSH et gonadique testostérone en fonction de la taille de la tumeur chez les patients Hommes atteints d'acromégalie..... | 45 |
| Figure 23 : Répartition des taux hormonaux d'ACTH, TSH, FT4 et cortisol en fonction de la taille des tumeurs chez les femmes atteintes d'acromégalie..... | 47 |
| Figure 24 : Répartition des taux hormonaux d'ACTH, TSH, FT4 et cortisol en fonction de la taille des tumeurs chez les hommes atteints d'acromégalie..... | 47 |
| Figure 25 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux d'hormone de croissance..... | 49 |
| Figure 26 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la somatomédine C..... | 49 |

| | |
|---|----|
| Figure 27 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la FSH. | 50 |
| Figure 28 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la LH. | 50 |
| Figure 29 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la Testostérone | 51 |
| Figure 30 : Représentation des résultats des différents dosages hormonaux avant et après traitement chirurgical de l'acromégalie chez patients de sexe féminin. | 51 |
| Figure 31 : Présentation des résultats des différents dosages hormonaux avant et après traitement chirurgicale de l'acromégalie chez les hommes. | 52 |
| Figure 32 : Corrélation entre le taux de testostérone avant et après la chirurgie. | 53 |
| Figure 33 : Corrélation entre le taux de la FSH avant et après la chirurgie. | 54 |
| Figure 34 : Corrélation entre le taux de la LH avant et après la chirurgie. | 54 |
| Figure 35 : Histologie de l'adéomes somato-mammotropes chez le patient numéro 1 après coloration au Tétrachrome de HERLANT, 100X..... | 57 |
| Figure 36 : Histologie de l'adénome somato-mammotrope chez le patient numéro 2 avec coloration au Tétrachrome de Herlant X40. | 58 |
| Figure 37 : Histologie de l'adénome somato-mammotrope chez le patient numéro 3 avec coloration au Tétrachrome de Herlant X100. | 58 |
| Figure 38 : Circulateur (Leica TP 10 20) | 73 |
| Figure 39 : Appareil d'inclusion | 74 |
| Figure 40 : Microtomie | 74 |
| Figure 41 : Panier des lames..... | 75 |
| Figure 42 : lames colorées..... | 75 |
| Figure 43 : Montage | 76 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau I : Fréquences respectives des différents types d'adénomes et sex –ratio selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) | 6 |
| Tableau II : Classification radio-anatomique des adénomes hypophysaires. | 7 |
| Tableau III : Récapitulation des principales étapes du dosage RIA de la testostérone. | 27 |
| Tableau IV : récapitulation des principales étapes du dosage IRMA de la prolactine..... | 29 |
| Tableau V : Tableau représentatif du coefficient de corrélation chez les deux sexes..... | 48 |
| Tableau VI : Corrélation entre dosages hormonaux avant et après prise de traitement chez les deux sexes. | 53 |
| Tableau VII : Répartition des cas d'acromégalie selon les années..... | 69 |
| Tableau VIII : Répartition des patients selon la tranche d'âge..... | 69 |
| Tableau IX : répartition des patients selon la tranche d'âge et la taille de la tumeur | 70 |
| Tableau X : Répartitions des patients selon les antécédents | 70 |
| Tableau XI : Répartition des malades selon le type de l'adénome | 70 |
| Tableau XII : signes cliniques chez les femmes atteintes d'acromégalie..... | 71 |
| Tableau XIII : signes cliniques chez les hommes atteints d'acromégalie | 71 |
| Tableau XIV : taux d'hormones des patients en fonction de la taille de l'adénome. | 72 |
| Tableau XV : résultats des différents dosages hormonaux avant et après le traitement de l'acromégalie chez les femmes..... | 72 |
| Tableau XVI : résultats des différents dosages hormonaux avant et après le traitement de l'acromégalie chez l'homme | 72 |
| Tableau XVII : Matériel non biologique | 73 |

Liste des abréviations

| | |
|--------------|---|
| ACTH | Adreno Cortico Tropic Hormone |
| ELISA | La méthode immuno-enzymatique |
| FSH | Follicule-stimulating Hormone |
| FT4 | La thyroxine libre |
| GH | Growth Hormone, l'hormone de croissance |
| GHRH | Growth Hormone Releasing Hormone |
| GnRH | Gonadotropin Releasing Hormone |
| HCA | Hôpital central de l'Armée |
| HCG | Hormone Chorionique Gonadotrope |
| HGPO | L'Hyperglycémie Provoquée Orale |
| IGF-1 | Insulin-like Growth Factor-1 |
| IHC | immunohistochimie |
| IRM | Imagerie par Résonance Magnétique |
| IRMA | Immunoradiometric assay |
| LH | L'hormone lutéinisante |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| PRL | Prolactine |
| PTTG | Pituitary Tumor Transforming Gene |
| RIA | Technique Radio-Immunologique |
| TA | Température ambiante |
| TSH | Thyroid-Stimulating Hormone |

Introduction

L'infertilité est définie par l'absence de conception après 24 mois de rapports sexuels non protégés, elle constitue de nos jours un réel problème de santé publique. L'infertilité touche 80 millions de personnes dans le monde et environ un couple sur six qui est confronté à une infertilité primaire ou secondaire (**Goff et al., 2008**). En Algérie, l'infertilité touche 15% des couples (**Bouzekrini, 2012**). Malgré les progrès récents dans le diagnostic précoce et la prise en charge des couples infertiles, la stérilité demeure la première cause de divorce en Algérie (**Bouzekrini, 2012**).

A l'origine des difficultés que rencontre un couple pour procréer, on peut trouver des causes concernant soit la femme, soit l'homme, ou les deux ensembles. Parmi les causes les plus répandues d'infertilité sont les troubles hormonaux qui peuvent être dus à un dysfonctionnement gonadique, c'est-à-dire des ovaires ou des testicules ou bien une atteinte hypothalamo-hypophysaire causée par plusieurs pathologies. Parmi ces pathologies, on peut citer l'acromégalie qui est due à une augmentation de la sécrétion d'hormone de croissance (GH) à l'origine d'un adénome hypophysaire somatotrope. Et c'est dans cette optique que nous nous sommes posés la problématique du sujet :

- Quel est le retentissement de l'acromégalie sur la fertilité ?
- quelle est l'estimation de l'incidence moyenne de la fertilité au cours de l'acromégalie ?

Afin de tenter de répondre à ces questions, et en raison du peu d'études réalisées sur l'impact des adénomes somatotropes sur l'infertilité, notamment chez des patients Algériens, nous nous sommes intéressés à l'étude des facteurs pronostiques de ces adénomes et à leur impact sur la fertilité. Notre travail comporte deux parties visant en premier lieu à faire une étude rétrospective sur 15 ans et prospective de l'acromégalie recensée au sein du service d'endocrinologie de l'hôpital Mohamed Seghir Nakache de Ain Naadja Alger. L'étude a pour objectif d'évaluer les facteurs pronostiques et en déterminant les critères de mauvais pronostic par l'analyse des paramètres: sexe, âge, dosage hormonal (LH, FSH, Testostérone, Œstradiol, PRL, GH, IGF1, ACTH, TSH, FT4 et Cortisol), volume tumoral. Au second lieu, nous avons entrepris une étude histologique sur prélèvement d'adénome hypophysaire afin de reconnaître les caractéristiques histologiques des adénomes somatotrope confirmant ainsi leur type cellulaire.

**DONNEES
BIBLIOGRAPHIQUES**

I -Introduction sur l'infertilité

L'infertilité, correspond à l'absence de grossesse. La stérilité masculine est donc l'impossibilité pour un homme de procréer. Longtemps méconnue, sa fréquence est importante puisqu'elle représente 30 à 40 % des stérilités conjugales. La stérilité féminine consiste en une probabilité de conception nulle. L'hypofertilité est définie comme des problèmes de fécondité après 24 mois de rapports réguliers (**Dessars et al ., 2000**)

Un couple doit envisager un bilan de stérilité si, après deux ans de rapports réguliers, la femme n'est pas enceinte. En général, dès la fin de la première année, il paraît légitime de mener des explorations afin de déterminer l'origine du problème (**Whorton et al ., 2007**).

Les causes de l'infertilité sont multiples et peuvent être dues à un déséquilibre hormonal, aux altérations pathologiques au niveau des organes ou à des maladies graves. De plus, ce problème est souvent lié à un mode de vie malsain (**Zech, 2002**). Parmi les causes identifiées, on trouve les causes endocriniennes : atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire, hyperthyroïdie et hypothyroïdie, syndrome de Cushing, hyperprolacténime et l'acromégalie (**Brue, 2006**).

II- l'axe hypothalamo-hypophysaire et ses atteintes

Le complexe anatomique hypothalamo-hypophysaire intègre de multiples informations en provenance du système nerveux central et des glandes endocrines « périphériques » dont il contrôle les sécrétions (**Figure 1**). L'atteinte de son intégrité fonctionnelle est responsable d'une faillite plus ou moins complète, et plus ou moins profonde du fonctionnement de ses cibles endocriniennes, avec pour traduction un ensemble de signes regroupant symptômes cliniques et perturbations biologiques. L'identification de l'anomalie sécrétoire et de la lésion responsable constitue un préalable indispensable à la prise en charge thérapeutique. Cette démarche nécessite l'utilisation d'explorations hormonales et morphologiques qui permettront, en outre, de préciser dans la plupart des cas la pathogénie du déficit hormonal (**Léger et al., 2010**).

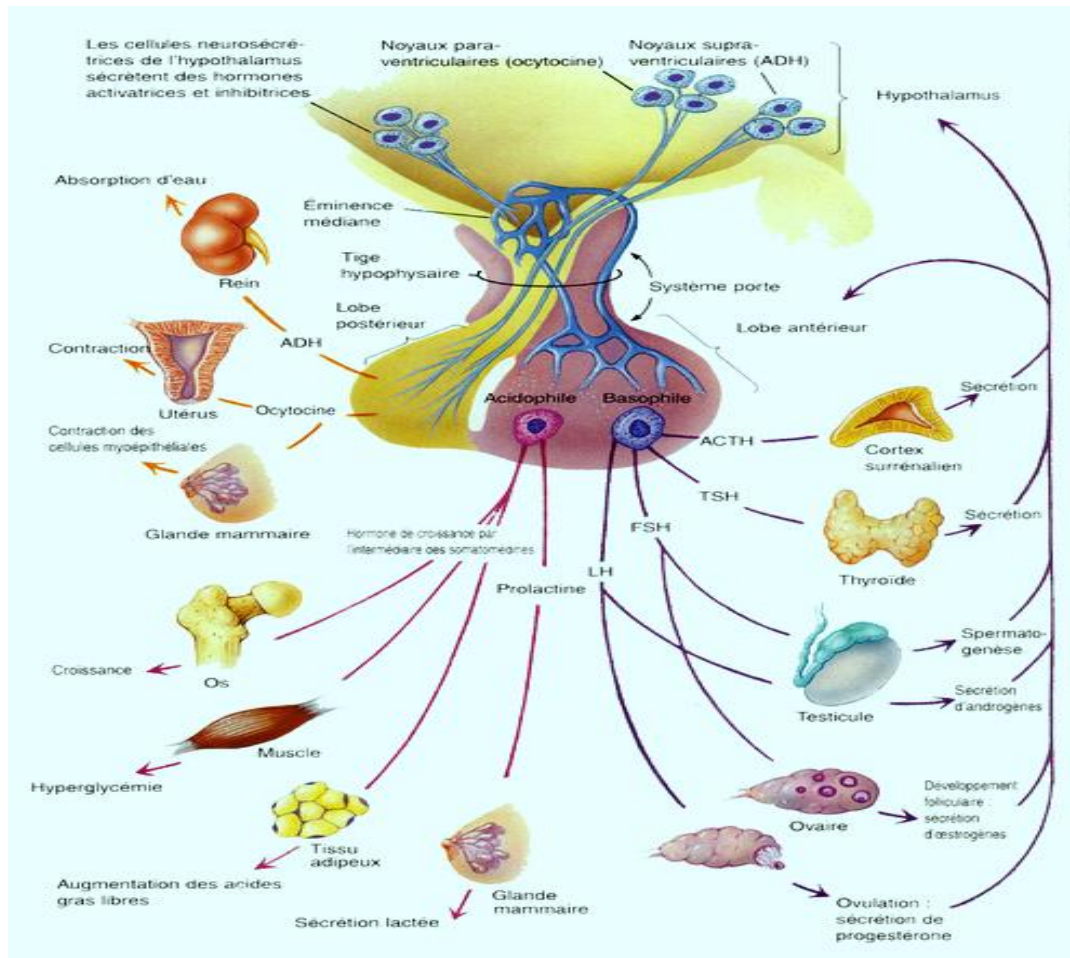


Figure 1: L'axe hypothalamo-hypophysaire et ces fonctions endocrines (Benedetti *et al.*, 2006)

II.1 Anatomie et physiologie de l'hypophyse

L'hypophyse est une glande située dans la selle turcique, à l'intérieur du corps sphénoïde. Elle est recouverte par le diaphragme sellaire, situé juste en dessous du chiasma optique. Chez l'adulte, elle pèse environ 0,5 g et mesure en moyenne $10 \times 13 \times 6$ mm. L'hypophyse, identifiable chez l'embryon humain dès la fin du premier mois de grossesse, est composée de deux parties d'origine embryologique différente. L'adénohypophyse se développe à partir de la poche de Rathke, issue d'une invagination de l'ectoderme au niveau de la cavité orale primitive (toit du stomodéum). La neurohypophyse (posthypophyse), d'origine neuroectodermique, se développe à partir d'une évagination de la partie ventrale du diencephale.

L'adénohypophyse constitue environ 80 % du poids total de l'hypophyse. Elle est composée d'une partie antérieure et d'une partie intermédiaire. La partie antérieure est constituée de cinq types de cellules définis par les hormones qu'elles produisent et sécrètent : les cellules somatotropes (hormone de croissance [GH]), lactotropes (prolactine [PRL]), thyrotropes (hormone thyrostimuline [TSH]), gonadotropes (gonadotrophines, avec l'hormone lutéinisante hypophysaire [LH] et l'hormone folliculostimulante hypophysaire

[FSH]) et corticotropes (corticotrophine [ACTH]). Le lobe intermédiaire produit l'hormone mélanocytaire (MSH) et des endorphines (**Léger et al., 2010**).

La régulation de la sécrétion des hormones hypophysaires fait intervenir différents facteurs, parmi lesquels, les neuropeptides hypothalamiques (« releasing factors » ou « inhibiting factors ») jouent un rôle primordial. Ils sont synthétisés au niveau des corps cellulaires des neurones sécréteurs hypothalamiques, véhiculés par voie nerveuse jusqu'à l'éminence médiane, puis libérés à partir des terminaisons axonales dans le sang portal. Les neurones hypothalamiques hypophysiotropes sont soumis à un jeu complexe d'interactions avec des fibres nerveuses, provenant de différentes régions du cerveau, et faisant intervenir de nombreux neurotransmetteurs et neuromodulateurs, d'actions dépressives ou stimulantes variées. L'intégrité de fonctionnement de l'antéhypophyse dépend donc de la commande hypothalamique, elle-même influencée par divers neuromédiateurs présents dans le système nerveux central. Ainsi, l'absence ou la diminution des sécrétions antéhypophysaires peut être liée soit à une atteinte organique primitive de l'antéhypophyse, soit à une atteinte fonctionnelle de la glande par défaut de stimulation secondaire à une anomalie hypothalamique ou suprahypothalamique (**Perraudin et al., 2003**).

La neurohypophyse est constituée de terminaisons nerveuses de cellules qui résident dans l'hypothalamus, et qui sécrètent l'ocytocine (OCT) et la vasopressine (AVP) (**Léger et al., 2010**).

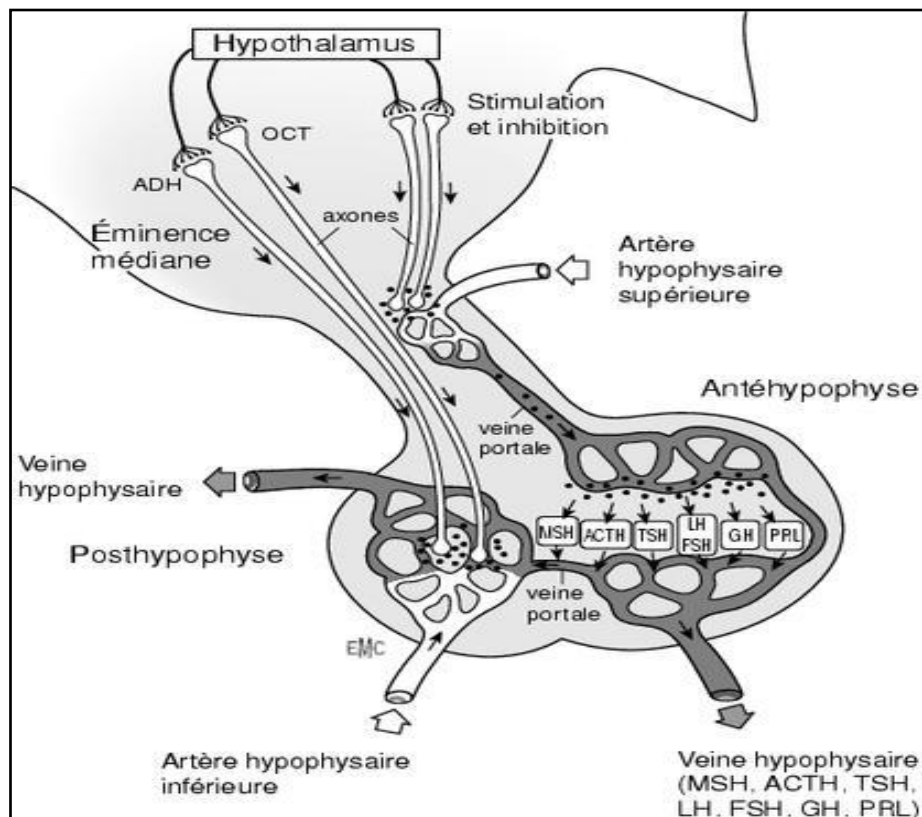


Figure 2 : Représentation schématique de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de sa vascularisation (**Léger et al., 2010**).

II.2 Atteinte de l'hypophyse

Une cessation de l'activité de 75 % des cellules sécrétrices hypophysaires est un préalable à l'apparition de la symptomatologie clinique ou biologique. L'atteinte organique de l'antéhypophyse peut être congénitale, liée à une anomalie du développement de la glande. Les déficits acquis sont en fait les plus fréquents. Ils sont le plus souvent secondaires à un processus expansif envahissant la loge pituitaire, principalement d'origine tumorale, les causes infectieuses étant beaucoup plus rares. Les autres étiologies sont représentées par les pathologies auto-immune, vasculaire (les cellules antéhypophysaires sont particulièrement sensibles à l'ischémie), ou encore iatrogène (chirurgie ou radiothérapie hypophysaire) (Christy *et al.*, 1989).

II.3 Histologie et cytologie des adénomes hypophysaires

II.3.1 Adénomes hypophysaires

Bien que rares, les adénomes hypophysaires sont une des tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes. Du fait de leur caractère sécrétant ou compressif, le diagnostic doit être posé pour éviter une augmentation de morbidité ou bien mortalité. Les adénomes hypophysaires se développent aux dépens des cellules hypophysaires hormonogènes, essentiellement à partir du lobe antérieur de la partie glandulaire (adénohypophyse) de cet organe. Ce sont des tumeurs majoritairement bénignes, qui représentent environ 10 à 15 % des tumeurs intracrâniennes. Les données de la littérature donnent des valeurs de prévalence allant de 0,02 à 27 %, et une incidence qui reste inférieure à 2/100000 an, ainsi qu'une prévalence de cette pathologie à un cas pour 4500 à 5000 personnes. Ce sont principalement les découvertes d'autopsie, les incidentalomes, qui expliquent ces divergences. Et, s'il semble que la survenue des adénomes soit en augmentation, il est non moins certain que les performances des techniques d'imagerie non invasive et des examens biologiques améliorent le diagnostic et permettent une prise en charge plus précoce. Si l'on prend en compte les interventions et les découvertes autopsiques, les prolactinomes sont les plus nombreux ; viennent ensuite les adénomes gonadotropes, qui constitueraient la majorité des découvertes d'autopsie, puis les adénomes somatotropes et enfin les adénomes corticotropes (Kujas, 2007).

II.3.2 Épidémiologie

Il est toujours difficile de donner une valeur exacte de la prévalence d'une affection, surtout du fait des découvertes d'autopsie que sont les incidentalomes. Ainsi, si l'on s'accorde sur un pourcentage de survenue des adénomes hypophysaires (10 %) au regard des tumeurs primitives intracrâniennes, les séries qui prennent en compte les études post-mortem proposent des valeurs extrêmes, allant de 1 à 35 % [2, 5]. La meilleure estimation de la prévalence au niveau de la population générale semble se situer entre 17 et 20 % selon l'OMS. Il est certain que l'amélioration des techniques non invasives de diagnostic, d'imagerie et de tests dynamiques entraîne une augmentation apparente des adénomes hypophysaires dans les pays hautement médicalisés. Pour que les comparaisons soient interprétables entre les séries autopsiques et opératoires, il serait nécessaire qu'une même classification soit utilisée,

ce qui n'est pas toujours le cas. Il semble pourtant qu'il existe des différences de répartition entre ces deux types d'études. Ainsi, dans la première, les adénomes somatotrope et mixte sont plus représentés, tandis que dans la seconde, ce sont les « null cell adenomas ». La fréquence respective des différents types et le sex-ratio selon la classification de l'OMS sont regroupés dans le tableau suivant (Kujas, 2007).

Tableau I : Fréquences respectives des différentes types d'adénomes et sex –ratio selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

| Adénomes : type | Survenue | Sex-ratio |
|-----------------|----------|--|
| Prolactinome | 27.5 | 1/2,5 |
| Somatotrope | 14.7 | 1/0,7 ^a => 1/1,2 ^b |
| Mixte | 3.5 | 1/1,1 |
| Corticotrope | 14.5 | 1/5,4 |
| Thyréotrope | 1.1 | 1/1,3 |
| Gonadotrope | 9.8 | 1/0,8 |
| « Null cell » | 12.4 | 1/0,7 |
| Oncocytome | 13.5 | 1/0,5 |
| Inconnu | 1.8 | / |

[a] densément granulé. [b] peu granulé

(Kujas , 2007) .

II.3.3 Circonstances du diagnostic

Des adénomes hypophysaires peuvent être suspectés à la suite de l'apparition de troubles cliniques endocriniens, ou seulement de signes d'appel neuro-ophtalmologiques. Dans le premier cas, ces manifestations sont en relation avec la sécrétion par les cellules adénomateuses d'une hormone définie ou parfois de plusieurs hormones (notion d'adénomes sécrétants « purs » ou monohormonaux et d'adénomes plurihormonaux). Dans le second cas, l'absence de signes endocriniens s'accompagne néanmoins de l'existence, dans l'adénome, de cellules réagissant avec des immunosérums dirigés contre telle ou telle hormone, de même que d'une sécrétion hormonale in vitro et de la présence intracellulaire d'ARNm de ces hormones (notion d'adénomes « silencieux »). En outre, persiste une catégorie restreinte d'adénomes dans lesquels, compte tenu des moyens d'investigation actuels, il n'est pas possible de déceler l'élaboration ou le stockage de molécules hormonales. Mais les adénomes hypophysaires peuvent être découverts fortuitement à l'occasion d'examen neuroradiologiques ou lors d'autopsies de sujets n'ayant présenté aucune pathologie laissant supposer la présence d'un adénome. Dans ces éventualités, on parle d' « incidentalomes hypophysaires », terme consacré par l'usage bien que mal choisi ; de tels adénomes uniques, voire même multiple, semblent relativement fréquents puisque, par exemple, leur prévalence varie selon les séries de 2,7 à 27 % des sujets autopsiés non sélectionnés (Trouillas et al ., 1994).









II.3.4 Classification des adénomes

Les adénomes hypophysaires, tumeurs bénignes dans la grande majorité des cas, peuvent être de dimensions variables (microadénome ou macroadénome, respectivement inférieur ou supérieur à 10 mm de diamètre), sécrétants ou non. L'exploration biologique permettra de préciser là où les sécrétion (s) hormonale (s) et l'insuffisance antéhypophysaire partielle ou complète. Seul le macroadénome entraînera un syndrome tumoral hypophysaire (céphalées, troubles visuels). Les indications thérapeutiques dépendent du type d'adénome et feront appel selon les cas à l'intervention chirurgicale (sous-frontale ou surtout dans la majorité des cas voie basse transsphénoïdale), à la radiothérapie, au traitement médical, éventuellement combinés (Gérard *et al.*, 2006).

II.3.4.1 Classification endocriniennes (Tableau II)

Elles sont de deux types : On distingue, selon le caractère sécrétant ou non de l'adénome les adénomes non fonctionnels, autrefois appelés « chromophobes », et les adénomes sécrétants

Tableau II: Classification radio-anatomique des adénomes hypophysaires.

| Selle turcique | Adénomes | Grades | Extension suprasellaire | | |
|----------------|--|--------|--|---|---|
| Normale | Lésion de quelques mm au sein de l'hypophyse | 0 |  | | |
| Normale | Microadénome < 10 mm | I |  | | |
| Élargie | Macroadénome > 10 mm enclos | II |  | | |
| Élargie | Macroadénome avec envahissement localisé du plancher | III |  | | |
| Élargie | Macroadénome avec envahissement diffus du plancher | IV |  | | |
| | | | A | B | C |
| | | |  |  |  |

(Gérard *et al.*, 2006).

a- Primitifs : chaque hormone hypophysaire peut être sécrétée par :

- adénome à prolactine, responsable le plus souvent d'un syndrome aménorrhée-galactorrhée chez la femme et d'une impuissance chez l'homme ;
- adénome corticolipotrope, responsable d'une maladie de Cushing ;
- adénome thyrotrope, responsable d'un syndrome thyrotoxique pur avec ou sans goitre;
- adénome gonadotrope rarement parlant cliniquement et biologiquement (Gérard *et al.*, 2006).
- adénome somatotrope, responsable d'une acromégalie ;

b-Secondaires : une insuffisance endocrinienne périphérique primitive, non ou insuffisamment traitée pendant de nombreuses années, va entraîner une augmentation de la releasing hormone hypothalamique correspondante (hormone de libération de la stimuline hypophysaire), d'où hyperplasie de la lignée cellulaire intéressée, et éventuellement adénome secondaire. On a décrit l'hyperplasie ou l'adénome thyroïdienne, corticolipotrope, gonadotrope, respectivement secondaires à une insuffisance thyroïdienne, surrénale, gonadotrope primitive. Ces hyperplasies ou adénomes secondaires nécessitent seulement le traitement substitutif de l'insuffisance endocrinienne primitive (**Gérard et al., 2006**).

II.3.4.2 Classification neurochirurgicale (Hardy)

Elle est fondée sur trois critères : le volume de l'adénome, l'existence ou non d'une expansion suprasellaire, l'existence ou non d'un envahissement de la dure-mère qui tapisse le plancher sellaire. Elle envisage cinq stades. Il faut ajouter que certains adénomes sécrétants sont mixtes, les deux les plus fréquents étant la sécrétion concomitante de prolactine et de GH, et celle de GH et de sous-unité alpha (la sous-unité alpha des glycoprotéines étant commune aux quatre hormones : FSH, LH, TSH, hCG ; c'est la sous-unité bêta qui confère à chacune de ces hormones leur spécificité) (**Gérard et al., 2006**).

Certains adénomes sont géants, véritable tumeur de la base du crâne, envahissant toutes les structures avoisinantes [sinus caverneux, sinus sphénoïdal, fosses nasales...] (**Gérard et al., 2006**).

II.3.4.3 Les microadénomes

Par définition, son diamètre est inférieur à 10 mm. Il est donc intrahypophysaire, et une grande partie de l'hypophyse normale est conservée. À ce stade, les manifestations cliniques sont purement endocriniennes, dépendant du type d'hypersécrétion hormonale concerné, et seuls donc peuvent être diagnostiqués à ce stade les adénomes hypophysaires sécrétants responsables d'un syndrome clinique et biologique d'hypersécrétion hormonale (acromégalie, syndrome aménorrhée-galactorrhée chez la femme, maladie de Cushing, etc.) Il n'y a pas d'insuffisance hypophysaire. La consistance du microadénome est souvent molle, friable, parfois nécrotique ou hémorragique. Le caractère fibreux (7 % des cas) est donc plus rare. La limitation de l'adénome avec le tissu hypophysaire normal est souvent nette, ce qui autorise sa conservation et permet de réaliser ainsi une exérèse qualifiée de sélective. Parfois, et surtout dans l'adénome corticotrope, cette limite est moins nette, comme si l'adénome pénétrait de façon irrégulière et non homogène le tissu hypophysaire sain. C'est la raison pour laquelle l'exérèse de l'adénome corticotrope est assez souvent élargie au tissu hypophysaire normal adjacent (**Gaillard, 2010**).

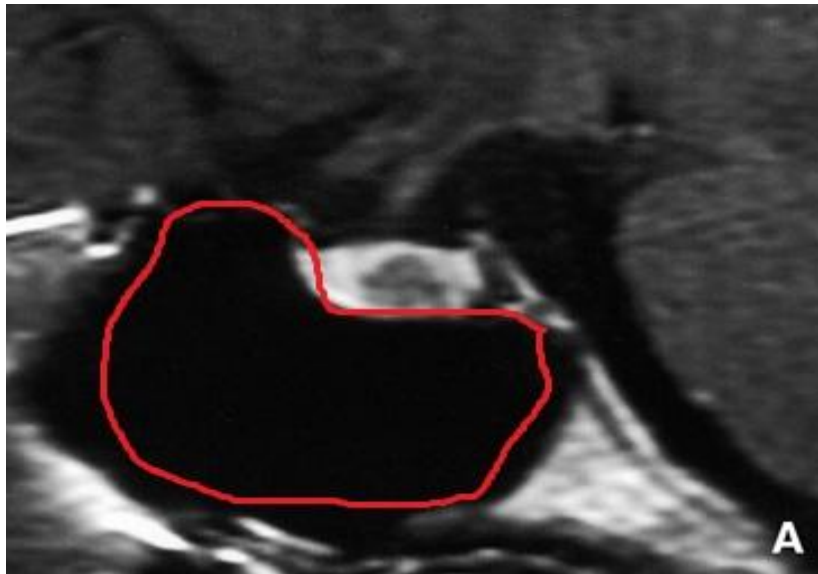


Figure 3 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) en coupe sagittale en séquence T1 : microadénome en hyposignal entouré de tissu hypophysaire sain (**Gaillard, 2010**).

II.3.4.4 Les macroadénomes :

Leur diamètre est donc supérieur à 10 mm. La tumeur occupe la presque totalité de la selle turcique qui s'est laissée déformer. Le tissu hypophysaire peut persister, sous la forme d'une mince lame de tissu adhérant à l'une des parois de la selle. Les manifestations endocriniennes dominent encore le tableau clinique : syndrome d'hypersécrétion, mais aussi possibilité d'insuffisance hypophysaire au moins partielle. Il n'existe pas de signe de compression d'élément nerveux du voisinage. L'objectif chirurgical reste là encore une exérèse complète et sélective, dans la mesure où l'adénome reste le plus souvent enclos, en ce sens qu'il ne franchit pas les parois de la selle turcique. Il peut cependant exister des adénomes intrasellaires invasifs, ceux qui ont traversé les parois méningées et osseuses de la selle turcique. La constatation peropératoire d'une telle invasion, même limitée, peut faire craindre une absence de guérison (**Gaillard, 2010**).

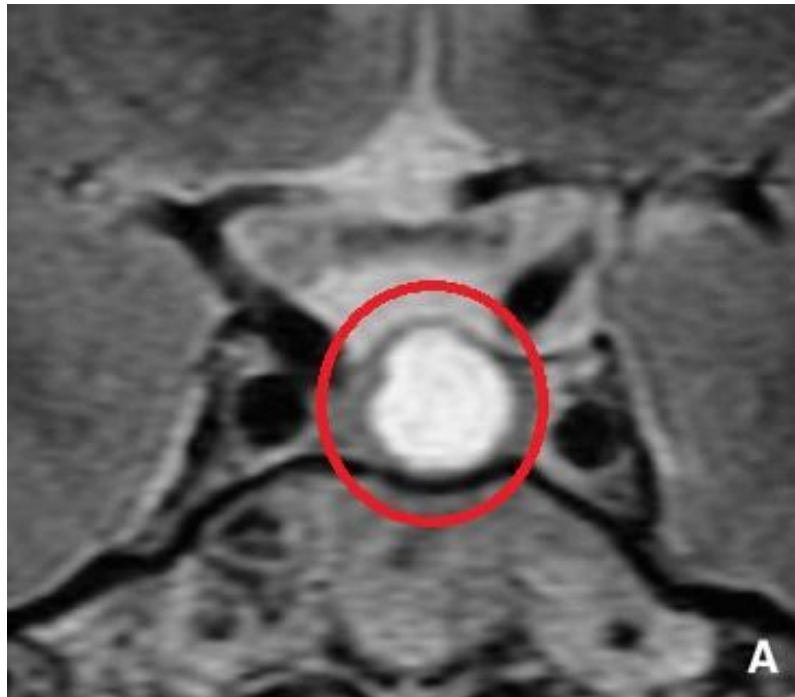


Figure 4 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) en coupe coronale en séquence T2 : macroadénome enclos en hypersignal (Gaillard, 2010).

II.3.4.5 Adénomes hypophysaires sécrétants ou fonctionnels

a-Les prolactinomes

Les prolactinomes concernent trois à cinq fois plus souvent les femmes que les hommes. Chez la femme, il s'agit d'un microadénome (< 10 mm de diamètre) dans les deux tiers des cas, la prévalence des microprolactinomes étant de l'ordre de 1 à 2 %. À l'inverse, chez l'homme, il s'agit d'un macroadénome invasif ou non dans près de 85 % des cas. L'âge moyen au moment du diagnostic se situe entre 25 et 30 ans chez la femme, 35 à 40 ans chez l'homme, cause la plus fréquentes d'hyperprolactinémie (Roux et al., 2010).

b-Adénomes somatotropes

En règle générale, ils surviennent chez des hommes ou des femmes de 45 ans en moyenne, et sont accompagnés de manifestations cliniques et biologiques d'acromégalie. Mais on rencontre, chez des sujets des deux sexes et plus jeunes, des adénomes présentant la plupart des caractères cytologiques d'adénomes somatotropes, sans qu'il y ait de signes cliniques et biologiques d'acromégalie. Les adénomes source de GH sont soit des microadénomes, soit plus souvent des macroadénomes qui restent pratiquement toujours intrahypophysaires ; ils siègent habituellement dans la portion antérieure des lobes latéraux de l'hypophyse. L'architecture générale est de type diffus. La fréquence de suffusions hémorragiques est notable (Trouillas et al., 1994).

Les adénomes hypophysaires somatotropes sécrétant de la GH sont la cause habituelle de l'acromégalie qui fait l'objet de notre étude.

II-4 Acromégalie

II.4.1 Définition

L'acromégalie représente l'ensemble des signes cliniques et biologiques liés à une hypersécrétion autonome d'hormone de croissance (GH), responsable d'une augmentation de la concentration de l'insuline-like growth factor (IGF-1), le plus souvent par un adénome hypophysaire. L'acromégalie est diagnostiquée chez la femme le plus souvent au cours de la quatrième ou cinquième décennie de vie. L'hypersécrétion de GH et d'IGF-1 est responsable d'un syndrome clinique avec une modification des extrémités, des complications métaboliques (intolérance aux hydrates de carbone, diabète), cardiovasculaires (hypertension artérielle, cardiomyopathie, insuffisance coronarienne) et néoplasiques qui font le pronostic de l'affection. Le retentissement de l'hypersécrétion somatotrope et du syndrome tumoral hypophysaire sur l'axe gonadotrope explique la fréquence des troubles ovariens (aménorrhée, galactorrhée) et les problèmes d'infertilité observés chez les patientes présentant une acromégalie (**Caron et al., 2012**).

II.4.2 Epidémiologie

L'acromégalie est une pathologie très rare sa prévalence entre 40 et 70 cas par million d'habitants. Son incidence est de 3 à 4 cas par million par an. Deux études récentes laissent entendre que la prévalence serait nettement supérieure est proche de 100-130 pour l'une et de 1000 par million pour l'autre. Du fait de son caractère insidieux, le diagnostic est souvent fait avec retard, en moyenne vers 40 ans (**Schneider et al., 2008**).

II.4.3 Physiopathologie

Quelle que soit l'étiologie, la conséquence commune est la même : élévation de la GH et de l'IGF-1, responsable des signes et des symptômes de l'acromégalie (**Holdaway, 2013**).

II.4.4 Acromégalie d'origine hypophysaire

Plus de 95 % des acromégales ont un adénome hypophysaire sécrétant la GH.

- Il peut s'agir d'adénomes hypophysaires somatotropes purs (60 %), soit à cellules riches en grains de sécrétion, avec immunomarquage diffus ; soit à cellules pauvres en grains de sécrétion à immunomarquage éparpillé dans certaines cellules, certains de ces adénomes purement somatotropes contiennent aussi de la sous-unité alpha libre des glycoprotéines (colocalisée dans les mêmes cellules, voire dans les mêmes granules de sécrétion que la GH)
- Il peut aussi s'agir d'adénomes mixtes. Pour les adénomes mixtes sécrétant GH et prolactine (PRL) : certains adénomes contiennent les deux types cellulaires, d'autres sont développés à partir d'une cellule souche somatomotrope et leurs cellules, monomorphes, plus matures, expriment à la fois GH et PRL.

- Adénomes somatotropes silencieux : certains patients présentent un adénome somatotrope sans sécrétion périphérique de GH et donc sans acromégalie clinique, mais l'immunomarquage de la tumeur opérée (généralement à l'occasion d'un syndrome tumoral) est positif pour la GH (Asa et al., 2002).

II.4.4.1 Pathogénie des adénomes somatotropes

L'origine hypophysaire ou hypothalamique des adénomes reste controversée. Certains arguments plaident pour une origine hypothalamique dont l'acteur principal serait la somatolibérine (growth hormone releasing hormone [GHRH]), capable de produire non seulement une hyperplasie des cellules somatotropes, mais aussi, dans certains modèles, d'authentiques adénomes. À l'inverse, le caractère monoclonal des tumeurs, l'absence de récurrence en cas de résection totale de la tumeur suggèrent l'origine hypophysaire (Melmed, 2002).

En fait, l'initiation ou la progression de la transformation de la cellule somatotrope normale en cellule tumorale pourraient être dues à une réponse hyperplasique polyclonale des cellules somatotropes secondaire à une dysrégulation hypothalamique. Toutefois, le prérequis pour une réponse anormale à une sécrétion pathologique de GHRH est peut-être l'existence d'une mutation préexistante de la cellule somatotrope. D'ailleurs, la plupart des adénomes somatotropes humains semblent associés à une expansion clonale de cellules, dont le patrimoine génétique est perturbé par la présence d'une mutation somatique. Ainsi, une altération de la protéine Gs α a été identifiée dans un sous-groupe (30 %) d'adénomes somatotropes. Des mutations dans deux sites critiques (mutationsgsp) inhibent l'activité guanosine triphosphate (GTP)asique et aboutissent à une activation constitutive de l'adénylcyclase. À l'échelon hypophysaire, la perte de l'hétérozygotie des chromosomes 11, 13 et 9 (particulièrement dans les macroadénomes invasifs) et un gène activateur, PTTG (pituitary tumor transforming gene), jouent aussi un rôle. Ce gène transformant (homologue de la sécurine) est surexprimé dans les tumeurs hypophysaires fonctionnelles, ce qui pourrait conduire à une aneuploïdie ; son abondance est corrélée à la taille et à l'invasivité de la tumeur (Herman et al., 1990).

II.4.4.2 Syndromes génétiques avec acromégalie

Le syndrome de Mc Cune-Albright : qui associe une dysplasie fibreuse osseuse multiple, une puberté précoce et des taches café au lait peut s'accompagner d'une acromégalie. Ce syndrome est en rapport avec une mutation somatique activatrice de la sous-unité alpha de la protéine Gs. Une acromégalie peut s'associer à une hyperparathyroïdie, à une tumeur endocrine digestive (gastrinome, insulinome ou tumeur pancréatique non fonctionnelle) et à un adénome surrénalien, dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1), liée à une mutation germinale de la ménine. L'association d'une acromégalie avec une hyperplasie micronodulaire pigmentée bilatérale des surrénales (à l'origine d'un hypercorticisme adrenocorticotrophin hormone [ACTH]-indépendant), et des myxomes cutanés ou cardiaques doit faire rechercher un complexe de Carney, en rapport avec une

mutation germinale de la sous-unité régulatrice 1- α de la protéine kinase A (**Kirschner et al., 2000**).

II.4.5 Acromégalie extra-hypophysaires

La cause de l'hypersécrétion de GH n'est pas toujours hypophysaire : L'acromégalie peut, en effet, être en rapport avec une hypersécrétion de GHRH eutopique, d'origine hypothalamique ou plus souvent ectopique, périphérique (tumeur endocrine pancréatique ou bronchique, de type carcinoïde) stimulant l'hypophyse normale qu'elle hyperplasia, conduisant à une hypersécrétion secondaire de GH. Le dosage plasmatique de GHRH (trouvant une concentration élevée), la mise en évidence de la tumeur endocrine sécrétant la GHRH (bronchique ou pancréatique généralement) permettent de faire le diagnostic (**Melmed, 2002**).

En fait, l'initiation ou la progression de la transformation de la cellule somatotrope normale en cellule tumorale pourraient être dues à une réponse hyperplasique polyclonale des cellules somatotropes secondaire à une dysrégulation hypothalamique. Toutefois, le prérequis pour une réponse anormale à une sécrétion pathologique de GHRH est peut-être l'existence d'une mutation préexistante de la cellule somatotrope. D'ailleurs, la plupart des adénomes somatotropes humains semblent associés à une expansion clonale de cellules, dont le patrimoine génétique est perturbé par la présence d'une mutation somatique. Ainsi, une altération de la protéine Gs α a été identifiée dans un sous-groupe (30 %) d'adénomes somatotropes. Des mutations dans deux sites critiques (mutations gsp) inhibent l'activité guanosine triphosphate (GTP)asique et aboutissent à une activation constitutive de l'adénylcyclase. [11] À l'échelon hypophysaire, la perte de l'hétérozygotie des chromosomes 11, 13 et 9 (particulièrement dans les macroadénomes invasifs) et un gène activateur, PTTG (pituitary tumor transforming gene), jouent aussi un rôle. Ce gène transformant (homologue de la sécurine) est surexprimé dans les tumeurs hypophysaires fonctionnelles, ce qui pourrait conduire à une aneuploïdie ; son abondance est corrélée à la taille et à l'invasivité de la tumeur (**Herman et al., 1990**).

II.4.6 Manifestations cliniques et symptômes de la maladie

II.4.6.1 Syndrome dysmorphique

Les extrémités (mains, pieds) sont élargies, en battoir, les doigts sont élargis, épaissis, boudinés, la peau de la paume des mains et de la plante des pieds est épaissie. Le patient a dû, au cours des dernières années, faire élargir bague ou alliance et changer de pointure. Le visage est caractéristique (tous les patients acromégales se ressemblent) : le nez est élargi, épaissi, les pommettes sont saillantes, le front bombé, les lèvres épaisses et les rides sont marquées. La peau, très épaissie au niveau du front, peut donner un aspect cérébriforme. On note une tendance au prognathisme. La comparaison à des photographies antérieures met en évidence la transformation lente, insidieuse, sur plusieurs années. C'est souvent la consultation d'un médecin remplaçant ou d'un nouveau médecin ne connaissant pas le patient qui permet le

diagnostic. Les déformations peuvent aussi toucher le reste du squelette : cyphose dorsale, sternum projeté en avant, voire aspect en « polichinelle» (Molitch *et al.*, 2011).



Figure 5 : Aspect de la main d'un patient acromégale (à droite) en comparaison d'une main normale (à gauche) (Molitch *et al.*, 2011).



Figure 6 : syndrome dysmorphique A: face B : profil (Young *et al.*, 2013).

II.4.6.2 Signes fonctionnels et complications de la maladie

a) Signes fonctionnels

Les plaintes sont multiples :

- sueurs, surtout nocturnes, malodorantes ;
- céphalées (que l'adénome hypophysaire soit volumineux ou non)
- paresthésies des mains, voire authentique syndrome du canal carpien
- douleurs articulaires (Horusitzky *et al.*, 2001).

b) Complications de l'acromégalie :

- **Complications cardiovasculaires** : manifesté par une hypertension artérielle et une cardiomégalie (Maison et al., 2004).
- **Complications métaboliques** : Physiologiquement, la GH est hyperglycémiant, a un effet lipolytique et induit l'hydrolyse des triglycérides en acides gras libres et glycérol. L'excès de GH produit une insulino-résistance. La prévalence du diabète va de 20 à 56 % et l'intolérance au glucose de 16 à 46 % (Colao et al., 2003)
- **Complications respiratoires** : se manifestent par les apnées du sommeil, qui touchent 60-80 % des acromégales « tout venant » (plus souvent les hommes), et 93 % des patients chez lesquels on suspecte cette pathologie (on recherche en effet plus particulièrement un syndrome d'apnées du sommeil [SAS] en cas de ronflements, signalés 78 % des acromégales, en cas de somnolence diurne éprouvée par 51 %, ou en cas d'endormissement matinal et de céphalées matinales, présents chez 16 % des acromégales...). Ces SAS (Syndrome Apnée du Sommeil) contribuent à la pathologie cardiovasculaire. Dans la grande majorité des cas, les apnées sont obstructives (mais un tiers des patients ont également des apnées centrales). Les apnées obstructives sont liées aux modifications anatomiques entraînées par la croissance mandibulaire et maxillaire, l'épaississement des tissus mous, en particulier au niveau du palais et de la luette ainsi qu'aux modifications dans l'angulation des différents segments osseux, expliquant l'hypercollapsibilité des parois latérales et postérieures de l'hypopharynx. L'hypertrophie de la langue joue également un rôle, de même que celle des glandes sous-maxillaires (Herrmann et al., 2004).

II-5 Acromégalie et fertilité :**II.5.1 Répercussions de l'acromégalie sur la fertilité chez la femme :**

L'acromégalie peut interférer de quatre façons potentielles avec la fertilité des patientes.

a) L'acromégalie est associée à une hyperprolactinémie dans 30 à 40 % des cas. (Molitch, 1998) Celle-ci peut être due à une compression de la tige pituitaire, privant ainsi les cellules lactotropes de la dopamine, qui inhibe normalement la sécrétion de prolactine. Une telle compression de la tige pituitaire peut survenir en rapport avec n'importe quelle lésion endosellaire. La deuxième cause d'hyperprolactinémie est une hyperproduction de prolactine par l'adénome lui-même (Kreutzer et al., 2001). Il s'agit dans ces cas d'adénomes mixtes sécrétant GH et prolactine. Quelle que soit son origine, l'hyperprolactinémie entraîne une perturbation du fonctionnement de l'axe hypophyso-gonadique, tant par une action centrale en réduisant la pulsativité sécrétoire de GnR (Sauderet et al., 1984), que par l'induction d'un état d'hypoœstrogénie au niveau ovarien (Demura et al., 1982).

b) Dans les cas d'acromégalie, les adénomes hypophysaires sont parfois volumineux au point d'entraîner une compression importante des cellules hypophysaires normales en

particulier de la lignée gonadotrope (**Beckers , 2001**). Une telle compression peut entraîner une déficience en gonadotrophines, par perte de cellules gonadotropes (**Kreutzer et al., 2001**).

c) L'ovaire possède des récepteurs à GHRH, mais aussi à GH et à IGF-1. L'acromégalie s'accompagne de concentrations très élevées de GH et d'IGF-1. Elle entraîne par surcroît un syndrome de résistance à l'insuline, qui induit une augmentation de la production des androgènes au niveau ovarien. Toutes ces perturbations hormonales peuvent aboutir à la formation d'ovaires micropolykystiques, et à l'infertilité fréquente. Il faut toutefois signaler le manque d'études objectives sur cet aspect de l'acromégalie. Il est intéressant de noter que l'octréotide peut induire l'ovulation, en réduisant l'hypersécrétion de GH et d'IGF1 et probablement en agissant aussi via ses propriétés d'antagoniste des opiacés (**Charara et al., 1994**).

d) Dans de rares cas, l'acromégalie est associée au syndrome de McCune-Albright. Cette affection génétique sporadique associe des lésions multiples qui peuvent concerner l'hypophyse (acromégalie), la thyroïde (adénome toxique), l'os (dysplasie fibreuse), la peau (taches café-au-lait) et les ovaires (puberté précoce). L'acromégalie dans ce cas, est due à une activation constitutionnelle d'une protéine G-membranaire ($G_{s\alpha}$), aboutissant à une production excessive d'AMP cyclique, à une prolifération cellulaire, et à une hypersécrétion d'hormone de croissance. Lorsque cette mutation survient à un stade embryonnaire précoce, elle peut affecter différents tissus et c'est ce qui se passe dans le syndrome de McCune-Albright. Il y a donc dans ces cas une autonomie ovarienne plus ou moins prononcée, et qui peut entraîner divers degrés d'infertilité. (**Charara et al., 1994**).

II.5.2 Interactions acromégalie et grossesse

II.5.2.1 Physiologie au cours de la grossesse normale

Durant le premier trimestre de la grossesse, l'hormone de croissance hypophysaire (GH) est la seule hormone mesurable dans le sang maternel. Elle est sécrétée sur un mode pulsatile.

À partir de la 15^e semaine jusqu'au terme, la GH est progressivement remplacée par des concentrations croissantes d'hormone de croissance placentaire (PGH). Pendant la grossesse, le placenta exprime le gène GH-V et produit de la PGH qui peut être détectée dans le sang et qui peut être distinguée de l'hormone de croissance hypophysaire (gène GH-N) sur la base de la réactivité avec des anticorps monoclonaux. La PGH apparaît être sécrétée sur un mode non pulsatile par le placenta. À ce stade, la GH n'est pas stimulable par les sécrétagogues habituels. La PGH apparaît donc potentiellement comme le stimulateur principal de la production d'IGF-1 en fin de grossesse, et pourrait expliquer les valeurs très élevées d'IGF-1 observées durant cette période. L'IGF-1, puissant inhibiteur des cellules somatotropes, est probablement responsable de l'inhibition de la sécrétion de GH pendant cette période de la grossesse (**Frankenne et al., 2000**).

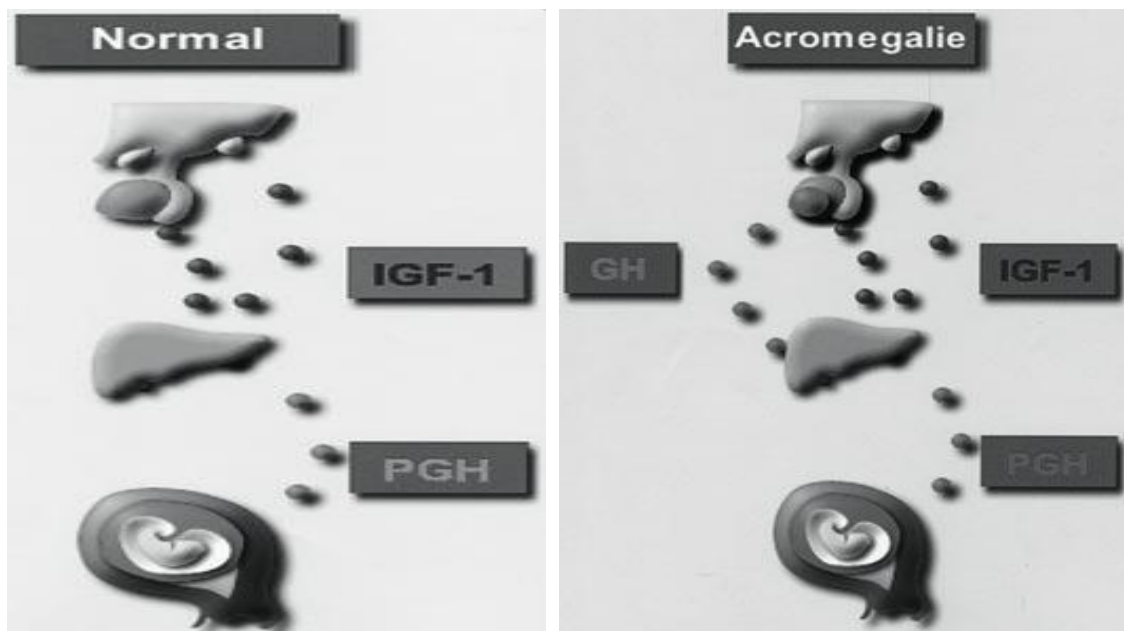


Figure 7 : Évolution des sécrétions d'hormone de croissance hypophysaire et placentaire au cours de la grossesse chez une femme normale et une femme acromégale (**Graphmed et al., 2000**).

II.5.2.2 Acromégalie et grossesse

Chez les patientes acromégales, la sécrétion de GH persiste durant la grossesse, contrairement à ce qui se passe chez la femme normale. Ceci suggère que les cellules adénomateuses sont résistantes aux facteurs responsables de l'inhibition de la GH chez la femme enceinte normale. La libération paradoxale de GH après l'injection de TRH est un fait bien connu chez bon nombre de patients acromégales. Une telle réponse a été enregistrée avant, mais aussi pendant la grossesse, chez les patientes acromégales. Cette réponse paradoxale n'était donc pas altérée par la grossesse, alors que la TRH ne modifie pas la GH ni la PGH chez la femme normale (**Beckers et al., 1998**).

De façon surprenante, au cours de la deuxième partie de la grossesse, et malgré la stabilité apparente des concentrations de GH, une élévation très importante des taux d'IGF-1 a été constatée. Cette élévation est spécifique à la grossesse, et est apparemment liée à la production de PGH (**Beckers et al., 1998**).

De plus, chez la patiente acromégale, la sécrétion de GH peut rester pulsatile en fin de grossesse, alors qu'en fin de grossesse normale, la sécrétion de PGH est non épisodique.

Ces résultats montrent que la sécrétion de GH par les cellules somatotropes adénomateuses n'est pas fondamentalement modifiée par la sécrétion simultanée de la PGH. Plus spécifiquement, la persistance du caractère pulsatile de la sécrétion démontre que certaines régulations hypothalamiques persistent. Ces données et l'absence de stimulation par la GHRH laissent penser que l'inhibition de GH en fin de grossesse est plutôt hypophysaire.

Depuis ce premier rapport, un autre cas de grossesse survenant chez une patiente acromégale dans le cadre d'un syndrome de McCune-Albright a été décrit. Dans ce cas, l'évolution de la GH a été différente puisque un freinage important était enregistré pendant le 2^e et le 3^e trimestre de grossesse, comme si le rétrocontrôle était maintenu. Néanmoins, cette patiente avait bénéficié avant la conception d'une irradiation hypophysaire stéréotaxique fractionnée, ce qui peut avoir, du moins partiellement, influencé les résultats. Dès lors, divers types de comportements semblent pouvoir être présents.

Enfin, l'octréotide administré en fin de grossesse ne modifie pas les concentrations de PGH. Nous avons dès lors recherché la présence des récepteurs à la somatostatine au niveau du placenta. Nos résultats montrent la présence de récepteurs de type IV. On sait que l'octréotide se lie aux récepteurs II et V. Ceci rend compte de l'absence d'effet de l'octréotide sur la PGH (Cundy *et al.*, 1994).

II.5.3 Répercussions de l'acromégalie sur la fertilité chez l'homme

L'acroméglie chez l'homme provoque des troubles endocriniens caractérisés par le développement des testicules et de la verge chez le garçon dans le cadre d'une puberté précoce par activation autonome des testicules est plus rarement observée, avec apparition d'une pilosité pubienne et l'accélération de la vitesse de croissance s'observent dans les deux sexes.

L'acromégalie chez l'homme provoque d'après l'enquête étiologique, qui est une étape fondamentale, car le pronostic et les options thérapeutiques en dépendent. On reconnaît cinq grands mécanismes d'altération de la fertilité masculine : les troubles érectiles, éjaculatoires et sexuels, les causes endocriniennes, les causes testiculaires, les causes obstructives séminales et les altérations fonctionnelles des spermatozoïdes. Plusieurs facteurs d'infertilité peuvent coexister chez un même patient, et certains facteurs agissent sur la fertilité par des mécanismes différents (Rowe *et al.*, 2000).

II.5.3.1 Causes d'infertilité masculine chez les acromégales

a) Troubles érectiles, éjaculatoires et sexuels :

L'augmentation de GH dans le sang provoque un déficit d'hormones sexuels qui influence l'activité érectile, et provoque une incapacité de mener à terme un rapport sexuel avec une éjaculation intravaginale, et interdit toute fécondation à partir des spermatozoïdes déposés dans la glaire cervicale en période périovulatoire féminine. À l'insuffisance érectile, l'anéjaculation ou l'éjaculation rétrograde s'ajoutent les troubles ballistiques de l'éjaculation dus aux malformations péniennes et pelviennes importantes (Rowe *et al.*, 2000).

b) Causes endocriniennes :

L'axe hypothalamohypophysaire induit et entretient la spermatogenèse à l'âge adulte par l'intermédiaire des gonadotrophines FSH et LH. Son atteinte congénitale génétique, anatomique tumorale, traumatique, ischémique (drépanocytose) ou toxique (dépôts ferriques de la β -thalassémie, drépanocytose ou hémochromatose) est responsable d'un hypogonadisme hypogonadotrophique (Turek *et al.*, 2002).

c) Causes testiculaires :

Cet hypogonadisme provoqué par l'augmentation de la GH et l'IGF-1 cause des lésions traumatiques et ischémiques des testicules (torsion du cordon spermatique, chirurgie, varicocèle) pouvant altérer définitivement sa fonction exocrine. Parmi les causes les plus sévères d'infertilité masculine, certaines sont d'origine génétique, et les progrès de la biologie moléculaire permettent de mieux les identifier. Les anomalies chromosomiques constitutionnelles sont présentes chez 5,8 % des hommes acromégales, contre 0,5 % dans la population générale. À l'échelle du gène, les anomalies les mieux connues, mises en évidence après amplification de cette région du génome, sont celles portées par le locus AZF du chromosome Y. Les microdélétions étendues sur plusieurs sous-domaines et celles touchant AZFa ou b, sont fréquemment causes d'azoospermie, et associées à des lésions testiculaires sévères (Meschede *et al.*, 2007).

d) Gynécomastie :

Chez les hommes, il peut y avoir une impuissance et les glandes mammaires peuvent augmenter de volume (gynécomastie). Par ailleurs, les différents troubles hormonaux sont souvent responsables d'une baisse de la libido chez les hommes comme chez les femmes. (Meschede *et al.*, 2007).

II-6 Diagnostic de l'acromégalie :**II.6.1 Mesure de la GH :**

Elle se fait au moyen de dosages immunoradiométriques, fluorométriques ou par chimiluminescence. Il vient d'être recommandé aux industriels qui commercialisent les kits de dosage de GH de les calibrer vis-à-vis du standard international IS 98/574, établi avec la GH recombinante. En attendant la généralisation de cette calibration, les résultats des dosages devraient plutôt être exprimés en mUI l⁻¹ (le facteur de conversion officiel étant alors de 3 mUI pour 1 μ g). La concentration plasmatique de GH basale (le matin par exemple ou de façon aléatoire) est élevée au cours de l'acromégalie. Cependant, des concentrations élevées de GH peuvent aussi s'observer chez un sujet normal, du fait du caractère épisodique de la sécrétion de GH qui peut fluctuer entre des concentrations indétectables (le plus souvent) et des pics, pouvant atteindre 30 μ g l⁻¹ (90 mUI l⁻¹). Selon les recommandations d'une réunion de consensus en 2000, lorsqu'on suspecte une acromégalie, un dosage de GH basal et un dosage

d'IGF-1 doivent être pratiqués. Si la concentration de GH est inférieure à $0,4 \mu\text{g l}^{-1}$ ($1,2 \text{ mUI l}^{-1}$) et celle d'IGF-1 est normale, l'acromégalie est éliminée. Si elle est supérieure à $0,4 \mu\text{g l}^{-1}$ ($1,2 \text{ mUI l}^{-1}$) et/ou que l'IGF-1 est augmentée, une HGPO doit être pratiquée. Si la valeur la plus basse (nadir) de GH au cours de l'HGPO est inférieure à $1 \mu\text{g l}^{-1}$ (3 mUI l^{-1}), l'acromégalie est éliminée. Si elle reste supérieure à $1 \mu\text{g l}^{-1}$ (3 mUI l^{-1}), l'acromégalie est confirmée. De manière paradoxale, l'HGPO peut stimuler la sécrétion de GH (10 % des acromégales) (Giustina et al., 2000)

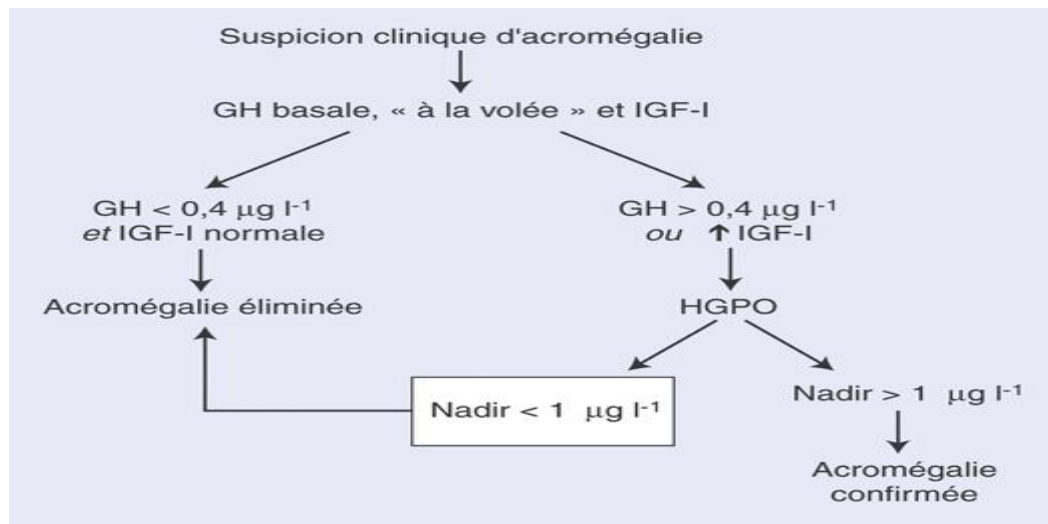


Figure 8 : Arbre décisionnel. Diagnostic de l'acromégalie. IGF-1 : insulin like growth factor 1 ; HGPO : hyperglycémie provoquée orale ; GH : growth hormone. (Giustina et al., 2000)

II.6.2 Dosage de l'IGF-1

La concentration d'IGF-1 augmente de façon parallèle au logarithme de la concentration de GH. Elle doit être appréciée selon des normes établies en fonction de l'âge (diminue avec l'âge). La grossesse et la puberté ainsi que la période postpubertaire s'accompagnent de concentrations élevées d'IGF-1. La concentration d'IGFBP3, la principale protéine porteuse des IGF, est habituellement augmentée chez les acromégales, mais ce dosage apporte peu d'éléments diagnostiques complémentaires (Giustina et al., 2000).

II.6.3 Imagerie médicale

II.6.3.1 Radiographie de la selle turcique

Les radiographies de face et de profil de la selle turcique, de moins en moins utilisées, peuvent montrer une augmentation de la taille de la selle ou une déminéralisation de ses parois, parfois des érosions localisées. Dans les très volumineuses tumeurs, on peut constater une disparition totale des contours de la selle turcique. De profil, une image de double fond et de face, une obliquité du plancher sellaïre, témoignent d'une lésion à développement asymétrique (Melmed, 2002).

II.7 Traitement de l'acromégalie

II.7.1 Traitement thérapeutique

Les objectifs thérapeutiques cliniques sont de soulager les symptômes, de réduire le volume de la tumeur hypophysaire, d'éviter sa récurrence et d'améliorer la morbidité et la mortalité au long cours de l'acromégalie. Les études épidémiologiques ont contribué à réviser récemment les critères de « guérison » ou de bon contrôle de l'acromégalie qui sont maintenant beaucoup plus stricts : on exige que la concentration de GH (qu'il s'agisse d'une concentration moyenne de plusieurs prélèvements ou qu'il s'agisse du nadir obtenu au cours de l'HGPO) soit ramenée à moins de $2 \mu\text{g l}^{-1}$, soit 6 mUI l^{-1} (voire $1 \mu\text{g l}^{-1}$ soit 3 mUI l^{-1}) et que l'IGF-1 soit normalisée. Pour parvenir à ces objectifs une stratégie thérapeutique en plusieurs étapes est proposée (Giustina *et al.*, 2000)

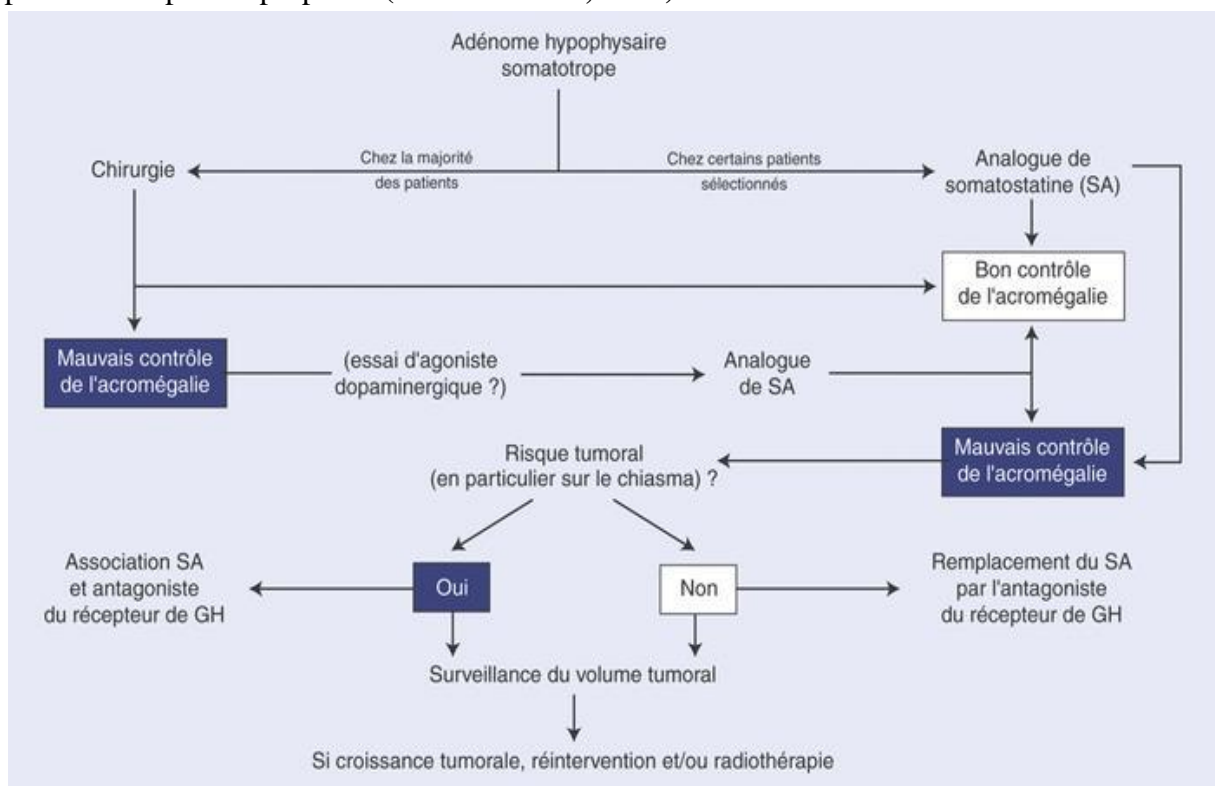


Figure 9 : Arbre décisionnel. Stratégie thérapeutique pour le traitement de l'acromégalie (Giustina *et al.*, 2000).

II.7.2 Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est le traitement de première intention. L'exérèse, par voie transsphénoïdale le plus souvent, constitue le moyen le plus rapide de réduire les concentrations de GH et d'IGF-1 chez les acromégales. Néanmoins, une normalisation n'est obtenue que dans 40 à 70 % des cas environ, les résultats dépendant de la taille de la tumeur (les microadénomes ont beaucoup plus de chances d'être guéris), des concentrations de GH préopératoires (le taux de succès est d'autant meilleur que les concentrations de GH sont basses, inférieures à $10 \mu\text{g l}^{-1}$ - 30 mUI l^{-1}) et de l'expérience du chirurgien. Le succès chirurgical est soigneusement évalué au 3^e mois postopératoire. En l'absence de guérison ou

de bon contrôle après chirurgie ou si la chirurgie est impossible ou contre-indiquée, on a recours à un traitement complémentaire par radiothérapie et/ou traitement médical (**Biermasz et al., 2000**).

II.7.3 Radiothérapie

Il s'agit généralement d'une irradiation externe centrée sur la tumeur, apportant 50 Gy en moyenne, fractionnée en une vingtaine de séances quotidiennes. Des irradiations plus focalisées (radiochirurgie, radiothérapie stéréotaxique, « *gamma-knife* », etc.) sont maintenant proposées dans certains centres : elles permettent une irradiation plus ciblée lésant moins les tissus environnants. Après irradiation fractionnée, des concentrations de GH inférieures à $2 \mu\text{g l}^{-1}$ ($< 6 \text{ mUI l}^{-1}$) avec normalisation de l'IGF-1 sont obtenues, suivant les séries, chez 5 à 60 % des patients, après un suivi médian de 7 ans environ. Dans les études dont le recul est plus long, la radiothérapie fractionnée normalise l'IGF-1 chez plus de 70 % des patients au-delà de 10 ans. Là encore, la concentration de GH avant l'irradiation semble être un facteur prédictif des résultats du traitement (**Barrande et al., 2000**).

**MATERIEL
ET METHODES**

Cette étude a porté sur 35 malades porteurs d'adénomes hypophysaires de type somatotrope (acromégales), suivis dans les deux services de neurochirurgie et d'endocrinologie de l'Hôpital Central de l'Armée (HCA) « Mohammed Seghir Nekkache » d'AIN NAADJA, et ce pendant une durée allant de Janvier à Juin 2015. Le recrutement de patients a été effectué au moment de la consultation afin de procéder à un interrogatoire.

I- Population d'étude

Nous avons mené une double étude :

Rétrospective : sur 15 ans (allant de Janvier 2000 jusqu'à Janvier 2015). Cette étude a été réalisée sur les dossiers des patients hospitalisés aux services de neurochirurgie et d'endocrinologie du l'HCA. Nous avons recueillies les données sur dossiers en précisant le bilan hormonal (GH, IGF-1, PRL, Testostérone, œstradiol (pour les femmes), FSH, LH, ACTH, TSH, FT4, Cortisol) pré-opératoire avec surtout une acromégalie sans traitement. Un bilan radiologique pré-opératoire avec une IRM hypophysaire définissant le volume tumoral et l'invasion, la TDM ne permettant pas de définir avec précision l'invasion. Tous les patients ont bénéficié d'une IRM préopératoire comprenant au minimum une série de coupes de 3 mm d'épaisseur en écho de spin pondéré T1 en incidence coronale. Les conclusions opératoires nous ont permis d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic d'envahissement et de mentionnant le volume et l'invasion.

Un compte rendu histologique des patient traité en pré-opératoire par un agoniste de la dopamine est exclu, en raison de l'effet freinateur du traitement sur l'évolution. En effet pour un sujet opéré, sous traitement ou après un arrêt trop court, l'aspect histologique de la tumeur est modifié, en particulier les signes de prolifération sont absents. Cependant, l'adénome est inclus si le traitement a été interrompu au moins 8 jours avant l'intervention et la tumeur ne présente pas de signe histologique d'efficacité du traitement. Ces données nous ont permis de déterminer les fréquences relatives de chaque adénome somatotrope et leur répartition en fonction de leur taille.

Prospective : nous avons procédé à un interrogatoire de 5 patients hospitalisés pendant la période de notre stage afin de précisé pour chaque patient :

- Le sexe et l'âge ; l'âge considéré, déterminé pour tous les patients, est celui du patient à la date de la première intervention chirurgicale ;
- Identifié le ou les motifs de consultation ou d'hospitalisation ;
- Signes fonctionnels tels que céphalées, aménorrhée, galactorrhée, prise du poids, stérilité secondaire, infertilité, syndrome polyuro-polydypsique, trouble de la vision ;
- Les antécédents personnels et familiaux portant sur la présence d'affections endocriniennes ou métaboliques, de prise de médicaments freinateurs de l'hypophyse et de la notion d'accouchement difficile.

Nous avons entrepris les dosages hormonaux de différents paramètres (GH, IGF-1, PRL, Testostérone, œstradiol, FSH, LH, ACTH, TSH, FT4, Cortisol) réalisés au niveau du laboratoire de médecine nucléaire. L'étude anatomopathologique des adénomes somatotropes récupérés après exérèse ont été réalisés au niveau du laboratoire d'anatomo-pathologie du HCA.

Remarque : pour les dosages des gonadotrophines (FSH ; LH) et œstradiol chez les femmes on été effectué a la phase ovulatoire du cycle ovarien.

II- Matériels non biologique (voir annexe 2)

III. Méthodes d'études

III .1- Méthodes de dosage hormonal

III.1.1 Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins sont effectués après 12h de jeune, en dehors d'épisodes infectieux, pour le dosage de la GH est effectué sous Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale (**HGPO**). Le sang veineux est prélevé par ponction sous garrot au niveau du pli du coude, dans des tubes secs ou avec anticoagulant de type EDTA ou Héparine. Ces prélèvements sont immédiatement centrifugé à 3000 tours/min pendant 15min afin de récupérer le sérum et le conservé à -20°C.

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

III.1.2- Technique de dosages :

Nous avons effectué trois méthodes de dosage. La méthode immuno-enzymatique de type ELISA pour les paramètres suivants : GH, IGF-1, ACTH, TSH, FT4 œstradiol, cortisol ; et un dosage radio immunologique direct (RIA) pour la testostérone, et la technique radio-immunométrique pour les paramètres LH, FSH.PRL.

III.1.2.1 Dosage de la GH :

Il est important de préserver l'intégrité chimique d'un échantillon sanguin, de sa collecte jusqu'à son analyse. Ne pas utiliser d'échantillons fortement hémolysés, ictériques ou lipémiques. Ne pas utiliser de spécimens contenant NaN₃ ou Thimerosal parce qu'ils peuvent aboutir aux résultats faux. Les échantillons d'apparence turbide doivent être centrifugés avant analyse pour éliminer toutes particules gênantes. Le stockage pour une température de 4°C.

Le test du dosage quantitatif direct de l'hormone de croissance (hGH) dans le sérum humains est nommé « Test immuno-enzymatique ».

a) Principe :

Le test immuno-enzymatique sur phase solide (ELISA) est basé sur la technique sandwich. Les puits sont coatés avec un anticorps dirigé contre un épitope d'un antigène. L'antigène de l'échantillon est incubé dans le puits coaté avec un second anticorps conjugué à une enzyme (E-Ab), dirigé contre une autre région de la molécule d'antigène. Suite à la réaction substrat, l'intensité de la couleur développée est proportionnelle à la quantité d'antigène présente dans l'échantillon. Les résultats des échantillons peuvent être déterminés directement à partir de courbe étalon.

b) Procédure du test :

Nous avons pipeté 25 µl de chacun des étalons et échantillon dans les puits respectifs de la microplaque. Ensuite, nous avons pipeté 100µl de Conjugué Enzymatique fraîchement préparé (1:100) dans chaque puits. Nous avons effectué une incubation d'une heure à température ambiante (18-25°C) sur un agitateur orbital (environ 600rpm) ou Agitateur linéaire (200 tr/min). Nous avons procédé à 3 lavages des plaques avec 300µl de Tampon de Lavage dilué puis égoutté l'excès de solution en frappant la plaque retournée sur du papier absorbant.

Nous avons utilisé une micropipette à 8 canaux pour l'ajout des solutions substrat et d'arrêt. Par la suite, nous avons pipeté ces solutions à la même cadence afin d'éviter la formation de bulles d'air. La solution substrat TMB a été rajoutée à raison de 100µl dans chaque puits. L'incubation des plaque doit être effectué pendant 10-15 min à température ambiante de (18-25°C) sur un agitateur orbital (environ 600rpm) ou Agitateur linéaire (200tr/min) ou jusqu'au moment que l'étalon F atteint la couleur d'un bleu foncé pour la DO désire. Il faut arrêter ensuite, la réaction du substrat en ajoutant 50µl de solution d'Arrêt TMB dans chaque puits et en prenant soin de mélanger rapidement le contenu en agitant la plaque. Enfin, 20 min après la précédente réaction, nous avons passé à la mesurer de la densité optique avec le photomètre à 450 nm dans les.

c) Valeurs normales attendues :

La valeur normale du taux sanguin de GH est plus élevée chez les enfants que chez les adultes :

- Enfant : 10ng/ml
- Adulte : 5ng/ml ; Sous HGPO : baisse en 60 min
- Chez un adulte acromégale la concentration basale > 10ng/ml

L'examen indispensable au diagnostic d'acromégalie est le « test de freinage par le glucose » HGPO, dosages plasmatique de GH aux temps -15, 0, 30, 60, 90, 120, 180 mn après absorption de glucose (50, 75, 100 g selon les équipes). Normalement la GH est freinée à moins de 1 ng/ml. Un freinage absent ou incomplet, a fortiori une réponse paradoxale (augmentation de la GH) témoignent de l'existence de l'acromégalie.

III.1.2.2 Dosage de la somatomédine C ou IGF-1**a) Principe de test :**

Le test ELISA pour l'IGF-I est un soi-disant Sandwich-Assay. Il utilise deux affinité spécifique et de haute Anticorps pour cette protéine. L'IGF-I dans l'échantillon se lie au premier anticorps immobilisé sur la plaque de microtitrage, et la biotine conjugué streptavidine-peroxydase deuxième spécifique anti-IGF I Anticorps se lie à son tour à la immobilisé IGF-I. Dans la réaction de fermeture du substrat tour de la couleur sera spécifique élevée catalysé, selon quantitativement sur la IGF-I au niveau des échantillons. Afin de

dissocier l'IGF-I à partir du IGFBP, les échantillons doit être dilué dans une tampon acide (tampon de l'échantillon) Les échantillons dilués sont ensuite à la pipette dans les puits, par cette valeur du pH seront neutralisée. Après neutralisation des échantillons, l'excès d'IGF-II occupe la IGF-sites de liaison des protéines de liaison, permettant ainsi la mesure de la résultante IGF-I libre. Avec cette méthode, les IGFBP ne sont pas supprimés, mais leur fonction et par conséquent leur interférence dans le dosage est neutralisée. En raison de la réactivité croisée extrêmement faible de l'IGF-I anticorps avec l'IGF-II, l'excès d'IGF-II ne perturbe pas l'interaction avec l'IGF-I. Le test se déroule comme un ELISA classique en utilisant une streptavidine-peroxydase-Enzyme Conjugué.

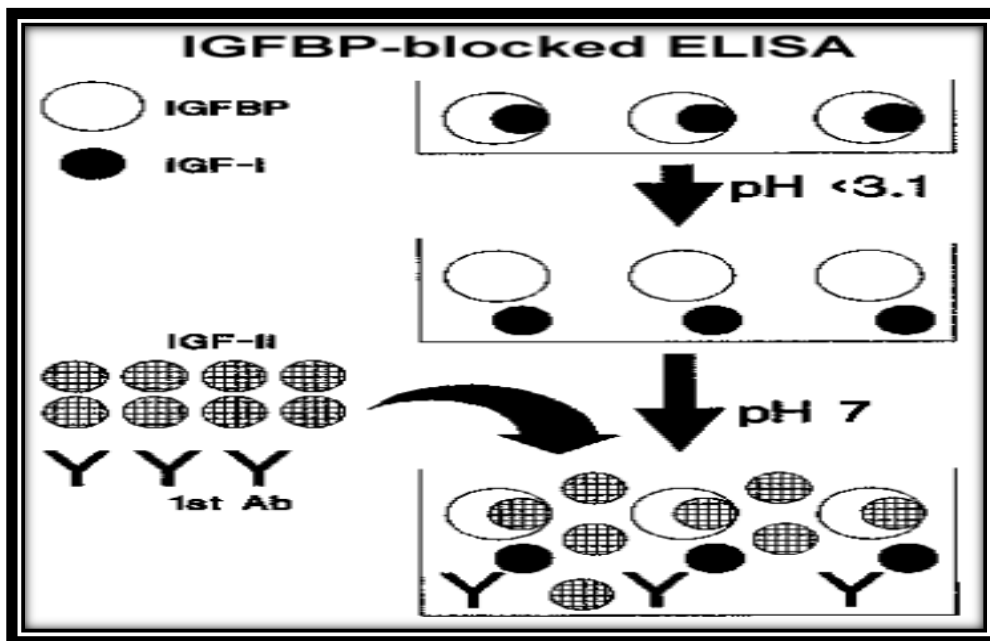


Figure 10 : Principe de l'IGFBP bloqué IGF-I ELISA (Biomnis, 2015).

b) Valeurs normales attendues :

Les valeurs d'IGF-1 doivent être comprises entre 92-308 ng/ml.

III .1.2.3 Dosage de la testostérone

a) Principe

Le dosage radioimmunologique direct (RIA) de la testostérone repose sur la compétition entre la testostérone marquée et la testostérone contenue dans les standards; ou les échantillons à mesurer, vis-à-vis d'un nombre donnée et limité de sites anticorps anti-testostérone fixés sur la phase solide (tube revêtus). A la fin de la période d'incubation, l'excès de traceur est aisément éliminé par une étape de lavage.

La quantité de testostérone marquée liée à l'anticorps est inversement proportionnelle à la quantité de testostérone non marquée présente dans l'essai. Le kit TESTO-CT2 utilisé est fourni par la firme « Cisbio Bioassays, lot mars 2015 ».

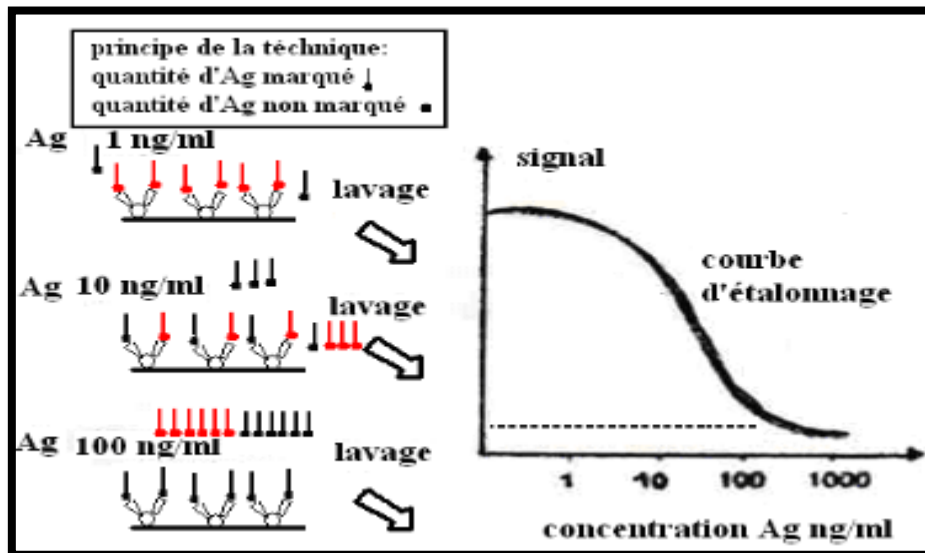


Figure 11 : Principe de la RIA classique (Biomnis, 2015).

b) Mode opératoire

Les étapes du dosage RIA de la testostérone sont résumées dans le tableau III.

Tableau III: Récapitulation des principales étapes du dosage RIA de la testostérone.

| Etape 1 ^e Répartition | Etape 2 Incubation | Etape 3 Comptage |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - 25 μL de standards, de contrôle ou d'échantillon dans les tubes revêtus correspondants. - 500 μL de testostérone marquée à Iode ¹²⁵ dans tous les tubes, y compris les tubes T. - agitation des tubes au vortex. | <ul style="list-style-type: none"> - Incuber 1 heure à 37°C dans un bain-marie. | <ul style="list-style-type: none"> -Ajouter 1mL d'eau distillée (sauf les tubes T). -Eliminer la solution par aspiration (sauf les tubes T). - Comptage de la radioactivité liée aux tubes revêtus à l'aide d'un scintillateur automatique Gamma Counter 2470 » |

c) Les valeurs attendues :

Les valeurs de testostérone attendues chez l'homme se situent dans l'intervalle 8,7-36,9nmol/L.et chez la femme les valeurs se situe entre 0,5 et 3,1 nmol/L.

III.1.2.4 Dosage des gonadotrophines LH et FSH

a) Principe :

Le dosage radio-immunométrique (IRMA) de la FSH et la LH est un dosage de type sandwich sur phase solide, fourni sous forme de kit FSH-IRMA CT et LH-IRMA CT produits par MP Biomedicals 2015. Il utilise deux anticorps monoclonaux de souris dirigés contre deux épitopes différents de la molécule et réagissent sans compétition.

Dans la première étape les molécules de chaque hormone (FSH ou LH) sont immobilisées par des anticorps monoclonaux fixés sur la phase solide et dirigés contre un site antigénique spécifique de la FSH ou la LH (anticorps de capture). Dans la deuxième étape, un second anticorps marqué à l'Iode¹²⁵ est dirigé contre un autre site antigénique spécifique de FSH ou de LH (anticorps de révélation). La quantité de radioactivité mesurée via le compteur est directement proportionnelle à la concentration de chaque gonadotrophine dans l'échantillon.

b) Valeurs attendues :

Les valeurs de FSH et LH attendues chez l'homme : pour la FSH : (2,5-15UI/L) et pour la LH : (2.5-16 UI/L),

Chez la femme, les valeurs attendues pour LH : pour la période d'activité génitale :

Phase folliculaire : 1.5 à 9.5UI/L ; Ovulation : 10.0 à 70.0UI/L ; Phase lutéale: 1.0 à 7UI/L ;

Après ménopause : 10.0 à 50.0UI/L

Pour la FSH : pour la période d'activité génitale :

Phase folliculaire : 2.00 à 10 UI/L ; phase ovulatoire : 5.50 à 20.00UI/L ; Phase lutéale : 1.50 à 6.50UI/L ; Après ménopause : 20.00 à 100.00 UI/L

PS : les dosages de FSH et LH chez nos patientes sont effectués à la période d'ovulation

c) Mode Opérateur

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

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

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

III.1.2.5 Dosage de la PRL

a) Principe :

Le dosage radio-immunométrique (IRMA) de la prolactine est un dosage de type sandwich. Cette technique utilise des anticorps monoclonaux dirigés contre deux épitopes différents de la molécule et réagissant sans compétition. Dans des tubes recouverts d'un premier anticorps monoclonal, les échantillons ou les calibrateurs sont incubés en présence d'un second anticorps monoclonal marqué à l'iode¹²⁵.

La quantité de radioactivité est directement proportionnelle à la concentration de prolactine dans l'échantillon.

b) Mode opératoire

Les étapes expérimentales du dosage sont résumées dans le tableau IV. Les valeurs attendues chez l'homme sont comprises entre ≤ 15 ng/ml. Et chez la femme : pour les femmes en activité génitale : ≤ 25 ng/ml.

Tableau IV : récapitulation des principales étapes du dosage IRMA de la prolactine.

| Etape 1 ^e Répartition | Etape 2 Incubation | Etape 3 Comptage |
|---|---|--|
| - 25 UI de standards, de contrôle ou d'échantillon dans les tubes revêtus correspondants. - 200 UI de prolactine marquée à l'iode ¹²⁵ dans tous les tubes, y compris les tubes T. -Agitation de chaque tube au vortex. | - 1 heure à 37 ⁰ C dans un bain-marie. | -Aspirer soigneusement le contenu de chaque tube. - lavage deux fois à l'eau distillé - Mesurer la radioactivité liée aux tubes revêtus à l'aide d'un scintillateur automatique Gamma Counter 2470 » |

III.1.2.6 Dosage de l'Œstradiol :

a) Principe :

Le 17beta-Estradiol ELISA est basé sur une réaction immuno-enzymatique compétitive Les micro-plaques sont recouvertes avec un anticorps polyclonal dirigé contre un antigène spécifique de la molécule oestradiol. L'oestradiol endogène contenu (e) dans l'échantillon du patient entre en compétition avec le conjuguée à la HRP pour la liaison à l'anticorps. Après incubation, le conjugué non-lié est éliminé durant le lavage des puits. La quantité de peroxidase liée est inversement proportionnelle à la concentration d'oestradiol contenue dans l'échantillon. Suite à l'addition de solution substrat, l'intensité de coloration obtenue est inversement proportionnelle à la concentration d'oestradiol contenue dans l'échantillon.

b) Méthode de dosage :

Chaque test doit inclure une courbe étalon.

Nous avons disposé le nombre de puits de micro-titration désiré dans le support puis nous avons, puis déposé 25 µl de chaque standard, Control et les échantillons, avec de nouveaux cônes de pipette, dans les puits appropriés. Après on a rajouté 200 µl d'Enzyme Conjugate dans chaque puits.et on laisse mélanger pendant 10 secondes ensuite nous avons incubé le contenu des puits et rincer les puits 3 fois avec la la Wash Solution diluée (400 µL par puits, puis on a passé a l'incubation pendant 120 min à TA.Puis on a décanté le contenu des puits et rincer les puits 3 fois et tapoter les puits sur du papier absorbant afin d'éliminer les gouttelettes résiduelles.

c) Valeurs attendues :

Il est fortement recommandé à chaque laboratoire de déterminer ses propres valeurs normales ou anormales. Dans une étude réalisée avec des adultes normaux et sains, à l'aide du Estradiol ELISA, les valeurs suivantes sont observées : pour les femmes les valeurs comprise

- Phase folliculaire : 27-150 ng/l ; phase ovulatoire : 95-600 ng/l ; phase lutéale : 41-300ng/l.

III.1.2.7 Dosage de l'hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine (ACTH)**a) Principe de dosage :**

La technique utilisée pour le dosage de l'ACTH est la technique dénommée ELISA Sandwich (le même principe que celui décrit pour le dosage de l'IGF-1).

b) Méthode de dosage

Nous avons placé un nombre suffisant de bandelettes recouvertes de streptavidine dans un support pour tester tous les six (6) étalons d'ACTH, les étalons A à F d'ACTH puis nous avons pipeté 200µl d'échantillon dans le puits approprié et les congeler (à -20 °C, ensuite nous avons administré 25µl de Réactif 1 (anticorps biotinylé) dans chaque puits contenant l'échantillon, puis nous avons rajouté 25µl de réactif 2 (anticorps marqué à l'enzyme) dans chacun des même puits et après nous avons recouvrir la plaque ou les plaques d'une feuille d'aluminium ou avec un plateau afin d'éviter l'exposition à la lumière et les placer sur un agitateur orbital ou rotateur réglé à 170 ± 10 tr/min pendant 4 heures à TA.

Ensuite on a aspiré tout le fluide, puis laver ou aspirer chaque puits cinq (5) fois avec la solution de lavage active (préparée avec le Réactif A) dans un laveur de microplaques automatique. Il est recommandé de limiter le volume de solution de lavage à verser dans chaque puits à 0,35 ml. Après on a suivi les étapes suivantes :

Nous avons ajouté 150µl de réactif B ELISA (substrat TMB) dans chacun des puits et après avoir recouvert la plaque ou les plaques afin d'éviter l'exposition à la lumière, la (ou les) placer sur un agitateur orbital réglé à 170 ± 10 tr/min pendant 30 ± 5 min à température ambiante (22 °C-28 °C). Après cette étape, nous avons rajouté 100µl de solution bloquante dans chacun des puits et on mélange délicatement. Ensuite, nous avons lu l'absorbance de la solution dans les puits au bout de 10 minutes avec un lecteur de microplaques réglé à 450 nm par rapport à 250µl d'eau distillée ou déminéralisée.

c) Les valeurs attendues

Les valeurs obtenues doivent se situer entre 7,0 et 63 pg/ml.

III.1.2.8 La thyroestimuline TSH :**a) Principe de dosage :**

La technique utilisée est celle d'ELISA sandwich (voir le principe précédemment citer).

b) Méthode de dosage

Pour le dosage d'ACTH), nous avons suivi les étapes suivantes :

- Nous avons disposé le nombre de puits de micro-titration désiré dans le support ;
- Nous avons en suite déposé 25µl de chaque Standard, contrôle et les échantillons, avec de nouveaux cônes de pipette dans les puits appropriés ; que nous avons ensuite incubé pendant 10 min à température ambiante ;
- Déposer 100 µl de Conjugué Enzymatique dans chaque puits et bien mélanger pendant 10 secondes. Il est important de bien homogénéiser les puits lors de cette étape ;
- Nous avons effectué une incubation pendant 90 minutes à température ambiante ;
- L'étape suivante est celle de décantage du contenu des puits et rinçage des puits 5 fois avec une solution de lavage diluée (300µl par puits). Il faut tapoter les puits sur du papier absorbant afin d'éliminer les gouttelettes résiduelles ;
- L'ajout de 100µl de solution substrat à chaque puits est suivi de l'étape d'incubation pendant 20 minutes à température ambiante ;
- Il faut stopper la réaction enzymatique en ajoutant 100µl de solution d'arrêt à chaque puits ;
- Lire enfin la densité optique à 450 ±10 nm à l'aide d'un spectrophotomètre lecteur de microplaques dans les 5 minutes après avoir ajouté la *Solution d'Arrêt*. Les lectures doivent avoir lieu de préférence Immédiatement après l'arrêt de la réaction, car l'OD450 peut légèrement diminuer avec le temps.

c) Valeurs attendues

Il est fortement recommandé à chaque laboratoire de déterminer ses propres valeurs normales ou anormales la directive allemande pour les diagnostics thyroïdiens recommande un niveau normal compris entre 0.3 et 4.0 mIU/l.

III.1.2.9 Dosage de Thyroxine libre FT4 :**a) Principe du test :**

Les principaux réactifs requis pour un test immuno-enzymatique en phase solide comprennent l'anticorps immobilisé, le conjugué antigène-enzyme et l'antigène natif. Lors du mélange d'anticorps immobilisé, du conjugué antigène-enzyme et d'un sérum contenant l'antigène natif libre, une réaction de compétition se produit entre l'antigène native libre et le conjugué antigène-enzyme pour un nombre limité de sites de liaison non solubilisés.

b) Méthode de dosage

Avant de procéder au test, tous les réactifs, les références et les contrôles sériques doivent être amenés à température ambiante (18-25 °C). Nous avons suivi les étapes suivantes : Nous avons pipeter 50µl de chaque Etalon, et nous avons contrôlés échantillon dans les puits respectifs de la Microplaque. Après nous avons pipetés 100µl de conjugué enzymatique dans chaque puits ensuite on a couvert la plaque avec une feuille adhésive. Agiter la plaque avec précaution pendant 20-30 secondes pour mélanger et couvrir et l'incuber 60 min à TA (18-25 °C) .Ensuite nous avons retirés la feuille adhésive et jeter la solution d'incubation puis nous

avons lavés la plaque 3 x avec 300µl de tampon de Lavage dilué en parallèle on a égoutté l'excès de solution en frappant la plaque retournée sur du papier absorbant puis a l'aide de micropipette a 8 canaux nous avons ajoutés des solutions substrat et d'Arrêt. Apés nous avons pipetés 100 µl de solution substrat TMB dans chaque puits et mettre 15min pour l'incubation .après nous avons mélangés rapidement le contenu en agitant la plaque nous avons obtenu une couleur vire du bleu au jaune. A la fin nous avons mesurés la densité optique avec un photomètre à 450 nm pour une durée de 30 min.

c) Valeurs attendues :

Elles sont comprises entre 80-140nmol/l.

III.1.2.10 Cortisol :

a) Principe du test :

Le test Immuno-luminescence est basé sur le principe de compétition. Une quantité inconnue d'antigènes présents dans l'échantillon et une quantité fixe d'antigènes conjugués à une enzyme entrent en compétition pour les sites de fixation des anticorps coatés dans les puits. Après incubation, les puits sont lavés pour arrêter la réaction de compétition. Après addition de la solution substrat de luminescence, l'intensité de la luminescence est inversement proportionnelle à la quantité d'antigènes présente dans l'échantillon. Les résultats des échantillons peuvent être déterminés directement à partir de courbe étalon.

b) Méthode de dosage :

Nous avons suivi les étapes suivantes :

- Nous avons pipeté 20 µl de chaque étalon et nous avons contrôlé l'échantillon dans les puits respectifs de la microplaque.
- Ensuite, nous avons ajouté 100 µl de conjugué enzymatique dans chaque puits et nous avons couvert la plaque avec une feuille adhésive et faire agités la plaque avec précaution, nous avons incubé la solution 3h a une température de 18-25°C.
- Après, nous avons retiré la feuille adhésive et jeter la solution d'incubation et les lavé 4 x avec 250µl de tampon de lavage dilué,
- nous avons rajouté après 50µl de mélange de solution substrat préparé dans chaque puits à la même cadence et dans le même ordre de lecture du luminomètre (le luminomètre Berthold par exemple a besoin 2 sec par puits).
- et à la fin, nous avons Mesuré les unités de luminescence relatives avec un luminomètre après 10 min.

c) Valeurs normales attendues : comprise entre 275-685 nmol/l.

IV- Etude anatomopathologique

La première approche dans l'étude des pathologies hypophysaires reste l'examen histologique de routine qui a longtemps été tributaire des techniques de coloration. Le

Tétrachrome de Herlant modifié par Racadot a été la première de ces techniques à permettre de différencier, de façon fiable et reproductible, trois types cellulaires principaux : grains érythrosinophiles des cellules à prolactine, grains orangéophiles des cellules somatotropes, et grains basophiles des cellules corticotropes. Néanmoins, un examen histologique de routine à l'Hémalun –éosine reste indispensable car il permet d'orienter le diagnostic (**Kujas, 2007**).

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

IV. 1 Prélèvements biopsiques :

Les prélèvements utilisés proviennent des pièces d'exérèse chirurgicale fixées dans une solution de formol tamponné à 10%, coupées, incluses et archivées en blocs de paraffine. Les pièces utilisées pour les techniques histologiques correspondent à une hypophyse normale provenant d'une personne décédée. Un adénome hypophysaire somatotrope ou bien un adénome hypophysaire somatoprolactinique.

IV.1.1- Réinclusion des blocs d'adénomes hypophysaires

Les blocs d'adénomes hypophysaires ont été réinclus en paraffine grâce à l'automate d'inclusion Shandon Histocentre. Dans cette étape, ont été utilisés des moules de métal (tissus-TEK111) et des cassettes en plastique sur lesquelles sont inscrites les indications de l'échantillon. Le moule, placé sur la plaque chauffante est rempli de paraffine chaude. Ceci permet le placement optimal de l'échantillon sans que la paraffine se solidifie. La cassette portant la référence de l'échantillon est disposée sur le moule. L'ensemble est placé sur la plaque froide afin de durcir la paraffine emprisonnant ainsi l'échantillon et la cassette. Au bout de quelques minutes, le bloc de paraffine peut être démoulé. Détaché du moule, le bloc est prêt à être débité au microtome selon l'épaisseur désirée.

IV. 2- Identification des échantillons

Les échantillons sont reçus au niveau du laboratoire d'anatomie pathologie, fixés au formol afin d'éviter l'autolyse du tissu. Chaque échantillon est accompagné par une fiche de renseignement du patient contenant le nom, le prénom, l'âge et les renseignements cliniques et radiologiques.

IV- 3. Examen macroscopique

Les biopsies doivent être incluses en totalité. Les prélèvements sont mis dans des cassettes numérotées pour chaque patient. Cet examen débute par la description des pièces : aspect externe, les remaniements hémorragiques et calciques. Les instruments utilisés sont bien tranchants, afin de ne pas écraser les tissus et donc d'éviter la formation d'artefacts.

IV. 4. Etude histologique (étapes pré-analytique)

IV.4.1. Fixation

Réalisée grâce à un agent fixateur : le formol. La fixation a pour but la conservation des structures et le durcissement des pièces. Elle doit se faire immédiatement après le prélèvement, par immersion des échantillons de 12h à 48h dans le formol à 10% (9 volumes d'eau distillé pour 1 volume de formol).

IV- 4.2. Circulation

Cette procédure est réalisée grâce à un circulateur automatique (Leica TP 10 20) (**Figure 12 annexe 2**) comportant 12 bacs disposés en cercle, ce qui permet un transfert automatique du panier qui contient les cassettes, ceci se fait chaque 2h, d'un bain à un autre.

Cette technique dure 24h et comporte 3 étapes importantes :

- Déshydratation : C'est l'élimination de l'eau emprisonnée à l'intérieur de la cellule, en utilisant 6 bacs d'alcool de degré croissant $70^{\circ} \rightarrow 100^{\circ}$.
- Eclaircissement : Cette étape se fait à l'aide de 4 bacs de xylène qui permet de faire le « claring » (Lavage des cellules). C'est ce qui permet une miscibilité entre l'alcool et la paraffine.
- Imprégnation : C'est la pénétration de la paraffine à l'intérieur de la cellule pour remplacer l'eau à partir de 2 bacs chauffée à 60°C .

III- 4.3. L'inclusion

Son but est de permettre la réalisation des coupes fines et régulières, elle consiste à infiltrer et à enrober les tissus à examiner avec de la paraffine grâce à un appareil (Thermo) (**Figure 13 annexe 2**).

La paraffine fondue est placée dans de petits moules, à température ambiante, ce qui provoque son durcissement et donc la rigidification des fragments tissulaires prélevés. On procède alors au démoulage : on obtient des fragments tissulaires inclus dans un bloc de paraffine.

La dernière étape consiste à classer ces blocs par ordre et vérifier leurs numérotations par rapport aux fiches.

IV- 4.4. Microtomie

L'appareil utilisé : un microtome (de marque Leica) (**Figure 14**), fait avancer le bloc sur un rasoir pour avoir des coupes fines de 25μ . L'ensemble des tranches va former un ruban dans lequel on retrouve des coupes sériées de prélèvement tissulaire.

IV- 4.5. Etalement

Après avoir choisi le bon ruban (Fragment tissulaire clair et sans plis), L'étalement de ce dernier se fait sur une plaque chauffante à 60°C et sur des lames qui contiennent le numéro du patient. Ces lames sont placées par la suite dans un panier (**Figure 15**) et séchées à 70°C dans une étuve pendant 1h.

IV. 4.6. Préparation à la coloration

Cette étape consiste à préparer les lames blanches pour recevoir les colorants. Pour cela, on doit faire le déparaffinage et l'hydratation. Le déparaffinage sert à retirer la paraffine du tissu à l'aide du xylène et l'hydratation a pour objectif de retirer le xylène pour que l'eau pénètre dans le tissu.

Dans l'étuve, la paraffine est fondue, les lames sont plongées immédiatement dans un bac de xylène pendant 15 minutes pour retirer le reste de paraffine et faciliter l'entrée de l'eau, elles sont ensuite immergées dans 3 bains d'alcool de concentration décroissante et, rincées avec l'eau du robinet.

IV. 4.7. Coloration à l'Hématoxyline et à l'Eosine (HE)

C'est une coloration de routine où l'Hématoxyline colore les noyaux en violet et, l'Eosine colore le cytoplasme en rose. Pour cela les produits utilisés sont : hématoxyline de Harris, eau acidifiée (Eau + Quelques gouttes de HCL), eau ammoniacale (Eau + Quelques gouttes de l'ammoniaque), éosine, alcool et xylène.

Les lames sont d'abord plongées dans un bac de l'Hématoxyline pendant 5 minutes, rincées avec de l'eau du robinet, puis plongées dans un bac d'eau acidifiée et rincées avec de l'eau. Elles sont ensuite plongées dans un bac d'eau d'ammoniacale puis rincées encore avec de l'eau. Les lames sont colorées à l'éosine pendant 1 à 2 minutes puis rincées avec de l'eau du robinet. Ensuite, elles sont déshydratées dans un bac d'alcool d'une concentration de 100° puis rincées encore une fois avec de l'eau, enfin, elles sont plongées dans un bac de xylène pour donner un éclaircissement. Les lames sont séchées sur une plaque chauffante (**figure 16 voir annexe 2**).

IV.4.8. Montage

C'est la fixation de la lamelle sur la lame colorée, en utilisant quelques gouttes d'une colle synthétique (EUKITT), ce qui confère une protection chimique, mécanique et physique (**Figure 17 voir annexe 2**).

V – Les tests statistiques

Les différents tests statistiques effectués sont de type statistiques descriptives ; test de T ; coefficient de corrélation et Rho de Spearman.

La fréquence relative, la moyenne, l'écart type et l'erreur standard moyenne ont été calculés avec le logiciel Excel 2007.

V.1- Calcul des fréquences relatives :

La fréquence relative est calculée par la loi suivante :

f_i : Fréquence relative exprimée en (%).

$$f_i = \frac{n_i}{n} * 100$$

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

V.2- Calcul de la moyenne et de l'écart type :

La moyenne est calculée par la loi suivante :

$$\bar{x} = 1/n \sum_{i=1}^n x_i$$

\bar{x} : Valeurs numérique des observations.

n : Nombre total des patients

L'écart type est calculé par la loi suivante :

$$S_n = \sqrt{1/n \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}$$

\bar{X} : Moyenne S_n : Ecart type.

V.3- Calcul de l'erreur standard moyenne :

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

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

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS .17

Nous avons réalisé un test de t afin de comparer les moyennes des taux hormonaux (FSH ; LH ; testostérone et PRL).

La différence entre deux moyennes comparées est systématiquement significative si la probabilité « p » est égale ou inférieure à 5% :

- $p > 0.05$: la différence entre les deux moyennes est non significative (NS).
- $p < 0.05$: la différence entre les deux moyennes est significative (S) *
- $p < 0.01$: la différence entre les deux moyennes est très significative (TS) **
- $p < 0.001$: la différence entre les deux moyennes est hautement significative (HS) ***

La corrélation entre les différents paramètres est estimée grâce au coefficient de corrélation de PEARSON dont l'équation est la suivante :

$$r = \frac{cov(X,Y)}{\sigma_x \cdot \sigma_y}$$

Où : σ_x et σ_y représentent respectivement l'écart type de variable x et y .

**RESULTATS
ET DISCUSSIONS**

I-Etude rétrospective et Prospective :

I-1 Description de la population :

I.1.1 Répartition selon les années

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective, dans laquelle nous avons recensé 35 cas d'acromégalie dans le service d'endocrinologie du HCA de Janvier 2000 jusqu'à Janvier 2015. Les résultats du tableau VII (voir annexe 1) sont représentés dans la figure 12.

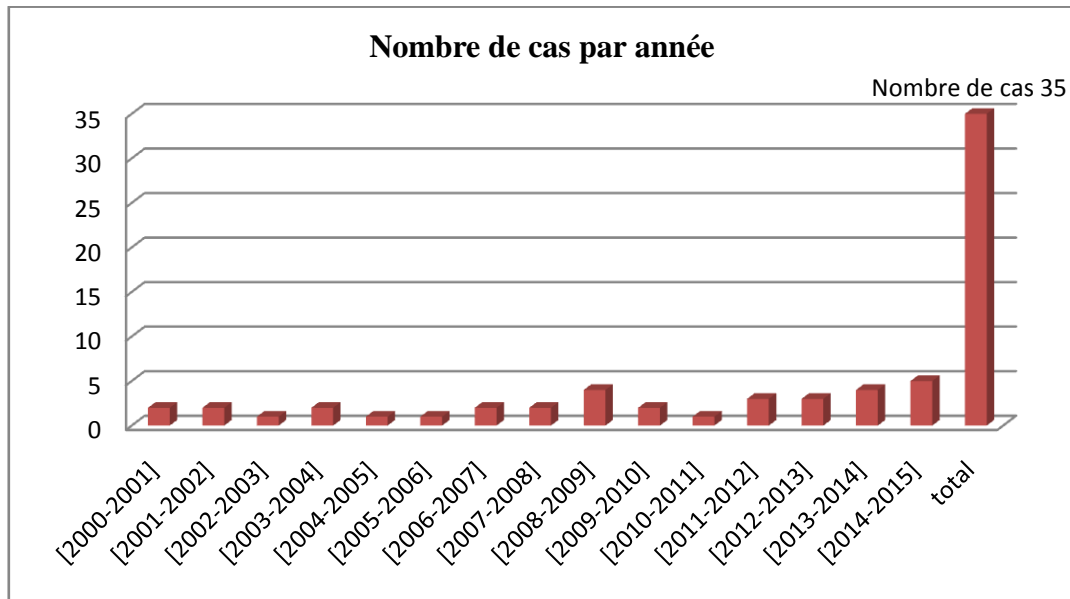


Figure 12: Répartition de l'acromégalie selon les années

Le nombre de cas recensé par année est faible (maximum 5 cas en 2014-2015). En effet, l'acromégalie est très rare ; sa prévalence se trouve entre 40 et 70 cas par million d'habitants. Son incidence de trois à quatre cas par million par an (**Holdaway et al., 2009**).

I.1.2 Répartition des patients atteints d'acromégalie selon le sexe :

Les résultats de la répartition des patients selon le sexe sont représentés dans tableau VII (voir annexe 1) et la figure 13.

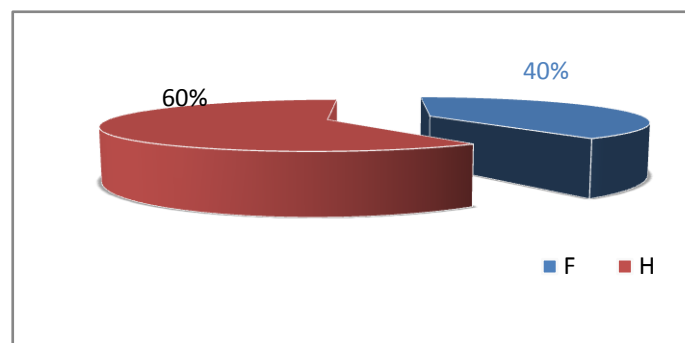


Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe.

Le nombre de patient atteint d'acromégalie selon le sexe est répartie en 14 femmes et 21 hommes soit une majorité de pourcentage de 60 % pour les hommes. A contrario, il est connu dans la littérature que l'acromégalie touche autant les hommes que les femmes (Albarel-Loy, 2002). L'explication qui se présente est que notre lieu de stage est un hôpital militaire dont la majorité des patients qui si présente sont de sexe masculin.

I.1.3 Répartitions des patients selon les tranches d'âge :

Les résultats de la répartition des patients selon les tranches d'âge sont représenté dans le tableau IX (voir annexe 1) et la figure 14.

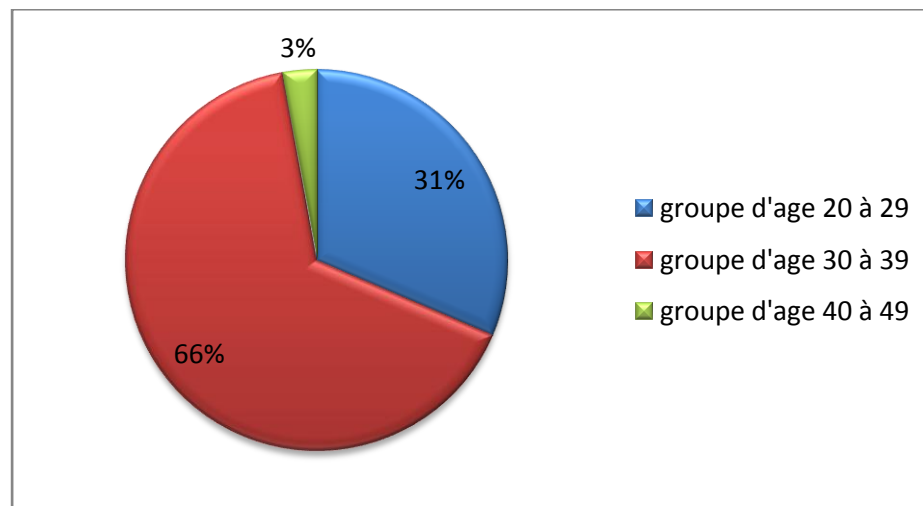


Figure 14: Répartition des patients atteint d'acromégalie selon les classes d'âge.

L'âge de nos patients varie entre 20 et 47ans avec une moyenne de 30ans et 8 mois. Nous avons constaté une nette prédominance de la classe d'âge de 30 à 39ans avec un taux de 65,70% suivi par la tranche d'âge de 20 à 29ans avec un pourcentage de 31,40%. Nous avons recensé seulement 2.9% de patients ayant une tranche d'âge de 40 à 49ans.

Nos résultats vont dans le même sens que la littérature. En effet, l'acromégalie est une maladie rare qui survient généralement autour de 40 ans (Albarel-Loy, 2002). De plus, selon Chanson (2003) l'acromégalie survient plus fréquemment entre 30 et 40 ans.

I.1.4 Répartition des patients atteint d'acromégalie selon les tranches d'âges et la taille de l'adénome

Nous représentons ci-dessus (figure 15, tableau IX annexe 1) la répartition de la taille de l'adénome hypophysaire en fonction des classes d'âge des patients.

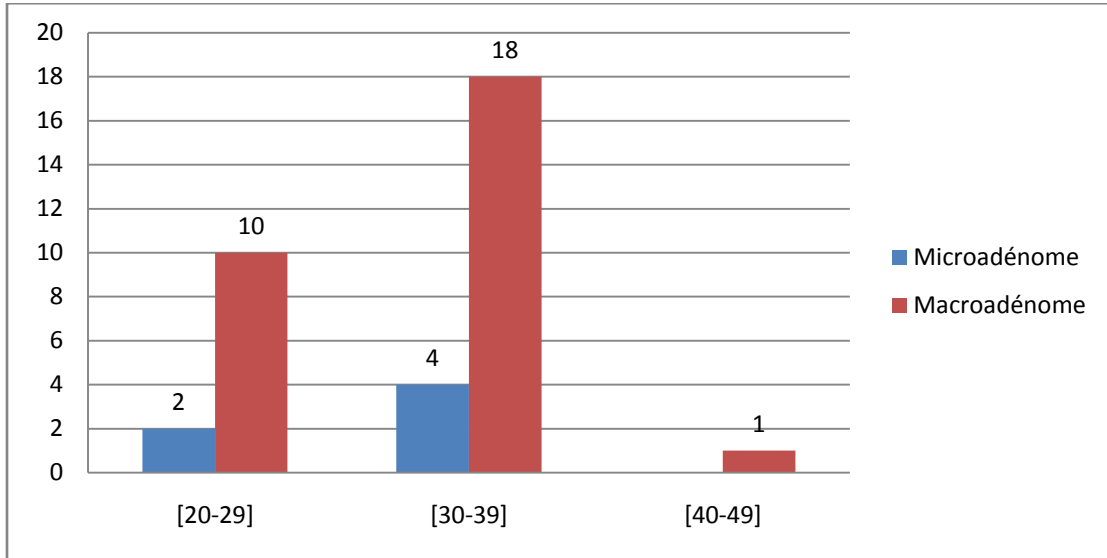


Figure 15 : Répartition des patients atteints d’acromégalie selon les tranches d’âge et la taille de la tumeur.

Nous avons constaté la présence majoritairement des macroadénomes chez toutes les tranches d’âge. Dans la classe d’âge la plus importante en termes de nombre de patient (30 à 39ans), nous avons recensé 18 macro-dénomes contre seulement 4 micro-adénomes. D’après les résultats obtenus, nous supposons qu’il n’ya pas de relation entre la taille de la tumeur et l’âge des patients.

Selon **Chanson et Salenave (2008)**, l’acromégalie est presque toujours liée à un macroadénome hypophysaire somatotrope, individualisable sur l’IRM hypophysaire.

I.1.5 Répartition des patients atteint d’acromégalie selon les antécédents (tableau X en annexe 1):

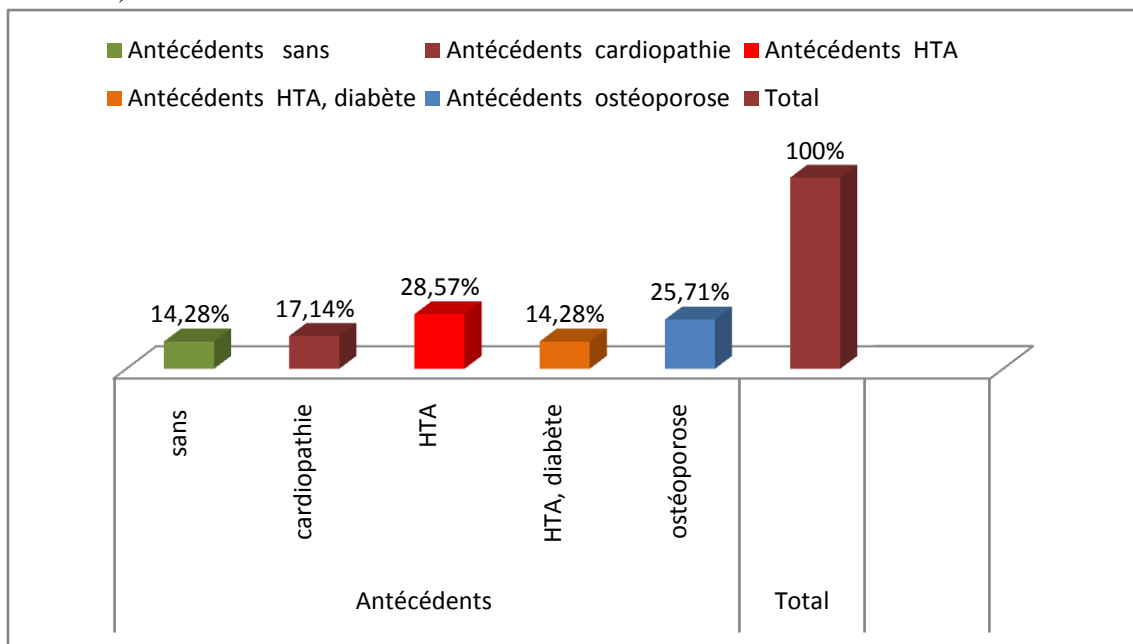


Figure 16 : Répartition des patients atteint d’acromégalie selon les antécédents.

D'après le graphe ci-dessus nous avons 28,57% des patients présentant une HTA, suivi de près par ostéoporose qui est présente chez 25,71% des patients. Les cardiopathies ainsi que l'HTA associé au diabète sont moins présente chez ces patients (17.14% et 14.28%).

Selon **Melmed** et collaborateurs (2006), l'acromégalie a des conséquences rhumatologiques, cardiovasculaires, respiratoires et métaboliques qui déterminent son pronostic. Selon les mêmes auteurs, l'HTA est présente chez 20 à 50 % des patients présentant une acromégalie. Elle est d'autant plus fréquente que la maladie est plus ancienne et la GH plus élevée. Aussi, elle est au moins en partie, en rapport avec une hypervolémie chronique, par augmentation de la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal ; mais aussi le résultat d'un dysfonctionnement endothélial (**Melmed et al., 2006**).

Dans les études réalisées par **Herbinet** et collaborateurs (2005), ils ont trouvés que la GH possède un puissant effet anabolisant en influant sur le métabolisme glucidique, protidique et lipidique. Son principal effet sur l'appareil musculo-squelettique est indirect par l'intermédiaire de l'IGF1. Celle-ci agit sur les cartilages de croissance de l'enfant et entraîne une augmentation de l'ossification enchondrale responsable d'une croissance excessive (gigantisme). Chez l'adulte, l'excès de GH survient après la fermeture des cartilages de croissance. On observe alors le résultat d'une augmentation de l'ossification membraneuse (élargissement des pièces osseuses), d'une intensification du remodelage osseux au bénéfice de la formation (augmentation de la densité osseuse même si une ostéoporose est fréquemment observée), une hyperprolifération des chondrocytes (hypertrophie du cartilage hyalin) et une hypertrophie des tissus mous.

Il est aussi décrit une cardiomyopathie spécifique de l'acromégalie qui est constante mais d'expression variable. Au début, elle est asymptomatique (du moins au repos), marquée par une hypertrophie myocardique (septum et paroi postérieure du ventricule gauche), décelable à l'échographie (hypertrophie concentrique). Elle peut être observée en l'absence d'HTA ou de diabète, même chez les sujets de moins de 30 ans (**Chanson et al., 2007**).

II-Paramètres cliniques :

II.1 Signes cliniques de l'infertilité chez les femmes :

La figure 17 (tableau XII en annexe 1) représente les différents signes cliniques de l'infertilité chez les 14 patientes atteintes d'acromégalie.

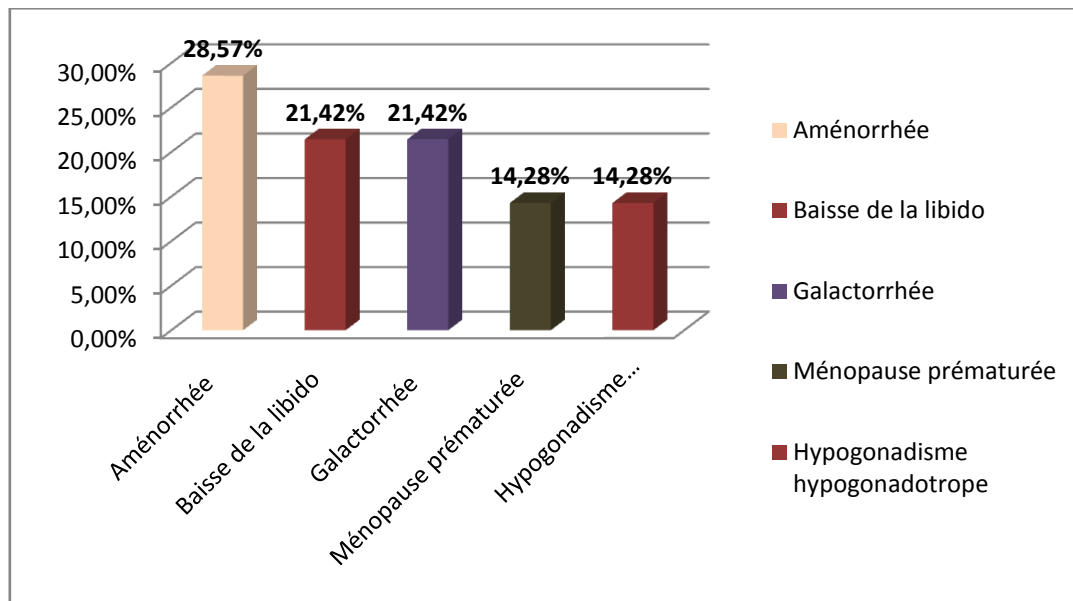


Figure 17 : Les signes cliniques d'infertilité chez les femmes atteintes d'acromégalie.

Le signe clinique le plus fréquemment retrouvé chez les patientes atteintes d'acromégalie est l'aménorrhée avec un pourcentage de 28.57%, vient ensuite une baisse de la libido et une galactorrhée avec le même taux (21.42 %). La ménopause prématuurée et l'hypogonadisme sont les signes les moins rencontrés chez ces patientes (même pourcentage 14.28%).

Dans la littérature, il est connu que l'hypersecretion de GH provoque une diminution du taux d'hormones sexuelles chez les femmes atteintes d'acromégalie. Cette diminution est responsable de troubles des règles (absence des règles ou aménorrhée, allongement du cycle...etc) avec un écoulement mammaire ou des « montées de lait » (galactorrhée), survenant parfois même chez les hommes (Chanson *et al.*, 2006). Selon Molitch (1998), l'acromégalie est associée à une hyperprolactinémie dans 30 à 40 % des cas. Cette augmentation peut causer une production d'un flux spontané de lait et des anomalies dans la période menstruelle normale chez les femmes. Elle peut provoquer un hypogonadisme et une infertilité.

Selon l'étude de Brue (2008), les troubles hormonaux associés à l'acromégalie, chez les femmes, peuvent être à l'origine d'une absence d'ovulation. De plus, les troubles sexuels comme l'impuissance ou l'absence de désir ne sont pas rares, ce qui peut rendre la conception d'un enfant encore plus difficile. La mise en route du traitement médicamenteux peut toutefois normaliser le cycle, rétablir la possibilité d'une grossesse et parfois atténuer les troubles sexuels.

II.2- Signes cliniques de l'infertilité chez les hommes présentant une acromégalie :

La figure 25 (tableau XIII en annexe 1) représente les différents signes cliniques de l'infertilité chez les 21 patients hommes atteints d'acromégalie.

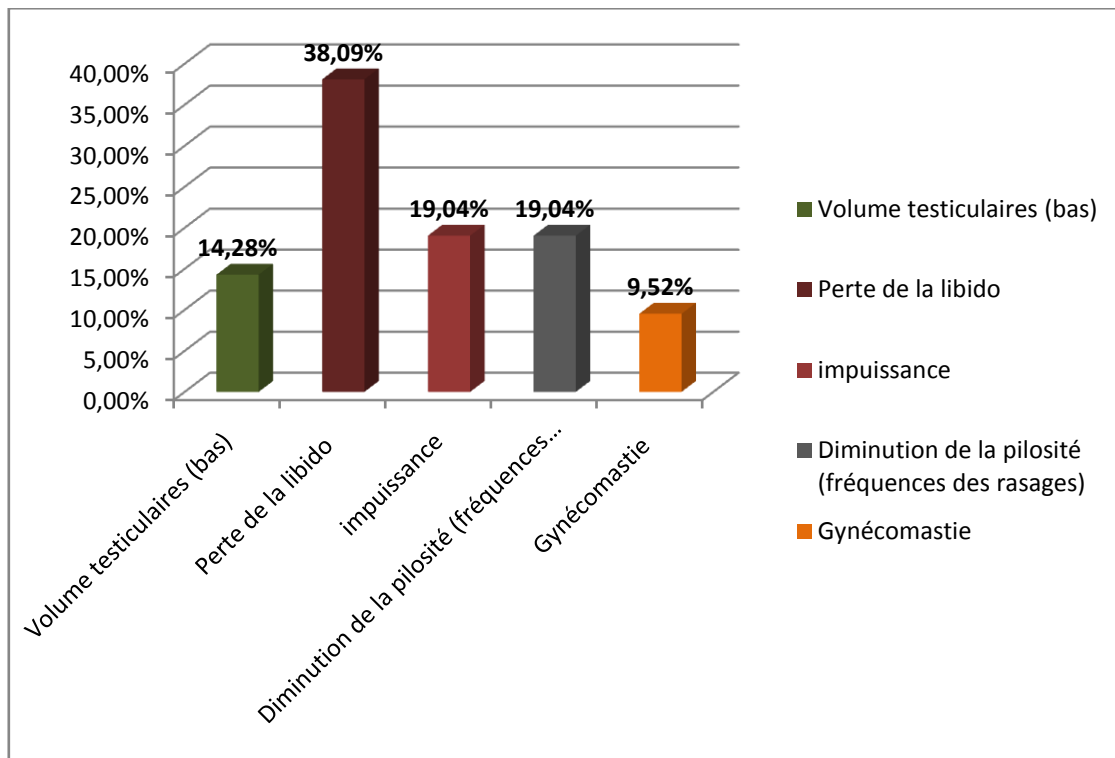


Figure 18 : Les signes cliniques d'infertilité chez les hommes atteints d'acromégalie.

Selon cette figure 18, le signe clinique d'infertilité le plus observé, chez les patients hommes, est la perte de libido avec un taux de 38.03%. L'impuissance et la diminution de la pilosité sont les seconds signes les plus retrouvés avec un pourcentage de 19.04% chacun. Enfin, la diminution du volume testiculaire et la gynécomastie sont les moins fréquemment observés (14.28% et 9.52% respectivement).

En effet, ces différents signes sont cités dans la littérature. Selon **Chanson** et collaborateurs (2006), chez les hommes atteints d'acromégalie, il peut y avoir une impuissance dans 40% des cas, et les glandes mammaires peuvent augmenter de volume (gynécomastie). De plus, les différents troubles hormonaux sont souvent responsables d'une baisse de la libido chez les hommes comme chez les femmes (**Chanson et al, 2006**).

Par ailleurs, selon **Brue** (2008), lorsque l'adénome hypophysaire a un volume important, il peut comprimer les cellules voisines, dans l'hypophyse, qui contrôlent la sécrétion d'autres hormones. Ces hormones seront alors produites en quantité insuffisante, ce qui crée d'autres symptômes. Ainsi, une diminution des hormones produites par la thyroïde (hypothyroïdie), par les glandes surrénales (insuffisance surrénale) ou sexuelles est fréquente. L'insuffisance surrénale entraîne généralement une fatigue, une perte d'appétit, une diminution de la tension artérielle et une pâleur de la peau ainsi qu'une diminution de la pilosité au niveau des aisselles et du pubis.

III- Les différents dosages hormonaux

III.1- Comparaison entre les différents paramètres de dosages hormonaux en fonction de la taille des adénomes (tableau XIV annexe 1)

III.1.1- Comparaison entre les différents paramètres de dosages de GH, de l'IGF et PRL en fonction de la taille des adénomes et du sexe

Les résultats des taux de GH, IGF-1 et de la PRL en fonction de la taille de la tumeur selon le sexe sont représentés dans les figures 19 et 20.

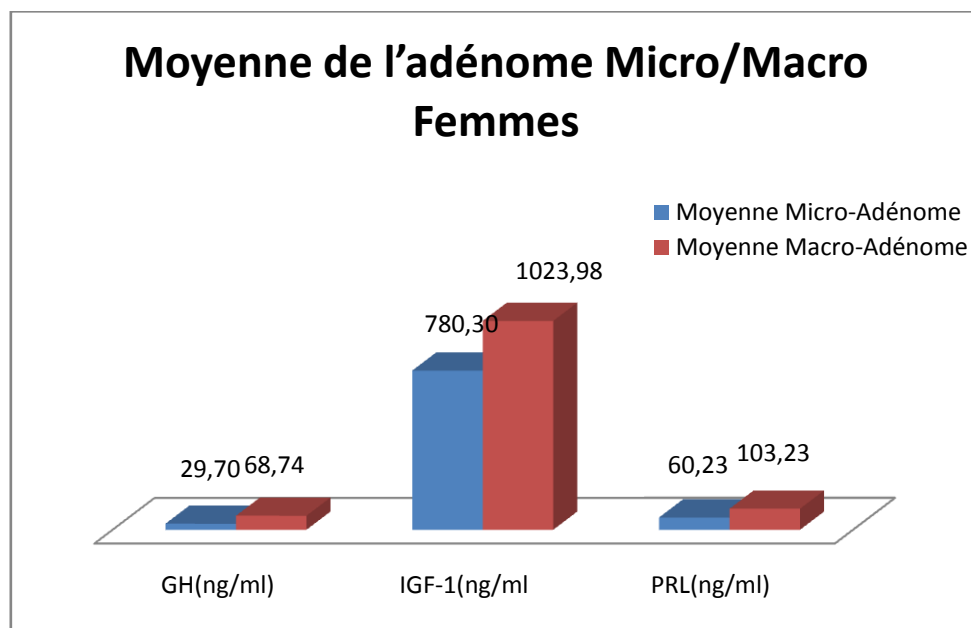


Figure 19 : Présentation des Taux de GH, de l'IGF et PRL chez les patientes atteintes d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs.

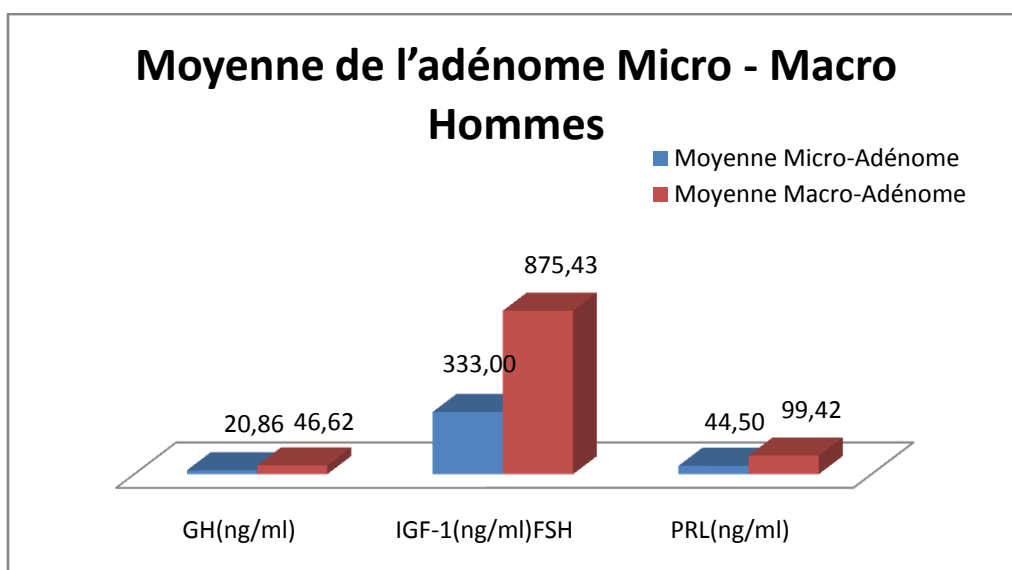


Figure 20 : Présentation des Taux de GH, de l'IGF et PRL chez les patients Hommes atteints d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs.

Nous remarquons que les taux hormonaux de GH, IGF-1 et PRL chez les patients porteurs d'acromégalie sont tous supérieurs aux normes, et encore plus élevés chez les macro-adénomes par rapport aux micro-adénomes indépendamment du sexe. Les trois dosages hormonaux vont dans le même sens (une hypersécrétion de GH accompagnée d'une hyperprolactinémie et un taux très élevé d'IGF chez les deux sexes). Ces troubles des signes endocriniens très importants sont probablement dus à l'hypersécrétion pituitaire. Aussi, nous supposons que les macroadénomes peuvent fournir un excès d'hormone très important par rapport aux micro adénomes. Ces résultats supposent aussi que le taux d'hormone est corrélé à la taille de l'adénome. Une prolactinémie supérieure à 100 ng/ml indique la présence de macro-adénome dans pratiquement tous les cas.

Nos résultats sont renforcés par l'étude de **Warnet (2007)**, indiquant que l'acromégalie résulterait d'une hypersécrétion non freinable et chronique d'hormone de croissance, qui est presque toujours le fait d'un adénome hypophysaire et qu'il y aurait une relation entre la taille de la tumeur et l'hypersécrétion du taux de GH. Selon l'étude de **Chanson et collaborateurs (2007)**, les macro-adénomes sont dans la plupart des cas des tumeurs mixtes somato-mammotropes, dans lesquelles prolactine et hormone de croissance se détectent non seulement au sein d'une même cellule mais également dans un même granule de sécrétion. Il se peut également qu'une hyperprolactinémie provienne d'une compression de la tige pituitaire de l'hypophyse due à l'infiltration suprasellaire d'une tumeur hypophysaire. Dans ce cas, la prolactine n'est pas sécrétée par la tumeur, mais par le tissu antéhypophysaire sain qui est alors soustrait du contrôle inhibiteur hypothalamique (pseudoprolactinome et hyperprolactinémie secondaire).

A contrario, **Scheithauer et collaborateurs (2005)** indiquent qu'il n'existe pas de corrélations étroites et constantes entre l'importance des signes endocriniens et la taille de l'adénome.

III.1.2- Comparaison entre les différents paramètres de dosages de LH, FSH, testostérone et œstradiol (chez les femmes uniquement) en fonction de la taille des adénomes et du sexe

Les résultats des taux de gonadotrophines LH et FSH en fonction de la taille de la tumeur sont représentés dans les figures 21 et 22.

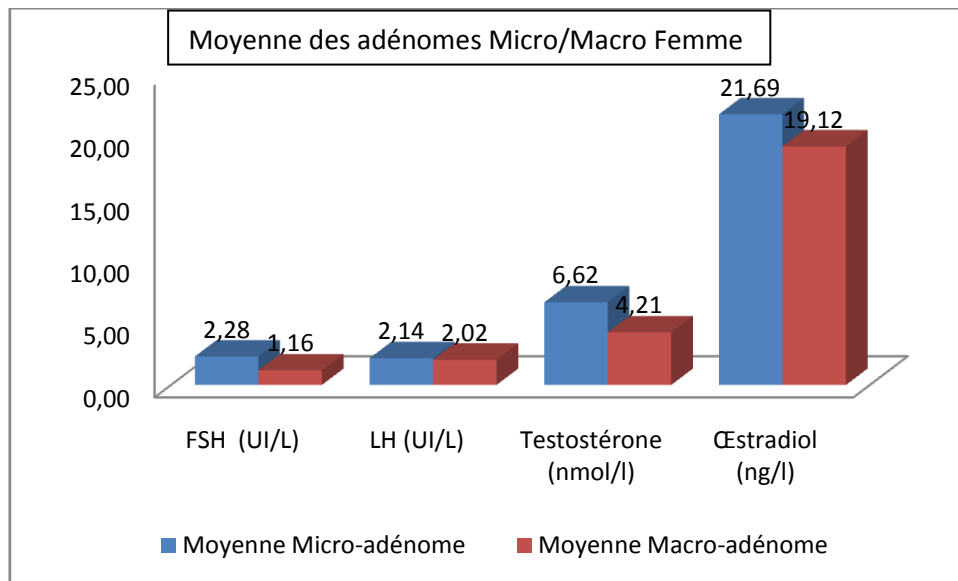


Figure 21 : Présentation de taux des gonadotrophines LH, FSH et gonadique œstradiol et testostérone en fonction de la taille de la tumeur chez les patientes atteintes d’acromégalie.

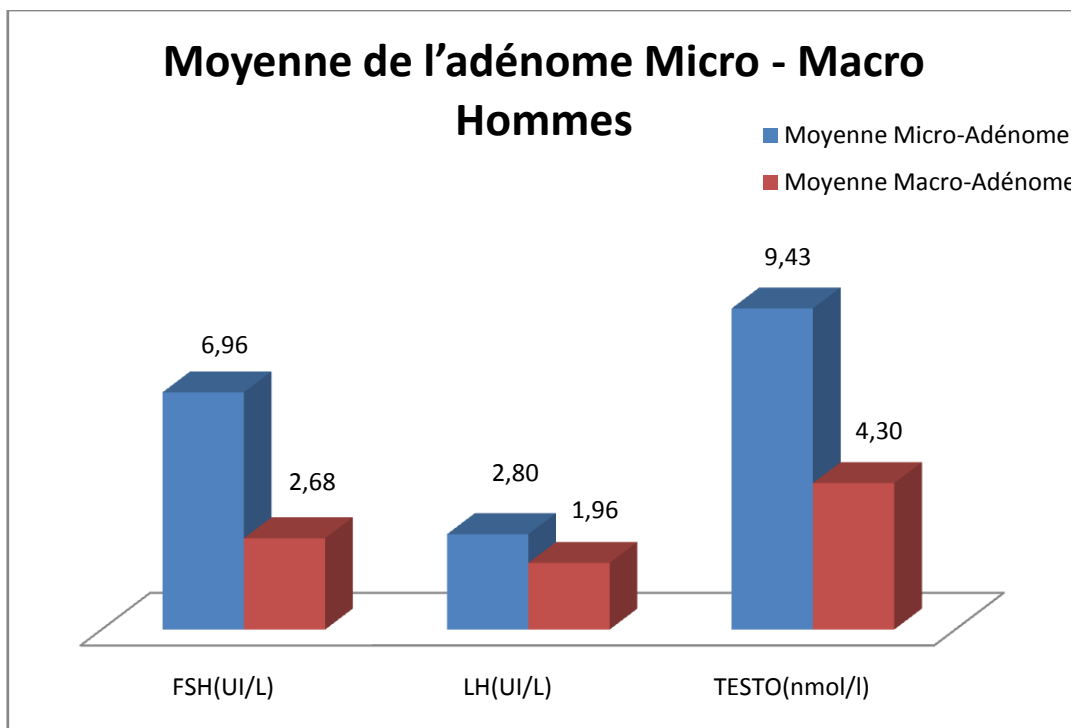


Figure 22 : Présentation de taux des gonadotrophines LH, FSH et gonadique testostérone en fonction de la taille de la tumeur chez les patients Hommes atteints d’acromégalie.

La figure ci-dessus présente des taux très bas de LH, testostérone et œstradiol qui se trouvent être inférieurs aux normes indépendamment du sexe et de la taille des tumeurs. Concernant la gonadotrophine FSH, les valeurs sont basses chez les micro-adénomes et macro-adénomes mais reste dans les normes pour les micro-adénomes seulement chez les deux sexes.

Dans la littérature, il est aussi observé que les adénomes hypophysaires provoquent une insuffisance de sécrétion hormonale liée à la compression de la glande par l'adénome (**Brassier, 2003**). Dans les études réalisées par **Young (2000)**, le déficit gonadotrope est défini comme étant une sécrétion insuffisante des gonadotrophines LH et FSH retentissant sur la fonction gonadique. Selon **Beckers (1991)**, les adénomes hypophysaires de type somatotrope sont parfois volumineux au point d'entraîner une compression importante des cellules hypophysaires normales en particulier de la lignée gonadotrope. Par conséquent, une telle compression peut entraîner une déficience en gonadotrophines par perte de cellules gonadotropes.

Un déséquilibre hormonal peut être à l'origine d'un problème d'infertilité. L'œstradiol intervient directement dans le déclenchement de l'ovulation. Lorsque les ovaires ne remplissent plus correctement leur rôle, cela se manifeste par un taux bas de cette hormone dans le sang, ce qui peut engendrer une absence d'ovulation. Certaines formes d'hypertilité peuvent être dues à une carence hormonale en œstradiol chez la femme (**Warnet, 2007**)

D'après **Winters (2004)**, le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrophique repose sur la mise en évidence d'une concentration plasmatique de testostérone basse associée à une non-élévation des gonadotrophines LH et FSH.

A contrario, **Bouchard (2012)** explique que dans certain cas d'acromégalie, celle-ci est accompagnée par une élévation de la FSH qui est le signe d'une incapacité des ovocytes à féconder correctement alors que la production œstrogénique reste normale. La résultante de ce phénomène est l'apparition d'une résistance progressive de l'ovaire à la FSH, et cette élévation des taux de FSH plasmatiques cause dans la majorité des cas une stérilité par perturbation majeure du patrimoine folliculaire normal.

Nous constatons, aussi, selon ces figures, que les sécrétions gonadotrophiques et gonadiques des micro-adénomes est plus importante par rapport aux macro-adénomes. Cela peut être expliqué par la présence d'une relation inverse entre la taille de la tumeur et la baisse du taux sécrétoire de LH et FSH qui auraient une influence directe sur les variations hormonales des hormones gonadotropes.

III.1.3- Comparaison entre les différents paramètres de dosages de d'ACTH, TSH, FT4 et cortisol en fonction de la taille des adénomes et du sexe

Les résultats des taux ACTH, TSH, FT4 et cortisol en fonction de la taille des tumeurs et le sexe sont représentés dans les figures 23 et 24.

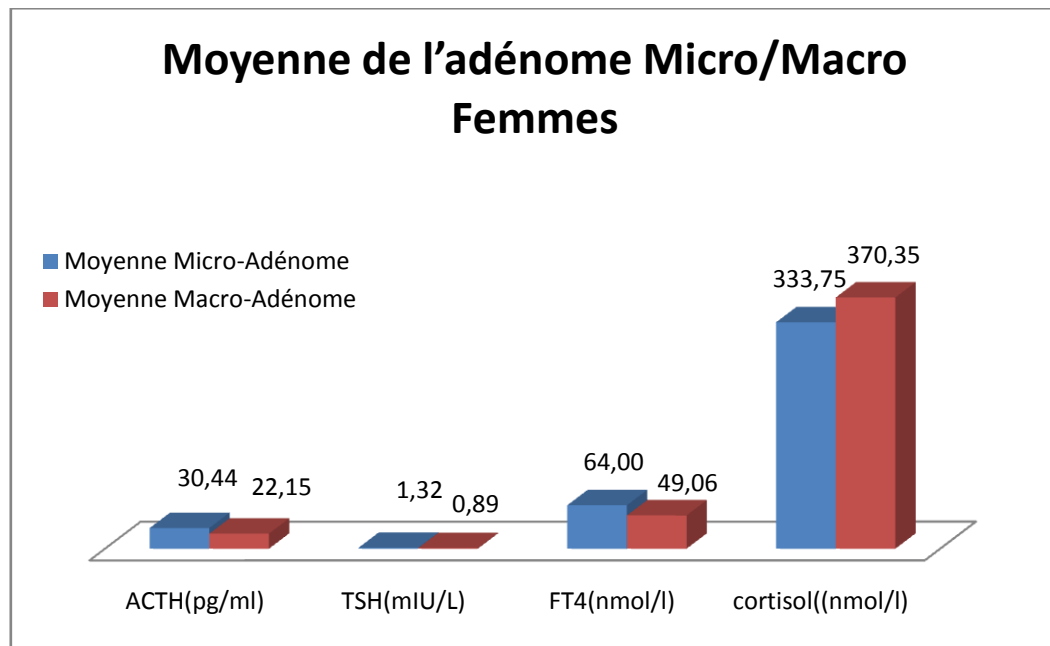


Figure 23 : Répartition des taux hormonaux d'ACTH, TSH, FT4 et cortisol en fonction de la taille des tumeurs chez les femmes atteintes d'acromégalie.

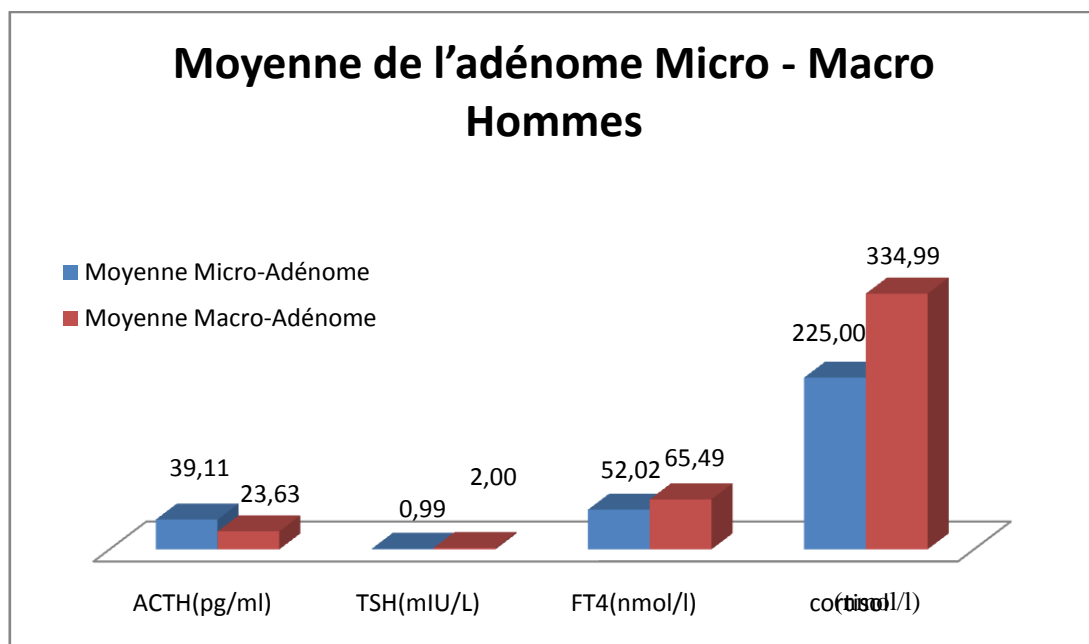


Figure 24 : Répartition des taux hormonaux d'ACTH, TSH, FT4 et cortisol en fonction de la taille des tumeurs chez les hommes atteints d'acromégalie.

Le graphe ci-dessus montre que les taux d'ACTH chez les deux sexes se trouvent être dans l'intervalle des normes requises indépendamment de la taille des tumeurs. Aussi, les taux de cortisol sécrété chez les patients hommes et femmes atteints d'acromégalie vont dans le même sens que l'ACTH, sauf pour les patients hommes porteurs de micro-adénomes ou les taux de cortisol sont inférieurs aux normes.

Pour la TSH et TF4, nous avons des taux très bas, inférieurs aux normes chez les patients atteints d'acromégalie indépendamment du sexe et de la taille des tumeurs.

Selon **Chanson et Salenave (2008)**, cela peut être expliqué par le fait que lorsque l'adénome hypophysaire a un volume important, il peut comprimer les cellules voisines, dans l'hypophyse, qui contrôlent la sécrétion d'autres hormones. Ces hormones seront alors produites en quantité insuffisante, ce qui crée d'autres symptômes. Ainsi, une diminution des hormones produites par la thyroïde (hypothyroïdie), par les glandes surrénales (insuffisance surrénale) ou sexuelles est fréquente. L'hypothyroïdie se traduit par un « ralentissement » du fonctionnement du corps (diminution du rythme cardiaque et constipation, baisse des capacités intellectuelles, fatigue, frilosité, prise de poids, baisse de la libido et signes dépressifs). L'insuffisance surrénale entraîne généralement une fatigue, une perte d'appétit, une diminution de la tension artérielle et une pâleur de la peau ainsi qu'une diminution de la pilosité au niveau des aisselles et du pubis.

III.2 Corrélation entre les différents paramètres hormonaux et la taille de l'adénome somatotrope :

Le tableau ci-dessous représente le coefficient de corrélation entre la taille des tumeurs et les différents dosages hormonaux

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

| Hormones | Coefficient de corrélation Homme | Coefficient de corrélation Femme |
|--------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| GH | 0.49 | 0.66 |
| IGF-1 | 0.62 | 1 |
| PRL | 0.65 | 1 |
| FSH | -0.187 | -0.39 |
| LH | -0.22 | -0.45 |
| Œstradiol | | -0.23 |
| Testostérone | -0.36 | -0.24 |

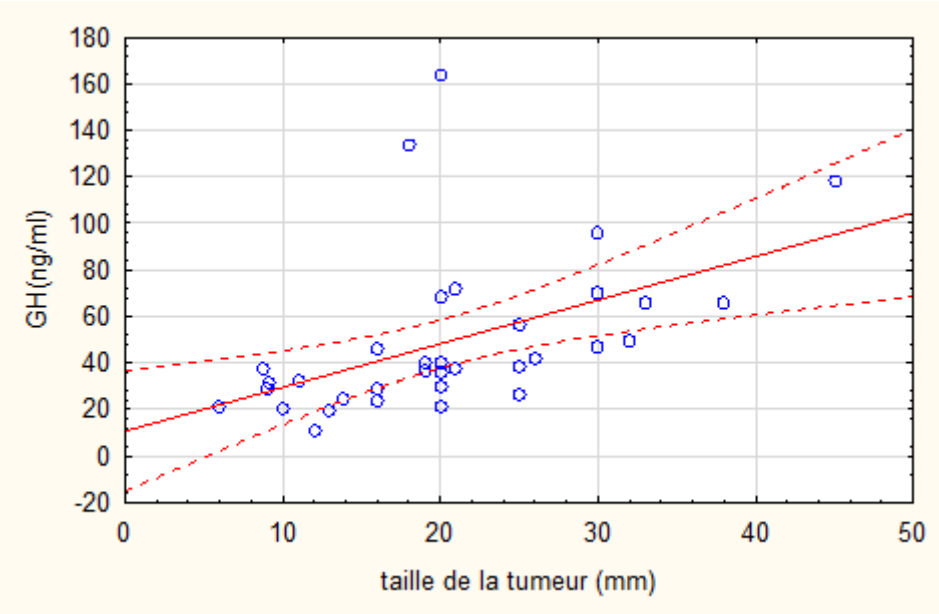


Figure 25 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux d’hormone de croissance.

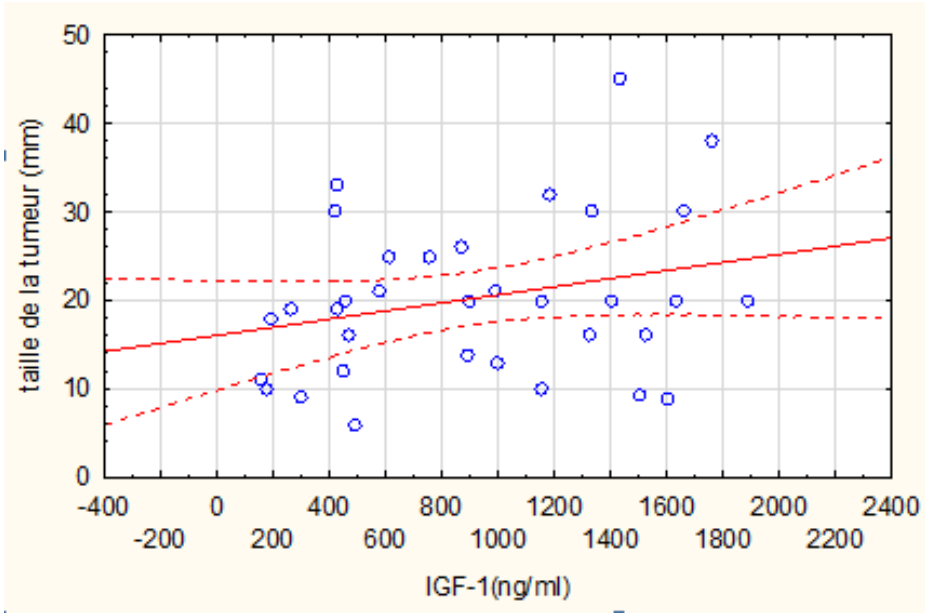


Figure 26 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la somatomédine C.

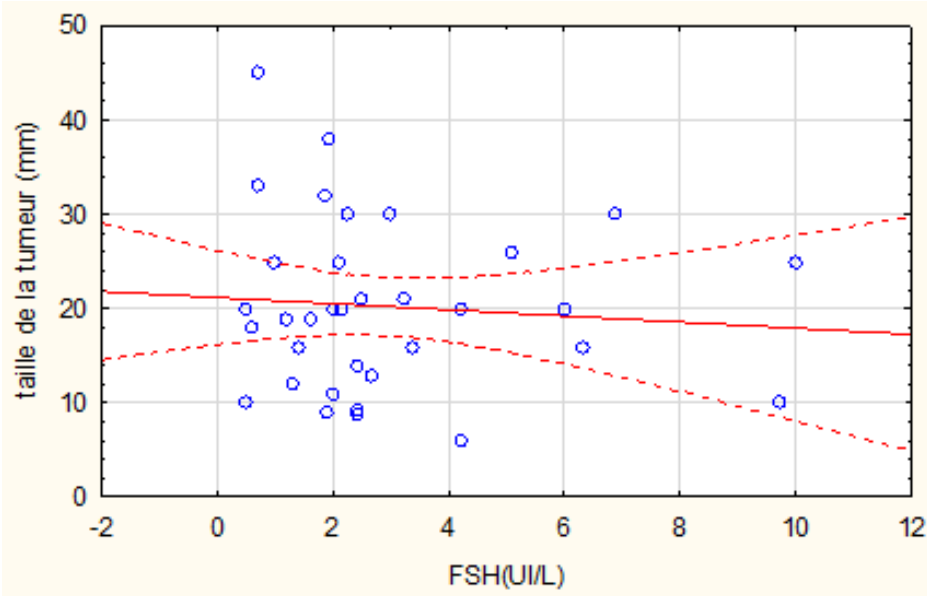


Figure 27 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la FSH.

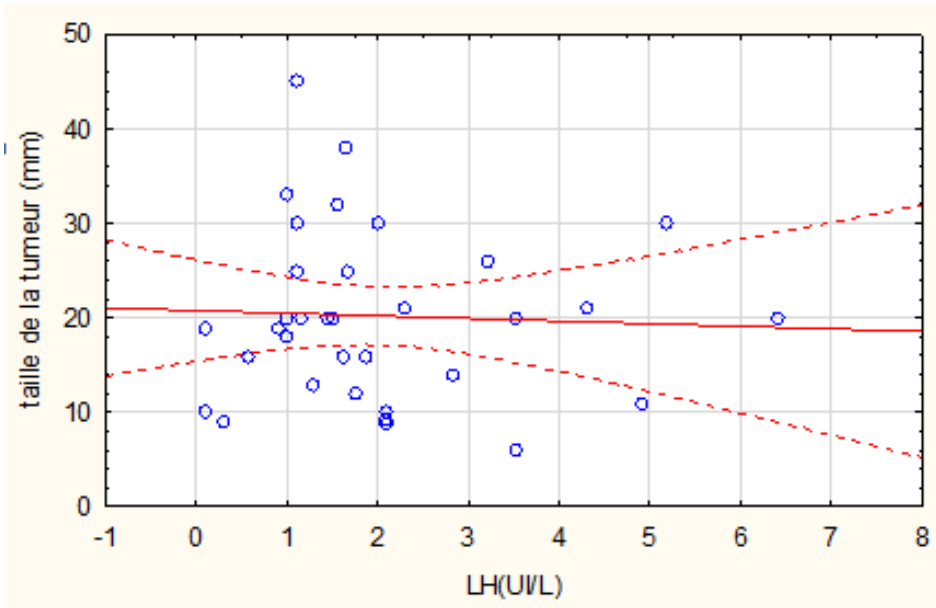


Figure 28 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la LH.

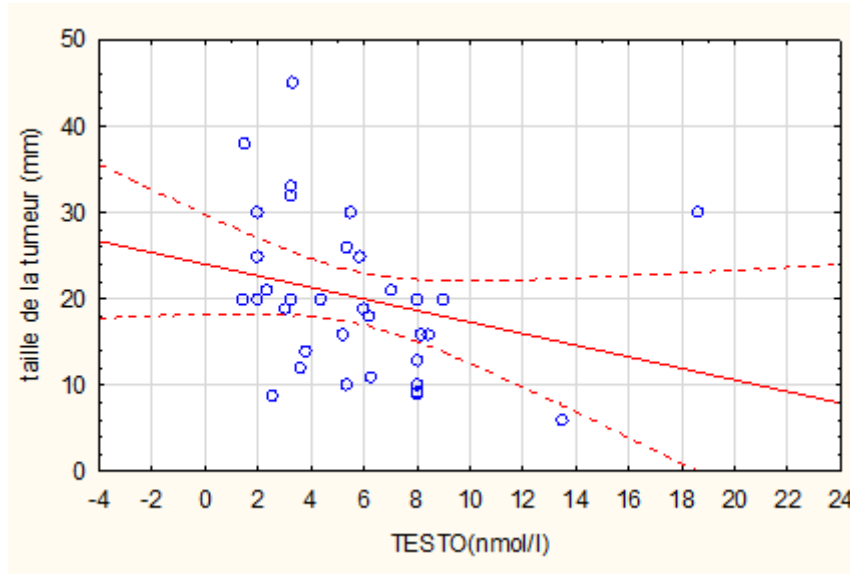


Figure 29 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la Testostérone

Les patientes femmes atteintes d’acromégalie ont une corrélation positive avec la GH ($r=0.66$) et une corrélation totale avec l’IGF-1 et la PRL ($r=1$) pour les micro-adénomes et les macro-adénomes. Par contre, la corrélation, pour ces patientes, est négative pour FSH, LH, œstradiol et testostérone indépendamment de la taille des tumeurs.

Chez les patients hommes porteurs de tumeurs somatotrope, le coefficient de corrélation positif, indépendamment du sexe, pour la GH ($r=0.49$), l’IGF-1 ($r=0.62$) et la PRL ($r=0.65$) avec une tendance à la baisse par rapport au sexe opposé. La corrélation des autres paramètres hormonaux vont dans le même sens que celles observés chez les femmes.

III.3 Présentation des résultats des femmes acromégalies avant et après la chirurgie

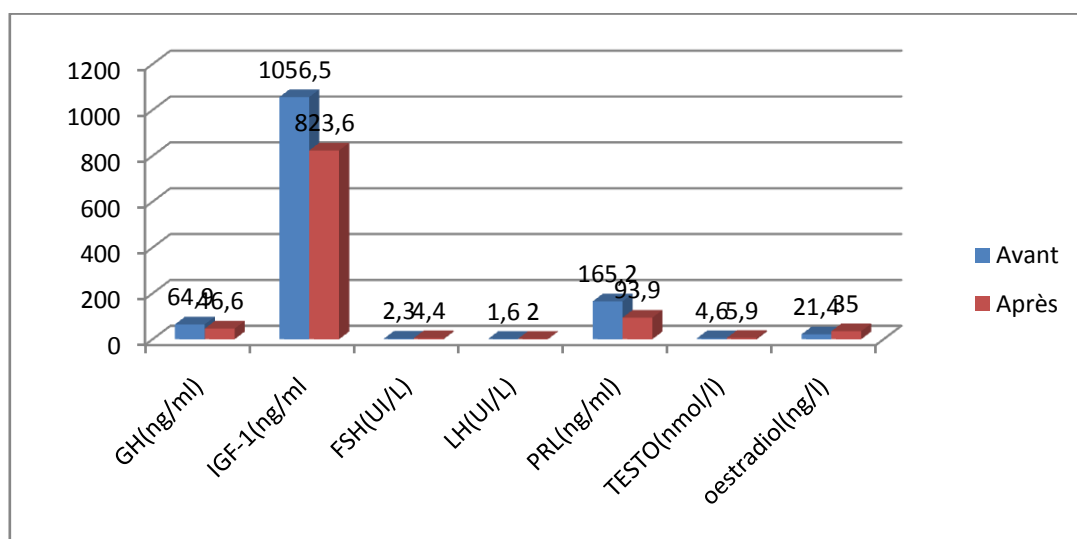


Figure 30 : Représentation des résultats des différents dosages hormonaux avant et après traitement chirurgical de l’acromégalie chez patients de sexe féminin.

Chez les patientes atteintes d'acromégalie, la concentration des hormones GH, IGF-1 et PRL diminuent fortement après le traitement, se qui démontre le bon effet du traitement chirurgical afin de rétablir ces valeurs à l'état normale. Par contre, les taux des autres hormones (FSH, LH, œstradiol et testostérone) sont à la hausse après chirurgie.

III.4 Présentation des résultats des hommes acromégalies avant et après la chirurgie

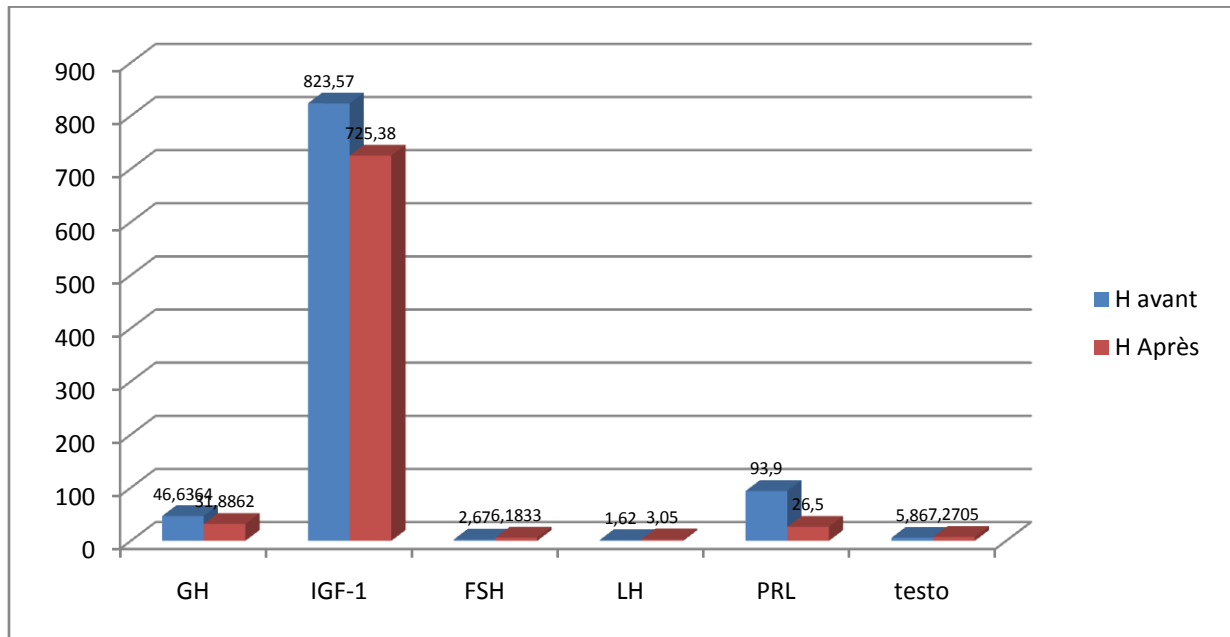


Figure 31: Présentation des résultats des différents dosages hormonaux avant et après traitement chirurgicale de l'acromégalie chez les hommes.

Chez les patients hommes atteints d'adénome somatotrope, la même tendance que celle observée chez les patientes acromégales. En effet, la concentration des hormones GH, IGF-1 et PRL diminue fortement après la chirurgie, alors que les taux des hormones gonadotrophique (FSH, LH) et gonadique (œstradiol et testostérone) sont à la hausse après chirurgie.

III.5- Corrélation entre les différents paramètres d'avant et d'après traitement chez les deux sexes

Tableau VI : Corrélation entre dosages hormonaux avant et après prise de traitement chez les deux sexes.

| sexe | | | N | Corrélation |
|------|---------|----------------|----|-------------|
| F | Paire 1 | GH & GH2 | 14 | 0,02 |
| | Paire 2 | FSH & FSH2 | 14 | -0,085 |
| | Paire 3 | LH & LH2 | 14 | 0,834 |
| | paire4 | IGF1&IGF2 | 14 | 0,01 |
| | paire 5 | PRL1&PRL2 | | 0,2 |
| | Paire 6 | testo & Testo2 | 14 | -0,186 |
| H | Paire 1 | GH & GH2 | 21 | 0,064 |
| | | IGF1&IGF2 | 21 | 0,03 |
| | paire 1 | PRL1&PRL2 | 21 | 0,3 |
| | Paire 3 | FSH & FSH2 | 21 | 0,579 |
| | Paire 4 | LH & LH2 | 21 | 0,73 |
| | Paire 5 | testo & Testo2 | 21 | 0,131 |

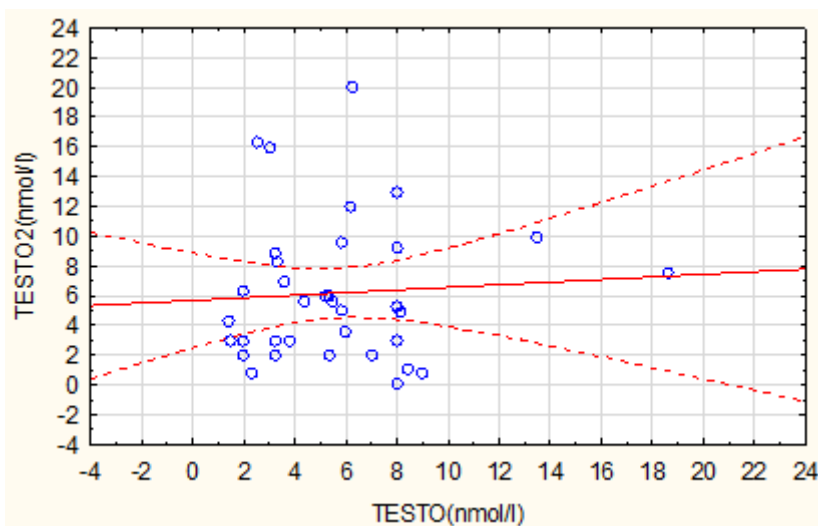


Figure 32 : Corrélation entre le taux de testostérone avant et après la chirurgie.

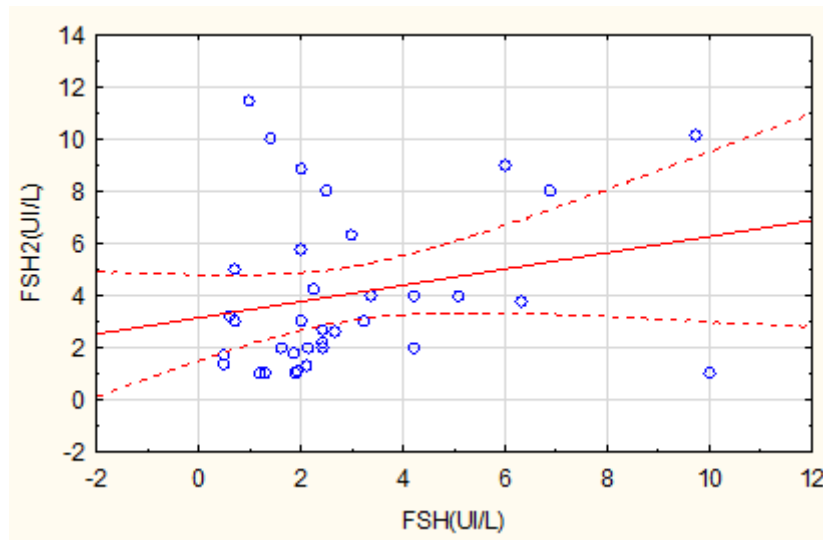


Figure 33 : Corrélation entre le taux de la FSH avant et après la chirurgie.

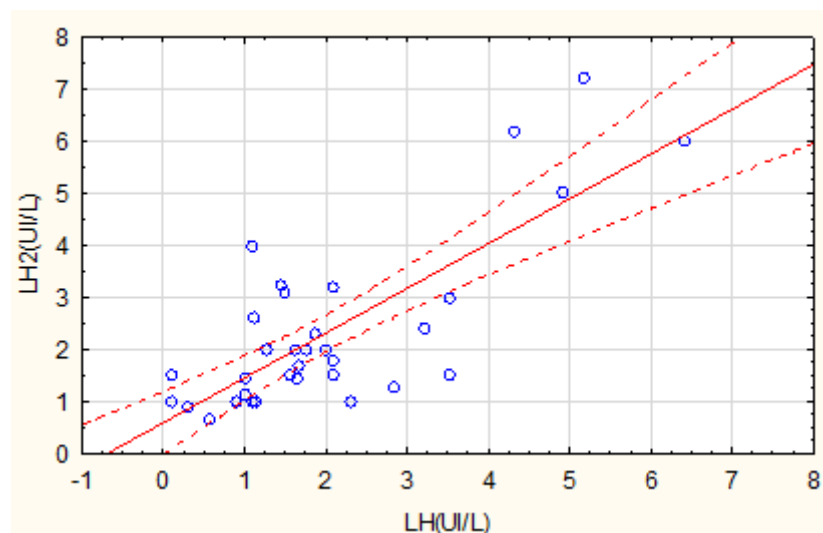


Figure 34 : Corrélation entre le taux de la LH avant et après la chirurgie.

III.5.1 Interprétation des résultats de corrélations par rapport au traitement chirurgical chez la Femme

III.5.1.1- Hormone de croissance GH: D'après les résultats ci-dessus, nous avons constaté une baisse significative entre les taux de GH, avant (64.6ng/ml) et après (46.6ng/ml) le traitement chirurgical chez les femmes, avec un coefficient de corrélation $r=0.02$ positif, ce qui peut être interprété par l'efficacité de la chirurgie.

III.5.1.2- Hormone IGF-1 : On constate une baisse de l'IGF-1, après traitement chirurgical, chez les femmes (diminution de 1056.5ng/ml à 823.6ng/ml) avec un $r=0.01$ positive.

III.5.1.3- Hormone PRL : Il y a une diminution du taux de PRL après chirurgie (le taux de la prolactine était de 93,9ng/ml pour arriver à une valeur de 26ng/ml après le traitement) avec $r=0.3$.

III.5.1.4- Hormones gonadotrophiques : Pour FSH (avant : 2,67UI/l et après : 6.10UI/l) et la LH (avant : 1.6UI/l et après : 2UI/l), il y a augmentation des taux à des valeurs qui rentrent dans l'intervalle des normes requises. Mais, avec un $r= -0.085$ et une différence non significative ($p=0.13$) pour la FSH et $r=0.83$ pour la LH.

III.5.1.5- Hormones gonadiques

La testostérone avant traitement à la même tendance que les deux précédentes hormones gonadotrophiques (avant : 4.6nmol/l et après : 5.9nmol/l) avec un $r= -0.18$ avec un $p=0.24$ dans la limite de la signification. Par contre, œstradiol augmente son taux après chirurgie (21.4ng/l avant traitement et 30ng/l après chirurgie).

Dans l'ensemble des paramètres hormonaux étudiés, c'est la fertilité qui est mise en cause suite à cette perturbation hormonale qui ne peut être rétablie que par une chirurgie. En effet, la fertilité des patientes acromégales est souvent réduite. Plusieurs facteurs peuvent entraver le déroulement d'une grossesse chez une femme acromégale. La perturbation des fonctions hypophysaires peut aboutir à l'infertilité, voire à des avortements spontanés. La GH est un puissant antagoniste de l'insuline et les patientes acromégales enceintes sont prédisposées à l'intolérance aux hydrates de carbone et au diabète. La grossesse en soi, peut influencer l'évolution de l'adénome hypophysaire. Pendant la grossesse, l'hypophyse normale s'hyperplasia sous l'influence des œstrogènes. Dès lors, il existe un risque d'hémorragie tumorale due à l'hypervascularisation ainsi qu'à la compression chiasmatique (**Bétéa et al., 2002**).

L'acromégalie est associée à une hyperprolactinémie dans 30 à 40 % des cas. Quelle que soit son origine, l'hyperprolactinémie entraîne une perturbation du fonctionnement de l'axe hypophyso-gonadique tant par une action centrale en réduisant la pulsatilité sécrétoire de GnRH, que par l'induction d'un état d'hypo-œstrogénique au niveau ovarien (**Bétéa et al., 2002**). Les adénomes hypophysaires somatotropes sont parfois volumineux au point d'entraîner une compression importante des cellules hypophysaires normales en particulier de la lignée gonadotrope. Une telle compression peut entraîner une déficience en gonadotrophines par perte de cellules gonadotropes (**Sauder et al., 2005**).

Selon **Acad** collaborateurs (**2009**), la chirurgie des adénomes hypophysaires n'a cessé d'évoluer depuis ses débuts, marquée par le développement des voies d'abord trans-sphénoïdales, l'utilisation du microscope, puis plus récemment, par l'avènement de l'endoscopie et de la vidéo chirurgie. Ces interventions donnent généralement de très bons résultats avec une faible morbidité lorsqu'elle est pratiquée par des équipes entraînées. Le traitement de ces patients nécessite une étroite collaboration multidisciplinaire entre des endocrinologues, des neurochirurgiens et des radiologues habitués à cette pathologie, ce qui augmente le taux de réussite de l'intervention.

III.5.2 interprétation des résultats corrélations par rapport au traitement chirurgical chez l'homme

III.5.2.1- Hormone de croissance GH: D'après les résultats précédents (figures 38, 39 et 40) nous avons constaté une différence significative entre les taux de GH avant (46,6ng/ml) et après (31.8ng/ml) traitement chirurgical chez les patients hommes ; avec un $r=0.06$ très significatif, ce qui démontre l'efficacité du traitement.

III.5.2.2- Hormone IGF-1 : Nous avons constaté une nette diminution de l'IGF-1 chez les patients hommes après traitement (avant : 1056,5ng/ml et après : 823,6ng/ml) avec un $r=0.01$ très significatif.

III.5.2.3- Hormone Prolactine : Le taux de la prolactine diminue après traitement chirurgicale (avant : 823,57ng/ml et après : 725.38ng/ml) avec un coefficient de corrélation $r=0.03$.

III.5.2.4- Hormone gonadotrophes : La FSH augmente après le traitement (avant : 2.3UI/l et après : 4.4UI/l) avec un $r=-0.5$ et une différence non significative ($p= 0.13$).

La LH va dans le même sens que pour la FSH (avant : 1.62UI/L et après : 3UI/L) mais avec un $r=0.8$ et une différence très significative ($p=0.003$).

III.5.2.5- Hormone testostérone : Il y a augmentation du taux de testostérone après intervention chirurgicale (avant : 5,86nmol/l et après : 7.27nmol/l) avec un $r= 0.13$ et une différence non signification ($p=0.34$).

Dans l'ensemble, les taux hormonaux sont rétablis dans les normes, ce qui démontre l'efficacité de l'intervention chirurgicale. Il est connu que, chez les hommes acromégales, leurs tumeurs sont fréquemment plus volumineux, et responsables de signe de compression locale (céphalées, troubles visuels), c'est pourquoi ils se plaignent parfois de diminution de leur libido, d'impuissance d'une stéilité plus une galactorrhée. Selon l'OMS, un adénome hypophysaire peut ne pas être totalement guéri par l'opération ou récidiver. Ceci dépend de plusieurs paramètres : le type d'adénome, sa taille, ses caractéristiques de développement, l'importance du taux sanguin de l'hormone éventuellement sécrétée en excès, l'âge et le sexe. Lorsque les paramètres les plus favorables sur le plan pronostique sont réunis, les chances de succès de l'opération peuvent atteindre 90 à 95 %. À l'inverse ce pourcentage ne peut guère dépasser 20 % si plusieurs caractéristiques défavorables s'associent. Par ailleurs, une nouvelle opération peut, le cas échéant être discutée, bien que la première ait été un échec. Parfois, un traitement médical peut-être efficace pour empêcher un adénome de se développer à nouveau. Enfin, une radiothérapie pourra le cas échéant être envisagée.

III.6- Estimation de l'incidence moyenne de la fertilité au cours de l'acromégalie :

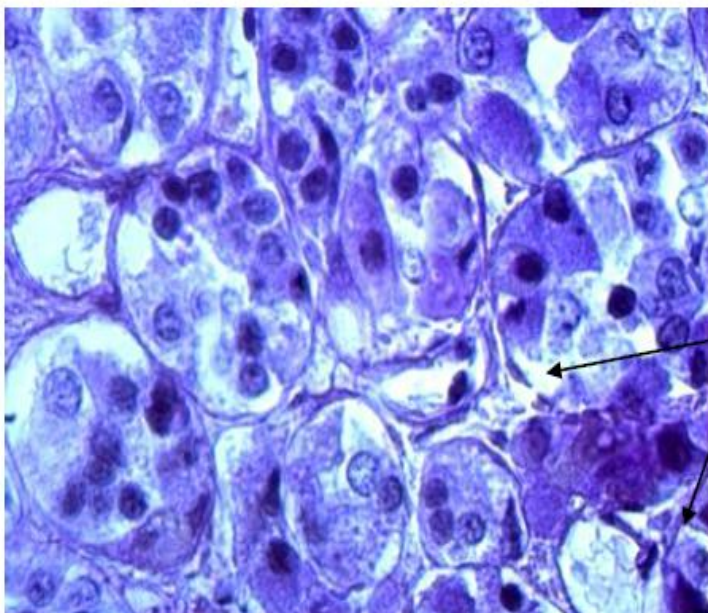
L'incidence moyenne est calculée comme suit :

Incidence moyenne = nombre de cas par an sur 15 ans /population moyenne.

Nous avons une population moyenne de 441 malades en 2007 et 463malades en 2008 recensé au sein du service d'endocrinologie de l'HCA.

Incidence moyenne = $2.33/452= 0.00516$ /million donc on une incidence de 5/100000.

Cette valeur d'incidence correspond à celle retrouvé dans la littérature. En effet, d'après **Schneider** collaborateurs (2008), l'acromégalie est une pathologie très rare sa prévalence se situe entre 40 et 70 cas/ million d'habitants et son incidence est de 3 à 4 cas/ million par an.

IV- Etude anatomopathologique**IV.1 Coloration Tétrachrome de Herlant :**

Agencement pseudovésiculaire des cellules glandulaires

Figure 35 : Histologie de l'adéomes somato-mammotropes chez le patient numéro 1 après coloration au Tétrachrome de HERLANT, 100X.

- Cette figure représente l'histologie de l'adénome somato-mammotropes chez le patient numéro 1 après coloration de Tétrachrome de HERLANT montrant de l'agencement pseudovisiculaires des cellules glandulaires.

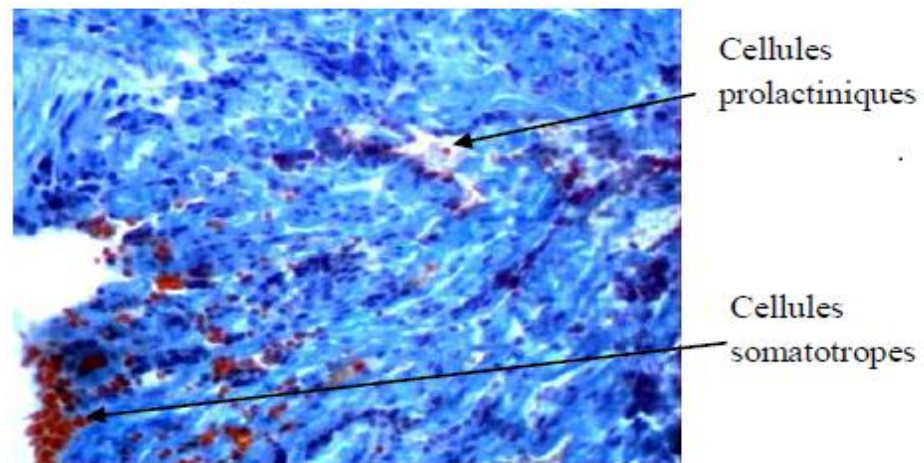


Figure 36 : Histologie de l'adénome somato-mammotrope chez le patient numéro 2 avec coloration au Tétrachrome de Herlant X40.

- Cette figure représente des granulations roses des cellules prolactiniques et granulations orangéophiles des cellules somatotropes.

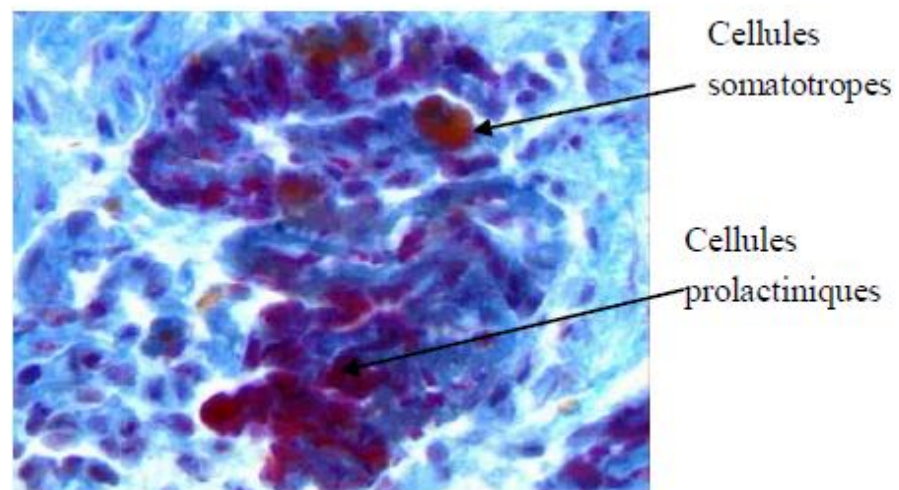


Figure 37 : Histologie de l'adénome somato-mammotrope chez le patient numéro 3 avec coloration au Tétrachrome de Herlant X100.

- Cette figure représente des granulations colorées en rose des cellules prolactiniques et granulations orangéophiles des cellules somatotropes

Les adénomes hypophysaires observés chez les trois patients sont de type somatotrope-mammotropes, le plus souvent granulaires (présence de plusieurs granules de sécrétion d'hormone de croissance, associée à des granules de sécrétions de la prolactine. Nos résultats

démontrent aussi une différence d'architecture entre les cellules prolactiniques et les cellules somatotropes.

Selon **Trouillas** collaborateurs (2007), la première approche dans l'étude des pathologies hypophysaires reste l'examen histologique de routine qui a longtemps été tributaire des techniques de coloration. Le Tétrachrome de Herlant modifié par Racadot a été la première de ces techniques à permettre de différencier, de façon fiable et reproductible, trois types cellulaires principaux : grains érythrocytophiles des cellules à prolactine, grains orangéophiles des cellules somatotropes, et grains basophiles des cellules corticotropes. Cette coloration a avantageusement été remplacée par les techniques d'immunohistochimie. Néanmoins, un examen histologique de routine à l'Hémalun-éosine reste indispensable car il permet d'orienter le diagnostic (**Kujas, 2007**).

Conclusion

Notre étude portant sur l'incidence de l'infertilité chez des patients acromégales du service d'endocrinologie de l'HCA, avait pour but d'aborder l'aspect épidémiologique, clinique et les complications de cette maladie, afin de déterminer ses causes, et évaluer son incidence.

Le travail réalisé dans le cadre de ce mémoire a comporté une double étude : rétrospective et prospective, sur les adénomes somatotropes. Dans la première partie, nous avons constaté la présence d'un nombre maximum de 4 cas pendant l'année 2014-2015, avec une incidence de 5/100000 habitants en 2008. Aussi, la tranche d'âge la plus touchée se trouve entre 30 et 39ans, avec une majorité de patients de sexe masculin.

L'analyse des paramètres cliniques a montré une présence importante de macro-adénome, avec des signes d'infertilité qui diffèrent selon le sexe. Il est constaté, chez les patientes atteintes d'acromégalie, la présence d'aménorrhée (28.57%), et une diminution de la libido avec galactorrhée (21.42% chacun). Pour les patients hommes, les signes les plus observés sont la perte de libido (38.09%), une impuissance, et une diminution de la pilosité (19.04% chacun).

Les taux hormonaux gonadiques (œstradiol et testostérone) gonadotrophiques (FSH et LH) sont en majorité en dessous des normes requises ; alors que la GH, l'IGF-1 et la PRL sont vues à la hausse, indépendamment du sexe et de la taille des tumeurs. L'ACTH et le cortisol restent dans les normes, alors que la TSH et le facteur FT4 diminuent fortement indépendamment du sexe et de la taille des tumeurs. L'étude de corrélation nous a permis de confirmer les résultats par rapport aux paramètres hormonaux.

Nos résultats confirment le fait que la fertilité des patients atteints d'acromégalie est souvent réduite, en raison du retentissement de la tumeur hypophysaire sur l'axe gonadotrope dont le bilan gonadotrope est perturbé dans tous les cas, associé à une hyperprolacténime chez la moitié des patients. Cette hormone, dans le surplus, contribue aux problèmes menstruels chez les femmes, et au déficit de testostérone et le dysfonctionnement sexuel chez les hommes.

L'intervention chirurgicale a permis de rétablir les taux hormonaux à des niveaux acceptables, permettant de revenir à l'état plus ou moins fertile. Il constitue le *moyen* le plus rapide pour réduire le taux d'hormone de croissance, surtout dans les cas d'inefficacité de traitement médicamenteux par les analogues de la somatostatine.

Nous nous sommes intéressés aux techniques anatomopathologiques, qui nous a permis de préciser le type cellulaire chez les trois patients. En effet, nous avons pu déterminer la présence d'adénomes somato-mammotropes chez les trois cas identifiés.

En perspective, pour prévenir le risque d'acromégalie et ses complications et pour la prise en charge rapide après l'apparition des perturbations endocrinienne, le diagnostic doit donc être posé le plus rapidement possible. L'analyse des correspondances multiples (ACM), basée sur les mesures de plusieurs variables à 2 ou plusieurs modalités, peut nous permettre de mettre en évidence les associations, à travers un seul graphique, un grand nombre de variables

et leurs corrélations à travers les correspondances observées. Par ailleurs, l'utilisation d'autres techniques plus « spécialisées » telles que le Tétrachrome d'Herlant au bleu d'Alizarine acide donne de meilleurs résultats par rapport aux colorations d'Hémalun-éosine et d'Hématoxyline- phloxine-safran et permettrait d'apprécier l'organisation histologique générale normale et pathologique de l'hypophyse.

Références Bibliographiques

- **Acad S, RASIO E., BEAUREGARD H., HARDY J. and SOMMA M. (2003).** Recurrence of hyperprolactinomia after selective transsphenoidal adenectomy in women with prolactinoma. *N. Engl. J Med.*, 309:280-283.
- **Albarelo-Loy ESPOSITO V., BULTRINI A., FERRETI E., SANTORO A., FATICANTI SCUCCHI L., GULINO A. and CANTORE G. (2002).** L'hypophysite, une complication auto-immune du traitement par Ipililumab (anticorps anti-CTLA-4) A critical reappraisal of MIB-1 labelling index significance in a large series of pituitary tumours: secreting versus non secreting adenomas. *Endocr. Relat. Cancer.*, **9** :103-113.
- **ASA S. L. EZZAT S., (2002).** The pathogenesis of pituitary tumors. *Nature Reviews Cancer* 836-849
- **ASA S. and EZZAT S., (1998).** The Cytogenesis and Pathogenesis of Pituitary Adenomas . *Endocrine Reviews*, 19 (6): 798-827.
- **Asa T , 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 *J Clin Endocrinol Metab* ; 82 : 2102-210
- **Asa S.L., Kovacs K. (1983).** Histological classification of pituitary disease *Clin Endocrinol Metab*; 12 : 567-596E.
- **Barrande B, Borges-Martins L., Espinoza C., Daly A., Betea D., Valdes-Socin H., et al. (2005).** Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs *Eur J Endocrinol* ; 152 : 61-66
- **Beckers B , and DONCKIER J.E.(2001).** Practical Classification of Prolactinomas for Clinical Use. *J. Clini. Endocrinol. & Metabol.*, 86 (4):1838
- **Beckers B , and RANDALL RV. (1986).** Pathology of invasive pituitary tumours with special reference to functional classification. *J. Neurosurgery.*, 65:733-744.
- **Benedetti Fabrizio , Helen S. Mayberg, Tor D. Wager, Christian S. Stohler4, and Jon-Kar Zubieta, (2005).** Neurobiological Mechanisms of the Placebo Effect *The Journal of Neuroscience*, 25(45): 10390-10402; doi: 10.1523/JNEUROSCI.3458-05.2006

- **Biermasz .R . R., Baldelli R., Pivonello R., Grottoli S., Bocca L., Gasco V., et al. (2003).** Lanreotide 60mg, a new long-acting formulation: effectiveness in the chronic treatment of acromegaly *J Clin Endocrinol Metab* ; 88 : 5258-5265
- **Blondel A, Abraham B , Drubin L , Yarrow P , et al ., (2006) .** Fluorescent Proteins *int* ; 63 :200-203
- **Blondel B., Supernant K., Du Mazaubrun C., Bréart G. (2006).** Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003: results from the National Perinatal Surveys *J Gynecol Obstet Biol Reprod* ; 35 : 373-387
- **Bouchard .P, (2012).** La délinquance sexuelle des mineurs. Approches cliniques, Sous la direction de M. Tardif, M. Jacob, R. Quenneville, J. Proulx. Les Presses de l'Université de Montréal. (p. 25-58).
- **Braissier P, Davies DL., McLaren EH., Teasdale GM., (1994).** -Ten year follow up of microprolactinoma treated by transsphenoidal surgery.*BMJ.* 309: 1409-1410.
- **Brue .E , (2006).** Learning Group Leadership: An Experiential Approach *P* 181:182
- **Brue.E, (1999).** killicorn C.J., Howell S.J., et al. Influences on quality of life in GH deficient adults and their effect on response to treatment *Clin Endocrinol* ; 51 : 565-573
- **Caron FY. Benhamou, F. Mechai, M. PestelCaron, L. Favennec, I. Gueit, P. (2012).** Abboud, Médecine et maladies infectieuses Volume 34, numéro S1 page 151
- **CARON PH . (2009) a.** Adénomes hypophysaires non fonctionnels et gonadotropes. *La Presse Médicale*, 38 (1):103-106.*ncer*, 2: -836–849
- **Chanson.P , T cuny , (2013).** Annales d'Endocrinologie , Volume 74, numéro S1 pages 3-12.
- **Chanson.P, (2008).**Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas *Endocrinol Metab Clin North Am*; 37 : 151-171xi.
- **Chanson P., Salenave S. (2008).** Acromegaly *Orphanet J Rare Dis* ; 3 : 17
- **CHARPENTIER G., DE PLUNKETT T., JEDYNAK P., PEILLON F., LE GENTIL P., RACADOT J., VISOT A. and DEROME P. (1985).** Surgical treatment of prolactinomas : short and long-term results, pronostic factors. *Horm. Res.*, 22 :222-227.
- **Charrara .O ,S. Nathanson, B. Pangon, F. Stambouli, M. Bellaïche, P. Foucaud (2007)** What are the markers of aggressiveness in prolactinomas ? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics. *Eur. Endocrinol.*, 156 :143-153.

- **Christy A, Nathans C, Squinto H, (2013)** Phospholipids and Signal Transmission P 414-415
- **Colao .A HENNEN G. (2003).** L'hypophyse antérieure. In Endocrinologie. *Eds De Boeck Université Bruxelles* : 200-225pp
- **DANIEL L., TROUILLAS J., RENAUD W., CHEVALLIER P., GOUVERNET J., ROUGON G. and FIGARELLA-BRANGER D. (2000).** Polysialylated-neural-cell adhesion molecule expression in rat pituitary transplantable tumors (spontaneous mammotropic transplantable tumor in Wistar-Furth rats) is related to growth rate and malignancy. *Cancer Res.*, **60**:80-85.
- **Demura A, DELGRANGE E. and DONCKIER J.E. (2001).** Practical Classification of Prolactinomas for Clinical Use. *J. Clini. Endocrinol. & Metabol.*, **86** (4):1838
- **Dessars B. & Cochaux P.(1999).** Génétique de la stérilité masculine. *Rev Méd Brux* ; **20** : A457-62. 13. Santé reproductive – fertilité.
- **Dessars B , Barnhill G , Pettersen M, Morandini R . (2000),** Molecular Biology of Cancer **40**:842-849
- **Frankenne . F, C.Bisson , JF Blanc 'C Bisson, (2001).** Gastroentérologie Clinique et Biologique Vol 25, N° 6-7 - p. 640.
- **Gaillard, (2011).** Ichnotaxonomy and ichnospecies *comptes Rendus Palevol* Volume 10, numéro 2-3pages 209-218.
- **GARAUD J.C. AND ROUSSEL G. (2007).** Immunohistochimie en microscopie photonique et électronique : Théorie et pratique, *IHC.odt.*:182.
- **Gérard Y , H. Melliez, Y. Mouton, Y. (2006).** Yazdanpanah , *Revue Neurologique* Vol 162, N° 1 janvier pp. 62-70 Doi : RN-01-2006-162-1-0035-3787-101019-200509181
- **Giustina A , Lamberts SW, Uitterlinden P, Del Pozo E. (2000)** SMS 201-995 induces a continuous decline in circulating growth hormone and somatomedin-C levels during therapy of acromegalic patients for over two years. *J Clin Endocrinol Metab*, **65**: 703-710.
- **Herbinet P.,Musielak-Zanetti C., Chabi N., Cortet B., Cotten A. (2005).** Endocrinopathies Imagerie musculosquelettique : pathologies générales Paris: Elsevier-Masson. 139-169

- **Harman .P , P. Tran Ba Huy , J.-F. Papon, (2009)** , Annales Françaises d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale Volume 126, numéro 2 pages 82-93 (avril 2009)
-
- **HermanT , Verhelst J., Abs R., Maiter D., Van den Bruel A., Vandeweghe M., Velkeniers B., et al. (1999).** Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients *J Clin Endocrinol Metab*; 84 : 2518-2522
- **Herrmann D.W., HAKIM F., BILLER B.M., DE LA MONTE S., ZERVAS N.T. and KLIBANSKI A. (2003).** Significance of proliferating cell nuclear antigen index in predicting pituitary adenoma recurrence. *J. Neurosurg.* , **78**: 753-761.
- **Holdway H, Lecop C, Filiponi A, (2013).** Le Gigantisme : les résultats d'une étude clinique et génétique internationale, Annales d'Endocrinologie Volume 74, numéro 4 pages 260-261.
- **Holdway A, and STRATAKIS C.A. (2008).** Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN1, Carney complex, McCune-Albright syndrome, familial acromegaly and genetic defects in sporadic tumors. *Rev. Endor. Metab. Desord.*, **9** :1-11
- **Horusitzky .A , Colson F, Tebib J, Noel E, Daumont A, Dellinger E, (2001).** Les arthrites et les synovites chroniques de la sarcoïdose de l'adulte. à propos de deux nouvelles observations. *Rev Rhum Mal Osteoartic*; 58 : 287-290
- **Kirschner L.A., LEINUNG M.C., SCHEITHAUER B.W., BERGSTRALH E.J., LAWS ERJR., GROOVER R.V., KOVACS K., HORVATH E. and ZIMMERMAN D. (2000).** Pituitary adenomas in childhood and adolescence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 79 :1135-1140.
- **Klinefelter Bogensen A., Juul S., Hojbjerg Gravholt C. (1994).** Prenatal and post natal prevalence of syndrome: a Winters S.J. Endocrine evaluation of testicular function *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* ; 23 : 709-723
- **KREUTZER J., BUSLEI R., WALLASCHFSKI H., HOFMANN B., NIMSKY C., FAHLBUSCH R. and BUCHFELDER M. (2008).** Operative treatment of prolactinomas : indications and results in a current consecutive series of 212patients. *Eur. J. Endocrinol.*, 158
- **KUJAS M. (2007).** Histologie et cytology des adénomes hypophysaire. *Encycl. Med. Chir.*, 10-017-C-10:1-17.
- **Léger JM, Caudie C , Petiot P, (2010).** peripheral neuropathy associated with IGM monoclonal gamopathy 2010 ; 21 :55-62

- **MELMED S. (2006).** 2004 World Health Organization Classification of pituitary tumors What is new?.*Acta. Neuropathol.*, 111 (1):78-79.
- **MELMED S. and KLEINBERG D. (2002).** Anterior Pituitary. In Williams Textbook of Endocrinology , Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S., Williams R.H., Wilson J.D. , Foster D.W., eds, *Saunders Philadelphia* , p :177-279.
- **Merck Serono, (2008).** Les traitements des troubles de la *fertilité*
- **Meschede .B , GROSSMAN A. (2007).**Treatment of advanced neuroendocrine tumors with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocrine-Related Cancer*, **12**:683-699.
- **Molich G., Woodmansee W.W., Ramkissoon S., Amadio J., Nose V., Laws E.R. (2011).** Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications *J Neurosurg* ; 114 : 336-344
- **MOLITCH M.E., WOLPERT S.M., GOLDMAN J.A. and WOOD J.B. (1984).** Size,shape,and appearance of the normal female pituitary gland. *Am. J. Roentgenol.*, **143** :377-381.
- **Perraudin A, Drolet G, Dumont EC, Gosselin I, Kinkead R, Laforest S, Trottier JF (2003).** Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **25**: 729-74
- **Roux H, and WASS J.A., (2010).** Are markers of proliferation valuable in the histological assessment of pituitary tumours?. *Pituitary*, **1** (3-4):147-151.
- **ROW .H, and STRATAKIS C.A. (2008).** Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN1, Carney complex, McCune-Albright syndrome, familial acromegaly and genetic defects in sporadic tumors. *Rev. Endor. Metab. Desord.*, **9** :1-11
- **Sauder.P , F, Baud, (2007).** Facteurs pronostiques des intoxications aiguës par inhibiteurs calciques *Journal Europeen des urgences vol20 N1S* pp130.
- **Sauderet W., HORVATH E., KOVACS K., NOSÉ V., FARREL WE., LIYOD RV., WATSONRE. and LINDELL EP. (2004).** Prolactin producing adenoma.In chapter 1 : tumors of the pituitary. [éd.]Heitz PU, Eng C. DeLellis RA. Liyod RV.,World Health Organisation Classification of tumours-Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon :IARC Press :20-23
- **SAUTNER D. and SAEGER W. (1991).** Invasiveness of pituitary adenomas. *Pathol. Res. Pract.*, 187:632-636

- **SCHEITHAUER B.W., GAFFEY T.A, LIOYLD R.V., SEBO T.J., KOVACS K., HORVATH E., YAPICIER O., YOUNG W.F. JR., MEYER F.B., KUROKI T., RIEHLE D.L. and LAWS E.R. JR. (2006).** Pathology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurg.*, 59 (2):341-353.
- **Schneider V, C. Amiel, Biologie médicale (2011) [90-55-0145] Doi : 10.1016/S0000-0000(11)52481-7**
- **Trouillas J., Roy P., Sturm N., Dantony E., Cortet- Rudelli C., Viennet G., et al. (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 Neuropathol* ; 126 : 123-135
- **Trouillas J., Labat- Moleur F., Sturm N., Kujas M., Heymann M.F., Figarella-Branger D., et al. (2008).** Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case- control study in a series of 77 patients versus 2509 non- MEN1 patients *Am J Surg Pathol* ; 32 : 534-543
- **TROUILLAS J., CATALA M. et GIROD C. (2007).** Anatomie et histology de l'hypophyse humaine, *Encycl. Med. Chir.*; 10-017-B-10:1-16.
- **TROUILLAS J. et AUGER C. (2007).** Immunocytochimie des glandes endocrines, *Traité d'endocrinologie*, Chanson P. et Young J., Flammarion, 10:79-84.
- **TROUILLAS J., DANIEL L., GUIRARD MP., TONG S., GOVERNET J., JOUANNEAU E., JAN M., PERRIN G., FISCHER G., TABARIN A., ROUGON G. and FIGARELLA-BRANGER D. (2003).** Polysialylated neural cell adhesion molecules expressed in human pituitary and related to extrasellar invasion. *J. Neurosurg.* , 98: 1084-1093.
- **TROUILLAS J. et GIROD C. (1994).** Adénome hypophysaire : Histologie et cytologie , *Encycl. Med. Chir.*; 10-023-A-10:1-14.
- **Turek A. BILLER B.M., (2012).** *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 40, numéro 12 pages 787-796
- **Warnet . P, HEANEY A.P., NAKASHIMA M., PREZANT T.R., BRONSTEIN M.D. and MELMED S. (1999).** Pituitary Tumor Transforming Gene (PTTG) Expression in Pituitary Adenomas .*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84 (2): 761-767.
- **Wernet N , HSU D.W., HAKIM F., BILLER B.M., DE LA MONTE S., ZERVAS N.T. and KLIBANSKI A. (1993).** Significance of proliferating cell nuclear antigen index in predicting pituitary adenoma recurrence. *J. Neurosurg.* , 78 : 753-761.

- **Whorton B, MacKinnon P , Hansen S, (2007).** Journal of Cell Science N 35 p85
- **Winters .A, Richard A. McPherson,Matthew R.** Pincus Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods P
- **Yong .V, Bevan J.S. (2013).** Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly J Clin Endocrinol Metab; 90 (3) : 1856-1863
- **Young J, (2000).** Hypogonadismes hypogonadotrophiques chez l'homme. Encycl Méd Chir(Elsevier, SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-027-D-10.
- **Zech Wolfgang , (2002)** Biology and Fertility of Soils , Crop and Soil Sciences 10 :822-37
- **ZHANG X., HORWITZ G.A., HEANEY A.P., NAKASHIMA M., PREZANT T.R., BRONSTEIN M.D. and MELMED S. (1999).** Pituitary Tumor Transforming Gene (PTTG) Expression in Pituitary Adenomas .The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 84 (2): 761-767.

ANNEXES

Annexe 1

Tableau VII : Répartition des cas d'acromégalie selon les années

| Les années | Nombre de cas | Pourcentage % |
|-------------|---------------|---------------|
| [2000-2001] | 2 | 6% |
| [2001-2002] | 2 | 6% |
| [2002-2003] | 1 | 3% |
| [2003-2004] | 2 | 5% |
| [2004-2005] | 1 | 3% |
| [2005-2006] | 1 | 3% |
| [2006-2007] | 2 | 6% |
| [2007-2008] | 2 | 6% |
| [2008-2009] | 4 | 11% |
| [2009-2010] | 2 | 6% |
| [2010-2011] | 1 | 3% |
| [2011-2012] | 3 | 9% |
| [2012-2013] | 3 | 9% |
| [2013-2014] | 4 | 11% |
| [2014-2015] | 5 | 13% |
| Total | 35 | 100% |

Tableau VIII : Répartition des patients selon la tranche d'âge

| Groupes d'âge | Effectifs | Pourcentages |
|---------------|-----------|--------------|
| [20-29] | 11 | 31.4 % |
| [30-39] | 13 | 65.7% |
| [40-49] | 1 | 2.9 % |
| Total | 35 | 100.0% |

Annexe 1

Tableau IX : répartition des patients selon la tranche d'âge et la taille de la tumeur

| Groupes d'age | microadénome | macroadénome |
|----------------------|---------------------|---------------------|
| [20-29] | 2 | 10 |
| [30-39] | 4 | 18 |
| [40-49] | 0 | 1 |
| Total | 6 | 29 |

Tableau X : Répartitions des patients selon les antécédents

| | | Effectifs | Pourcentage |
|-------------|------------------|------------------|--------------------|
| Antécédents | sans antécédents | 5 | 14,28% |
| | cardiopathie | 6 | 17,14% |
| | HTA | 10 | 28,57% |
| | HTA, diabète | 5 | 14,28% |
| | ostéoporose | 9 | 25,71% |
| Total | | 35 | 100 |

Tableau XI : Répartition des malades selon le type de l'adénome

| Type d'adénome | Effectifs | pourcentage |
|-----------------------|------------------|--------------------|
| Micro-adénome | 6 | 17.1% |
| Macro-adénome | 29 | 82.9% |
| Total | 35 | 100% |

Annexe 1

Tableau XII : signes cliniques chez les femmes atteintes d'acromégalie

| Signe clinique | Nombre de cas | pourcentages |
|-------------------------------|---------------|--------------|
| Aménorrhée | 4 | 28.57 % |
| Baisse de la libido | 3 | 21.42 % |
| Galactorrhée | 3 | 21.42 % |
| Ménopause prématurée | 2 | 14.28 % |
| Hypogonadisme hypogonadotrope | 2 | 14.28 % |
| Total | 14 | 100% |

Tableau XIII : signes cliniques chez les hommes atteints d'acromégalie

| Signes cliniques | Nombres de cas | pourcentages |
|---|----------------|--------------|
| Volume testiculaires (bas) | 3 | 14.28% |
| Perte de la libido | 8 | 38.09% |
| impuissance | 4 | 19.04% |
| Diminution de la pilosité (fréquences des rasages) | 4 | 19.04% |
| Gynécomastie | 2 | 9.52% |
| Total | 21 | 100% |

Annexe 1

Tableau XIV : taux d'hormones des patients en fonction de la taille de l'adénome.

| Taille de l'adénome Hypophysaire | | GH(ng/ml) | IGF-1(ng/ml) | FSH(UI/L) | LH(UI/L) | PRL(ng/ml) | TESTO(nmol/l) | oestradiol(ng/l) | ACTH(pg/ml) | TSH(mIU/L) | FT4(nmol/l) | OL(nmol/l) |
|----------------------------------|------------|-----------|--------------|-----------|----------|------------|---------------|------------------|-------------|------------|-------------|------------|
| Micro≤10mm | Moyenne | 26,7500 | 869,6667 | 3,00 | 1,50 | 228,83 | 7,17 | 12,33 | 33,17 | ,83 | 60,00 | 339,67 |
| | Ecart-type | 8,61684 | 626,14045 | 3,225 | 1,225 | 412,796 | 3,656 | 14,922 | 18,313 | ,983 | 53,265 | 141,938 |
| Macro≥10mm | Moyenne | 61,6667 | 926,4828 | 2,41 | 1,66 | 100,41 | 4,97 | 7,79 | 22,72 | 1,28 | 59,52 | 347,03 |
| | Ecart-type | 44,06597 | 507,26167 | 2,163 | 1,471 | 192,879 | 3,407 | 12,440 | 14,663 | 3,712 | 49,548 | 160,777 |

Tableau XV : résultats des différents dosages hormonaux avant et après le traitement de l'acromégalie chez les femmes

| Femme | GH(ng/ml) | IGF-1(ng/ml) | FSH(UI/L) | LH(UI/L) | PRL(ng/ml) | TESTO(nmol/l) | oestradiol(ng/l) | ACTH(pg/ml) | TSH(mIU/L) | FT4(nmol/l) | CORTISOL(nmol/l) |
|-----------------|-----------|--------------|-----------|----------|------------|---------------|------------------|-------------|------------|-------------|------------------|
| AVANT (moyenne) | 64,88 | 1056,50 | 2,29 | 1,64 | 165,21 | 4,57 | 21,43 | 24,14 | 0,71 | 53,07 | 359,71 |
| ecart-type | 50,79774 | 498,16027 | 2,463 | 1,598 | 330,304 | 2,623 | 11,407 | 20,728 | 0,825 | 56,082 | 129,463 |
| Après(moyenne) | 28,29 | 600,14 | 4,41 | 2,00 | 90,00 | 4,78 | 25,07 | 19,86 | 1,25 | 46,36 | 367,00 |
| ecart-type | 20,63648 | 321,624 | 3,59038 | 1,881 | 239,394 | 2,70956 | 11,7176 | 13,73293 | 0,84863 | 40,61566 | 174,2624 |

Tableau XVI : résultats des différents dosages hormonaux avant et après le traitement de l'acromégalie chez l'homme

| Homme | GH(ng/ml) | IGF-12(ng/ml) | FSH2(UI/L) | LH2(UI/L) | PRL2(ng/ml) | TESTO2(nmol/l) | ACTH2(pg/ml) | TSH2(mIU/l) | FT42(nmol/l) | CORTISOL2(nmol/l) |
|-----------------|-----------|---------------|------------|-----------|-------------|----------------|--------------|-------------|--------------|-------------------|
| Avant (moyenne) | 46,64 | 823,57 | 2,67 | 1,62 | 93,90 | 5,86 | 24,76 | 1,52 | 63,95 | 336,48 |
| ecart-type | 34,13875 | 524,36796 | 2,288 | 1,322 | 160,411 | 3,953 | 11,51 | 4,343 | 45,303 | 173,544 |
| Après(moyenne) | 31,89 | 725,38 | 4,18 | 2,05 | 26,00 | 7,27 | 17,57 | 1,55 | 49,86 | 337,48 |
| ecart-type | 19,46675 | 950,293 | 3,90503 | 1,627 | 228,527 | 5,48454 | 11,80496 | 4,23794 | 42,92003 | 179,40001 |

Annexe 2

Tableau XVII : Matériel non biologique

| Appareillage | Matériel et verreries | Réactifs |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Plaque chauffante - Circulateur - microtome - Etuve - Appareil d'inclusion - Compteur« Automatic Gamma Counter 2470 -centrifugeuse -automate ELYCSYC 2010 | <ul style="list-style-type: none"> - tubes secs - des portoirs - des micropipettes (25µL, 200µL, 500µL) - bain marie - agitateur« Stuart » - aspirateur - des gants - Lames d'étalement - Lames silanisées - Une pince - panier de lames - Cassettes | <ul style="list-style-type: none"> - Formol à 10% - Alcool à 80, 90 et 100% - Xylène - Eau distillée et eau de robinet - Paraffine - Hématoxyline - Eosine - Eukitt |



Figure 38 : Circulateur (Leica TP 10 20)

Annexe 2



Figure 39 : Appareil d'inclusion



Figure 40 : Microtomie

Annexe 2

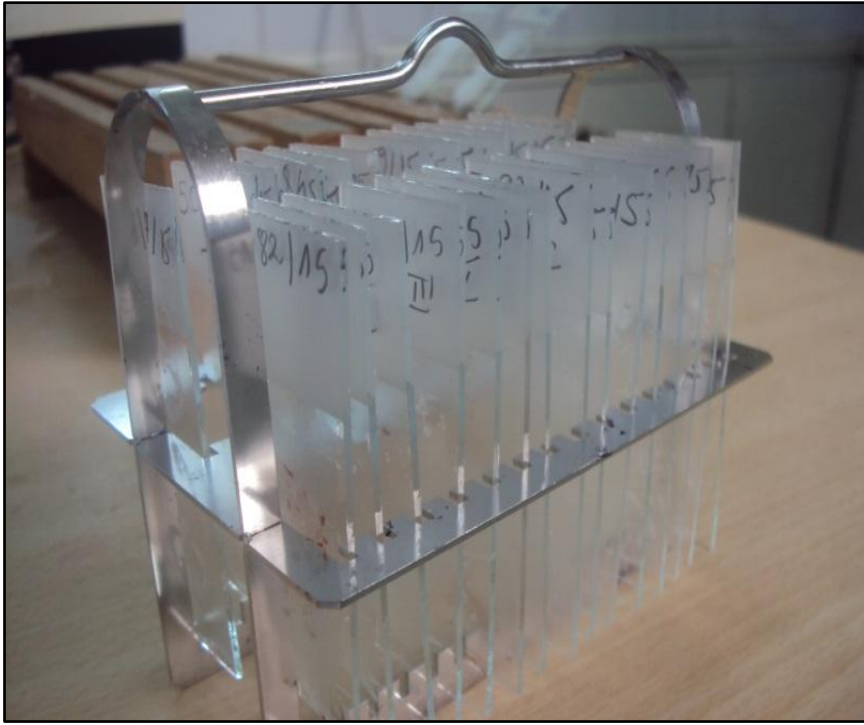


Figure 41 : Panier des lames

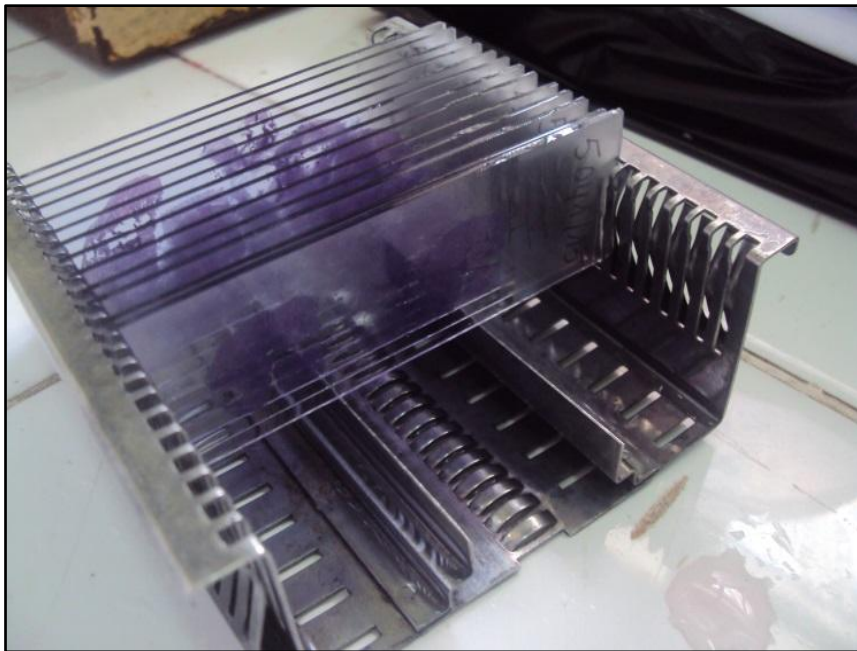


Figure 42 : lames colorées

Annexe 2



Figure 43 : Montage

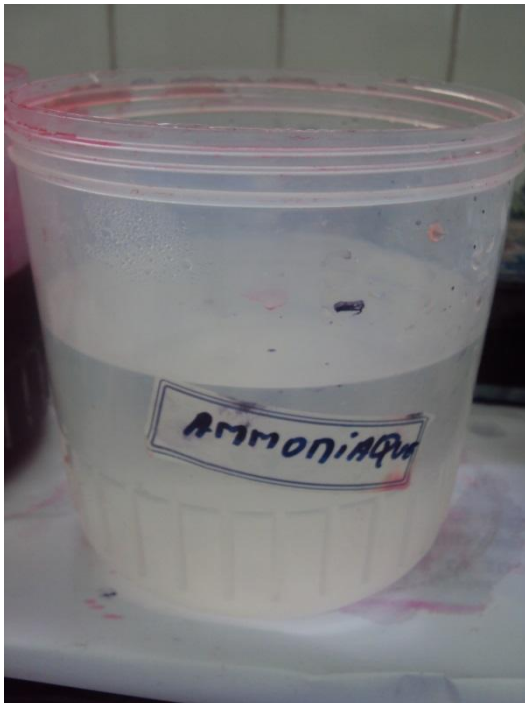
Annexe 3



Cassettes



Lames d'étalement



Eau d'ammoniaque



Eosine



Hémalin

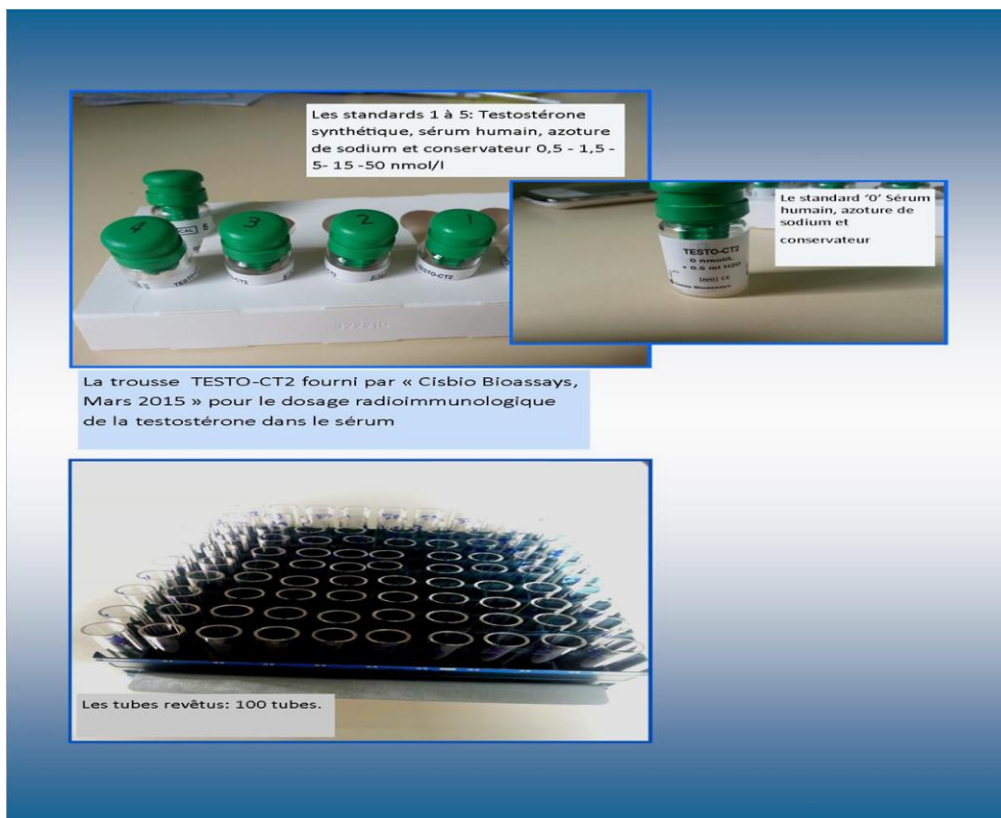
Annexe 3



Micropipette



Panier de lames



Trousse Testo-CT2

Annexe 3



Tube d'analyse



Agitateur

Annexe 3



Bain marie



Automate Elecsys 2010

Annexe 3



Centrifugeuse