

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Blida 1
Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de Biologie des populations et des organismes



Mémoire de Fin d'Etudes en vue de l'Obtention du Diplôme de Master II
En sciences de la nature et de la vie
Option : Reproduction animale

Thème
Étude rétrospective et prospective sur l'impact des adénomes hypophysaires sur la fertilité des patients suivis au niveau de l'hôpital de « Frantz Fanon ».

Présenté par : ALILI Manel

Jury de soutenance :

Mme ZATRA Y.	Maître assistante A/ Université de Blida1	Présidente
Mme DJAZOULI Z.	Maître conférence A/ Université de Blida 1	Examinatrice
Mme SAYAD M.	Maître conférence B/Université de Blida 1	Promotrice
Mr Guermi M.	Maitre-assistant Hôpital Frantz Fanon de Blida	Co promoteur

Promotion : 2017

Remerciements

J'aimerais en premier lieu remercier mon dieu Allah qui m'a donné la volonté et le courage pour surmonter les épreuves que j'ai rencontrées tout le long de la réalisation pour la réalisation de ce travail.

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

On exprime toute notre gratitude à notre promotrice Mme SAYAD.M, Maître de Conférences B 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, son œil critique m'a très précieux pour structurer le travail et pour améliorer la qualité des différentes sections.

Monsieur le Professeur Bou Youcef, et à toute son équipe du service de neurochirurgie à l'hôpital Frantz Fanon de Blida, de nous avoir fait l'honneur de nous accueillir et de diriger la partie pratique de ce mémoire.

On remercie vivement les membres de mon jury, Mme Zatra Y. Maitre assistante A. D'avoir accepté de présider le jury de ma soutenance.

On remercie Mem Djazouli Z Maitre conference A, d'avoir accepté d'examiner mon travail.

J'adresse mes remerciements à : 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, votre pédagogie, et encouragements continues, compétence, rigueur et votre clairvoyance m'ont beaucoup appariés.

Tous les enseignants, de faculté S.N.V .Université de BLIDA1 pour leur dévouement et leur assistance tout au long de nos études universitaires.

Merci aussi à ceux qui ont participé à mon travail de thèse, je pense particulièrement à Amine pour son soutien et ses encouragements.

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

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

Dédicaces

Je dédie ce mémoire

A mes chers parents à qui je dois tout ce travail est le fruit de leurs encouragements et sacrifices.

A mes chères sœurs Djamila, Siheme, Ilheme et Imene.

A mes frères Djamel, Rachid, Sid ali, Ahmed et Bilele.

A Amine

A tous mes amis (e) et à tout les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire sans citer les noms.

Table des matières

Introduction.....	1
Chapitre I Données bibliographiques	
I-Le complexe hypothalamo-hypophysaire et ses atteintes:	3
I.1 Anatomie, physiologie et histo-physiologie de l'hypophyse :.....	4
I.1.1 Anatomie et physiologie de l'hypophyse:	4
I.1.2 Histophysiologie de l'hypophyse	6
I.2 Atteinte de l'hypophyse	8
II. Les adénomes hypophysaires :.....	9
II.1 Épidémiologie.....	10
II.2 Circonstances du diagnostic :	11
II.3 Classification des adénomes hypophysaires.....	11
II.3.1 Classification endocrinienne des adénomes hypophysaires	11
II.3.2 Classification radio-anatomique (Hardy) des adénomes hypophysaires	12
III Adénomes hypophysaires sécrétants et leur impactes sur la fertilité :.....	15
III.1 Adénome à prolactine :	15
III.1.1 Manifestations cliniques et symptômes de l'hyperprolactinémie :	16
III.1.2 Répercussion des prolactinomes sur la fertilité féminine:.....	17
III.1.3 Répercussions des prolactinome sur la fertilité chez l'homme	19
III.2 Adénomes somatotropes ou adénome a GH :(Acromegalie).....	20
III.2.1 Manifestations cliniques et symptômes de l'Acromegalie	20
III.2.2 Répercussions de l'acromégalie sur la fertilité chez la femme	23
III.2.3 Répercussions de l'acromégalie sur la fertilité masculine :	24
III.3 Adénome corticotrope (maladie de Cushing)	25
III.3.1 Présentation clinique et symptômes de la maladie de Cushing :.....	26

III .3.2Répercussion de la maladie de Cushing sur la fertilité féminine:	27
III.3.3Répercussion de la maladie de Cushing sur la fertilité masculine:	28
III.4Adénomes gonadotropes :	29
III.4.1Présentation clinique des adénomes gonadotropes :	29
III.4.2Répercussion de l'adénome gonadotrope sur la fertilité féminine	31
III.4.3 Répercussion des adénomes gonadotropes sur la fertilité masculine	32
III.5 Adénomes thyroïdiques :	33
III.5 .1Présentation cliniques et biologiques des adénomes thyroïdiques :	33
III.5.2Répercussion d'adénome thyroïdique sur la fertilité féminine :	34
III .5.3 Répercussion des adénomes thyroïdiques sur la fertilité masculine :	36
IV. Diagnostic des adénomes hypophysaires :	36
IV .1 Evaluation hormonal :	36
IV.2 Evaluation radio-neurologiques	37
IV.3 Evaluation anatomo-pathologique	37
V Modalités thérapeutiques des adénomes hypophysaires :	38
V .1Traitement médical :	38
V.2 La chirurgie	38
V .3 La Radiothérapie	39
VI3.1 La Radiochirurgie	39
Chapitre II Matériel et Méthodes	
II.Population d'étude.....	43
II.1 Etude rétrospective :	43
II.2 Etude Prospective :	43
II.3 Matériels non biologique : (Voire annexes).....	44
II.4 Méthodes d'études :	44

II.4.1 Méthodes de dosage hormonal :	44
II.4.1.1 Prélèvements sanguins	44
II.4.1.2- Technique de dosages :	44
a. Dosage de la GH :	47
b. Dosage de la somatomédine C ou IGF-1	47
c. Dosage de la testostérone	49
d. Dosage des gonadotrophines LH et FSH	49
e. Dosage de la PRL	50
f. Dosage de l'Œstradiol :	50
g. Dosage de la TSH :	51
h. Dosage de la FT4 :	51
i Dosage de l'hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine(ACTH)	52
j. Dosage du Cortisol :	52
II.5 .Etude anatomopathologique:	52
a- Prélèvements biopsique :	53
b- Réinclusion des blocs d'adénomes hypophysaires:	53
c- Identification des échantillons :	53
d- Examen macroscopique	53
II.5.1 Etude histologique	53
a- Fixation	53
b- Circulation	54
c-L'inclusion	55
d- Microtomie:	55
e- Etalement :	55
f- Préparation à la coloration :	55

g- Montage.....	56
II.5.2 Etude immunohistochimique (I.H.C) :.....	56
II.5.2.1Prétraitement :.....	57
II.5.2.2.Immuno-réaction :.....	57
Chapitre III Résultats et Discussions	
III-Etude rétrospective et Prospective :.....	70
III-1 Description de la population.....	70
III.2- Répartition selon les années.....	70
III.3 Répartition des patients selon les tranches d'ages :.....	71
:III.4 Repartition selon le sexe.....	71
III.5 Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les antécédents :.....	75
IV-Paramètres cliniques :.....	76
IV.1 Signes cliniques de l'infertilité chez les femmes :.....	76
VI.2- Signes cliniques de l'infertilité chez les hommes :.....	78
IV.3- Les différents types des adénomes hypophysaires fonctionnels.....	79
IV.3.1 Répartition des adénomes hypophysaires selon le type de sécrétion.....	79
IV.3.2.1Volume tumoral et type d'adénome.....	85
IV.3.2.2 Volume tumorale et signe de l'infertilité :.....	84
V- Les différents dosages hormonaux.....	85
V.1- Comparaison entre les différents paramètres de dosages hormonaux en fonction de la taille des adénomes (les Tableaux sont aux annexes) dans les différents types d'adénome :.....	85
V.1.1- Comparaison entre les différents paramètres de dosages de GH, de l'IGF et PRL ; ACTH , Cortisolémie, selon le type de sécrétion de l'adénome en fonction de la taille des adénomes et du sexe :.....	85

V.1.2 Comparaison entre les différents paramètres de dosages de LH, FSH, testostérone(homme) et œstradiol (femmes) selon le type de sécrétion d'adénome en fonction de la taille des adénomes et du sexe :	91
V.2 Corrélation entre les différents paramètres hormonaux et la taille de l'adénome lactotrope :	102
V.2.1 Comparaison entre les sécrétions gonadotrophines et gonadiques des différents type d'adénome fonctionnelles chez les deux sexes :.....	105
V.3 Présentation des résultats des patients atteints d'adénomes hypophysaires fonctionnels avant et après la chirurgie.....	105
V.4. Répartition des adénomes selon la récurrence et le sexe :.....	113
VI. Etude anatomopathologique :	115
VI.1 Examen à l'hématoxyline-éosine pour l'identification histologique des adénomes sécrétants :.....	115
VI.2- Examen immunohistochimie (H.I.C) pour les adénomes hypophysaires sécrétant :	120
VI.3- Examen l'hématoxyline-Eosine de la partie hypophyse et de la poche de Rathke :	123
Conclusion	124
Références.....	127
Annexes.....	133

Liste des figures

Figure 1 : L'axe hypothalamo- hypophysaire et ces fonctions endocrines.	4
Figure 2 : Représentation schématique de l'axe hypothalamo- hypophysaire et de sa vascularisation.	6
Figure 3 : Cordon hypophysaire (semi-fine).	7
Figure 4 : Coupe du lobe antérieur de l'hypophyse après coloration avec le tetrachrome de Herlant.....	8
Figure 5 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) en coupe coronale en séquence T1 Imagerie par résonance magnétique (IRM) en coupe coronale en séquence T: macro adénome enclos en hypersignal.....	14
Figure6:Imagerie par resonance magnitique (IRM) T2.....	15
Figure 7 : Algorithme de surveillance chez les patientes présentant un microprolactinome au cours de la grossesse.	18
Figure 8: Algorithme de surveillance chez les patients presentant un macroprolactinome au cours de la grossesse.....	19
Figure 9 :Aspect de la main d'un patient acromégale	21
Figure 10: syndrome dysmorphique	21
Figure 11: Algorithme de surveillance chez les patientes présentant un adénome somatotrope au cours de la grossesse	24
Figure 12 : Axe corticotrope et physiopathologie de la maladie de Cushing.	26
Figure 13: Signes du syndrome de Cushing.	27
Figure 14 : Coupe coronale de l'hypophyse T1 et T2 sans et avec gadolinium.....	37
Figure 15 : Principe d'immuno-analyse.....	45
Figure 16 : Répartition des adénomes hypophysaires sécrétants selon les années.	70
Figure 17 :Répartition des patients selon le sexe.....	73
Figure 18 : La répartition des adénomes selon la sécrétion hormonale et le sexe.	74
Figure 19 : Age moyen en fonction du type de sécrétion hormonal.....	71
Figure 20 : Répartition des patients atteint d'adénome hypophysaire selon les antécédents.	75
Figure 21 : Les signes cliniques d'infertilité chez les femmes atteintes d'adénome hypophysaire fonctionnel	77

Figure 22 : Les signes cliniques d'infertilité chez les hommes atteints d'adénome hypophysaire	79
Figure 23: Répartitions des adénomes hypophysaires selon le type de sécrétion.....	80
Figure 24 : Répartition des adénomes hypophysaires fonctionnelles selon le volume tumoral. ..	82
Figure 25 : Répartition des adénomes hypophysaires selon le volume et le type de sécrétion	82
Figure 26 : Répartition des adénomes hypophysaires selon la taille de l'adénome hypophysaire et les signes endocriniens de l'infertilité.....	84
Figure27 : Présentation des Taux de GH, de l'IGF et PRL chez les patients atteints d'acromégalie en fonction de volume des tumeurs	86
Figure28 : Présentation des Taux dePRL, GH et de l'IGF chez les patients atteints un prolactinome en fonction de volume des tumeurs.	87
Figure29: Présentation des Taux de ACTH chez les patients atteints un adenome corticotrope en fonction de volume tumoral.....	89
Figure30 : Présentation des Taux de Cortisolemie chez les patients atteints un adenome corticotrope en fonction de volume tumoral.....	89
Figure31 : Présentation des taux de TSH en fonction de la taille des tumeurs chez les patientes atteints un adenome gonadotrope	92
Figure32: Présentation de taux de GH et PRL en fonction de la taille des tumeurs chez les patients atteints adenomes gonadotrope.....	93
Figure33 : Présentation des taux des gonadotrophines chez les patientes atteints d'acromegalie en fonction de la taille des tumeurs.....	94
Figure34 :Présentation des taux d'hormone gonadique chez les patientes atteintes Acromegalie en fonction de la taille des tumeurs.....	96
Figure35: Présentation des taux de FSH ,LH chez les patients atteints d'acromegalie	97
Figure 36 : Présentation des taux de Testosterone chez les patients atteints d'acromegalie	98
Figure37 :Présentation des taux d'hormone gonadotrophinques chez les patientes atteintes de prolactinome en fonction de la taille des tumeurs.	100
Figure 38 :Présentation des taux d'hormone gonadique chez les patientes atteintes de prolactinome en fonction de la taille des tumeurs.	95
Figure 39: Presentation des taux de FSH et LH chez les patients atteints de prolactinomes	96

Figure 40: Presentation des taux de testosterone chez les patients atteints de prolactinome.....	96
Figure 41: Présentation des taux de FSH et LH chez les patientes atteintes d'adénome corticotrope en fonction du volume de l'adénome.....	97
Figure 42: Présentation des taux d'œstradiol chez les patientes atteintes de maladie de Cushing.....	97
Figure 43: Présentation des taux de FSH et LH chez les hommes atteints de la maladie de Cushing...	98
Figure 44: Présentation des taux de testosterone chez les patients atteints d'adénome corticotrope..	98
Figure 45: Présentation des taux de FSH et LH chez les patientes atteintes d'adénome gonadotrope.....	99
Figure 46: Présentation des taux d'œstradiol chez les patientes avec adénome gonadotrope.....	100
Figure 47: Présentation des taux de FSH et LH chez les patients atteints d'adénome gonadotrope.....	101
Figure 48: Présentation des taux de testosterone chez les patients atteints d'adénome gonadotrope.....	101
Figure 49: Corrélation entre le volume tumoral et le taux de prolactine chez les patients atteints d'un prolactinome.....	103
Figure 50 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la FSH chez les patients atteints de prolactinome.....	103
Figure 51 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la LH chez les patients atteints de prolactinome.....	104
Figure 52 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux d'œstradiol chez les patientes atteintes de prolactinome.....	104
Figure 53 : Comparaison des taux de GH, IGF-1 et PRL avant et après intervention.....	104
Figure 54 : Comparaison des taux de FSH, LH, TSH des femmes acromégales avant et après intervention.....	105
Figure 55 : Présentation des résultats hormonaux cortisol et FT4 chez les femmes acromégales avant et après chirurgie.....	106
Figure 56 : Présentation des résultats hormonaux GH et PRL, IGF-1, Œstradiol et ACTH des femmes ayant des prolactinomes avant et après la chirurgie.....	107

Figure 57 : Représentation des résultats des différents dosages hormonaux FSH,LH et TSH avant et après traitement chirurgical du prolactinome chez les patients de sexe féminin.....	108
Figure 58 : Représentation des résultats des différents dosages hormonaux cortisol et FT4 avant et après traitement chirurgical du prolactinome	109
Figure 59: Présentation des résultats hormonaux ACTH,PRL,GH,IGF1 des patients atteints de la maladie de Cushing avant et après la chirurgie.	109
Figure 60:Présentation des résultats hormonaux FSH LH et TSH des patients atteints d'adénome corticotrope avant et après la chirurgie.....	110
Figure 61 : Présentation des résultats hormonaux cortisol,testostérone,et FT4 des patients atteints d'adénome corticotrope avant et après la chirurgie.	113
Figure 62 : Présentation des résultats hormonaux FSH,LH et TSH des patients atteints d'adénome gonadotrope avant et après la chirurgie.	111
Figure 63: Présentation des résultats hormonaux PRL,GH,IGF-1 des patients atteints d'adénome gonadotrope avant et après l'intervention.....	112
Figure 64: Présentation des dosages hormonaux cortisol,FT4,et testostérone des patients atteints d'adénome gonadotrope	113
Figure 65: Répartition de la récurrence des adénomes selon le sexe.....	114
Figure 66 : Répartition de la récurrence des adénomes selon le type de l'adénome	114
Figure 67:Histologie d'adénome hypophysaire sécrétant à cellules acidophiles d'architecture neuroendocrine dissociée par un stroma vasculaire fin, coloration par d'hématoxyline-éosine (GX 40).	116
Figure 68 : Histologie d'adénome hypophysaire sécrétant à cellules acidophiles d'architecture neuroendocrine dissociée par un stroma vasculaire fin, coloration par d'hématoxyline-éosine (GX 200).....	116
Figure 69 : Histologie d'adénome hypophysaire colorée à l'hématoxyline -Eosine, adénome à cellules basophiles (souvent ACTH).vascularisation importante .(GX200).....	117
Figure 70 : Histologie d'adénome à cellules chromophobes à noyau excentré (cytoplasme peu granuleux souvent à GH). Coloration hématoxyline-Eosine .(GX 200).....	118
Figure 71 : Histologie d'adénome à cellules acidophiles (cytoplasme fortement granuleux souvent à PRL).Coloration l'hématoxyline-Eosine. (GX 400).....	118

Figure 72: Histologie d'adénome hypophysaire coloration a l'hématoxyline-Eosine, Présence d'une mitose (flèche) (GX40).....	119
Figure 73 : Histologie d'adénome hypophysaire typique à cellules acidophiles et chromophobes envahissant la post hypophyse , coloration l'hématoxyline-Eosine (GX40).....	119
Figure 74 : Identification par réaction immunohistochimique, avec un anticorps anti-FSH : adénome hypophysaire atypique gonadotrope sécrétant la FSH en immunohistochimie (flèche : positivité cytoplasmique intense et diffuse indique)......	120
Figure 75:Identification par réaction immunohistochimique, avec un anticorps anti-LH. (Flèche : Positivité cytoplasmique diffuse à l'anticorps anti LH en immunohistochimie).....	120
Figure76: Identification par réaction immunohistochimique, avec les anticorps. A : anti-GH et B : anti-PRL .Adénome hypophysaire typique sécrétant la GH et PRL en immunohistochimie (adénome somato-mamotrope).	121
Figure77:Immunomarquage positive par réaction avec un anticorps anti-ACTH.....	121
Figure78:Identification par réaction immunohistochimique,Les anti corps anti GH,ACTH, PRL, TSH négatives en immunohistochimie. Flèches : (témoin interne ici représenté par le reste du parenchyme hypophysaire positif).....	122
Figure79:Histologie d'un adénome gonadotrope,après marquage avec anticorps anti-Ki67	122
Figure80:Histologie d'un adénome somatotrope après marquage avec anticorps anti-P53.Adénome hypophysaire atypique : P53 positive, objectif (GX40).....	123
Figure 80: Histologie de la post hypophyse de la glande hypophysaire après coloration d'hématoxyline-éosine (GX400).	123
Figure 81 : Histologie du kyste de la poche de Rathke, coloration a l'hématoxyline-Eosine (GX40).....	124

Liste des tableaux

Tableau I : Fréquences respectives des différents types d'adénomes et sexe –ratio selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)	10
Tableau II : Classification radio-anatomique des adénomes hypophysaires.....	13
Tableau III : Manifestations cliniques de l'acromegalie	21
Tableau IV : Manifestations, données biochimiques et d'imagerie chez les femmes, les hommes et enfants. Présentant un adénome gonadotrope fonctionnelle.	30
Tableau V : Fréquence respective des différents types d'adénome hypophysaires et sexe ratio ..	74
Tableau VI : Comparaison de la sécrétion plurihormonale des adénomes hypophysaires.....	81
Tableau VII : Présentation du coefficient de corrélation entre la taille des tumeurs et les différents dosages hormonaux	102
Tableau VIII : Prospectus d'hormone FSH	102
Tableau IX : Prospectus d'hormone LH	141
Tableau X : Prospectus d'oestradiol	142.
Tableau XI : Prospectus de Testostérone.....	143
Tableau XII : Répartition des adénomes hypophysaires selon l'âge.....	144
Tableau XIII : Répartition selon des adénomes hypophysaires selon l'âge	144
Tableau XIV: Signe clinique des patients atteints d'un adénome hypophysaire.....	145
Tableau XV: Répartition des adénomes selon le type de sécrétion.....	145
Tableau XVI : Taux des dosages hormonaux avant et après la chirurgie des patients atteints de prolactinome	145
Tableau XVII : Taux des hormones avant et après chirurgie des patients atteints de maladie de Cushing	145
Tableau XVIII : Taux des hormones avant et après chirurgie des patients atteints d'un adénome gonadotrope	145
Tableau XIX : Répartition des patients selon la récurrence	147

Liste des abréviations

ACTH Adreno Cortico Tropic Hormone.

ELISA La méthode immuno-enzymatique.

FSH Follicule-stimulating Hormone

FT4 La thyroxine libre

GH Growth Hormone, l'hormone de croissance.

GHRH Growth Hormone Releasing Hormone.

GnRH Gonadotropin Releasing Hormone.

HCA Hôpital central de l'Armée.

HCG Hormone Chorionique Gonadotrope.

HGPO L'Hyperglycémie Provoquée Orale.

IGF-1 Insulin-like Growth Factor-1.

IHC immunohistochimie.

IRM Imagerie par Résonance Magnétique.

IRMA Immunoradiometricassay.

Ki 67Indexe de prolifération cellulaire .

LH L'hormone lutéinisante.

OMS Organisation Mondiale de la Santé

P53 Protéine facteur de transcription

PRL Prolactine.

PTTG Pituitary Tumor Transforming Gene.

RIA Technique Radio-Immunologique

TA Température ambiante.

SGHB Sex Hormone Binding Globulin

TSH Thyroid-Stimulating Hormone.

ملخص

يركز عملنا على البحث، عن تأثير أورام الغدة النخامية الوظيفية على خصوبة 55 مريض متابع في قسم جراحة المخ والأعصاب بمستشفى "فرانتز فانون" بالبلدية .حيث ناقشنا الجانب الوبائي والسريري ومضاعفات المرض لتحديد مسبباته. أجرينا دراسة استعادية مزدوجة من السجلات ودراسة استطلاعية بناء على نتائج فحوصات الهرمونات (GH، IGF-1، PRL، LH، FSH، ACTH، TSH، FT4، استراديول والتستوستيرون) ودراسة تشريحية لأورام الغدة النخامية للمرضى الذين خضعوا لاستئصال أو خزعة من الورم. أظهرت دراستنا وجود تأخر في تشخيص الورم بحيث يبلغ متوسط العمر 39 عاما و 8 أشهر، وارتفاع وتيرة العلامات السريرية للعقم عند المرضى الذين يعانون من الاورام الحميدة العملاقة (15٪)، بالنسبة للغد ومات الكلية (76 ٪) و الصغيرة (9٪): بحيث معدل انقطاع الطمث هو (25٪) ، وقصور الغدد التناسلية (40٪) لكلا الجنسين. بترتيب هذه الغد ومات حسب نوع الإفراز يظهر 28٪ ورم برولا كيني، 23٪ ورم مفرز لهرمون النمو، 21٪ ورم متعدد الإفراز ، 13٪ من أورام كورتي زولية و تناسلية و 2٪ أورام درقية. مستويات الهرمونات تؤكد التشخيص بانخفاض في هرمونات الغدد التناسلية (استراديول والتستوستيرون) والهرمونيين (FSH و LH). سمحت لنا الدراسة التشريحية، المرضية بتحديد: نوع إفراز الورم الحميد. نوع الخلايا (acidophile,basophile). كما ان البروتين KI67 الذي سمح لنا بتحديد النشاط التكاثري للورم الحميد.

الكلمات ا لدالة: الاورام الوظيفية للغدة النخامية ، العقم، هرمونات الغدد التناسلية، دراسة تشريحية.هرمونات موجهة للغدد التناسلية .،

Résumé

Notre travail porte sur la recherche de l'impact des adénomes hypophysaires fonctionnels sur la fertilité chez 55 patients suivis au niveau du service de neurochirurgie de l'hôpital « Frantz fanon » de Blida. 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 des patients ayant subi une ablation ou biopsie de la tumeur.

Notre étude montre un retard de diagnostic, dont la moyenne d'âge est de 39 ans et 8mois, avec une fréquence élevée des signes cliniques d'infertilité chez les patients atteints d'adénome géant (15%), par rapport aux macro-adénomes (76%) et micro-adénomes (9%). L'aménorrhée isolée représente un taux de 25% alors que l'hypogonadisme hypogonadotrope enregistre un taux de 40 %. La répartition selon le type de sécrétion trouve un taux de 28% des prolactinomes, 23% des adénomes somatotropes, 21% des adénomes a sécrétion pluri-hormonale, 13% des adénomes corticotropes et gonadotropes alors que les adénomes thyrotropes ne représentent que 2 %. Les taux hormonaux viennent confirmer le diagnostic avec une baisse des hormones gonadiques (œstradiol et testostérone) et gonadotrophiques (FSH et LH).

L'étude anatomo-pathologique nous a permis d'identifier le type de sécrétion de l'adénome, le type cellulaire (acidophile, basophile) ainsi que la protéine KI67 qui détermine l'activité proliférative de l'adénome.

Mots clés : Adénomes hypophysaires, infertilité, hormones gonadiques, hormones gonadotrophiques, étude anatomo-pathologique.

Abstract

Our research focuses on the impact of functional pituitary adenomas on fertility in 55 patients in the neurosurgery department of Blida's "Frantz Fanon" hospital. We discussed the epidemiological, clinical and complications of the disease in order to determine the etiology of this disease. We carried out a double retrospective study on the cases and a prospective study based on hormonal assays (GH, IGF-1, PRL, LH, FSH, ACTH, TSH, FT4, oestradiol and testosterone) followed by an anatomico-pathological study pituitary adenomas of patients who underwent ablation or tumor biopsy.

Our study shows a delayed diagnosis, with an average age of 39 years and 8 months, with a high incidence of clinical signs of infertility in patients with giant adenoma (15%), compared to macroadenomas (76%) and microadenomas (9%). Isolated amenorrhea represents a rate of 25% whereas hypogonadotropic hypogonadism records a rate of 40%. The distribution according to the type of secretion finds a rate of 28% of the prolactinomas, 23% of the somatotrophic adenomas, 21% of the adenomas with pluri-hormonal secretion, 13% of the corticotrophic and gonadotrophic adenomas whereas the thyrotrophic adenomas represent only 2%. Hormonal levels confirm the diagnosis with a decrease in gonadal hormones (oestradiol and testosterone) and gonadotrophic hormones (FSH and LH).

The anatomico-pathological study allowed us to identify the type of adenoma secretion, the cellular type (acidophilic, basophilic) and the KI67 protein that determines the proliferative activity of the adenoma.

Key words: Pituitary adenomas, infertility, gonadal hormones, gonadotrophic hormones, anatomico-pathological study.

Introduction

L'infertilité est définie par l'absence de conception après 24 mois de rapports sexuels non protégés, elle constitue de nos jours un réel problème de santé publique. L'infertilité touche 80 millions de personnes dans le monde et environ un couple sur six qui est confronté à une infertilité primaire ou secondaire (Evers, 2002).

Les causes de l'infertilité sont multiples et peuvent être dues essentiellement à un déséquilibre hormonal, aux altérations pathologiques au niveau des organes et aux maladies graves. De plus, ce problème est souvent lié à un mode de vie malsain. Parmi les causes identifiées, on trouve les causes endocriniennes : atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire, hypothyroïdie, les adénomes anté hypophysaires: hyperthyroïdie, syndrome de Cushing, hyperprolactinémie et l'acromégalie.

Les adénomes hypophysaires sont les tumeurs cérébrales bénignes les plus fréquentes après les méningiomes et constituent 10 à 20 % des tumeurs intracrâniennes. En prenant en compte les données de séries autopsiques et radiologiques, la prévalence pourrait être estimée à 16,7 %. Ils prennent naissance à partir des cellules de l'antéhypophyse. Les mécanismes étiologiques exacts restent mal connus. Elles sont le plus souvent sporadiques et ne s'intègrent dans des syndromes génétiques que dans environ 5 % des cas.(Ezzat *Set al.*, 2004).

Vu le nombre limité des études réalisées sur l'impact des adénomes hypophysaires sur la fertilité notamment chez des patients Algériens, nous nous sommes intéressés dans le présent mémoire à l'étude des facteurs pronostiques de ces adénomes ainsi que leurs influences sur la fertilité. C'est dans cette optique que nous nous sommes posé les problématiques suivantes :

- La fertilité du couple est-elle influencée par les adénomes hypophysaires sécrétant ?
- Quel est le retentissement des adénomes hypophysaires sécrétant sur la fertilité ?
- Comment les adénomes hypophysaires peuvent influencer sur l'axe gonadotrope ?

Afin de répondre à ces questions, nous avons réalisé une étude rétrospective sur 2 ans (de 2014 à 2016) pour déterminer les fréquences relatives de chaque type d'adénome et leur répartition en fonction de leur taille, sexe, âge, 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 immunohistochimique de l'adénome chez certains patient ayant subit une neurochirurgie.

Pour mieux comprendre cette pathologie et ces répercutions sur la fertilité, nous avons présenté dans ce travail, 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 des adénomes hypophysaires fonctionnelles 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.

I-Le complexe hypothalamo-hypophysaire et ses atteintes:

Le complexe hypothalamo-hypophysaire représente le chef d'orchestre du système endocrinien sur le plan physiologique car la majorité des glandes et cellules endocrines ont une régulation dépendante de ce complexe. En effet, la plupart des glandes endocrines sont sous-contrôle antéhypophysaire : thyroïde, surrénales, glandes mammaires, ovaires et testicules (**Figure 1**) (**Moussard *et al* 2005**). L'atteinte de son intégrité fonctionnelle est responsable d'une faillite plus ou moins complète et profonde du fonctionnement de ses cibles endocriniennes avec pour traduction un ensemble de signes regroupant symptômes cliniques et perturbations biologiques. L'identification de l'anomalie sécrétoire et de la lésion responsable constitue un préalable indispensable à la prise en charge thérapeutique. Cette démarche nécessite l'utilisation d'explorations hormonales et morphologiques qui permettront, de préciser dans la plupart des cas la pathogénie du déficit hormonal (**Léger *et al.* 2010**).

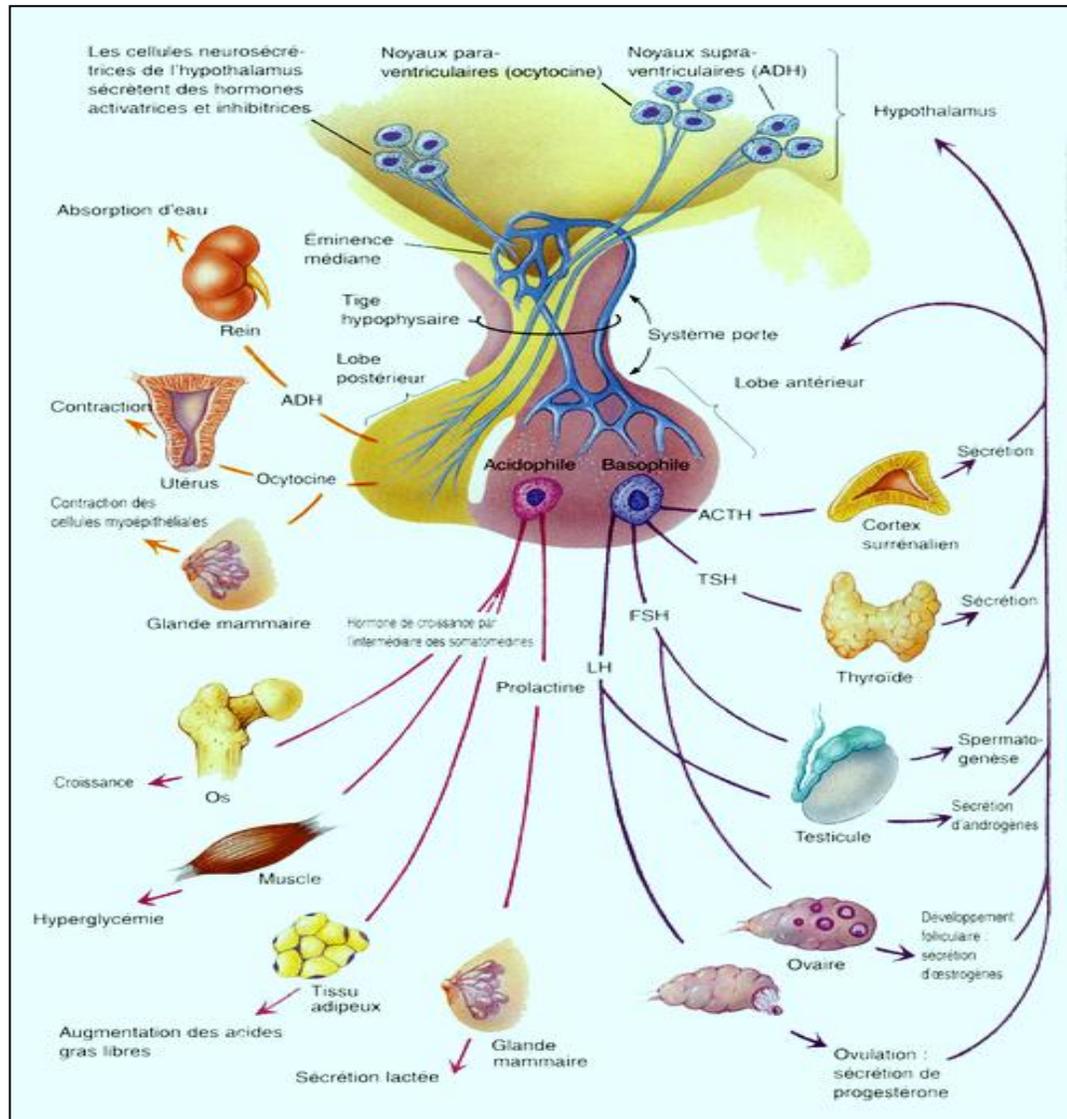


Figure 1 : L'axe hypothalamo- hypophysaire et ces fonctions endocrines. (Benedetti et al.,2006)

I.1 Anatomie, physiologie et histo-physiologie de l'hypophyse :

I.1.1 Anatomie et physiologie de l'hypophyse:

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

La neurohypophyse (posthypophyse) est d'origine neuro-ectodermique, se développe à partir d'une évagination de la partie ventrale du diencephale.

L'adénohypophyse constitue environ 80 % du poids total de l'hypophyse. Elle est composée d'une partie antérieure et d'une partie intermédiaire. La partie antérieure est constituée de cinq types de cellules définies par les hormones qu'elles produisent et secrètent : les cellules somatotropes (hormone de croissance [GH]), lactotropes (prolactine [PRL]), thyrotropes (hormone thyroïdienne [TSH]), gonadotropes (gonadotrophines, avec l'hormone lutéinisante hypophysaire [LH] et l'hormone folliculostimulante hypophysaire [FSH]) et corticotrope (corticotrophine [ACTH]). Le lobe intermédiaire produit l'hormone mélanocytaire (MSH) et des endorphines. (Leger *et al.*, 2004)

L'absence ou la diminution des sécrétions antéhypophysaires peut être liée soit à une atteinte organique primitive de l'antéhypophyse, soit à une atteinte fonctionnelle de la glande par défaut de stimulation secondaire à une anomalie hypothalamique ou supra hypothalamique. (Perraudin *et al.*, 2003).

L'hypophyse est vascularisée par les artères hypophysaires supérieures et inférieures, branches de l'artère carotide interne. La vascularisation de l'antéhypophyse est sous la dépendance de l'artère hypophysaire supérieure via le système porte hypothalamo-hypophysaire au niveau de l'éminence médiane (infundibulum) et de la partie proximale de la tige pituitaire qui permet la communication entre les neurones hypothalamiques et les cellules de l'antéhypophyse. La vascularisation de la neurohypophyse s'effectue séparément à partir de l'artère hypophysaire inférieure (Figure 2). (Léger *et al.*, 2004).

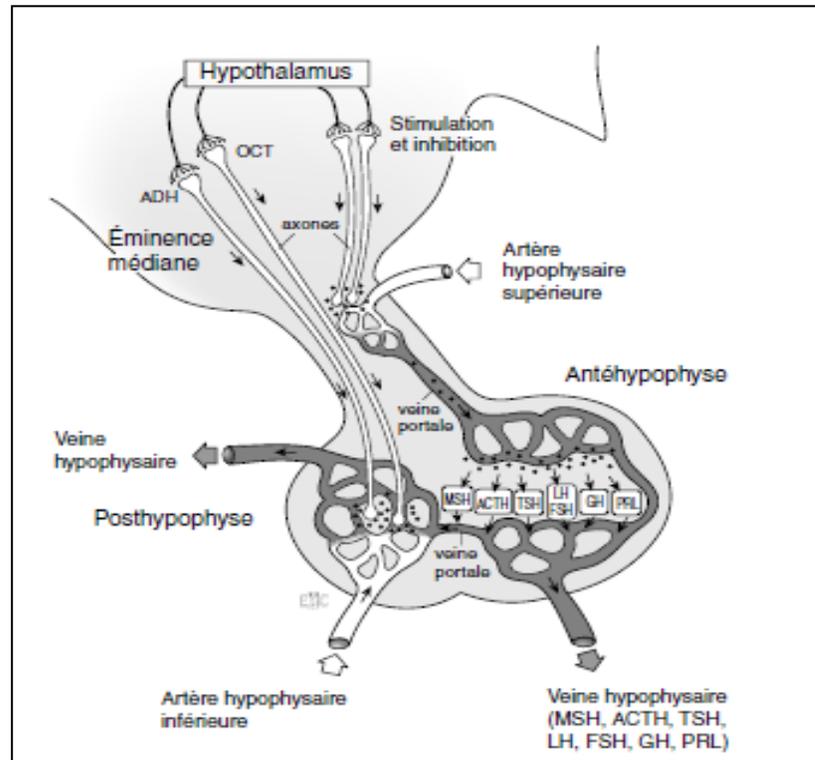


Figure 2 : Représentation schématique de l'axe hypothalamo- hypophysaire et de sa vascularisation. (Legeret al.,2004).

I.1.2 Histophysiologie de l'hypophyse

a) Posthypophyse : Le lobe postérieur est un tissu nerveux richement vascularisé, soutenu par des pituicytes, ou cheminement des axones provenant des noyaux hypothalamiques du système magnocellulaire (NSO et NPV). Ces axones véhiculent le long de la tige pituitaire, sous forme de grains de neurosecrétion (Trouillas *et al.*,2007).

b) Lobe intermédiaire : Le lobe intermédiaire est résiduel chez l'homme adulte. Il est constitué de cellules glandulaires basophiles responsables de la synthèse de l'hormone mélanotrope ($\alpha - MSH$), de kystes colloïdes et de nombreux capillaires sanguins. (Kujas,2007).

c) Antéhypophyse: L'identification des types cellulaires de l'antéhypophyse a évolué avec l'avènement de nouvelles techniques (Figure 3). En effet, les colorations usuelles telles que l'hématoxyline-eosine ou à l'azan permettent uniquement de distinguer trois types de cellules selon les caractéristiques physico-chimiques et tinctoriales de leurs grains de sécrétion :

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

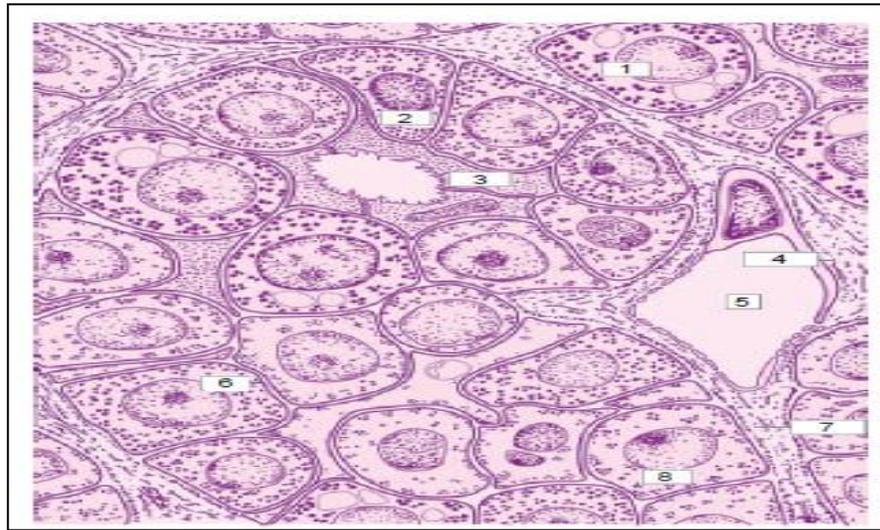


Figure 3 : Cordon hypophysaire (semi-fine). (Kujas, 2007).

1. Cellule corticotrope.
2. cellule à prolactine.
3. cellule folliculo-stellaire.
4. lame basale du capillaire.
5. capillaire.
6. cellule somatotrope.
7. lame basale cordonale.
8. cellule gonadotrope.

Des colorations plus spécifiques permettent de différencier les cellules à GH et celles à prolactines. Ainsi, dans une coupe colorée selon la méthode Tetrachromique de Herlant, les cellules à GH sont oranges et les cellules à prolactine sont rouges; les cellules basophiles seraient soit bleues soit violettes (**Figures 4**). La distinction entre les teintes cytoplasmiques n'est cependant pas toujours aisée (**Kuhnel, 1995**).

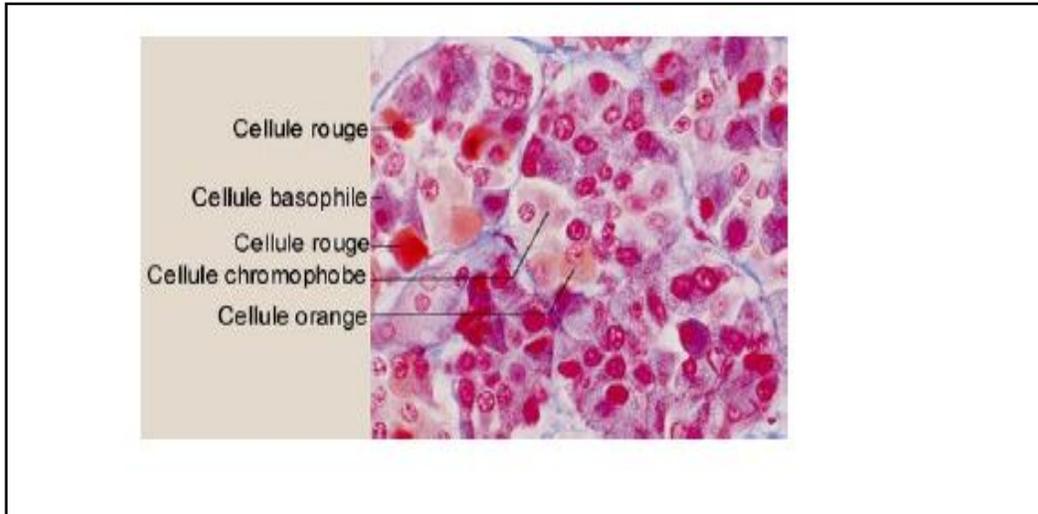


Figure 4 : Coupe du lobe antérieur de l'hypophyse après coloration avec le tetrachrome de Herlant (Kuhnel,1995).

L'immunohistochimie est la méthode de choix pour identifier un type cellulaire déterminé grâce à l'utilisation d'un anticorps dirigé contre l'hormone d'intérêt. Cette méthode a permis de préciser la densité et la localisation de chaque variété de cellules endocrines et de démontrer la capacité de l'élaboration de deux hormones par une même cellule endocrine.

Par ailleurs, les observations des coupes d'hypophyse en microscopie électronique ont permis, sur la base de la forme et des contours des cellules, de l'aspect des grains de sécrétion et de l'équipement en organites, d'identifier cinq types cellulaires (Trouillas et Auger., 2007):

- Les cellules somatotropes sécrétant l'hormone de croissance GH.
- Les cellules mammotropes ou lactotropes sécrétant la prolactine.
- Les cellules cortico-melano-lipotropes sécrétant l'ACTH.
- Les cellules thyrotropes sécrétant la TSH.
- Les cellules gonadotropes sécrétant la LH et la FSH.

I.2 Atteinte de l'hypophyse

Une cessation de l'activité de 75 % des cellules sécrétrices hypophysaires est un préalable à l'apparition de la symptomatologie clinique et/ou biologique. L'atteinte organique de l'antéhypophyse peut être congénitale, liée à une anomalie du développement de la glande.

Les déficits acquis sont en fait les plus fréquents. Ils sont le plus souvent secondaires à un processus expansif envahissant la loge pituitaire, principalement d'origine tumorale, les causes infectieuses étant beaucoup plus rares. Les autres étiologies sont représentées par les pathologies auto-immune, vasculaire (les cellules antéhypophysaires sont particulièrement sensibles à l'ischémie), ou encore iatrogène (chirurgie ou radiothérapie hypophysaire) (**Christy et al.,1989**).

II. Les adénomes hypophysaires :

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes, en majorité avec une croissance lente durant plusieurs années. Ces cellules tumorales gardent une grande partie des caractères différenciés des cellules normales (**Asa et Ezra,1998**). On distingue les adénomes sécrétants et dans ce cas, ce sont les symptômes liés à la sécrétion excessive d'une hormone hypophysaire qui révèlent souvent la présence de l'adénome et les adénomes non-sécrétants dont l'expression clinique dépend principalement du volume tumoral, sont constitués de cellules chromophobes d'où la nomination d'adénomes chromophobes ces cellules chromophobes ont un cytoplasme clair semblent être, chez l'homme en tout cas, des cellules indifférenciées ou dégranulées. (**Horvath et Strataki,2008**).

Les données de la littérature donnent des valeurs de prévalence allant de 0,02 à 27 %, et une incidence qui reste inférieure à 2/100000 an, ainsi qu'une prévalence de cette pathologie à un cas pour 4500 à 5000 personnes. Ce sont principalement les découvertes d'autopsie, les incidentalomes, qui expliquent ces divergences. Et, s'il semble que la survenue des adénomes soit en augmentation, il est non moins certain que les performances des techniques d'imagerie non invasive et des examens biologiques améliorent le diagnostic et permettent une prise en charge plus précoce. Si l'on prend en compte les interventions et les découvertes autopsiques, les prolactinomes sont les plus nombreux ; viennent ensuite les adénomes gonadotropes, qui constitueraient la majorité des découvertes d'autopsie, puis les adénomes somatotropes et enfin les adénomes corticotropes (**Kujas, 2007**).

II.1 Épidémiologie

Les adénomes hypophysaires sont l'une de tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes chez l'adulte. Ces tumeurs, en majorité non invasives, sont considérées comme bénignes ; toutefois, 45 % de ces tumeurs sont invasives et 15 % sont considérée comme agressive. (**Beauvyet al.,2013**).

La meilleure estimation de la prévalence au niveau de la population générale semble se situer entre 17 et 20% selon l'organisation mondiale de la santé. Il est certain que l'amélioration des techniques non invasives de diagnostic, d'imagerie et de tests dynamiques entraîne une apparente augmentation des adénomes hypophysaires dans les pays hautement médicalisés. Pour que les comparaisons soient interprétables entre les séries autopsiques et opératoires, il serait nécessaire qu'une même classification soit utilisée, ce qui n'est pas toujours le cas. Il semble pourtant qu'il existe des différences de répartition entre ces deux types d'études. Ainsi, dans la première, les adénomes somatotrope et mixte sont plus représentés, tandis que dans la seconde, ce sont les « *nullcelladenomas* ». La fréquence respective des différents types et le sex-ratio selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), sur laquelle nous reviendrons, font l'objet du Tableau I qui suivent :

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

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

Inconnu	1.8	/
---------	-----	---

[a] densément granulé. [b] peu granulé(**kujas, 2007**)

II.2 Circonstances du diagnostic :

Des adénomes hypophysaires peuvent être suspectés à la suite de l'apparition de troubles cliniques endocriniens ou seulement de signes d'appel neuro-ophtalmologiques. Dans le premier cas, ces manifestations sont en relation avec la sécrétion par les cellules adénomateuses d'une hormone définie ou parfois de plusieurs hormones (notion d'adénomes sécrétants «purs» ou monohormonaux et d'adénomes pluri hormonaux). Dans le second cas, l'absence des signes endocriniens s'accompagne néanmoins de l'existence dans l'adénome, de cellules réagissant avec des immuno- sérums dirigés contre telle ou telle hormone, de même que d'une sécrétion hormonale in vitro et de la présence intracellulaire d'ARNm de ces hormones (notion d'adénomes « silencieux »). (**Trouillas et al.,1994**).

II.3 Classification des adénomes hypophysaires

Divers éléments de preuve clinique et les progrès récent dans les analyses pathologiques et moléculaires suggèrent la nécessité de considérer ces tumeurs comme plus qu'une maladie endocrinologique malgré la faible incidence des métastases. Une classification clinico-pathologique pronostique de ces tumeurs hypophysaires a été proposé selon la taille de tumeur (micro, macro et géant), le type (prolactine, GH, FSH/LH, ACTH et TSH) et grade (grade 1a non invasif ,1b non invasif et proliférative , 2a invasive ,2b invasive et proliférative et grade 3 métastatique) (**Trouillas et al.,2013**).

L'exploration biologique permettra de préciser la ou les sécrétion(s) hormonale(s) et l'insuffisance antéhypophysaire partielle ou complète. Seul le macro-adénome entraînera un syndrome tumoral hypophysaire (céphalées, troubles visuels). Les indications thérapeutiques dépendent du type d'adénome et feront appel selon les cas à l'intervention chirurgicale (sous-frontale ou surtout dans la majorité des cas voie basse trans sphénoïdale), à la radiothérapie, au traitement médical, éventuellement combinés (**Gérard et al.,2006**).

II.3.1 Classification endocriniennes des adénomes hypophysaires

On distingue, selon le caractère sécrétant ou non de l'adénome deux types : les adénomes non

fonctionnels autre fois appelés « chromophobes », qui peuvent provoqués une insuffisance antéhypophysaire ,et les adénomes sécrétant.

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

- Adénome à prolactine, responsable le plus souvent d'un syndrome aménorrhée-galactorrhée chez la femme et d'une impuissance chez l'homme.
- Adénome somatotrope, responsable d'une acromégalie.
- Adénome corticolipotrope, responsable d'une maladie de Cushing.
- Adénome thyroéotrope, 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 thyroéotrope, corticolipotrope, 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*).

II.3.2 Classification radio-anatomique (Hardy) des adénomes hypophysaires

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

Cette classification initiale de HARDY, divise les adénomes hypophysaires en 2 grands groupes :
 Les micro-adénomes : qui sont des adénomes dont le diamètre est inférieur à 10 mm et qui sont bien entendu interstellaires. Les macro-adénomes : dont le diamètre est supérieur à 10 mm et qui peuvent rester en interstellaire ou s'étendre en extrasolaire. Leur extension suprasellaire est divisée en cinq grades ou stades :

- GRADE A : extension suprasellaire opérée < à 10 mm occupant le citerne optochiasmatisque.
- GRADE B : extension suprasellaire entre 10 et 20 mm qui soulève la partie antérieure du récessifs du 3ème ventricule.
- GRADE C : extension entre 20 et 30 mm, la tumeur remplit la partie antérieure du 3^{ème} ventricule.
- GRADE D : extension suprasellaire dépasse 30 mm et / ou la tumeur arrive au niveau du foramen de monro,
- GRADE E : extension latérale vers le sinus caverneux. (Grade suggéré par C.B WILSON)

Tableau II: Classification radio-anatomique des adénomes hypophysaires.

Enclos			A	B	C
Microadénome I (\leq 10mm)			-	-	-
Adénome II (> 10mm)					
Invasif					
Localisé III					
Diffus IV					

(Kujas, 2007)

II.3.2.1 Les micro adénomes

Par définition, son diamètre est inférieur à 10 mm(**Figure 5**). Il est donc intra-hypophysaire. 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.

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. Parfois, et surtout dans l'adénome corticotrope, cette limite est moins nette, comme si l'adénome pénétrait de façon irrégulière et non homogène le tissu hypophysaire sain. C'est la raison pour laquelle l'exérèse de l'adénome corticotrope est assez souvent élargie au tissu hypophysaire normal adjacent (**Gaillard, 2010**).

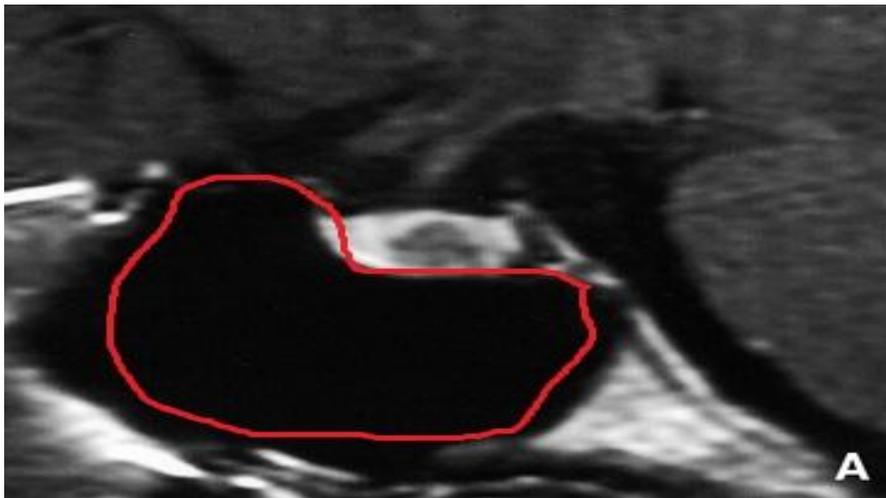


Figure 5 :Imagerie par résonance magnétique (IRM) en coupe sagittale en séquence T1: microadénome en hyposignal entouré de tissu hypophysaire sain(**Gaillard, 2010**).

II.3.2.2 Les macro adénomes :

Son diamètre est supérieur à 10 mm(**Figure 6**). La tumeur occupe presque la 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 encore une exérèse complète et sélective. Il peut cependant exister des adénomes intrasellaires invasifs, ceux qui ont traversé les parois méningées et osseuses de la selle turcique. (Gaillard, 2010).

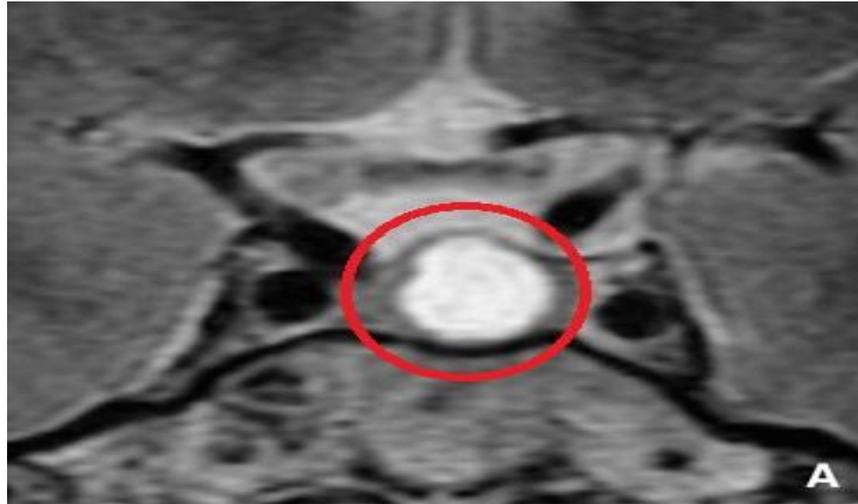


Figure 6 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) en coupe coronale en séquence T2
Imagerie par résonance magnétique (IRM) en coupe coronale en séquence T2 : macro adénome
enclos en hypersignal (Gaillard ;2010).

III Adénomes hypophysaires sécrétants et leur impactes sur la fertilité :

III.1 Adénome à prolactine :

Les adénomes hypophysaires sécrétant la prolactine sont appelés « prolactinomes » et représentent les plus fréquentes des tumeurs hypophysaires (Schlechte *et al.*,2003) sont dans leur grande majorité bénins, d'origine monoclonale. Occasionnellement, un prolactinome peut être agressif ou invasif localement, entraînant la compression des structures de voisinage (macro-adénome), ce type d'adénome est plus fréquent chez l'homme que chez la femme (Delgrange *et al.*,1997). Des prolactinomes malins résistants aux traitements et disséminés à l'intérieur ou à l'extérieur du SNC ont été décrits mais sont extrêmement rare.(Brue *et al.*,2007).

III.1.1 Manifestations cliniques et symptômes de l'hyperprolactinémie :

a) **Syndrome d'hyperprolactinémie** : Les manifestations cliniques sont généralement en rapport avec l'influence de la prolactine sur l'axe gonadotrope, plus rarement avec les risques liés au volume tumoral de l'adénome.

- Chez la femme en période d'activité génitale

Les circonstances de découverte de l'hyperprolactinémie sont le plus souvent une aménorrhée secondaire ou une infertilité. Une galactorrhée est présente dans 80 % des cas. Certaines femmes ayant une hyperprolactinémie ont également une spanioménorrhée, voire des cycles réguliers. Dans la plupart des cas l'hyperprolactinémie est en rapport avec un micro-adénome, sans retentissement sur le champ visuel.

- Chez la femme ménopausée

La galactorrhée est beaucoup plus rare, en raison de l'hypoestrogénie endogène, et l'excès de prolactine se manifeste par très peu de signes fonctionnels. (Brue et Deleme, 2007). c'est le syndrome tumoral qui est révélateur de la présence d'un prolactinome (Trouillas *et al.*, 2000).

- Chez l'homme

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).

- Chez les deux sexes :

Lorsque l'hyperprolactinémie est ancienne, une déminéralisation osseuse peut être observée. Son mécanisme au cours de l'hyperprolactinémie semble corrélé non pas tant à l'élévation des taux de prolactine qu'au degré d'hypogonadisme observé (Miller et Klibanski, 1999). Il existe quelques arguments chez le rongeur laissant penser qu'il pourrait y avoir un rôle direct sur la formation et la minéralisation osseuse (Lacroix *et al.*, 1999).

b) Syndrome tumoral

Comme dans toute tumeur hypophysaire, les adénomes à PRL peuvent déterminer des céphalées d'hypertension intrasellaire, des troubles visuels. La plus grande prévalence des macro adénomes hypophysaires chez l'homme ne s'explique pas seulement par la pauvreté séméiologique de l'excès de PRL dans le sexe masculin. L'évolutivité fonctionnelle et tumorale des prolactinomes

est plus faible au-delà de la ménopause. Il existe une dépendance de la prolifération et de la sécrétion tumorale vis-à-vis des estrogènes. (**Brue et al.,2006**).

III.1.2 Répercussion des prolactinomes sur la fertilité féminine:

Une augmentation de la sécrétion de prolactine et aboutit à une hyperprolactinémie. A la différence des stimulines hypophysaires.

a) La prolactine agit directement sur les tissus cibles effecteurs de l'action biologique finale, en l'occurrence la lactation. Sur la glande mammaire, la prolactine joue un rôle essentiel de préparation et de stimulation de la lactation. Cette hormone agit également sur les neurones hypothalamiques sécrétant la gonadolibérine (LhRh, ou GnRh, gonadotropin- releasing hormone).

b) Les hyperprolactinémies provoquent un hypogonadisme par altération de la sécrétion pulsatile de GnRH, entraînant un défaut de stimulation de la production d'hormones gonadotropes (LH et FSH). (**Brue et al.,2007**).

c) L'hyperprolactinémie entraîne une altération du rétrocontrôle positif de l'estradiol sur la sécrétion de gonadotrophine ainsi qu'une inhibition de production de progestérone par les cellules de la granulosa (**Melmed et al.,2011**). Un doublement de la prolactinémie suffit pour altérer l'axe gonadique (**Casaneuva et al.,2006**).

III.1.2.1 Interactions prolactinome et grossesse

Au cours de la grossesse normale, les œstrogènes exercent un effet stimulant sur la synthèse et la sécrétion de prolactine et favorisent la prolifération des cellules lactotropes. Chez la femme enceinte, l'hyperplasie hypophysaire est physiologique (**Molitch,1999**).

- **Risque tumoral lié aux modifications du volume de l'adénome pendant la grossesse:**

L'augmentation de volume de l'adénome au cours de la grossesse est très peu fréquente avec moins de 5 % des cas. Une surveillance clinique trimestrielle à la recherche d'un syndrome tumoral, (**Figure 7**). En l'absence de survenue de syndrome tumoral clinique pendant la grossesse, l'allaitement est autorisé. En cas d'apparition d'un syndrome tumoral (céphalées, troubles visuels) on réalisera une IRM sans injection de gadolinium. Si l'adénome est stable, il n'y a pas de contre-indication à l'allaitement maternel.

Par contre en cas d'augmentation significative du volume adénomateux au cours de la grossesse, il est possible de reprendre un traitement par les agonistes dopaminergiques. En pratique, une grossesse n'est pas contre-indiquée chez les patientes présentant un adénome à prolactine.

Pour les macro-adénomes, le risque tumoral est différent selon la prise en charge préalable à la grossesse. En cas de traitement médical (le plus souvent de moins d'un an avant l'obtention de la grossesse), le volume de l'adénome risque d'augmenter dans 20 à 30 % des cas. En cas de chirurgie préalable, le risque tumoral est beaucoup moins fréquent, de l'ordre de 5 %. (**Figure 7**) (Caron,2010).

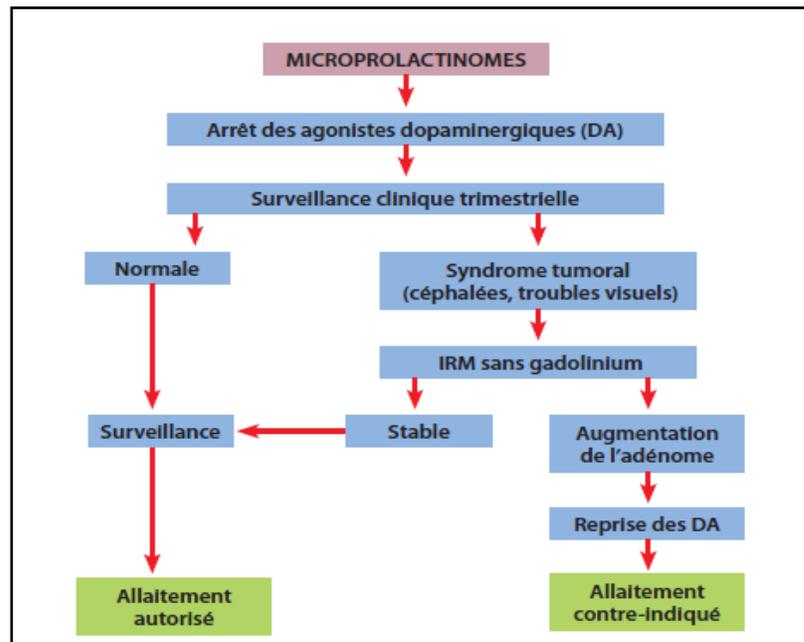


Figure 7: Algorithme de surveillance chez les patientes présentant un microprolactinome au cours de la grossesse.(Caron,2010)

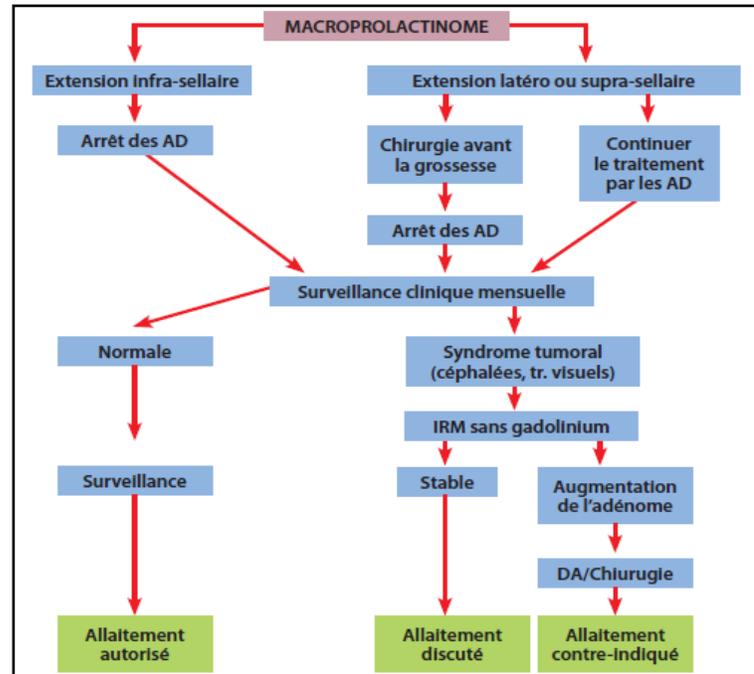


Figure 8: Algorithme de surveillance chez les patientes présentant un macroprolactinome au cours de la grossesse. (Caron ,2010).

III.1.3 Répercussions des prolactinome sur la fertilité chez l'homme

a) L'hyperprolactinémie est responsable d'une impuissance, d'une infertilité voire d'une gynécomastie ou d'une diminution de la libido, mais ces symptômes sont rarement à l'origine de la découverte de l'hyperprolactinémie. En effet, celle-ci est souvent en rapport avec un macro adénome, qui peut être à l'origine d'un syndrome tumoral, de perturbations du champ visuel ou d'un pan-hypopituitarisme. L'existence d'une galactorrhée est exceptionnelle. (Schlechte, 2003).

b) L'excès de sécrétion de prolactine entraîne une réduction de la sécrétion de LH et une diminution de la fréquence des pulses de LH. Il y a donc une réduction globale de la sécrétion de LH qui entraîne une diminution de la sécrétion de testostérone. Les niveaux sériques de testostérone sont faibles et les réponses de la testostérone à la gonadotrophine chorionique humaine (HCG) sont également altérées.

c) Ainsi, l'hyperprolactinémie peut présenter un faible taux de spermatozoïdes et une infertilité (okada *et al*, 1996).

d) D'autres causes d'infertilité peuvent également être trouvées chez les hommes hyperprolactinémiques: ceux-ci comprennent l'éjaculation rétrograde et même obstruction

épididymique (**Jequier et al 1979**) . Les testicules sont réduits de volume, moins sensibles et de consistance insuffisante (**Hennen, 2001**).

e) L'hyperprolactinémie est également fréquente chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (**Lim,1994**).

III.2 Adénomes somatotropes ou adénome a GH :(Acromegalie)

En règle générale, ils surviennent chez des hommes ou des femmes de 45 ans en moyenne et sont accompagnés de manifestations cliniques et biologiques d'acromégalie. Mais on rencontre, chez des sujets des deux sexes et plus jeunes, des adénomes présentant la plupart des caractères cytologiques d'adénomes somatotropes sans qu'il y ait de signes cliniques et biologiques d'acromégalie. Les adénomes source de GH sont soit des micro adénomes soit plus souvent de macroadénomes qui restent pratiquement toujours intra hypophysaires. (**Trouillas et al.,2013**).

Quelle que soit l'étiologie, la conséquence commune est la même : L'élévation de la GH et de l'IGF-1, responsable des signes et des symptômes de l'acromégalie (**Holdaway, 2013**). Il peut aussi s'agir d'adénomes mixtes, sont développés à partir d'une cellule souche somatomotrope et leurs cellules, monomorphes, plus matures, expriment à la fois GH et PRL. (**Asa et al.,2002**).

III.2.1 Manifestations cliniques et symptômes de l'Acromegalie

Le tableau clinique de l'acromégalie est marqué par les effets somatiques et métaboliques périphériques relatifs à la concentration accrue d'HC/IGF-1, par les complications locales de l'adénome hypophysaire et par les déficits hormonaux au niveau des autres axes hypophysaires, (**Figure 9 et 10**). (**Tableau III**). (**Drméd et al.,2016**)



Figure 9: Aspect de la main d'un patient acromégale (à droite) en comparaison d'une main normale (à gauche) (Molitch *et al.*, 2011).

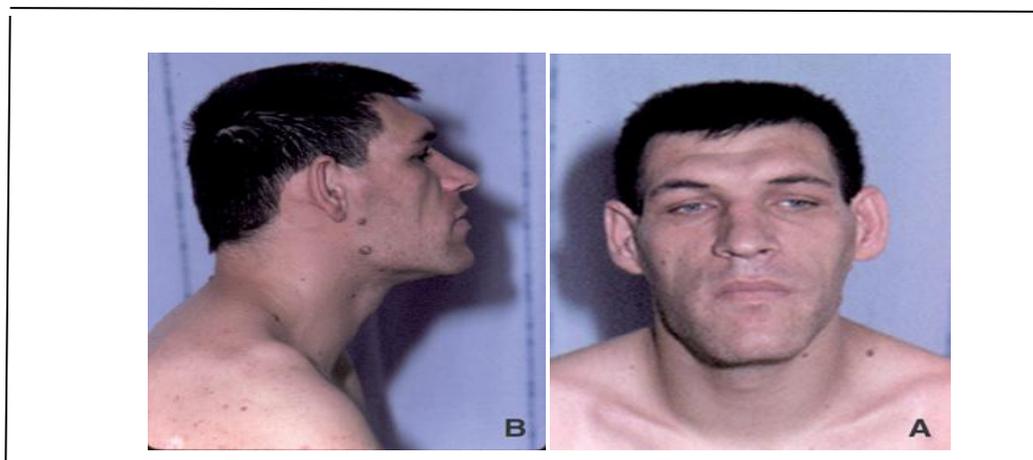


Figure 10: syndrome dysmorphique A:face ;B : profil (Young *et al.*, 2013).

Tableau III : Manifestations cliniques de l'acromégalie

a) Effet locaux centraux

Système nerveux central	Céphalées, perte de l'activité visuelle (hémianopsie bitemporale), atteintes des nerfs crâniens (nerfs crâniens III, IV, VI)
Fonction hypophysaire	Insuffisance gonadotrope (Oligo ménorrhée/aménorrhée, bouffées de chaleur, dysfonction érectile, Perte de libido) due à la taille de l'adénome Hyperprolactinémie (galactorrhée)

	Insuffisance thyroïdienne et insuffisance corticotrope plutôt rares.
b) Effets périphériques liés aux lésions d'organes cibles par l'HC/IGF-1	
Tissu conjonctif/ peau	Épaississement de la peau, séborrhée, mains et pieds agrandis et enflés, traits du visage épaissis, sillon naso-génien profond, élargissement du nez, front bombé en raison d'une croissance osseuse apositionnelle, lèvres épaissies, macroglossie, voix grave, syndrome du canal carpien, hyperhidrose
Dents/mâchoires	Prognathie mandibulaire/maxillaire (saillie en avant de la mâchoire supérieure) et macrognathie (agrandissement de la mâchoire) à l'origine d'une malocclusion, écartement des dents
Os/articulations	Gigantisme durant l'enfance (avant la fermeture des plaques de croissance épiphysaires), pas d'altération de la taille corporelle à l'âge adulte, troubles articulaires liés à une arthropathie hypertrophique provoquée par la croissance synoviale et cartilagineuse (genoux, chevilles, hanches, colonne vertébrale)
Effets viscéraux	Organomégalie (thyroïde, cœur, foie, poumons, reins, prostate)
Thyroïde	Goitre multinodulaire diffus (euthyroïdien)
Poumons	Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
Effets métaboliques	Insulino-résistance, diabète sucré, hypertriglycéridémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie
Système gastro-intestinal	Diverticules, polypes avec risque potentiellement accru d'adénocarcinome du côlon

Abréviations :

(Drméd et al.,2016)

HC: Hormone de croissance

IGF-1: Insulin-like growth factor 1

III.2.2 Répercussions de l'acromégalie sur la fertilité chez la femme

a) L'acromégalie est associée à une hyperprolactinémie dans 30 à 40 % des cas (**Molitch, 1998**). L'hyperprolactinémie entraîne une perturbation du fonctionnement de l'axe hypophysogonadique tant par une action centrale en réduisant la pulsativité sécrétoire de GNRH (**Sauder et al., 1984**). Que par l'induction d'un état d'hypoestrogénie au niveau ovarien (**Demura et al., 1982**).

b) Dans les cas d'acromégalie, les adénomes hypophysaires sont parfois volumineux au point d'entraîner une compression importante des cellules hypophysaires normales en particulier de la lignée gonadotrope (**Beckers, 2001**). Une telle compression peut entraîner une déficience en gonadotrophines par perte de cellules gonadotropes. (**Kreutzer et al., 2001**).

c) L'ovaire possède des récepteurs à GHRH mais aussi à GH et à IGF-1. L'acromégalie s'accompagne de concentrations très élevées de GH et d'IGF-1. Elle entraîne par surcroît un syndrome de résistance à l'insuline qui induit une augmentation de la production des androgènes au niveau ovarien. (**Charara et al., 1994**).

III.2.2.1 Interaction acromégalie et grossesse :

Au cours d'une grossesse normale, il apparaît au cours du 2^{ème} trimestre une sécrétion placentaire de GH (hpGH) responsable d'une augmentation de la concentration plasmatique d'IGF-1 entraînant une diminution de la sécrétion hypophysaire de GH. (**Herman et al., 1998**).

Chez les patientes acromégales, la sécrétion de GH persiste durant la grossesse. Ceci suggère que les cellules adénomateuses sont résistantes aux facteurs responsables de l'inhibition de la GH chez la femme enceinte normale (**Beckers et al., 1998**).

L'hypersécrétion de GH n'entraîne pas de malformations fœtales ou accouchement prématuré, alors qu'une augmentation du poids de naissance des enfants a été rapportée (**Menis et al., 1999**).

• **Risque tumoral hypophysaire** : Le plus souvent la grossesse n'aggrave pas un micro-adénome somatotrope préexistant ou un reliquat adénomateux intra-sellaire postopératoire (**Figure 10**). Par contre, il existerait un risque tumoral chez environ 10 % des patientes

présentant un macro adénome, plus particulièrement lorsque le diagnostic est fait au cours de la grossesse (Hierl et al., 2000).

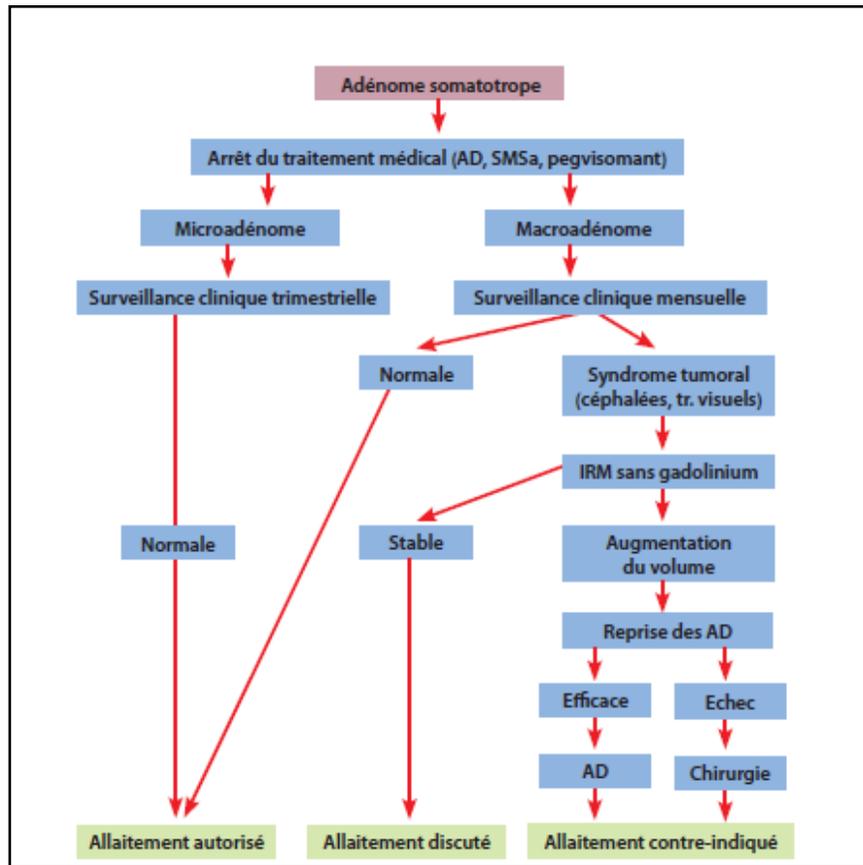


Figure 11 : Algorithme de surveillance chez les patientes présentant un adénome somatotrope au cours de la grossesse (AD : agonistes dopaminergiques ; SMSa : analogues de somatostatine)(Caron ,2010).

III.2.3 Répercussions de l'acromégalie sur la fertilité masculine :

a) 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 avec une éjaculation intra vaginale interdit toute fécondation à partir des spermatozoïdes déposés dans la glaire cervicale, en période péri ovulatoire féminine. À l'insuffisance érectile, l'anéjaculation ou l'éjaculation rétrograde s'ajoutent les troubles balistiques de l'éjaculation dus aux malformations péniennes et pelviennes importantes (Rowe et al.,2000).

b) L'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. (Meschede et al.,2007).

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

III .3 Adénome corticotrope (maladie de cushing)

Les adénomes corticotropes représentent 10 à 15 % des adénomes hypophysaires .et qui sont responsable de la maladie de cushing (Salénave *et al.*,2004).C'est-à-dire de l'hypercortisolisme endogène, Elle est , comme d'autres troubles endocriniens, présente une prépondérance féminine marquée. L'atteinte masculine est rare avec un sexe ratio de 3–8/1.Cette maladie a été décrite par le neurochirurgien Harvey Cushing il y a trois quarts de siècle. Il rapportait alors l'observation d'un syndrome pluri glandulaire avec hyperplasie corticosurrénale correspondant aux manifestations d'un excès chronique de stéroïdes surrénaliens, qu'il reliait à la présence d'un adénome hypophysaire « basophile ».Il est maintenant bien établi que cette maladie de Cushing est liée à une hypersécrétion d'ACTH (adrénocorticotropine) d'origine hypophysaire (**Figure12**).

Dans 75–85 % des cas les explorations radiologiques ou neurochirurgicales permettent d'identifier un micro adénome corticotrope. Chez certains patients l'exploration chirurgicale négative ne permet pas la mise en évidence d'un micro adénome. Ce dernier est alors probablement une lésion de très petite taille (<2 mm) échappant au neurochirurgien. Dans 10 % des cas, il s'agit à l'inverse de macro-adénomes. Ces macro-adénomes corticotropes sont fréquemment invasifs, posant des problèmes thérapeutiques. (**Bertagna et al.**,1995).

L'excès d'ACTH dans la maladie de cushing conduit à une hypersécrétion de cortisol, de desoxy-corticosterones et d'androgènes surrénaliens, responsables des manifestations cliniques du syndrome de cushing. Une hypersécrétion chronique de cortisol car l'adénome corticotrope présente une résistance plus ou moins marquée au rétrocontrôle physiologique du cortisol. Cette résistance explique la perte du freinage à la dexaméthasone caractéristique utilisée pour l'exploration hormonale a visée diagnostique (**Guignat et al.**,2008).

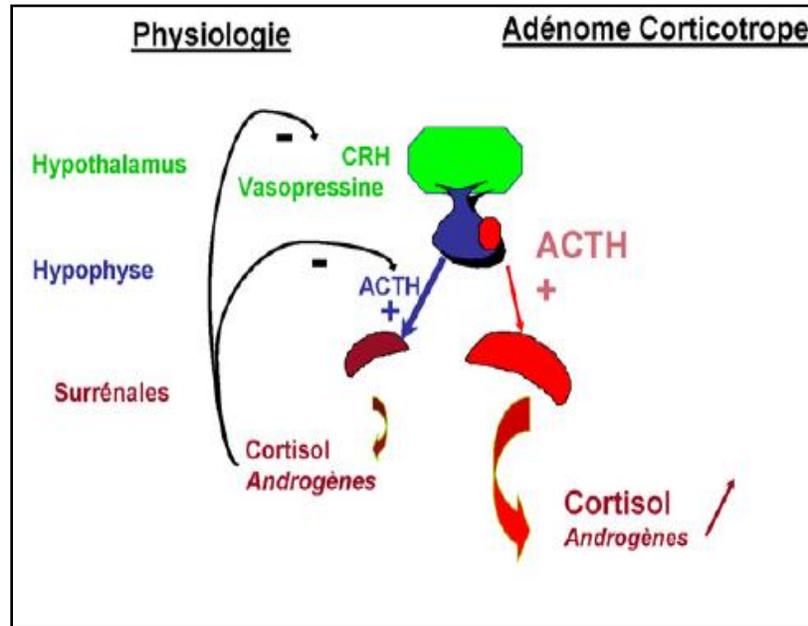


Figure 12 : Axe corticotrope et physiopathologie de la maladie de Cushing. (Guignat *et al.*, 2008).

III.3.1 Présentation clinique et symptômes de la maladie de Cushing :

Les manifestations initiales du syndrome de Cushing, sont très variables, (**Figure 14**). On compte : faiblesse et atrophie musculaire proximale, ecchymoses, pléthore faciale, vergetures (de couleur rougeâtre et >1 cm), prise de poids avec cinétique rapide et ostéoporose L'hypertension artérielle, les irrégularités menstruelles, l'acné et l'hirsutisme sont également fréquents. Pendant l'enfance, la présentation clinique dominante est un retard de croissance s'accompagnant d'une prise de poids. (Gassera *et al.*, 2016).

De plus, l'hypercortisolémie peut affecter le système reproducteur entraînant une altération de la fonction sexuelle et la perte de la libido chez les hommes (Pivonello R *et al.*, 2008).

L'hypercortisolémie est associée à une diminution du volume apparent du cerveau, en particulier de l'hippocampe et des troubles liés à l'apprentissage, à la cognition et à la mémoire à court terme. (Bourdeau *et al.*, 2002).

Les analyses de laboratoire peuvent révéler une alcalose hypokaliémique et une hyperglycémie. (Gassera *et al.*, 2016).



Figure 13 : Signes du syndrome de Cushing. (A) Les stries abdominales, (B) pléthore du visage, et (C) coussinet adipeux dorso-cervical (bosse de bison).

III .3.2 Répercussion de la maladie de Cushing sur la fertilité féminine:

a) L'aménorrhée est une découverte commune chez les femmes ayant des adénomes sécrétant de l'ACTH (maladie de Cushing). Dans une série de femmes avec la maladie de Cushing, 33% étaient aménorrhéiques et l'aménorrhée était associée à des niveaux de cortisol sériques moyens plus élevés et à des niveaux inférieurs d'œstradiol et de SHBG.

b) Bien que les niveaux d'androgènes surrenaliens soient généralement élevés dans la maladie de Cushing, l'aménorrhée n'était pas associée aux taux d'androgènes sériques ou à l'indice des androgènes libres. Par conséquent, l'aménorrhée dans la maladie de Cushing est plus probablement médiée par la suppression de la GnRH par le cortisol plutôt que par l'hyperandrogénémie.. (Lindsay et al.,2015).

c) L'hypercortisolémie entraîne une altération de la fonction sexuelle et affecte le système reproducteur entraînant des troubles menstruels et une infertilité chez les femmes.

d) Un niveau élevé de cortisol perturbe le développement folliculaire et l'ovulation (Zieleniewski et al.,2017) .

e) L'hyperandrogénie et l'hypercorticisme bloquent l'ovulation, et la survenue d'une grossesse est alors très rare (Chang et al.,2013).

I .3.2.1 Interaction maladie de cushing et grossesse :

La survenue d'une grossesse chez une femme présentant un adénome corticotrope est rare, moins de 25 observations ont été rapportées. Au cours d'une grossesse chez une patiente ayant un adénome corticotrope, on n'observe pas d'hyper ou d'hypocortisolisme néonatal car l'ACTH ne franchit pas le placenta, et que le placenta inactive le cortisol en cortisone.

De même on n'observe pas de virilisation fœtale du fait de l'aromatation placentaire des androgènes en estrogènes.

Les complications materno-fœtales dépendent de la sévérité de l'hypercorticisme, du stade de développement de la grossesse et de l'efficacité du traitement. Les complications maternelles sont surtout l'HTA (60 à 75% des cas), le diabète gestationnel (25% des cas) et une prééclampsie dans 10% des cas ainsi que des troubles psychiques.

La grossesse peut également être compliquée par une mauvaise cicatrisation des plaies, une ostéoporose et des fractures pathologiques, des troubles graves de l'humeur, une insuffisance cardiaque et des cas sporadiques de décès.

Les complications fœtales sont dominées par les avortements spontanés, l'accouchement prématuré et le retard de croissance intra-utérin. L'insuffisance surrénale fœtale se produit rarement (**Hannous et al.,2013**).

Le retentissement des sécrétions hormonales de l'adénome corticotrope sur la grossesse impose une prise en charge multidisciplinaire afin de préserver la santé fœto-maternelle.(**Hannous et al., 2013**).

III.3.3 Répercussion de la maladie de Cushing sur la fertilité masculine:

a) Chez les patients masculins atteints de maladie de Cushing, il existe habituellement une réduction des taux de LH et de testostérone dans le sérum. Ce qui provoque un hypogonadisme.

b) L'hypercortisolisme peut diminuer directement le taux de testostérone en inhibant la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires et induisant la répression de la transcription du gène de l'hormone de libération des gonadotrophines hypothalamiques. (**Arnaldi et al.,2012**)

c) L'hypercortisolisme supprime le fonctionnement testiculaire en inhibant la stéroïdogénèse des cellules de Leydig et en inhibant la transduction du signal du récepteur de l'hormone lutéinisante. (**Arnaldi et al.,2012**).

d) L'histologie testiculaire montre généralement la présence d'une hypo spermatogénèse. Les membranes basales des tubulaires séminifères sont souvent épaissies et les cellules de Leydig sont réduites en nombre. L'infertilité peut également être renforcée par la présence d'hyperprolactinémie.(**Luton et al.,1977**).

e) L'hypercortisolisme pourrait encore aggraver les taux d'hémoglobine glyquée, qui sont des prédicteurs indépendants du score de la fonction érectile.

f) Il existe en fait peu de rapports concernant la maladie de Cushing et la fonction testiculaire, mais dans un petit nombre d'hommes étudiés, l'oligozoospermie a été fréquemment rencontrée. (Arnaldi *et al.*,2012).

III.4 Adénomes gonadotropes :

Au sein des adénomes hypophysaires, les adénomes sécrétant des gonadotrophines, qu'ils s'accompagnent d'une hypersécrétion de gonadotrophines ou de leurs sous unités dosables dans le plasma, c'est à dire reconnus uniquement en immunocytochimie, occupent maintenant la troisième ou la quatrième place (12% à 17% des adénomes hypophysaires opérés), après les prolactinomes, les adénomes somatotropes et les adénomes corticotropes.(Blacketal,1999).Les adénomes hypophysaires gonadotropes ne sont pas rares. Ils sont souvent méconnus car habituellement dépourvus d'expression clinique particulière. Ils se révèlent, en effet, le plus souvent au stade de macro adénome par des signes tumoraux : céphalée, compression chiasmatique, voire hypertension intracrânienne. (Horvath *et al.*,1990) .

III.4.1 Présentation clinique des adénomes gonadotropes :

La découverte des adénomes gonadotropes se fait donc plus souvent à l'occasion d'un syndrome tumoral ou de signes d'insuffisance antéhypophysaire, durant la quatrième ou la cinquième décennie, plus souvent chez des hommes (sex-ratio de 2 : 1) . (Chanson,2006).

- **Syndrome tumoral**

Un syndrome tumoral d'installation lente et progressive, est présent chez 50 à 80 % des patients, il est marqué par :

- Une altération du champ visuel a` type d'hémianopsie bitemporale secondaire a` une compression chiasmatique.
- Une compression latérale des sinus caverneux avec une atteinte des nerfs crâniens (III, IV, V) responsable de troubles de l'oculomotricité.

- Une compression des autres structures cérébrales avec épilepsie temporale, hydrocéphalie.(**Snyder,2006**).

- **Apoplexie adénomateuse :**

Plus rarement, c'est une apoplexie adénomateuse, marquée par des céphalées intenses et brutales, une atteinte oculomotrice et un tableau pseudo méningé qui conduit au diagnostic . (**chanson et al., 2004**).

- **Découverte fortuite**

Une proportion croissante d'adénomes gonadotropes est découverte de manière fortuite (« incidentalome »).(Chanson et al.,2003).

- **Troubles hormonaux :**

Tableau IV : Manifestations, données biochimiques et d'imagerie chez les femmes, les hommes et enfants. Présentant un adénomes gonadotrope fonctionnelle.

Groupe de patients	Manifestation de présentation	Résultats biochimiques a la présentation	Résultats de l'image lors de la présentation
Chez les femmes avant la ménopause	<p>Irrégularités menstruelles (Oligo/aménorrhée,Infertilité, galactorrhée.</p> <p>Effets de masse (maux de tête, détérioration visuelle).</p> <p>Syndrome d'hyperstimulation ovarienne.</p>	<p>-Hyper-estrogénicité (parfois des niveaux d'œstrogène normaux ou fluctuants)</p> <p>-FSH sérique dans la gamme de référence ou légèrement élevée.</p> <p>-LH sérique supprimé ou dans la gamme de référence</p> <p>-Concentration plasmatique de la sous-unités α et de l'inhibine est normal ou élevée</p>	<p>Imagerie pelvienne :</p> <p>Kystes Multisepté de taille variable (souvent plus grand que 5 cm) dans les deux ovaires (anéchoïques sur échographie et faible intensité de pesée T1 et T2 élevée sur l'IRM). IRM hypophysaire : principalement des macro adénomes.</p>

Hommes	Elargissement testiculaire, l'hypogonadisme, les effets de masse (maux de tête, détérioration visuelle).	-FSH sérique élevé. -LH et T plasmatique est légèrement inférieurs à la plage de référence, normale ou élevé. -La concentration sérique de la sous-unité α et de l'inhibine est normale ou élevée. -Augmentation du nombre de spermatozoïdes.	Echographie du scrotum dans les cas d'élargissement testiculaire: augmentation du volumes testiculaires. IRM hypophysaire: tous (sauf un) macro adénomes.
Enfants	La puberté précoce iso sexuelle, les effets de masse (détérioration visuelle).	-FSH sérique élevé, -LH sérique faible ou élevée. - Concentration sérique d'œstradiol et Testostérone (mâles) élevés.	IRM hypophysaire : micro-adénome ou macro- adénome

(Ntali *et al.*,2014)

III.4.2 Répercussion de l'adénome gonadotrope sur la fertilité féminine

Les adénomes gonadotropes sont rares chez les femmes en période d'activité génitale. Ils peuvent être responsables d'une infertilité : par insuffisance hypophysaire, hyperprolactinémie et dysrégulation de la sécrétion des gonadotrophines.

L'aménorrhée est un motif fréquent de diagnostic. Il serait légitime d'imaginer qu'en cas d'hypersécrétion de *folliclestimulating hormone* (FSH) ou de *luteinizing hormone* (LH), on observe un tableau clinique d'hyperstimulation ovarienne. Quelques rares observations font état, chez les femmes avant la ménopause, de tableaux d'hyperstimulation ovarienne. (Comparable à celui observée lors des inductions de l'ovulation)(Djerassi *et al.*,1995) .

L'hypersécrétion de LH, est rarement isolée, et plus généralement associée a une hypersécrétion de FSH ou de la sous unités libre entraînent une hyperstimulation gonadique conduisant à un syndrome des ovaires poly kystiques.(Chanson *et Young.*,2003)

Le plus souvent, les femmes se plaignent plutôt d'irrégularités, voire d'absence des cycles. Cependant, dans certains cas, les cycles sont normaux et la fertilité peut même ne pas être affectée. (Snyder, 1995).

III .4.2.1 Interaction adénome gonadotrope et la grossesse :

Dans la littérature, de rares grossesses ont été rapportées : un cas de macro-adénome avec augmentation du volume adénomateux et atteinte chiasmatique, 2 cas de reliquats post chirurgicaux de macro-adénomes stables et un cas de micro-adénome stable. En pratique une grossesse ne semble pas être contre-indiquée chez une patiente ayant un adénome gonadotrope, en particulier après une chirurgie. (Caron, 2010).

III.4.3 Répercussion des adénomes gonadotropes sur la fertilité masculine

a) Le tableau réalisé est souvent (25 à 50 % des cas) celui d'un hypogonadisme, marqué par des troubles de la libido, voire une impuissance avec concentration basse de testostérone.

b) Un tableau d'hyperstimulation testiculaire a été décrit dans quelques rares cas de la littérature : le volume testiculaire y est alors augmenté.

c) Le spermogramme a été rarement étudié ; il est généralement normal ou peut montrer une azoospermie, une oligospermie, plus rarement une polyzoo-spermie. Enfin, le diagnostic est parfois aussi évoqué dans le cadre du bilan étiologique d'une insuffisance antéhypophysaire. (Chanson et al., 2006).

d) L'hypersecretion de la FSH par un AGF chez les hommes peut conduire à un élargissement testiculaire en raison de l'effet trophique des testicules, ce qui entraîne une augmentation de la longueur des tubules séminifères. (Heseltine et al., 2000).

e) En 1976, Snyder et Sterling ont rapporté un homme âgé de 51 ans avec un AGF provoquant une hémianopsie bitemporale et hypopituitarisme avec une taille des testicules de 3,5 cm au niveau bilatéral. (Snyder et al., 1986).

f) L'échographie du scrotum dans les cas d'agrandissement testiculaire a démontré une augmentation des volumes testiculaires sans masse kystique ou solide (Heseltine et al., 1989).

g) Données détaillées sur des biopsies testiculaires ont été signalées chez deux patients avec des taux élevés de FSH, révélant une augmentation de la longueur des tubules séminifères, une hypo

spermatogénèse, modérée et une morphologie normale des cellules de Sertoli et de Leydig).(**Heseltine et al.,1989**).

III.5 Adénomes thyroïotropes :

Les adénomes thyroïotropes sont les plus rares des adénomes hypophysaires puisqu'ils atteignent au plus 1 %. (**Kujas, 2007**).

Des rapports épidémiologiques antérieurs suggérant que les adénomes thyriotropiques représentent entre 0,5% et 2,0% dans l'ensemble des adénomes hypophysaires. Contrairement aux incidences des autres adénomes hypophysaires sécrétant, celle des adénomes thyroïotropes est similaire chez les femmes et les hommes.(**Brue, 2016**).

III.5 .1Présentation cliniques et biologiques des adénomes thyroïotropes :

Leur symptomatologie d'hyperthyroïdie diffère peu de celle de la maladie grave à l'exception de l'exophtalmie. Il s'agit le plus souvent d'un macro-adénome.

- **Signes cliniques**

Les adénomes hypophysaires à TSH, peuvent être diagnostiqués : Le goitre est présent dans plus de 90 % des cas, le plus souvent homogène, devenant heteronodulaire avec l'ancienneté de la stimulation thyroïdienne, parfois compressif et pouvant récidiver après une thyroïdectomie partielle.

- Au cours du bilan d'une pathologie hypophysaire.
- Devant des adénomes hypophysaires mixtes sécrétant en plus de la TSH de l'hormone de croissance (gigantisme ou acromégalie), et/ou de la prolactine (syndrome aménorrhée-galactorrhée chez la femme)
- Devant une insuffisance antérieure hypophysaire complète ou un hypogonadisme.
- Devant un syndrome tumoral hypophysaire marqué par des céphalées.
- Lors du bilan d'un « incidentalome » hypophysaire. (**Caron,2008**)

- **Signes biologiques et hormonaux :**

La TSH est élevée avec une augmentation de la T3 et de la T4. Ces modifications peuvent s'accompagner d'une augmentation de la prolactine et de l'hormone somatotrope, ce qui permet d'évoquer une possible Co-sécrétion qui doit être recherchée. (**Kujas,2007**).

- **Exploration basale**

Le diagnostic d'adénome hypophysaire à TSH doit être évoqué devant l'association d'une augmentation des concentrations des fractions libres des hormones thyroïdiennes (T4, T3)et d'une concentration de TSH détectable, normale ou augmentée.

À ce tableau peut s'associer :

- Une abolition du rythme nyctéméral de la TSH.
- Une augmentation de la Testostérone œstradiol chez 80 % des patients.
- Une augmentation de la concentration de la sous-unité alpha, présente chez 70 % des patients (**Caron et al.,2008**).

III.5.2 Répercussion d'adénome thyrotrope sur la fertilité féminine :

a) L'hyperthyroïdie est connue depuis longtemps pour occasionner des troubles des cycles, l'aménorrhée était décrite dès 1840 par **von Basedow**. Concernant les adénomes à TSH, une aménorrhée voire un syndrome aménorrhée galactorrhée sont décrits dans 40 % des cas de la littérature (**Beck et al.,1996**).Cependant, dans les séries plus récentes, le diagnostic étant posé plus précocement, la prévalence de l'aménorrhée est moindre, autour de 20 % (**Socin et al.,2003**).

b) Les mécanismes en cause peuvent relever d'une origine purement hypophysaire dans le cas d'une insuffisance hypophysaire associée (soit par effet de masse sur les cellules gonadotropes, soit par le biais de l'hyperprolactinémie).

c) Le plus souvent, les troubles des cycles relèvent davantage de l'état de thyrotoxicose. L'hyperthyroïdie fait croître le taux de SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*) et entraîne une réduction de la fraction libre de l'œstradiol, qui est rendu responsable de la mauvaise qualité du pic ovulatoire de LH.(**Brabant et al.,1989**).

d) Le mécanisme exact de l'augmentation de la LH sérique (et de la FSH) reste peu clair, mais dans deux études, une réponse augmentée de LH / FSH à la GnRH chez les patients hyperthyroïdiens a été signalée. Le taux de PRL n'est pas significativement modifié. Tous ces résultats ont été récemment examinés en détail par **Krassas et coll.** Ces anomalies surviennent précocement et peuvent même précéder le tableau clinique de thyrotoxicose. (**Joshi et al.,1993**).

III.5.2.1 Interaction Adénome thyrotrope et grossesse :

Contrairement aux cellules lactotropes ou gonadotropes, aucune modification du contingent cellulaire thyrotrope n'est observé au cours de la grossesse ou de la lactation. Cependant, la fonction thyroïdienne est influencée par de nombreux facteurs pendant la gestation, ce qui explique un certain degré de variation des taux de TSH et de T4l.

Une thyrotoxicose, sévère et non contrôlée, quelle qu'en soit la cause, expose à certaines complications au cours de la grossesse : hypertension artérielle chez la mère, voire insuffisance cardiaque et prééclampsie. Si l'adénome est diagnostiqué tardivement, une cardiomyopathie maternelle peut se développer à bas bruit et être décompensée par la grossesse. Chez l'enfant, l'hyperthyroïdie maternelle peut engendrer un retard de croissance intra-utérin, une prématurité, certaines malformations voire une mort fœtale *in utero*.

Toutefois, la TSH maternelle, ainsi que la T3 ne franchissent pas la barrière foeto-placentaire. Seule la T4 maternelle passe partiellement dans la circulation fœtale, il n'existe donc pas de risque de stimulation de la thyroïde fœtale (contrairement à la maladie de Basedow par le biais des anticorps anti-récepteurs de la TSH). Par ailleurs, les taux de T4 rencontrés dans le cas d'un adénome à TSH sont souvent inférieurs à ceux présents au cours d'une hyperthyroïdie périphérique et l'impact pour le fœtus apparaît donc assez mineur.

Bien entendu, une surveillance soigneuse du bilan thyroïdien maternel s'impose durant toute la grossesse. (**Beck et al.,1996**).

III .5.3 Répercussion des adénomes thyroïdiens sur la fertilité masculine :

a) Chez les hommes thyrotoxiques SHBG est élevé (Sex Hormone Binding Globuline) La testostérone totale et liée augmente, la Testostérone libre est progressivement réduite ou normale et la T basal est diminué.

b) Le taux de l'élimination métabolique de la testostérone est réduit et les niveaux d'E2 circulants augmentent. Une augmentation du taux de production des œstrogènes et une augmentation de la conversion périphérique de l'androgène en œstrogènes ont été observées chez certains hommes. Ces changements Peut provoquer une gynécomastie (24%), Diminution de la libido (70%), dysfonction érectile (56%), un angiome d'araignées et dysfonctionnement spermatogénétique .

c)La concentration basale des hormones gonadotropes LH et FSH peut être légèrement augmenté ou normal, une correction de la thyrotoxicose inverse ces changements hormonaux.

d)Très peu d'études existent sur l'effet de l'hyperthyroïdie sur la qualité du sperme et aucune sur les effets subclinique de l'hyperthyroïdie. En 1992, **Hudson et Edwards** ont étudié les spermogrammes de 16 males thyrotoxiques et ont constatés que la densité du sperme était inférieure aux témoins, mais pas statistiquement significative.

e) Dans un rapport ultérieur, 21 patients thyrotoxiques, qui ont été étudiés, 62 à 87% avaient des problèmes de motilité et 43% d'oligospermie (**Krassas et al ;2000**).

f) En 2002 ont signalé une étude prospective de 23 hommes thyrotoxiques et 15 témoins sains. Le volume de sperme était inchangé ; La densité et la morphologie du spermatozoïde ont tendance à être plus faibles, mais pas statistiquement significatives, alors que la motilité moyenne des spermatozoïdes étaient significativement plus faibles. À 5 mois après le traitement, la motilité et le volume de sperme ont normalisés, mais pas la morphologie des spermatozoïdes. Le fructose, le zinc et le magnésium spermatique ne sont pas altérées par la correction de l'hyperthyroïdie. (**Krinos et al.,2006**).

IV. Diagnostic des adénomes hypophysaires :

IV .1 Evaluation hormonal :

Un patient présentant des symptômes d'excès d'hormone a probablement un adénome fonctionnel. L'évaluation peut être orientée vers le syndrome hyper-sécrétoire spécifique. Les

déficiences hormonales devraient également être évaluées car l'hypopituitarisme est présent dans jusqu'à 30% des adénomes. (Marcy et al.,2013).

IV.2 Evaluation radio-neurologiques

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) est le meilleur procédé pour préciser le processus expansif, surtout ses rapports avec les structures de voisinage. Un micro-adénome corticotrope peut ne pas être visible. Sinon, il apparaît comme un hypo signal en T1, en contraste avec l'hypophyse saine, surtout après injection de gadolinium, et un hyper signal en T2. Les adénomes volumineux sont souvent hétérogènes, avec des foyers de nécrose (hypo signal T1) ou d'hémorragie (hyper signal T1).

À l'examen tomodensitométrie, les adénomes apparaissent le plus souvent hypo-denses. Ils peuvent être ainsi classés selon leur taille : inférieure à 10 mm, micro-adénome, pico-adénome; supérieure à 10 mm de macro-adénome et supérieure à 40 mm d'adénome géant (**Figure 14**), et leur caractère invasif local, interstellaire, avec une extension suprasellaire, au sinus sphénoïdal ou au sinus caverneux.(Fouchéa et al.,2012).

- **Pico adénome hypophysaire :**

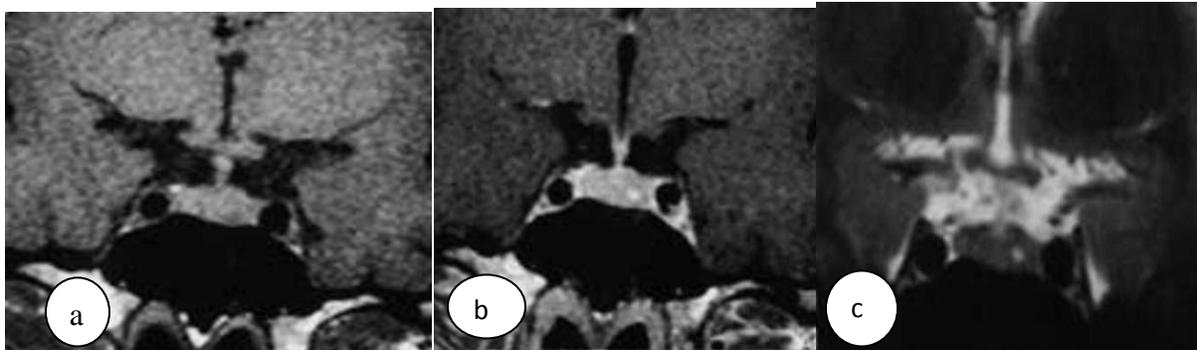


Figure 14 : Coupes coronales de l'hypophyse pondérées T1 sans (a) et avec gadolinium (b) et SE T2 (c) : pico-adénome hypophysaire en franc hyper-signal T2 qui se rehausse tardivement (7e mn) après injection de gadolinium en mode dynamique. (Harzallah et al.,2006).

IV.3 Evaluation anatomo-pathologique

Le diagnostic de certitude concernant la nature de l'adénome est fourni par l'histologie. Avec les techniques de coloration classiques, étaient distingués autrefois les adénomes chromophobes non sécrétants, les éosinophiles somatotropes et les basophiles corticotropes.

L'immunocytochimie a permis de montrer que les anciens adénomes chromophobes produisent en réalité très souvent des hormones, notamment les gonadotrophines et la sous-unité α . (Fouchéa et al., 2012).

V Modalités thérapeutiques des adénomes hypophysaires :

V.1 Traitement médical :

Les médicaments sont employés à deux desseins : freiner l'hypersécrétion, d'une part, substituer les déficits pré- ou post-thérapeutiques, d'autre part. L'hormonothérapie frénatrice constitue le traitement de première intention des prolactinomes et parfois des adénomes somatotropes. Il s'agit, dans les prolactinomes, des agonistes dopaminergiques, dérivés de l'ergot de seigle, comme la bromocriptine (Parlodel®) le plus ancien, ou la cabergoline (Dostinex®) actuellement préférée, ou non dérivés de l'ergot comme le quinagolide (Norprolac®). Ils permettent l'obtention d'une réponse à la fois sur l'hypersécrétion et le volume tumoral dans environ 70 % des cas, selon la taille tumorale. Ils sont aussi utilisés en seconde intention dans les adénomes à GH, à ACTH et même certains adénomes non fonctionnels.

Dans l'acromégalie, les analogues de la somatostatine sont employés, efficaces sur les concentrations de GH dans 60 à 70 % des cas, d'IGF1 dans 50 à 80 % des cas et le volume tumoral dans 50 % des cas en moyenne. Ils sont également efficaces dans les adénomes thyrotropes. L'octréotide (Sandostatine®) et le lanréotide (Somatuline®) sont disponibles en formes sous-cutanées et intramusculaires à libération prolongée. En troisième ligne, un antagoniste du récepteur à GH, le pegvisomant (Somavert®) est disponible en forme sous-cutanée. (Fouchéa et al., 2012).

V.2 La chirurgie

La chirurgie constitue par excellence le traitement radical des néoformations tumorales. Elle s'impose d'emblée en cas de compression des voies optiques dans les adénomes volumineux, ou d'hypersécrétion hormonale. Elle est récusée lors de contre-indications d'ordre général ou technique, ou en cas de refus du patient. La voie basse ou transsphénoïdale par abord rhinoseptal est utilisée dans plus de 90 % des cas. La morbidité est assez faible.

La voie haute ou sous-frontale par craniotomie est réservée aux grosses expansions suprasellaires. Pour les microprolactinomes, le taux de rémission biologique est de 87 %, 56 %

pour les macro-adénomes. Les résultats sont donc hautement liés à la taille tumorale, mais aussi à la concentration hormonale initiale et à l'expérience du praticien.

V.3 La Radiothérapie

La radiothérapie externe peut être indiquée d'emblée du fait de l'importance du retentissement métabolique dans les micro-adénomes à ACTH, parfois non visibles en IRM. Elle regroupe aussi les contre-indications chirurgicales. Elle peut être indiquée en cas d'exérèse incomplète.(**Fouchéa et al.,2012**).

VI3.1 La Radiochirurgie

C'est en 1951 qu'a été décrit pour la première fois le concept de radiochirurgie par le docteur Lars Leksell. Elle s'est développée selon l'idée de dose élevée, unique administrée selon une précision « chirurgicale » sans effraction de la boîte crânienne. Elle nécessite l'emploi d'un cadre stéréotaxique invasif avec une précision de positionnement à ± 1 mm, un système d'imagerie de haute résolution et des logiciels de dosimétrie performants avec une précision dans la géométrie de l'irradiation de ± 1 mm, dans la dose délivrée ± 2 %. Les principaux appareils utilisés sont le Gamma Knife® et l'accélérateur linéaire.

Pour les adénomes sécrétants, le taux de contrôle tumoral est évalué à 90 à 93 %. Les taux les plus élevés concernent les adénomes corticotropes. Ceux-ci ont aussi les taux de rémissions biologiques les plus élevés, en moyenne 50 %.(**Sunetal ;2010**).

Cette étude a porté sur 55 patients porteurs d'adénomes hypophysaires : adénome lactotropes (prolactinomes), adénome somatotropes (acromégalie), adénome corticotropes (cushing), adénome gonadotropes et thyrotropes, suivis dans le service de neurochirurgie de l'Hôpital « Frantz Fanon de Blida », et ce pendant une durée allant de Février à Juillet 2017. Le recrutement de patients a été effectué au moment de la consultation.

II. Population d'étude

Nous avons mené une double étude :

II.1 Etude rétrospective :

Une étude sur 2 ans (allant de Janvier 2015 au Décembre 2016) qui a été réalisée sur dossiers des patients hospitalisés au service de neurochirurgie de l'hôpital de **-Frantz Fanon de Blida**. Nous avons recueillies les données sur dossiers en précisant le bilan hormonal (GH, IGF-1, PRL, Testostérone (pour les hommes), Oestradiol (pour les femmes), FSH, LH, ACTH, TSH, FT4, Cortisol) préopératoire, un bilan radiologique IRM et TDM préopératoire avec une IRM hypophysaire définissant le volume tumoral et l'invasion, la TDM ne permettant pas de définir avec précision l'invasion. Tous les patients ont bénéficié d'une IRM préopératoire comprenant au minimum une série de coupes de 3 mm d'épaisseur en écho de spin pondéré T1 en incidence coronale. Les conclusions opératoires nous ont permis d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic d'envahissement et de mentionnant le volume et l'invasion.

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

II.2 Etude Prospective :

Nous avons procédé à un interrogatoire de 10 patients hospitalisés pendant la période de notre stage afin de préciser pour chaque patient :

- Le sexe et l'âge, est celui correspond à la date de la première hospitalisation .

- Identifié le ou les motifs de consultation ou d'hospitalisation.
- Signes fonctionnels tels que céphalées, trouble de la vision, aménorrhée, galactorrhée, prise du poids, stérilité secondaire, infertilité,
- Les antécédents personnels et familiaux portant sur la présence d'affections endocriniennes ou métaboliques, de prise de médicaments freinateurs de l'hypophyse et de la notion d'accouchement difficile.

Nous avons entrepris les dosages hormonaux de différents paramètres (GH, IGF-1, PRL, Testostérone, œstradiol, FSH, LH, ACTH, TSH, FT4, Cortisol) réalisés au niveau du laboratoire de biologie médical de Blida. L'étude anatomopathologique des adénomes hypophysaires récupérés après exérèse ont été réalisés au niveau du laboratoire d'anatomo-pathologie de l'hôpital de **Frantz Fanon** de Blida.

II.3 Matériels non biologique : (Voire annexes)

II.4 Méthodes d'études :

II.4.1 Méthodes de dosage hormonal :

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.

II.4.1.1 Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins sont effectués après 12h de jeûne, 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 centrifugés à 3000 tours/min pendant 15min afin de récupérer le sérum et le conservé à -20°C.

II.4.1.2 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'IGF1.

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).

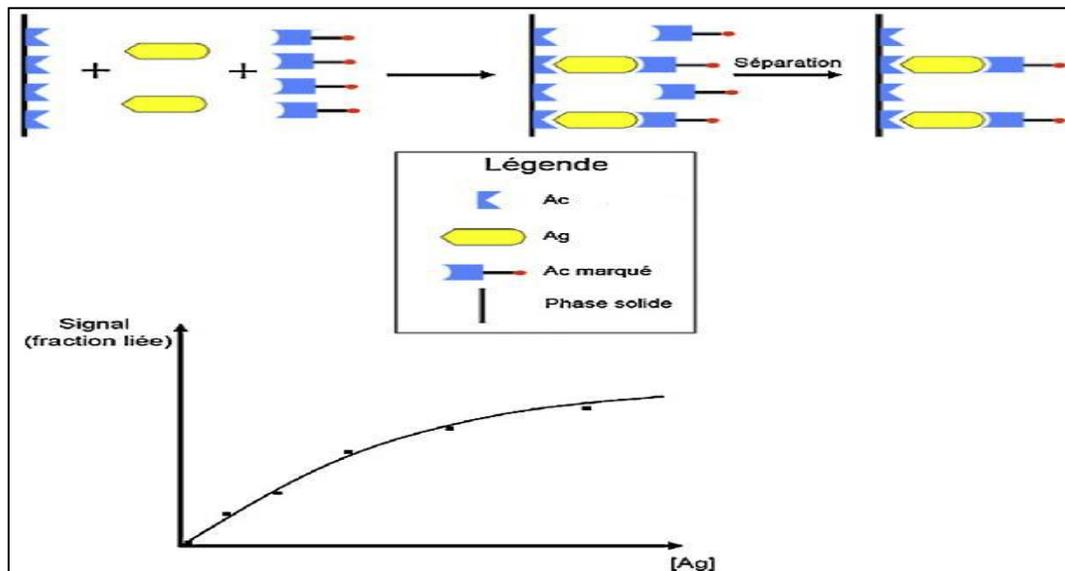


Figure 15 : Principe d'immuno-analyse (Charrié, 2009).

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.

a. Dosage de la GH :

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.

a) 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.

b. Dosage de la somatomédine 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 125 est 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.

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

• **Principe de test :**

- ✓ 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 :
- ✓ Éliminer 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 300 μ l 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.

Valeurs attendus :

Les *valeurs d'IGF-1* doivent impérativement être interprétées en fonction de l'âge 20-30 ans (hommes-femmes) : 232 à 385 μ g/l, 30-40 ans (homme-femmes) : 177 à 382 μ g/l.

c. 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

d. Dosage des gonadotrophines LH et FSH

✓ Dosage FSH

a- Domaine d'utilisation : Pour le dosage quantitatif de l'hormone folliculostimulante (FSH) dans le sérum. Ce test est réservé à un usage diagnostique 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.

✓ **Dosage de la LH :**

a- Domaine d'utilisation :

Dosage quantitatif de la LH dans le sérum. Ce test est réservé à un usage diagnostique 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.

e. Dosage de la PRL

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.

f. Dosage de l'Œstradiol :

a- Principe du test :

IMMULITE 1000 OEstradiol est un immunodosage enzymatique chimiluminescent par compétition en phase solide. La phase solide (bille) est revêtue d'anticorps polyclonaux anti-OEstradiol de lapin. La phase liquide est composée de phosphatase alcaline (intestin de veau) conjugué à l'oestradiol.

L'échantillon du patient est le réactif sont incubé avec la bille revêtue pendant 60 minutes. Pendant ce temps, l'oestradiol de l'échantillon entre en compétition avec le conjugué oestradiol-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 éliminé 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.

g. 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.

h. Dosage de la FT4 :

a- Domaine d'utilisation :

Ce test est réservé à un usage diagnostique 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 associée 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 que conjointement. Les étiquettes code-barres sont nécessaires au dosage.

i. 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 de dosage : Le test IMMULITE/ IMMULITE 1000 ACTH est un dosage immunométrique séquentiel chimiluminescent en phase solide.

j. Dosage du 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.

II.5 Etude anatomopathologique :

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

a. Prélèvements biopsique :

Les prélèvements utilisés proviennent des pièces d'exérèse chirurgicale fixées dans une solution de formol tamponné à 10%, coupées placées dans des cassettes en plastiques, identifiées, incluses en blocs de paraffine. Un adénome hypophysaire lactotrope, adénome somatotrope, adénome corticotrope, adénome l'autotrope, adénome thyrotrope, adénome gonadotrope, et adénomes multi sécrétant.

b. Réinclusion des blocs d'adénomes hypophysaires:

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

c. Identification des échantillons :

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

d. Examen macroscopique

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

II.5.1. Etude histologique

a. Fixation

Réalisée grâce à un agent fixateur : le formol. La fixation a pour but la conservation des structures et le durcissement des pièces. Elle doit se faire immédiatement après le prélèvement,

par immersion des échantillons de 12h à 48h dans le formol à 10% (9 volumes d'eau distillé pour 1 volume de formol).

b. Circulation

Cette procédure est réalisée grâce à un circulateur automatique (Leica ASP 6025) (**photos voir annexes**). L'automate ASP6025 comprend les stations pour réactifs suivantes :

9 flacons de système dans le cabinet à réactif, 6 flacons de recharge dans le caisson coulissant, 3bains de paraffine, une station de paraffine, et une chambre comprend un panier qui peut contenir aléatoirement jusqu'à 300 cassettes standard. Les 6 flacons de recharge pour l'infiltration de tissu, s'affichent sur l'écran smart dans une zone spéciale ils ont dénommés: flacon de recharge D1:Formol, Flacon de recharge D2:Eau de traitement, Flacon de recharge D3: Xylène, Flacons de recharge D4: Ethanol 100 % , Flacon de recharge D5: Xylène de nettoyage, Flacon de recharge D6: Alcool de nettoyage. Les 9 flacons de systèmes portent les désignations S1: Ethanol 70% ,flacon S2: Ethanol 80%, flacon S3: Ethanol 95%, flacon S4: 100%, flacons S7-S9:Xylène en plus un flacon de condensation, les flacons de système apparaissent en aperçu dans une zone de l'écran sous les trois bains de paraffine qui est chauffée à une température de 65°C. Pendant le programme, la chambre sera remplie de la quantité respective en réactif nécessaire au traitement des échantillons contenu dans les cassettes.

Le traitement des échantillons s'effectue dans la chambre en acier inoxydable selon les conditions de pression, de vide et de température présélectionnées. La durée du traitement est respectif selon la nature d'échantillon, la technique comporte 4 étapes importantes :

- La fixation: par le Formol 10%, a pour but la conservation des structures et le durcissement des pièces.
- Déshydratation : C'est l'élimination de l'eau emprisonnée à l'intérieur de la cellule, en utilisant 6 flacons d'Ethanol de degré croissant 70° → 100°.
- Eclaircissement : Cette étape se fait à l'aide de 3 flacons de xylène qui permet de faire le « claring » (Lavage des cellules). C'est ce qui permet une miscibilité entre l'Ethanol et la paraffine.
- Imprégnation : C'est la pénétration de la paraffine à l'intérieur de la cellule pour remplacer l'eau à partir de 3 bacs chauffée à 65° C.

c. L'inclusion

Lorsque l'imprégnation à chaud est terminée, les pièces sont mises en bloc où elles peuvent être gardées indéfiniment. C'est au cours de cette étape que l'on place l'organe selon l'orientation désirée. Elle consiste à infiltrer et à enrober les tissus à examiner avec de la paraffine grâce à un appareil (Thermo SLEE *Mps/W*) (**photo voir annexes**).

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

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

d. Microtomie:

Son but est de permettre la réalisation des coupes fines et régulières. L'appareil utilisé : un microtome (SLEE) (**photo voir annexes**), fait avancer le bloc sur un rasoir pour avoir des coupes fines en ajustant l'échelle à 25 μ . ou 15 μ , Lorsque la pièce apparaît dans le plan de coupe, on ramène l'échelle à 4 μ m ou 2 μ m. L'ensemble des tranches va former un ruban dans lequel on retrouve des coupes sériées de prélèvement tissulaire.

e. Étalement :

Après avoir choisi le bon ruban (Fragment tissulaire clair et sans plis), L'étalement de ce dernier se fait dans un bain marie à 42°C et sur des lames qui contiennent le même numéro inscrit sur les cassettes (les blocs) du patient. Ces lames sont placées par la suite dans un panier (**photo voir annexes**) et séchées à 70°C dans une étuve pendant 1h.

f. Préparation à la coloration :

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

Dans l'étuve, la paraffine est fondue, les lames sont plongées immédiatement dans un bac de xylène pendant 15 minutes pour retirer le reste de paraffine et faciliter l'entrée de colorant, elles

sont ensuite immergées dans 3 bains d'alcool de concentration décroissante et, rincées avec l'eau du robinet.

g. Coloration à l'Hématoxyline et à l'Eosine (HE)

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

Les lames sont d'abord plongées dans un bac de l'Hématoxyline pendant 5 minutes, rincées avec de l'eau du robinet, puis plongées dans un bac d'eau acidifiée et rincées avec de l'eau. Elles sont ensuite plongées dans un bac d'eau d'ammoniacale puis rincées encore avec de l'eau. Les lames sont colorées à l'éosine pendant 1 à 2 minutes puis rincées avec de l'eau du robinet. Ensuite, elles sont déshydratées dans 3 bacs d'alcool de concentration décroissante 100°→70° ou on utilise de l'alcool absolue 100° puis rincées encore une fois avec de l'eau, enfin, elles sont plongées dans un bac de xylène pour donner un éclaircissement.

h. Montage

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

II.5.2 Etude 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 réaliser 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 antigénique. 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.

II.5.2.1 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 d'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) .
- Délimiter 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 sensibles 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 BUFFER K8012/K8023 ou PBS dans 3 bains pendant 15 minutes. Les solutions sont neutres par rapport à l'eau distillée .
- ✓ Sécher les lames (à l'aide d'un papier absorbant).

II.5.2.2 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.

III .Etude rétrospective et Prospective :

III.1 Description de la population

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective, réalisée sur des dossiers des malades hospitalisés dans le service de neurochirurgie de l'hôpital de Frantz fanon de Blida pendant une période allant de Janvier 2014 jusqu'au Decembre 2016. Nous avons recensé 55 cas d'adénomes hypophysaires, dont la majorité des adénomes hypophysaires fonctionnels rapportés sont des macro-adénomes.

III.2 Répartition selon les années

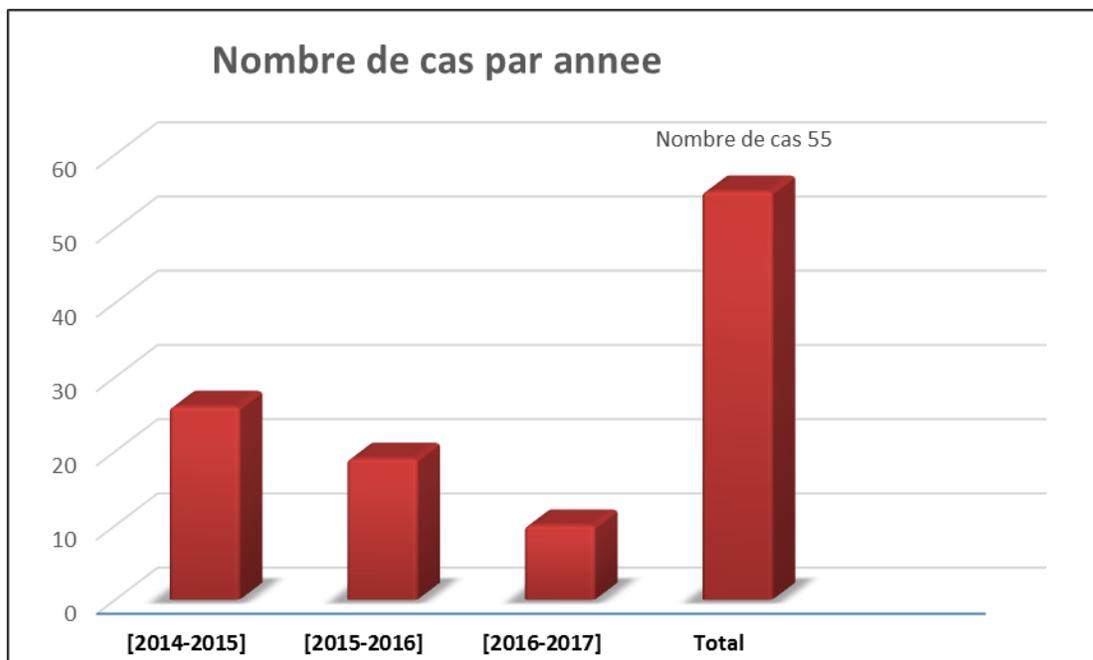


Figure16 : Répartition des adénomes hypophysaires sécrétants selon les années.

Le nombre de cas diagnostiqués par année est faible dans notre série. Nous avons constaté que le plus grand nombre de cas des hospitalisations pour des adénomes hypophysaires fonctionnelles est observé en 2015 avec 26 cas, alors qu'en 2016 et 2017 il y a eu le plus faible nombre de cas enregistré.

Avec une prévalence estimée entre 78 et 94 cas/100 000 habitants (soit 3 à 5 fois plus élevée que les données préalablement rapportées), les adénomes hypophysaires (AH) représentent actuellement la 2e cause (15 % des cas) de tumeurs intracrâniennes après les gliomes. On

distingue les adénomes sécrétants (ou « fonctionnels »), responsables de symptômes en rapport avec l'hypersécrétion hormonale, des adénomes non fonctionnels, rencontrés dans environ 30 à 35 % des cas (Cooper et Melmed, 2012).

III.3 Répartitions des patients selon les tranches d'âge :

Les résultats de la répartition des patients selon les tranches d'âge sont représentés dans la figure 17.

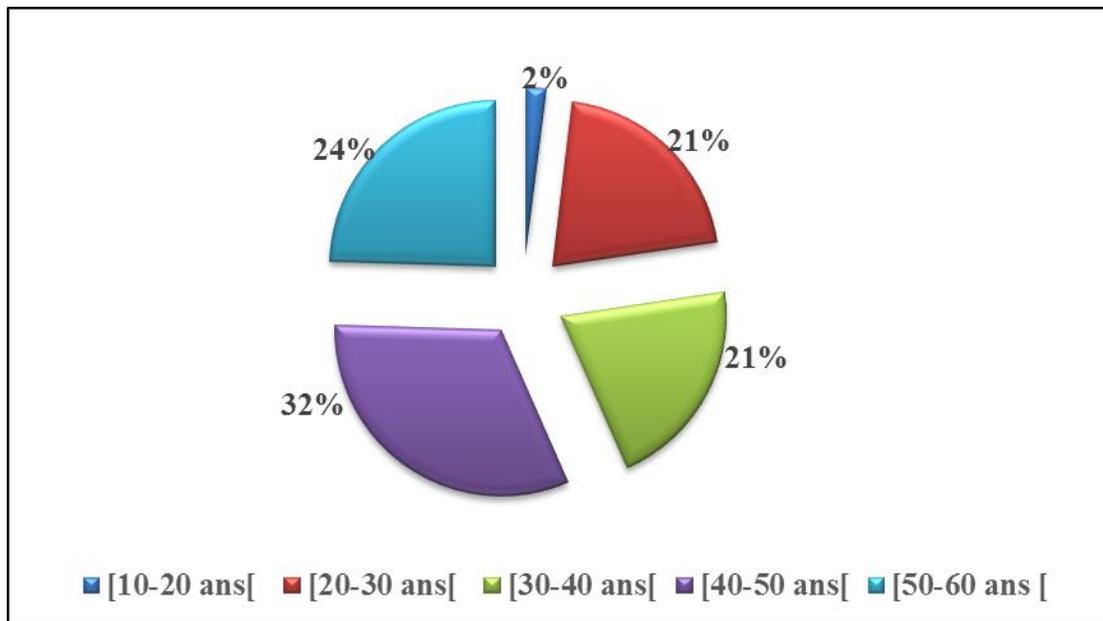


Figure 17 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

L'âge de nos patients varie entre 16 et 59 ans avec une moyenne de 39,7ans. Ceci rejoint l'âge moyen retrouvé dans les différentes séries de la bibliographie. En effet, dans la série de **Fidala et collaborateurs** (2006), la moyenne d'âge est de 39,7ans.

Nous avons constaté une nette prédominance de la classe d'âge de [40-50[ans avec un taux de 32 % suivi par la tranche d'âge de [50-60[ans avec un pourcentage de 24%, 21% pour les classes d'âge de [30-40[ans et [20-30[ans pour chacun. Dans la classe d'âge [10-20[ans nous avons recensé seulement 2%. Selon la littérature, On trouve que les adénomes hypophysaire sont rares chez les enfants et représentent environ 2% de tous les adénomes hypophysaires (**Calao et al., 1988; Kane et al., 1994; Partington et al., 1994; Kumar et al., 1999**).

III.3.1 Répartition de l'âge moyen des patients en fonction du type d'adénome :

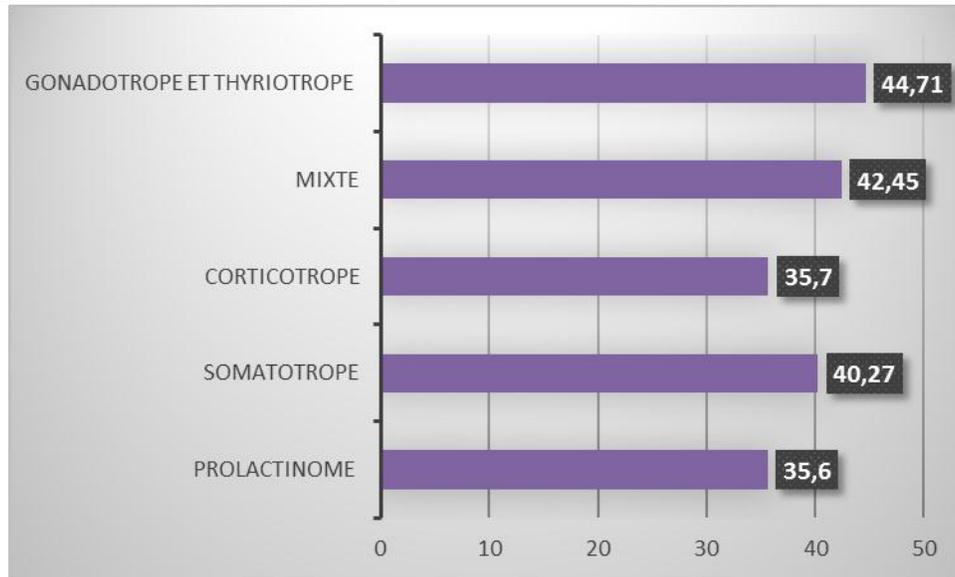


Figure 17 : Age moyen des patients en fonction du type de sécrétion hormonal.

L'âge moyen de nos patients varie selon le type d'adénome. Pour les prolactinomes, l'âge moyen dans notre série est de 35.6 ans. Ceci se rapproche des résultats de **Roux et collaborateurs (2003)**, avec une moyenne d'âge dans la littérature est de 25 ans à 30 chez la femme, 35 à 40 chez l'homme.

Pour les adénomes somatotropes, l'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 40.27ans. Cela se rapproche des résultats observés dans la littérature (**Chanson, 2006**).

Pour les adénomes corticotropes, l'âge moyen est de 35.7 ans, se rapprochant ainsi de ceux de la bibliographie (**Bertagna et al., 1995**).

Dans notre étude, nous avons trouvé l'âge moyen des patients atteints d'adénomes gonadotropes de 46 ans. En effet, les adénomes gonadotropes sont le plus souvent diagnostiqués au cours de la 4^{ème} ou 5^{ème} décennie (**Caron, 2011**).

Concernant les adénomes corticotropes, l'âge moyen de diagnostic est de 38ans ; un peu moins que celui retrouvé dans la littérature (45ans) (**Latrecha et al., 2010**).

III.4 Répartition des patients selon le sexe :

Les résultats de la répartition des patients selon le sexe sont représentés dans la figure 17.

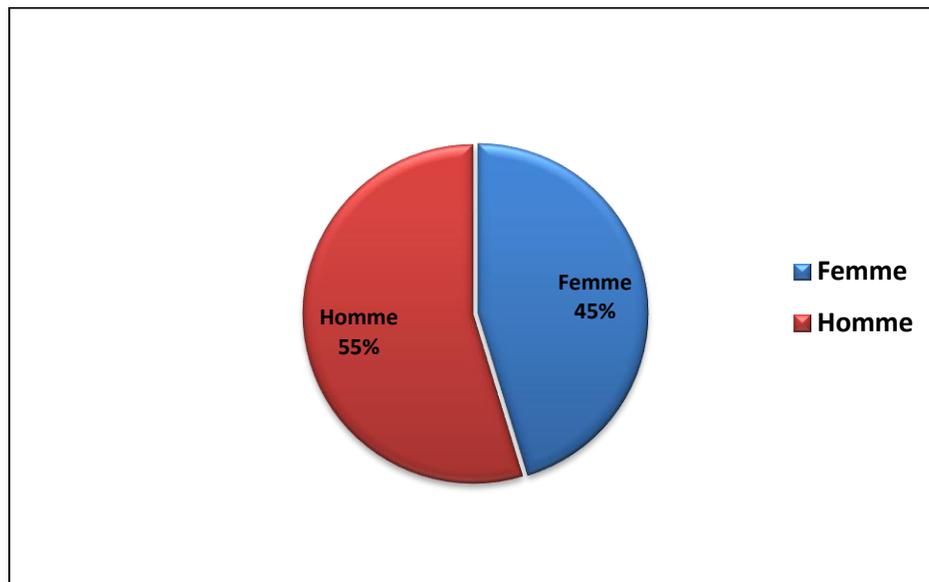


Figure 17 : Répartition des patients selon le sexe.

La répartition de nos malades en fonction du sexe montre que les hommes sont les plus atteints de cette pathologie (55% des hommes contre 45% des femmes), avec un sexe ratio de 1,20. Donc, une légère prédominance masculine dans cette maladie.

III.4.1 La répartition des adénomes selon la sécrétion hormonale et le sexe est représentée dans la figure 18.

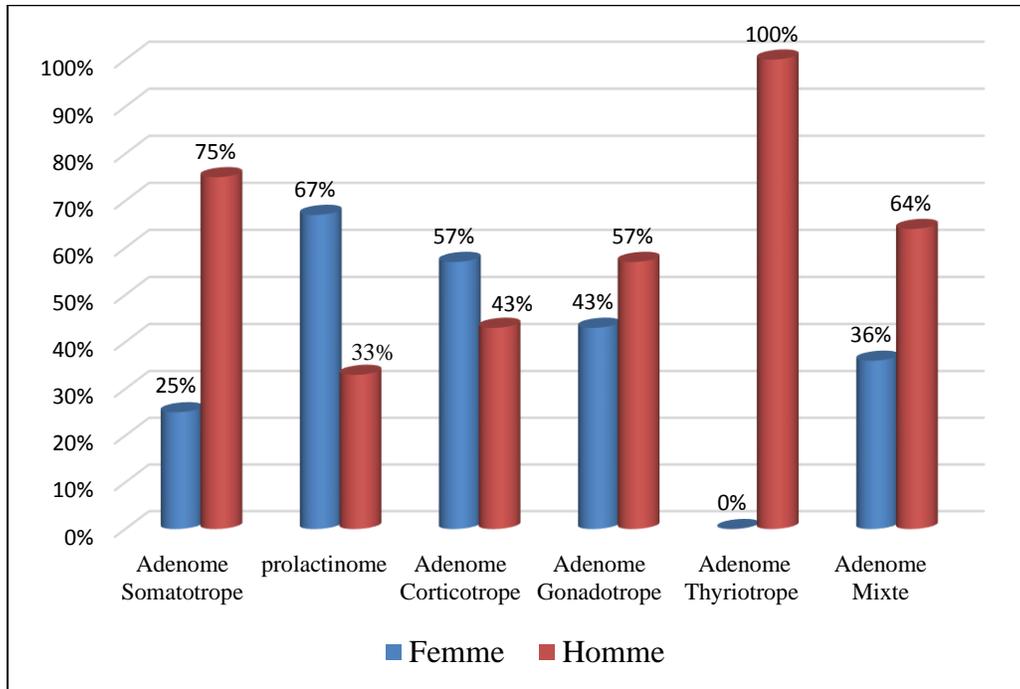


Figure18 : La répartition des adénomes selon la sécrétion hormonale et le sexe.

Tableau V: Fréquences respectives des différents types d'adénomes et sex-ratio selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé.

le type	survenu	sexe ratio	Notre serie
Prolactinome	27,5	1/2,5	1/2
Somatotrope	14,7	1/0,7 a => 1/1,2 b	1/2,7
Mixte	3,5	1/1,1	1/1,75
Corticotrope	14,5	1/5,4	1/1,33
Gonadotrope	1,1	1/0,8	1/1,33
thyriotropes	9,8	1/1,3	1/1
« Null cell »	12,4	1/0,7	
Oncocytome	13,5	1/0,5	
Inconnu	1,8		

(DeLellis et al., 2004)

On observe une nette prédominance féminine dans les prolactinomes, par contre une prédominance masculine dans les adénomes : somatotropes, les thyroïdiques, les corticotropes, les gonadotropes et les adénomes hypophysaires mixtes. ce qui peut être expliqué par les effets de stress qui est augmentée chez les femmes par rapport aux hommes chez les patientes atteintes de prolactinome.

Dans la littérature, on trouve que les prolactinomes affectent les femmes 3 à 5 fois plus souvent que les hommes (**Roux et al., 2002**). Le sexe ratio dans les adénomes corticotropes est de l'ordre de 5 femmes pour un homme. Dans notre série le sexe ratio est moindre (2 femmes pour un homme soit 1.33) (**Tabarin, 2000**).

Selon **Brue (2013)**, les adénomes somatotropes touchent aussi bien les hommes que les femmes (51,3% des hommes contre 48,7% des femmes). Dans notre série on trouve un pourcentage un peu plus important (67% des hommes et 33% des femmes).

L'adénome thyroïdienne est aussi fréquent chez l'homme que chez la femme (sex ratio=1) (**Buchfelder et al., 2002**), alors que les gonadotropes sont plus fréquents chez l'homme (**Chanson, 2009**).

III.5 Répartition des patients atteints d'acromégalie selon les antécédents :

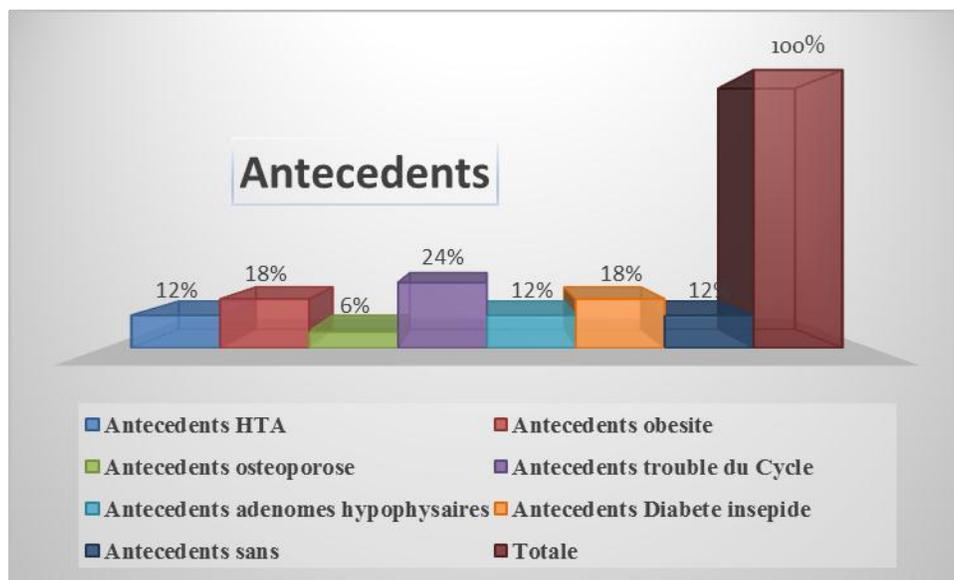


Figure 19 : Répartition des patients atteints d'adénome hypophysaire selon les antécédents.

D'après le graphe ci-dessus, nous avons 24% des patients de sexe féminin qui présentent des troubles du cycle, l'obésité et le diabète insipide sont de 18 % pour chacun. Nous avons remarqué que 12% des patients sont déjà opérés pour un adénome hypophysaire alors que 12% des patients présentent l'HTA. L'ostéoporose est la moins présente chez ces patients (6%). Il existe 12% des patients qui sont sans particularité.

Selon **Melmed et collaborateurs (2006)**, les adénomes hypophysaires fonctionnels ont des conséquences cardiovasculaires. L'HTA se présente chez 20 à 50 % des patients en présentant une acromégalie (**Melmed et al., 2006**) ; et plus ou moins modérée chez les patients ayant la maladie de cushing (40-90 %) (**Girard et al.,1997**). Elle est au moins, en partie, en rapport avec une hypervolémie chronique, par augmentation de la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal, mais aussi le résultat d'un dysfonctionnement endothélial (**Melmed et al., 2006**).

Le diabète insipide neurogénique (DI), complication la plus fréquente, est habituellement diagnostiquée dans les 12 à 24 heures postopératoires, mais un délai de quelques jours à quelques semaines peut être observé. Selon **Ciric (1997)**, 7.6% à 19% de DI est observé dans sa série, alors que dans l'étude multicentrique de **Messerer (2011)** on ne trouve que 3% selon. Même constat pour la série de **Kassis (2009)** avec 4.6% de patients présentant une DI.

Chez les patients ayants la maladie de cushing, selon **Girard et collaborateurs (1997)**, on retrouve une ostéoporose allant de 40 à 60 %, facilitant ainsi la survenue de tassements vertébraux et de fractures costales. À celui-ci est associée une obésité faciotronculaire (80-95 %) en rapport avec une modification de la répartition des graisses. Celle-ci est aggravée par une amyotrophie des ceintures et des membres, responsable d'une faiblesse musculaire proximale (40-60 %).

Dans les études réalisées par **Herbin et collaborateurs (2005)**, ils ont trouvé que la GH possède un puissant effet anabolisant en influant sur le métabolisme glucidique, protidique et lipidique. Son principal effet sur l'appareil musculo-squelettique est indirect par l'intermédiaire de l'IGF1.

IV .Paramètres cliniques :

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

La figure 20 représente les différents signes cliniques de l'infertilité chez les patientes atteintes des adénomes hypophysaires fonctionnelles.

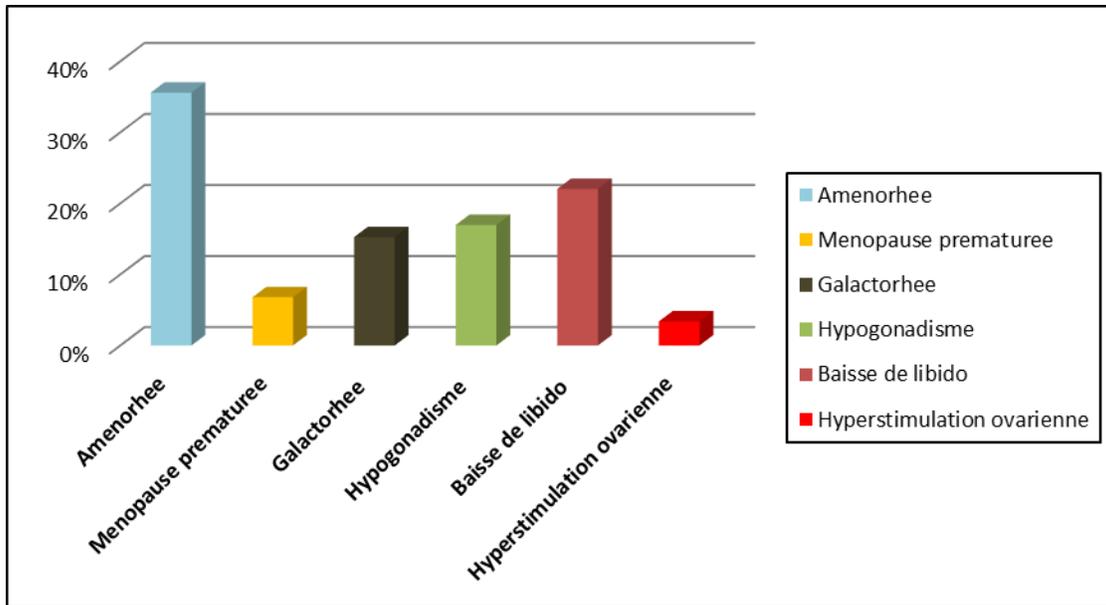


Figure 20 : Les signes cliniques d'infertilité chez les femmes atteintes d'adénome hypophysaire fonctionnel.

Le signe clinique le plus fréquemment retrouvé chez les patientes atteintes un adénome hypophysaire sécrétant est l'aménorrhée avec un pourcentage de 35.57%, vient ensuite une baisse de la libido avec 25%, 17% pour l'hypogonadisme, et la galactorrhée avec un pourcentage de 15%. La ménopause prématurée et l'hyperstimulation ovarienne sont les signes les moins rencontrés chez ces patientes (avec un pourcentage respectivement du 7% et 3%).

Dans la littérature, **Rekik et collaborateurs (2006)** rapporte 61.4% d'aménorrhée/galactorrhée. Le **Roux et collaborateurs (2003)** retrouve approximativement le même résultat dans sa série, avec 64% d'aménorrhée/galactorrhée, 10.5% d'aménorrhée isolée. Dans le cas de prolactinome, la conséquence directe des effets physiologiques de l'excès de prolactine est : l'inhibition de l'axe gonadotrope par un effet hypothalamique et effet mammaire direct avec stimulation de la lactation ; l'anovulation avec ou sans conservation de cycles s'accompagne d'une infertilité primaire ou secondaire. L'hypo-œstrogénie, conséquence de l'inhibition de sécrétion gonadique, s'accompagne d'une diminution de libido, de sécheresse vaginale et de dyspareunie. (**Roux et al., 2002**).

Selon **Chanson et collaborateurs (2006)**, l'hypersecretion de GH provoque une diminution du taux d'hormones sexuelles chez les femmes atteintes d'acromégalie. Cette diminution est responsable de troubles des règles (absence des règles ou aménorrhée, allongement du cycle)

avec un écoulement mammaire ou des « montées de lait » (galactorrhée), survenant parfois même chez les hommes. Selon **Molitch (1998)**, l'acromégalie est associée à une hyperprolactinémie dans 30 à 40 % des cas. Cette augmentation peut causer une production d'un flux spontané de lait et des anomalies dans la période menstruelle normale chez les femmes. Elle peut provoquer un hypogonadisme et une infertilité.

En cas d'adénomes corticotropes, on note des perturbations des lignées gonadiques avec spanioménorrhée, aménorrhée secondaire et infertilité chez la femme (50-70 %). Plus rarement, un tableau d'hyperstimulation ovarienne chez la femme pré ménopausique atteintes un adénomes gonadotrope (**Djerassi et al.,1995**).

IV.2- Signes cliniques de l'infertilité chez les hommes :

La figure 21 représente les différents signes cliniques de l'infertilité chez les patients hommes atteints d'adénomes hypophysaires sécrétant

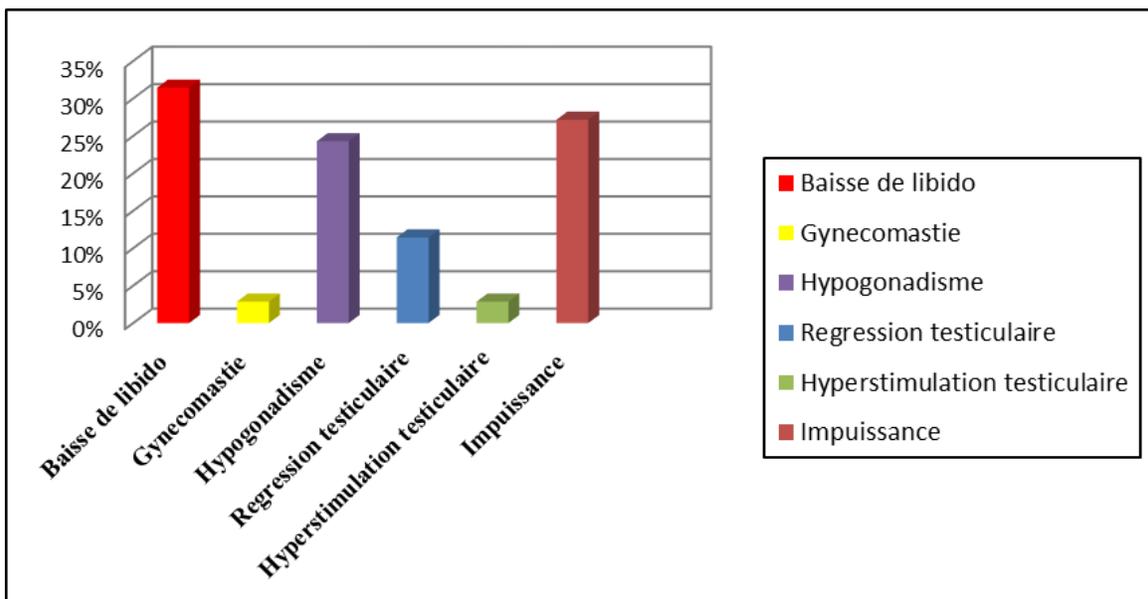


Figure 21 : Les signes cliniques d'infertilité chez les hommes atteints d'adénome hypophysaire sécrétant.

Selon notre série d'étude, le signe clinique d'infertilité le plus observé, chez les patients hommes, est la baisse de la libido avec un taux de 31%. L'impuissance et l'hypogonadisme sont les seconds signes les plus retrouvés avec des pourcentages de 27% et 24% respectivement. La régression du volume testiculaire est marquée chez les patients avec un pourcentage de 11%.

la gynécomastie et l'hyperstimulation testiculaire sont les symptômes les moins fréquemment observés chez nos patients avec un taux de 3% pour chacun. En effet, ces différents signes sont cités dans la littérature : Selon **Rekik et collaborateurs (2006)** et **Roux et collaborateurs (2002)**, chez l'homme adulte, on note des troubles sexuels à différents type. Selon **Roux et collaborateurs (2002)**, ils ont observé une baisse de libido chez 98 % des hommes ayant un prolactinome alors que **Rekik et collaborateurs (2006)** rapporte une impuissance sexuelle chez 83,3 %, des hommes en cas de prolactinomes, qui doivent attirer l'attention et faire pratiquer systématiquement un dosage de prolactine de dépistage. En revanche, les gynécomasties sont rares et la galactorrhée l'est également.

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.

Aussi, les adénomes corticotropes peuvent provoquer une baisse de la libido, impuissance et régression testiculaire chez l'homme (50-75%); ainsi une puberté précoce chez l'enfant avec une augmentation du volume testiculaire chez les patients atteints un adénome gonadotrope et une hypertestostéronémie, secondaire à la sécrétion adénomateuse de gonadotrophines (**Heseltine et al., 1990**).

IV.3- Les différents types des adénomes hypophysaires fonctionnels

IV.3.1 Répartition des adénomes hypophysaires selon le type de sécrétion

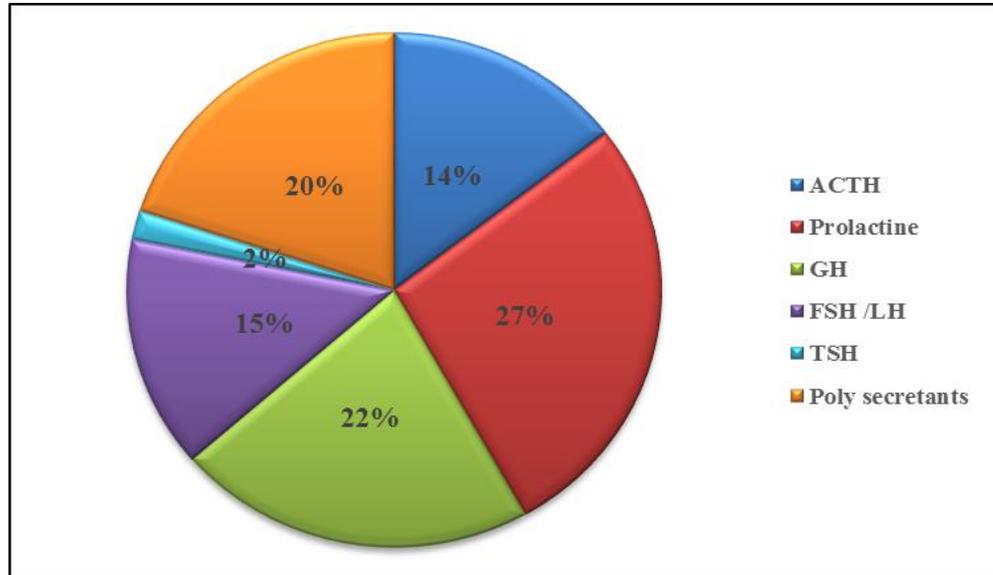


Figure 22 : Répartitions des adénomes hypophysaires selon le type de sécrétion

On retrouve, dans notre série, 15 cas d'adénomes à prolactine, occupant la première position avec un pourcentage de 27%. D'après **Rekik et collaborateurs (2006)** 33.7 % (131 cas) de patients présentent un prolactinome. Approximativement le même pourcentage est retrouvé par **Roux et collaborateurs (2002)** (39%).

On a retrouvé, 12 cas d'adénomes somatotropes, occupant la deuxième position avec un pourcentage de 22 %. L'analyse des données de la littérature montre 25% d'après **Rekik et collaborateurs (2006)**, 19% d'après **Roux et collaborateurs (2002)**. Un taux de 20% pour les adénomes hypophysaires poly sécrétants), avec une prédominance pour l'association (GH+PRL) 55%, (59 %) classiquement décrite. (**Fedala et al., 2014**).

Nous avons réalisé un tableau comparatif de la sécrétion pluri-hormonale dans notre série par rapport à celle de **Fedala et collaborateurs (2014)**:

Tableau VI : Comparaison de la sécrétion pluri-hormonale dans notre série et celle de **Fedala et collaborateurs (2014)**:

Positivité pluri hormonal	Pourcentage	N,Soumeya Fedala
Prolactine + GH	6 (55%)	21(50%)
Prolactine + Acth	2 (18%)	1 (24%)
Prolactine + FSH/LH	2 (18%)	1 (24 %)
GH + Acth	1(9%)	2 (4.8%)
Totale	11	42

On a retrouvé, 8 cas d'adénomes à ACTH ce qui correspond à 14%. Rejoignant les pourcentages retrouvés dans la littérature. En effet, selon **Nieman (2001)** 15% d'adénomes à ACTH a été observé, 7% d'après **Roux et collaborateurs (2002)** et 7.6% dans la série de **Rekik et collaborateurs (2010)**.

Les adénomes gonadotropes représentent 15 à 20% des adénomes hypophysaires (**Chanson, 2000**). Dans notre série, on retrouve 15 % adénomes gonadotropes avec 6 cas d'adénome sécrétant la FSH, 2 cas d'adénomes sécrètent la LH.

Nous avons recensé un cas d'adénome thyroïdiques qui représente 2% de l'ensemble des adénomes hypophysaires sécrétants. Selon la littérature, les adénomes thyroïdiques sont rares, et représentent moins de 1 % des adénomes hypophysaires (**Buchfelder, 2002**). Par contre, **Rekik et collaborateurs (2010)** trouve 5.6% d'adénome thyroïdiques.

VI.3.2 Répartition des patients atteints d'adénome hypophysaire fonctionnel selon le volume tumoral :

Les résultats sont dans la Figure dont le quel les adénomes hypophysaires sont classées selon les critères anatomo-radiologique :

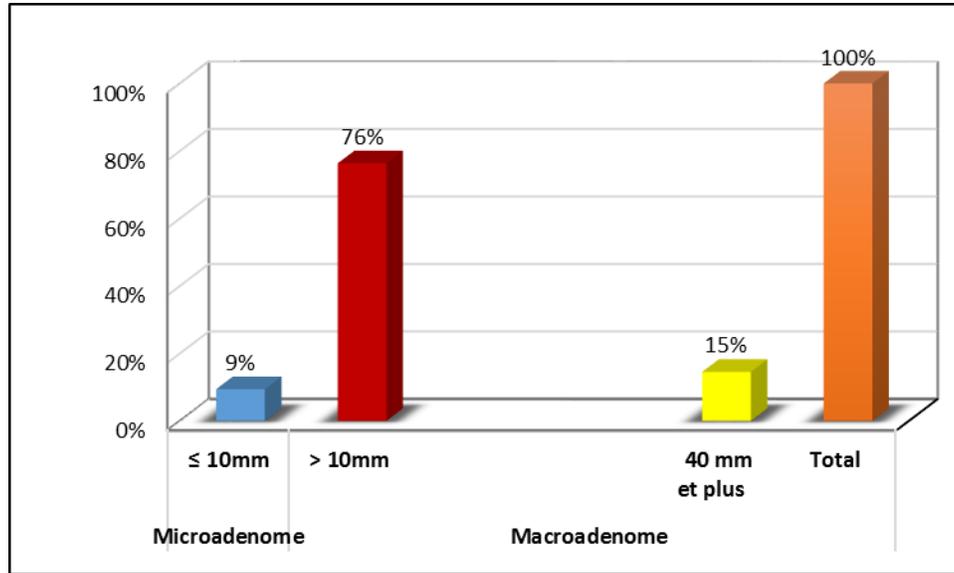


Figure 23: Répartition des adénomes hypophysaires selon le volume tumoral.

Nous retrouvons, dans notre série, une nette prédominance des macro-adénomes (volume allant du 10 à 40 mm) avec un taux de 76%. Suivi par les adénomes géants (40 mm et plus) avec un pourcentage de 15% des cas.

On remarque un pourcentage plus réduit des micro-adénomes (9%) dans notre série. Ce chiffre est revue à la hausse dans la série de **Duntze (2012)** avec 17.8% et la série de **Rekik (2006)** avec 35%.

VI.3.2.1 Volume tumoral et type d'adénome

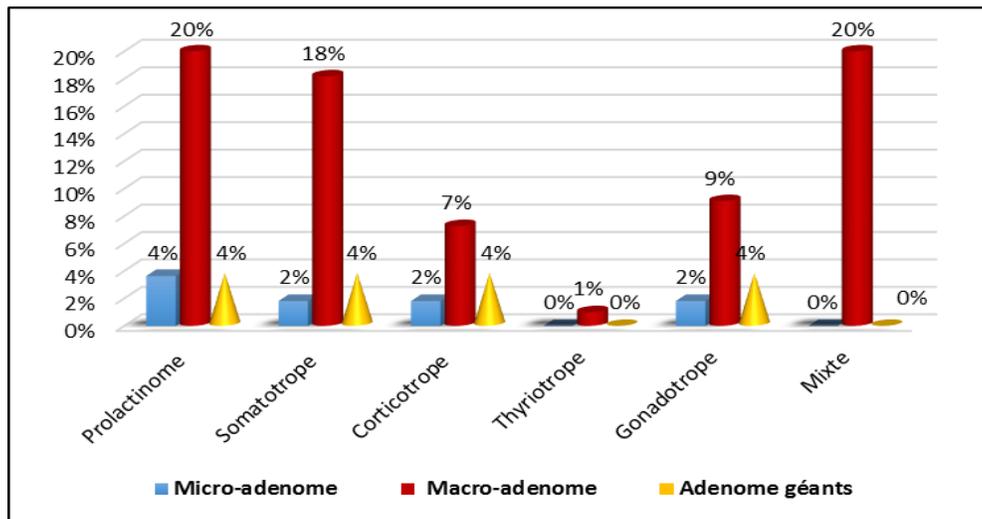


Figure 24 : Répartition des adénomes hypophysaires selon le volume et le type de sécrétion.

On remarque que le pourcentage de microadenome est faible, dans la plupart des adénomes hypophysaires sécrétant de notre série: Les prolactinome en première position avec 4% , en 2^{ème} position vient les somatotropes, les corticotropes et les gonadotropes avec un taux similaire de 2%. Ceci est dû à l'apparition des signes clinique qui pousse le patient à consulter à un stade précoce. Tandis que le taux des adénomes géants selon le classement de **Hardy** (grades D et E) est très réduit avec un taux de 4 % observée chez les prolactinomes, les adénomes somatotropes, les corticotropes, observée beaucoup plus chez les hommes que lorsqu'ils atteindront des volumes importants et ceci par compression des structures avoisinantes.

a) Prolactinomes : Le taux de macroprolactinome dans notre série est de 20 % des cas. Dans la littérature, on trouve un pourcentage plus important, 52% selon la série de **Duntze et collaborateurs (2012)**. Selon **Roux et collaborateurs (2006)** il trouve 35% de macro adénome chez la femme et 85 % chez l'homme.

b) Adénome à GH :

Dans notre série, nous avons recensé 18% de macro adénomes somatotropes, ainsi que 3% pour les adénomes micro et géant. Dans la littérature on trouve que les macro-adénomes sont très fréquents du fait du caractère lent et insidieux de la symptomatologie clinique. En pratique, ils représentent 70 à 80 % des adénomes à GH, 73% de macro adénomes à GH dans notre étude. **Duntze et collaborateurs (2012)** dans son étude trouve un pourcentage plus important (85.90%) des macro-adénomes.

c) Adénomes corticotropes :

Selon, **Girard et collaborateurs (1999)**, les adénomes corticotropes sont dans 90 % des cas, un micro adénome dont le diamètre est relativement faible, puisqu'il est en moyenne de l'ordre de 5 mm Chez 10 % des patients, l'IRM montre un macro adénome (> 10 mm). Les adénomes géants (> 40 mm) sont exceptionnels. **Duntze et collaborateurs (2002)** dans son étude trouve 23% des macro-adénomes. Dans notre série, nous avons recensé un taux de 7% de macro adénomes. Les macro adénomes corticotropes représentent 4 à 10% des maladies de Cushing (**Hadjkacem et al., 2015**).

d) Adénomes gonadotropes :

Selon **Niveiro et collaborateurs (2004)**, ces adénomes s'expriment lorsque leur volume est tel qu'il entraîne une atteinte ophtalmologique de type campimétrique par compression du chiasma. De ce fait, il s'agit donc le plus souvent de macro-adénomes invasifs.

Dans notre étude nous avons trouvé 9% des cas de macro-adénomes, ainsi qu'un taux de 2% pour les micro-adénomes et 4% d'adénomes géants. Ceci rejoint les données de la littérature dont les micro-adénomes sont d'un taux très réduit avec 6% dans la série de (**Meziani et al., 2006**). Ceci est inférieur à 2% (1.11%) dans la série de **Duntze et collaborateurs (2012)**.

e) Adénomes mixtes :

Dans notre série, nous avons trouvé que des macro-adénomes poly sécrétant. Selon **Duntze et collaborateurs (2012)**, dans son étude trouve 60% des macro-adénomes mixtes.

VI.3.2.2 Volume tumorale et signe de l'infertilité :

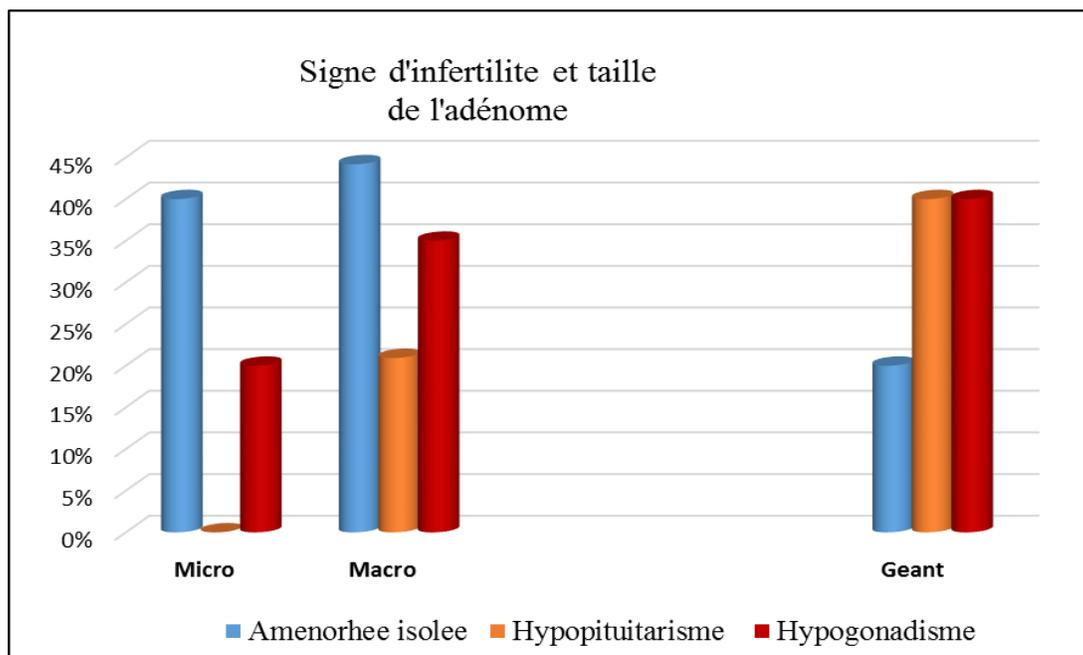


Figure 25 : Répartition des adénomes hypophysaires selon la taille de l'adénome hypophysaire et les signes endocriniens de l'infertilité

Les pourcentages dans cette figure expriment le taux des patients présentant le signe clinique endocrinien d'infertilité, parmi l'ensemble des patients de la même taille d'adénome. On

remarque que l'hypogonadisme et l'hypopituitarisme sont plus exprimées dans les groupes présentant un adénome de haut grade (haut volume tumoral).

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

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.

V- Les différents dosages hormonaux

V.1- Comparaison entre les différents paramètres de dosages hormonaux en fonction de la taille des adénomes dans les différents types d'adénome :

V.1.1- Comparaison entre les différents paramètres de dosages de GH, de l'IGF et PRL ; ACTH , Cortisolémie, selon le type de sécrétion de l'adénome en fonction de la taille des adénomes et du sexe :

a) Adénome a GH (Acromégalie) :

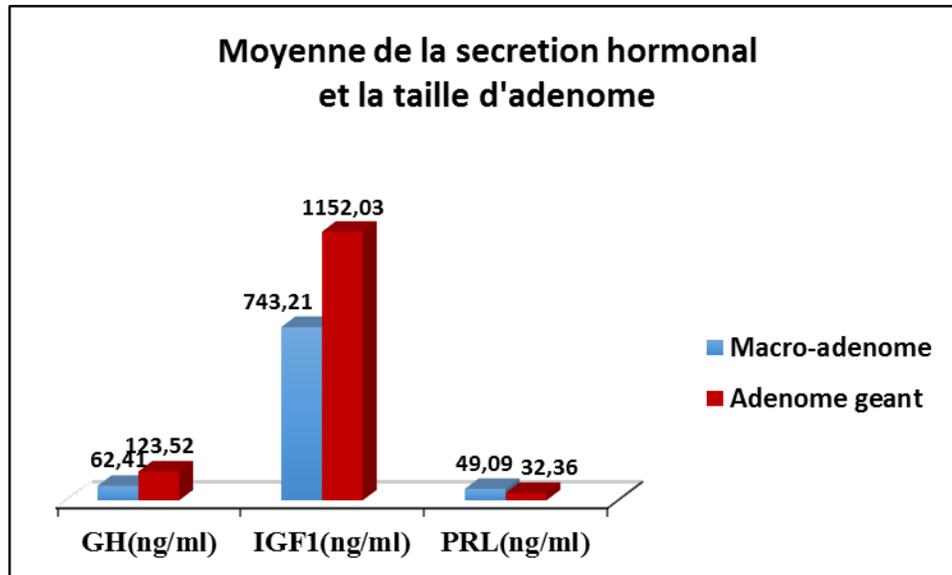


Figure 26: Présentation des Taux de GH, de l'IGF et PRL chez les patients atteints d'acromégalie en fonction de volume des tumeurs.

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 patients ayant des adénomes géants dont la taille est supérieure à 40mm par rapport aux macro-adénomes indépendamment du sexe. Les trois dosages hormonaux vont dans le même sens (une hypersécrétion de GH accompagnée d'une hyperprolactinémie et un taux très élevé d'IGF chez les deux sexes). Ces troubles des signes endocriniens très importants sont probablement dus à l'hypersécrétion pituitaire. Aussi, nous supposons que les macro-adénomes comme les adénomes géants peuvent fournir un excès d'hormone très important. 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 et collaborateurs (2007)**, indiquant que l'acromégalie résulterait d'une hypersécrétion non freinable et chronique d'hormone de croissance, qui est presque toujours le fait d'un adénome hypophysaire et qu'il y aurait une relation entre la taille de la tumeur et l'hypersécrétion du taux de GH.

b) Adénome à PRL (Prolactinome) :

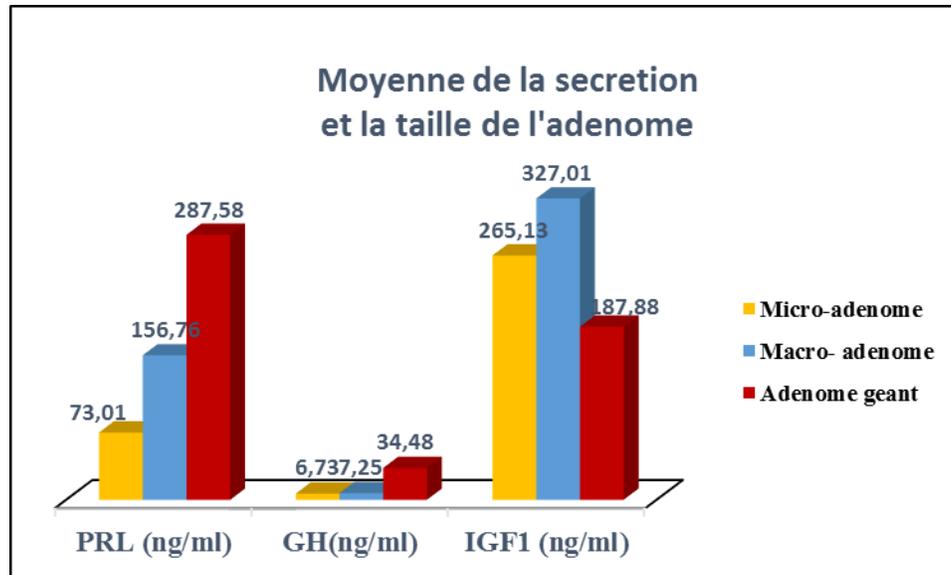


Figure 27: Présentation des Taux de PRL, GH et de l'IGF chez les patients atteints un prolactinome en fonction de volume tumorale.

La valeur de la prolactinémie constitue un facteur prédictif pour le suivi des adénomes hypophysaires à PRL. Sachant que les valeurs normales de cette hormone varient chez l'homme entre 2 et 15 μ g/l et chez la femme avant ménopause entre 3 et 20 μ g/l, toutes les valeurs de prolactinémie sont supérieures aux 20 μ g/l.

D'après la figure nous remarquons que les taux hormonaux de PRL, GH et IGF-1 chez les patients porteurs de prolactinome sont tous supérieur aux normes, et encore la sécrétion de prolactine est plus élevée chez les macro-adénomes ainsi que chez les adénomes géants par rapport aux micro-adénomes indépendamment du sexe. Les trois dosages hormonaux vont dans le même sens (une hypersécrétion de prolactine est souvent accompagnée d'une hypersécrétion de GH et un taux élevé d'IGF chez les deux sexes). Ces troubles des signes endocriniens très importants sont probablement dues à l'hypersécrétion pituitaire et due à l'association des adénomes GH PRL. Aussi, nous supposons que les macro-adénomes peuvent fournir un excès de prolactine par rapport au micro adénomes. Ces résultats supposent aussi que le taux d'hormone est corrélé à la taille de l'adénome.

Il a été démontré que la vitesse de croissance des prolactinomes était plus rapide chez l'homme que chez la femme (Schaller et al., 2005) et pathologique (Qian et al., 2002).

Selon l'étude de **Chanson et collaborateurs (2007)**, les macro-adénomes sont dans la plupart des cas des tumeurs mixtes somato-mammotropes, dans lesquelles la prolactine et hormone de croissance se détectent non seulement au sein d'une même cellule mais également dans un même granule de sécrétion. Il se peut également qu'une hyperprolactinémie provienne d'une compression de la tige pituitaire de l'hypophyse due à l'infiltration suprasellaire d'une tumeur hypophysaire. Dans ce cas, la prolactine n'est pas sécrétée par la tumeur, mais par le tissu antéhypophysaire sain qui est alors soustrait du contrôle inhibiteur hypothalamique (pseudoprolactinome et hyperprolactinémie secondaire).

c) Adénome a ACTH, corticotrope, (maladie de Cushing) :

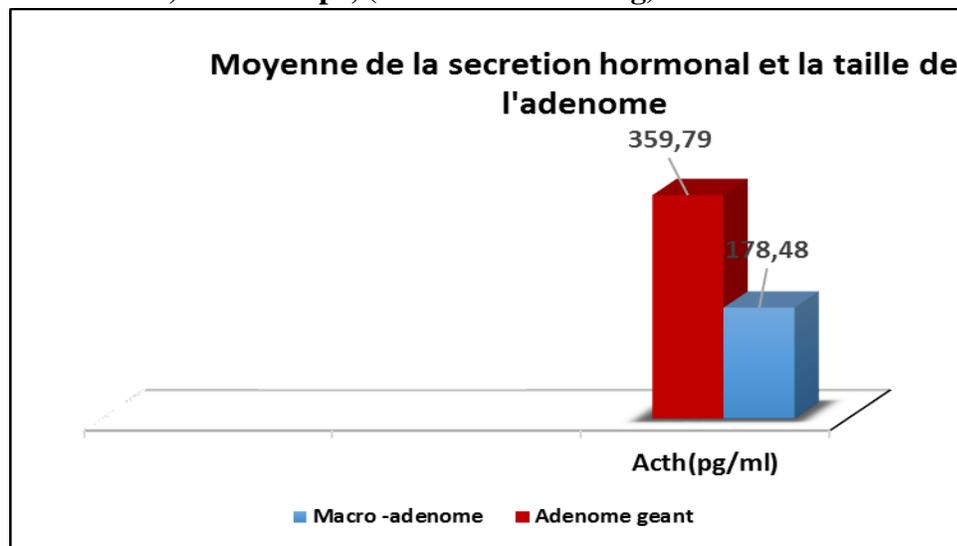


Figure 28 : Présentation des taux de la sécrétion de l' ACTH en fonction de la taille de l'adénome chez les patients atteints la maladie de cushing .

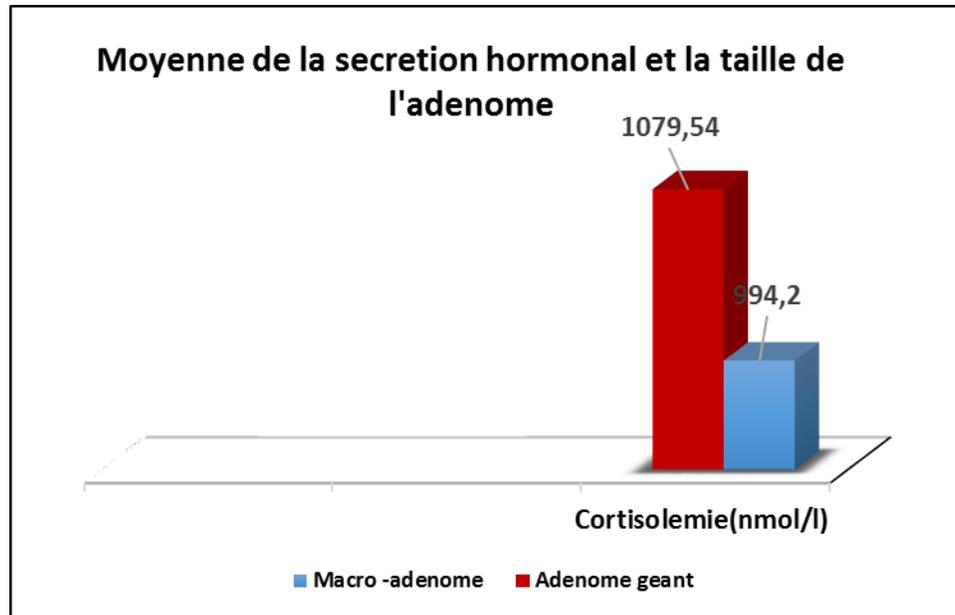


Figure 29 : Présentation des Taux de la cortisolémie en fonction de la taille de l'adénome chez les patients atteints la maladie de cushing.

Nous remarquons que les taux hormonaux de ACTH et Cortisol chez les patients porteurs de maladie de cushing sont tous supérieur aux normes, et encore plus élevé chez les adénomes géants par rapport aux macro-adénomes indépendamment du sexe. Les dosages hormonaux vont dans le même sens (une hypersécrétion d'ACTH est accompagnée d'une hypercortisolemie chez les deux sexes). Ces troubles des signes endocriniens très importants sont probablement dues à l'hypersécrétion de l'adénome corticotropes. Ces résultats supposent aussi que le taux d'hormone est corrélé à la taille de l'adénome.

Il est confirmé selon plusieurs études que les adénomes corticotrope entraînent une hypersécrétion d'adrenocorticotropine (ACTH) responsable de la maladie de cushing. Il s'agit de la cause la plus fréquente du syndrome de cushing, ou excès chronique de cortisol endogène. Ainsi l'évolution tumoral des adénomes corticotropes est responsable le plus souvent d'une perte du rythme nyctéméral du cortisol d'une part et la perte du rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'axe hypophysio-surrénalien (ou axe corticotrope) d'autre part (**Guignat *et al.*, 2009**).

d) Adénomes gonadotropes :

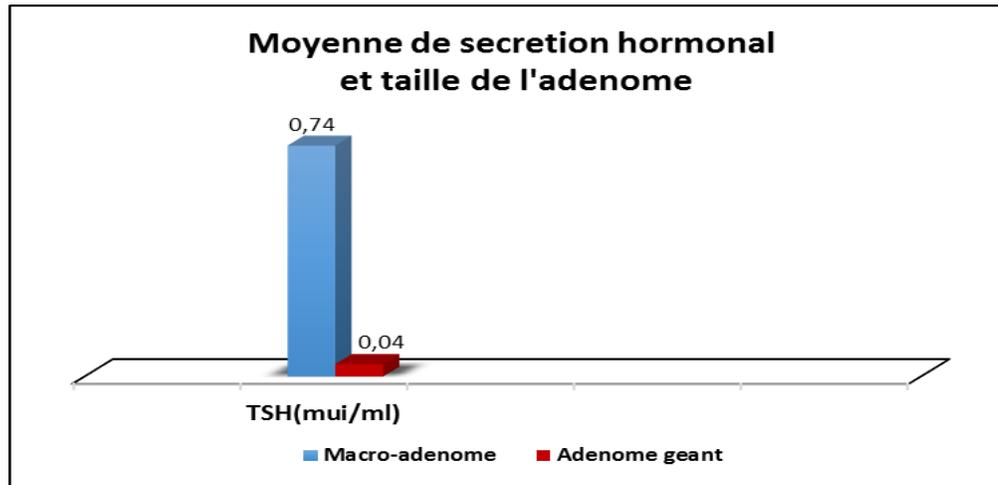


Figure 30 : Présentation des Taux de TSH chez les patients atteints un adénome gonadotrope en fonction de volume tumoral.

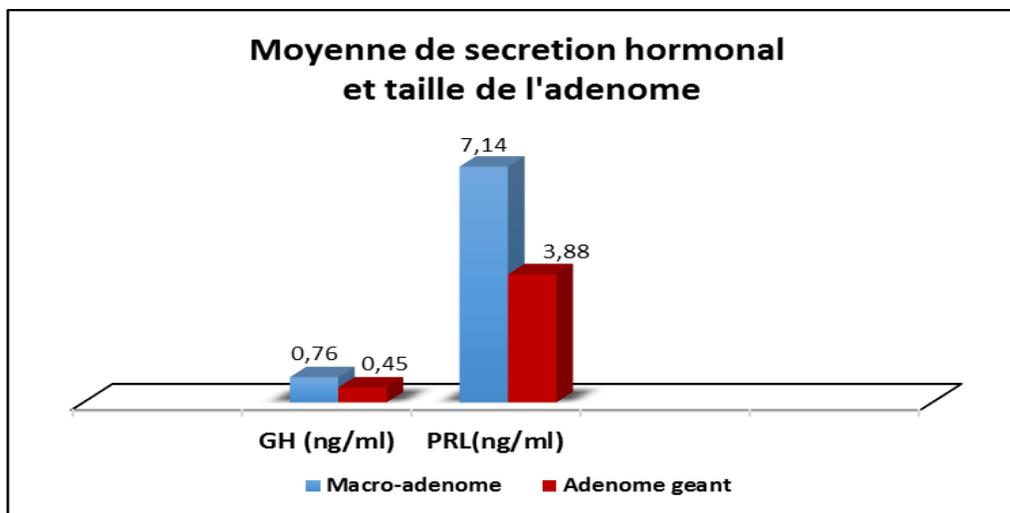


Figure 31 : Présentation des Taux de GH et PRL chez les patients atteints un adénome gonadotrope en fonction de volume tumoral.

Les graphes ci-dessus montre que les taux de GH, PRL, et TSH, sécrétés par la glande hypophysaires chez les deux sexes sont inferieur relativement aux normes requises indépendamment de la taille des tumeurs. Cela est plus répondu chez les patients ayants un adénome géant dont le dosage de ces hormones est plus bas.

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**).

Selon **Caron (2008)**, les adénomes gonadotropes et non fonctionnels peuvent être diagnostiqués devant une insuffisance antéhypophysaire plus ou moins complète présente chez 70 % des patients atteignant les lignes somatotrope, gonadotrope, thyroïdienne et corticotrope liée à une compression antéhypophysaire, de la tige pituitaire (responsable d'une hyperprolactinémie de déconnexion), ou d'une atteinte hypothalamique.

V.1.2 Comparaison entre les différents paramètres de dosages de LH, FSH, testostérone(homme) et œstradiol (femmes) selon le type de sécrétion d'adénome en fonction de la taille des adénomes et du sexe :

- Les résultats des taux de gonadotrophines LH et FSH et gonadique Œstradiol, Testostérone en fonction du volume de la tumeur chez les patients atteints d'acromégalie sont représentés dans les figures ci-dessous.

❖ Femme

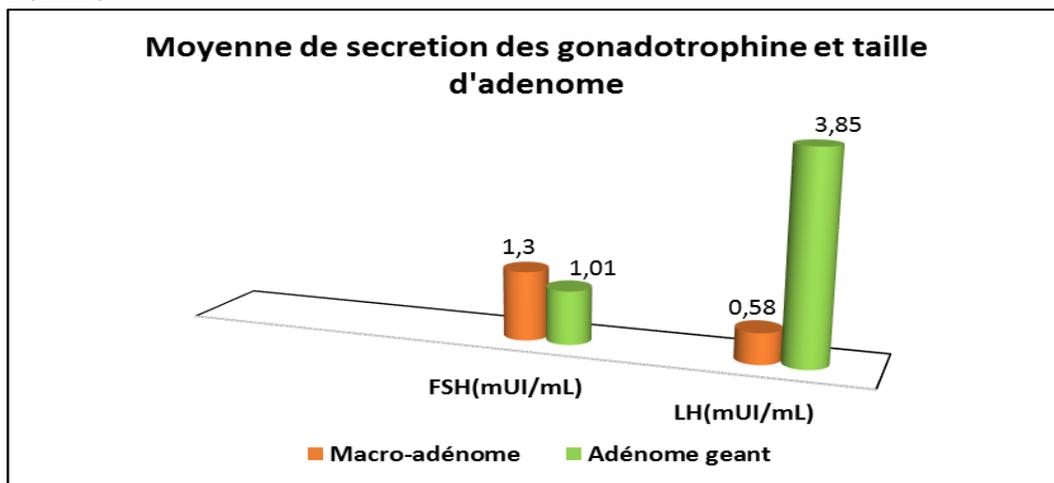


Figure 32 : Présentation de taux des gonadotrophines (LH, FSH) en fonction de la taille des tumeurs chez les patientes atteintes d'acromégalie.

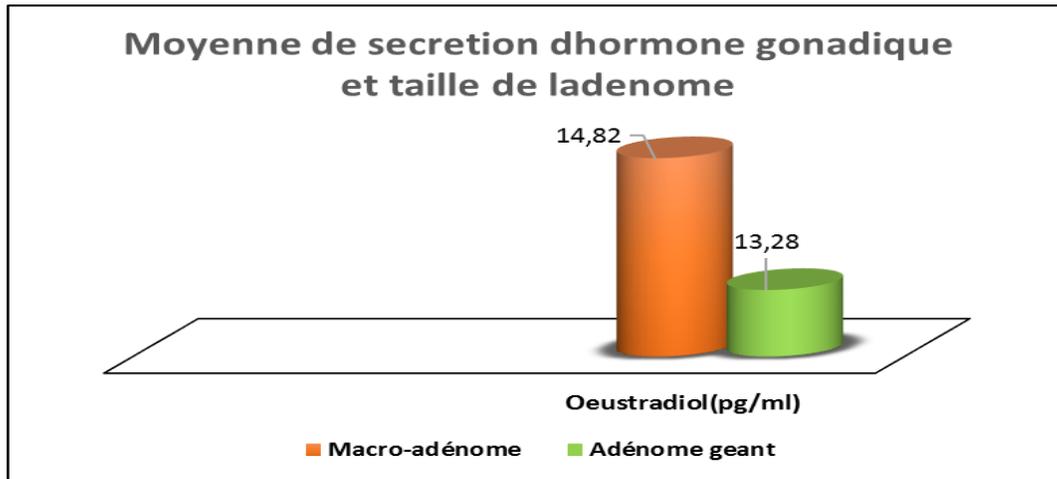


Figure 33 : Présentation des taux d'hormone gonadique (œstradiol) en fonction de la taille des tumeurs chez les patientes atteintes d'acromégalie.

D'après les graphes ci-dessus, toutes les valeurs de FSH, LH et œstradiol des patientes atteintes d'adénome somatotrope sont inférieurs aux normes plus précisément chez les femmes atteintes un adénome géant ou volumineux, par rapport aux patientes atteintes d'un macro-adénome.

Dans les études réalisées par **Young (2000)**, le déficit gonadotrope est défini comme étant une sécrétion insuffisante des gonadotrophines LH et FSH retentissant sur la fonction gonadique.

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

❖ Homme

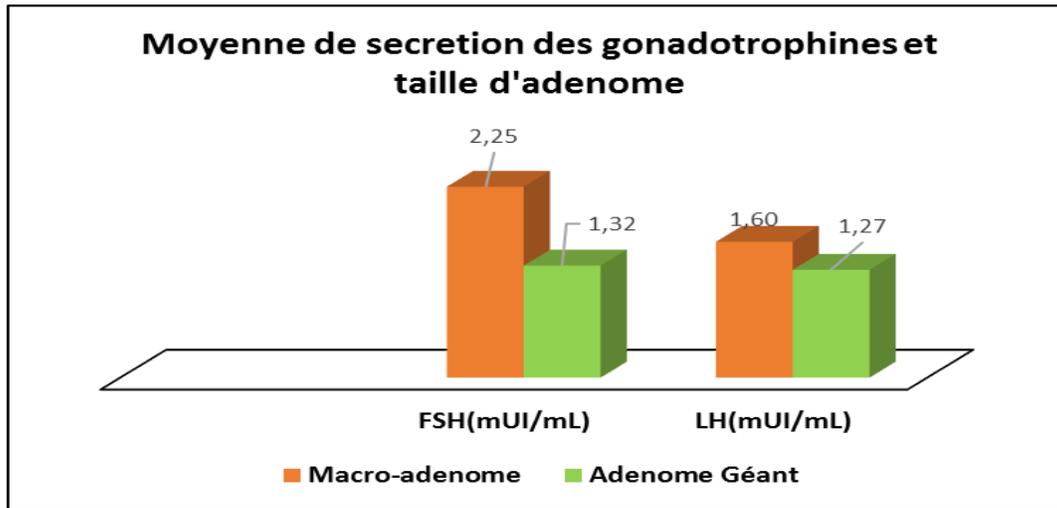


Figure 34: Présentation de taux des gonadotrophines LH, FSH en fonction de la taille des tumeurs chez les patients atteints d'acromégalie.

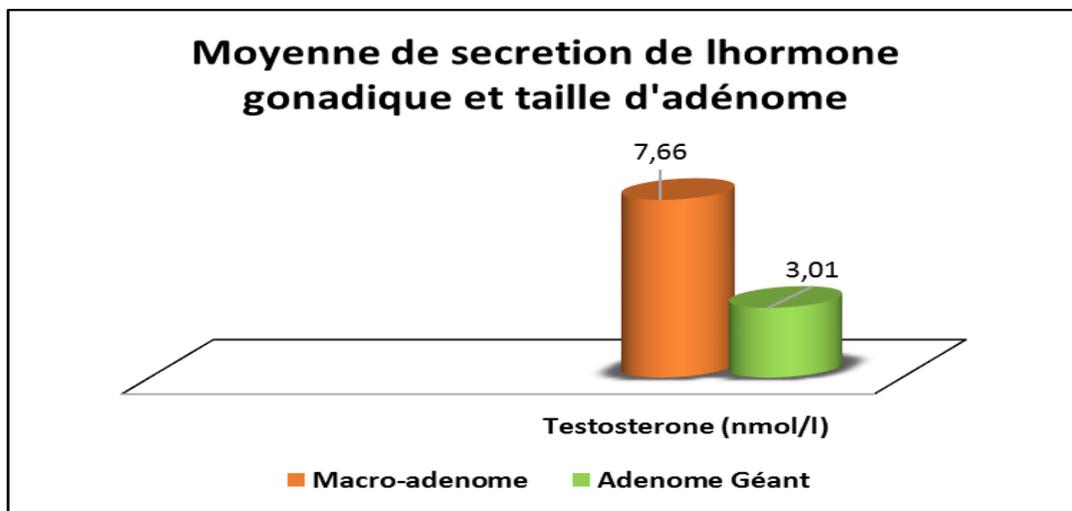


Figure 35: Présentation des taux de l'hormone gonadique (Testostérone) en fonction de la taille des tumeurs chez les patients Hommes atteints d'acromégalie.

Les figures ci-dessus présentes des taux de testostérone inférieur aux normes chez les hommes atteints d'adénome somatotrope, plus observée dont le cas d'adénome géant par rapport au macro-adénome. Concernant les gonadotrophines FSH et LH les valeurs sont basses chez les macro-adénomes et adénomes géants, mais reste dans les normes.

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

- Les résultats des taux de gonadotrophines LH et FSH et gonadique Œstradiol, Testostérone en fonction de la taille de la tumeur chez les patients atteints de prolactinome sont représentés dans les figures ci-dessous.

❖ **Femme**

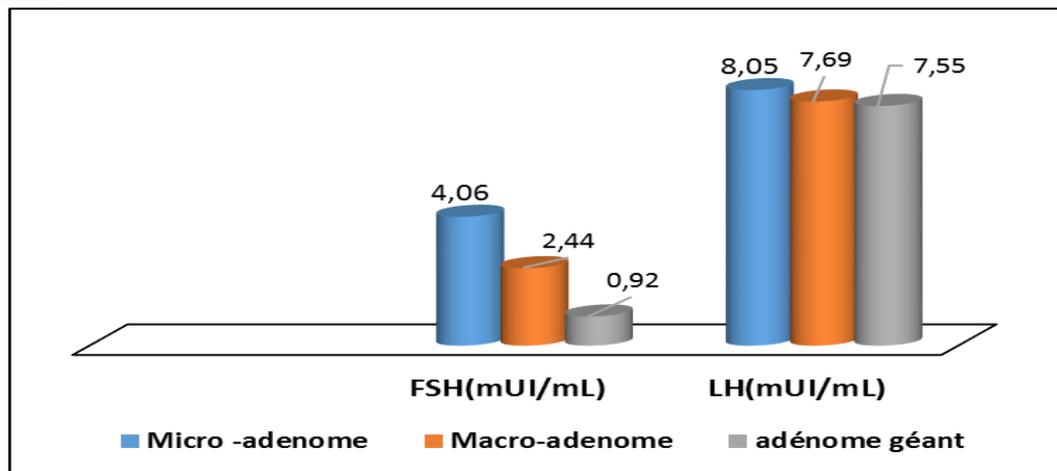


Figure 36 : Présentation de taux des gonadotrophines LH, FSH en fonction de la taille des tumeurs chez les patientes atteintes un prolactinome.

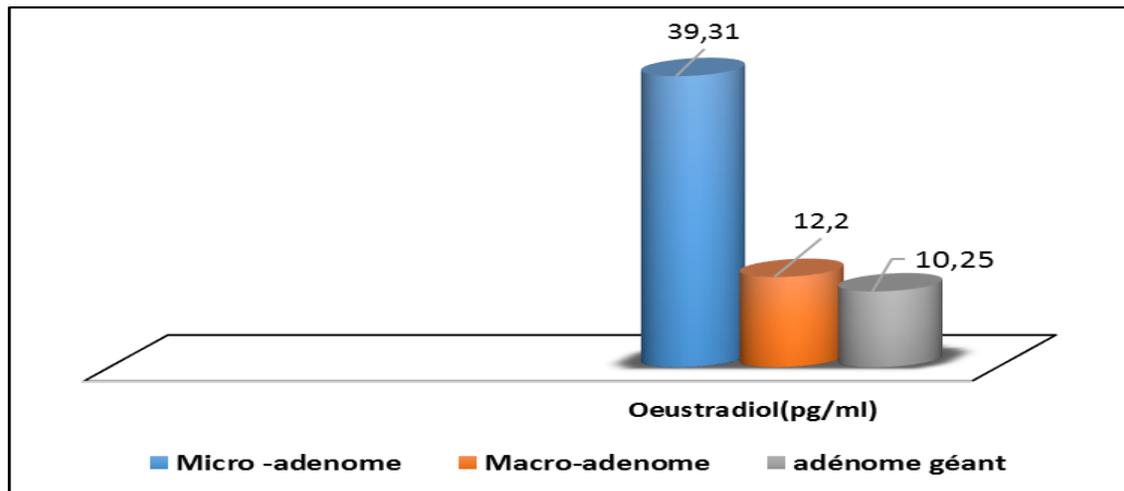


Figure 37: Présentation des taux d'œstradiol chez les patientes atteintes de prolactinome en fonction de la taille des tumeurs.

D'après le graphe ci-dessus, les valeurs de FSH, LH et œstradiol des patientes atteintes d'un adénome lactotrope est significativement corrélée inversement avec la taille de l'adénome. On remarque que les taux hormonaux des gonadotrophines et gonadique se trouvent inférieur no l'intervalle des normes indépendamment de la taille des tumeurs. Seulement pour le taux d'œstradiol qui se trouve dans la norme, chez les patientes ayants un micro-adénome lactotrope.

L'hyperprolactinémie est responsable d'infertilité féminine par inhibition de la sécrétion pulsatile de la Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH). Elle entraîne une altération du rétrocontrôle positif de l'estradiol sur la sécrétion de gonadotrophine ainsi qu'une inhibition de production de progestérone par les cellules de la granulosa. Un doublement de la prolactinémie suffit pour altérer l'axe gonadique (**Fatfouta et al., 2015**).

❖ Homme

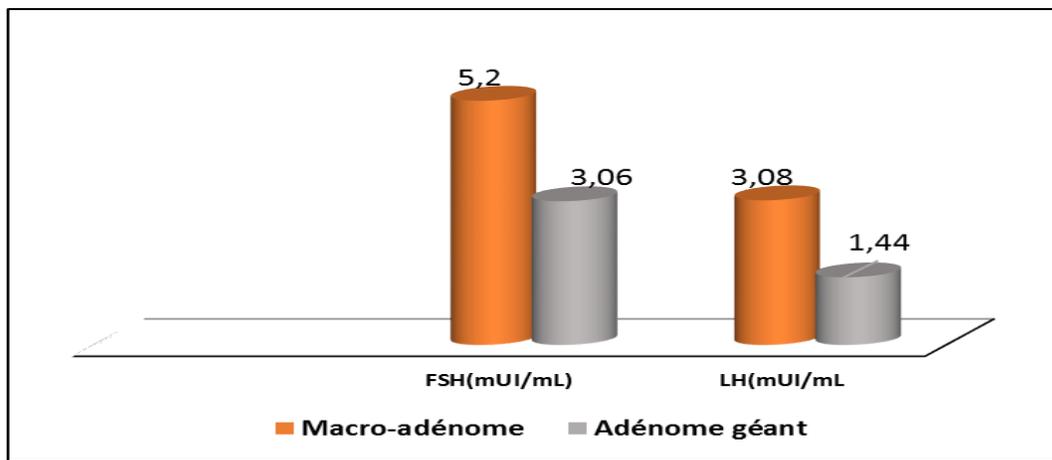


Figure 38 : Présentation de taux des gonadotrophines LH, FSH en fonction de la taille des tumeurs chez les patients atteints de prolactinomes .

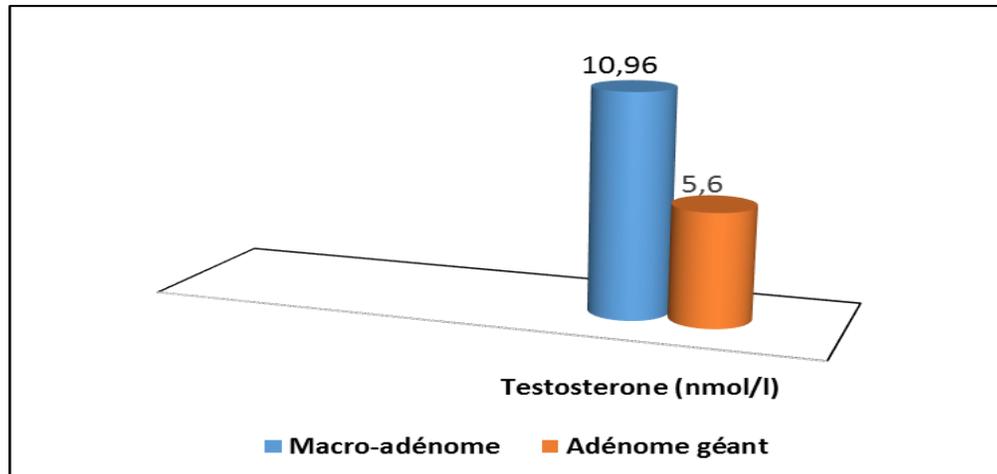


Figure 39 : Présentation des taux de Testostérone chez les patients atteints de prolactinome en fonction de la taille des tumeurs.

Les figures ci-dessus présentent des taux de FSH, LH et testostérone des patients homme atteints un adénome sécrétant la prolactine en fonction de la taille de ce dernier. Concernant la gonadotrophine FSH, les valeurs sont basses chez les macro-adénomes et les adénomes géants, mais reste dans les normes. Pour la gonadotrophine LH et la gonadique testostérone les valeurs dans les cas des macro-adénomes sont faible mais dans l'intervalle des normes, par contre dans le cas des adénomes géants les taux sont faible est inférieur aux normes.

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

- Les résultats des taux de gonadotrophines LH et FSH et gonadique Œstradiol, Testostérone en fonction de la taille de la tumeur chez les patients atteints une maladie de cushing sont représentés dans les figures, ci-dessous.

❖ Femme

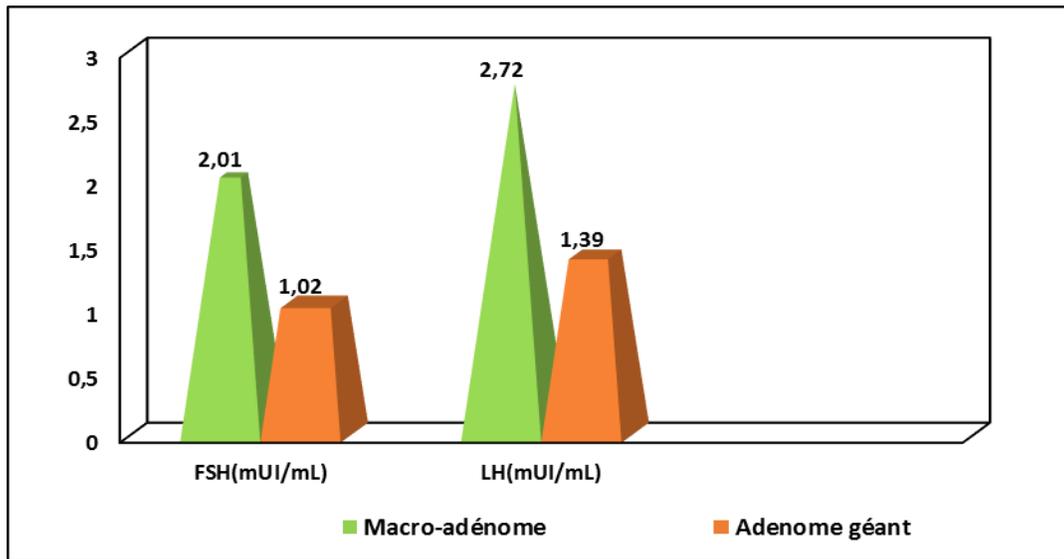


Figure 40: Présentation des taux des hormones gonadotrophique (FSH et LH) chez les patientes atteintes d'adénome corticotrope en fonction de la taille des tumeurs.

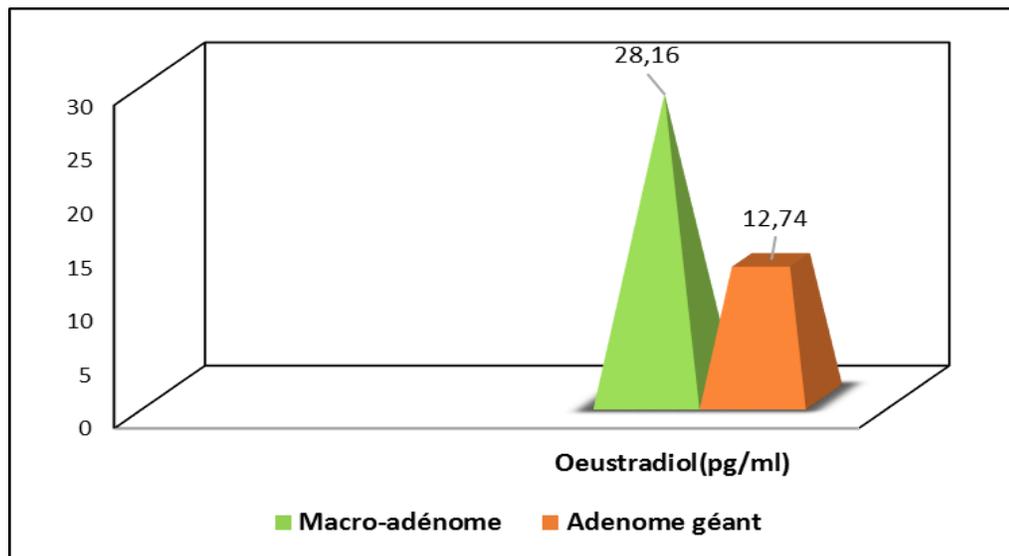


Figure 41 : Présentation des taux de Oeustradiol chez les patientes atteintes de maladie de cushing en fonction de la taille des tumeurs.

D'après les graphes ci-dessus, les valeurs de FSH, LH et œstradiol des patientes atteintes d'un adénome géant ou volumineux sont plus bas par rapport aux patientes atteintes d'un macro-adénome. Par contre, chez les patientes atteintes d'un macro-adénome, les valeurs de LH et œstradiol sont un peu bas par rapport aux valeurs normales.

❖ Homme

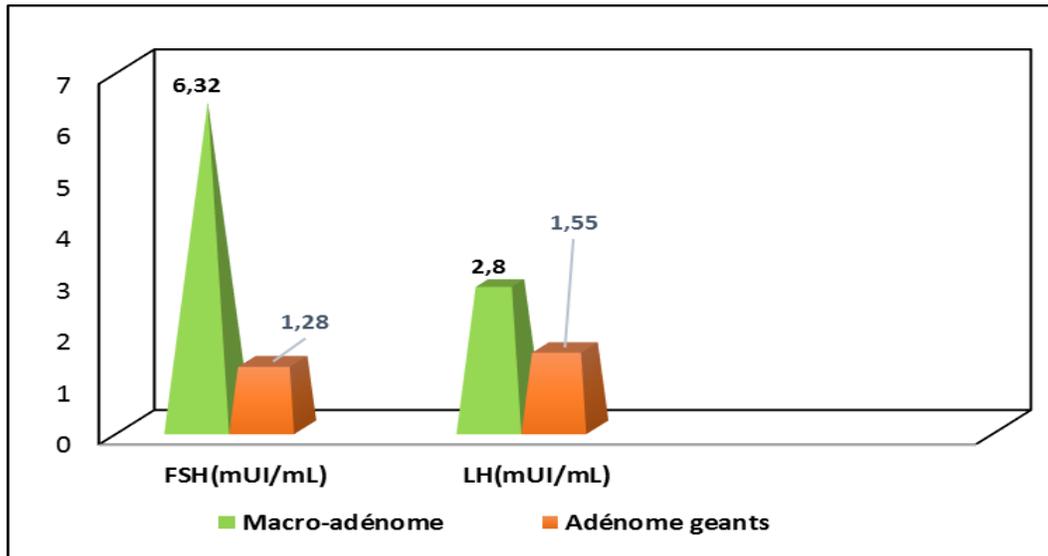


Figure 42 : Présentation des taux des hormones gonadotrophiques (FSH et LH) chez les patients atteints d'adénome corticotrope en fonction de la taille des tumeurs.

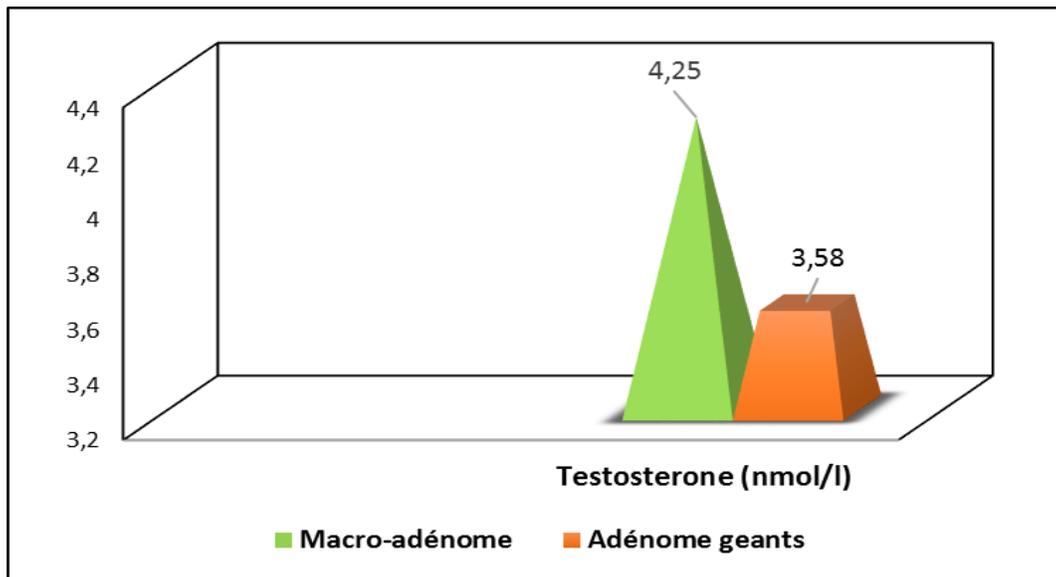


Figure 43: Présentation des taux de Testostérone chez les patients atteints de maladie de Cushing en fonction de la taille des tumeurs.

D'après le graphique ci-dessus, les valeurs de FSH, LH et testostérone des patients atteints d'un adénome géant sont plus basses par rapport aux patients atteints d'un macro-adénome et sont inférieures aux normes. Par contre, chez les patients atteints d'un macro-adénome, les valeurs de FSH, LH sont un peu basses mais restent dans l'intervalle des normes.

Selon, **Chabre, (2014)**. Les patients porteurs de macro adénomes corticotropes (10 % des adénomes corticotropes) peuvent avoir un syndrome tumoral, le plus souvent chiasmatique. En plus des signes liés à l'hypercortisolisme.

Dans le cadre de maladie de cushing L'hypogonadisme est le résultat de l'effet inhibiteur du cortisol sur l'hormone libérant les gonadotrophines, l'hormone folliculo-stimulante FSH et hormone lutéinisante, LH. (**Bernard et al., 2008**).

Les niveaux accrus de CRH et d'ACTH dans la maladie de Cushing peuvent affecter la sécrétion hypothalamique-hypophysaire de la GnRH et de la LH, et peuvent conduire à une anovulation chronique hypothalamique. De plus Les taux d'estradiol les plus faibles (E2) ont été observés en présence d'une aménorrhée avec les taux de cortisol les plus élevés. Une analyse de corrélation supplémentaire a révélé que le cortisol sérique était significativement corrélé inversement avec l'E2, mais pas les androgènes (**Chabre, 2014**).

- Les résultats des taux de gonadotrophines LH et FSH et gonadique (Estradiol, Testostérone) en fonction de la taille de la tumeur chez les patients atteints un adénome gonadotrope sont représentés dans les figures ci-dessous.

❖ Femme

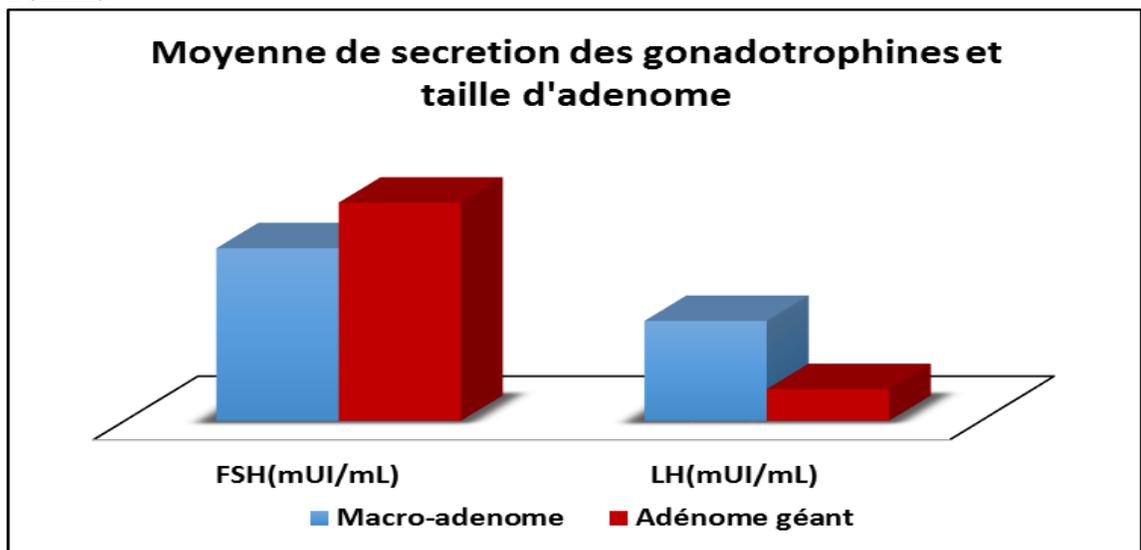


Figure 44: Présentation des taux de FSH, de LH chez les patientes atteintes un adénome gonadotrope en fonction de la taille des tumeurs.

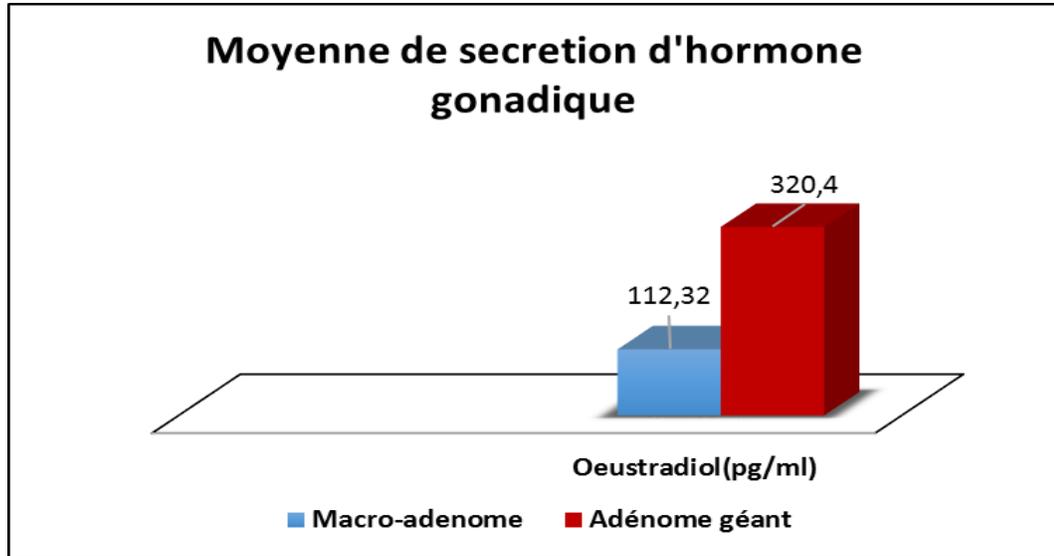


Figure 45: Présentation des taux de l'oestradiol chez les patientes atteintes un adénome gonadotrope en fonction de la taille des tumeurs.

D'après les graphes ci-dessus, les valeurs de FSH et œstradiol des patientes ayants un adénome gonadotrope sont légèrement supérieur aux normes dans le cas de macro-adénome, par rapport aux patientes atteintes d'un adénome géant. Par contre, les valeurs de LH, chez les patientes atteintes d'un macro-adénome et un adénome géant sont un peu bas mais reste dans l'intervalle des valeurs normales.

Chez la femme plus jeune, l'adénome gonadotrope est rare et la LH (dont la bio-activité est insuffisamment étudiée) est presque aussi souvent secrétée que la FSH (**Warnet et al 1990**).

❖ Homme

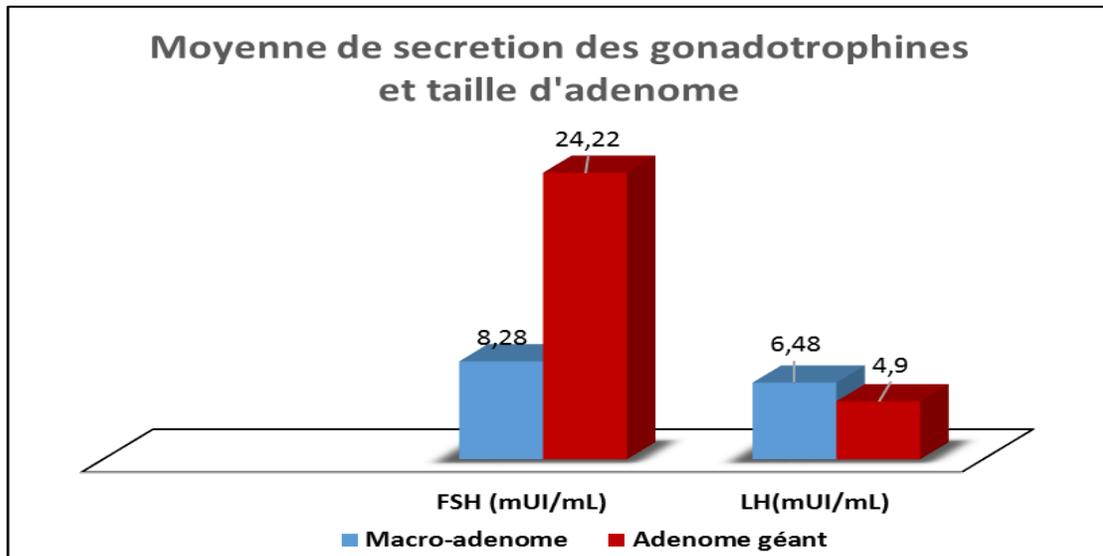


Figure 46: Présentation des taux de FSH et LH chez les patients atteints un adénome gonadotrope en fonction de la taille des tumeurs.

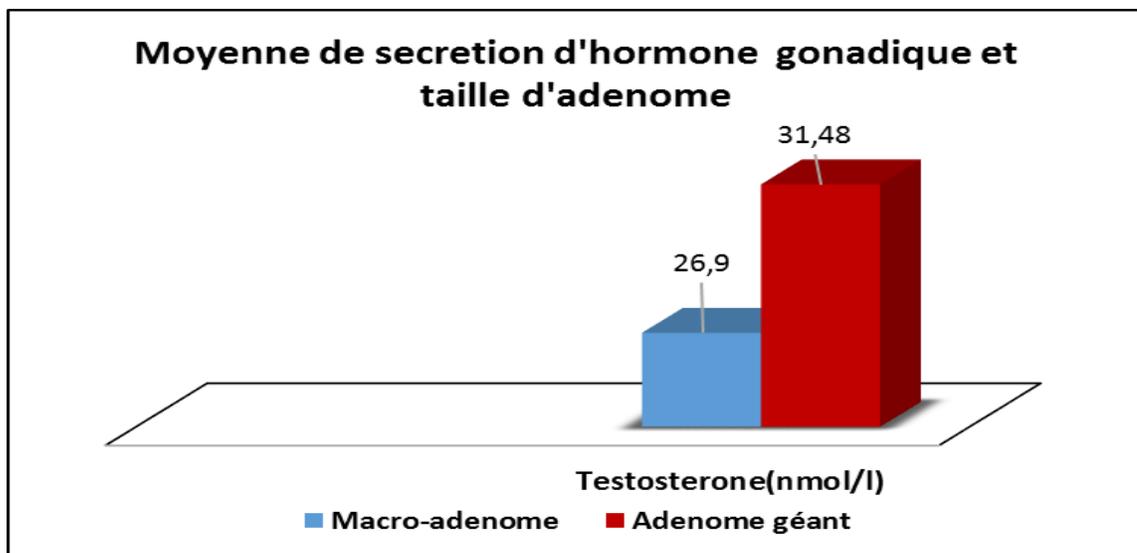


Figure 47: Présentation des taux de Testostérone chez les patients atteints un adénome gonadotrope en fonction de la taille des tumeurs.

D'après les graphes ci-dessus, les valeurs de FSH, des patients ayants un adénome gonadotrope sont aux normes dans le cas de macro-adénome, par rapport aux patientes atteintes d'un adénome géant, qu'ils sont supérieurs. Par contre, les valeurs des hormones LH et testostérone, chez les patients atteints d'un macro-adénome, sont un peu bas que les cas d'adénome géant, mais reste dans les deux cas dans intervalle des normes.

Selon **Chanson et collaborateurs (2006)**, la moitié des hommes porteurs d'un adénome gonadotrope sécrètent en excès de la FSH, de la LH et/ou leurs sous-unités libres en quantité dosable dans le plasma. Le diagnostic d'adénome à FSH est souvent fait devant une concentration augmentée de FSH accompagnée d'une concentration « non élevée » de LH. Là encore, le tableau réalisé est souvent (25 à 50 % des cas) celui d'un hypogonadisme, marqué par des troubles de la libido, voire une impuissance avec concentration basse de testostérone.

Un tableau d'hyperstimulation testiculaire a été décrit dans quelques rares cas de la littérature, le volume testiculaire y est alors augmenté. Le spermogramme a été rarement étudié, il est généralement normal ou peut montrer une azoospermie, une oligospermie, plus rarement une polyzoospermie. (**Chanson et al., 2006**).

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

En raison de la prédominance des adénomes hypophysaires à prolactine 28%. Nous avons choisi de confirmer la corrélation entre la taille de l'adénome et les hormones responsable de la fertilité chez l'homme.

Tableau VII : Presentation de coefficient de corrélation entre la taille des tumeurs et les différents dosages hormonaux

Hormones	Coefficient de corelation Homme	Coefficient de correlation Femme
PRL	0,29	0,93
FSH	-0,46	-0,44
LH	-0,38	-0,31
Oeustradiol	-0,39	—
Testosterone	—	-0,33

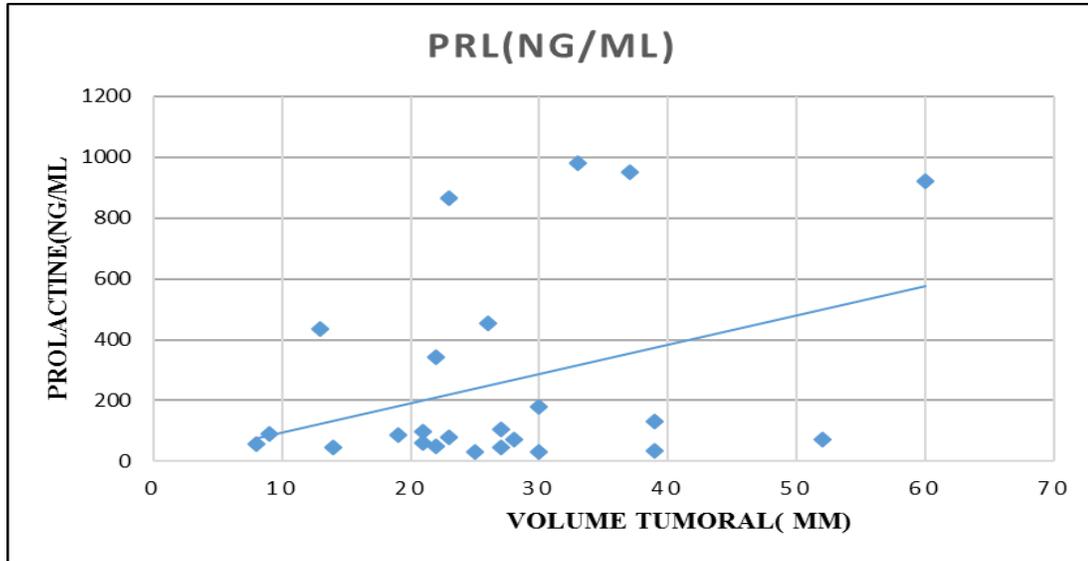


Figure 48: Corrélation entre le volume tumoral et le taux de prolactine chez les patients atteints un prolactinome.

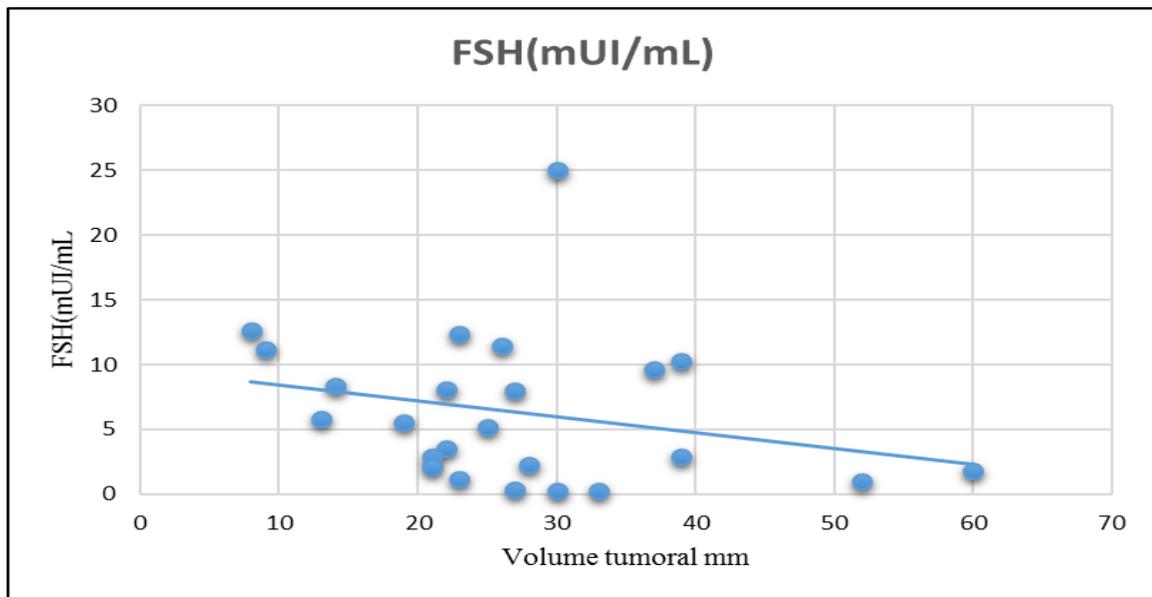


Figure 49: Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la FSH chez les patients atteints de prolactinome .

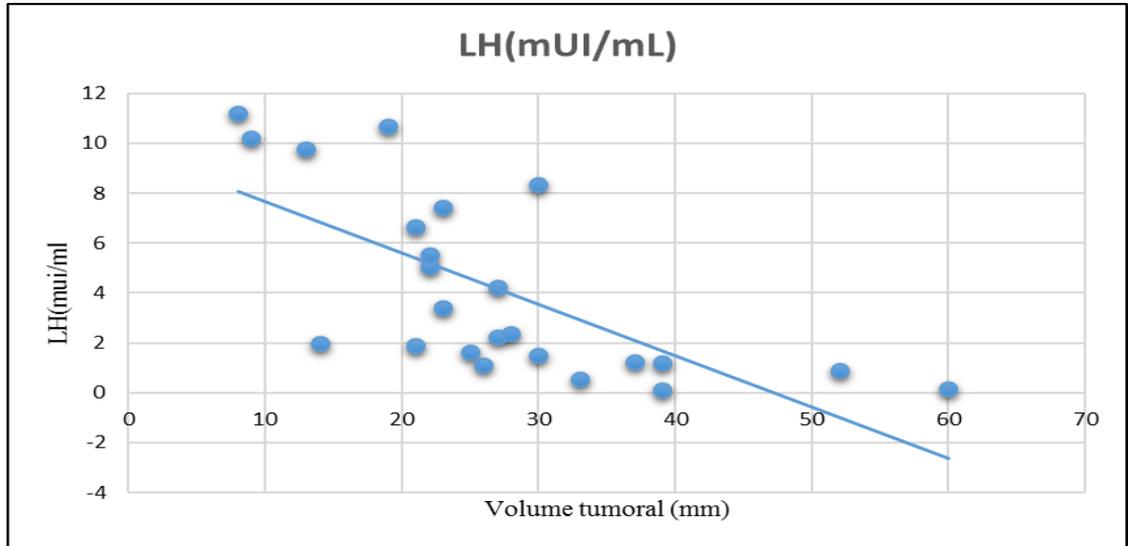


Figure 50: Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la LH chez les patients atteints de prolactinome

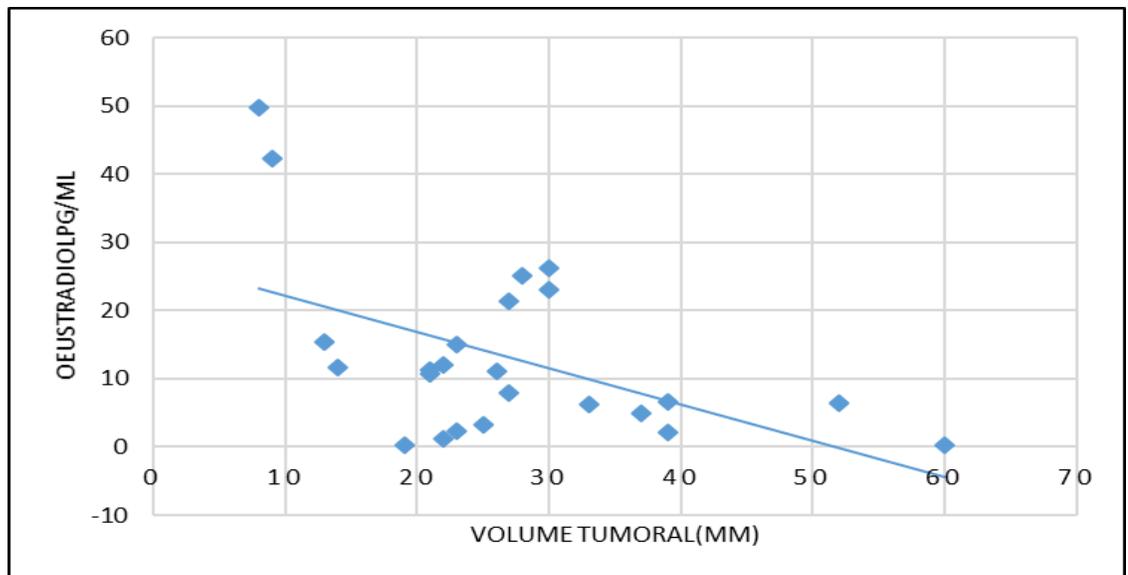


Figure 51 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de l'oeustradiol chez les patientes atteintes de prolactinome

Les patientes femmes atteintes d'adénome à prolactine ont une corrélation positive avec la PRL ($r = 0.93$) pour les micro-adénomes, les macro-adénomes et les adénomes géants. Par contre, la corrélation pour ces patientes est négative pour FSH ($r = -0.46$), LH ($r = -0.38$), œstradiol ($r = -0.39$), indépendamment de la taille des tumeurs. Chez les patients hommes porteurs de tumeurs lactotrope, le coefficient de corrélation est positif pour la prolactine ($r =$

0,29) avec une tendance à la baisse par rapport au sexe opposé. La corrélation des autres paramètres hormonaux va dans le même sens que celles observés chez les femmes.

Une prolactinémie supérieure à 100ng/ml indique la présence de macro-adénome dans pratiquement tous les cas. Sur notre série, nous confirmons que la prolactinémie est liée au volume tumoral ($r=0,35$). Les patients non guéris ont des adénomes plus volumineux tel que c'est rapporté par certains auteurs (**Charpentier et al., 1985 ; Saeger et al., 2004**).

Selon **Bétéa et collaborateur (2002)**, une telle compression des adénomes hypophysaires, peut entraîner une déficience en gonadotrophines par perte de cellules gonadotropes.

V.3 Présentation des résultats des patients atteint d'adénomes hypophysaires fonctionnels avant et après la chirurgie

La chirurgie de l'hypophyse n'est pas récente, puisque la première intervention sur une tumeur pituitaire a été réalisée, par voie intracrânienne, il y a plus de 110 ans (**Horsley, 1889**). La première voie d'abord Trans sphénoïdale remonte au début du siècle dernier (**Schloffer, 1907**).

Dans le cas d'adénome sécrétant, le traitement cherche, d'une part à traiter l'hypersécrétion hormonale en respectant dans la mesure du possible les autres axes hormonaux, d'autre part à réduire au maximum un volume tumoral menaçant entre autres les voies visuelles

a) Acromégalie

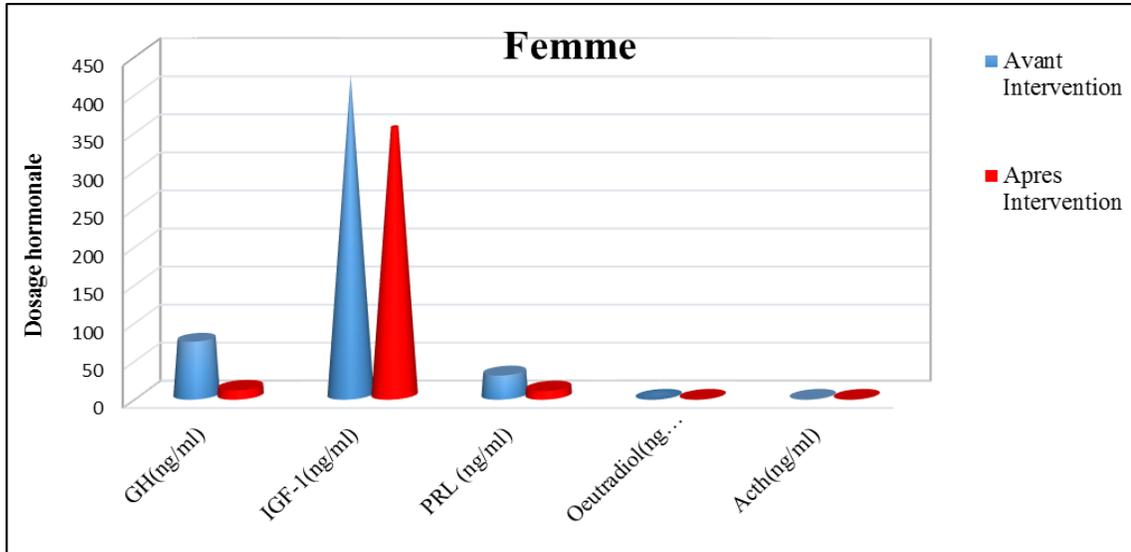


Figure 52: Présentation des résultats hormonaux GH ,IGF-1, PRL,Oeustradiol et ACTH des femmes acromégales avant et après la chirurgie.

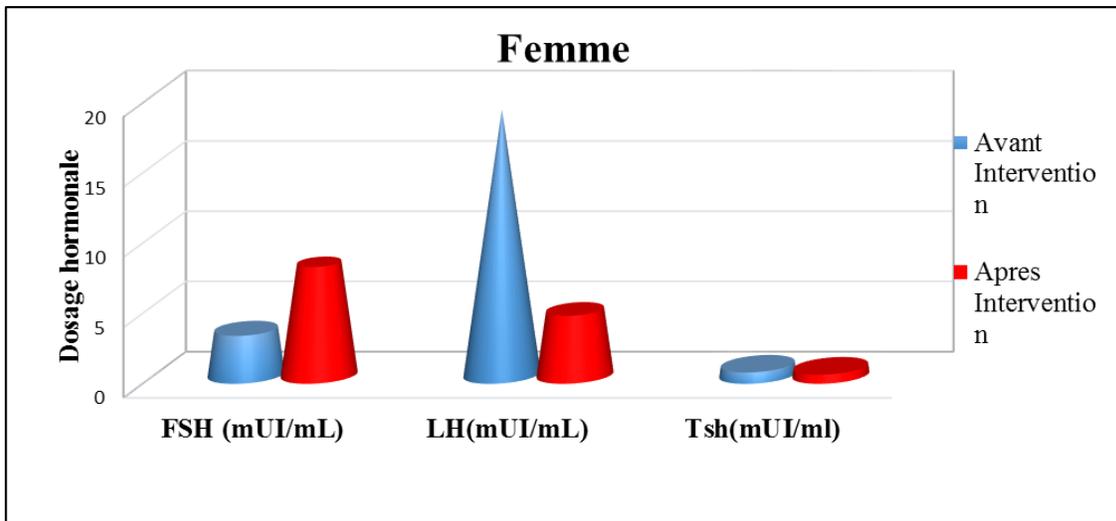


Figure 53: Présentation des résultats hormonaux FSH,LH et TSH des femmes acromégales avant et après la chirurgie.

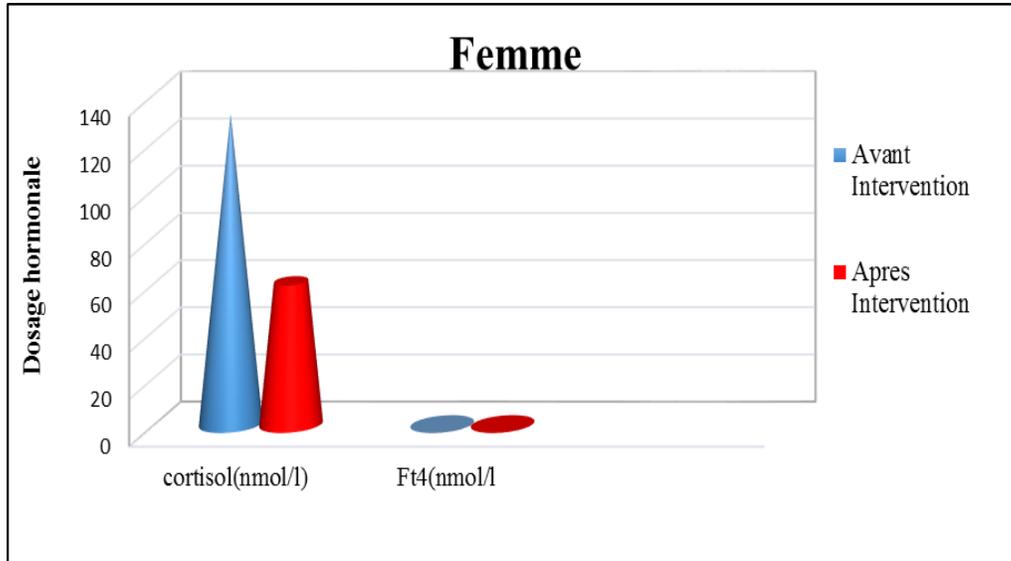


Figure 54: Présentation des résultats hormonaux de Cortisolemie et FT4 des femmes acromégales avant et après la chirurgie.

D'après les graphes ci-dessus, les valeurs de GH, IGF1, PRL sont supérieures aux normes avant la chirurgie, par contre les autres dosages hormonaux de la ligne pituitaire et des gonades sont très bas, indépendamment du sexe (les résultats pour les hommes, voir tableau au annexes XXII) et de la taille de l'adénome. Ce qui démontre l'effet de compression de l'adénome somatotrope. Après la chirurgie ; on remarque que les hormones provoquant la maladie sont vues à la baisse, les hormones ACTH, Cortisol, FSH, LH, Œstradiol et testostérone sont à la hausse, indépendamment du sexe et de la taille de la tumeur.

b) Prolactinome

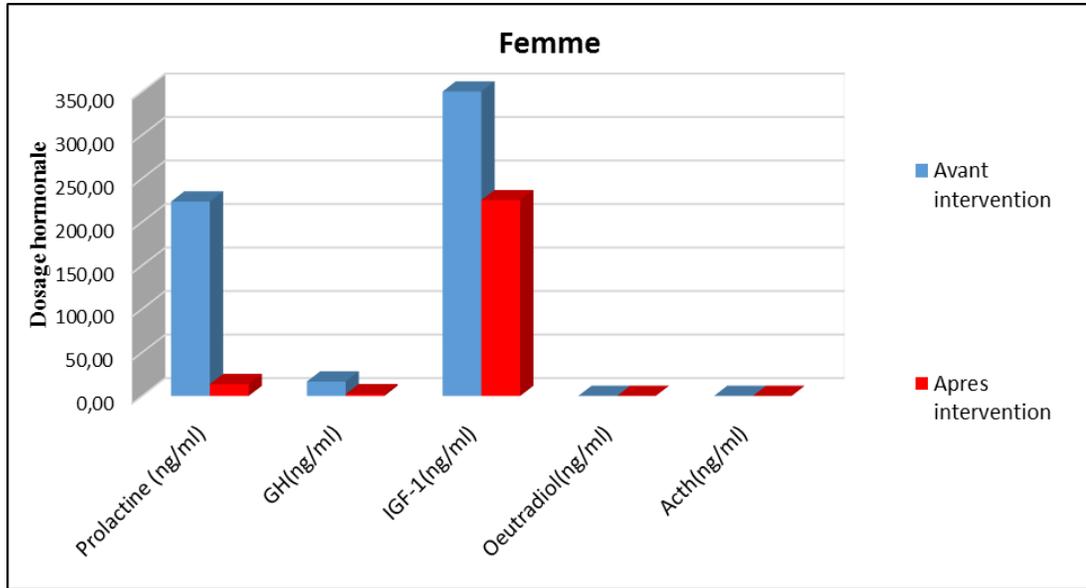


Figure 55: Présentation des résultats hormonaux GH ,IGF-1, PRL, Œstradiol et ACTH des femmes atteinte de prolactinome avant et après la chirurgie.

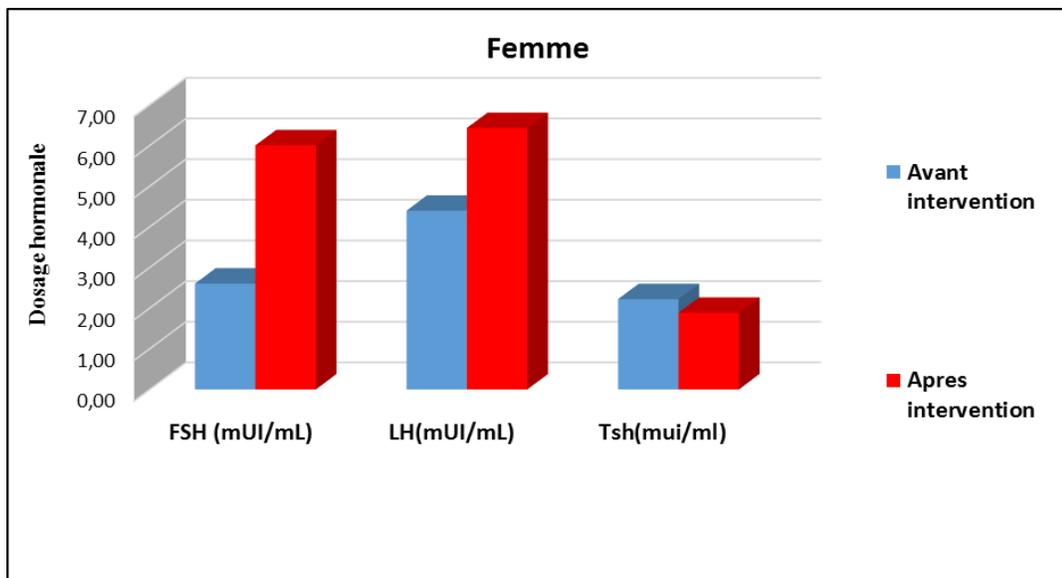


Figure 56: Présentation des résultats hormonaux FSH ,LH et TSH des femmes atteintes de prolactinome avant et après la chirurgie.

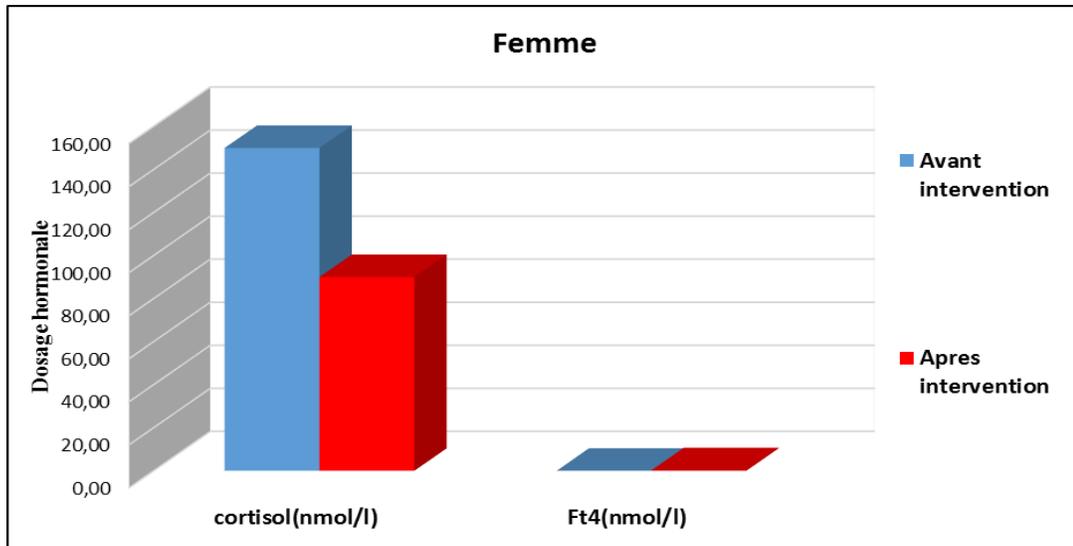


Figure 57 :Présentation des résultats hormonaux de Cortisolemie et de Ft4 des femmes atteintes de prolactinome avant et après la chirurgie.

D'après les graphes ci-dessus, dont les patientes atteintes de prolactinome, la concentration des hormones PRL, GH, IGF-1 et diminuent fortement après le traitement, ce qui démontre le bon effet du traitement chirurgical afin de rétablir ces valeurs à l'état normale. Par contre, les taux des autres hormones (FSH, LH, œstradiol et testostérone) sont à la hausse après chirurgie, les mêmes résultats sont rapportés, pour les patients du sexe masculin.

c) Maladie de cushing

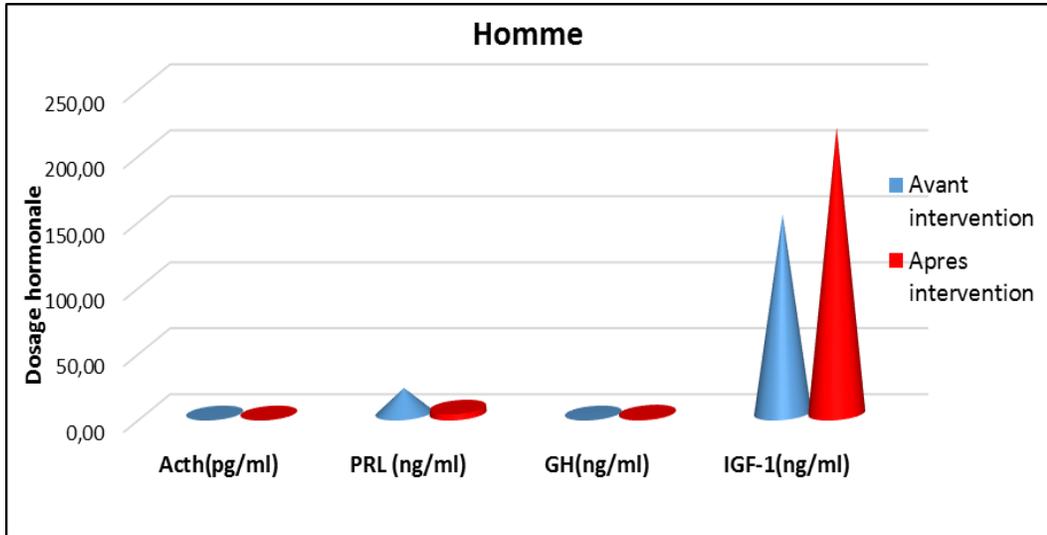


Figure 58: Présentation des résultats hormonaux de ACTH,PRL,GH et IGF-1 des patients atteints la maladie de cushing avant et après la chirurgie.

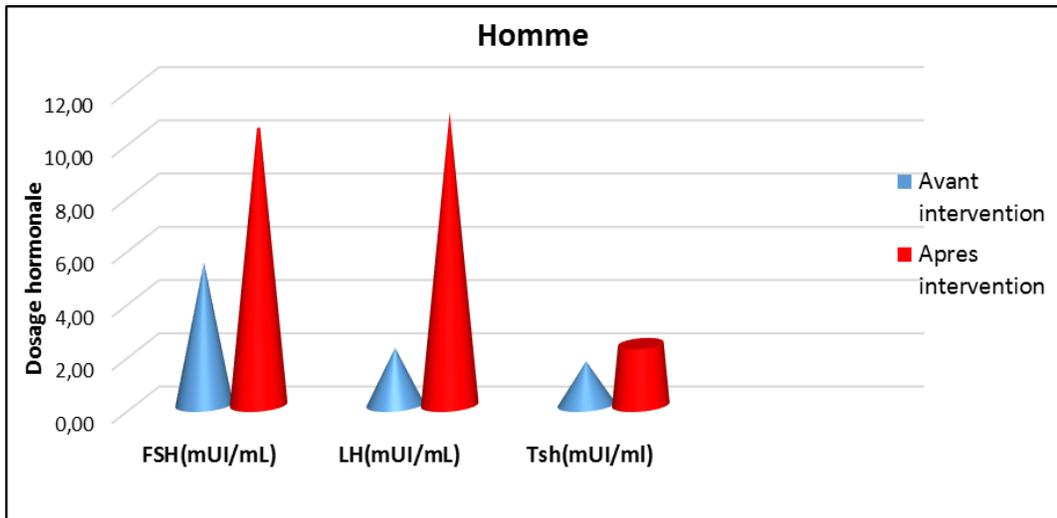


Figure 59: Présentation des résultats hormonaux de FSH,LH et de TSH des patients atteints la maladie de cushing avant et après la chirurgie.

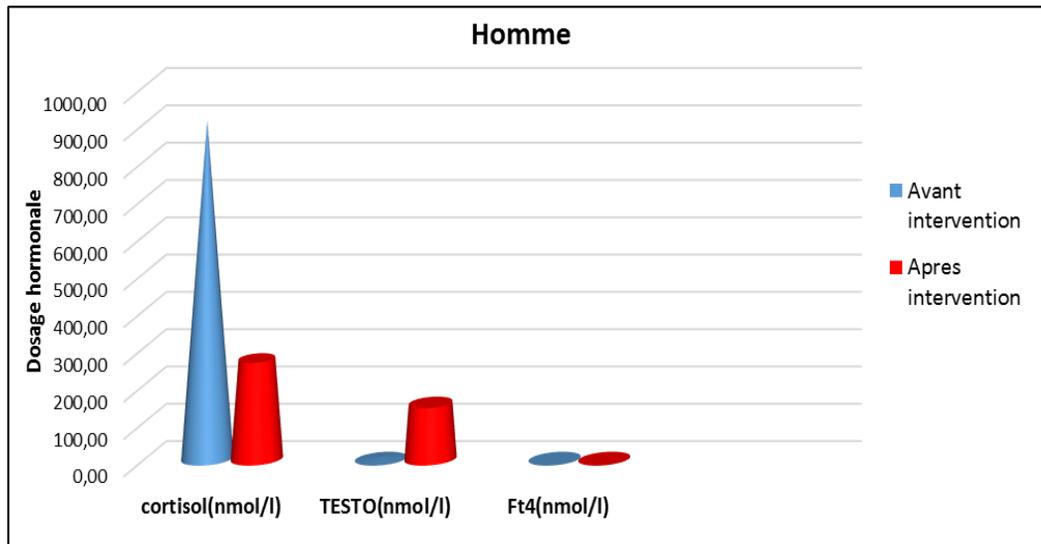


Figure 60: Présentation des résultats hormonaux de Cortisolémie, Testostérone et de Ft4 des patients atteints la maladie de cushing avant et après la chirurgie.

D'après les graphes ci-dessus, les valeurs de ACTH et Cortisol des patients atteints la maladie de cushing des deux sexes(résultats des patients du sexe masculin sont au tableau XXIII voire annexes) 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, GH, IGF-1, 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 vues à la hausse après l'intervention chirurgicale.

d) Adénome gonadotrope

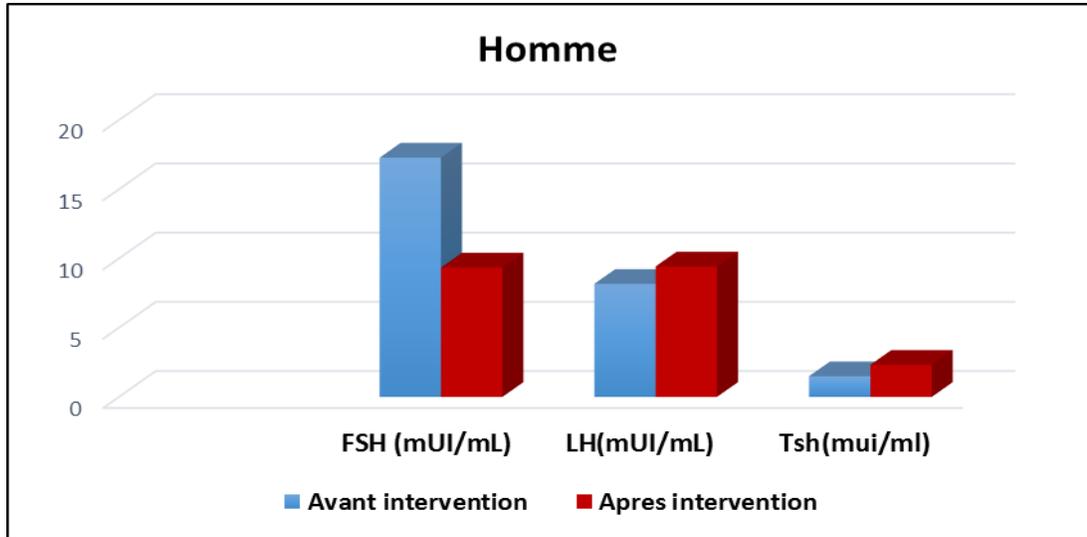


Figure 61: Présentation des résultats hormonaux de FSH,LH et de TSH des patients atteints un adénome gonadotrope avant et après la chirurgie.

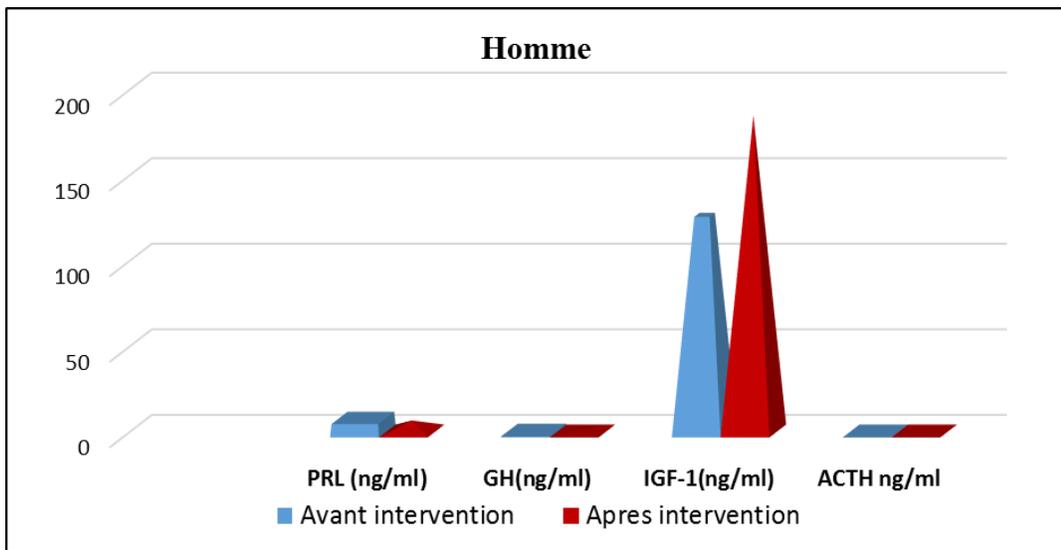


Figure 62: Présentation des résultats hormonaux de PRL,GH,IGF-1 et ACTH des patients atteints un adenomes gonadotrope avant et après la chirurgie.

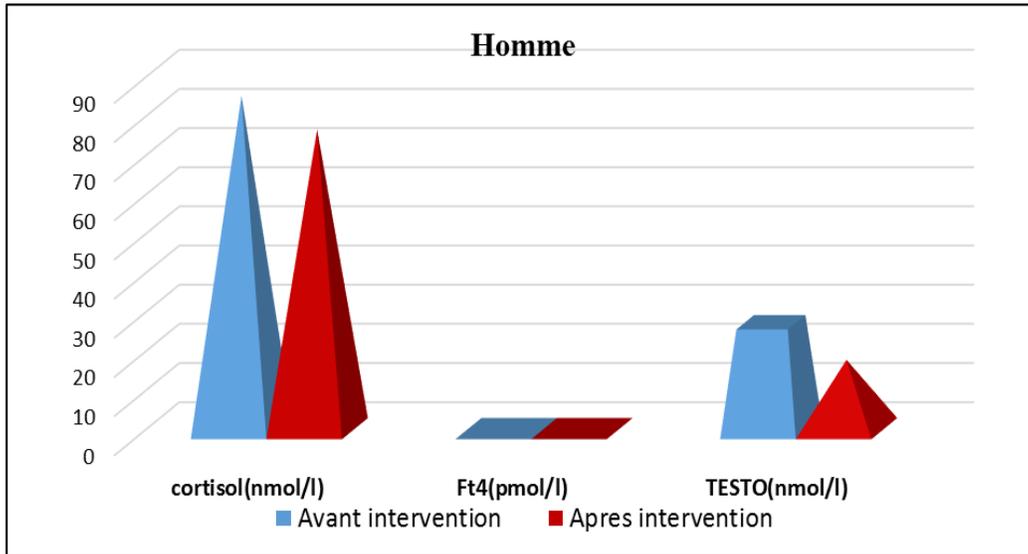


Figure 63: Présentation des résultats hormonaux Cortisolémie, Ft4 et Testostérone des hommes atteints d'adénome gonadotrope avant et après la chirurgie.

D'après les graphes ci-dessus, les valeurs de FSH et Testostérone des patients de sexe masculin indépendamment du volume tumoral ont été vue à la baisse après le traitement chirurgical, ce qui démontre le bon effet de l'exérèse de l'adénome gonadotrope sur le bon rétablissement de ces valeurs vers l'état normal. Pour la LH, ACTH, TSH, FT4 et cortisol, nous remarquons un changement des valeurs, vers l'intervalle des normes.

Globalement, les valeurs hormonales sont rétablie aux intervalles des normes(les memes resultats sont obtenues chez les patientes atteintes un adenome gonadotrope , ce qui prouve l'efficacité de l'intervention chirurgicale, ce qui est de bonne augure de nos jours, pour la fertilité des patients.

IV.2. Répartition des adénomes selon la récurrence et le sexe :

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

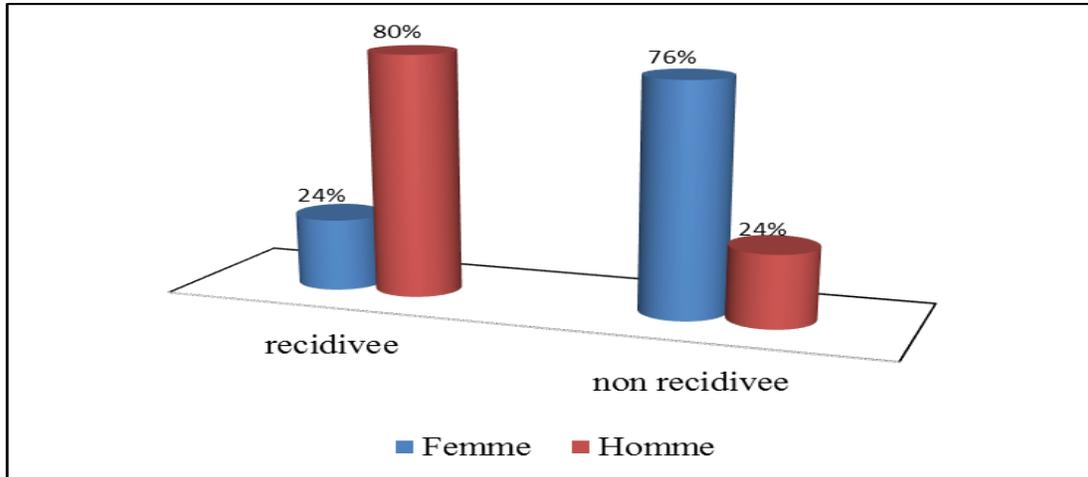


Figure 64: Répartition de la récidiité des adénomes hypophysaires selon le sexe.

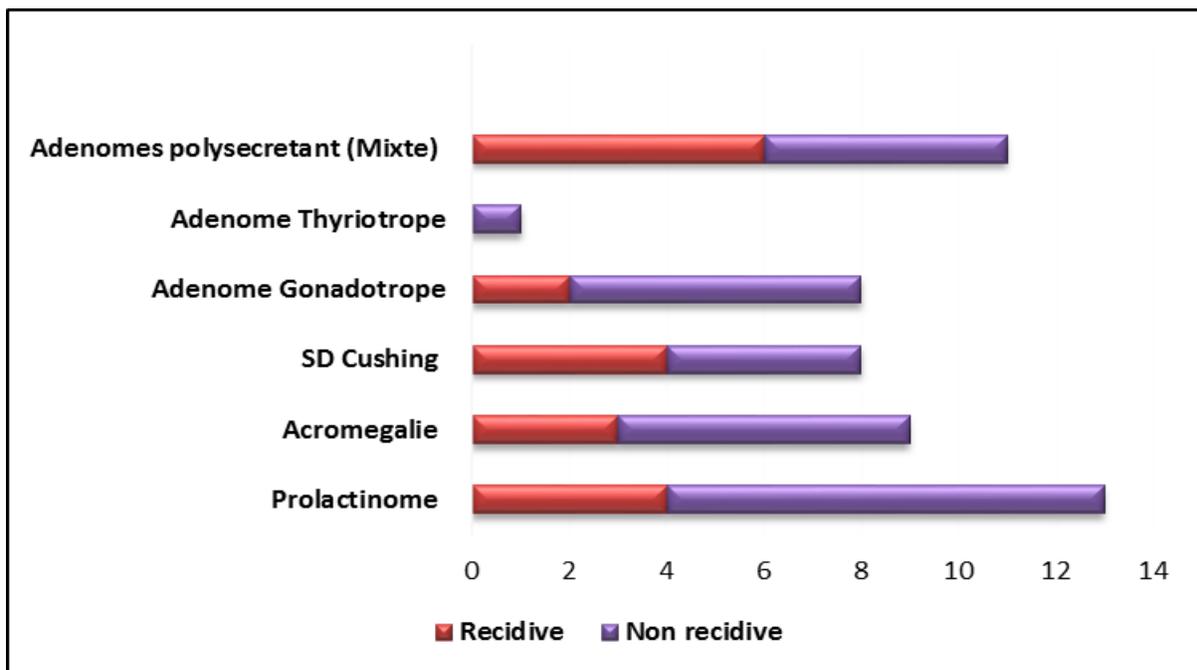


Figure 65: Répartition de la récidiité des adénomes selon le type de l'adénome.

Selon les graphes ci-dessus, sur 55 malades revus, 80% des hommes contre 24% femmes, sont des récidiives des adénomes hypophysaires, dont la prédominance des adénomes corticotropes et adénome mixtes par rapport aux autres type d'adénomes hypophysaires fonctionnelles, D'après **Roux et collaborateurs(2005)** ; une amélioration du déficit antéhypophysaire chez les patients atteints d'adénome mixte est obtenue dans un pourcentage

variable de patients 15 à 50 %. Dans la littérature on trouve 61.6 % de guérison d'adénome lactotrope **Gaillard et collaborateurs (2010)** ; Il a rapporté que les résultats de la chirurgie des adénomes somatotropes sont plus difficiles à analyser car les catégories utilisées, et surtout les critères de guérison, ont évolué et se sont affinés. Avec un critère de guérison postopératoire ayant un taux de GH inférieur à 5 ng/ml, la guérison est obtenue dans 70 % des cas. Dans le cas d'adénome corticotrope 70 % à 75 % de guérison à 10 ans (**Roux et al.,2006**).

Selon l'**OMS**, un adénome hypophysaire peut ne pas être totalement guéri par l'opération. Ceci dépend de plusieurs paramètres à savoir 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 %. En revanche, ce pourcentage ne peut guère dépasser 20% si plusieurs caractéristiques défavorables s'associent.

IV Etude anatomopathologique :

La technique immunohistochimique représente actuellement une méthode indispensable à toute identification des cellules d'antéhypophyse. Elle permet de détecter des molécules, de visualiser leurs localisations dans un tissu et/ou une cellule et peut confirmer avec précision l'architecture spécifique de tissu décrite auparavant par les colorations histologiques. L'observation de coupes d'adénohypophyse normale et de divers adénomes a montré une localisation cellulaire différente des antigènes recherchés :

IV.2.1 Examen à l'hématoxyline-éosine pour l'identification histologique des adénomes hypophysaires:

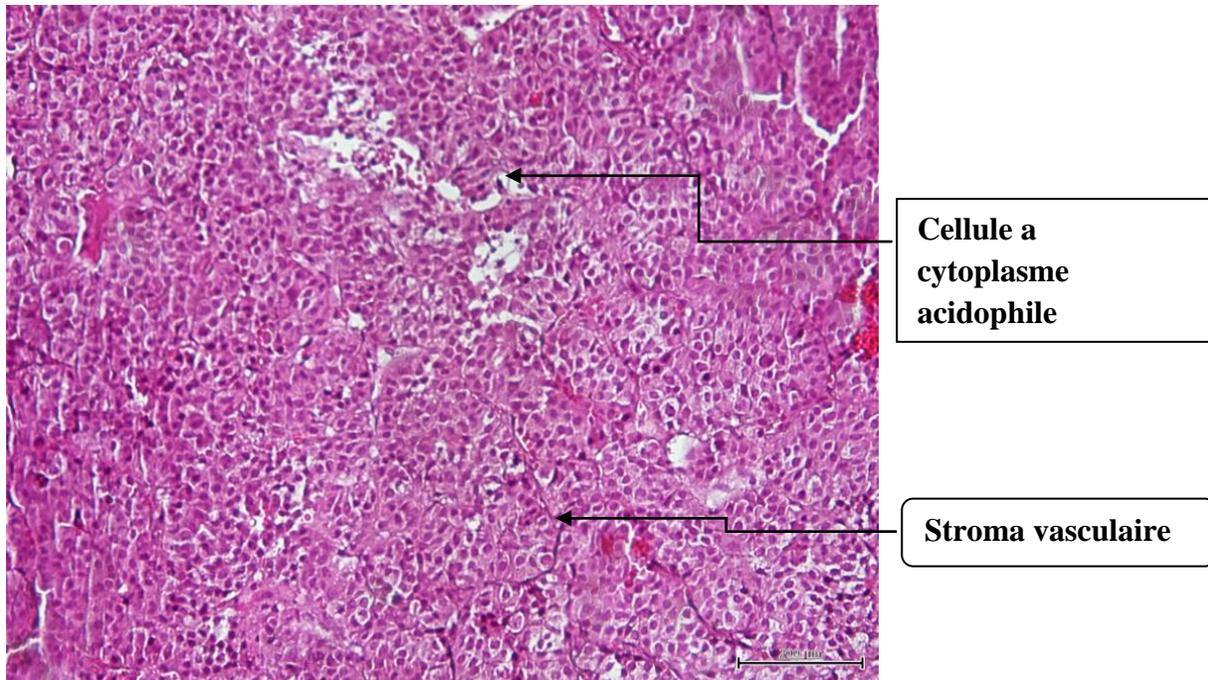


Figure 66 : Histologie d'adénome hypophysaire sécrétant à cellules acidophiles d'architecture neuroendocrine dissociée par un stroma vasculaire fin, coloration par d'hématoxyline-éosine (GX 40).

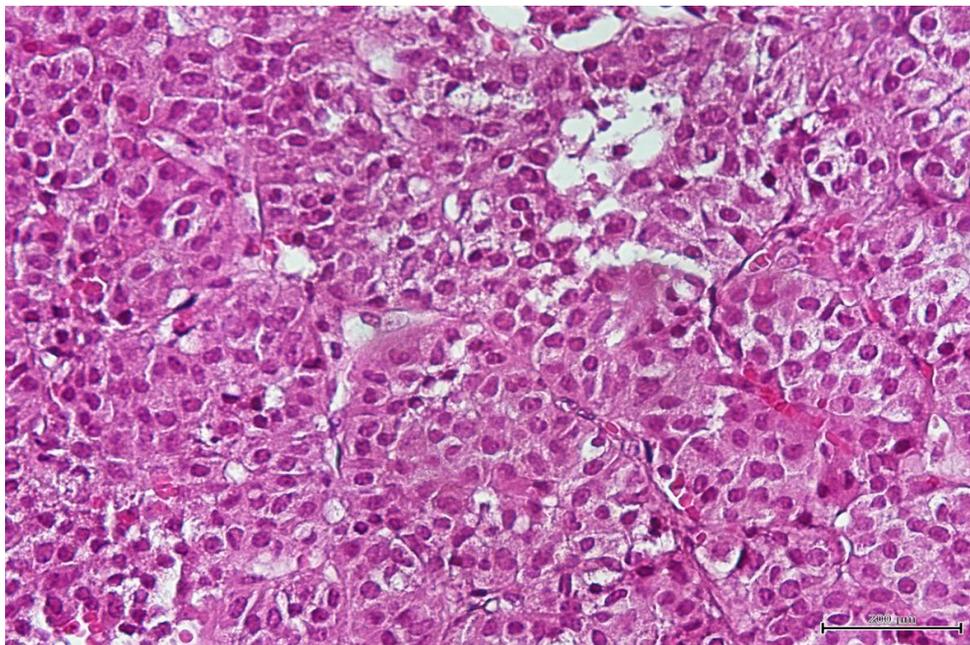


Figure 67 : Histologie d'adénome hypophysaire sécrétant a cellules monomorphes régulières, à cytoplasme acidophile, noyau discrètement irrégulier (HE GX 200).

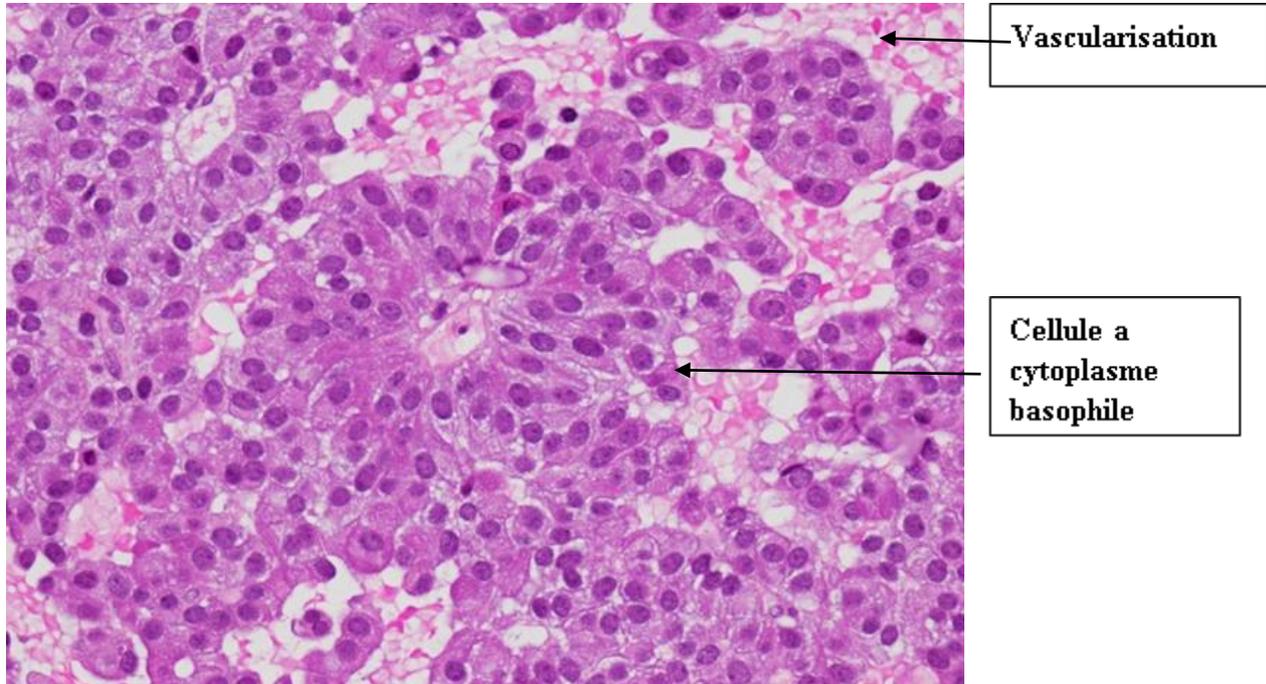


Figure 68: Histologie d'adénome hypophysaire colorée a l'hématoxyline -Eosine, adénome à cellules basophiles (souvent ACTH). vascularisation importante (GX400).

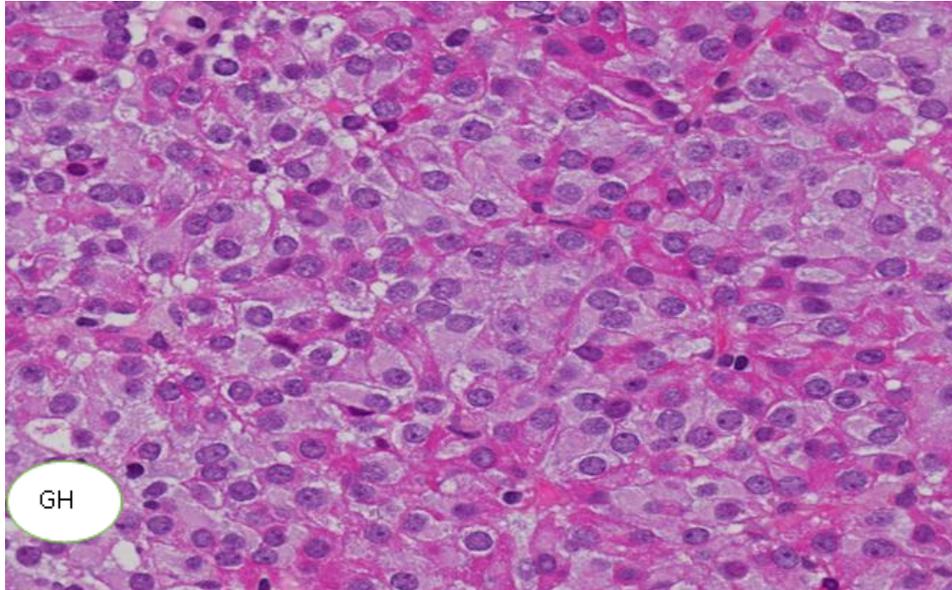


Figure 69: Histologie d'adénome à cellules chromophobes à noyau excentré (cytoplasme peu granuleux souvent à GH). Coloration hématoxyline-Eosine .(GX 200).

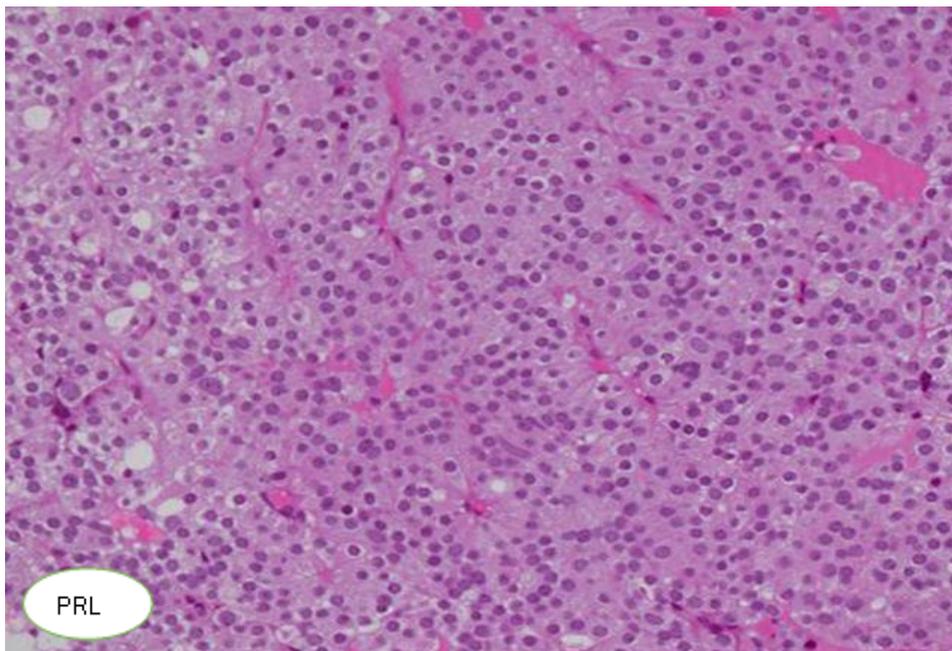


Figure70: Histologie d'adénome à cellules acidophiles (cytoplasme fortement granuleux souvent à PRL). Coloration a l'hématoxyline-Eosine (GX 200).

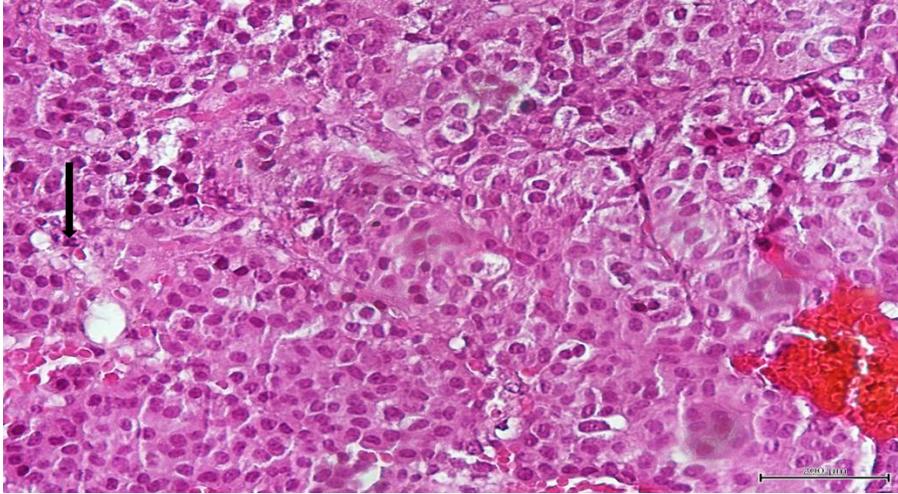


Figure71 : Histologie d'adénome hypophysaire coloration a l'hématoxyline-Eosine, Présence d'une mitose (flèche) (GX400).

Mitoses : Le comptage des mitoses est effectué sur les coupes traitées avec l'anticorps. anti-Mib1. Le nombre de mitoses est donné pour 10 champs.

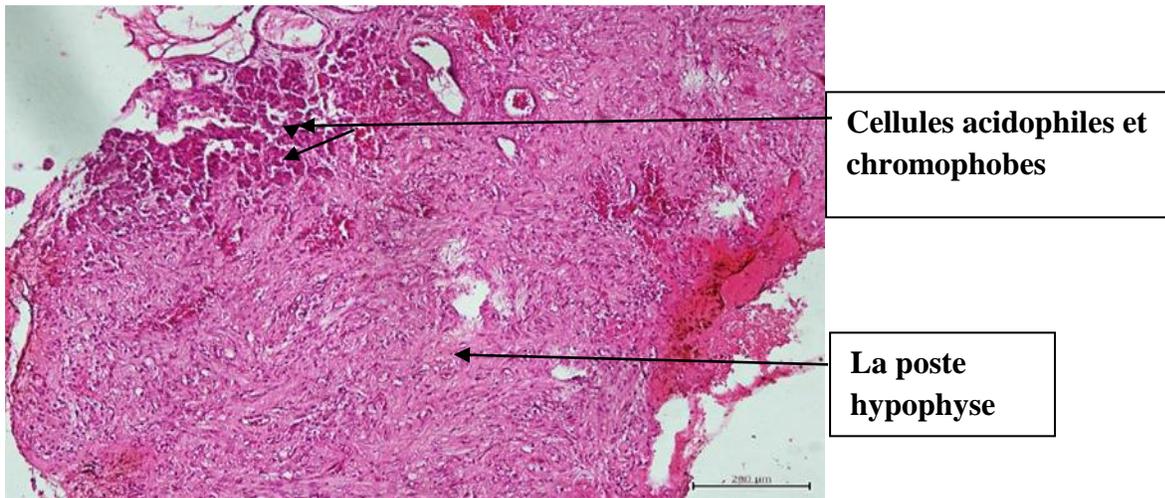


Figure72: Histologie d'adénome hypophysaire typique à cellules acidophiles et chromophobes envahissant la post hypophyse , coloration a l'hématoxyline-Eosine (GX40).

IV.2.2 Examen immunohistochimie (H.I.C) pour les adénomes hypophysaires sécrétant :

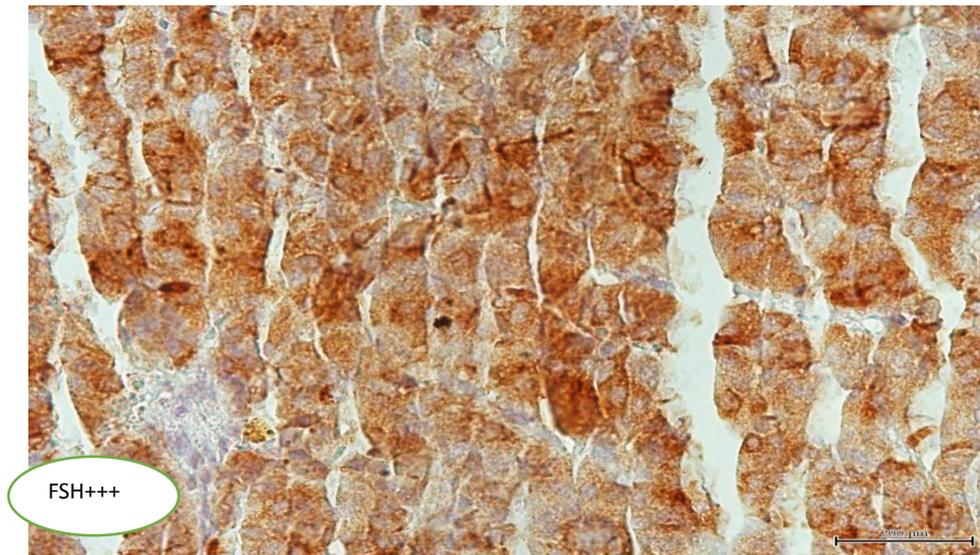


Figure73 : Identification par réaction immunohistochimique, avec un anticorps anti-FSH : adénome hypophysaire atypique gonadotrope sécrétant la FSH en immunohistochimie : (positivité cytoplasmique intense et diffuse).

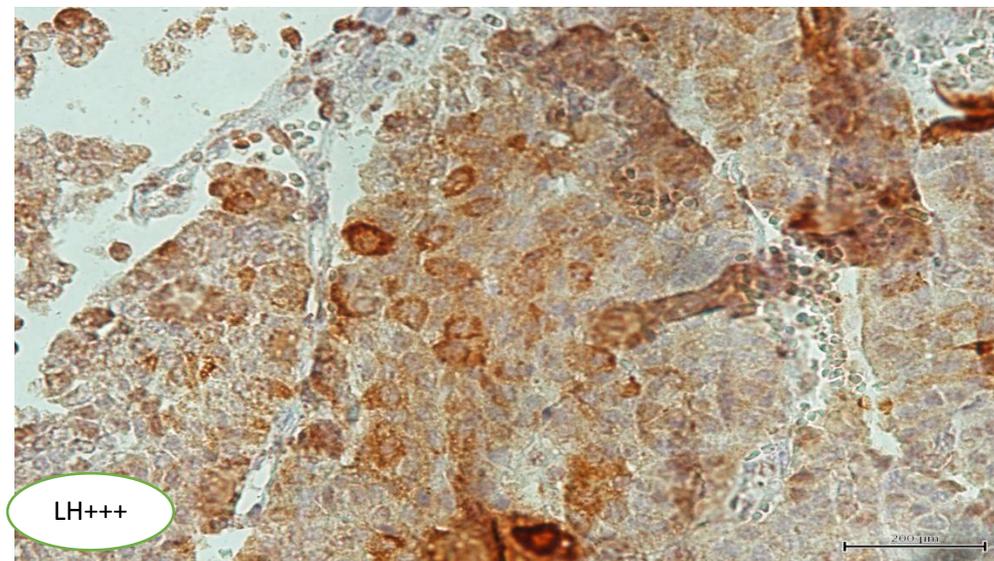


Figure74 :Identification par réaction immunohistochimique, avec un anticorps anti-LH.: Positivité cytoplasmique diffuse à l'anticorps anti LH en immunohistochimie .

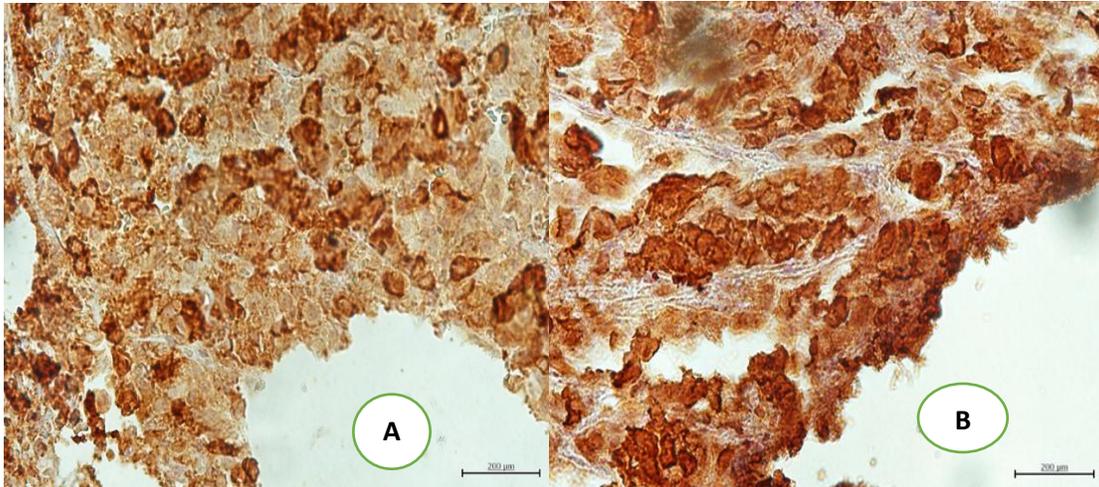


Figure75: Identification par réaction immunohistochimique, avec les anticorps. A : anti-GH et B : anti-PRL. Adénome hypophysaire typique sécrétant la GH et PRL en immunohistochimie (adénome somato-mamotrope).

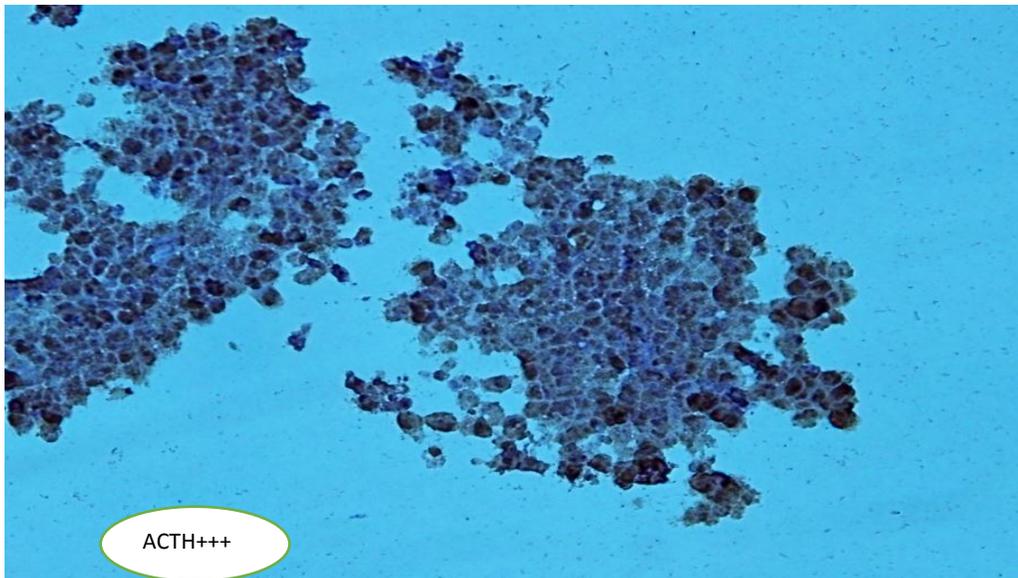


Figure76: Immunomarquage positive par réaction avec un anticorps anti-ACTH. Adénome hypophysaire corticotrope sécrétant l'ACTH, marquage diffus et intense.

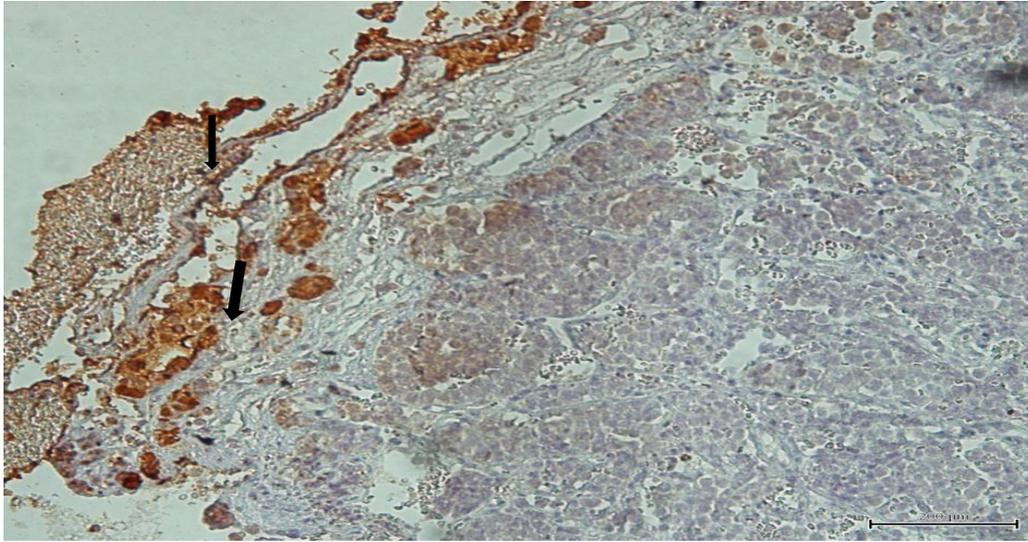


Figure77 : Identification par réaction immunohistochimique, Les anti corps anti GH,ACTH, PRL, TSH négatives en immunohistochimie. Flèches : (témoin interne ici représenté par le reste du parenchyme hypophysaire positif).

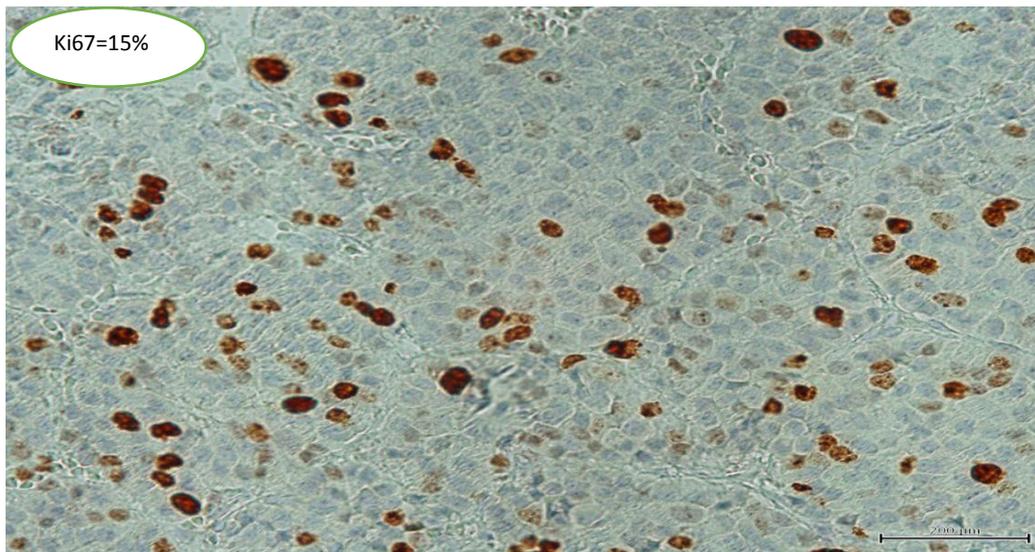


Figure78 : Histologie d'un adénome gonadotrope, après marquage avec anticorps anti-KI67, adénome hypophysaire atypique : immunohistochimie Ki67 à 15%.

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 l'anticorps anti KI67 détermine l'activité proliférative de l'adénome par le

dénombrement des mitoses (métaphase), car la protéine KI67 désigne les cellules engagées dans le cycle cellulaire.

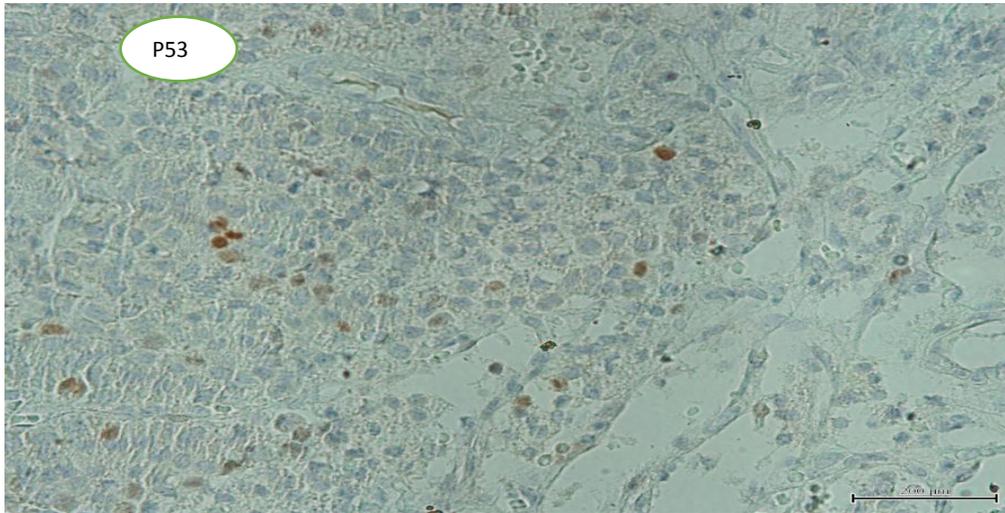


Figure 79 : Histologie d'un adénome somatotrope après marquage avec anticorps anti-P53. Adénome hypophysaire atypique : P53 positive, objectif (GX40).

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.

IV.3- Examen l'hématoxyline-Eosine de la poste hypophyse et de la poche de Rathke :

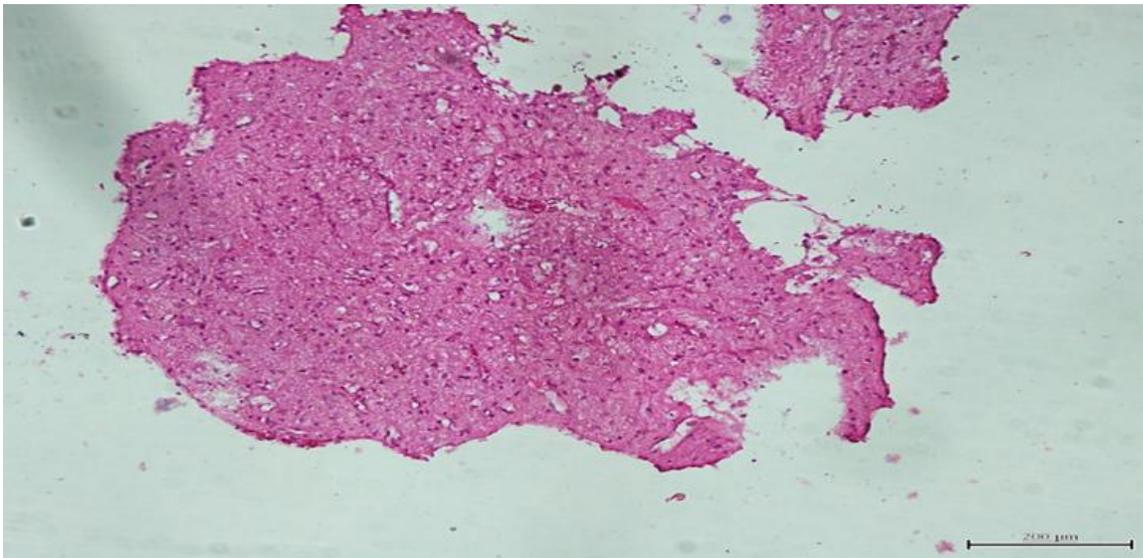


Figure 80 : Histologie de la poste hypophyse de la glande hypophysaire après coloration à l'hématoxyline éosine (GX200).

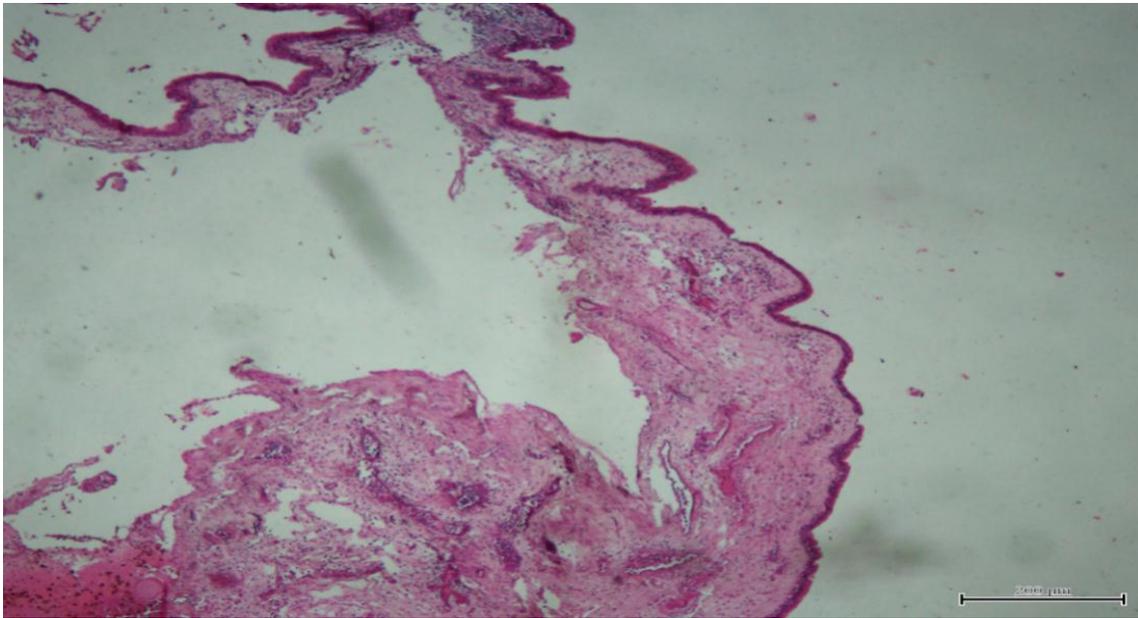


Figure81: Histologie du kyste de la poche de Rathke, apres coloration a l'hémathoxyline-Eosine (GX40).

Conclusion

Notre étude rétrospective et prospective portant sur l'impact des adénomes hypophysaires sur la fertilité chez 55 patients des deux sexes féminins et masculins, ayants différents types d'adénomes hypophysaires sécrétants :

- La tranche d'âge la plus touchée se trouve entre 40 et 49 ans avec un taux de 32%, avec une prédominance des patients de sexe masculin dans les différents types d'adénome hypophysaires, à l'exception des prolactinome.

- 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 un adénome hypophysaires sécrétants, l'aménorrhée est le signe le plus fréquent (35%), indépendamment du type de sécrétion, alors que pour les patients hommes, les signes les plus observés sont (28%) troubles érectiles et (30%) baisse de libido. L'hypopituitarisme et l'hypogonadisme sont plus marquées chez les patients atteints un adénome géant (40% chacun) indépendamment du sexe et du type d'adénome. Ces signes étant déjà rapporté dans la bibliographie, ils montrent de leur présence dans notre série l'incapacité de ces patients à procréer.

- Nous nous sommes intéressés aux techniques biologiques et anatomopathologiques, outils permettant de préciser le type d'adénome avec une prédominance des prolactinome à 28%, 23% adénomes somatotropes, 21% adénome mixte, adénome gonadotrope, adénome corticotrope 13% pour chacun et 2% adénome thyroïdienne.

- Les taux hormonaux gonadiques (œstradiol et testostérone) et gonadotrophiques, (FSH et LH) sont en majorité en dessous des normes requises, dans la plupart des adénomes hypophysaires indépendamment du sexe et de la taille des tumeurs, à l'exception dans cas rares de patients de sexe masculin ayant des adénomes gonadotrope qui se trouve légèrement élevée.

- L'étude de corrélation chez les patients atteints de prolactinome nous a permis de confirmer les résultats par rapport aux paramètres hormonaux, en donnant ainsi un tableau général des perturbations hormonales induite par la présence de la tumeur.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

- Malgré le diagnostic tardif et la fréquence élevée des adénomes de grade évolué, nous avons pu obtenir des résultats honorables rejoignant les résultats retrouvés dans la littérature. L'intervention chirurgicale a permis de rétablir les taux hormonaux à des niveaux acceptables, permettant de revenir à l'état plus ou moins fertile. Il constitue le moyen le plus rapide pour réduire les taux hormonaux selon le type d'adénome (prolactine, ACTH, GH, FSH-LH et TSH).

- La technique immunohistochimique nous a permis d'identifier la présence des adénomes hypophysaires fonctionnels avec une prolifération cellulaire de nature endocrine et un marquage cytoplasmique positive à les anti corps anti-FSH, anti-LH, anti-GH-PRL, anti-ACTH. Enfin, un index de Ki-67 supérieur à 3% et un nombre de mitose supérieur à 2 pour 10 champs au grossissement 40, sont des marqueurs d'invasion, de non guérison et de récurrence.

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

En perspective, il nous semble intéressant de rechercher systématiquement l'infertilité chez les personnes avec taille tumorale élevée et hypersécrétion majeure. Aussi, l'utilisation de l'IRM à 3 Tesla pour un meilleur rapport du signal sur bruit et donc une meilleure résolution spatiale et globalement une image de qualité supérieure, permet la mise en évidence, cependant encore inconstante, de la paroi médiale du sinus caverneux. Pour une meilleure corrélation entre le risque des adénomes hypophysaires et ces complications, et pour la prise en charge rapide, 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 de nouvelles techniques telles que la RT-PCR quantitative afin de mettre en évidence l'expression génique d'éventuels autres marqueurs tumoraux.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références

- **A Warnet 1 , M Duet 2, D Seret 3, P Chanson 1 , E Lajeunie 2, D Roche 2, J Mikol 3**
Service de médecine interne (Pr Lubetzki), 2 Laboratoire de radio-immunologie (Dr Guerin), 3
Service d'anatomie pathologique (Pr Galian), Université Paris VII et hôpital Lariboisière, 2, rue
Ambroise-Paré 75475 Paris Cedex 10, France *Immunoanal Biol Spéc* (1990) 22, 29-34.
- **ASA S. and EZZAT S., (1998).** The Cytogenesis and Pathogenesis of Pituitary Adenomas .
Endocrine Reviews, 19 (6): 798-827.
- **ASA S. L. EZZAT S., (2002).** The pathogenesis of pituitary tumors. *Nature Reviews Cancer*
836-849
- **Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD.**
Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996;17:610-38.
- **Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML,** et al. The prevalence of
pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; 101:613–9 [Review].].
- **Beckers B , and RANDALL RV. (1986).** Pathology of invasive pituitary tumours with special
reference to functional classification. *J. Neurosurgery.*, 65:733-744.
- **Beckers B , and DONCKIER J.E. (2001).** Practical Classification of Prolactinomas for
Clinical Use. *J. Clin. Endocrinol. & Metabol.*, 86 (4):1838
- **Bernard M. Karnath, MD Olugbenga Babatunde Ojo, MD, 2008**
- **Buchfelder M. Thyrotroph pituitary adenomas. Endocrinologist 2002;12:117-25.-**
CASTENNETTI F, BRUE T adénomes hypophysaires. (EMC, Esivier masson SAS, paris)
- **Brue et Castinetti orphaned journal rare diseases .2016.11:135.Doi10.1186/s13023-016-**
0516-x.
- **Casanueva FF, Molitch ME, Shelechette JA, et al** the pituitary society for the diagnosis 2006-
65-265-73

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D.** Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997; 40:225-36..
- **COLAO A., LOCHE S., CAPPA M., DI SARNO A., LANDI M.L., SARNACCHIARO F., FACCIOLLI G. and LOMBARDI G.** 1998. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long term follow up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83 :2777-2780
- **Cooper O, Melmed S.** Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: the silent tumors est *Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 August; 26(4): 447–460.
- **Chanson P, Petrossians P,** les adénomes hypophysaires non fonctionnels, Paris John libbey Eurotext 1998
- **Chanson P., Brochier S., Salenave S.** Adénomes hypophysaires gonadotropes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-023-B-10, 2006.
- **Charrara .O, S. Nathanson, B. Pangon, F. Stambouli, M. Bellaïche, P. Foucaud (2007)** What are the markers of aggressiveness in prolactinomas ? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics. *Eur. Endocrinol.*, **156** :143-153.
- **DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Charis E.** In: Tumours of endocrine organs: tumours of the pituitary, WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2004. p. 10-40..
- **Demura A, DELGRANGE E. and DONCKIER J.E. (2001).** Practical Classification of Prolactinomas for Clinical Use. *J. Clini. Endocrinol. & Metabol.*, 86 (4):1838
- **Duntze, J., et al.,** Rhinorrhée cérébrospinale après chirurgie hypophysaire endoscopique trans-sphénoïdale : réflexions après 337 patients. *Neurochirurgie* (2012)
- **Djerassi A, Coutifaris C, West VA, Asa SL, Kapoor SC, Pavlou SN, Snyder PJ.** Gonadotroph adenoma in a premenopausal woman secreting follicle-stimulating hormone and causing ovarian stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:591-4
- **I. Fatfouta*, J. Delotte, O. Mialon, V. Isnard, A. Bongain** Service de gynécologie-obstétrique-reproduction et de médecine foetale, centre hospitalo-universitaire, hôpital de l'Archet-2, BP 3079, route de Saint-Antoine-de-Ginestière, 06202 Nice cedex 3, France

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **F. Hadjkacem (Dr) *, M. Akrouit (Dr) , N. Rekik (Pr) , N. Lassoued (Dr) ,M. Abid (Pr)** Service d'endocrinologie doi.org/10.1016/j.ando.2015.07.282
- **FX. Roux ,F.NATAF, P.PAGE , B.DEVAUX, F,BRAMI**, le point sur la place de la chirurgie dans le traitement des adénomes, 2002 édition scientifiques et medicale ELSIVIER SAS.
- **Roux FX, Brami F et Page P.** Adénomes hypophysaires. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17- 260-A-10, 2003, 12 p.
- **Gaillard**, Ichnotaxonomy and ichnospecies comptes Rendus Palevol Volume 10, numéro 2-3pages 209-218. (2011).
- **Gaillard, K. Anib** aspects neurochirurgicaux des adénomes hypophysaires. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2010:1-19 [Article 10-023-F-10].
- **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
- **Girard N,Mugnier M,Dufour H,Trouillas J,Brue T,Raybaud C et al.** Magnetic resonance imaging findings in Cushing's disease. Int J Neuroradiol 1997 ; 3 : 319-326
- **H. Latrecha,, A. Rousseaua, E. Le Maroisa, L. Billaudb, X. Bertagnab, S. Azzoug, M. - L. Raffin-Sansona** Communication brève Présentation et pronostic des adénomes thyroïdiques : La Revue de médecine interne 31 (2010)
- **Harman .P , P. Tran Ba Huy , J.-F. Papon, (2009) ,** Annales Françaises d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale Volume 126, numéro 2 pages 82-93 (avril 2009)
- **HermanT , Verhelst J., Abs R., Maiter D., Van den Bruel A., Vandeweghe M., Velkeniers B., et al. (1999).** Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients *J Clin Endocrinol Metab*; 84 : 2518-2522
- **Heseltine D, White MC, Kendall-Taylor P, de Kretser DM, Kelly W.** Testicular enlargement and elevated serum inhibin concentrations occur in patients with pituitary macroadenomas secreting follicle-stimulating hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:411-23.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Herrmann D.W., HAKIM F., BILLER B.M., DE LA MONTE S., ZERVAS N.T. and KLIBANSKI A. (2003). Significance of proliferating cell nuclear antigen index in predicting pituitary adenoma recurrence. *J. Neurosurg.* , **78**: 753-761.
- KREUTZER J., BUSLEI R., WALLASCHFSKI H., HOFMANN B., NIMSKY C., FAHLBUSCH R. and BUCHFELDER M. (2008). Operative treatment of prolactinomas : indications and results in a current consecutive series of 212patients. *Eur. J. Endocrinol.*, 158
- KUJAS M. (2007). Histologie et cytology des adénomes hypophysaire. *Encycl. Med. Chir.*, 10-017-C-10:1-17.
- Laurence Guignat,Guillaume Assie, Xavier Bertagna , Jerome Bertherat Centre de reference des maladies rares de la surenale ,service des maladies endocriniennes et metaboliques,Hopital cochin,F-75014paris France presse med 2009 ;38 :125-132 .-
- Léger JM, Caudie C , Petiot P, (2010). peripheral neuropathy associated with IGM monoclonal gamopathy 2010 ; 21 :55-62
- Lindsay Jr,jhonklassj,oldfail E/M,et al Cushing syndrome during pregnancy personal experience and review of the literature j clin EndocrinolMetaal 2005,90-3077-83
- M. Messerera,b,c,i, D. Bervini a,b,c, J. Dubourga,b,c, G. Raverota,b,c, M.Berhoumaa,b,c, M. Levivier a,b,c, R. Daniela,b,c, E. Jouanneaua,b,c serie de 853(2001-2011) a Service de neurochirurgie, hôpital neurologique Pierre-Wertheimer,hospices Civils de Lyon, Lyon, France b
- MELMED S. and KLEINBERG D. (2002). Anterior Pituitary. In Williams Textbook of Endocrinology , Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S., Williams R.H., Wilson J.D. , Foster D.W., eds, Saunders Philadelphia , p :177-279
- MELMED S.. 2004 World Health Organization Classification of pituitary tumors What is new?.*Acta. Neuropathol.*, 111 (1):78-79.
- Meschede .B , GROSSMAN A. (2007).Treatment of advanced neuroendocrine tumors with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocrine-Related Cancer*, **12**:683-699.
- MOLITCH M.E., WOLPERT S.M., GOLDMAN J.A. and WOOD J.B. (1984). Size,shape,and appearance of the normal femelle pituitary gland. *Am. J. Roentgenol.*, **143** :377-381.
- N. Meziani ,Sevice d'Endocrinologie CHU Bab el Oued, Alger, Algérie.2006),

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **N. Rekik(1), F. Ben Mrad(1), K. Ben Mahfoud(2),E. Chakroun(1), C. Bouchhima(1), M. Abid(1)** LES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES.À PROPOS DE 131 CAS 1) Service d'Endocrinologie CHU Hédi Chaker Sfax, Tunisie. (2) Service de radiologie CHU Habib Bourguiba Sfax, Tunisie. Vol 67, N° 5 - octobre 2006.

- **N. Soumeya Fedala [1], F. Chentli [1], F. Hamsas [1], A. El Mahdi Haddam [2], R. Baba Ahmed [3][1]** Service Endocrinologie CHU Bab el Oued Alger, Algérie.[2] Service Endocrinologie Hôpital de Bologhine, Alger, Algérie.[3] Service Anapath CHU Bab El Oued Alger, Algérie.

- **Niveiro M, Aranda FI, Payá A, Boix E, Peiró G, Picó A.** Oncocytic transformation in pituitary adenomas: immunohistochemical analyses of 65 cases. Arch Pathol Lab Med 2004;128:776-80.

- **Olivier Chabre,2014 CHU de Grenoble, Hôpital Nord,** Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, BP 217 38043 Grenoble cedex 9, France. Presse Med. 2014; 43: 376–392.

- **P.CHANSON Acromegalie,** EMC (ElsivierSAS, paris), endocrinologie, nutrition.238Philippe Caron, Service d'endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition,Pôle cardiovasculaire et métabolique, CHU Larrey, 24 chemin de Pouvourville,F-31059 Toulouse Cedex 9, France.10.1016/j.lpm.2008.10.001.

- **Perraudin A, Drolet G, Dumont EC, Gosselin I, Kinkead R, Laforest S, Trottier JF (2003).** Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **25**: 729-74

- **Philippe Caron** Service d'endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, Pôle cardiovasculaire et métabolique, CHU Larrey Adénomes hypophysaires non fonctionnels et gonadotropes 20087.

- **Roux FX, Brami F** et Page P. Adénomes hypophysaires. Encycl Méd Chir (EditionsScientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-260-A-10, 2003, 12 p.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **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
- **Salinave S, Gatta B, Pecheur S et al** adenocorticotroping microsecreting adenomas 200489-333-71-6.
- **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.
- **Sauder.P, F, Baud., 2007.** Facteurs pronostiques des intoxications aiguës par inhibiteurs calciques *Journal Europeen des urgences* vol20 N1S pp130.
- **S. Kassis et al. / Neurochirurgie 55 (2009) 607–615,** Endoscopy versus microsurgery: Results in a consecutive series of nonfunctioning pituitary adenomas
- **Szekely B., Liu N., Dupuy M., Gaillard S., Fischler M.** Anesthésie-réanimation en chirurgie de l’hypophyse. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation*,36-614-A-10, 2007
- **Tabarin A. La maladie de Cushing. Paris : John Libbey Eurotext, 2000**
- **Tabarin A, Laurent F, Catargi B, Olivier-Puel F, Lescene R, Berge J et al.** Comparative evaluation of conventional and dynamic magnetic resonance imaging of the pituitary gland for the diagnosis of Cushing’s disease. *Clin Endocrinol* 1998 ; 49 : 293-300
- **Thierry Brue on behalf of all ACROSTUDY Investigators 2009.**
- **TROUILLAS J. et GIROD C. (1994).** Adénome hypophysaire : Histologie et cytologie , *Encycl. Med. Chir.*; 10-023-A-10:1-14.
- **TROUILLAS J., DANIEL L., GUIRARD MP., TONG S., GOUVERNET J., JOUANNEAU E., JAN M., PERRIN G., FISCHER G., TABARIN A., ROUGON G. and FIGARELLA-BRANGER D. (2003).** Polysialylated neural cell adhesion molecules expressed in human pituitary and related to extrasellar invasion. *J. Neurosurg.* , 98: 1084-1093.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **TROUILLAS J., CATALA M. et GIROD C. (2007).** Anatomie et histology de l'hypophyse humaine, Encycl. Med. Chir.; 10-017-B-10:1-16.
- **TROUILLAS J. et AUGER C. (2007).** Immunocytochimie des glandes endocrines
Traité d'endocrinologie, Chanson P. et Young J., Flammarion, 10:79-84.
- **Trouillas J., Labat- Moleur F., Sturm N., Kujas M., Heymann M.F., Figarella- Branger D., et al. (2008).** Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case- control study in a series of 77 patients versus 2509 non- MEN1 patients Am J Surg Pathol ; 32 : 534-543
- **Trouillas J., Roy P., Sturm N., Dantony E., Cortet- Rudelli C., Viennet G., et al. (2013).** A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case- control study of 410 patients with 8 years post- operative follow- up Acta Neuropathol ; 126 : 123-135
- Turek A. BILLER B.M., (2012).** Gynécologie Obstétrique & Fertilité Volume 40, numéro 12 pages 787-796
- Yong .V, Bevan J.S. (2013).** Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly J Clin Endocrinol Metab; 90 (3) : 1856-1863

Annexes



Photo1: Tube EDTA



Photos2 :Tube sec



Photo 3: Les réactifs



Photo 4: Appareil de dosage IMMULITE 1000



Photo 5: Appareil de circulation Leica ASP 6025



Photo 6: Appareil de d'enrobage SLEE



Photo 7 : Microtome SLEE



Photo 8: Bain marie



Photo 9: Etuve



Photo 10 : Automate de coloration Leica



Photo 11: Chambre humide



Photo12 : Lame silanisee pour IHC

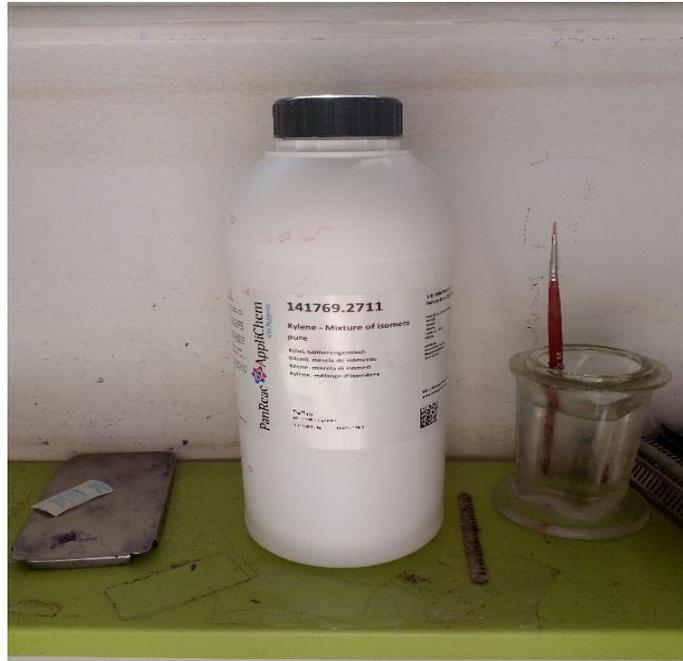


Photo 13 : Xylène



Photo14: Eukit et Porte lames

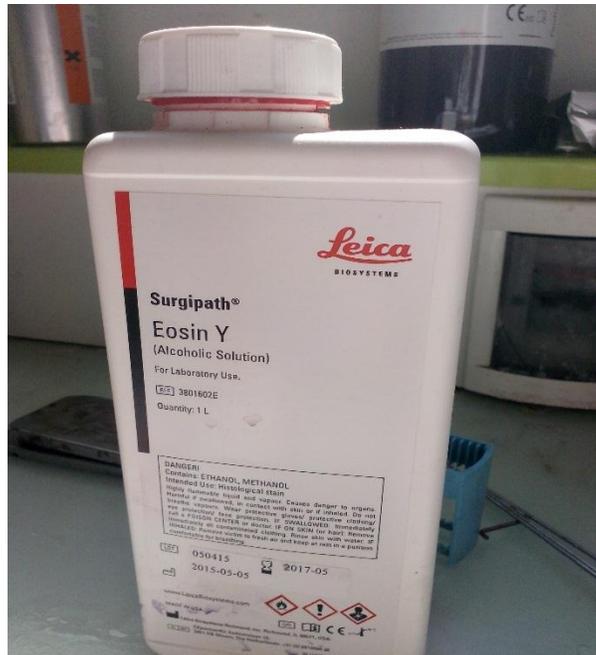


Photo 15 : Eosine Y



Photo16: Montage

ANNEXES

Tableau VIII : 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
	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

Tableau IX Prospectus d'hormone LH

Référence catalogue	LKLH1 (100 test) LKLH5 (500 test)
Code produit	LH
Code couleur	Rouge

ANNEXES

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	<p>-Tests unitaires LH (LLH1) : Avec code barre, chaque unité-test contient un bille revêtue d'anticorps monoclonal murin anti-LH.</p> <p>-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.</p>
valeurs normales	<p>Femme : phase folliculaire : 1-11,6 MU/ml</p> <p>Phase lutéale <: 0,7-14,7 MU/ml</p> <p>Ménopause : 11- 40MU/ml</p> <p>Homme : 0,8-7,6 MU/ml</p>

Tableau X : Prospectus d'œstradiol

Référence catalogue	LKE21 (100 tests), LKE25 (500 tests)
Code produit	E2
Code couleur	Rose foncé

ANNEXES

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	<p>Test unitaire OEstradiol (LE21) :</p> <p>Chaque unité à code-barres contient une bille revêtue d'un anticorps polyclonal de lapin anti-oestradiol.</p> <p>-Cartouche-réactif OEstradiol (LE22) :</p> <p>Code-barres. 7,5ml de phosphatase alcaline (provenant des intestins de veau) conjuguée à de l'oestradiol dans un tampon, avec conservateur.</p>

Tableau XII : prospectus de Testosterone

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	<p>Cartouche de billes testostérone total (LTW11)</p> <p>Avec code-barres. 200 billes revêtues d'un anticorps polyclonal de lapin anti-testostérone.</p> <p>-Cartouche à réactif testostérone Totale</p>

ANNEXES

	(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

Tableau XIII: Répartition des patients présentant un adénome hypophysaire sécrétants selon les années.

ANNEE	Nombre de cas	Pourcentage
[2014-2015]	26	44,90%
[2015-2016]	19	36,73%
[2016-2017]	10	18,37%
Totale	55	100%

TableauXIV: Répartition des adenomes hypophysaires selon les tranche d'age .

Tranche d'age	Nombre	Pourcentage
[10-20 ans[1	2%
[20-30 ans[11	21%
[30-40 ans[11	21%
[40-50 ans[17	32%
[50-60 ans [13	24%
Total	55	100%

Tableau XV: Répartition de différents types d'adenome hypophysaires selon le sexe

Sexe	Adenomes secretant Total					
	Somatotrope	prolactinome	Corticotrope	Gonadotrope	Thyriotrope	Mixte
Femme	25%	67%	57%	43%	0%	36%
Homme	75%	33%	43%	57%	100%	64%

ANNEXES

Tableau XVI: Signe clinique des hommes atteints un adénome hypophysaire

les signe cliniques d'infertilité chez l'homme	Nombre	Pourcentage
Baisse de libido	22	31%
Gynécomastie	2	3%
Diminution de la pilosité	17	24%
Volume testiculaire (bas)	8	11%
Volume testiculaire (Haut)	2	3%
Impuissance	19	27%
Totale	70	100%

Tableau XVII: Répartitions des adénomes hypophysaires selon le type de sécrétion

	Adénomes sécrétant total						Totale
	ACTH	Prolactine	GH	FSH/LH	TSH	Polysécrétar	
Effectifs	8	15	12	8	1	11	55
Pourcentage	14,54%	27,27%	21,81%	14,54%	1,81%	20%	100%

Tableau XIX: Taux des hormones avant et après chirurgie chez les femmes atteintes de prolactinome

Femme		Prolactine (ng/ml)	GH(ng/ml)	IGF-1(ng/ml)	FSH (mUI/n)	LH(mUI/mL)	Oeutraladiol(p)	Acth(pg/ml)	cortisol(nmo)	Tsh(mui/ml)	Ft4(pmol/l)
Avant intervention	Moyenne	223,5	16,56	204,43	2,6	4,4	36,8	29,33	150	2,22	13,28
	Ecart type	339,72	3,78	108,01	2,92	5,53	91,62	26,49	259,47	1,86	6,11
Après intervention	Moyenne	13,57	2,02	225,06	6	6,43	56,11	17,93	90	1,88	13,77
	Ecart type	10,15	2,06	99,95	3,32	3,81	39,67	17,51	125,89	1,42	2,66

Tableau XX :Taux des hormones avant et après chirurgie chez les patientes atteinte la maladie de cushing

ANNEXES

Femme		Acth(pg/ml)	cortisol(nmo)	PRL (ng/ml)	GH(ng/ml)	IGF- 1(ng/ml)	FSH(mUI/m	LH(mUI/mL	Oeustradiol(Tsh(mui/ml)	Ft4(pmol/l)
Avant interv	Moyenne	233,03	874,61	19,82	1,04	285,2	2,08	4,27	9,25	0,73	9,75
	Ecart type	374,34	611,98	10,7	1,35	264,89	2,22	8,12	6,65	0,78	2,85
Après interv	Moyenne	50,13	345,23	2,81	2,15	234	10,26	9,22	148,52	1,33	13,74
	Ecart type	27,17	216,66	3,4	2,31	184,47	3,96	3,25	80,2	0,71	12,27

Tableau XXI : Taux des hormones avant et après chirurgie chez les patientes atteintes un adénome gonadotrope.

Femme		FSH (mUI/mL)	LH(mUI/mL)	Prolactine (ng/ml)	GH(ng/ml)	IGF- 1(ng/ml)	Oeustradiol(pg/ml)	Acth(pg/ml)	cortisol(nmol/l)	Tsh(mui/ml)	Ft4(pmol/l)
Avant interv	Moyenne	18,39	5,82	2,69	1,35	121,39	14,74	9,85	76,01	1,74	11,16
	Ecart type	10,67	6,08	5,17	1,02	80,25	8,11	6,04	78,59	0,87	1,40
Après interv	Moyenne	9,46	8,23	5,61	0,89	176,30	72,95	19,61	92,04	2,75	13,43
	Ecart type	5,86	5,14	3,72	0,71	78,09	83,06	14,88	95,44	1,45	2,21

Tableau XXII : Répartition des patients selon la récurrence.

Adénomes sécrétant totale	Récidivée	Non récidivée	Totale
Prolactinome	4	9	15
Acromégalie	3	6	12
SD Cushing	4	4	8
Adénome Gonadotrope	2	6	8
Adénome Thyrotrope	0	1	1
Adénomes polysecretant (Mixte)	6	5	11
Totale	19	30	55