

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة البليدة 1

Université Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie des Population et des Organismes

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master en :

Reproduction animale

Thème

**Etude rétrospective et prospective de l'impact des adénomes somatotropes
sur la fertilité chez les patients atteints d'acromégalie suivis au niveau de
l'Hôpital de Douéra**

Soutenu par :

BAHRIA Soumia

SAAD Fatiha

Devant le Jury :

Mlle ZATRA Y

Maître assistante A

U.S.D. Blida

Présidente

Mme DJAZOULI F/Z

Maître de conférences A

U.S.D. Blida

Examinatrice

Mlle SAYAD M

Maître de conférences B

U.S.D. Blida

Promotrice

Le 29 /09 /2016

Remerciements

Je remercie en premier lieu, **Dieu le tout puissant, le miséricordieux** de nous avoir illuminé et ouvert les portes du savoir et de m'avoir donné la force, le courage et la volonté pour surmonter les épreuves que j'ai rencontrées tout le long de la réalisation de ce mémoire.

En préambule à ce manuscrit de mémoire, on tiens à remercier sincèrement l'ensemble des personnes ayant permis sa réalisation, on ai exprime nos profondes gratitude à :

On exprime toute notre gratitude à notre promotrice Mme **SAYAD.M**, Maître de Conférences au Département de Biologie des Populations et des Organismes de la Faculté SNV de l'Université de Blida , pour son effort fourni, les conseils prodigués, leurs patiences et leurs persévérances dans le suivi de ce projet, qui n'aurait pas vu le jour sans leurs encouragements, leurs patiences et leurs grandes confiances en nos capacités intellectuels.

Monsieur le Professeur **Belarbi**, Madame le Docteur **Yousfi Y**, et à toute son équipe du service d'anatomopathologie a l'hôpital de Douéra, de nous avoir fait l'honneur de nous accueillir et de diriger la partie pratique de ce mémoire.

Monsieur le Professeur **Azougue** du service d'endocrinologie à l'hôpital de Beb El Oued. Pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail, pour votre disponibilité, vos conseils et votre aide qui ont permis son aboutissement. Veuillez trouver ici l'expression de notre immense gratitude.

On remercie **Mme ZATRA Y**. D'avoir accepté de présider le jury de ma soutenance.

On remercie **Mme DJAZOULI F/Z**. d'avoir accepté d'examiner mon travail.

J'adresse mes remerciements à :

Tous les étudiants de mon promotion pour la bonne ambiance, les conseils et les encouragements.

Monsieur **Bessaad Amine**.

Pour votre confiance, d'avoir accepté un jour de nous donner une chance pour nous mettre sur les rails, votre patience au jour le jour et votre pédagogie.

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

Toutes les personnes qui ont quelque chose à voir de près ou de loin avec ce travail.

Remerciement

J'adresse en premier lieu ma reconnaissance a mon Dieu tout puissant, de me donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce travail.

Je tiens a exprimé tout ma gratitude et mes remerciements au membre de jury qui ont bien voulu m'honoré de leur présence.

Je teins a remercie Melle SAYAD M d'être accepté de nous encadré ce travail.

Je tiens a remercie notre jury Melle ZATRA Y maître assistante et Madame Djazouli F/Z maître de conférence pour avoir accepté d'évalué notre travail.

Je n'oublie pas de dire un grand merci à mon professeur respectueux Mr Bessad Amine à leur aide, encouragement et leur disponibilité.

A mes chers parents

Aucun mot, aucune expression aucun remerciement ne saurait exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour tout ce que vous m'avez offert, pour tout ce que vous avez enduré pour que je puisse être là où je suis maintenant.

A la source de fierté qui a laisser un vide terrible mon chère père Fateh, je prie Dieu pour qu'il accepte dans ces paradis éternels.

A mon beau père

Tu m'as offert la paix le soutien et la tendresse dont j'avais besoin tout au long de ce travail. Tu as partagé avec moi les hauts et les bas sans jamais se lasser.

A ma belle mère

Grâce à vos prières j'ai pu surmonter tous les obstacles. Votre présence à mes côtés était pour moi source de courage et de confiance.

A mon marié

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre encouragement et affection. Je ne saurais oublier le soutien dont vous m'avez doté. Que Dieu vous accorde joie, santé et bonheur

A mon frère billé

*Aucune expression ne saurait témoigner de l'amour que je te porte
Puisse Dieu te procurer bonheur et réussite*

A toute mes frères et sœurs et beaux frères

Votre aide et votre attachement familial resteront la lumière qui éclairera mon chemin. Je ne vous remercierais jamais assez pour ce que vous faites pour moi ainsi que pour notre famille. Que ce travail soit le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueuses. Merci pour tous vos efforts et vos sacrifices afin de me soutenir dans mes études.

A toute mes chères amies

Vous êtes pour moi plus que des amis! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la vie.

Dans l'impossibilité de citer tous les noms, mes sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils et leurs compétences la réalisation de ce mémoire.

Soumia

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. Son tableau clinique est marqué par les effets somatiques et métaboliques périphériques relatifs à la concentration accrue de la GH/IGF-1, par les complications locales de l'adénome hypophysaire et par les déficits hormonaux pouvant induire une infertilité du couple. Nous avons donc recherché l'impact des adénomes somatotropes sur la fertilité chez 40 patients acromégales suivis au niveau du service d'endocrinologie et de neurochirurgie de l'hôpital « Mohamed Lamine DEBAGHINE » de Bab El Oued. Nous avons abordé l'aspect épidémiologique, clinique ainsi que les complications de la maladie afin de déterminer l'étiologie de cette maladie. Nous avons effectué une double 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) suivi d'une étude anatomo-pathologique des adénomes hypophysaire de cinq patients ayant subi une ablation de la tumeur, et ce au niveau du service d'anatomopathologie de l'hôpital « BOUNAËMA Djilali » de Douéra.

L'étude rétrospective a montré que les signes d'infertilité sont observés chez les femmes avec prédominance de galactorrhée et d'aménorrhée (21% et 17 % respectivement) alors que chez les hommes, il y a prédominance d'hypogonadisme hypogonadotrope, troubles érectiles et baisse de libido (25% et 10% respectivement). Les taux hormonaux viennent confirmer le diagnostic avec une baisse des hormones gonadiques (œstradiol et testostérone) et gonadotrophiques (FSH et LH). En revanche, les taux des autres hormones (GH, l'IGF-1 et la PRL) sont tous supérieur aux normes, et encore plus élevé chez les macro-adénomes par rapport aux micro-adénomes indépendamment du sexe. La neurochirurgie a permis de rétablir ces taux et de revenir ainsi à des valeurs proches des normes. L'étude anatomo-pathologique nous a permis d'identifier la présence d'adénome somatotrope avec un marquage positive de la GH. De plus, un adénome mixte a été observé avec un marquage positif à la GH et la prolactine.

Mots clés : Acromégalie, GH, infertilité, adénome somatotrope, hormones gonadiques, hormones gonadotrophiques, IGF-1, étude anatomo-pathologique.

Abstract

Acromegaly is a rare, usually in connection with a hypersecretion of growth hormone (GH) by the pituitary adenoma type growth hormone. His clinical picture was marked by peripheral somatic and metabolic effects related to increased concentration of GH / IGF-1, by local complications of pituitary adenoma and hormonal deficits can induce infertility of the couple. So we investigated the impact of fertility somatotropes adenomas in 40 acromegalic patients followed at the Endocrinology and Neurosurgery Hospital "Mohamed Lamine DEBAGHINE" Bab El Oued. We addressed the epidemiological aspect, clinic and complications of the disease to determine the etiology of this disease. We conducted a double retrospective study of records and a prospective study based on hormone assays (GH, IGF-1, PRL, LH, FSH, ACTH, TSH, FT4, estradiol and testosterone) followed by a pathological study pituitary adenomas five patients who underwent removal of the tumor, and at the pathology department of the hospital "Bounâama Djilali" Douéra.

The retrospective study showed that infertility signs are observed in women with predominance of galactorrhea and amenorrhea (21% and 17% respectively), whereas in men, there is a predominance of hypogonadotropic hypogonadism, erectile dysfunction and decreased libido (25% and 10% respectively). Hormone levels confirm the diagnosis with a decline in gonadal hormones (estradiol and testosterone) and gonadotropic (FSH and LH). However, the rates of other hormones (GH, IGF-1 and PRL) are higher standards, and even higher among the macro-adenomas compared to micro-adenomas regardless of gender. Neurosurgery has restored the rate of return and thus to values close to the standards. Pathological study allowed us to identify the presence of adenoma growth hormone with a positive marker of GH. In addition, a mixed adenoma has been observed with a positive labeled GH and prolactin.

Keywords: Acromegaly, GH, infertility, adenoma growth hormone, gonadal hormones, gonadotropic hormone, TSH, FT4, IGF-1, PRL, ACTH, cortisol, pathological study.

ملخص

ضخامة الأطراف هو مرض ناديرتبط عادة مع إفراط في إفراز هرمون النمو من قبل ورم حميد في الغدة النخامية.تتمثل الظواهر السريرية للمرض في الاتار الجسدية و التأثيرات الابضية المرتبطة بالتراكيز المرتفعة لـGH و IGF-1 من التعقيدات المحلية للورم في الغدة النخامية بالإضافة إلى نقص الهرمونات الذي قد يؤدي إلى عقم الزوجين.

لذلك بحثنا عن تأثير الأورام التي تفرز هرمون النمو على الخصوبة عند 40 شخص مصاب متابع في مصلحة أمراض الغدد الصماء وجراحة المخ والأعصاب بالمستشفى الجامعي "محمد لمين دباغين" بباب الواد. عالجنا الجانب الوبائي، ومضاعفات المرض لتحديد المسببات لهذا المرض. اجرينا دراسة مزدوجة دراسة سجلات بأثر رجعي ودراسة استطلاعية على أساس مستويات الهرمونات GH, IGF-1, PRL, LH, FSH, ACTH , TSH, FT4, œstradiol , تستوسترون و دراسة تشريحية لخمسة أورام مستأصلة في مصلحة التشريح الباطني بالمستشفى الجامعي "بونعامة جيلالي" بالدويرة .

أظهرت الدراسة الاستعادية وجود علامات العقم عند النساء مع هيمنة ثر اللين وانقطاع الطمث (21 بالمائة و 17 بالمائة على التوالي) في حين عند الرجال هناك هيمنة في قصور الهرمونات الجنسية و عدم القدرة على الانتصاب وانخفاض الرغبة الجنسية (25 بالمائة و 10 بالمائة على التوالي). مستويات هرمونات تؤكد التشخيص بانخفاض في هرمونات الغدد التناسلية(الاستروجين و التستوسترون) و هرموني (FSH et LH) ومع ذلك، فإن معدلات الهرمونات الأخرى كلها بمعايير مرتفعة و اعلى في الأورام الكبيرة مقارنة مع الأورام الصغيرة بغض النظر عن الجنس. أعادت الجراحة تراكيز الهرمونات (GH، PRL، IGF-1) الى مستويات قريبة من المعايير العادية.

سمحت لنا هذه الدراسة بتحديد نوع الورم مع تاثير في تواجد ايجابي لهرمون النمو ، وبالإضافة إلى ذلك، لوحظ ورم حميد مختلط مع تاثير ايجابي للهرموني النمو و البرولاكتين.

كلمات البحث: ضخامة النهايات، GH، العقم، هرمون النمو، الورم الحميد، هرمونات الغدد التناسلية ،هرمون موجهة للغدد التناسلية، TSH، FT4، IGF-1، برولاكتين ، ACTH، الكورتيزول و الدراسة النسيجية.

Table de matières

Introduction	1
Chapitre 1 : données bibliographiques	
I. Axe hypothalamo-hypophysaire.....	3
I.1 Régulation hormonal de la fonction de reproduction.....	4
I.2 Origine et organogenèse.....	4
I.3 Anatomie et physiologie de l'hypophyse.....	5
I.4 Histologie.....	6
I.5 Anomalie de l'hypophyse.....	8
I.6 Les adénomes hypophysaires.....	8
I.7 Classification des adénomes.....	8
I.7.1 Syndrome tumoral hypophysaire.....	8
I.7.1.1 Syndrome de masse.....	8
I.7.1.2 Endocrinienne.....	10
I.7.2 Système de gradation des tumeurs.....	11
I.7.3 Classification fonctionnel des adénomes hypophysaires.....	12
I.7.3.1 Les adénomes non sécrétant.....	12
I.7.3.2 Les adénomes sécrétant.....	13
I.8 Hormone de croissance GH.....	14
I.9 Facteurs de croissance.....	15
I.10 L'acromégalie.....	15
I.10.1 Epidémiologie.....	16
I.10.2 Physiopathologie.....	16
I.10.3 Origine de l'acromégalie.....	16
I.10.3.2 Syndromes génétique associé à une acromégalie.....	16

I.10.3.3 L'acromégalie peut être exceptionnellement d'origine extra-hypophysaire.	17
I.10.4 Tableau clinique.....	17
I.10.4.1 Syndrome dysmorphique.....	17
I.10.4.2 Signes fonctionnels.....	18
I.10.5 Complications de l'acromégalie.....	19
I.10.6 Diagnostic d'acromégalie.....	19
I.10.6.1 Mesure de la concentration d'hormone de croissance.....	19
I.10.6.2 Examens radiologiques.....	20
I.10.7 Acromégalie et fertilité.....	21
I.10.7.1 Acromégalie et fertilité féminine.....	21
I.10.7.2 Acromégalie et grossesse.....	22
I.10.7.3 Acromégalie et fertilité masculine.....	23
I.10.8 Traitement thérapeutiques.....	24
I.10.8.1 Indication.....	24
I.10.8.2 Traitement chirurgical.....	25
I.10.8.3 Traitement médical.....	26
I.10.8.4 Traitement par radiothérapie.....	27

Chapitre II : matériel et méthodes

I -Population d'étude.....	28
I.1- Etude rétrospective.....	28
I-2- Etude prospective.....	28
II -Matériels non biologique (voir annexes).....	29
III. Méthodes d'études.....	29
III .1- Méthodes de dosage hormonal.....	29
III.1.1 Prélèvements sanguins.....	29

III.1.2.1- Dosage de l'hormone de croissance (GH).....	31
III.1.2.2- Dosage de la TSH.....	33
III.1.2.3- Dosage de la FT4.....	33
III.1.2.4- Dosage de l'hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine (ACTH)..	34
III.1.2.5- Dosage de la LH.....	35
III.1.2.6- Dosage de la FSH.....	36
III.1.2.7- Dosage de l'œstradiol.....	37
III.1.2.8- Dosage de la Prolactine.....	38
III.1.2.9- Dosage de la Cortisol.....	39
III.1.2.10- Dosage de la testostérone.....	40
III.1.2.11- Dosage de la somatuline C ou IGF-1.....	40
IV- Etude anatomopathologique.....	42
IV. 1 La technique histochimique.....	42
IV. 1.1 Fixation.....	42
IV.1.2 Examen macroscopique.....	43
IV.1.3- La circulation.....	43
IV.1.3.1- Déshydratation.....	43
IV.1.3.2- Eclaircissement.....	43
IV.1.3.3- Imprégnation.....	44
IV.1.4- Enrobage.....	44
IV.1.5- La microtomie.....	44
IV.1.6- La coloration.....	44
IV.1.6 .1- Etuvage des lames.....	44
IV.1.6.2- Déparaffinage.....	44

IV.1.6.3- Réhydratation.....	45
IV.1.6.4- Coloration.....	45
IV.1.7- Montage.....	46
IV.2- L'étude immunohistochimique (I.H.C).....	46

Chapitre III : Résultats et discussion

I- Etude rétrospective.....	48
1- Description de la population.....	48
1.1.1- Répartition selon les années.....	48
1.1.2- Répartition des patients atteints d'acromégalie selon le sexe.....	48
1.1.3- Répartitions des patients selon les tranches d'âge.....	49
1.1.4 Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les tranches d'âge et la taille de la tumeur.....	50
1.1.5 Répartition des patients atteint d'acromégalie selon les antécédents.....	51
II-Paramètres cliniques.....	52
II.1- Répartition des Signes cliniques chez les femmes atteintes d'acromégalie....	52
II.2 Répartition des Signes cliniques chez les hommes.....	53
III. Les différents dosages hormonaux.....	54
III.1- Comparaison entre les différents paramètres de dosages hormonaux en fonction de la taille des adénomes.....	54
III.1.1 Comparaison entre les différents paramètres de dosages de GH, de l'IGF-1 et PRL en fonction de la taille des adénomes.....	54
III.1.2- Comparaison entre les différents paramètres de dosages de LH, FSH, et œstradiol chez les femmes en fonction de la taille des adénomes.....	56
III.1.3 Comparaison entre les différents paramètres de dosages de LH, FSH, et testostérone chez les hommes en fonction de la taille des adénomes.....	57

III.1.4 Comparaison entre les différents paramètres de dosages de l'ACTH, TSH, FT4 et cortisol en fonction de la taille des adénomes.....	58
III.2 Présentation des résultats des femmes acromégales avant et après la chirurgie.....	59
III.3 - Corrélation entre les différents paramètres d'avant et après traitement chirurgical chez les deux sexes.....	61
IV. Répartition des adénomes selon la récidivité et le sexe.....	64
VI. Etude anatomopathologique.....	66
IV.1- Examen à l'hématoxyline-éosine pour l'adénome mixte	66
V.2- Examen immunohistochimie (H.I.C) pour l'adénome mixte	66
V.3- Examen hématoxyline-éosine pour l'adénome somatotrope pur.....	69
V.4- Examen immunohistochimique (I.H.C) pour l'adénome somatotrope pur	69
Conclusion	72

Annexes

Références

La Liste des abréviations

AA : Acide aminé

ACTH: AdrenoCortico Tropic Hormone

Ag: Antigène

Ac: Anticorps

BP: Binding protein

DAB: Diaminobenzidine

E2: Œstradiol

FC: Facteur de Croissance

FSH: Follicule-Stimulating Hormone

FT4: Thyroxine libre

GH: Growth Hormone (hormone de croissance)

GHRH: Growth Hormone Releasing Hormone

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone

HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope

HE : Hématoxylines-Éosine

HGPO : L'Hyperglycémie Provoquée Orale

HRP: High Réinforte Product

IGF-1:Insulin-like Growth Factor-1

IRM:Imagerie par Résonance Magnétique

IHC : Immunohistochimie

LH : Luteinizing hormone

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

NEM1 : Néoplasie endocrinien multiple de type 1

PBS: Phosphate-buffered saline

PMT: Tube Photomultiplicateur

PRL: Prolactine

RIA : Technique Radio-Immunologique

SAS : Syndrome d'Apnées du Sommeil

TDM: Tomodensitométrie

TSH: Thyroid-Stimulating Hormone

Liste des figures

Figure 01 : Cibles des hormones hypothalamiques et hypophysaires.....	3
Figure 02 : Les premiers stades (1 à 4) du développement hypophysaire.....	5
Figure 03 : Représentation schématique de l'hypophyse.....	6
Figure 04 : Cordon adénohypophysaire.....	7
Figure 05 : Imagerie par résonance magnétique, séquence coronale T1 après injection de Gadolinium.	
Figure 06 : Imagerie par résonance magnétique, séquence coronale T1. Avant et après injection de Gadolinium.....	10
Figure 07 : Patient acromégale avant (à gauche) et après (à droite) le syndrome dysmorphique.....	18
Figure 08 : Aspect des extrémités d'un patient acromégale (à gauche) en comparaison des extrémités d'une personne de même âge et de même sexe (à droite).....	18
Figure 09 : Séquence dynamique en imagerie par résonance magnétique. Le microadénome se rehausse plus lentement que l'hypophyse saine après injection de gadolinium.....	20
Figure 10 : investigation diagnostique à réaliser en cas de suspicion d'acromégalie.	25
Figure 11 : Voie trans-sphénoïdale.....	26
Figure 12 : Principe d'immuno-analyse.....	30
Figure 13 : Répartition de l'acromégalie selon les années.....	48
Figure 14 : Répartition des patients selon le sexe.....	49
Figure 15 : Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les groupes d'âge...	49
Figure 16 : Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les tranches d'âge et la taille de la tumeur.....	50

Figure 17 : Répartition des patients atteint d'acromégalie selon les antécédents.....	51
Figure 18 : Répartition des Signes cliniques chez les femmes.....	52
Figure 19 : Répartition des Signes cliniques chez les hommes.....	53
Figure 20 : Présentation des taux de GH, de l'IGF et PRL chez les patientes femmes atteintes d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs.....	54
Figure 21 : Présentation des taux de GH, de l'IGF et PRL chez les patients Hommes atteints d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs.....	55
Figure 22 : Présentation des taux de FSH, de LH et d'œstradiol chez les patientes atteintes d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs.....	56
Figure 23 : Présentation des taux de FSH, de LH et d'œstradiol chez les patients hommes atteints d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs.....	57
Figure 24 : Répartition des taux hormonaux d'ACTH, TSH, FT4 et cortisol en fonction de la taille des tumeurs chez les femmes atteintes d'acromégalie.....	58
Figure 25 : Répartition des taux hormonaux d'ACTH, TSH, FT4 et cortisol en fonction de la taille des tumeurs chez les hommes atteints d'acromégalie.....	58
Figure 26 : Présentation des résultatshormonaux des femmesacromégales avant et après la chirurgie.....	59
Figure 27 : Présentation des résultats hormonaux des hommes acromégales avant et après la chirurgie.....	60
Figure 28 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux d'hormone de croissance	62
Figure29 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la somatomédine C....	62
Figure30 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la PRL.....	62
Figure31 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la FSH.....	63
Figure 32 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la LH.....	63
Figure33 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la testostérone.....	63
Figure 34 : Répartition des adénomes selon l'évolution tumorale.....	64

Figure 35 : Répartition de la récidivité des adénomes selon le sexe.....	64
Figure 36 : Histologie d'un adénome somato-matotrope après coloration d'hématoxyline-éosine (objectif 40X).....	66
Figure 37 : Histologie d'un adénome somato-matotrope après traitement avec anticorps anti-GH(objectif 40X).....	67
Figure 38 : Histologie d'un adénome somato-matotrope après traitement avec anticorps anti-PRL (objectif 40X).....	67
Figure 39 : Histologie d'un adénome somato-matotrope après traitement des anticorps anti-FSH, anti-LH, anti-TSH, anti-ACTH (objectif 40X).....	68
Figure40 : Histologie d'un adénome somatotrope après coloration d'hématoxyline-éosine (objectif 20X).....	69
Figure 41 : Histologie d'un adénome somatotrope après traitement avec anticorps anti-GH (objectif 40X).....	70
Figure 42 : Histologie d'un adénome somatotrope après traitement avec les anticorps anti-FSH ; anti-LH ; anti-TSH ; anti-ACTH ; anti-PRL (objectif 40X).....	70
Figure43 : Histologie d'un adénome somatotrope après traitement avec anticorps anti-KI67 (objectif 40X).....	71
Figure44 : Histologie d'un adénome somatotrope après traitement avec anticorps anti-P53 (objectif 40X).....	72

Liste des tableaux

Numéro	Titre	page
I	classification radio-anatomique des adénomes hypophysaires	12
II	prospectus de GH	32
III	Prospectus de TSH	33
IV	Prospectus de FT4	34
V	Prospectus d'ACTH	34
VI	Prospectus de LH	35
VII	Prospectus de FSH	36
VIII	Prospectus d'œstradiol	37
IX	Prospectus de prolactine	38
X	Prospectus de cortisol	39
XI	Prospectus de testostérone	39
XII	Tableaux représentatif du coefficient de corrélation chez les deux sexes.	61
XIII	Répartition des cas acromégales selon les années.	Annexe
XIV	Répartition des patients atteints d'acromégalie selon tranche d'âge.	Annexe
XV	signes clinique chez les femmes atteintes d'acromégalie.	Annexe
XVI	signes clinique chez les hommes atteints d'acromégalie.	Annexe
XVII	Taux d'hormones des patients en fonction de la taille de l'adénome.	Annexe
XVIII	Taux d'hormones des patientes acromégales avant et après traitement.	Annexe
XIX	Taux d'hormones des patients acromégales hommes avant et après traitement.	Annexe

Introduction

La fertilité est définie comme l'aptitude de se reproduire. Un individu ou un couple est donc dit fertile s'il est apte à obtenir un enfant. Dans le cas contraire, on parle d'infertilité (Tabarin, 2000 ; Berhouma *et al.*, 2012).

L'infertilité est un problème de santé publique majeur qui concerne entre 8 et 12% des couples à l'échelle mondiale soit plus de 80 millions de personnes (Evers, 2002). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il est considéré comme infertile un couple qui, au bout de deux ans de relations sexuelles, sans contraception ni intervention médicale, n'a pas conçu. On parle aussi d'infertilité quand au moins un des membres du couple est stérile ou quand sa capacité à concevoir est sérieusement diminuée.

Les causes d'infertilité ont très longtemps été attribuées aux femmes. Ce n'est que depuis le début du 20^{ème} siècle que la piste masculine est explorée. Parmi la causes d'infertilité la plus répondue est la cause hormonale qui peut être due à un dysfonctionnement gonadique ou bien une atteinte hypothalamo-hypophysaire causée par plusieurs pathologies. Parmi ces pathologies on peut citer l'acromégalie due à une augmentation de la sécrétion d'hormone de croissance (GH) à l'origine d'un adénome hypophysaire somatotrope qui est le thème de notre travail. C'est dans cette optique que nous nous sommes posé les problématiques suivantes :

- La fertilité du couple est-elle influencée par l'adénome somatotrope ?
- Quel est le retentissement de l'acromégalie sur la fertilité ?
- Comment l'adénome somatotrope peut toucher l'axe gonadotrope ?

Afin de répondre à ces questions, nous avons réalisé une étude rétrospective sur 11 ans (de 2005 à 2016) pour déterminer les fréquences relatives de chaque adénome somatotrope et leur répartition en fonction de leur taille avec une interprétation du résultat obtenu. Aussi, nous avons procédé à une étude prospective en procédant à une anamnèse pour chaque patient atteint de cette maladie. Cette dernière étude est basée sur le dosage hormonale de différents paramètres, notamment celle lié à l'antéhypophyse ; suivi d'une étude histologique et immuno-histochimique de l'adénome chez certains patient ayant subit une neurochirurgie.

Afin de mieux comprendre cette pathologie et ces répercussions sur la fertilité, nous avons présenté dans ce mémoire, en premier partie, la partie théorique qui nous a permis de construire une réflexion à travers les données bibliographiques. En second lieu, nous avons exposé la partie concernant les cas d'acromégalie recensés ainsi que la méthodologie empreinte dans notre étude afin de répondre aux problématiques posées. Enfin, nous terminerons par l'interprétation des résultats analysés et ressortant avec une conclusion finale.

Données bibliographiques

I. Axe hypothalamo-hypophysaire :

L'hypothalamus est une structure du système nerveux central (SNC) appartenant au diencephale, situé à la base de cerveau, au-dessus du tronc cérébral et de l'hypophyse avec laquelle il forme l'axe hypothalamo-hypophysaire (**Baroncini et al., 2012**). Ils intègrent les signaux physiologiques et libèrent des hormones régulant la fonction d'autres glandes endocriniennes, à l'exception du métabolisme des aliments et de l'homéostasie électrolytique, les hormones hypophysaires régulent la plupart des systèmes endocriniens (**Page et al., 1997**) (figure 1).

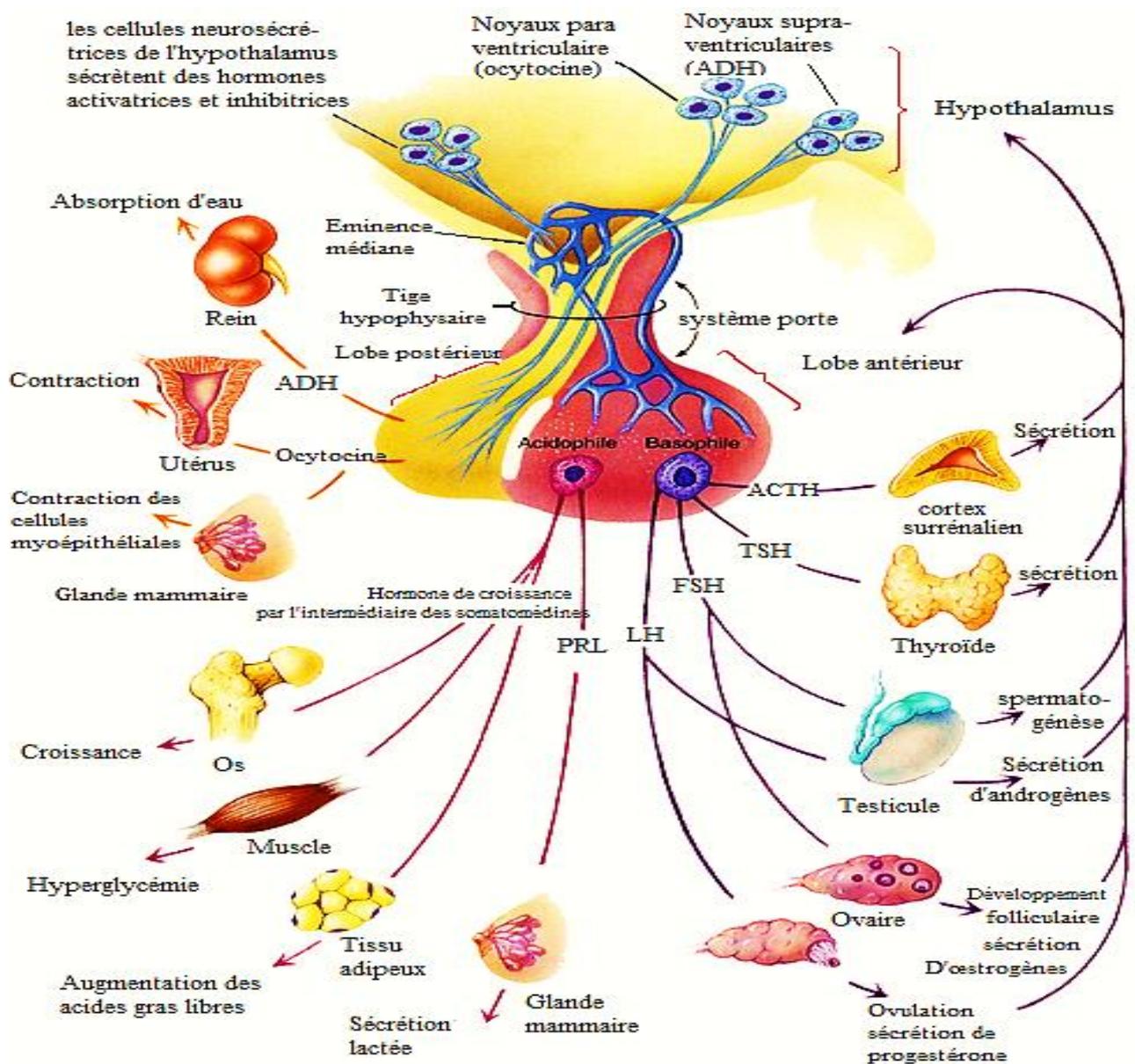


Figure 01 : Cibles des hormones hypothalamiques et hypophysaires (**Benedetti et al., 2006**).

I.1 Régulation hormonal de la fonction de reproduction :

La physiologie de l'axe gonadotrope nécessite la présence de neurones à GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) fonctionnels. Ils ont une activité pulsatile, la GnRH est libéré dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire et se lie aux les récepteurs membranaires des cellules gonadotropes.

La présence de GnRH est nécessaire non seulement à la sécrétion mais aussi à la biosynthèse des sous-unités α et des sous-unités β des gonadotrophines, qui forment la LH (Luteinizing hormone) et FSH (Follicule stimulating Hormone) (**Duron et al., 2007**).

Chez la femme, lors du cycle, la LH se lie à son récepteur situé sur la membrane des cellules de la thèque et la FSH se lie à son récepteur situé sur les cellules de la granulosa, l'ovulation est la conséquence du pic de LH, le cycle ovarien débute par le premier jour des règles, la première partie du cycle est appelée phase folliculaire, la deuxième partie survenant après l'ovulation s'appelle la phase lutéale, Il dure en moyenne de 28 à 32 jours. En phase folliculaire la biosynthèse de 17 β -estradiol (E2) est prédominante, elle est responsable de la prolifération endométriale. Dans les cellules de la granulosa sous l'effet de FSH, les androgènes sont transformés en œstradiol. Après l'ovulation, la stéroïdogénèse ovarienne est déviée vers la production de progestérone (**Duron et al., 2007**).

Chez l'homme, la LH se lie à son récepteur situé sur la membrane des cellules de Leydig et stimule la sécrétion de testostérone. La FSH se lie à son récepteur situé sur la membrane des cellules de Sertoliet et stimule la spermatogenèse (**Duron et al., 2007**).

I.2 Origine et organogenèse :

L'adénohypophyse provient de la partie antérieure des crêtes neurales à partir de laquelle se forme une invagination de l'ectoderme oral au niveau de la bouche primitive (Stomodeum), appelé poche de Rathke. La poche de Rathke s'isole par étranglement de l'ectoderme oral puis grossit avant de devenir l'hypophyse. Quant à la neurohypophyse, elle se développe parallèlement à partir de l'ectoderme neural. Le développement hypophysaire nécessite le contacte directe de la poche de Rathke avec l'épithélium neural du diencéphale ventral qui l'entoure (**Thibault et Levasseur, 2001**) (figure 2).

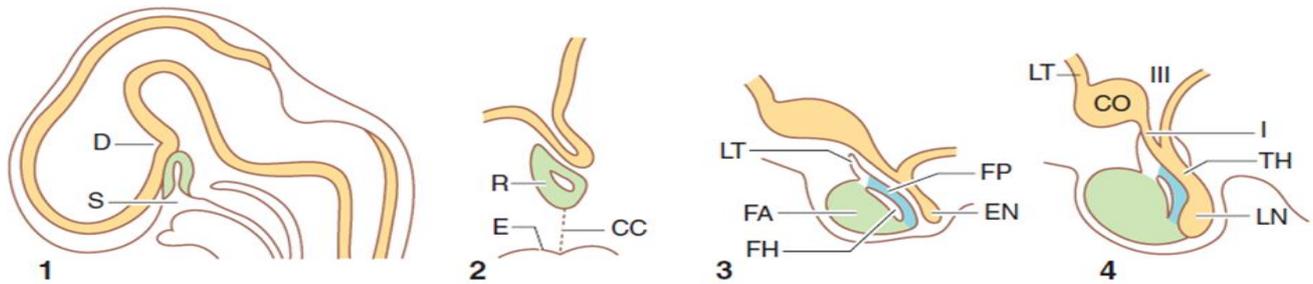


Figure 02 : Les premiers stades (1 à 4) du développement hypophysaire(Kujas, 2007).

S : stomodeum ; D : diencéphale ; R : poche de Rathke ; E : épithélium sous-jacent ; CC : cordons cellulaires ; LT : lobe tubéral ; FA : feuillet antérieur ; FH : fente hypophysaire ; FP : feuillet postérieur ; EN : ébauche nerveuse ; CO : chiasma optique ; LT : lame terminale ; III : troisième ventricule ; I : infundibulum ; TH : tige hypophysaire ; LN : lobe nerveux.

I.3 Anatomie et physiologie de l'hypophyse :

L'hypophyse, petite glande de 600mg chez l'homme ; repose dans une dépression osseuse du sphénoïde, la selle turcique, à la base de la cavité crânienne. Elle est constituée de l'adénohypophyse, composé de pars distalis (lobe antérieur), impliqué dans la régulation de nombreux fonctions physiologique sous le contrôle de l'hypothalamus, est responsable de la production de 6 hormones assurée par 5 types cellulaires : les cellules corticotropes (ACTH), gonadotropes (LH et FSH), thyrotropes (TSH), somatotropes (GH) et lactotropes (PRL), certains de ces cellules peuvent synthétiser 2 ou plus de ces hormones ; pars intermédia (lobe intermédiaire) et de la pars tuberalis (lobe tubéral). La neurohypophyse est composée de l'éminence médiane et la tige infundibulaire et le lobe postérieur (Thibault et Levasseur, 2001)(figure 3).

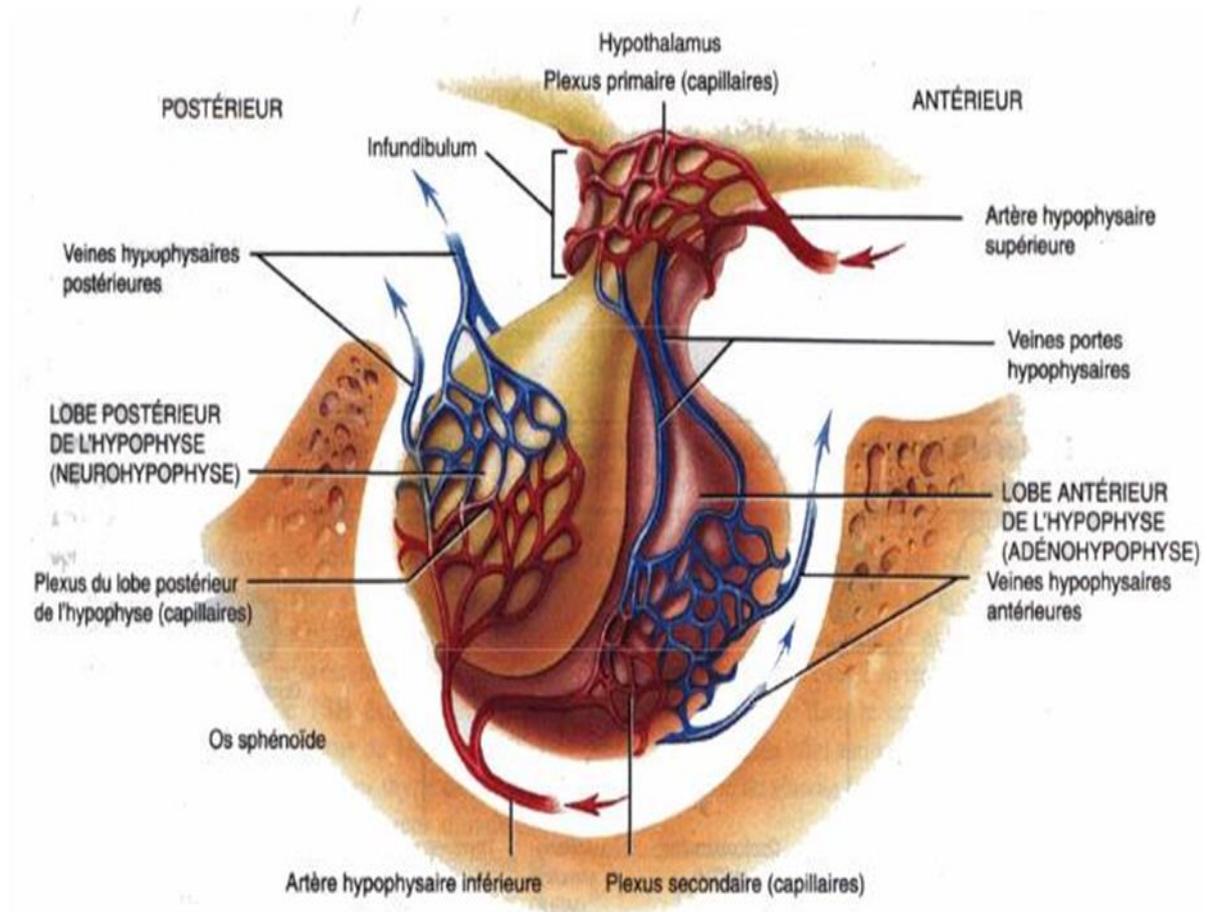


Figure 03 : Représentation schématique de l'hypophyse (Strucket *al.*, 1995).

I.4 Histologie :

Comme toutes les glandes endocrines, à l'exception de la thyroïde, l'architecture de l'adénohypophyse est de type cordonal. Chaque cordon renferme tous les types cellulaires hormonogènes en plus ou moins quantité, car il existe une répartition proportionnelle en fonction de la topographie (Kujas, 2007).

Le lobe antérieur de l'adénohypophyse comporte cinq types principaux de cellules endocrines dont la répartition varie au sein de la glande.

- Les cellules somatotropes occupent environ 50% de l'adénohypophyse et sont habituellement volumineuses, de forme ovoïde ou polygonale. En microscopie électronique, ces cellules contiennent de nombreux granules denses aux électrons, distribués au hasard, mesurant de 300 à 600 nm de diamètre. Le réticulum endoplasmique rugueux se dispose en saccules parallèles, disposés le long de la membrane cellulaire.

- Les cellules lactotropes occupent environ 25% de l'adénohypophyse certains sont arrondies et polygonales, mais la plupart sont comprimées par les cellules adjacentes avec des profils étroits, irréguliers. Le nombre et la taille de ces cellules augmentent au cours de la grossesse et pendant la lactation. En microscopie électronique, ces cellules possèdent un appareil de Golgi très développé par rapport aux autres cellules de l'adénohypophyse et leurs granules mesurent 200 à 350nm de diamètre.
- Les cellules corticotropes occupent 15 à 20% de l'adénohypophyse, elles sont volumineuses et polygonales, possèdent une vacuole non colorée périnucléaire appelée « corps énigmatique ». leurs granules sont volumineux (250 à 700nm de diamètre).
- Les cellules gonadotropes représentent environ 10% des cellules adénohypophysaires, ces cellules sont dispersées ou assemblées en petits amas eu sein de la glande. En microscopie électronique, les granules mesurent 150 à 400 nm de diamètre. On note que la FSH et la LH peuvent coexister dans la même cellule (**Stevens et Lowe, 2002**).
- Les cellules thyroïdiques sont moins nombreuses, ne représentant que 5% de la glande, elles contiennent de petites granulations qui tendent à se disposer à la périphérie de la cellule (**Wheatret *al.*, 2004**).

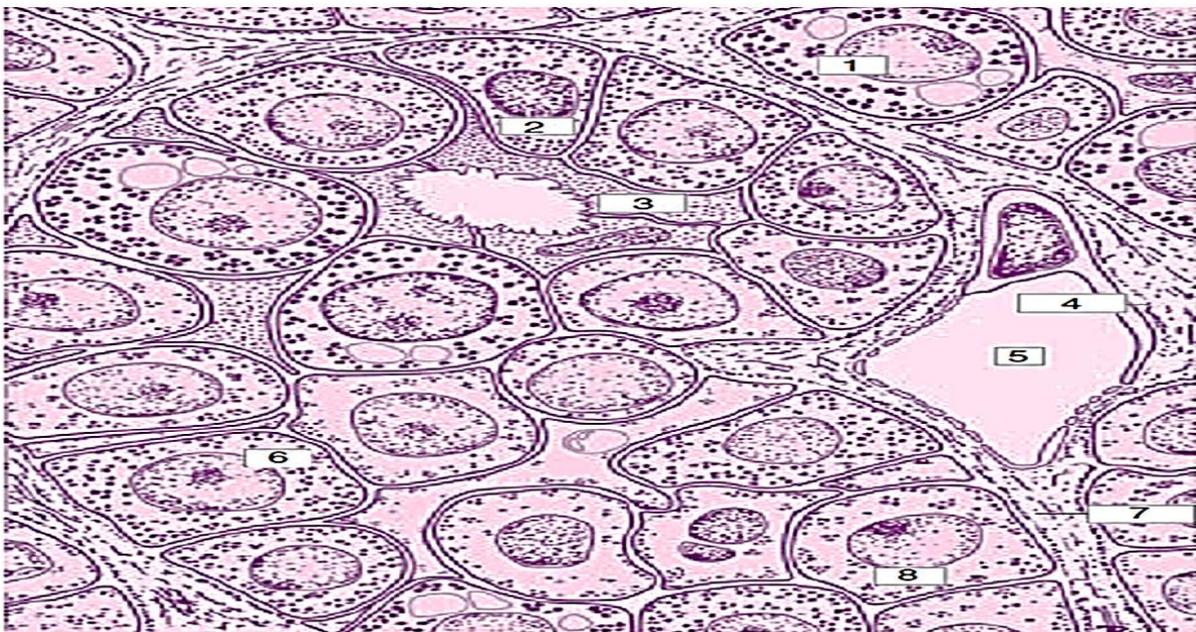


Figure04 : Cordon adénohypophysaire(**Kujas, 2007**).

1. Cellule corticotrope ; 2. Cellule à prolactine ; 3. Cellule folliculostellaire ; 4. Lamelle basale du capillaire ; 5. Capillaire ; 6. Cellule somatotrope ; 7. Lamelle basale cordonale ; 8. Cellule gonadotrope.

I.5 Anomalie de l'hypophyse :

Les maladies de l'hypophyse atteignent des systèmes hormonaux isolés ou multiples et entraînent des symptômes ressemblant à ceux des maladies des glandes endocrines primaires. En raison du rôle important tenu par l'hypophyse dans la régulation de nombreux systèmes endocriniens, la pathologie de cette glande affecte beaucoup de fonctions de l'organisme (**Page et al., 1999**).

I.6 Les adénomes hypophysaires :

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes développées aux dépens des cellules du lobe antérieur de l'hypophyse, se manifestant surtout chez l'adulte, plus rarement chez l'enfant ou l'adolescent. Ils correspondent, selon les statistiques, à 8-15% des tumeurs intracrâniennes ; leur incidence est de 60 cas par an et par million d'habitants.

Les adénomes hypophysaires ont fait l'objet de multiples recherches pour leur caractérisation clinique, radiologique, biologique et anatomopathologique (**Trouillas et Girod, 1994**).

I.7 Classification des adénomes :**I.7.1 Syndrome tumoral hypophysaire :****I.7.1.1 Syndrome de masse :****a/ Les microadénomes :**

Par définition, son diamètre est inférieur à 10 mm, il est donc intra-hypophysaire 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 sécrétant 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 (**Gaillard, 2010**).

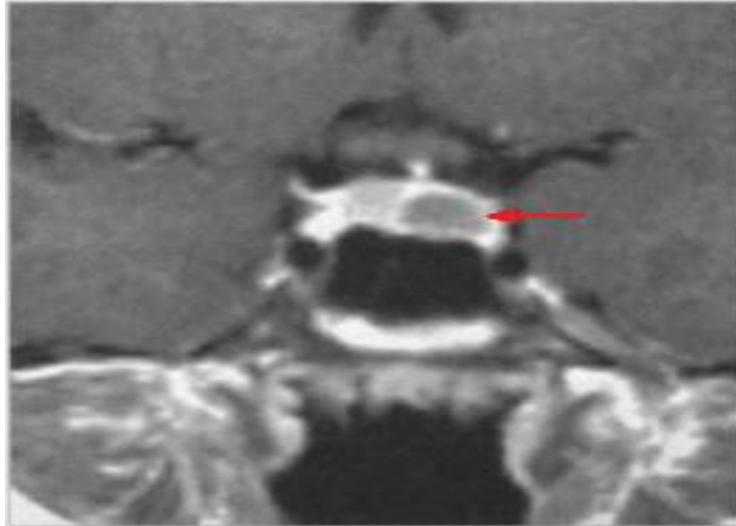


Figure 05 : Imagerie par résonance magnétique, séquence coronale T1 après injection de Gadolinium (Loshkajian, 2000). Tête de flèche : microadénome hypophysaire.

b/ Les macroadénomes :

Leurs 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 préopératoire d'une telle invasion, même limitée, peut faire craindre une absence de guérison (Gaillard, 2010).



Figure 06 : Imagerie par résonance magnétique, séquence coronale T1.

tête de flèche Macro-adénome hypophysaire A) avant injection de gadolinium ; B) après injection de gadolinium (Ayuk *et al.*, 2004).

I.7.1.2 Endocrinienne :

a/ Primitifs :

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

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 thyroïdote, cortico-lipotrope, gonadotrope, respectivement secondaires à une insuffisance thyroïdienne, surrénale, gonadique primitives.

Ces hyperplasies ou adénomes secondaires nécessitent seulement le traitement substitutif de l'insuffisance endocrinienne primitive (**Gérard *et al.*, 2006**).

I.7.2 Système de gradation des tumeurs (classification de HARDY) :(voir Tableau I)

La classification de Hardy dépend du :

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

Cette classification est subdivisée en 4 grades :

- **Grade I (bas grade) :** La tumeur se développe lentement, ses cellules ont une apparence normale et ce type de tumeur se propage rarement aux tissus environnants.

Il est généralement possible d'enlever complètement ce type de tumeurs par chirurgie.

Les tumeurs de grade I sont bénignes.

- **Grade II :** La tumeur se développe lentement mais peut se propager dans les tissus environnants et peut aussi réapparaître. Les tumeurs de grade II sont bénignes et certaines peuvent se transformer en grade plus élevé qui correspondent à des tumeurs cancéreuses.

- **Grade III :** La tumeur se développe rapidement et est susceptible de se propager dans les tissus environnants. Les cellules de la tumeur ont une apparence très différente des cellules normales.

- **Grade IV (haut grade) :** La tumeur se développe et se propage très rapidement et les cellules ne ressemblent pas aux cellules normales. Il peut y avoir des régions contenant des cellules mortes dans la tumeur. Les tumeurs du cerveau de grade IV sont plus difficiles à guérir que les tumeurs de grade moins élevé (**Cremoux, 2012**).

Tableau I : 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 	A	B	C
Élargie	Macroadénome > 10 mm enclos	II 			
Élargie	Macroadénome avec envahissement localisé du plancher	III 			
Élargie	Macroadénome avec envahissement diffus du plancher	IV 			

(Gérard *et al.*, 2006).

I.7.3 Classification fonctionnel des adénomes hypophysaires (selon L'OMS, classification 2004) :

La classification repose essentiellement sur la technique immuno-histochimique, à la quelle restent toujours attachées les données ultra-structurales concernant la granularité (Asthagiri et Lopes, 2006 ; Berl, 2006).

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

I.7.3.1 Les adénomes non sécrétant :

On parle d'adénomes non fonctionnels, d'adénomes silencieux ou indifférenciés ou non sécrétant ou quiescents ; sur des critères ultra-structuraux (Kovacs, 1980).

En pratique, compte tenu des données cliniques et biologiques, il est préférable de retenir l'expression « adénomes cliniquement non fonctionnels ». En effet, s'il s'agit bien de tumeurs hypophysaires généralement volumineuses et extensives, entraînant essentiellement une symptomatologie neuro-ophtalmologique, ayant un potentiel évolutif important ; posant avant tout un problème neurochirurgical, le tableau clinique endocrinien demeure discret (ou marqué chez certains patients par des signes d'hypopituitarisme) et les dosages radio-immunologique écartent toute hypersécrétion hormonale (**Tournaire et al., 1990**).

I.7.3.2 Les adénomes sécrétant :

Les signes cliniques permettant d'évoquer le diagnostic d'adénome hypophysaire peuvent être classés en plusieurs rubriques en fonction du caractère sécrétant (**Gaillard et Aniba, 2010**).

a/ Adénome à prolactine :

Survenant principalement chez des adultes (âge moyen : 34 ans chez les femmes, 42 ans chez les hommes), ils sont 2 à 4 fois plus fréquents chez la femme que chez les hommes ; ils accompagnent le plus souvent d'une aménorrhée et/ou galactorrhée chez la femme, de signes neuro-ophtalmologique, parfois de signes endocriniens (impuissance et stérilité notamment), ou très rarement de gynécomastie chez l'homme. Par ailleurs, l'adénome à PRL est le type le plus fréquent d'adénome hypophysaire chez l'adolescent (**Trouillas et Girod, 1994**).

b/ Adénome corticotrope (ACTH) :

Sous ce terme, on a coutume de désigner les adénomes, survenus au cours de maladie de Cushing ou de syndrome de Nelson.

On observe ces adénomes presque toujours chez des sujets adultes des deux sexes (moins de 2% des cas chez les enfants ou des adolescents), mais avec une nette prédominance chez la femme de 35 ans en moyenne (**Trouillas et Girod, 1994**).

c/ Adénome gonadotrope :

Ils représentent actuellement la majorité des adénomes non fonctionnels, leur diagnostic biologique est relativement difficile à établir chez la femme, puisqu'ils se manifestent dans la période périménopausique, et sont par ailleurs plus fréquents chez l'homme, il n'existe donc pas de symptomatologie clinique et/ou biologique particulières, si ce n'est une insuffisance hypophysaire plus ou moins complète, de telle sorte que ces adénomes

s'expriment lorsque leur volume est tel qu'il entraîne une atteinte ophtalmologique de type campimétrique par compression du chiasma (**Kujas, 2007**).

d/ Adénome thyroïdique :

Les adénomes hypophysaires élaborant de la TSH sont les adénomes sécrétant les plus rares (de l'ordre de 1 à 2% de l'ensemble des adénomes hypophysaires).

Certains adénomes dits « primitifs » sont responsables d'une hyperthyroïdie périphérique, d'autres adénomes dits « secondaires » ont été décrits à la suite d'hypothyroïdie initiale (**Trouillas et Girod, 1994**).

e/ Adénome somatotrope :

Les adénomes somatotropes s'expriment cliniquement soit par une acromégalie (chez des femmes ou des hommes de 45 ans en moyenne) (**Trouillas et Girod, 1994**), soit par un gigantisme à un âge précoce.

La dernière classification de l'OMS distingue les sous-types suivants : l'adénome pur riche en grains/ pauvre en grains, l'adénome mixte somato-prolactinique, l'adénome mammo-somatotrope, l'adénome à cellule souche acidophile et les adénomes pluri-hormonaux (**kujas, 2007**).

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

I.8 Hormone de croissance GH :

Peptide de 191 AA. Contenant 02 ponts disulfures, synthétisé dans l'hypophyse antérieure par les cellules à GH. Son action s'exerce avant tout sur la croissance osseuse par l'intermédiaire de la synthèse hépatique de glycoprotéine.

La GH favorise aussi la lipolyse, la synthèse des protéines et la glycolyse et elle possède un effet anti insuline diabétogène.

La sécrétion de GH est contrôlée par des médiateurs hormonaux hypothalamiques (la somatomédine qui inhibe la sécrétion de GH et GH-RH) et par des neurotransmetteurs (tous les agonistes de la noradrénaline, les agonistes de la dopamine, sérotonine acétylcholine GABA qui stimulent la sécrétion de la GH) et modulé par divers facteurs exogènes. (**Schlienger et al., 1993**).

I.9 Facteurs de croissance :

On regroupe sous le terme générique de facteurs de croissance (FC) divers familles de polypeptides sécrétés, pouvant circuler sous forme libre ou liée à un transporteur et modulant la croissance et/ou la différenciation cellulaire. Ils interviennent dans de nombreux phénomènes biologiques dont bon nombre sont liés à la reproduction et au développement **(Thibault et Levasseur, 2001)**.

Dans la sphère reproductive, les FC interviennent à de très nombreux niveau : régulation hormonal, maturation folliculaire, survie embryonnaire, interaction materno-fœtales précoce, implantation, développement du placenta et des annexes embryonnaires, croissance fœtale **(Guidice et Saleh, 1995 ; Kauma, 2000)**.

Le système IGF comprend les IGF-I et IGF-II (IGF=InsulinlikeGrowth Factor), leurs protéines vectrices IGF- I-BP et IGF-II-BP (BP= BindingProtein), et les récepteurs membranaires correspondants, il intervient au niveau de la granulosa et de la thèque interne, la granulosa synthétise à la fois des récepteurs à l'insuline et à IGF-I. L'IGF-I produite par le foie potentialise l'action de la FSH sur la granulosa et augmente la production de stéroïdes et de récepteurs à la LH. La thèque interne possède également des récepteurs pour l'insuline, qui potentialisent à son niveau l'action de la LH **(Zorn et Savale, 2005)**.

L'IGF-1, son récepteur, ainsi que le récepteur de l'insuline sont exprimés dans le testicule, L'IGF-1 est produit par les cellules somatiques (cellules de Leydig, de Sertoli, cellules péritubulaires) et les cellules germinales, de même les récepteurs de l'IGF-1 et de l'insuline sont exprimés par les cellules somatiques et germinales du testicule chez plusieurs espèces. L'IGF-1 et l'insuline favorisent la stéroïdogénèse des cellules de Leydig en y stimulant l'expression et l'activité de plusieurs enzymes, ainsi que l'expression des récepteurs à LH **(Chuzel et al., 1996)**.

Au niveau des cellules de Sertoli, l'IGF-1 stimule l'expression des récepteurs à FSH et la sécrétion de lactate, un substrat énergétique des spermatozoïdes **(Vickers et al., 1999)**.

I.10 L'acromégalie :

C'est une maladie liée à une hypersécrétion d'hormone de croissance (Growth hormone GH), par un adénome hypophysaire somatotrope dans plus de 90% des cas. Elle est responsable d'un syndrome dysmorphique acquis, d'évolution progressive, prédominant à la face et aux extrémités, et de conséquences (rhumatologique, cardiovasculaires, respiratoires, métabolique, etc.) qui conditionnent le pronostic : elles sont en effet d'autant plus sévères

que l'excès de GH a été prolongé et important. L'augmentation de la concentration d'insulin like growth factor-1 (IGF-1), le principal facteur de croissance dépendant de la GH, confirme le diagnostic (**Chanson, 2009**).

I.10.1 Epidémiologie :

L'acromégalie est rare (prévalence entre 40 et 70 cas par million d'habitants ; incidence de trois à quatre cas par million par an) (**Holdaway et Rajasoorya, 1999**).

Deux études récentes laissent entendre que la prévalence serait nettement supérieure (proche de 100-130 pour l'une et de 1000 par million pour l'autre) (**Daly et al., 2006 ; Schneider et al., 2008**). Du fait de son caractère insidieux, le diagnostic est souvent fait avec retard (4 à 10 années, voire plus), en moyenne vers 40 ans (**Chanson, 2009**).

I.10.2 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**).

I.10.3 Origine de l'acromégalie :

I.10.3.1 Acromégalie d'origine hypophysaire dans plus de 95% des cas :

La sécrétion provient d'un adénome somatotrope, qui peut être pur (60%) ou mixte, sécrétant GH et prolactine (PRL) le plus souvent, ou GH et thyroestimuline (TSH) plus rarement, le tableau clinique associant alors acromégalie et hyperthyroïdie centrale. Une sécrétion mixte de GH et de gonadotrophines ou d'ACTH (corticotrophine) est exceptionnelle (**Chanson, 2009**).

I.10.3.2 Syndromes génétique associé à une acromégalie :

Le syndrome de McCune-Abricht associe une dysplasie fibreuse osseuse multiple, une puberté précoce et des taches café-au-lait. Il est dû à une mutation somatique activatrice de la sous unité alpha de la protéine Gs.

Le néoplasie endocrinien multiple de type1 (NEM1) associant une hyperparathyroïdie, une tumeur endocrine digestive, un adénome surrénalien et un adénome hypophysaire (qui peut être à GH). Il s'agit d'une maladie autosomique dominante liée à une mutation du gène MEN1 qui code la ménine.

Complexe de Carney est l'association d'une acromégalie avec une hyperplasie micronodulaire pigmentée bilatérale des surrénales (à l'origine d'un hypercorticisme ACTH-indépendant) et des myxomes cutanés ou cardiaque doit faire évoquer un complexe de Carney, en rapport avec une mutation germinale de la sous unité régulatrice 1- α de la protéine kinase A. Il existe aussi des acromégalies familiales liées à des mutations germinales du gène AIP (Chanson, 2009).

I.10.3.3 L'acromégalie peut être exceptionnellement d'origine extra-hypophysaire :

Elle est alors secondaire à une hypersécrétion de la GHRH (Growth hormone releasing hormone) d'origine hypothalamique (Gangliocytome, hamartome, gliome...) ou plus souvent ectopique (tumeur endocrine pancréatique ou bronchique, de type carcinoïde).

L'hypersécrétion de la GHRH va stimuler une hypersécrétion secondaire de GH par l'hypophyse normale devenant hyperplasique. Le dosage plasmatique de GHRH, la mise en évidence de la tumeur (bronchique ou pancréatique généralement) permettent de faire le diagnostic.

Une hypersécrétion de GH a également été observée, soit à partir d'un adénome hypophysaire ectopique (Sinus sphénoïdal, os temporal pétreux, cavité nasopharyngée), soit, mais c'est exceptionnel, à partir d'une tumeur périphérique (Tumeur pancréatique de type insulaire ou lymphome) (Chanson, 2009).

I.10.4 Tableau clinique :

Le tableau clinique et les complications ont fait l'objet de plusieurs revues récentes (Chanson et Salenave, 2008 ; Melmed, 2002 ; Colao *et al.*, 2004).

I.10.4.1 Syndrome dysmorphique :

Les extrémités sont élargies, en battoir, les doigts épaissis, boudinés, la peau de la paume des mains et de la plante des pieds est épaissie. Le patient a dû faire grandir bague ou alliance et change de pointure. Le visage est caractéristique (tous les patients acromégales se ressemblent) : nez épaté, pommettes saillantes, front bombé, lèvres épaisses et rides épaisses et marquées (Molitch *et al.*, 2011).

On note une tendance au prognathisme. La comparaison à des photographies antérieures met en évidence la transformation lente, insidieuse, sur plusieurs années.

Quand l'acromégalie survient chez l'enfant ou l'adolescent, avant la soudure des cartilages de conjugaison, le tableau clinique est celui d'un gigantisme (Chanson, 2009).



Figure 07: Patient acromégale avant (à gauche) et après (à droite) le syndrome dysmorphique (photo originale).

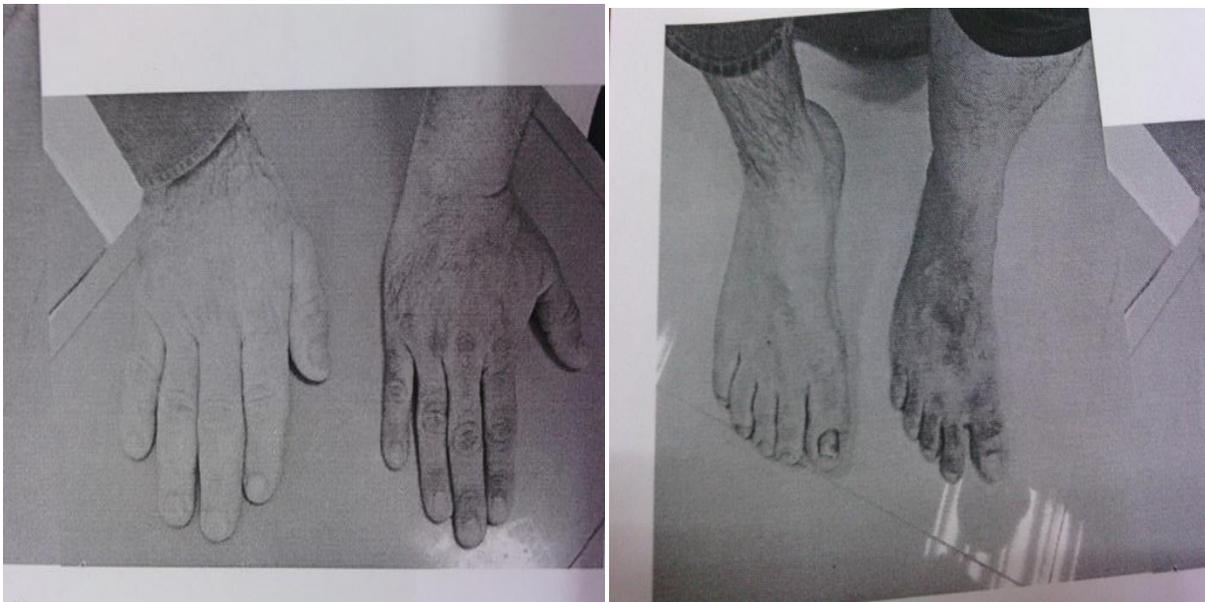


Figure 08 : Aspect des extrémités d'un patient acromégale (à gauche) en comparaison des extrémités d'une personne de même âge et de même sexe (à droite) (photo originale).

I.10.4.2 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 ;
- Modifications cutanée : L'hyperhidrose et une peau grasse touchent près de 70% des patients, L'épaississement de la peau (**Chanson, 2009**).

I.10.5 Complications de l'acromégalie :

a-Complications cardiovasculaires : Manifesté par une hypertension artérielle et une cardiomégalie (**Maison et al, 2004**).

b-Complications métaboliques : L'excès de GH produit une insulino-résistance. La prévalence du diabète va de 20 à 56% (**Chanson, 2009**). Quand l'insulino-sécrétion s'altère, il apparaît une intolérance au glucose puis un diabète (**Chanson, 2006**).

c-Complications respiratoires : « Syndrome d'apnées du sommeil » : touche 60-80% des acromégales (plus souvent les hommes).surtout obstructives, elles 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 luvette ainsi qu'aux modifications dans l'angulation des différents segments osseux. L'hypertrophie de la langue et des glandes sous maxillaires joue également un rôle. Le SAS contribue à la pathologie cardiovasculaire (**Chanson, 2009**).

I.10.6 Diagnostic d'acromégalie :

I.10.6.1 Mesure de la concentration d'hormone de croissance :

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 fluctuant de la sécrétion e GH, qui varie entre des concentrations indétectables (le plus souvent) et des pics, pouvant atteindre 30µg/L. c'est le caractère permanent de ces concentrations élevées de GH qui définit l'acromégalie (**Giustina et al, 2000**).Lorsqu'on suspecte une acromégalie, il faut d'abord effectuer un dosage de GH aléatoire (à la volée) et un dosage d'IGF-1. Si la concentration de GH est inférieure à 0.4µg/L et celle d'IGF-1 est normale, l'acromégalie est éliminée, si elle

est supérieure à $0.4\mu\text{g/L}$ et/ou que l'IGF-1 est augmentée, une hyperglycémie par voie orale (HGPO) avec 75g de glucose doit être pratiquée. Si la valeur la plus basse (nadir) de GH au cours de l'HGPO est inférieure à $1\mu\text{g/L}$, l'acromégalie est éliminée. Si elle reste supérieure à $1\mu\text{g/L}$, l'acromégalie est confirmée. Comme cela sera détaillé plus bas, l'utilisation généralisée de dosage très sensible de GH, à l'heure actuelle, fait maintenant recommander de diminuer ce seuil à $0,3\mu\text{g/L}$ de manière paradoxale, l'HGPO peut stimuler la sécrétion de GH (10% des acromégales) (Cazabat *et al.*, 2008).

I.10.6.2 Examens radiologiques :

La technique d'imagerie de référence de l'hypophyse est actuellement l'IRM, mais la tomodensitométrie (TDM) garde quelques indications (Gaillard et Aniba, 2010).

Imagerie par résonance magnétique (IRM):

Lors de la recherche d'un microadénome hypophysaire, le protocole comporte au moins :

- Avant injection de produit de contraste, coupes sagittales pondérées en T1, coupes coronales pondérées en T1 et en T2 ;
- Une acquisition dynamique en incidence coronal lors de l'injection de produit de contraste en bolus.
- Une acquisition volumique en incidence coronal après injection de produit de contraste avec reconstruction sagittales.



Figure 09 : Séquence dynamique en imagerie par résonance magnétique. Le microadénome se rehausse plus lentement que l'hypophyse saine après injection de gadolinium (Gaillard et Aniba, 2010).

A. Avant gadolinium ; **B.** 30 secondes après gadolinium ; **C.** 90secondes après gadolinium.

Lors de la recherche d'un macroadénome hypophysaire ou des surveillances postopératoires, les séquences utiles sont les suivantes :

- Avant contraste : coupes sagittales pondérées en T1, coupes coronales pondérées en T1 et en T2 ; éventuellement, en cas de volumineuses tumeurs, les coupes peuvent être un peu plus épaisses.
- Après injection de produit de contraste : acquisition volumique en incidence coronale avec reconstructions sagittales et éventuellement axiales (**Gaillard et Aniba, 2010**).

I.10.7 Acromégalie et fertilité :

I.10.7.1 Acromégalie et fertilité féminine :

La capacité d'une femme à avoir des enfants est contrôlée par diverses hormones qui sont libérées, ou sécrétées, par l'hypophyse. Ces hormones incluent les gonadotrophines : l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculostimulante (FSH). D'autres hormones produites par l'hypophyse jouent un rôle de soutien pendant la grossesse; la prolactine aide le corps à produire du lait pour l'allaitement et l'hormone de croissance (GH) et l'IGF-1 (facteur de croissance insulinoïde 1) aident les ovaires à répondre à la LH et à la FSH.

L'acromégalie est causée par une tumeur bénigne, ou adénome, de l'hypophyse. L'adénome libère de la GH dans la circulation sanguine, causant un surplus de GH, et par conséquent, d'IGF-1. Cet adénome peut aussi causer une diminution de la LH et de la FSH sécrétées par l'hypophyse, une condition appelée hypogonadisme. Il y a en général trois raisons qui expliquent l'hypogonadisme :

1) Une trop grande quantité de prolactine est sécrétée par l'hypophyse (hyperprolactinémie) (**Grynberg et al., 2010**) : Celle-ci peut être due à une compression de la tige pituitaire privant les cellules lactotropes de la dopamine qui inhibe normalement la sécrétion de prolactine. 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 GnRH (**Sauderet et al., 1984**), que par l'induction d'un état d'hypoestrogénie au niveau ovarien (**Demura et al., 1982**).

2) 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), rendant difficile la libération des hormones. (Grynberg *et al.*, 2010).

3) 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 que ce syndrome entraîne (Charara *et al.*, 1994).

4) 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), l'acromégalie dans ce cas, est due à une activation constitutionnelle d'une protéine G-membranaire ($G\alpha$), 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).

Certaines femmes atteintes d'acromégalie sont aux prises avec une absence de menstruations, une baisse de libido, l'infertilité et(ou) l'incapacité à allaiter en raison de l'hypogonadisme (Grynberg *et al.*, 2010).

I.10.7.2 Acromégalie et grossesse :

a- Physiologie de l'axe somatotrope au cours de la grossesse :

Chez la femme normale :

La sécrétion hypophysaire pulsatile de GH persiste pendant le premier trimestre de la grossesse, à partir de la 15^{ème} 17^{ème} semaines de gestation, les cellules syncytiotrophoblastiques du placenta synthétisent la GH placentaire (GHp), cette sécrétion de la GH placentaire est constante et est responsable d'une augmentation de concentration de l'IGF-1.

Au cours de la 2^{ème} moitié de la grossesse, par un mécanisme de rétrocontrôle négatif, l'augmentation de la concentration de l'IGF-1 vas entrainer une diminution de la sécrétion hypophysaire de GH, ainsi, au cours d'une grossesse normale, l'augmentation de l'IGF-1 après le premier trimestre de grossesse est indépendante de la GH hypophysaire ; et est donc secondaire à la sécrétion de GH placentaire (Caron, 2007).

b- Chez une patiente présentant un adénome hypophysaire somatotrope :

La sécrétion pulsatile de GH persiste pendant toute la grossesse (**Barkanet al., 1989**) malgré l'augmentation de la concentration de l'IGF-1 placentaire en deuxième partie de gestation (**Beckerset al.,1990**).

L'apparition de la sécrétion placentaire de GH entraîne une augmentation de la concentration de l'IGF-1 au cours de la deuxième partie de la gestation, pouvant expliquer l'aggravation des signes cliniques rapportée par certaines patientes (**Caron, 2007**).

I.10.7.3 Acromégalie et fertilité masculine :

L'acromégalie 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.

On reconnaît cinq grands mécanismes d'altération de la fertilité masculine :

- Troubles érectiles, éjaculatoires et sexuels** : L'augmentation de GH dans le sang provoque un déficit d'hormones sexuels qui influence l'activité érectile est provoqué une incapacité de mener à terme un rapport sexuel. 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**).

- Altération testiculaires** : Ce 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 (**Meschedeet al., 2007**).

- Altération endocriniennes** : L'axe hypothalamo-hypophysaire induit et entretient la spermatogénèse à l'âge adulte par l'intermédiaire des gonadotrophines FSH et LH.

Son atteinte congénitale génétique, anatomique tumorale, traumatique, ischémique ou toxique est responsable d'un hypogonadisme hypogonadotrophique (**Turek et al., 2002**).

•**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**).

I.10.8 Traitement thérapeutiques :

Le but du traitement est double :

- Prévenir ou corriger les complications locales dues au volume de l'adénome hypophysaire.
- Normaliser la sécrétion de GH(**Perlemuter et Morin, 2002**).

I.10.8.1 Indication:

L'exérèse chirurgicale de l'adénome somatotrope est systématique. La voie d'abord est choisie en fonction de la taille de l'adénome et d'une éventuelle extension supra-sellaire. Les analogues de la somatostatine peuvent, dans certains cas, être utilisés avant la chirurgie : elle facilite l'anesthésie et le geste opératoire notamment en cas d'apnées de sommeil, d'insuffisance cardiaque ou de tumeur volumineuse.

1/ Après traitement chirurgical, un bilan hormonal est réalisé. Si les stigmates biologiques d'acromégalie ont disparu, une surveillance annuelle est réalisée. En revanche, en cas de persistance de l'hypersécrétion de GH, un traitement médical complémentaire par octéotide est utilisé.

2/Si malgré ce traitement complémentaire la maladie est toujours évolutive, les doses d'otrétotide sont augmentées et au besoin, on associe de la bromocriptine.

3/ Une surveillance annuelle est toujours indiquée.

La place de la radiothérapie reste à préciser, elle n'est pas indiquée en première intention sauf si la tumeur est inextirpable ou récidivant, un traitement complémentaire par analogue de la (SANDOSTATINE®) reste néanmoins nécessaire puisque l'efficacité de la radiothérapie est retardée et n'apparaît que plusieurs mois à plusieurs années après l'irradiation (**Perlemuter et Morin, 2002**).

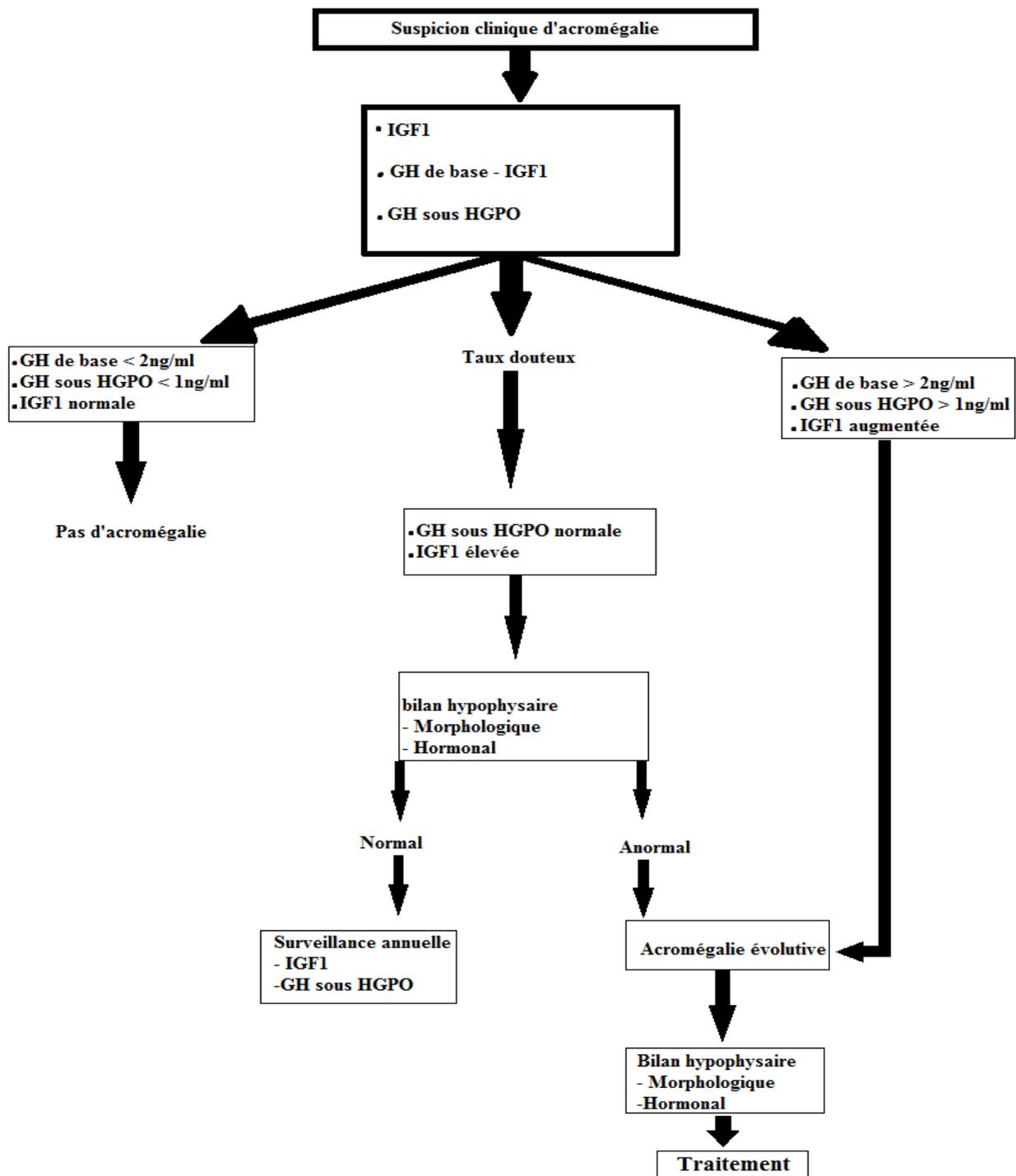


Figure 10 : investigation diagnostique à réaliser en cas de suspicion d'acromégalie (Perlemuter et Morin, 2002).

I.10.8.2 Traitement chirurgical :

On utilise la voie basse trans-sphénoïdale qui permet d'enlever l'adénome somatotrope et un éventuel prolongement supra-sellaire (la position opératoire demi-assise du patient

permettant de faire descendre le prolongement dans la selle turcique). Les complications de la chirurgie trans-sphénoïdale sont rares (1,5%) : rhinorrhée de liquide céphalo-rachidien, diabète insipide transitoire, insuffisance antéhypophysaire (dont le malade doit être prévenu en raison de la nécessité d'un traitement hormonal substitutif à vie), méningites. Globalement, le traitement chirurgical est efficace dans 50 à 60% des cas (**Perlemuter et Morin, 2002**).

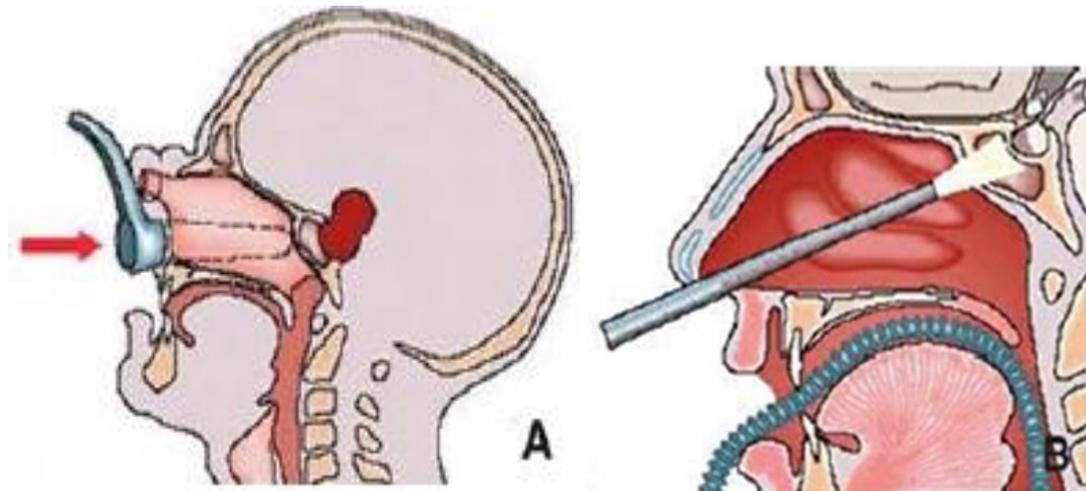


Figure 11 : Voie trans-sphénoïdale (**Gaillard et Aniba, 2010**).

A. Voie sous-labiale sous microscope opératoire ;**B.** Voie endoscopique endonasale.

I.10.8.3 Traitement médical :

a-Analogue de la somatostatine :

L'analogue de la somatostatine le plus utilisé est l'octréotide (SANDOSTATINE®) par voie sous-cutanée. Il est 45 fois plus puissant que la somatostatine pour freiner la GH. Le lantréotide (SOMATUMINE LP 30 mg) a également une action prolongée (l'injection tous les 10 à 14 jours) et l'octréotide par voie nasale n'est pas encore d'utilisation courante.

L'octréotide s'utilise au début à la dose de 50 µg deux fois par jour. Elle est progressivement augmentée jusqu'à l'obtention d'une posologie efficace. Le nombre quotidien d'injection varie de 2 à 4 et la dose quotidienne totale de 100 à 1500 µg par jour.

La sécrétion des adénomes somatotropes est freinée dans 90% des cas, la GH et l'IGF-1 sont normalisés. L'amélioration clinique est spectaculaire. Le volume de l'adénome se réduit de plus de 20% et les troubles visuels peuvent régresser.

Les effets secondaires sont dus à l'action de l'octréotide sur la motricité et les sécrétions digestives : anorexie, nausées, vomissement, douleurs abdominales, diarrhées. Ils régressent souvent avec la poursuite du traitement. En fait, dans l'acromégalie, l'hyperglycémie initiale régresse souvent par diminution de la sécrétion de GH (**Perlemuter et Morin, 2002**).

b-Agonistes dopaminergiques :

La bromocriptine diminue modestement les symptômes de l'acromégalie et la concentration de GH mais normalise l'IGF-1 que dans 10% des cas (**Newman ,1999; Abs et al., 1998**).

Il faut noter que l'action de la bromocriptine est paradoxale puisqu'elle augmente le taux de GH chez le sujet sain (**Perlemuter et Morin, 2002**).

I.10.8.4 Traitement par radiothérapie :

L'irradiation externe par cobalt 60 est la plus utilisée. Les doses sont de 40 à 50 Gy sur l'hypophyse en 4 à 6 semaines.

La radiothérapie externe expose à une alopécie, une asthénie, des troubles mnésiques et parfois à une atteinte des nerfs crâniens et au maximum à une nécrose hypothalamique mortelle. Il existe également un risque de tumeur secondaire.

L'irradiation interstitielle expose surtout à une rhinorrhée de liquide céphalo-rachidien, tous les types d'irradiation exposant à un déficit antéhypophysaire d'apparition lentement progressive, le risque d'atteinte gonadotrope contre-indique ce type de traitement chez la femme jeune.

L'efficacité de la radiothérapie est réelle (50% des cas) mais retardée de 5 à 10 ans. Le malade reste ainsi exposé pendant plusieurs mois à une hypersécrétion persistante de GH (**Perlemuter et Morin, 2002**).

Matériel et méthodes

Notre étude a porté sur 40 patients (20 hommes et 20 femmes) atteints d'acromégalie (d'où 2 patients ont été dans notre étude prospective et 38 patients dans l'étude rétrospective), suivies dans les deux services d'endocrinologie et de neurochirurgie de l'hôpital « Mohamed Lamine DEBAGHINE » de Bab El Oued. L'étude anatomopathologique des adénomes somatotropes récupérés après neurochirurgie a été effectuée dans le service d'anatomopathologie de l'hôpital « BOUNAËMA Djilali » de DOUÉRA. Cette étude a été réalisée dans une durée de trois mois (allant du mois de Mai au mois de Juillet 2016).

I -Population d'étude :

Nous avons mené une double étude :

I.1- Etude rétrospective : Cette étude sur 11ans (de 2005 à 2016) a été réalisée à partir de dossiers des patients hospitalisés aux services de neurochirurgie et d'endocrinologie de l'Hôpital précédemment cité. Nous avons recueillis 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 Tomodensitométrie ne permettant pas de définir avec précision l'invasion. Seules les conclusions opératoires nous permettront d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic d'envahissement en mentionnant le volume de l'invasion.

Ces données nous permettront de déterminer les fréquences relatives de chaque adénome somatotrope et leur répartition en fonction de leur taille.

I-2- Etude prospective : Nous avons procédé à un interrogatoire des patients hospitalisés pendant la période de notre stage afin de préciser 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, 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 des dosages hormonaux de différents paramètres (GH, IGF-1, PRL, Testostérone, œstradiol, FSH, LH, ACTH, TSH, FT4, Cortisol) réalisé au niveau de service d'endocrinologie du CHU de Bab El Oued.

L'étude anatomopathologique des adénomes somatotropes récupérés après exérèse ont été réalisés au niveau du laboratoire d'anatomo-pathologie du l'Hôpital CHU de Douéra.

II -Matériels non biologique (voir annexes)

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 deux méthodes de dosage. La méthode immuno-analyse en chimiluminescence pour les paramètres suivants : GH, ACTH, TSH, LH, FSH, PRL, FT4 œstradiol, cortisol, testostérone; et un dosage radio-immunologique direct (RIA) pour l'IGF-1.

a- Principe :

Immuno-analyse est basé sur la présence de complexes immuns formés au cours de l'antigène-anticorps (Ag-Ac), réaction résultant de la combinaison d'un déterminant antigénique d'un Ag dirigé contre cet épitope. En immuno-essais, les molécules étant testées sont des Ags. La condition préalable est donc Acs spécifiquement dirigé contre les Ags à doser. Ces Ags sont habituellement macromolécules exposera plusieurs épitopes. Ils sont composés d'une mosaïque de différents déterminants antigéniques dont seulement une ou deux seront utilisés dans la réaction de dosage immunologique. D'un point de vue technique, la concentration Ag est déterminée au moyen d'une

courbe d'étalonnage en comparant le signal (de désintégration radioactive, absorbance, luminescence, etc.) obtenus à partir de l'échantillon à analyser avec les signaux à partir de solutions standards ou des solutions d'étalonnage de des concentrations connues (Gauchez, 2010).

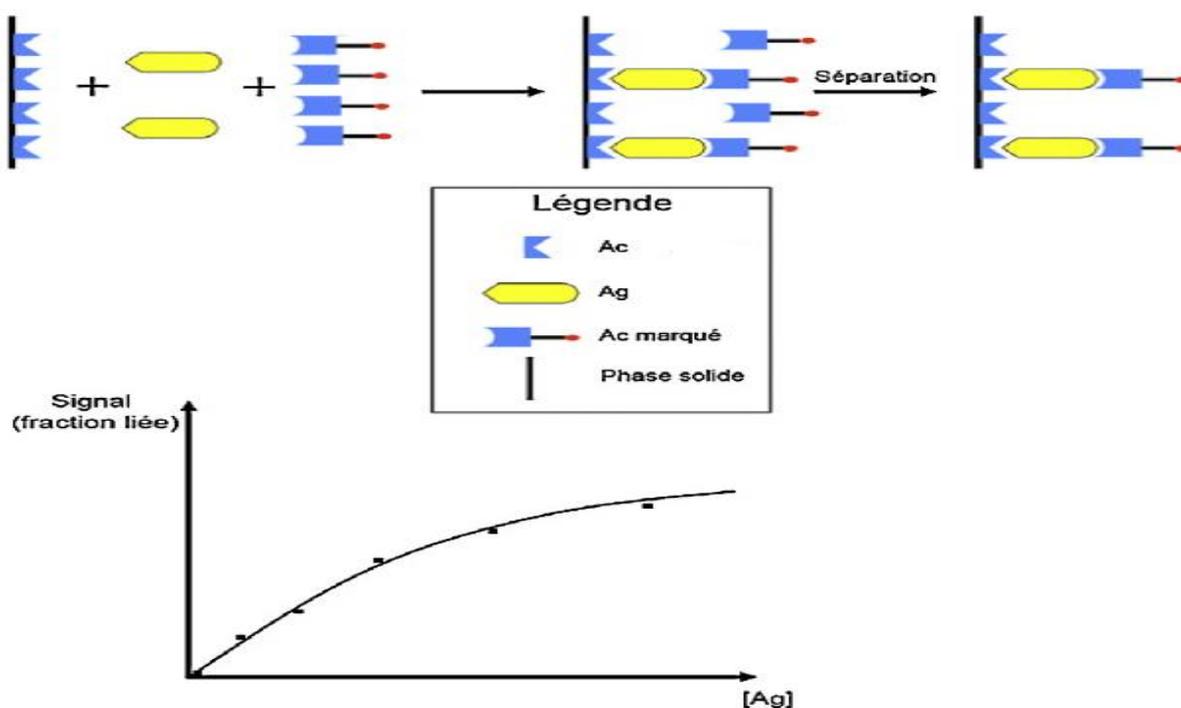


Figure 12 : Principe d'immuno-analyse (Charrié, 2009).

b- Principe de l'appareil :

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

Le système IMMULITE 1000 utilise des billes de plastique recouvertes d'anti corps ou d'antigène spécifiques du dosage comme phase solide, un réactif marqué à la phosphatase alcaline et un substrat chimiluminescent. La bille recouverte d'anticorps ou d'antigène est logée dans un dispositif breveté, l'unité-test. Cette unité-test sert de godet réactionnel pour la réaction immunologique, l'incubation et les procédures de lavage, ainsi que pour le développement de la réaction.

Le système IMMULITE 1000 automatise l'ensemble de la procédure de dosage. Après incubation de l'échantillon et du réactif marqué à la phosphatase alcaline, le mélange réactionnel est séparé de la bille lorsque l'unité-test est centrifugée à vitesse importante autour de son axe vertical (centrifugation axiale). La totalité du liquide (échantillon, excédent de réactif et solution de lavage) est transféré dans une chambre coaxiale de l'unité-test. Il ne reste plus de marqueur non lié à

l'intérieur de l'unité avec la bille. Le marqueur lié est alors quantifié à l'aide d'un substrat dioxétane qui émet de la lumière. L'émission de lumière est mesurée au moyen d'un tube photomultiplicateur (PMT) et les résultats sont calculés pour chaque échantillon.

c- Les procédures de test :

- 1- L'opérateur charge les échantillons dans des portoirs pour godets d'échantillons identifiés par des codes-barres et place ceci sur une plate-forme de chargement ;
- 2- L'opérateur charge ensuite jusqu'à 5 unités de test identifiées par des codes-barres derrière chaque échantillon, dans un ordre quelconque, pour les tests souhaités sur cette échantillon ;
- 3- L'opérateur appuie sur la touche GO (sur le panneau d'affichage d'IMMULITE 1000) et les unités de test sont transportées dans le système pour l'identification des codes-barres puis amenées sur le carrousel d'incubation principal ;
- 4- Le pipeteur distribue l'échantillon et le réactif marqué à la phosphatase alcaline. Le carrousel des réactifs accepte jusqu'à 12 dosages fixe ;
- 5- En fonction de type de dosage les unités de test sont incubées sur le carrousel principal à 37°C pendant 30 ou 60 minutes ;
- 6- Après incubation, les unités de test sont transportées vers la station de lavage/centrifugation, où les antigènes ou anticorps non liés sont éliminés ;
- 7- Le substrat est ajouté et les unités de test sont transférées vers la chaîne du luminomètre
- 8- Une incubation de 10 minutes à 37°C débute pour permettre au signal d'atteindre sa valeur maximale ;
- 9- La quantité de photons est mesurée au moyen d'un tube photomultiplicateur (PMT). Pour le comptage des photons, l'IMMULITE 1000 utilise les principes suivants :
 - Un filtrage automatique du signal lumineux accroît d'un facteur 100 la plage dynamique de système de mesure, ce qui permet des mesures précises tant pour des concentrations extrêmement élevées que pour des concentrations extrêmement basses ;
 - Les coups par seconde (cp/s) sont convertis en concentration en analyte (doses) à l'aide de courbes maîtresses enregistrées.

III.1.2.1- Dosage de l'hormone de croissance (GH) :

a- Domaine d'utilisation : Dosage quantitatif de l'hormone de croissance humaine (hGH) dans le sérum. Réservé à un usage diagnostique *in vitro* avec les analyseurs IMMULITE et IMMULITE 1000, ce test constitue une aide pour la prise en charge thérapeutique du patient.

b- Principe du test : IMMULITE/ IMMULITE1000 hormone de croissance est un dosage chimiluminescent immunométrique, en deux étapes, en phase solide.

La phase solide (bille) est revêtue d'anticorps monoclonal murin anti-hGH, le réactif contient un anticorps polyclonal de lapin anti-hGH conjugué à la phosphatase alcaline (intestins de veau), le réactif et l'hGH contenue dans l'échantillon du patient sont incubés ensemble avec une bille revêtue d'anticorps monoclonaux murins anti-hGH pour former un complexe anticorps-sandwich.

Le conjugué enzymatique non lié est ensuite éliminé par un lavage avec centrifugation axiale. Pour finir, le substrat chimiluminescent est ajouté dans l'unité test et le signal généré est proportionnel à la quantité d'enzyme liée.

Tableau II: Prospectus d'hormone de croissance GH.

Référence catalogue	LKGRH1 (100 tests), LKGRH5 (500 tests)
Code produit	GRH
Code couleur	Rouge
Cycle d'incubation	30 minutes
Volume nécessaire	50µl sérum (l'unité-échantillon dit contenir au moins 100µl de plus que le volume total nécessaire)
Conservation	Réfrigéré le plus rapidement possible, stable à 2-8°C pendant 8 heures ou 2 mois à -20°C
Matériel fournis	*Unités tests GH (LGRH1) Avec code-barres. Chaque unité-test contient une bille revêtue d'anticorps monoclonal anti-hGH murin. *Cartouche-réactif GH (LGRH2) Avec code-barres, flacon de 7,5 ml contenant un anticorps polyclonal ovin anti-hGH conjugué à la phosphatase alcaline (intestins de veau), dans un tampon avec conservateur.
Valeurs normales	Femme : ≤ 8 Homme : ≤ 3

III.1.2.2- Dosage de la TSH :

Dosage quantitatif de la thyrotropine (TSH) dans le sérum. Ce test est réservé à un usage *in vitro* avec l'Analyseur IMMULITE et de IMMULITE 1000 et constitue une aide à l'évaluation du bilan thyroïdien.

a- Principe du teste : IMMULITE 1000 TSH us est un dosage chimiluminescent immunométrique, en phase solide.

Tableau III : Prospectus d'hormone TSH

référence catalogue	LKRT1 (100 tests). LKRT5 (500 tests)
Code produit	RTH
Code couleur	Vert foncé
Cycle d'incubation	30 minutes
Volume nécessaire	75µl de sérum. (L'unité-échantillon doit contenir au moins 100*1 de plus que le volume total nécessaire.)
Conservation	5 jours à 2-8°C ou 1 mois à -20°C
Matériel fournis	*Tests unitaires TSH us (LRT1) Avec code-barres chaque unité à code barre contient une bile revêtue d'un anticorps monoclonal murin anti-TSH. *Cartouche à réactif TSH us (LRT2) Avec code-barres 7.5 ml d'un réactif composé d'anticorps polyclonal de chèvre anti-TSH marqué de la phosphatase alcaline (intestins de veaux) dans un tampon, avec conservateur.
Valeurs normales	Euthyroïdie : 0.4-4µUI/ml Hyperthyroïdie : <0.01GµUI/ml

III.1.2.3- Dosage de la FT4 :

a- Domaine d'utilisation : Ce test est réservé à un usage diagnostic *in vitro* avec les analyseurs IMMULITE 1000, par le dosage quantitatif de la thyroxine libre (T4) dans le sérum et le plasma héparine, et constitué une aide à l'évaluation clinique du bilan thyroïdien.

b- Principe du test : IMMULITE/ IMMULITE1000 T4 libre est une méthode d'immun-analyse compétitive en phase solide utilisant la chimiluminescence, avec marquage enzymatique.

La phase solide (bille) est revêtue d'un anticorps monoclonal murin anti-T4. La phase liquide consiste en de la phosphatase alcaline (intestin de veau) associé à de la T4.

L'échantillon provenant du patient et le réactif sont incubés avec la bille enrobée pendant 30 minutes. Pendant ce temps, la T4 libre contenue dans l'échantillon entre en concurrence avec la T4 associé à l'enzyme dans le réactif, pour un nombre limité de sites de liaison de l'anticorps sur la bille. L'échantillon libre et le conjugué enzymatique sont alors retirés par des lavages en centrifugeuse. Enfin, le substrat chimiluminescent est ajouté à l'unité de test contenant la bille et le signal est généré proportionnellement vers l'enzyme liée.

Les composants de la trousse ne peuvent être utilisés qui conjointement. Les étiquettes code-barres sont nécessaires au dosage.

Tableau IV: Prospectus d'hormone FT4

Référence catalogue	LKFT41 (100 tests), LKFT45 (500 tests)
Code produit	F4
Code couleur	Vert foncé
Cycle d'incubation	30 minutes
Volume nécessaire	10µl de sérum ou du plasma héparine (l'unité-échantillon doit pouvoir contenir au moins 100µl de plus que le volume total nécessaire)
Conservation	2 jours à 2-8°C ou 2 mois congelées à -20°C
Matériel fournis	*Tests unitaire T4 libre (LFT41) Chaque unité code-barres contient une bille revêtue d'un anticorps monoclonal murin anti-T4. *Cartouches réactif T4 libre (LFT42) Avec code-barres 7.5 ml de phosphatase alcaline (intestin du veau) conjugués à un tampon de T4.

III.1.2.4- Dosage de l'hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine (ACTH):

a- Domaine d'utilisation: Dosage quantitatif de l'hormone adénocorticotrope (ACTH) dans le plasma EDTA. Ce test est réservé à un usage diagnostique in vitro avec l'analyseur IMMULITE et de IMMULITE 1000 et constitue une aide à l'évaluation des insuffisances et des hypersécrétions surrénaliennes.

b- Principe du test: Le test IMMULITE/ IMMULITE 1000 ACTH est un dosage immunométrique séquentiel chimiluminescent en phase solide.

Tableau V: Prospectus d'hormone ACTH

Référence catalogue	LKAC1 (100 tests), LKAC5 (500 tests)
Code produit	ACT
Code couleur	Bleu claire
Cycle d'incubation	2×30min
Volume nécessaire	75µl de plasma EDTA. (l'unité-échantillon doit contenir au moins 100µl de plus que le volume totale nécessaire.)
Conservation	30 jours à -20°C .Avant dosage les échantillons seront décongelés dans un bac de glace et maintenus en permanence à une température maximale de +4°C.
Matériels fournis	*Tests unitaires ACTH (LAC1) : Chaque unité à code-barres contient une bille revêtue d'un anticorps murin anti-ACTH. *Cartouches de réactif ACTH (LACA, LACB) LACA : 7.5 ml d'une matrice tampon protéique/ sérum. LACB : 7.5 ml d'un anticorps polyclonal de lapin anti-ACTH marqué à la phosphatase alcaline (intestin du veau) dans un tampon, avec conservateur
Valeurs normales	0-46 pg/ml

III.1.2.5- Dosage de la LH :

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

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

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

Tableau VI: Prospectus d'hormone LH

Référence catalogue	LKLH1 (100 test) LKLH5 (500 test)
Code produit	LH
Code couleur	Rouge
Cycle d'incubation	30 minutes
Volume nécessaire	50µl de sérum. (La cupule à réaction doit contenir au moins 100µl de plus que le volume total nécessaire.)
Conservation	14 jours à 2-8° C ou 2 mois à -20°C
Matériel fourni	*Tests unitaires LH (LLH1) : Avec code barre, chaque unité-test contient un bille revêtue d'anticorps monoclonal murin anti-LH. *Cartouche à réactif LH (LLH2) : avec code barre, 75ml d'un réactif composé d'anticorps polyclonal de chèvre anti-LH marqué à la phosphatase alcaline (intestins de veau) dans un tampon.
valeurs normales	Femme : phase folliculaire : 1-11,6 MU/ml Phase lutéale <: 0,7-14,7 MU/ml Ménopause : 11- 40MU/ml Homme : 0,8-7,6 MU/ml

III.1.2.6- Dosage de la FSH :

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

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

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

Tableau VII: Prospectus d'hormone FSH

Référence catalogue	LKFS1
Code produit	FSH
Code couleur	Gris clair
Cycle d'incubation	30 minutes

Volume nécessaire	50µl sérum (l'unité échantillon doit contenir au moins 100µl de plus que le volume total nécessaire)
conservation	7 jours à 2-8°C ou 2 mois à -20°C
Matériel fourni	*Test unitaires FSH (LFS1) : avec code-barres, chaque unité-test contient une bille revêtue d'anticorps monoclonal murin anti-FSH *Cartouches à réactifs FSH (LFS2) avec code-barres, 75µl de phosphatase alcaline (intestins de veau) conjuguée à un anticorps monoclonal murin anti-FSH dans un tampon.
Valeurs normales	Femme : phase folliculaire : 2,8-11,3 MU/ml Phase lutéale : 1,2-9 MU/ml Ménopause : 21,7-153 MU/ml Homme : 0,7-11,1 MU/ml

III.1.2.7- Dosage de l'œstradiol :

a- Domaine d'utilisation : Réservé au diagnostic *in vitro* avec les analyseurs IMMULITE 1000 pour la mesure quantitative de l'œstradiol. (œstradiol-17β, E2) dans le sérum. Ce test constitue une aide au diagnostic différentiel des aménorrhées à la surveillance d'ovulation provoquée, avec ou sans stimulation lors de procréation médicale assistée.

b- Principe du test : IMMULITE 1000 Œstradiol est un immunodosage enzymatique chimiluminescent par compétition en phase solide. La phase solide (bille) est revêtue d'anticorps polyclonaux anti-Œstradiol de lapin. La phase liquide est composée de phosphatase alcaline (intestin de veau) conjugué à l'œstradiol.

L'échantillon du patient et le réactif sont incubés avec la bille revêtue pendant 60 minutes. Pendant ce temps, l'œstradiol de l'échantillon entre en compétition avec le conjugué œstradiol-enzyme du réactif pour les sites en nombre limité de liaison des anticorps sur la bille. Le surplus d'échantillon et de réactif sont ensuite éliminés par lavage avec centrifugation.

Enfin, le substrat chimiluminescent est ajouté à l'unité de test qui contient la bille et le signal généré est proportionnel à l'enzyme liée.

Tableau VIII: Prospectus d'hormone œstradiol

Référence catalogue	LKE21 (100 tests), LKE25 (500 tests)
Code produit	E2
Code couleur	Rose foncé
Cycle d'incubation	60 minutes
Volume nécessaire	25µl de sérum (l'unité-échantillon doit contenir au moins 100µl de plus que le volume total nécessaire)
Conservation	Stable pendant 2 jours à 2-8°C pendant 2 mois à -20°C
Matériel fournis	*Test unitaire Œstradiol (LE21) : Chaque unité à code-barres contient une bille revêtue d'un anticorps polyclonal de lapin anti-œstradiol. *Cartouche-réactif Œstradiol (LE22) : Code-barres. 7,5ml de phosphatase alcaline (provenant des intestins de veau) conjuguée à de l'œstradiol dans un tampon, avec conservateur.

III.1.2.8- Dosage de la Prolactine :

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

b- Principe de test : IMMULITE 1000 prolactine est un dosage chimiluminescent immunométrique, en deux étapes, en phase solide.

Tableau IX: Prospectus d'hormone prolactine

Références catalogue	LKPR1 (100 tests), LKPR5 (500 tests)
Code produit	PRL
Code couleur	Bleu foncé
Cycle d'incubation	30 minutes
Volume nécessaire	25µl sérum. (le godet échantillon doit pouvoir contenir au moins 100µl de plus que le volume total nécessaire)
Conservation	7 jours à 2-8°C ou 3 mois à -20°C

Matériel fournis	<p>*Test unitaire prolactine (LPR1) :</p> <p>Avec code-barres chaque unité contient une bille revêtue d'un anticorps monoclonal murin antiprolactine.</p> <p>*Cartouche à réactif prolactine (LPR2) avec code-barres 7.5ml d'un anticorps polyclonal de chèvre anti-prolactine marqué à la phosphatase alcaline dans un tampon, avec conservateur.</p>
Valeurs de références	<p>Femme : 1,9-25 ng/ml</p> <p>Homme : 2,5-17 ng/ml</p>

III.1.2.9- Dosage de la Cortisol :

a- Domaine d'utilisation : Pour le dosage quantitatif du cortisol (hydrocortisone, composé F) dans le sérum. Ce test est réservé à un usage *in vitro* avec les Analyseurs des systèmes IMMULITE 1000 et constitue une aide à l'étude de fonctionnement du cortex surrénalien.

b- Principe du test : IMMULITE 1000 cortisol est une immuno-enzymologie chimioluminescence compétitive à phase solide

Tableau X: Prospectus d'hormone cortisol

Références catalogue	LKCO1 (100 tests), LKCO5 (500 tests).
Code produit	COR
Code couleur	Rose foncé
Cycle d'incubation	30 minutes
Volume nécessaire	10µl de sérum
conservation	7 jours à 2-8°C ou 03 mois à -20°C
Matériel fournis	<p>*Cartouche de billes cortisol (LCO1)</p> <p>Avec code-barres. 200 billes revêtues d'un anticorps anti-cortisol polyclonal de lapin.</p> <p>Stable à 2-8°C jusqu'à la date de péremption.</p> <p>*Cartouche-réactif cortisol ((LCOA1)</p> <p>Avec code-barres.11.5 ml d'un réactif composé de cortisol marqué à la phosphatase alcaline (provenant des intestins de veau) dans un tampon, avec conservateur</p>
Valeurs normales	50-250 ng/ml

III.1.2.10- Dosage de la testostérone :

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

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

Tableau XI: Prospectus d'hormone testostérone

Référence catalogue	L1KTW1 (100tests), L1KTW5 (500 tests).
Code produit	TES
Code couleur	Vert foncé
Cycle d'incubation	60 minutes
Volume nécessaire	20µl de sérum ou plasma
conservation	7 jours à 2-8°C ou 2 mois à -20°C
Matériel fournis	*Cartouche de billes testostérone total (LTW11) Avec code-barres. 200 billes revêtues d'un anticorps polyclonal de lapin anti-testostérone. *Cartouche à réactif testostérone Totale ((LTWA1) Avec code-barres. 11.5 ml d'un réactif composé de testostérone marqué à la phosphatase alcaline (provenant des intestins de veau) dans un tampon.
Valeurs normales	Femme jeune ND-0,73 ng/ml Femme ménopausée : ND-0,43 ng/ml Homme (20-49 ans) : 0,72- 8,53 ng/ml Homme (≥50 ans) : 1,29-7,67 ng/ml

III.1.2.11- Dosage de la somatuline C ou IGF-1 :

IGF-1-RIACT est une trousse pour le dosage radio-immunologique de la somatuline C dans le sérum ou le plasma.

a- Principe : La trousse IGF-1-RIACT repose sur le principe « sandwich » sur la phase solide. Deux anticorps monoclonaux ont été préparés contre deux sites antigéniques différents de l'IGF-1. Le premier est fixé sur la phase solide (tube revêtu). Le second marqué à Iode ¹²⁵est utilisé comme traceur.

Les échantillons à tester sont traités en solution acide afin de libérer l'IGF-1 de sa protéine porteuse (BP) qui sera saturée dans l'essai par de l'IGF-2. Les standards ne contiennent que de l'IGF-1 libre.

Les molécules d'IGF-1 présentes dans les standards et les échantillons traités sont prises en sandwich entre les deux anticorps. La présence d'IGF-2 dans le milieu d'incubation évite la réassociation de l'IGF-1 et de sa protéine porteuse.

L'excès de traceur est aisément éliminé par une étape de lavage ; il ne reste donc plus sur le tube que le complexe anticorps absorbé/antigène/anticorps marqué.

La radioactivité liée au tube revêtu est alors proportionnelle à la quantité d'IGF-1 initialement présente dans l'essai.

b- Protocole : Tous les réactifs doivent être amenés à température ambiante (18-25°C) au moins 30 minutes avant leur utilisation. Les standards et les contrôles doivent être reconstitués 15 minutes avant l'emploi. La distribution des réactifs dans les tubes s'effectue à température ambiante (18-25°C).

Le dosage nécessite 4 groupes de tubes :

- 1) Groupe standard « 0 » pour la détermination de la liaison non spécifique ;
- 2) Groupes standards pour l'établissement de la courbe d'étalonnage ;
- 3) Groupes témoins pour les contrôles ;
- 4) Groupes Sx pour les échantillons sériques ou plasmatiques à doser.

Il est conseillé d'effectuer les essais en triple pour les standards et en double pour les échantillons.

- Distribuer 25µl de chaque échantillon ou contrôle dans des tubes en plastique ;
- Ajouter 750µl de diluant et mélanger doucement à l'aide d'un agitateur de type vortex ;
- Respecter l'ordre d'addition des réactifs ;

- Distribuer 50µl de standard, d'échantillon ou de contrôle pré dilués, dans des tubes correspondants ;
- Distribuer 200µl de tampon dans tous les tubes ;
- Mélanger doucement chaque tube avec un agitateur de type vortex ;
- Incuber 2 heures \pm 5 minutes sous agitation (400 rpm) à température ambiante ;
- Laver les tubes revêtus de la façon suivante :
 - Eliminer le milieu d'incubation par aspiration ;
 - Ajouter 2 ml de solution de lavage dans chaque tube ;
 - Vider le contenu des tubes par aspiration. Renouveler cette opération une fois.
- Procéder à une aspiration finale qui doit être la plus complète possible afin de ne pas avoir de volume résiduel ;
- Ajouter 300µl d'anticorps monoclonal anti-IGF-1 Iode 125 dans tous les tubes ;
- Mélanger doucement chaque tube avec un agitateur ;
- Incuber 2h \pm 5 mn à température ambiante (18-25°C) sous agitation 400 rpm) ;
- Laver les tubes revêtus selon le protocole décrit précédemment ;
- Mesurer la radioactivité liée à l'aide d'un scintillateur gamma.

IV- Etude anatomopathologique :

IV. 1 La technique histochimique :

Les prélèvements adressés au service d'anatomopathologie du CHU DOUÉRA sont accompagnés d'une fiche comportant les renseignements cliniques et personnels du patient à savoir le nom, prénom, l'âge, le sexe et les antécédents. Chaque patient se voit attribué un numéro de dossier noté comme suit : D/N° de dossier /Mois/année.

IV. 1.1 Fixation :

Les prélèvements doivent impérativement être fixés dans du formol pur (36%). Le formaldéhyde ou formol est un gaz incolore et inflammable, utilisé le plus souvent sous forme de solution tamponnée en histopathologie. C'est un agent fixateur dit pontant puisqu'il va former des ponts méthylénique entre les chaînes protéiques entraînant la formation d'un gel permettant la stabilisation de la structure tissulaire.

Le but de la fixation est de :

- Eviter l'autolyse en bloquant les enzymes endogènes responsable de la destruction des cellules et empêcher la putréfaction ;

- Maintenir les structures cellulaires et tissulaires dans un état le plus proche possible de l'état physiologique ;
- Préserver la réactivité des cellules pour une étude immuno-histochimique ;
- Préparer l'inclusion en paraffine.

Les facteurs influençant l'étape de fixation sont d'une part le temps puisque la fixation doit se faire dans les plus brefs délais et doit durer au minimum 24 heures pour les petits fragments et 48 heures pour les plus grandes pièces. D'autre part, la quantité du fixateur doit être suffisante c'est-à-dire dix fois le volume du prélèvement pour s'assurer de sa bonne pénétration dans le tissu.

IV.1.2 Examen macroscopique :

Le prélèvement est soumis ensuite à un examen microscopique qui constitue la première étape à réaliser dans l'étude histopathologique.

Tout d'abord les fragments sont dénombrés, orientés, mesurés et leur aspects externe est décrit ; cela dans le but de localiser et d'observer la lésion, évaluer son étendue et éventuellement déterminer sa nature. Les fragments sont déposés dans des cassettes, perforées en plastique, spécifiques selon la nature du prélèvement : biopsie ou pièces d'exérèse préalablement disséquées pour obtenir un échantillonnage le plus représentatif de la lésion.

Ces cassettes comportent le numéro de dossier du patient et sont directement placées dans du formol pur avant leur passage dans l'appareil à circulation.

IV.1.3- La circulation :

Cette dernière peut se faire manuellement ou à l'aide d'un automate et a pour but le remplacement de l'eau présente dans le tissu par la paraffine afin faciliter la découpe. Cette opération est effectuée en trois étapes :

IV.1.3.1- Déshydratation :

Elle consiste à débarrasser le tissu de l'eau qu'il contient. Idéalement, l'agent déshydratant doit être miscible à l'eau et à la paraffine. Les prélèvements sont placés dans trois bains successifs d'éthanol de degrés croissant : 70°, 95° et 100° (2h chacun).

IV.1.3.2- Eclaircissement :

C'est une étape permettant le remplacement de l'éthanol présent dans les tissus par un solvant de la paraffine. Le principal agent éclaircissant utilisé en histopathologie est le xylène. Il est à la fois miscible à la paraffine et à l'agent déshydratant. A mesure que le solvant remplace l'agent déshydratant, le tissu devient transparent.

L'éclaircissement est réalisé dans trois bains de xylène (2h chacun).

IV.1.3.3- Imprégnation :

Elle consiste en le remplacement du xylène présent dans les cellules par la paraffine liquide. Les prélèvements sont placés successivement dans trois bains de paraffine en fusion à 60° afin de s'assurer de l'imprégnation totale du tissu.

A la fin de la circulation qui dure 24 heures, les prélèvements se trouvent dans un panier plongé dans de la paraffine chaude, ils sont récupérés et introduits au niveau de la station d'enrobage.

IV.1.4- Enrobage :

Ce dernier consiste à former des blocs de paraffines. Pour se faire, les cassettes sont ouvertes, les couvercles jetés, le fragment est ensuite récupéré et placé dans un moule adapté à sa taille. Celui-ci est recouvert d'une petite quantité de paraffine, il est important de bien orienter le fragment et veiller à son adhérence. Le moule est placé sur une plaque refroidissante.

La cassette est déposée sur le moule, de la paraffine est coulée extemporanément sur cette dernière afin de s'assurer de l'homogénéité du bloc pour une découpe de qualité.

Les moules sont placés sur une plaque refroidissante pour figer la paraffine. Une fois que cette dernière durcit les blocs sont démoulés.

IV.1.5- La microtomie :

Les blocs ayant refroidi sur la plaque réfrigérante de la station d'enrobage, la découpe peut être réalisée. A l'aide d'un microtome, des coupes allant de 1 à 3µm d'épaisseur sous forme de ruban sont réalisées. Cette épaisseur permet aux rayons lumineux du microscope de traverser la préparation et d'éviter la superposition tissulaire.

Les rubans sont placés dans un bain marie à 37° pour détendre la paraffine. Une lame est ensuite plongée perpendiculairement au fragment pour faciliter son adhésion puis cette dernière est déposée sur une plaque chauffante pour faire fondre la paraffine et éliminer les résidus d'eau.

Il faut cependant rester vigilant quant à la retranscription du bon numéro de bloc sur la lame qui lui correspond.

IV.1.6- La coloration :**IV.1.6 .1- Etuvage des lames :**

Toutes les lames sont déposées dans l'étuve à 40°C pendant 24 heures, pour une meilleure adhérence du tissu. Cette étape est dite séchage, elle permet d'éliminer la fine couche d'eau qui se dépose entre la lame et le tissu. Pour mettre en évidence les lésions tissulaires, différents types de colorant peuvent être utilisés.

Il existe des colorations dites spécifiques, comme la coloration au bleu Alcain ou encore au Giemsa, et d'autres dites usuelles ou de routine comme l'hématoxyline-éosine (H-E).

IV.1.6.2- Déparaffinage :

Pour cela, il est nécessaire de préparer le tissu. Tout d'abord les lames doivent être plongées dans trois bains de xylènes de 5 minutes chacun afin d'éliminer la paraffine des tissus. Cette étape permet une meilleure imprégnation de ces derniers par le colorant.

IV.1.6.3- Réhydratation :

S'en suit l'étape de la réhydratation dont le but est chasser le xylène du tissu et de le remplacer par l'eau étant donné que la plus part des colorants sont de nature aqueuse. Elle se traduit par le passage dans cinq bains d'éthanol, les deux premiers contenant de l'éthanol absolu durent 3 à 5 minutes et sont suivis de trois bains de degrés décroissant 95°, 80° et 70°. Enfin, les lames sont rincées à l'eau courante pendant 3 minutes.

Cette étape comporte un haut risque de décollement du fragment dû aux forces de courants créés par la sortie de l'éthanol du tissu et l'entrée de l'eau.

Un contrôle qualité peut être effectué en relation avec l'opacité du fragment, les parties du tissu n'ayant pas subi une bonne réhydratation apparaissent translucide alors que le reste du fragment est opaque.

IV.1.6.4- Coloration :

Arrive enfin l'étape de la coloration proprement dite, dans les laboratoires d'anatomopathologie la plus utilisée en tant que coloration topographique de routine est l'HE. Le noyau est révélé en bleu par l'hématoxyline de Harris alors que l'éosine permet d'obtenir un cytoplasme rose, en pratique, la coloration à l'HE est réalisée de la manière suivante :

Les lames sont placées dans un bain d'hématoxyline de Harris durant 6 à 10 minutes puis rincées à l'eau courante, afin d'enlever l'excès d'hématoxyline et ne colorer que le noyau, les coupes sont différenciées dans l'alcool acide (1 à 2 plongées) jusqu'à l'obtention d'une coloration rose.

Les lames sont ensuite déposées dans un bain d'eau du robinet puis bleuit dans l'eau ammoniacale (plusieurs plongées jusqu'à l'obtention d'une couleur bleue) ceci va permettre la différenciation et la coloration des noyaux en bleu, il faut ensuite bien rincer les lames à l'eau du robinet pour éliminer l'excès de toutes les substances précédemment utilisées.

La coloration à l'éosine peut être alors réalisée. Les lames sont placées dans de l'éosine alcoolique à 0.02% (4 à 6 minutes) puis mises dans trois bains d'éthanol de concentration croissante

(70°, 95° et 100°) et ce pour déshydrater le tissu. Finalement elles sont plongées dans un bain de xylène pour éclaircir le tissu en attendant le montage.

IV.1.7- Montage :

L'étape finale est donc le montage des lames. Elle est réalisée sous une hotte aspirante et consiste à fixer une lamelle couvre objet sur la lame préalablement traitée avec quelques gouttes de résine synthétique, l'Eukitt, afin de protéger la coupe de la dégradation. Il est à noter qu'il faut éviter toute bulle d'air qui pourrait gêner la lecture au microscope.

IV.2- L'étude immunohistochimique (I.H.C) :

L'étude immunohistochimique permet la détection spécifique des protéines c'est-à-dire leur localisation sur un matériel cytologique ou des coupes tissulaires. Une quantification de ces dernières est tout à fait possible et est réalisée à des fins diagnostiques.

a- Principe : L'immunohistochimie est une technique qui combine l'immunologie et l'histochimie dans le but de mettre en évidence sur une coupe histologique une molécule grâce à ses propriétés antigéniques. Cette technique est basée sur l'utilisation d'un anticorps primaire spécifique dirigé contre la molécule à étudier, le complexe anticorps-antigène formé est visualisé grâce à un anticorps (AC) secondaire biotinylé qui fixera avec une grande affinité la streptavidine couplé à la peroxydase. Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et 3,3'diaminobenzidine tétrahydrochloride (DAB) ont été utilisés respectivement comme substrat de l'enzyme et chromogène de la réaction qui donne une coloration brunâtre (**Claude *et al.*, 2007**).

b- Protocole expérimental : Avant d'appliquer le traitement d'immuno-réaction les échantillons doivent être passés par deux étapes :

1/ préparation des prélèvements par la technique histologique (voir la technique d'histologie jusqu'au séchage des lames sur une plaque chauffante).

2/ prétraitement des fragments.

Remarque : Les lames utilisées dans l'immunohistochimie sont des lames silanisées (chargées en molécules de silane qui assurent la fixation des fragments sur les lames).

Prétraitement :

❖ On met les lames préparées sur la plaque chauffante puis dans l'étuve pendant 24 heures pour assurer une bonne fixation.

- ❖ Déparaffiner les fragments dans 03 bains de xylène (5 minutes pour chaque bain) ;
- ❖ Réhydrater les lames dans 03 bains l'éthanol de degré décroissant (100°, 95° et 70°) ;
- ❖ Rincer dans l'eau distillée (2 bains pendant 10 min) ;
- ❖ Sécher les lames (à l'aide d'un papier absorbant) ;
- ❖ délimité la zone où se trouve le fragment par (Dako-pen®) ;
- ❖ Mettre les lames dans une chambre humide et sombre pour éviter le détachement des fragments et maintenir les mêmes conditions *in vivo* et aussi pour assurer le bon fonctionnement des réactifs qui sont sensible à la lumière ;
- ❖ Bloquer la peroxydase endogène en couvrant toute la surface délimitée par (PEROXIDASE-BLOCKING REAGENT K8000) le volume de dépôt dépend de la taille de fragment de 100µl à 200µl de ce produit ;
- ❖ Incuber pendant 15 minutes ;
- ❖ Laver les lames par « WASH BAFER K8012/K8023 ou PBS dans 3 bains pendant 15 minces solutions sont neutre par rapport à l'eau distillée ;
- ❖ Sécher les lames (à l'aide d'un papier absorbant).

Immuno-réaction :

- ❖ Appliquer l'anticorps primaire sur les fragments et les incuber pendant 30 minutes à l'obscurité ;
- ❖ Rincer les lames WASH BUFFER (3bains pendant 15 min) pour éliminer l'excès d'anticorps primaire ;
- ❖ Sécher les lames à l'aide d'un papier absorbant ;
- ❖ Appliquer « HRP K8023 » pendant 30 minutes (constituer de l'anticorps secondaire couplé à la biotine, streptavidine-peroxydase) ;
- ❖ Rincer les lames par WASH BUFFER 3 bains chacun 5 minutes ;
- ❖ Appliquer DAB (une goutte de chromogène pour chaque 1 ml de substrat) pendant 15 minutes. Le substrat va être dégradé par la peroxydase endogène et le produit va être coloré ;
- ❖ Rincer avec l'eau distillé 2 bains 5 minutes pour chacun ;
- ❖ Contre coloration a l'hématoxyline de Mayer dans un seul bain pendant 5 minutes (permet la coloration des noyaux en bleu) ;
- ❖ Rincer à l'eau courante puis à l'eau du robinet (c'est le pH alcalin de l'eau du robinet qui fait bleuir l'hématoxyline) ;
- ❖ Déshydrater des lames dans des bains d'alcool à concentration croissante (70°, 95° et 100°) et éclaircir dans le xylène ;
- ❖ Montage des lamelles avec une goutte de liquide de montage (Eukitt) ;
- ❖ Les lames montées sont séchées à l'air libre.

Résultats et discussion

I- Etude rétrospective :**1- Description de la population :****I.1.1- Répartition selon les années :**

Les résultats de l'étude rétrospective chez les patients atteints d'acromégalie de janvier 2005 à janvier 2016 sont représentés dans tableau II (voire annexe 1) et la figure 13.

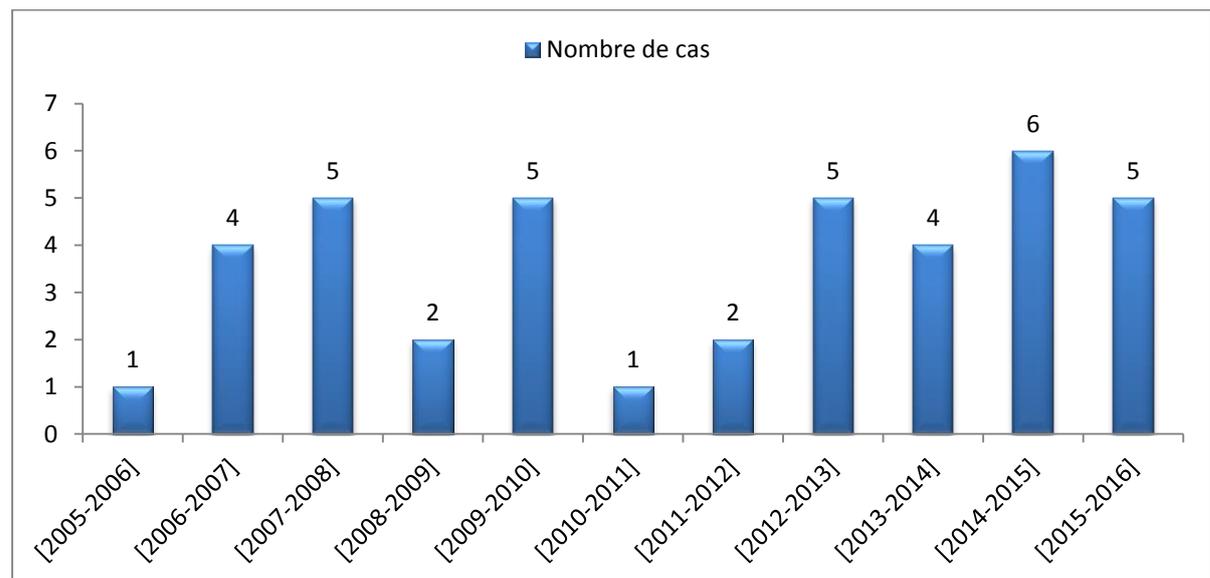


Figure 13 : Diagramme représentatif de la répartition de l'acromégalie de 2005 à 2016.

Le nombre de cas diagnostiquer par année est faible dans notre série. Nous avons constaté que le plus grand nombre de cas des hospitalisations pour une Acromégalie est observé en 2014 avec 6 cas, alors qu'en 2005 et 2010 il y a eu le plus faible nombre de cas enregistré. En effet, il est connu que l'acromégalie est une pathologie rare. Selon **Chanson (2008)**, l'incidence de cette maladie est de trois à quatre cas par million par an. Elle a été estimée à 5 cas par million par an selon **Melmed (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 la figure suivante :

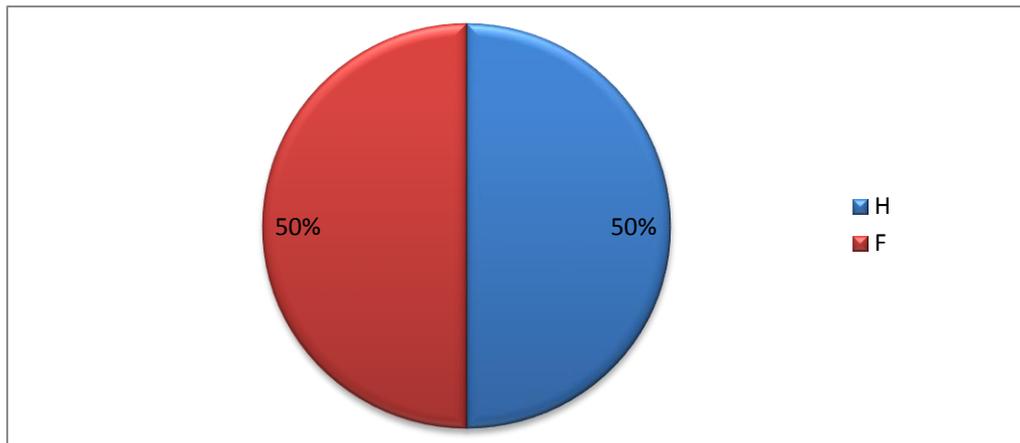


Figure 14 : Répartition des patients selon le sexe (H : Homme, F : Femme).

Le nombre de patients atteint d'acromégalie selon le sexe est en parfaite égalité (20 femmes, 20 hommes) soit un pourcentage de 50% pour chaque sexe. Par ailleurs, d'après **Amani (2007)**, cette maladie touche légèrement plus les femmes que les hommes, avec un sex-ratio (F/H) égale à 1,23. A contrario, **Nabarro (1994)** et **Melmed (2002)** ont indiqué que la maladie touche aussi bien les hommes que les femmes. Par ailleurs, le fait d'avoir le même nombre de patients des deux sexes nous arrange mieux afin de comparés les taux des différents paramètres selon le sexe.

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

Les résultats sont représentés dans le tableau III (voir annexe 1) et la figure 15.

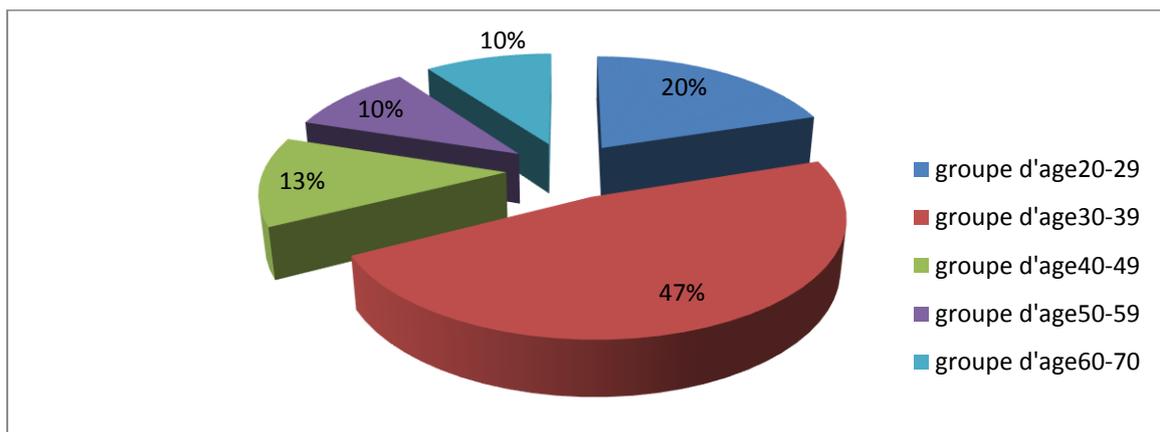


Figure 15 : Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les groupes d'âge.

L'âge des patients atteints varie entre 20 et 70 ans, avec une moyenne de 39 ans et 2 mois. Nous avons remarqué une prédominance nette du groupe d'âge compris entre 30-39 ans avec un pourcentage de 47% suivi par le groupe d'âge de 20-29 ans avec un taux de 20%.

Nos résultats sont en accord avec ceux de **Albarel-Loy (2011)** en montrant que la maladie apparaît le plus souvent entre 30 et 40 ans. Au vu de l'évolution lente des symptômes, le diagnostic se fait généralement après 4 à 10 ans d'évolution de la maladie. De plus, selon **Chanson (2009)**, du fait de son caractère insidieux, le diagnostic est souvent fait avec retard (4 à 10 années, voire plus), en moyenne vers 40 ans.

I.1.4 Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les tranches d'âge et la taille de la tumeur :

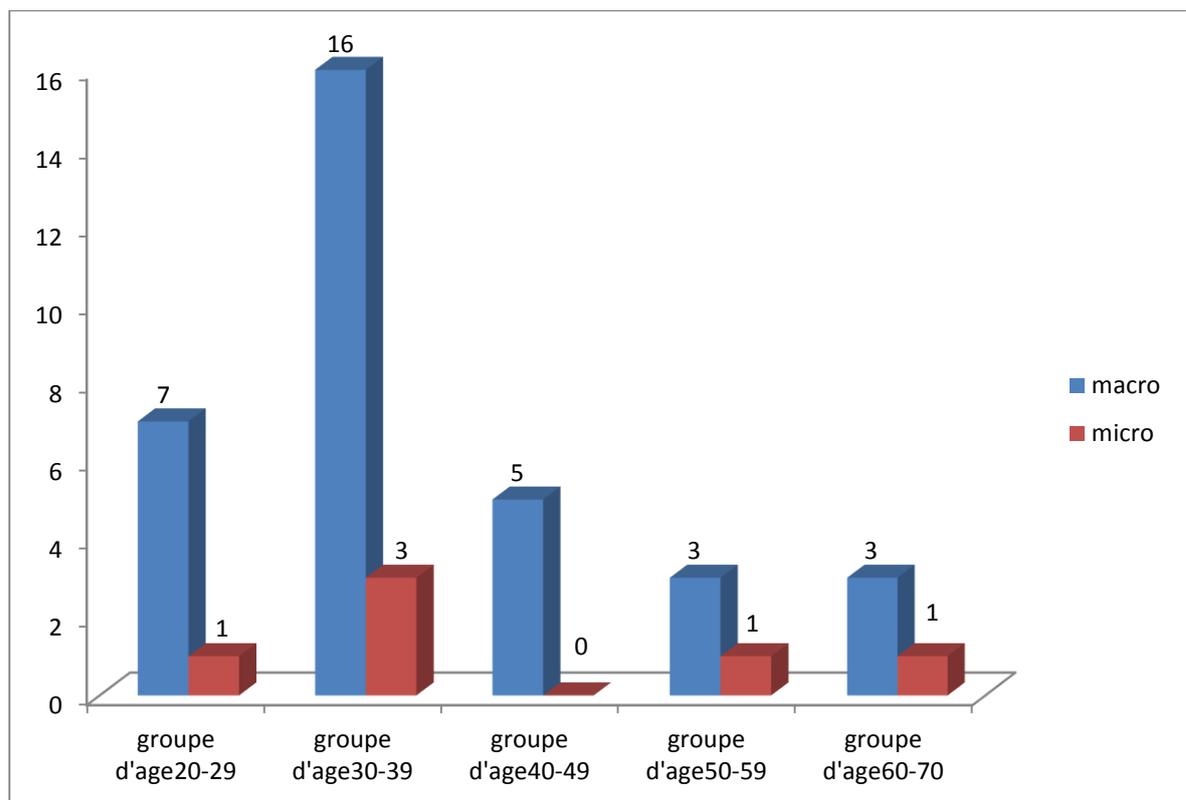


Figure 16 : Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les tranches d'âge et la taille de la tumeur (micro : microadénome, macro : macroadénome).

Nous avons constaté la présence majoritaire des macro-adénomes chez toutes les tranches d'âge. Dans la classe d'âge la plus importante en termes de nombres de patient (30 à 39ans), nous avons évalué 16 macro-adénomes contre seulement 3 micro-adénomes. D'après les résultats obtenus, nous supposons que la tumeur apparaît bien à l'avance et qu'elle a pris une taille plus importante dans cette tranche d'âge. De plus, il est rapporté que 80% des cas, l'acromégalie se présente sous la forme d'un macro-adénome (**Chanson, 2009**).

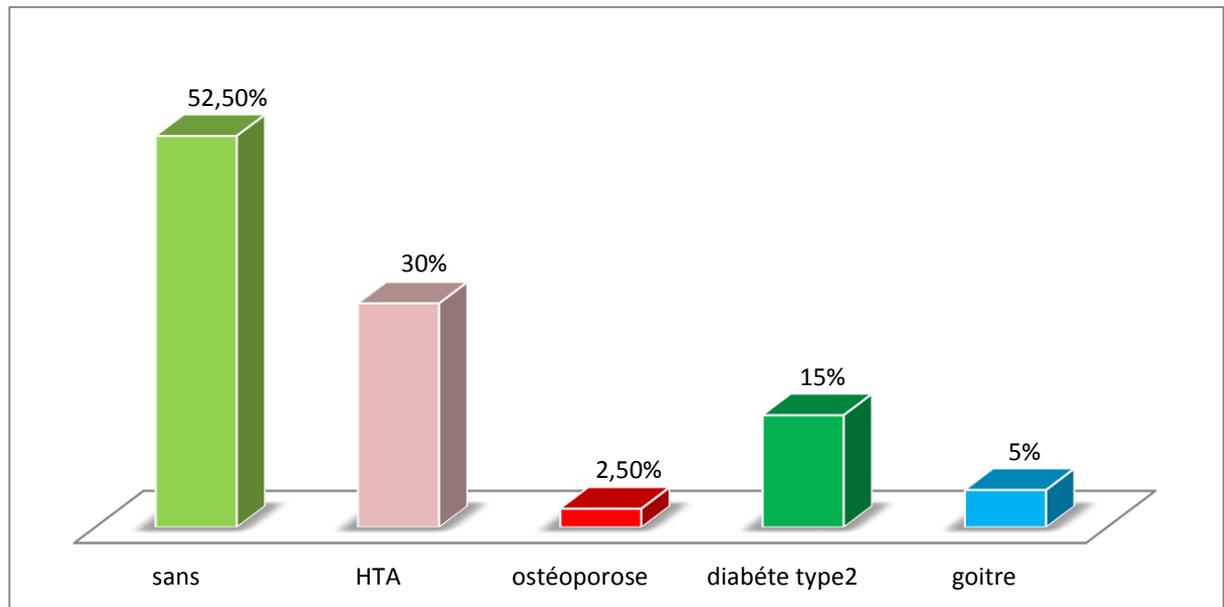
I.1.5 Répartition des patients atteint d'acromégalie selon les antécédents :

Figure 17 : Répartition des patients atteint d'acromégalie selon les antécédents.

Les antécédents les plus fréquemment retrouvés chez les patients atteints d'acromégalie de notre série sont l'HTA avec un pourcentage de 30%, suivie par un diabète de type 2 avec (15%). L'ostéoporose et le goitre sont les antécédents les moins observés avec un pourcentage de 2.5% et 5% respectivement.

En effet, il est rapporté que l'HTA est présente chez 20 à 50% des cas. Aussi, la prévalence augmente avec le taux de GH, l'âge et l'ancienneté de la maladie. Elle est due en partie à une hyper-volémie chronique (**Chanson, 2009**).

Le diabète et la résistance à l'insuline peuvent aussi jouer un rôle dans le début de l'HTA. (**Sallenave et al., 2008**). Il faut savoir aussi que les patients atteints d'acromégalie affichent des anomalies dans le métabolisme du glucose, avec peu à peu une intolérance au glucose, et l'apparition de diabète (**Ueland, 2010**). L'excès de GH entraîne une résistance à l'insuline au niveau du foie. La prédominance du diabète chez les patients atteints d'acromégalie s'étend de 20% à 56%, et celle de l'intolérance au glucose entre 16 et 46 % (**Chanson, 2009**).

Chez 25 à 90 % des cas de patients atteints d'acromégalie, il y a présence d'un goitre nodulaire. Parfois, le nodule est hyperfonctionnel, dans 10 à 20 % des cas, et à l'origine d'une hyperthyroïdie. Les nodules thyroïdiens sont généralement bénins. (**Chanson, 2009**).

II-Paramètres cliniques :

II.1- Répartition des Signes cliniques chez les femmes atteintes d'acromégalie :

Les résultats sont représentés dans tableau IV (voir annexe 1) et la figure 18.

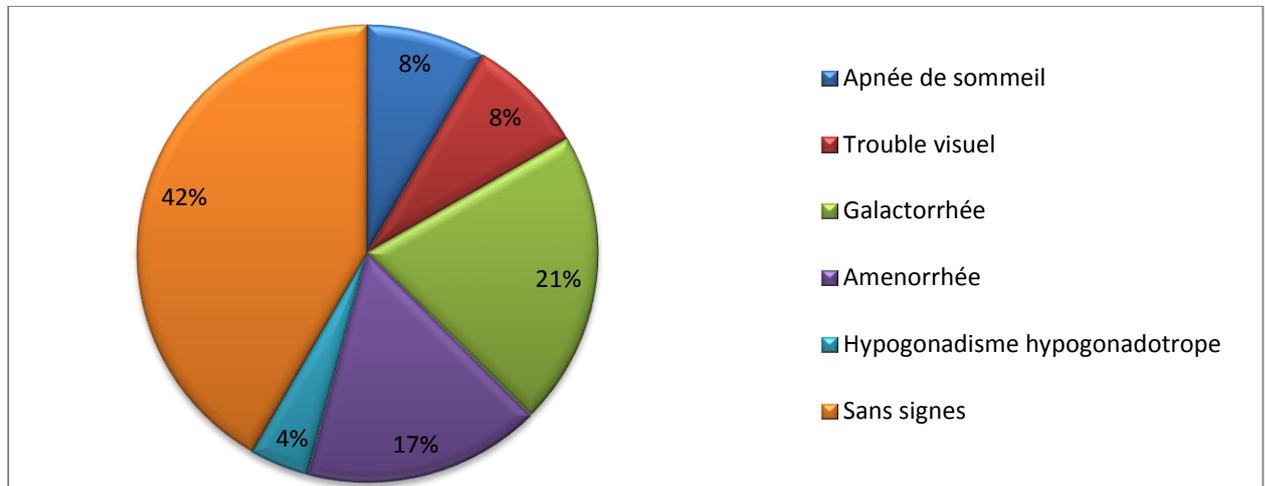


Figure 18 : Répartition des Signes cliniques chez les femmes atteintes d'acromégalie.

D'après le graphe ci-dessus, les signes de galactorrhée et aménorrhée sont les signes les plus dominants avec un pourcentage de 21% ,17 % respectivement. Suivis par les troubles visuels et apnée de sommeil qui sont présents chez 8% des patientes pour chacun. L'hypogonadisme hypogonadotrope est moins fréquent (4%).

En effet, les irrégularités menstruelles sont présentes dans plus de 40 % des cas et la fertilité des femmes acromégales est réduite (**Kaltsas et al., 1999**). Selon **Martino (1987)**, l'association d'une dysmorphie à un syndrome d'aménorrhée et ou galactorrhée a été retrouvée chez 21%, se qui se rapproche des valeurs observé dans notre série. Selon **Caron (2007)**, 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.

Selon **Chanson (2006)**, lorsque l'adénome se développe vers le haut, il peut comprimer le chiasma optique, ce qui traduit par une atteinte du champ visuel qui débute en moyenne périphérique. Si la compression persiste, une cécité peut se développer.

II.2 Répartition des Signes cliniques chez les hommes :

Les résultats sont représentés dans tableau V (voir annexe 1) et la figure suivante :

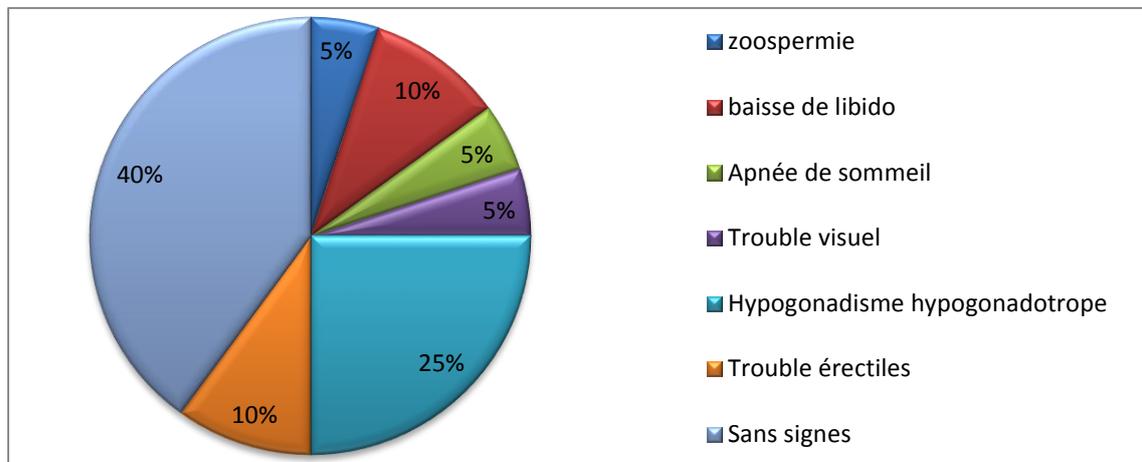


Figure 19 : Répartition des Signes cliniques chez les hommes atteints d'acromégalie.

Le signe le plus fréquent chez le sexe masculin est l'hypogonadisme hypogonadotrope avec un pourcentage de 25%, suivis par des troubles érectiles et la baisse de libido avec un taux de 10% pour chacun. L'apnée de sommeil. La zoospermie et les troubles visuels sont les moins apparents (5% chacun).

Ces différents signes sont cités dans la littérature. En effet, 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**). L'augmentation de GH dans le sang provoque un déficit d'hormones sexuels qui influence l'activité érectile est provoqué une incapacité de mener à terme un rapport sexuel (**Rowe et al., 2000**).

Contrairement à nos résultats, l'apnée du sommeil est très souvent observé dans la littérature avec un pourcentage de 60% à 80% des patients présentant une acromégalie et plus souvent présente chez les hommes (**Sallenave et al. 2008**).

Le volume de l'adénome hypophysaire, qui est à l'origine de l'acromégalie, a son importance. La zone au pourtour de l'hypophyse est très exigüe, toute modification de volume de celle-ci entraînant une compression des structures aux alentours. Si la taille de l'adénome est importante, on peut voir apparaître de nombreux maux de tête et des

troubles de la vision (Melmed, 2009). Ces derniers peuvent être dus à une compression du chiasma optique entraînant des perturbations du champ visuel. (Sallenave et al., 2008).

III. Les différents dosages hormonaux

III.1- Comparaison entre les différents paramètres de dosages hormonaux en fonction de la taille des adénomes

III.1.1 Comparaison entre les différents paramètres de dosages de GH, de l'IGF-1 et PRL en fonction de la taille des adénomes :

❖ Chez la femme :

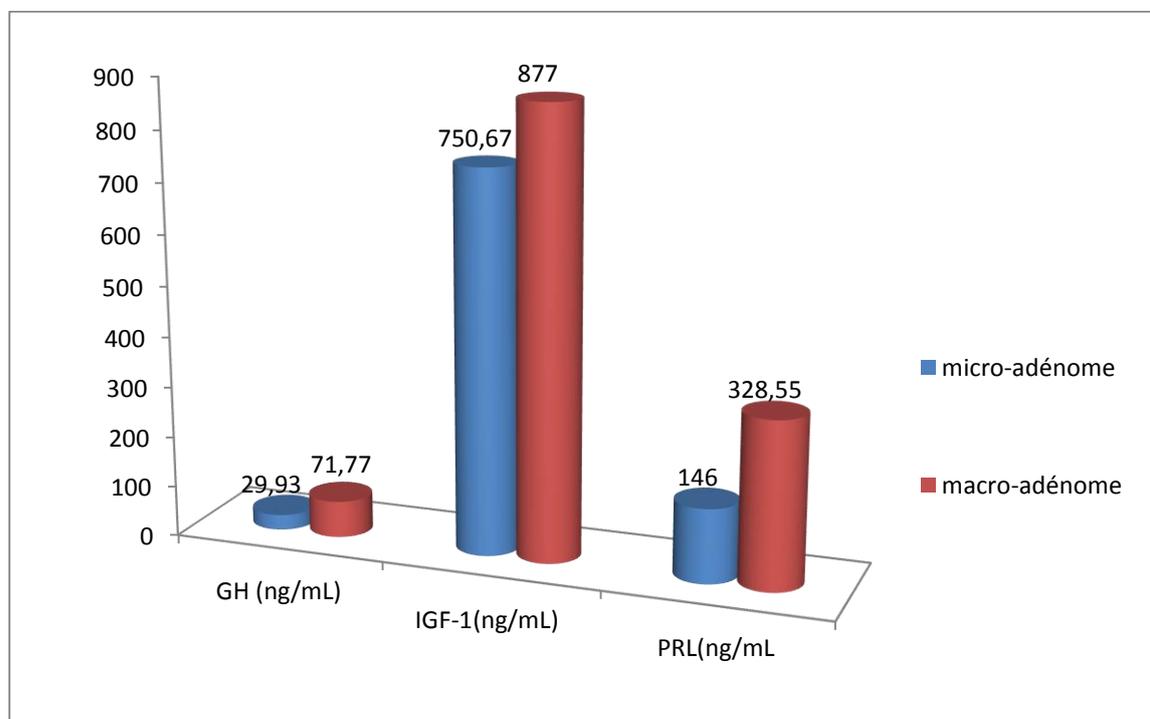


Figure 20 : Présentation des taux de GH, de l'IGF et PRL chez les patientes femmes atteintes d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs.

❖ Chez l'homme :

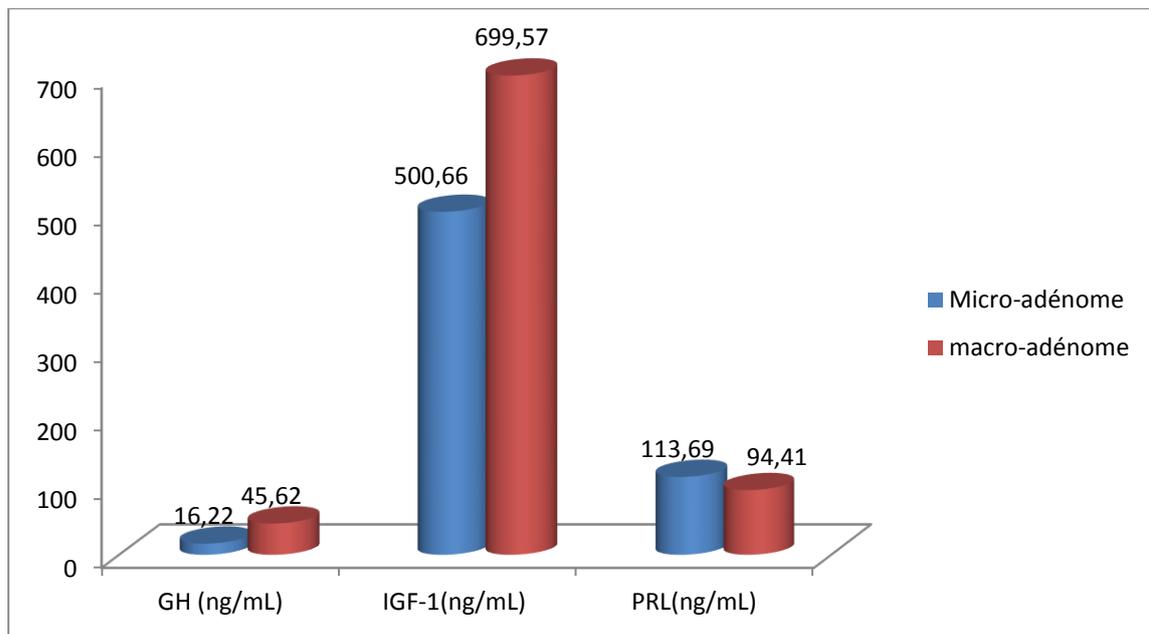


Figure 21 : Présentation des taux de GH, de l'IGF et PRL chez les patients Hommes atteints d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs.

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. Ces troubles des signes endocriniens très importants sont probablement dus à l'hypersécrétion pituitaire. Aussi, nous supposons que les macro-adénomes 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.

Nos résultats sont renforcés par l'étude de **Warnet (2007)**, indiquant que l'acromégalie résulterait d'une hypersécrétion non freinable et chronique de GH, 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. 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.

L'acromégalie est aussi 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 les cellules lactotropes de la dopamine qui inhibe normalement la sécrétion de

prolactine. La deuxième cause d'hyperprolactinémie est une hyperproduction de prolactine par l'adénome lui-même (Beckers *et al.*, 1988 ; Kreutzer *et al.*, 2001).

L'excès de sécrétion de GH provient de l'adénome somatotrope qui peut être pur dans 60% des cas ou mixte (Melmed, 2009). Dans le cas d'un adénome mixte, il existe une sécrétion synchrone de PRL dans 25% des cas (Chanson *et al.*, 2009). De plus, selon Chanson (2009), l'augmentation de la concentration d'insulin like growth factor-1 (IGF-1), le principal facteur de croissance dépendant de la GH, confirme ainsi le diagnostic de l'acromégalie.

III.1.2- Comparaison entre les différents paramètres de dosages de LH, FSH, et œstradiol chez les femmes en fonction de la taille des adénomes :

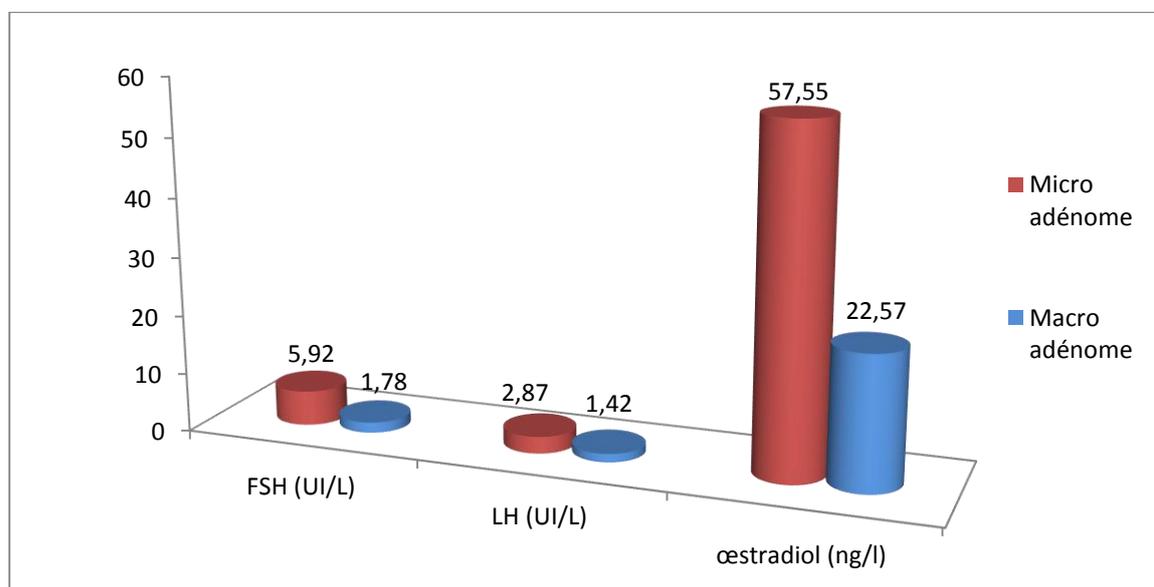


Figure 22 : Présentation des taux de FSH, de LH et d'œstradiol chez les patientes atteintes d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs.

D'après le graphe ci-dessus, les valeurs de FSH, LH et œstradiol des patientes atteintes d'un macro-adénome sont plus bas par rapport aux patientes atteintes d'un micro-adénome. Par contre, chez les patientes atteintes d'un micro-adénome, les valeurs de LH et œstradiol sont un peu bas par rapport aux valeurs normales. Il s'agit dans ce cas d'adénomes mixtes sécrétant la GH et la prolactine. Quelle que soit son origine, l'hyperprolactinémie entraîne une perturbation du fonctionnement de l'axe hypophysio-gonadique tant par une action centrale en réduisant la pulsatilité sécrétoire

de GnRH (Sauder *et al.*, 1984) que par l'induction d'un état d'hypo-œstrogénie au niveau ovarien (Demura *et al.*, 1982).

III.1.3 Comparaison entre les différents paramètres de dosages de LH, FSH, et testostérone chez les hommes en fonction de la taille des adénomes :

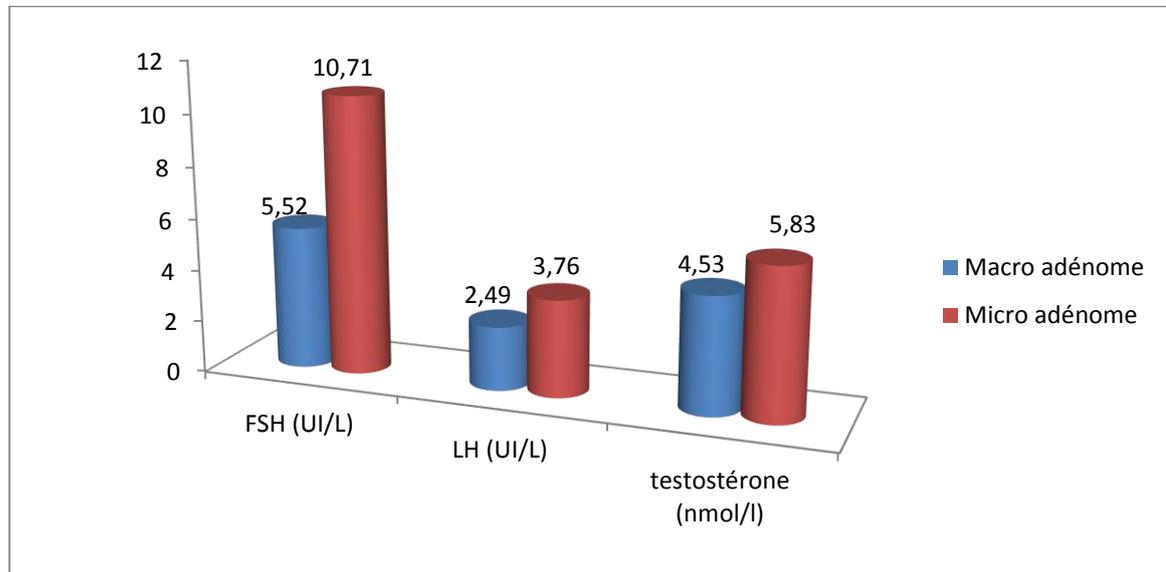


Figure 23 : Présentation des taux de FSH, de LH et d'œstradiol chez les patients hommes atteints d'acromégalie en fonction de la taille des tumeurs.

D'après le graphe ci-dessus, les valeurs de FSH, LH et œstradiol des patients atteints d'un macro-adénome sont plus bas par rapport aux patients atteints d'un micro-adénome mais restent dans les normes. Cela peut être expliqué par la compression de la tige pituitaire par le macro-adénome. En effet, 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).

III.1.4 Comparaison entre les différents paramètres de dosages de l'ACTH, TSH, FT4 et cortisol en fonction de la taille des adénomes :

❖ Chez la femme

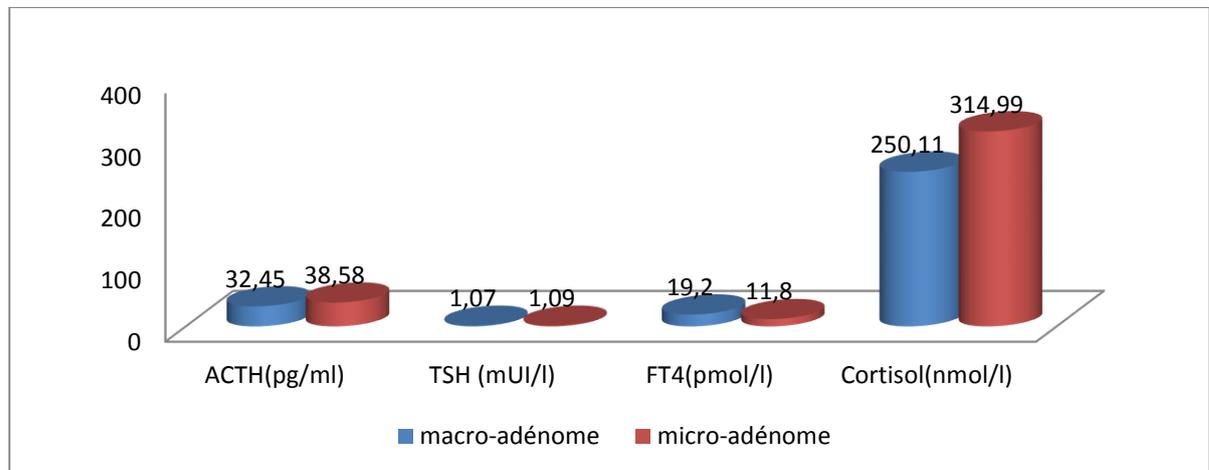


Figure 24 : Répartition des taux hormonaux d'ACTH, TSH, FT4 et cortisol en fonction de la taille des tumeurs chez les femmes atteintes d'acromégalie.

❖ Chez l'homme :

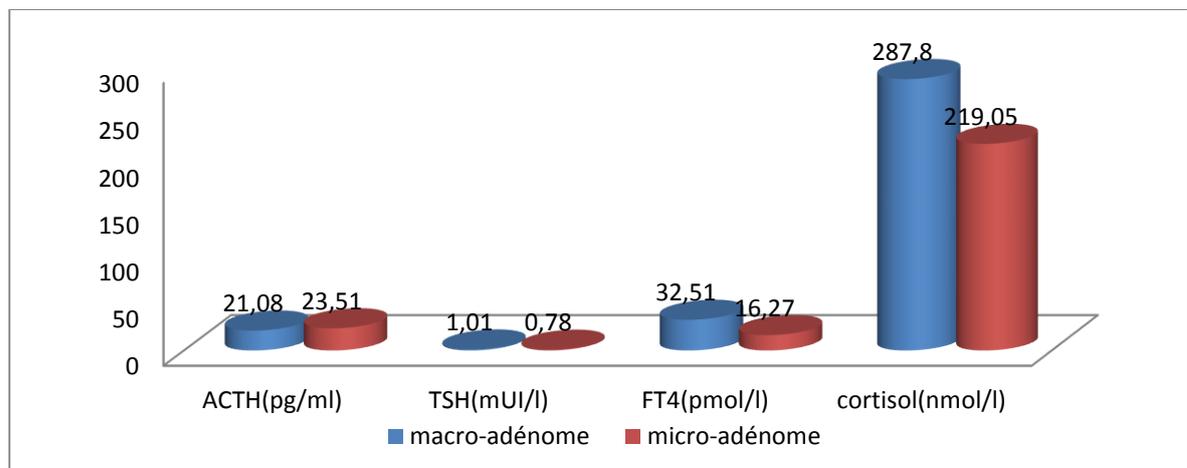


Figure 25 : Répartition des taux hormonaux d'ACTH, TSH, FT4 et cortisol en fonction de la taille des tumeurs chez les hommes atteints d'acromégalie.

Le graphe ci-dessus montre que les taux d'ACTH de TSH chez les deux sexes se trouvent 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. 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 les glandes surrénales (insuffisance surrénale) ou sexuelles est fréquente (Chanson et Salenave, 2008).

Les valeurs de FT4 chez le sexe féminin indépendamment de la taille de la tumeur et les patients hommes atteints d'un micro-adénome sont dans les normes. En revanche, les valeurs de FT4 chez les patients hommes atteints de macro-adénome sont élevées.

III.2 Présentation des résultats des femmes acromégales avant et après la chirurgie :

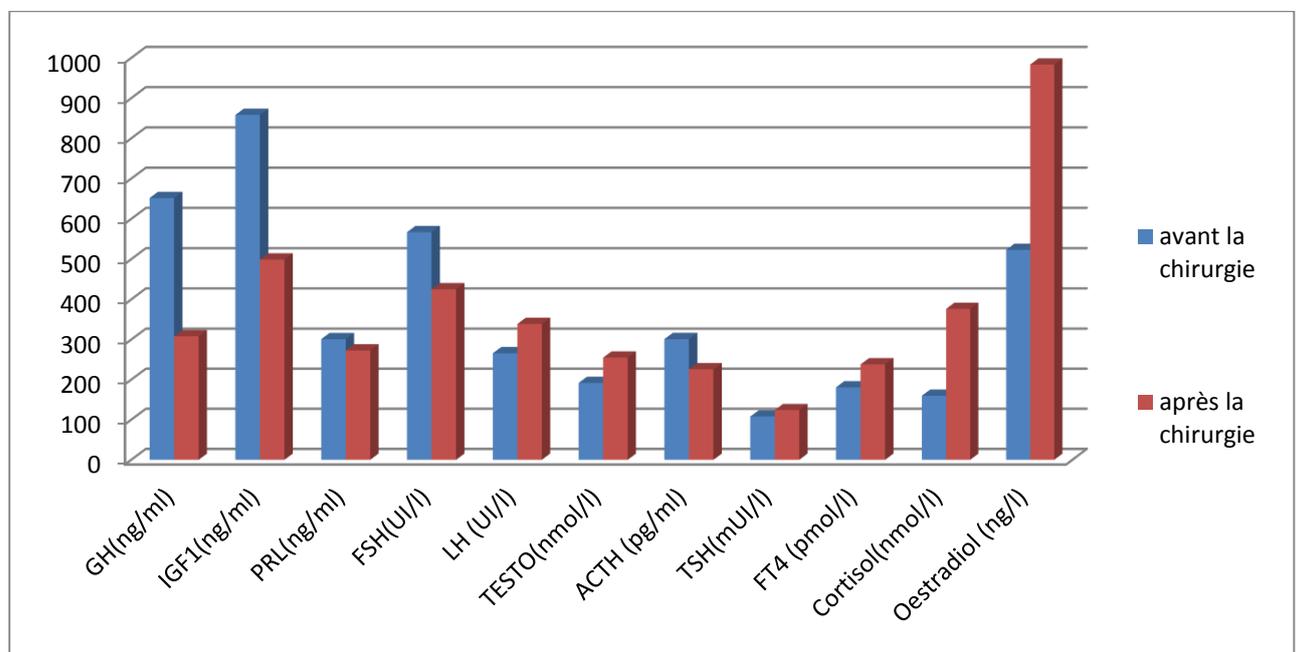


Figure 26 : Présentation des résultats hormonaux des femmes acromégales avant et après la chirurgie.

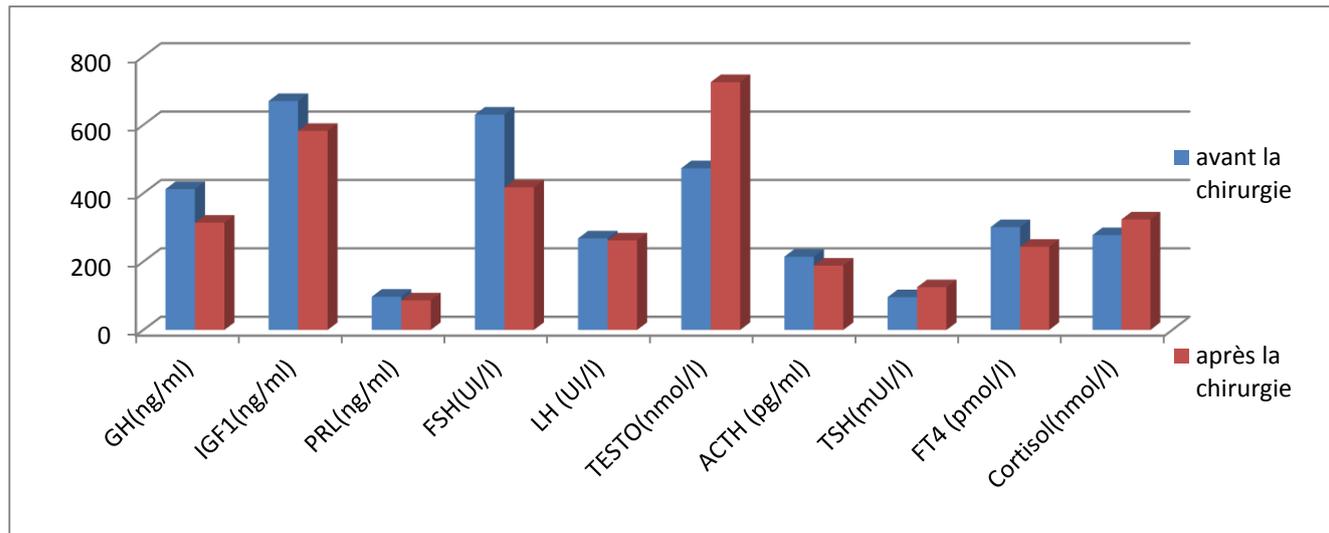


Figure 27 : Présentation des résultats hormonaux des hommes acromégales avant et après la chirurgie.

Remarque :

Les valeurs de FSH, LH, Testostérone ; TSH sont multiplié X100 ainsi que les valeurs de GH, FT4 sont multiplié X10. Pour distinguer la différence des valeurs avant et après la chirurgie.

D'après les graphes ci-dessus, les valeurs de GH, IGF1, PRL des patients acromégales des deux sexes indépendamment du volume tumoral ont été fortement vue à la baisse après le traitement chirurgical, ce qui démontre le bon effet de l'exérèse de l'adénome sur le bon rétablissement de ces valeurs vers l'état normal.

Pour la FSH, LH, ACTH, TSH, FT4 et cortisol, nous remarquons quelques changements des valeurs mais ils restent dans les normes. Par contre, les valeurs des hormones gonadiques (testostérone et œstradiol) ont été vue à la hausse après l'intervention chirurgicale.

Globalement, les valeurs hormonaux sont rétablie aux intervalles des normes ce qui prouve l'efficacité de l'intervention chirurgicale, se qui est de bonne augure pour la fertilité des patients.

III.3 - Corrélation entre les différents paramètres d'avant et après traitement chirurgical chez les deux sexes

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

Hormones	Coefficient de corrélation Femme		Coefficient de corrélation Homme	
	micro	macro	micro	macro
GH	0,93	0,14	-0.02	0.58
IGF-1	0.99	0.07	-0.23	0.03
PRL	0.99	-0.49	0.92	-0.32
FSH	-0.87	-0.26	-0.86	-0.35
LH	-0.94	-0.29	0.39	-0.41
Œstradiol	-0.34	-0.46	-	-
Testostérone	-	-	0.9	-0.38

Les patientes femmes atteintes d'acromégalie ont une corrélation positif hautement significatif entre la GH ($r=0.93$), l'IGF1($r=0.99$), la PRL($r=0.99$) avec présence de micro-adénomes. Une corrélation positif est observé entre la GH ($r=0.14$), l'IGF1 ($r=0.07$) avec les macro-adénomes, alors qu'une corrélation négative est remarqué pour la PRL ($r=-0.49$) avec les macro-adénomes. Chez le sexe masculin, ils est observé une corrélation négative entre la GH (-0.02), l'IGF1 (-0.23) avec les micro-adénomes, et la PRL (-0.32) avec les macro-adénomes. Par contre, une corrélation positive est constatée entre la GH (0.58), l'IGF1 (0.03) avec les macro-adénomes.

Pour LH, FSH, Œstradiol et testostérone la corrélation est négatives indépendamment du sexe et de la taille tumorale.

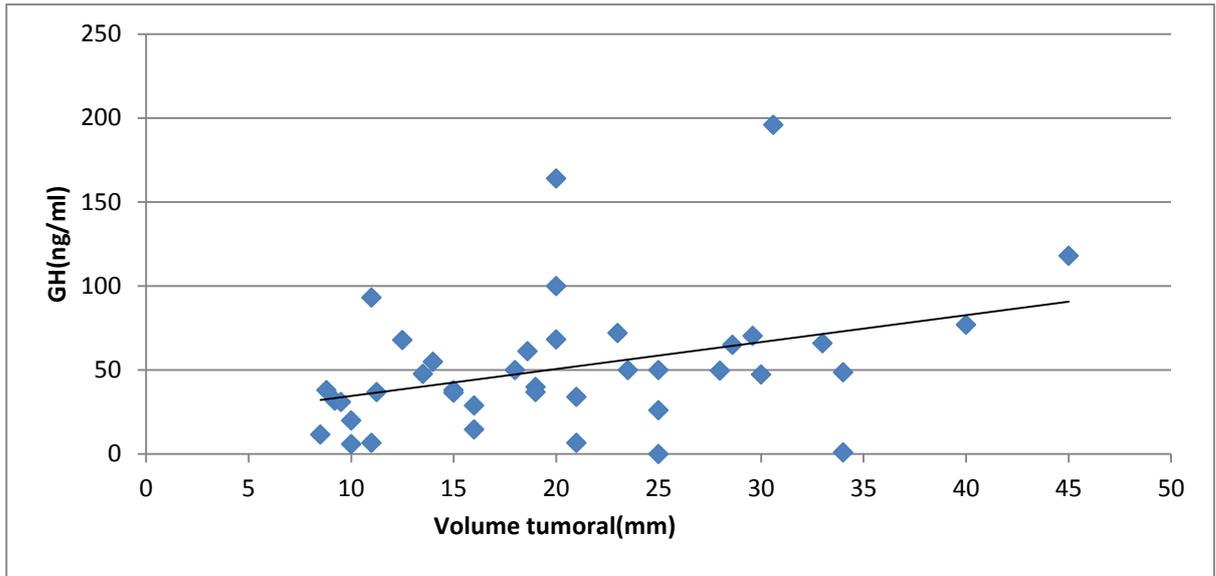


Figure 28 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux d'hormone de croissance.

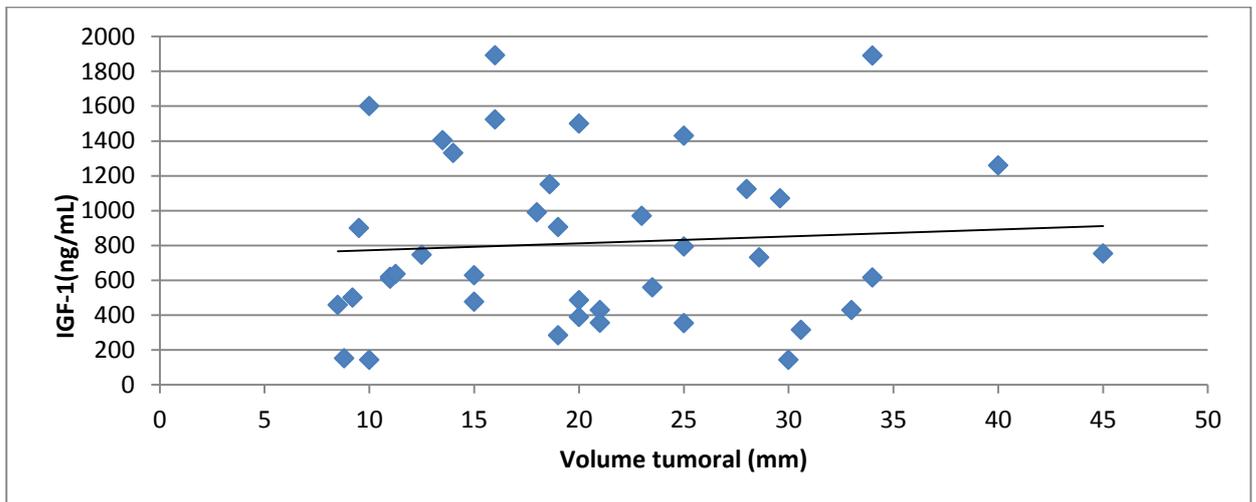


Figure 29 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la somatomédine C.

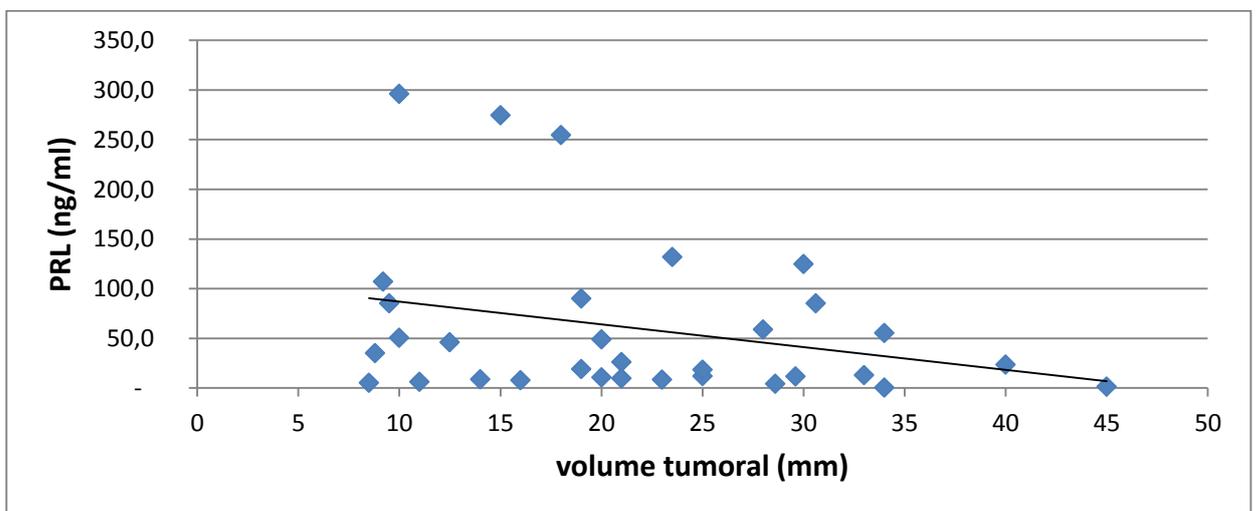


Figure 30 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la PRL.

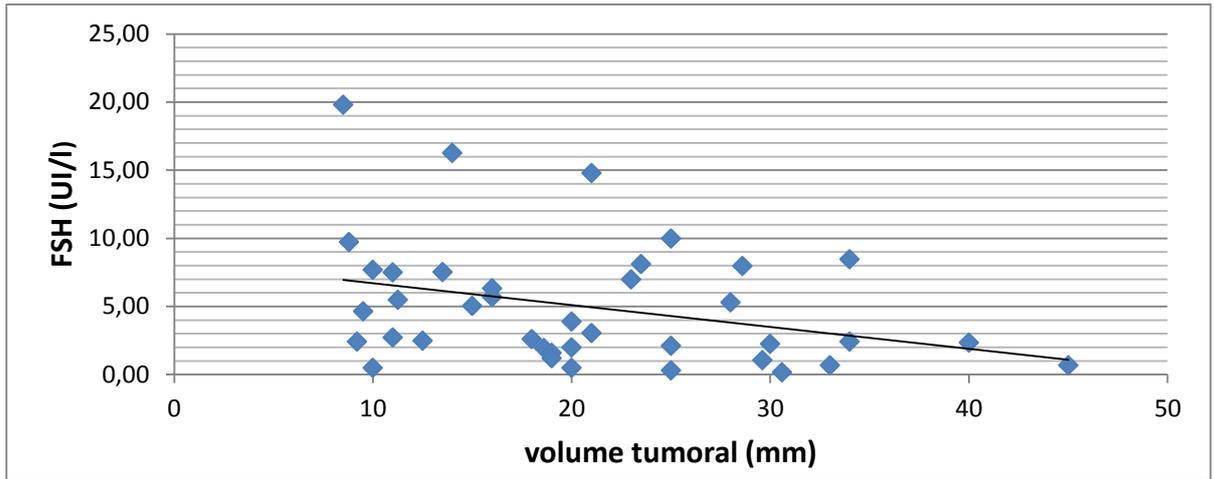


Figure 31 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la FSH.

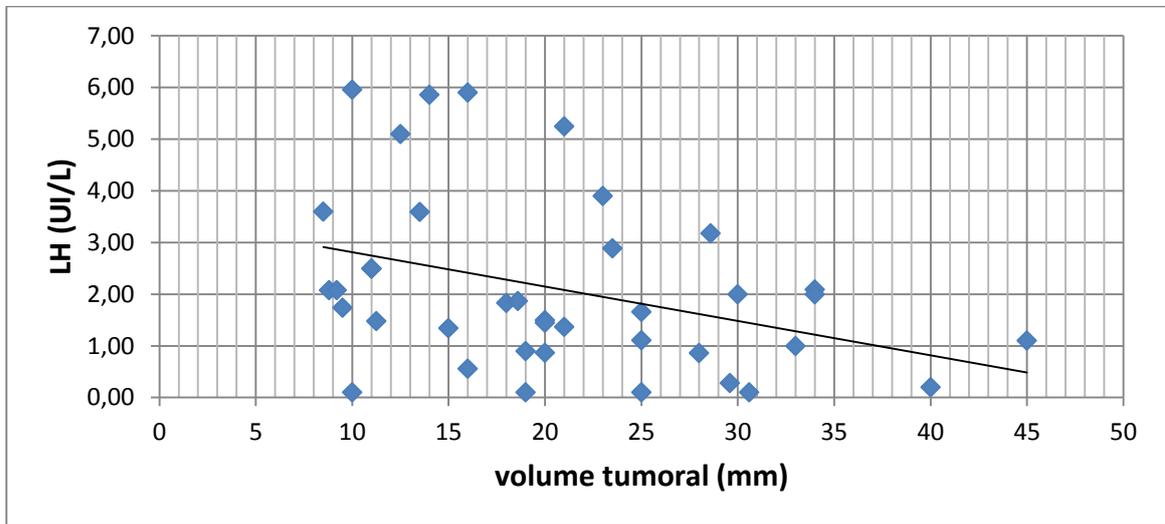


Figure 32: Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la LH.

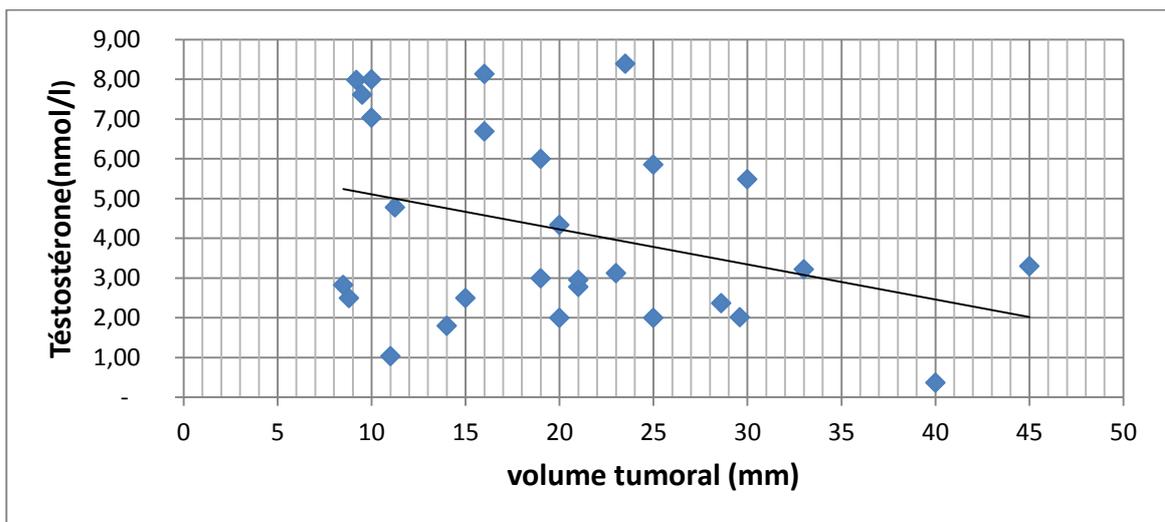


Figure33 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la testostérone.

A la lumière des résultats par rapport aux corrélations observées entre la taille de l'adénome et les différents dosages hormonaux, il est connu que l'acromégalie peut interférer de quatre façons potentielles avec la fertilité des patientes (**Bétéa et al., 2002**).

- L'acromégalie est associée à une hyperprolactinémie dans 30 à 40 % des cas (**Molitch, 1998**). Quelle que soit son origine, l'hyperprolactinémie entraîne une perturbation du fonctionnement de l'axe hypophysio-gonadique tant par une action centrale en réduisant la pulsativité sécrétoire de GnRH (**Sauder, 2007**), que par l'induction d'un état d'hypo-œstrogénique au niveau ovarien (**Demura et al., 1982**).

- 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, 1991**). Une telle compression peut entraîner une déficience en gonadotrophines par perte de cellules gonadotropes (**Bétéa et al., 2002**).

- L'ovaire possède des récepteurs à GHRH mais aussi à GH et à IGF-1 (**Sharara et al., 1994**). 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 micro-polykystiques et à l'infertilité fréquente que ce syndrome entraîne (**Kaltsas et al., 1999**).

- 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) (**Spiegel, 1997**).

IV. Répartition des adénomes selon la récurrence et le sexe :

Sur la base des résultats de radiologie (IRM) et de la biologie (évaluation de la GH et IGF-1), notre population de sujets atteints d'acromégalie se répartit en patients guéris et non guéris

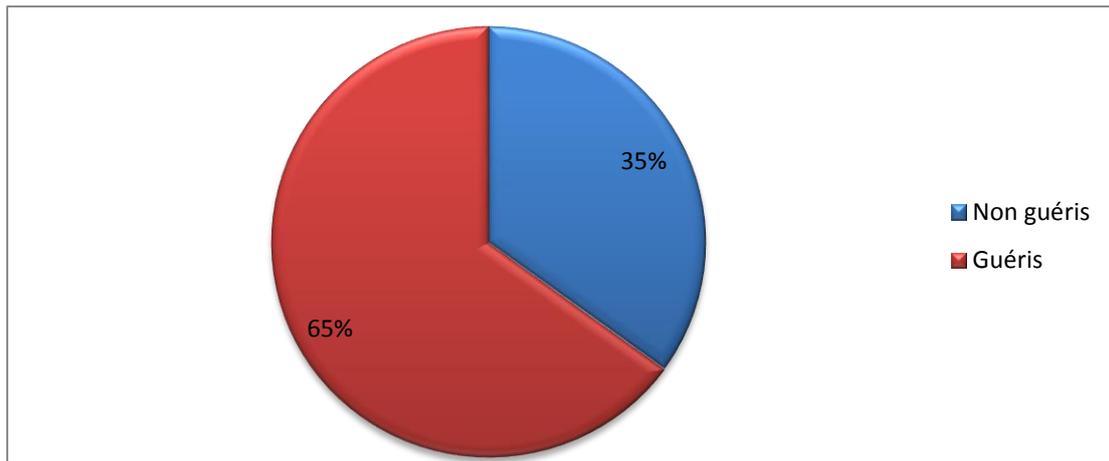


Figure 34 : Répartition des adénomes selon l'évolution tumorale.

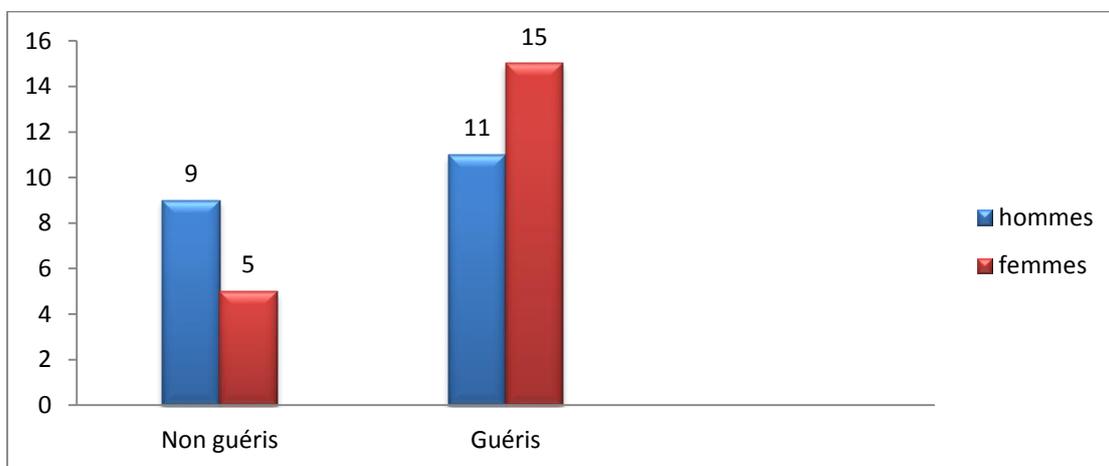


Figure 35 : Répartition de la récurrence des adénomes selon le sexe.

Selon les graphes ci-dessus, 65% des patients sont guéris avec une prédominance du sexe féminin.

Selon l'OMS, un adénome hypophysaire peut ne pas être totalement guéri par l'opération. 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.

IV. Etude anatomopathologique :

Cette étude nous a permis d'identifier deux adénomes l'un est mixte l'autre est pur.

IV.1- Examen à l'hématoxyline-éosine pour l'adénome mixte :

Cette examen reste indispensable car il permet d'orienté le diagnostic. Il permet de voir la morphologie de l'adénome :

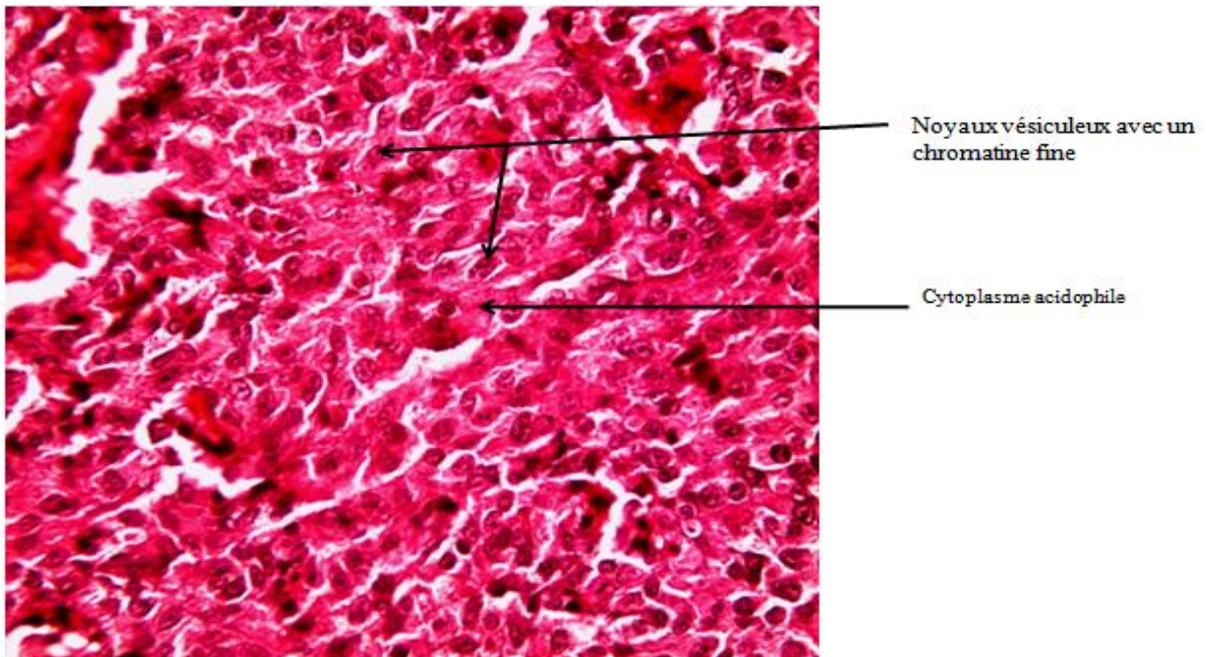


Figure 36 : Histologie d'un adénome somato-matotrope après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X400).

Prolifération cellulaire de nature endocrine faite d'éléments monomorphes à cytoplasme acidophile accompagnés par un stroma vasculaire.

V.2- Examen immunohistochimie (H.I.C) pour l'adénome mixte :

L'étude immunohistochimique permet la détection spécifique des protéines (hormones) c'est-à-dire leur localisation sur un matériel cytologique ou des coupes tissulaires. Une quantification de ces dernières est tout à fait possible et est réalisée à des fins diagnostiques.

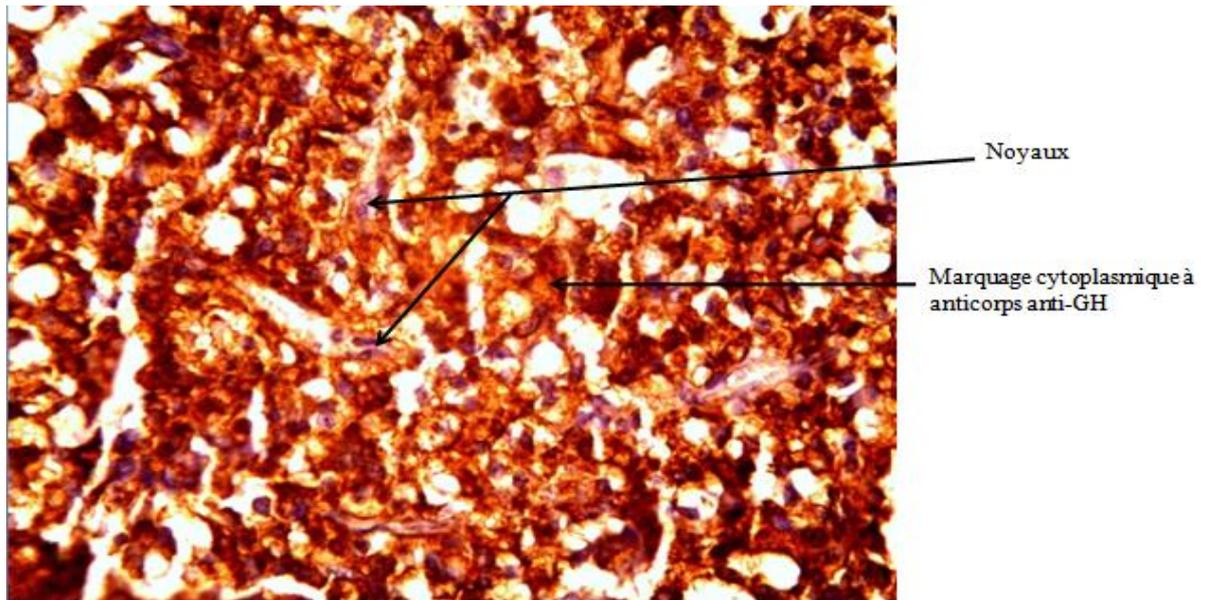


Figure 37: Histologie d'un adénome somato-matotrope après marquage avec anticorps anti-GH (grossissement X400)

Le marquage à l'anticorps anti-GH montre une positivité cytoplasmique diffuse et marquée.

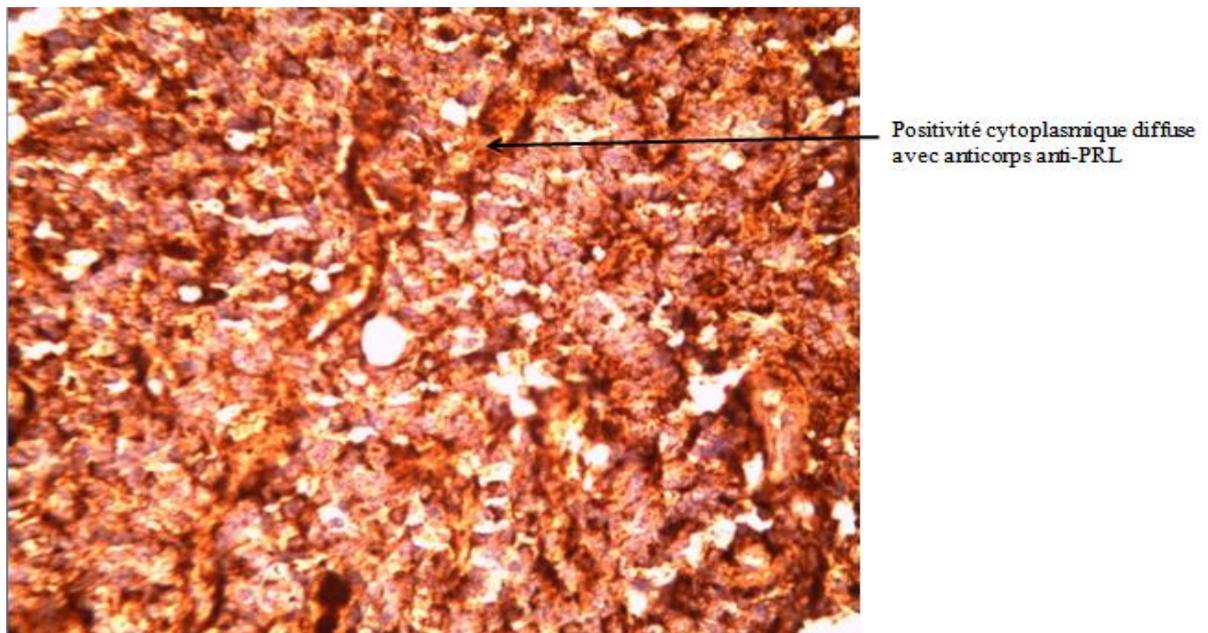


Figure 38 : Histologie d'un adénome somato-matotrope après marquage avec anticorps anti-PRL (grossissement X400)

Le marquage à l'anticorps anti-PRL montre une positivité cytoplasmique diffuse.

Après traitement des lames par les anticorps anti-FSH, anti-LH, anti-TSH, anti-ACTH, on obtient les mêmes résultats représenté dans la figure suivante :

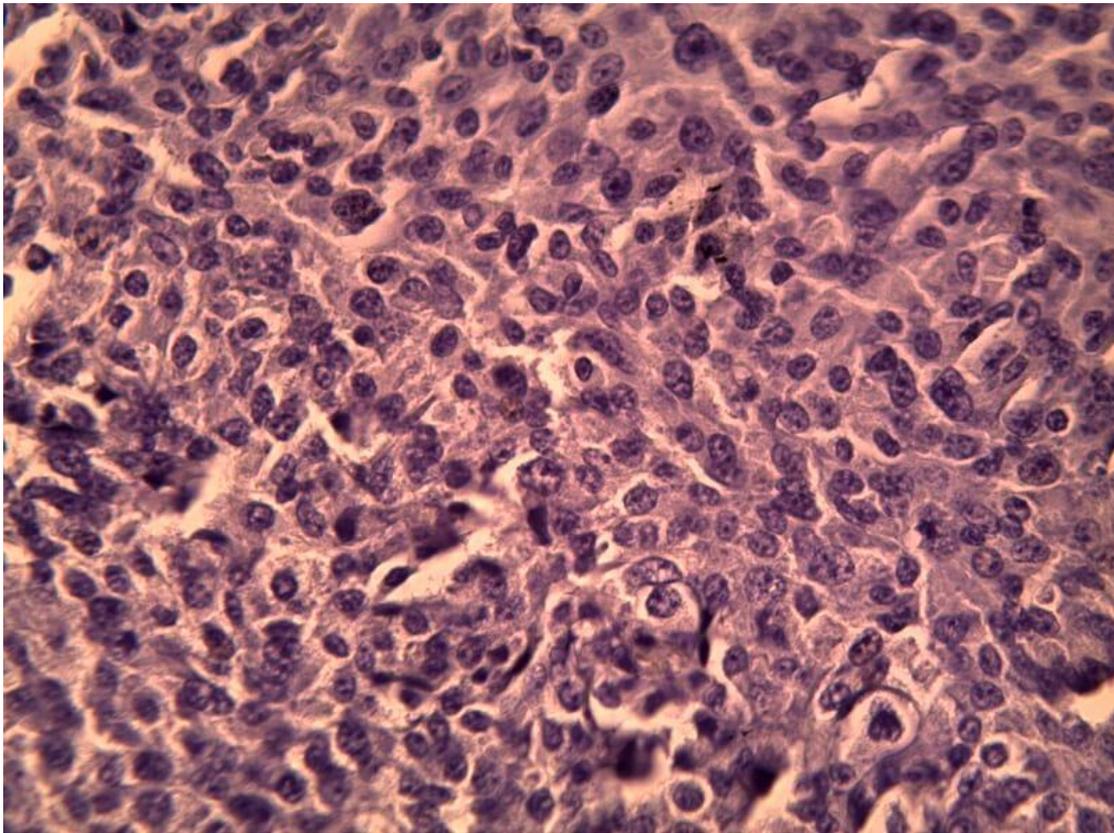


Figure 39 : Histologie d'un adénome somato-mamotrope après marquage des anticorps anti-FSH, anti-LH, anti-TSH, anti-ACTH (grossissement X400).

Le marquage aux anticorps anti-FSH, anti-LH, anti-TSH, anti-ACTH montre une négativité. Donc, il s'agit d'un adénome mixte de type somato-mamotrope.

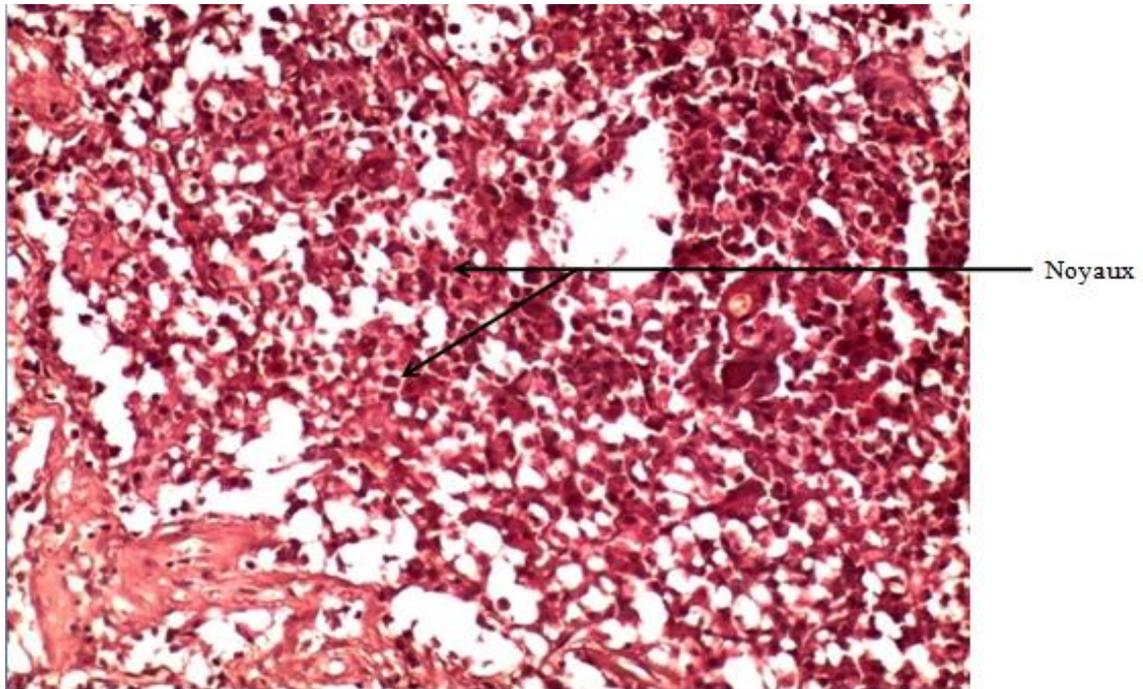
V.3- Examen hématoxyline-éosine pour l'adénome somatotrope pur :

Figure 40: Histologie d'un adénome somatotrope après coloration d'hématoxyline-éosine (grossissement X200).

Il est observé une prolifération cellulaire de nature endocrine faite d'éléments monomorphes soutenus par un stroma vasculaire.

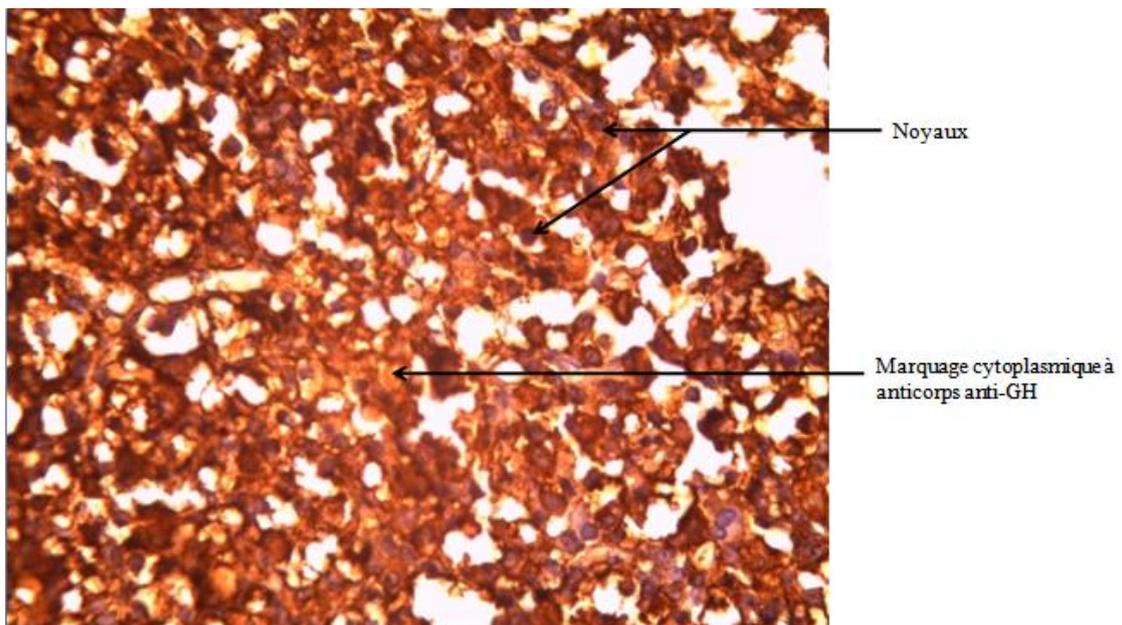
V.4- Examen immunohistochimique (I.H.C) pour l'adénome somatotrope pur :

Figure 41: Histologie d'un adénome somatotrope après traitement avec anticorps anti-GH (grossissement X400)

Le marquage à l'anticorps anti-GH montre un marquage cytoplasmique diffus et intense.

Après traitement des lames par les anticorps anti-FSH, anti-LH, anti-TSH, anti-ACTH, anti-PRL nous avons obtenu les mêmes résultats représentés dans la figure suivante :

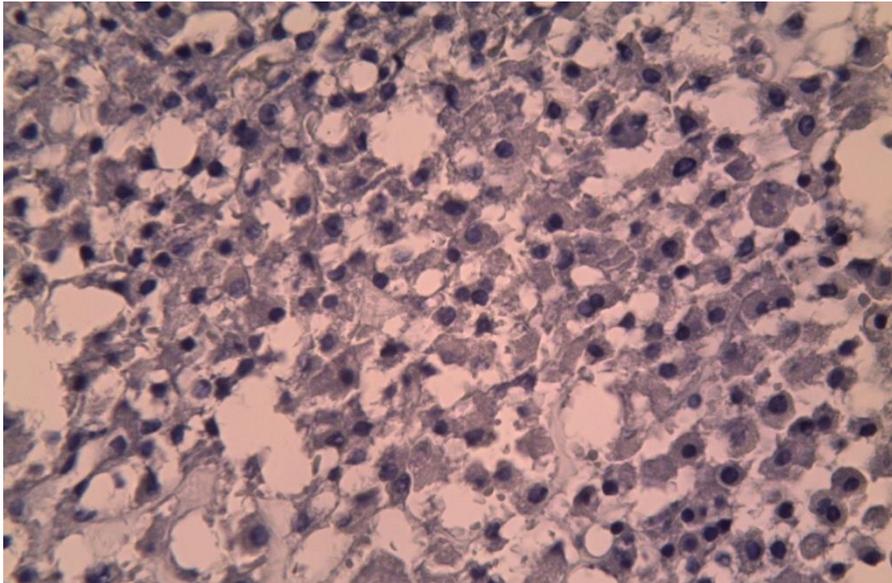


Figure 42: Histologie d'un adénome somatotrope après marquage avec les anticorps anti-FSH ; anti-LH ; anti-TSH ; anti-ACTH ; anti-PRL (grossissement X400).

Le marquage à l'anticorps anti- FSH ; anti-LH ; anti-TSH ; anti- ACTH ; anti-PRL est négatif.

La protéine KI67 est exprimée dans le noyau au cours des différentes phases du cycle cellulaire (G1, S, G2 et M). Ki67 permet de repérer les cellules engagées dans le cycle de prolifération. Le résultat (score) est exprimé en pourcentage de cellules tumorales marquées.

Traitement par anticorps anti KI67 détermine l'activité proliférative de l'adénome par le dénombrement des mitoses, car la protéine KI67 désigne les cellules engagées dans le cycle cellulaire.

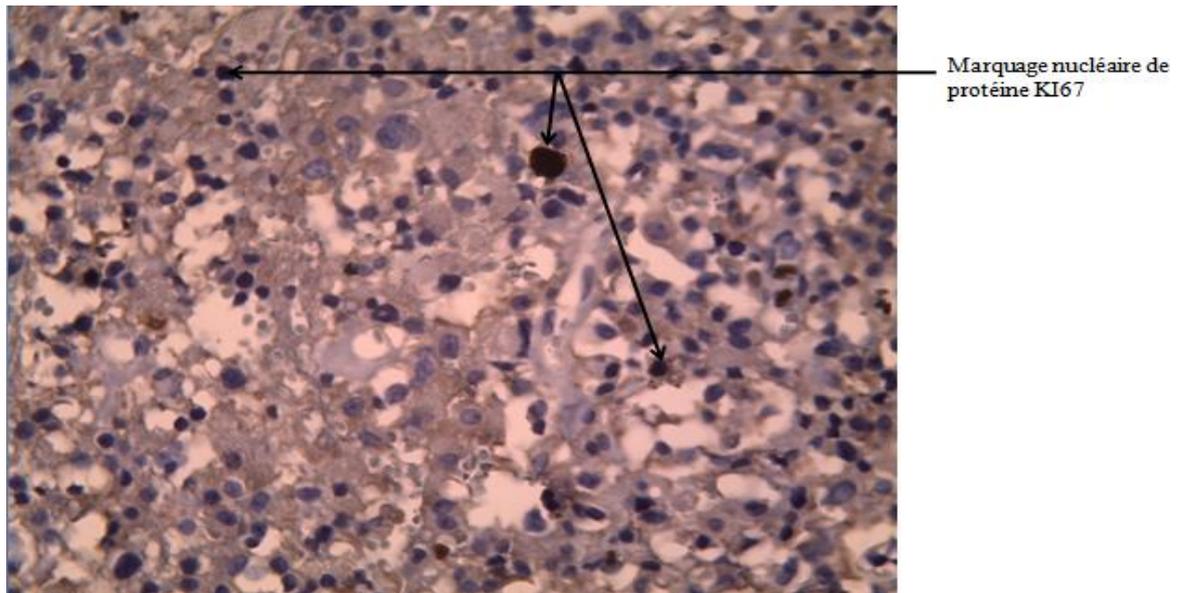


Figure 43: Histologie d'un adénome somatotrope après marquage avec anticorps anti-KI67 (grossissement X400).

Le marquage à l'anticorps anti-KI67 montre une positivité nucléaire estimé à 4%.

Le gène p53 est un gène suppresseur de tumeurs : ce rôle transformant a été confirmé par l'inhibition de la croissance *in vitro* de cellules tumorales par le type sauvage du gène p53.

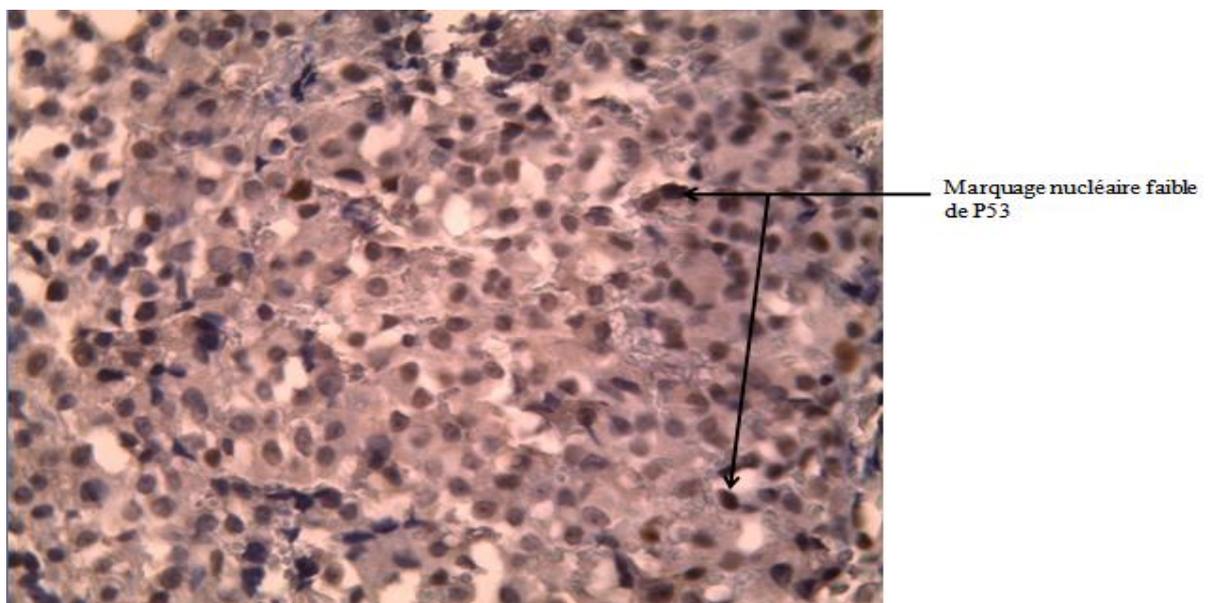


Figure 44: Histologie d'un adénome somatotrope après marquage avec anticorps anti-P53 (objectif 40X).

Le marquage à l'anticorps anti-P53 montre une positivité nucléaire faible. Donc, il s'agit d'un adénome bénin purement somatotrope.

Conclusion

Notre étude rétrospective et prospective portant sur l'impact des adénomes somatotropes sur la fertilité chez 40 patients atteints d'Acromégalies, nous a permis d'observer les résultats suivant :

Nous avons constaté que le nombre de cas observé par année est faible dans notre série, qui est due probablement à la rareté de cette maladie, Aussi, la tranche d'âge la plus touchée se trouve entre 30 et 39ans (pourcentage de 47%), ce qui est constaté dans la littérature.

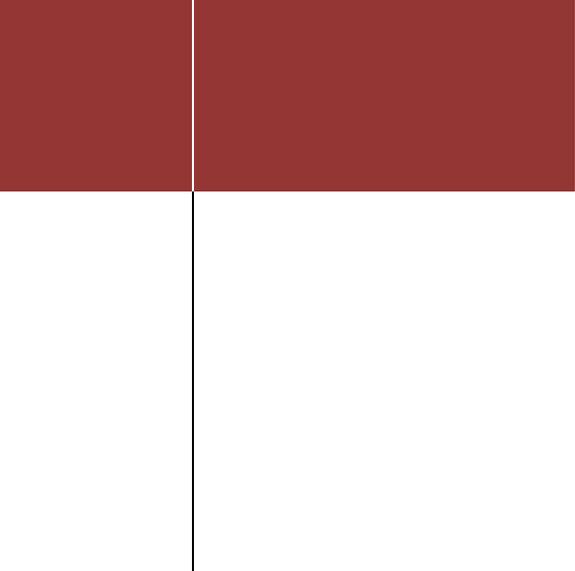
L'analyse des paramètres clinique a montré une présence importante de macro-adénome, avec des signes d'infertilité différente selon le sexe. En effet, Il est constaté, chez les patientes atteintes d'acromégalie, la présence d'une galactorrhée (21%) et d'une aménorrhée (17 %), alors que les patients hommes, les signes les plus observés sont l'hypogonadisme hypogonadotrope (25%) troubles érectiles et baisse de libido (10% pour chacun). Ces signes étant déjà rapporté dans la bibliographie, ils démontrent, de part leur présence dans notre série, de l'incapacité de ces patients à procréer.

Les taux hormonaux gonadiques (œstradiol et testostérone) et gonadotrophiques (FSH et LH) sont en majorité en dessous des normes requises ; alors que la GH, l'IGF-1 et la PRL sont vue à la hausse indépendamment du sexe et de la taille des tumeurs. L'ACTH, le cortisol et la TSH reste dans les normes, alors que le facteur FT4 chez les patients hommes atteints de macro-adénome sont vue à la hausse. L'étude de corrélation nous a permis de confirmé les résultats par rapport aux paramètres hormonaux e, donnant ainsi un tableau général des perturbations hormonales induite par la présence de la tumeur.

La technique immuno-histochimique nous a permis d'identifier la présence d'adénome somatotrope avec une prolifération cellulaire de nature endocrine et un marquage cytoplasmique positive à la GH. De plus, un adénome mixte avec prolifération cellulaire de nature endocrine et un marquage cytoplasmique de la GH et de la prolactine a été aussi observé.

En perspective, pour une meilleure corrélation entre le risque d'acromégalie et ces complications, et pour la prise en charge rapide après l'apparition des perturbations endocrinienne, 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 l'utilisation des marqueurs tumoraux peuvent nous renseigner sur la malignité ou bénignité de cette dernière, prévenant ainsi la récurrence.



Références

Références bibliographique

- Albarelo-Loy F., 2011.** L'Acromégalie en 10 questions.Novalis Pharma.
- Asthagiri A, Lopes MB., 2006.** Neuropathological consideration of pituitaryadenomas. *Front HormRes* ;34 :206-35.
- Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS., 2004.** Growth hormone and pituitaryradiotherapy, but not serum insuline-Likegrowth factor-I concentrations, predictexcessmortality in patients withacromegaly. *J Clin EndocrinolMetab* ;89:1613-7.
- Baroncini, M., Jissendi, P., Balland, E., Besson, P., Pruvo, J.P., Francke, J.P., Dewailly, D., Blond,S., and Prevot, V.,2012.** MRI atlas of the human hypothalamus. *Neuroimage*59, 168-180.
- Beckers A, Courtoy R, Stevenaert A, Boniver J, Closset J, Frankenne F, Reznik M and Hennen G., 1988.**Mammosomatotrophs in human pituitary adenomas as revealed by electron microscopic double gold immunostaining method. *Acta Endocrinol* ; 118 : 503-512.
- Beckers A, Stevenaert A, Foidart JM *et al.*, 1990).** Placental and pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. *J Clin Endocrinol Metab* 71 :725-31.
- Beckers B, and DONCKIER J.E., 2001.**Practical Classification of Prolactinomas for Clinical Use. *J. Clini. Endocrinol. &Metabol.*, 86 (4):1838
- 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
- Berkan AI, Stred SE, Reno K *et al.*, 1989.** increased growthe hormone pulse frequency in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 69 : 1225-33.
- Caron P., 2007.** Pathologie hypophysaire et grossesse. Pages 68 ; 69 ; 70.
- Cazabat L, Souberbielle JC, Chanson P., 2008.**Dynamic tests for the diagnosis and assesment of treatment efficacy in acromegaly *Pituitary*;11:129-39.

Chanson P., 2006. Acromégalie. EMC (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-nutrition, 10-018-A-10.

Chanson P, Salenave S., 2008. Acromegaly. Ophanet J Rare Dis;3:17.

Chanson P., 2009. Acromégalie. EMC (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition.38 :92-102.

Charrara .O,S. Nathanson, B. Pangon, F. Stambouli, M. Bellaïche, P., 2007.What are the markers of aggressiveness in prolactinomas ? Changes in cellbiology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics. Eur. Endocrinol., 156 :143-153.

Clive P Page ; Michael J Curtis, Michael J Walker, Morley C Sutter, Brian B Hoffman., 1997.Pharmacologie intégrée.

Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G., 2004. Systemic complications of acromegaly : epidemiology, pathogenesis, and management.EndocrRev ;25(1) :102-52.

Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G., 2004.Systemic complications of acromegaly: epidemiology,pathogenesis, and managementEndocr Rev ; 25(1): 102-152.

Cremoux, Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE et al., 2004 .*The prevalence of pituitary adenomas. A systematic review. Cancer; 101 : 613-9.*

Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Bechers A., 2006. High prevalence of pituitaryadenomas : a cross-sectinalstudy in the province of Liege, Belguim. J Clin endocrinolMetab ;91(12) :4769-75.

Demura A, DELGRANGE E. and DONCKIER J.E., 2001.Practical Classification of Prolactinomas for Clinical Use. J. Clini. Endocrinol. &Metabol., 86 (4):1838

Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Oouchi H., 1982 Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 beta-estradiol in the human ovary. J Clin Endocrinol Metab ; 54 (6) : 1246-1250.

Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Oouchi H., 1982. Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 beta-estradiol in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* ; 54 (6) : 1246-1250.

Duron.F, Coll., 2007. Endocrinologie Niveau DCEM1 - Examen National Classant, page 162-185.

Evers, J. L., 2002. Female subfertility. *Lancet*360, 151-9.

Gaillard S, Aniba K., 2010. Aspects neurochirurgicaux des adénomes hypophysaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-023-F-10.

Gaillard., 2011. Ichnotaxonomy and ichnospecies *comptes Rendus Palevol* Volume 10, numéro 2-3pages 209-218.

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, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K., 2000.Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin EndocrinolMetab*;85:526-9.

Graillard., 2001. Ichnotaxonomy and ichnospecies *comptes rendus palevol* volume 10, numéro 2-3pages 209-218.

Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P., 2010.Female Gonadal Function before and after Treatment of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* ;95:4518-4525.

GuidiceLC,Saleh W., 1995. « Growth factor in reproduction » *Trends EndocrinolMetab*, ,6,60-69.

Holdaway IM, Rajasoorya C., 1999. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* ;2:29-41.

Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, Besser GM, Grossman AB., 1999 . Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*; 84 (8) : 2731-2735.

Kauma SW., 2000. « cytokines in implantation » *J Reprod fertile Suppl*, , 55, 31-42.

Kovacs K, Lloyd RV, Horvath E et al., 1989. Silent somatotrope adenomas at the human pituitary. A morphologic study of three cases including immunocytochemistry, electron microscopy in vitro examination, and in situ hybridization ; 124 :345-353.

Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER Jr., 2001. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas : an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* ; 86 (9) : 4072-4077.

Kreutzer J., Byslei 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 212 patients. *Eur. J. Endocrinol.*, 158

Kujas M., 2007. Histologie et cytologie des adénomes hypophysaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-017-C-10,.

L amine Amani M. et coll ., 2007 .Aspects cliniques et biologiques de l'acromégalie. *Diabete et Metabolism*; 33 (1), 104.

Maison P, Chanson P., 2009. Does attainment of target levels of growth hormone and insulin-like growth factor I improve acromegaly prognosis? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* ; 5 (2) : 70-71

Marie Saint-Dizier, Sylvie Chastant-Maillard., 2014. La reproduction animale et humaine ; page 482.

Martino I, Winteler JP, Costar., 1987 .Les traitements de l'acromégalie. *Rev. Fr. Endocrinol. Clin.*, , 28 (485) :263874.

Melmed S., 2002. Acromegaly. In Melmed S, editor. *The pituitary*. Malden, Mas. USA :Blackwell Science Inc ;. P.419-54.

Melmed, S., 2009. Acromegaly pathogenesis and treatment J Clin Invest ; 119(11): 3189-3202.

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 ME .Sauder SE., 1998. Pituitary diseases in pregnancy. Semin Perinatol ; 22 (6) : 457-470.

N'Guyen JP, Keravel Y, Racadot J., 1987. Vues anatomiques commentées de l'hypothalamus. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Neurologie, 17-001-s-10 :30p.

Newman C B., 1999. Medical therapy for acromegaly Endocrinol Metab Clin North Am ; 28 (1) : 171-190.

Perlemuter G, Morin NH., 2002. Endocrinologie, diabétologie, nutrition.

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

Sallenave S. Chanson P., 2008. Acromegaly Orphanet J rare dis ; 3 (17).

Sauder SE, Frager M, Case GD, Kelch RP, Marshall JC., 1984. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea : responses to bromocriptine. J Clin Endocrinol Metab ; 59 (5) : 941-948.

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. LiyodRV., World Health Organisation Classification of tumours-Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon :IARC Press :20-23

Schlienger J L, Gabriel A., 1993. Explorations fonctionnelles en endocrinologie et métabolisme. page 55 ; 56.

Schneider HJ, Sievers C, Saller B, Wittchen HU, Stalla GK., 2008. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated insulin-like growth factor-1 levels. *Clin endocrinol*;69:432-5.

Schneider V, Amiel C., 2011. *Biologie médicale* [90-55-0145] Doi : 10.1016/S0000-0000(11)52481-7.

Sharara FI, Nieman LKA. Identification and cellular localization of growth hormone receptor gene expression in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 (2) : 670-672.

Struck D.W., Knapp T. R., Munk P.L., Poon P. Y., 1995. Pituitary and intradural spinal metastases : an unusual initial presentation of lung cancer. *CAN. ASSOC. RADIOL.J.*, 46, n°2, 118-21.

Thibault C. Levasseur MC., 2001. La reproduction chez les mammifères et l'homme. Pages 23, 24, 25.

Tournaire J, Chalendar D, Treluyer C, Trouillas J., 1990. Les adénomes hypophysaires dits « silencieux » . *Endocrinal Clin* ; 31 ; 303-308.

Trouillas J. et Girod C., 1994. Adénome hypophysaire : Histologie et cytologie , *Encycl. Med. Chir.*; 10-023-A-10:1-14.

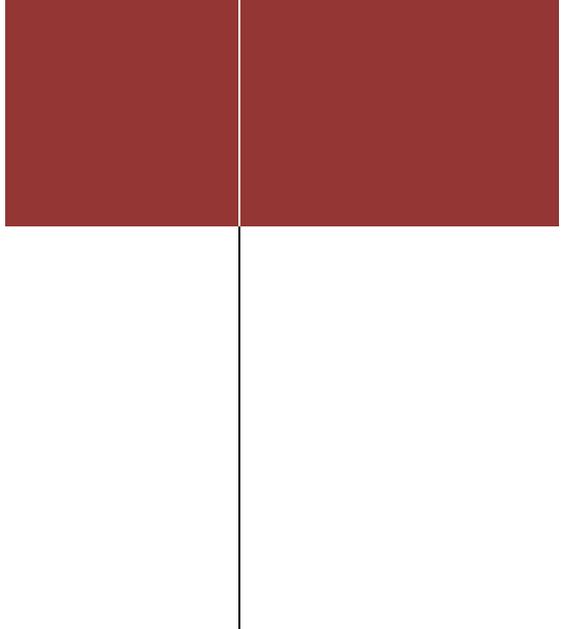
Trouillas J. et Girod C., 1994. Adénomes hypophysaires : histologie et cytologie- Editions techniques- *Encycl. Med. Chir.* (Paris-France). *Endocrinologie-Nutrition*, 10-023-A-10 :1-14.

Turek A. BILLER B.M., 2002. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 40, numéro 12 pages 787-796.

Ueland T. et coll Associations between body composition., 2010. circulating interleukin-1 receptor antagonist, osteocalcin, and insulin metabolism in active acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 95, 361–368.

Vickers M.H., Casey P.J., Champion Z.J., Gravance C.G., Breier B.H., 1999. IGF-1 treatment increases motility and improves morphology of immature spermatozoa in the GH-deficient dwarf (dw/dw) rat. *Growth Horm. IGF Res.*, 9(4), 236-240.

Zorn J, Savale M., 2005. « Stérilité du Couple », 336.

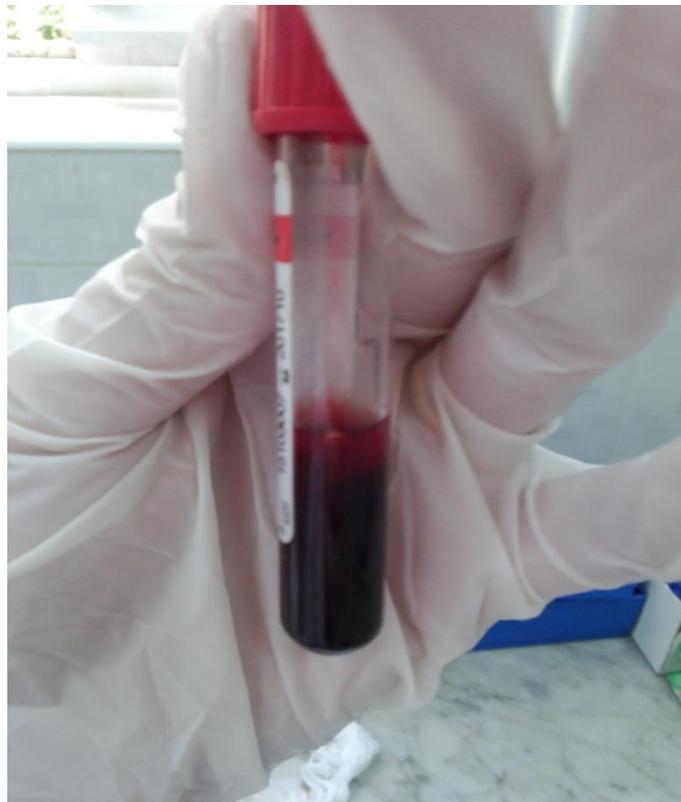


Annexes

Matériels biologique



Tube EDTA



Tube sec

Annexes

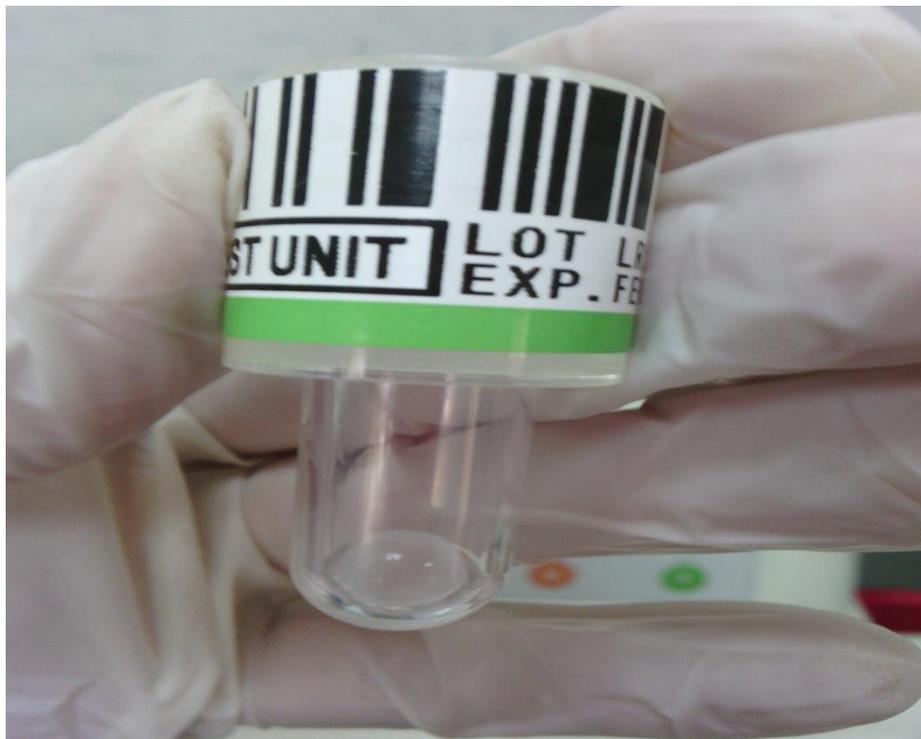


Casette

Matériels biologique

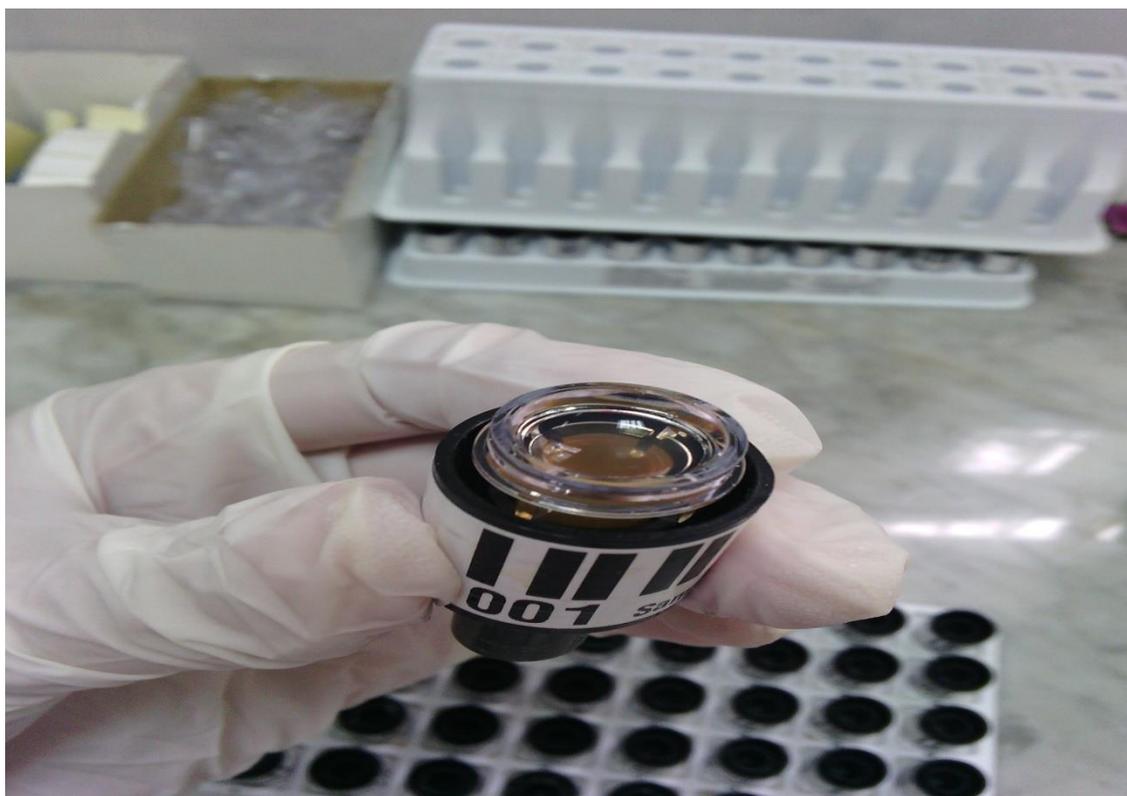


Micropipette (1000µl)



Unité de test

Annexes



Les godets



Les réactifs

Annexes



Appareil de dosage IMMULITE 1000



Centrifugeuse

Annexes



Les différents moules



Automate de circulation (*Leica*)

Annexes



Appareil d'enrobage (*Leica*)



Microtome (*Leica*)

Annexes



Bain marie (*Leica*)

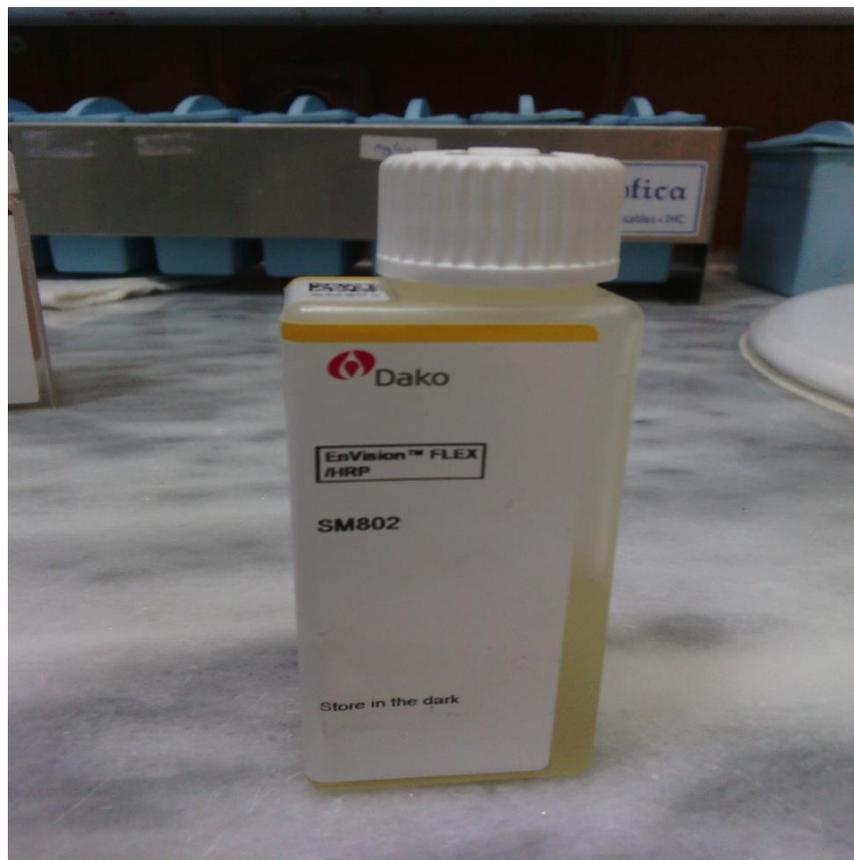


Etuve (*Leica*)

Annexes

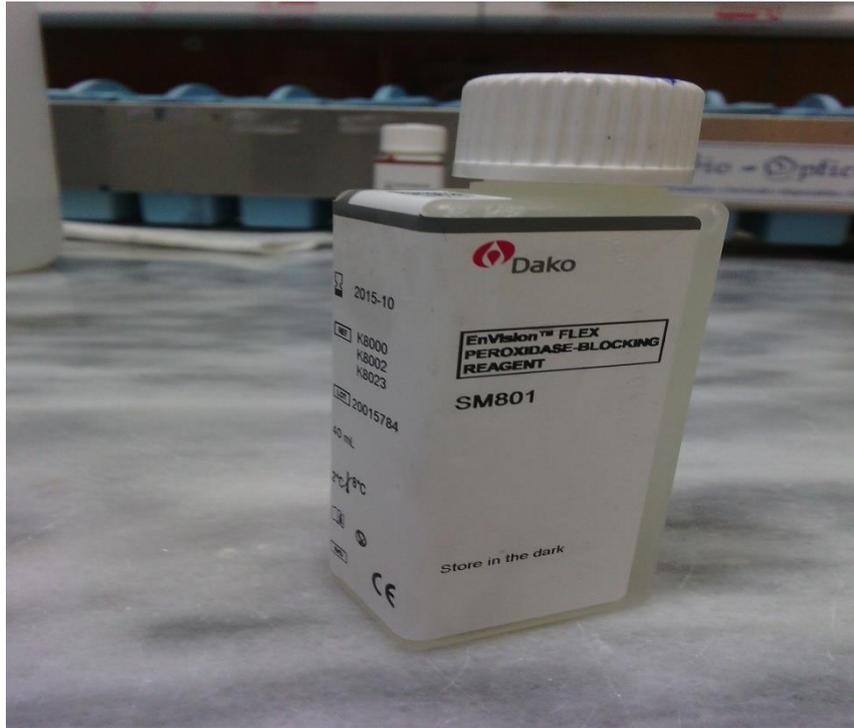


Coloration Hématoxyline-éosine

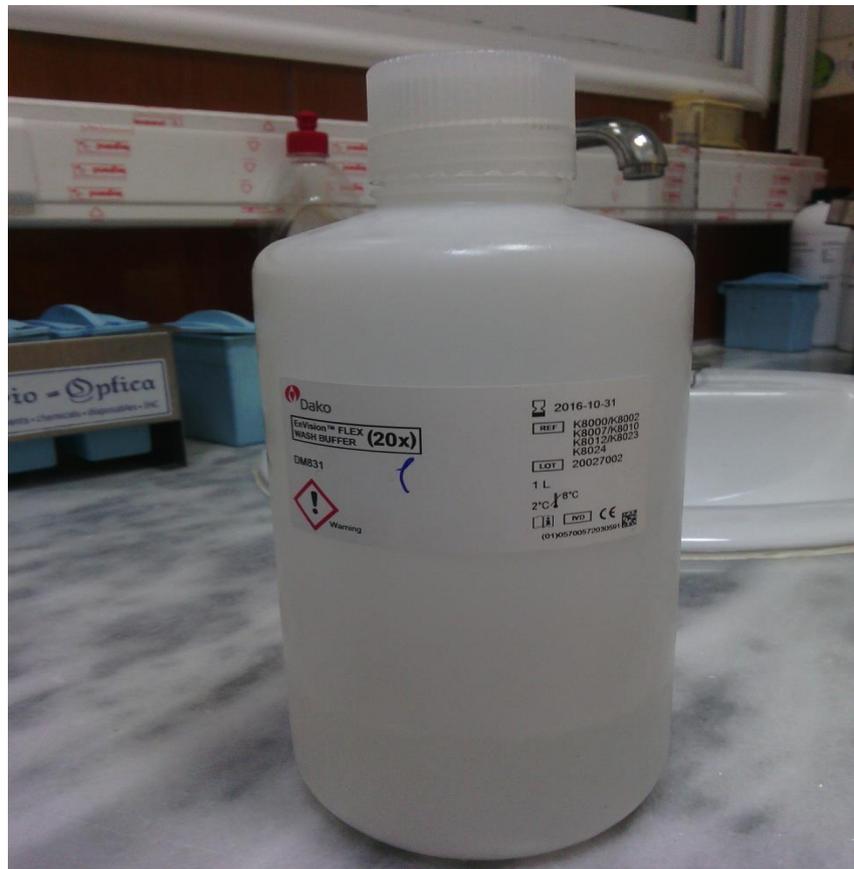


HRP K8023

Annexes



PEROXIDASE-BLOCKING REAGENT K8000

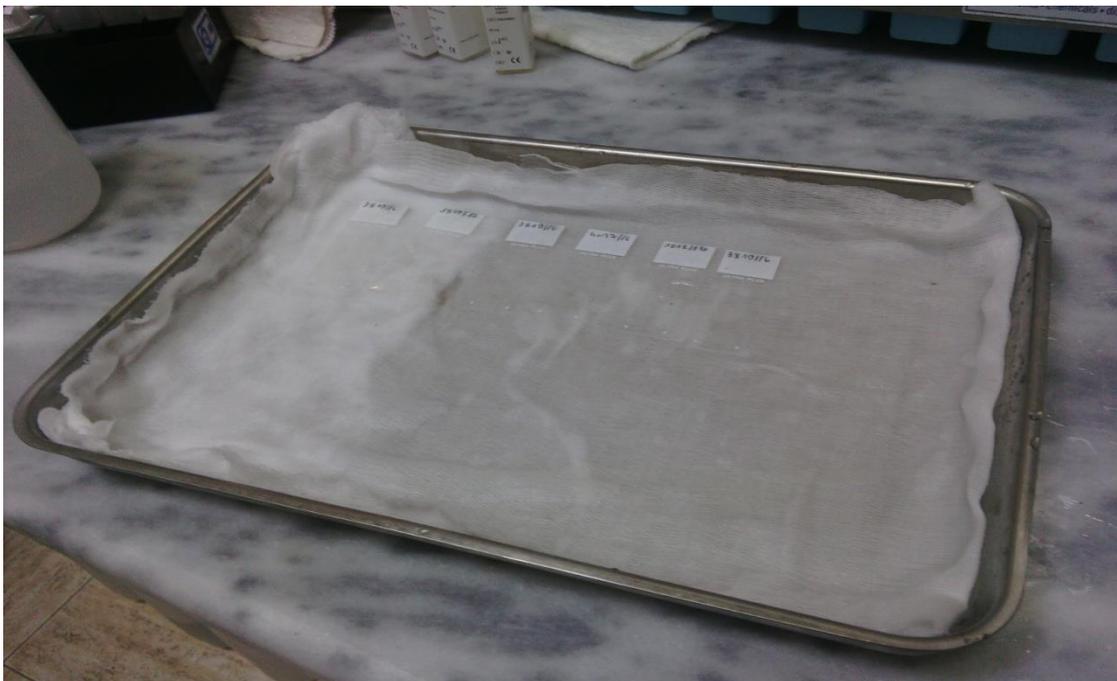


WASH BUFFER K8012/K8023

Annexes



Bains de xylène



La chambre humide

Annexes



Résine synthétique (*Eukit*)



Microscope optique

Annexes

Tableau XIII : Répartition des cas acromégales selon les années.

Les années	Nombre de cas	Pourcentage %
[2005-2006]	1	2%
[2006-2007]	4	10%
[2007-2008]	5	12%
[2008-2009]	2	5%
[2009-2010]	5	12%
[2010-2011]	1	3%
[2011-2012]	2	5%
[2012-2013]	5	13%
[2013-2014]	4	10%
[2014-2015]	6	15%
[2015-2016]	5	13%
Totale	40	100%

Tableau XIV: Répartition des patients atteints d'acromégalie selon tranche d'âge.

Intervalle d'âge	Effectifs	Pourcentage %
groupe d'age20-29	8	20%
groupe d'age30-39	19	47%
groupe d'age40-49	5	13%
groupe d'age50-59	4	10%
groupe d'age60-70	4	10%
Totale	40	100%

Tableau XV: signes clinique chez les femmes atteintes d'acromégalie.

Signes clinique	Nombre de cas	Pourcentages
Galactorrhée	5	21%
Aménorrhée	4	17%
Apnée de sommeil	2	8%
Trouble visuel	2	8%
Hypogonadisme hypogonadotrope	1	4%
Sans signes	10	42%

Annexes

Tableau XVI: signes clinique chez les hommes atteints d'acromégalie.

Signes clinique	Nombre de cas	Pourcentages
azoospermie	1	5%
baisse de libido	2	10%
Apnée de sommeil	1	5%
Trouble visuel	1	5%
Hypogonadisme hypogonadotrope	5	25%
Trouble érectiles	2	10%
Sans signes	8	40%

Tableau XVII: Taux d'hormones des patients en fonction de la taille de l'adénome.

Taille de l'adénome hypophysaire		GH (ng/ml)	IGF1 (ng/ml)	PRL (ng/ml)	FSH (UI/l)	LH (UI/L)	Testo(n mol/l)	Œstradiol (ng/l)	ACTH (pg/ml)	TSH(m UI/l)	FT4 (pmol/l)	Cortisol (nmol/l)
Micro ≤ 10mm	Moyenne	37.93	625.67	96.51	7.46	2.59	5.99	11.28	31.04	0.94	14.03	267.02
	Ecart type	31.33	552.23	104.14	6.91	1.99	2.60	15.73	21.18	0.57	2.49	135.28
Macro ≥ 10mm	Moyenne	58.30	729.70	211.48	5.72	2.68	2.85	28.77	24.86	1.03	25.87	268.95
	Ecart type	40.83	429.85	326.05	7.96	4.24	3.27	53.77	19.42	0.62	31.50	128.09

Tableau XVIII: Taux d'hormones des patientes acromégales avant et après traitement.

Femme	GH (ng/ml)	IGF1 (ng/ml)	FSH (UI/l)	LH (UI/l)	PRL (ng/ml)	Œstradiol (ng/l)	ACTH (pg/ml)	TSH (mUI/l)	FT4 (pmol/l)	Cortisol (nmol/l)
Avant(moyenne)	65.17	858.45	5.67	2.66	301.2	52.3	30.13	1.08	18.09	259.85
Ecart-type	49.47	497.08	9.76	5.30	376.23	61.07	23.26	0.59	25.07	114.14
Après (moyenne)	30.83	498.98	4.25	3.39	272.88	98.33	22.60	1.24	23.82	376.34
Ecart-type	29.48	281.68	3.37	2.82	340.04	120.95	13.89	1.61	28.13	139.89

Annexes

Tableau XIX: Taux d'hormones des patients acromégales hommes avant et après traitement.

Homme	GH(n g/ml)	IGF1(n g/ml)	FSH(UI/l)	LH (UI/l)	PRL (ng/ml)	Testost érone (nmol/l)	ACTH (pg/ml)	TSH (mU I/l)	FT4 (pm ol/l)	Cort isol (nm ol/l)
Avant(moyen ne)	41.21	669.74	6.30	2.68	97.30	4.73	21.45	0.96	30.1 0	277. 49
Ecart-type	23.84	374.08	5.29	2.05	165.01	3.41	14.23	0.63	32.5 2	141. 84
Après (moyenne)	31.38	582.46	4.17	2.62	86.41	7.25	18.83	1.25	24.3 3	323. 37
Ecart-type	43.52	298.2	2.28	1.82	296.37	5.52	14.10	1.44	31.1 8	140. 94

Tableau : les diluants et l'origine de tous les réactifs utilisé dans le dosage hormonal.

Anticorps	Diluants	Origine
ACTH	25 ml de matrice à base de protéine bovines.	Anticorps polyclonal de lapin
FT4	25 ml de matrice tampon.	Anticorps polyclonal de chèvre.
TSH	25 ml de matrice tampon/ sérum	Anticorps polyclonal de chèvre.
Cortisol	Sérum humain sain ayant une concentration de cortisol indétectable ou très faible .	Anticorps polyclonal de lapin
Testostérone	Sérum humain sain ayant une concentration de testostérone indétectable ou très faible.	Anticorps polyclonal de lapin
IGF-1	Tampon acide, albumine bovine azoture de sodium.	Anticorps monoclonal de souris.
GH	25 ml de sérum non-humain prétraité	Anticorps polyclonal de lapin
LH	25 ml d'une matrice sérique non-humaine sans LH	Anticorps polyclonal de chèvre
FSH	25 ml d'une matrice sérique non-humaine sans FSH	Anticorps monoclonal murin