

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Saad Dahleb Blida 1



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

Mémoire de Fin d'Etude

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

en : Sciences Biologiques

Option : Reproduction animale

Thème

Etude rétrospective et prospective des prolactinomes et leur impact sur la fertilité chez les patientes suivis au niveau de l'Hôpital « Mohamed Lamine DEBAGHINE » de Bab El-Oued.

Soutenance prévu le 03 Juillet 2017

Présenté par :

ALI CHERIF Aicha

ACHEROUF KEBIR Sihem

Devant le Jury :

<i>Mlle ZATRA Y.</i>	<i>Maître assistante A</i>	<i>U.S.D. Blida 1</i>	<i>Présidente</i>
<i>Mme DJAZOULI F/Z.</i>	<i>Maître de conférences A</i>	<i>U.S.D. Blida 1</i>	<i>Examinatrice</i>
<i>Mlle SAYAD M.</i>	<i>Maître de conférences B</i>	<i>U.S.D. Blida 1</i>	<i>Promotrice</i>

Promotion 2015-2016

REMERCIEMENTS

Nous voulons exprimer par ces quelques lignes de remerciements notre gratitude envers tous ceux en qui par leur présence, leur soutien, leur disponibilité et leurs conseils, nous avons eu le courage d'accomplir ce projet.

Nous commençons par remercier Melle **SAYAD M.**, Maître de Conférences au Département de Biologie des Populations et des Organismes de la Faculté SNV de l'Université de Blida 1, qui nous a fait l'honneur d'être notre promotrice.

Nous tenons à remercier **Mme ZATRA Y.**, Maître Assistante A à l'université Blida 1, pour avoir accepté de présider ce jury et de juger notre travail.

Nous exprimons toute notre gratitude à **Mme DJAZOULI F.Z.**, Maître de Conférence A à l'université Blida 1, pour avoir accepté de juger ce travail et faire partie de ce jury en qualité d'examinatrice.

Nous remercions également Docteur **RAZOUGUE** du service d'endocrinologie à l'hôpital de Beb El Oued. Pour l'intérêt qu'il a porté à notre travail, pour sa disponibilité, ces conseils et son aide précieuse. Veuillez trouver ici l'expression de notre immense gratitude.

Nos remerciements s'adressent aussi au chef du laboratoire d'anatomo-pathologie de l'hôpital Frantz-Fanons de Blida, Professeur **WAHYOUNE**, pour son soutien et ses orientations au cours de notre stage pratique.

Nous adressons nos remerciements à toute l'équipe du laboratoire de biochimie qui nous ont aidés dans notre travail.

Nous exprimons notre gratitude à Mr **Bessaad A.**, pour la confiance dont il a fait preuve, mais surtout d'avoir accepté un jour de nous donner une chance pour nous mettre sur les rails, votre patience au jour le jour et votre pédagogie.

Enfin, nous ne pouvons clore ce mémoire sans exprimer notre gratitude à tous les enseignants de la faculté S.N.V de l'Université de BLIDA1 pour leur dévouement et leur assistance tout au long de nos études universitaires.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à mes chères parents, mes sœurs, mes frères, mon fiancé, mes amis pour leur aide et leur soutien moral et tout personne ayant contribué à sa réalisation.

SIHEM

A mes parents, pour leur soutien et leur aide précieuse tout au long de mon cursus, et pour leur affection tout au long de ma vie.

A mes proches qui ont participé, par leur patience, leur accueil chaleureux, leur aide logistique et leur soutien moral à l'élaboration de ce travail.

A mes amies, pour leur aide et leur soutien moral.

AICHA

Résumé

Notre étude portant sur l'impact des prolactinomes sur la fertilité chez 40 patientes algériennes suivies au niveau du service d'endocrinologie de l'Hôpital « Mohamed Lamine DEBAGHINE » de Bab-El Oued, notre travail comporte deux parties visant en premier lieu à faire une étude rétrospective sur 15 ans et prospective des adénomes hypophysaires. L'étude a pour objectif d'évaluer les facteurs pronostiques et en déterminant les critères de mauvais pronostic par l'analyse des paramètres: âge, dosage hormonal (**LH**, **FSH**, **E2** et **PRL**), volume tumoral. Au second lieu, nous avons entrepris une étude histologique sur prélèvement d'adénome hypophysaire afin de reconnaître les caractéristique histologique des prolactinome et confirmant ainsi leur type cellulaire.

L'étude rétrospective a montré que les signes d'infertilité sont observés chez les femmes avec prédominance d'Aménorrhée, céphalée et galactorrhée (78% et 60% et 58% respectivement). Le volume tumoral est majoritairement représenté par des macroadénomes (70%) chez la plus part des patientes. Par contre, nous avons retrouvé des micro-prolactinomes avec une fréquence relative de 30%. Il existe une forte corrélation positive entre le volume tumoral et la récurrence ($r=1$). Le taux très élevé de PRL altérer le fonctionnement de l'axe gonadique provoquant ainsi une diminution des taux plasmatiques des hormones LH et FSH avant traitement médicale, ce qui est fortement corrélé avec le volume tumoral ($r=-0,311$, $r=-0,212$) respectivement. Nous constatons alors une forte corrélation entre le rétablissement de la prolactinémie après traitement et le volume tumoral ($r= 0,14$). L'étude anatomo-pathologique nous a permis d'identifier la présence d'adénome à prolactine avec un marquage positive de la PRL.

En conclusion, les adénomes à prolactine, bien que bénins, peuvent envahir les structures avoisinantes. Les paramètres permettant de prédire l'évolution de ces tumeurs donnent des résultats controversés.

Mots clés : Prolactinome, infertilité, facteurs pronostiques, LH, FSH, E2, PRL, récurrence, volume tumoral, l'axe gonadique, étude anatomo-pathologique.

Abstract

Our study on impact of prolactinomas on fertility in 40 Algerian patients followed in the endocrinology department of the Hospital "Mohamed Lamine DEBAGHINE" hospital of Bab-El Oued. Our work consists of two parts aimed primarily at making a retrospective study over 15 years and prospective pituitary adenomas. The objective of the study is to evaluate the prognostic factors and to determine the poor prognostic criteria by analyzing the parameters: age, hormonal assay (LH, FSH, E2 and PRL) , tumor volume. In the second place, we undertook a histological study on the removal of pituitary adenomas to recognize the histological features of prolactinoma and thus confirm their cell type.

The retrospective study showed that infertility was observed in women with predominantly Aménorrhée, headache and galactorrhoea (78% and 60% and 58%, respectively). ($R = 1$), and a very high correlation between tumor volume and recurrence ($r = 1$). ($R = -0.311$, $r = -0.212$) respectively, and a strong correlation was found between the recovery of the hormone LH and FSH before medical treatment, which correlated strongly with the tumor volume. Prolactinemia after treatment and tumor volume since prolactinemia through correlation analysis between these two parameters shows a positive correlation with A correlation coefficient $r = 0.14$. The anatomo-pathological study allowed us to identify the presence of prolactin adenoma with a positive labeling of PRL.

In conclusion, adenomas with prolactin, although benign, can invade neighboring structures and evolve towards metastases. The parameters for predicting the evolution of these tumors give controversial results.

Key words: Prolactinoma, infertility, prognostic factors, LH, FSH, PRL, tumor volume, gonadal axis, anatomo-pathological study.

المخلص

أجرينا دراستنا حول تأثير ورم برولاكتيني على الخصوبة عند 40 مريضة متابعة في قسم الغدد الصماء وجراحة المخ و الأعصاب بالمستشفى الجامعي "محمد لمين دباغين" بباب الوادي. يتكون عملنا من جزأين بالدرجة الأولى إجراء دراسة بأثر رجعي على مدى 15 عاما وأورام الغدة النخامية الهدف من هذه الدراسة هو تقديم العوامل وتحديد معايير الإنذار السيئة من خلال تحليل ما يلي: العمر دراسة التحليل البيولوجي لهرمونات الغدة النخامية (LH، FSH، E2 و PRL) من جهة أخرى دراسة الحالة المرضية لأورام الغدة النخامية للمرضى الذين خضعوا لإزالة الورم وهذا من اجل دراسة البنية النسيجية للورم البرولاكتيني وبالتالي تأكيد نوع الخلايا.

أظهرت الدراسة وجود علامات العقم عند النساء المصابات مع هيمنة إفرازات الثدي، الصداع و انقطاع الطمث (78%). و 60% و 58% على التوالي). حجم الورم البرولاكتيني الكبير هو الغالب عند معظم المرضى بنسبة (70%). من السلبيات ، وجدنا ورم برولاكتيني صغيرة مع التكرار النسبي ب 30%. هناك علاقة طردية إيجابية قوية بين حجم الورم والإنتكاسية (ص = 1). كما أن هناك نسبة عالية جدا من PRL وبالتالي تغيير تشغيل محور الغدد التناسلية مما يسبب انخفاضا في مستويات البلازما من الهرمونات LH و FSH قبل العلاج الطبي مرتبطة ارتباطا قويا مع حجم الورم (ص = -0.311، ص = -0.212 على التوالي) ثم أننا نرى وجود علاقة قوية بين الانتعاش البرولاكتين بعد العلاج وحجم الورم منذ مستويات البرولاكتين من خلال تحليل العلاقة بين هذه المعلمتين تبين وجود علاقة إيجابية مع معامل الارتباط ص = 0.14. سمحت دراسة مرضية لنا لتحديد وجود ورم البرولاكتين مع PRL بمناسبة إيجابي.

وفي الختام، أورام البرولاكتين، على الرغم من أن نسبتها كانت خفيفة، فانه يمكن أن تغزو البنى المجاورة والتحرك نحو ورم خبيث. هناك علامات للتنبؤ تطور هذه الأورام تعطي نتائج مثيرة للجدل.

كلمات البحث: برولاكتيني والعقم ، LH ، FSH ، PRL، تكرار، حجم الورم، محور الغدد التناسلية، ودراسة المرضية.

SOMMAIRE

Introduction	1
Chapitre I : données bibliographiques	
I.1. Généralité sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	3
I.1.1. Anatomie du système hypothalamo-hypophysaire.....	4
I.1.1.1. Innervation de l'axe hypothalamo-hypophysaire	5
I.1.2. La physiologie de l'axe hypothalamo- hypophysaire.....	5
I.1.3. La prolactine.....	7
I .1.3.1- La régulation de la synthèse et la sécrétion de prolactine.....	7
I .1.4. Histologie de l'hypophyse.....	8
I.1.4.1. Histologie de lobe antérieur.....	8
I.1.5. Rôle de l'axe hypothalamo hypophysaire dans la reproduction.....	10
I.1 .6. Pathologie de l'hypophyse.....	11
I.1 .6.1. Les adénomes hypophysaires	11
I.1.6.1.1. Signe clinique de l'adénome hypophysaire.....	12
I.1 .6.1.2 Classification des adénomes hypophysaires.....	13
I.2. La prolactinome.....	14
I.2.1. Les cause hyperprolactinémie.....	14
I.2.2. Les signes cliniques de l'hyperprolactinémie.....	15
I.2.3. Le diagnostic de l'adénome à prolactine.....	16
I.2.3.1 Exploration morphologique.....	16
I.2.3.1.1- Le microadénome.....	16
I.2.3.1.2- Le macroadénome.....	17
I.2.3.2 Exploration biologique.....	18
I.2.3.3 Exploration ophtalmologique.....	19
I.2.4. Fertilité et hyperprolactinémie.....	19

I.2.5. Ses effets sur la grossesse.....	19
I.2.6. La prise en charge thérapeutique.....	20
I.2.6.1.Traitement médicale	20
I.2.6.2 La chirurgie.....	21
I.2.6.3 La radiothérapie.....	22
I.2.6.4-Problème des œstrogènes : contraception et grossesse.....	22
I.2.6.4.1- Les contraceptifs oestrogéniques.....	22
I.2.6.4.2-Prolactinome et désir de grossesse.....	23

Chapitre II : matériel et méthodes

II.1 -Population d'étudiée.....	24
II.1.1- Etude rétrospective.....	24
II.1.2- Etude prospective.....	24
II.2 -Matériels non biologique (voir annexes).....	25
II.3 Méthodes d'études.....	25
II.3.1- Méthodes de dosage hormonal.....	25
II.3.1.1 Prélèvements sanguins.....	25
II.3.1.2- Technique de dosages.....	25
II.3.1.2.1- Dosage de la Prolactine	27
II.3.1.2.2- Dosage de la LH.....	28
II.3.1.2.3- Dosage de la FSH.....	29
II.3.1.2.4-Dosage de l'œstradiol.....	30
II.3.2- Valeurs de référence des hormones étudiées.....	31
II.4- Etude anatomopathologique.....	33
II.4.1- La technique histochimique.....	33
II.4.1.1- Protocole expérimental.....	34

II.4.1.1.1-Fixation.....	34
II.4.1.1.2- La déshydratation.....	34
II.4.1.1.3- L'éclaircissement.....	35
II.4.1.1.4- Imprégnation a la paraffine (Pénétration des pièces par la paraffine....	35
II.4.1.1.5- Confection des blocs de paraffine :(Réinclusion des blocs d'adénomes hypophysaires.....	35
II.4.1.1.6- Confection des coupes.....	35
II.4.1.1.7- Étalement des coupes.....	35
II.4.1.1.8- Coloration.....	36
II.4. 1.1.9- Montage.....	36
II.4.1.1.10- Observation et traitement des images.....	36
II.5- Etude histopathologie	37
II.6- L'étude immunohistochimique(I.H.C).....	37
II.7- Méthodes statistiques utilisées.....	39

Chapitre III : Résultats et discussion

III-Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine.....	40
III.1- Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction des différents paramètres.....	40
III.1.1- En fonction de l'âge de début de maladie.....	40
III.1.2-En fonction des signes apparents.....	41
III.1.3- Selon le volume des tumeurs.....	42
III.1.4- Selon la prolactinémie	42
III.1.5- Selon l'invasion des tumeurs	44
III.1.6- Selon la prolactinémie et le volume tumoral.....	44
III.1.7- Selon le caractère invasif de la tumeur et la prolactinémie.....	45
III.1.8- Selon le volume et invasion et la taille des tumeurs	46
III.1.9- Selon le volume tumoral et récurrence.....	47

III.1.10- Selon le traitement médical.....	48
III.1.11- Selon les cas opérés.....	49
III.2- Les différents dosages hormonaux.....	49
III.2.1. Selon le taux de LH et FSH par rapport au volume.....	49
III.3- Corrélation entre les différents paramètres hormonaux et la taille de l'adénome des adénomes hypophysaire à prolactine.....	51
III .4- Etude anatomopathologique.....	53
III.4.1- Histologie	53
III.4.1.1- Coloration au Tétrachrome de Herlant.....	53
III.4.1.2- Coloration à l'Hémalun-éosine.....	53
III.4.2- Examen immunohistochimie (H.I.C).....	56
Conclusion	59

Annexes

Références bibliographique

LA LISTE DES ABREVIATIONS

Ag: Antigène

Ac: Anticorps

ACTH : corticostimuline

ADH : antidiurétique

BP: Binding protein

CML : cortico-mélano-lipotropes

CRH: corticosurrénales

E2: Œstradiol

FSH: Follicule-Stimulating Hormone

GH: Growth Hormone (hormone de croissance)

GHRH:Growth Hormone Releasing Hormone

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone

HCG :Hormone Chorionique Gonadotrope

HE : Hématoxylines-Éosine

HRP: High Réinforte Product

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

IHC : Immunohistochimie

LH : Luteinizing hormone

NPV : noyau para-ventriculaire

NSO: noyau Supra-optique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBS: Phosphate-buffered saline

PRL: Prolactine

RIA : Technique Radio-Immunologique

S : somatotrope

T : thyrotrope

TDM :Tomodensitométrie

TSH:Thyroid-Stimulating Hormone

VIP : Vaso-Intestinal Peptide

LA LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cibles des hormones hypothalamiques et hypophysaires et leur rôle.....	3
Figure 2 : Section axiale au niveau de la selle turcique (cercle en jaune)	4
Figure 3 : Représentation schématique de l'hypophyse	5
Figure 4 : Régulation de la synthèse de la prolactine (PRL)	7
Figure 5 : Coupe histologique du lobe antérieur de l'hypophyse après coloration avec le tétrachrome de Herlant.....	8
Figure 6 : Coupe histologique des cellules de l'antéhypophyse sont Organisées en cordons ramifiés de cellules sécrétrices, entourés par un réseau de capillaires sinusoïdes	9
Figure 7 : La régulation hormonale chez la femme.....	11
Figure 8 : Les déficits les plus habituelles du champ visuel résultant du développement d'une masse hypophysaire	12
Figure 9 :Les symptômes cliniques pouvant faire évoquer une hyperprolactinémie	16
Figure 10 : Hypophyse normale, Macro adénome et microadénome hypophysaire En IRM	17
Figure 11 : Arbre décisionnel. Diagnostic devant une hyperprolactinémie.PRL : prolactine	18
Figure 12 : Opération par voie trans-sphénoïdale	21
Figure 13 : Schéma présentant le principe de la technique d'immunohistochimie (IHC).....	38
Figure 14 : Répartition des patientes atteintes de prolactinome en fonction des classes d'âge de début de maladie.....	41
Figure 15 : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine selon le volume des tumeurs.....	43

Figure 16: Répartition des adénomes hypophysaire en fonction des taux de prolactinémie.....	44
Figure 17 : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine selon l'invasion des tumeurs.....	46
Figure 18 : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de la prolactinémie et du volume.....	47
Figure 19: Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine selon l'invasion des tumeurs et la prolactinémie.....	48
Figure 20: Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de l'invasion de la tumeur et de son volume.....	48
Figure 21: Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de la volume tumoral et la récurrence.....	49
Figure 22: Répartition des adénomes hypophysaire en fonction du traitement.....	50
Figure23 : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de la chirurgie.....	51
Figure 24: Corrélation entre le le volume et le taux de la LH avant traitement médicale.....	53
Figure 25: Corrélation entre le volume et le taux de la FSH avant traitement médicale.....	54
Figure 26: Corrélation entre le volume et le taux de la PRL avant traitement médicale.....	54
Figure 27: Coupe histologique de l'antéhypophyse normale après la coloration Tétrachrome de HERLANT, au Grossissement X100.....	55
Figure 28: Coloration au Tétrachrome de Herlant d'une antéhypophyse normale.(Grossissement X40) ; granulations des cellules prolactiniques colorées en rose, des cellules corticotropes en bleu foncé et des cellules gonadotropes en bleu clair.....	56

Figures 29 : Coloration à l'Hémalun-éosine d'un prolactinome au Grossissement 100X.....	56
Figure 30 : Architecture histologique de l'antéhypophyse normale après coloration au l'Hémalun-éosine au Grossissement X400.....	57
Figure 31 : Coloration à l'Hémalun-éosine d'un prolactinome (Grossissement X 400). Présence de foyers hémorragiques. La coloration à l'Hémalun-éosine permet de colorer les hématies en rouge.....	57
Figure 32 : Identification par réaction immunohistochimique, avec un anticorps anti-PRL, des granulations des cellules prolactiniques d'adénome hypophysaire à prolactine, au (Grossissement X 40).....	58
Figure 33 : Identification par réaction immunohistochimique, avec un anticorps anti-PRL, des granulations des cellules prolactiniques d'adénome hypophysaire à prolactine, au (Grossissement X 100).....	59
Figure 34 : Identification par réaction immunohistochimique, avec un anticorps anti-FSH, des granulations des cellules gonadotropes d'adénome hypophysaire gonadotrope au (Grossissement X 10).	59
Figure 35 : Identification par réaction immunohistochimique, avec un anticorps anti-LH,des granulations des cellules gonadotropes d'adénome hypophysaire gonadotrope au(Grossissement X 40).....	60

LA LISTE DES TABLEAUX

I	Classification radiologique des adénomes hypophysaires selon Hardy.	14
II	Principale cause d'hyperprolactinémie.	15
III	Prospectus hormone prolactine.	28
IV	Prospectus hormone LH.	29
V	Prospectus hormone FSH.	30
VI	Prospectus hormone œstradiol.	31
VII	Valeur de référence d'hormone Prolactine.	31
VIII	Représente la valeur de référence d'hormone FSH (mUI/ml).	32
IX	Valeur de référence d'hormone LH (mUI/ml).	32
X	Valeur de référence d'hormone Œstradiol, pg/ml.	32
XI	Répartition des adénomes hypophysaire a prolactine en fonction des signes apparents.	42
XII	Taux de LH et FSH selon les doses.	52
XIII	Répartition des adénomes hypophysaires a prolactinome en fonction de dosage de LH et du volume tumorale.	52
XIV	Répartition des adénomes hypophysaires a prolactinome en fonction de dosage de FSH et du volume tumorale.	52
XV	Population d'étude.	Annexe
XVI	Les différents paramètres étudiés avant et après traitement.	Annexe
XVII	La corrélation.	Annexe
XVIII	Corrélation entre les facteurs pronostiques.	Annexe
XIX	Répartition des patientes atteintes de prolactinome en fonction des classes d'âge.	Annexe
XX	Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine selon le volume des tumeurs.	Annexe
XXI	Répartition des adénomes hypophysaire en fonction des taux de prolactinémie.	Annexe

XXII	Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine selon l'invasion des tumeurs.	Annexe
XXIII	Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine selon la prolactinémie et le volume tumoral.	Annexe
XXIV	Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction du caractère invasif de la tumeur et de la prolactinémie.	Annexe
XXV	Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de l'invasion de la tumeur et de son volume.	Annexe
XXVI	Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction du volume tumoral et la récurrence de la tumeur.	Annexe
XXVII	Répartition des adénomes hypophysaire en fonction du traitement.	Annexe
XXVIII	Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de la chirurgie.	Annexe

Introduction

La reproduction est le processus au cours duquel un être vivant produit d'autres êtres semblables à lui-même. La fonction de reproduction chez l'homme est contrôlée par le complexe hypothalamo-hypophysaire. L'étroite collaboration nécessaire entre l'hypothalamus et l'hypophyse souligne l'importance des relations morphologiques et fonctionnelles qui existent entre ces deux structures, de manière complexe et précise de telle sorte que des anomalies pourraient aboutir à différentes pathologies telles que la diminution de sécrétion de certaines hormones hypophysaires causée par des tumeurs (**Thibault et al., 2001**) appelés aussi adénome hypophysaire .

Les adénomes à prolactine sont les plus fréquents des adénomes de l'hypophyse, pouvant être à l'origine d'un syndrome tumoral, d'une hypersécrétion, ou d'un ou plusieurs déficits adéno-hypophysaires, représentant 10 à 20 % des tumeurs intracrâniennes (**Bouznad et al., 2015**). C'est aussi l'une des principales causes d'infertilité d'origine endocrinienne (**Kadiri, 2007**).

En effet, l'infertilité d'un couple impose l'exploration des deux partenaires en particulier par détermination de la prolactinémie (**Weber, 2008**). Les prolactinomes augmentent la concentration de prolactine en circulation à des taux supérieurs à 30 ng/ml (**Weber, 2008**). Cette hyperprolactinémie induit une infertilité en causant la disparition ou la désorganisation des pics sécrétoires des gonadotrophines, nécessaires à l'entretien d'une fonction gonadique normale.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressées à l'étude des facteurs pronostiques des prolactinomes chez la femme, type cellulaire le plus fréquent, et leur impact sur la fertilité. Notre travail comporte deux parties visant, en premier lieu, à faire une étude rétrospective sur 15 ans et prospective des adénomes hypophysaires recensés chez les patientes suivies dans le service d'endocrinologie de l'Hôpital Mouhamed Dabaghine de Bab El-Oued. L'étude a pour objectif d'évaluer les facteurs pronostiques de mauvais pronostic par l'analyse des paramètres: âge, dosage hormonal (PRL, LH, FSH et l'œstradiol), volume tumoral.

Au second lieu, nous avons entrepris une étude anatomo-pathologique sur quelques prélèvements d'adénome hypophysaire afin de reconnaître les caractéristiques histologique des prolactinome, confirmant ainsi leur type cellulaire.

Introduction

La reproduction est le processus au cours duquel un être vivant produit d'autres êtres semblables à lui-même. La fonction de reproduction chez l'homme est contrôlée par le complexe hypothalamo-hypophysaire. L'étroite collaboration nécessaire entre l'hypothalamus et l'hypophyse souligne l'importance des relations morphologiques et fonctionnelles qui existent entre ces deux structures, de manière complexe et précise de telle sorte que des anomalies pourraient aboutir à différentes pathologies telles que la diminution de sécrétion de certaines hormones hypophysaires causée par des tumeurs (**Thibault et al., 2001**) appelées aussi adénome hypophysaire .

Les adénomes à prolactine sont les plus fréquents des adénomes de l'hypophyse, pouvant être à l'origine d'un syndrome tumoral, d'une hypersécrétion, ou d'un ou plusieurs déficits adéno-hypophysaires, représentant 10 à 20 % des tumeurs intracrâniennes (**Bouznad et al., 2015**). C'est aussi l'une des principales causes d'infertilité d'origine endocrinienne (**Kadiri, 2007**).

En effet, l'infertilité d'un couple impose l'exploration des deux partenaires en particulier par détermination de la prolactinémie (**Weber, 2008**). Les prolactinomes augmentent la concentration de prolactine en circulation à des taux supérieurs à 30ng/ml (**Weber, 2008**). Cette hyperprolactinémie induit une infertilité en causant la disparition ou la désorganisation des pics sécrétoires des gonadotrophines, nécessaires à l'entretien d'une fonction gonadique normale.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressées à l'étude des facteurs pronostiques des prolactinomes chez la femme, type cellulaire le plus fréquent, et leur impact sur la fertilité. Notre travail comporte deux parties visant, en premier lieu, à faire une étude rétrospective sur 15 ans et prospective des adénomes hypophysaires recensés chez les patientes suivies dans le service d'endocrinologie de l'Hôpital Mouhamed Dabaghine de Bab El-Oued. L'étude a pour objectif d'évaluer les facteurs pronostiques de mauvais pronostic par l'analyse des paramètres: âge, dosage hormonal (PRL, LH, FSH et l'œstradiol), volume tumoral.

Introduction

Au second lieu, nous avons entrepris une étude anatomo-pathologique sur quelques prélèvements d'adénome hypophysaire afin de reconnaître les caractéristiques histologique des prolactinome, confirmant ainsi leur type cellulaire.

I.1 Généralité sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

L'axe hypothalamo-hypophysaire représente le chef d'orchestre du système endocrinien, sur le plan physiologique, puisque 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) et sous le contrôle de l'hypothalamique (Moussard *et al.*, 2005) (Figure1).

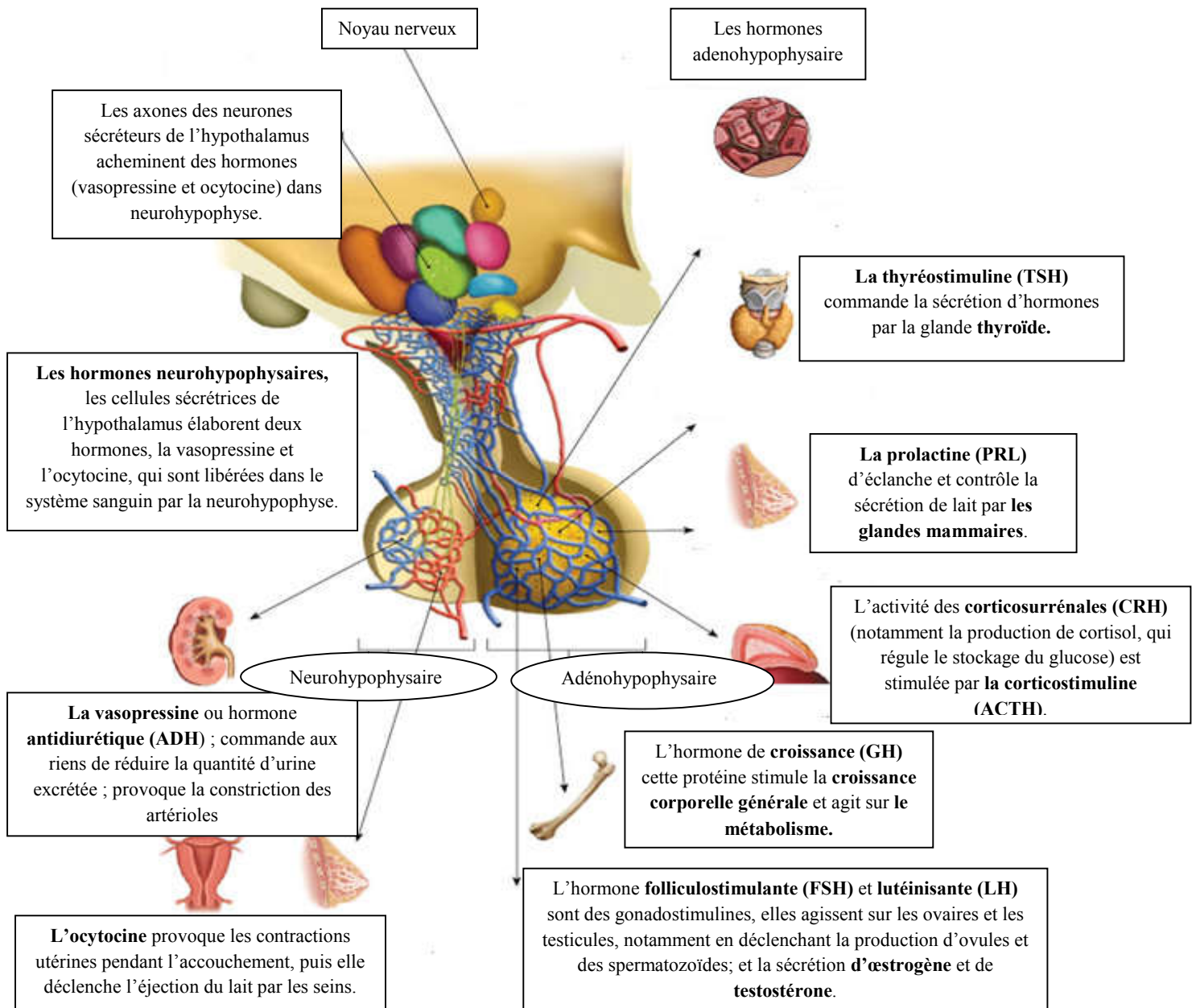


Figure 1 : Cibles des hormones hypothalamiques et hypophysaires et leur rôle (Poirier *et al.*, 1997).

I.1.1. Anatomie du système hypothalamo-hypophysaire

L'hypothalamus se situe, sur le plan sagittal, à la base de l'encéphale (**Kiersenbaum, 2006**). Il est limité en avant par le chiasma optique et la lame terminale, en arrière par le pédoncule cérébral, en haut par le thalamus et latéralement par la capsule interne. La partie inférieure de l'hypothalamus ou « éminence médiane » se continue par la tige pituitaire qui est relié à l'hypophyse (**Ducomet, 2005**).

L'hypophyse, ou glande pituitaire, est une petite glande endocrine présentant la taille d'un pois. Son diamètre est de 1,3cm en moyenne est située dans une cavité osseuse de la fosse hypophysaire qui se trouve dans l'os sphénoïde. Elle est protégée par la selle turcique et est située en arrière du chiasma optique immédiatement en dessous de l'hypothalamus (**Ducornet et al., 2005**) (figure 2).

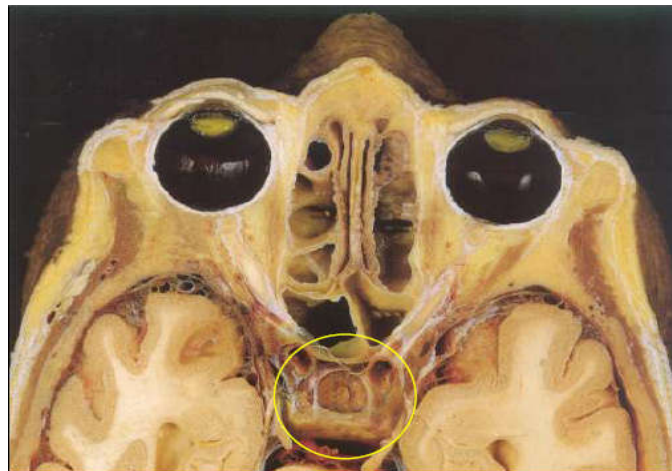


Figure 2 : Section axiale au niveau de la selle turcique (cercle en jaune) (**Canfield, 2004**).

L'hypophyse est faite de deux lobes distincts par leur anatomie et leur fonction (figure 3) :

- L'adénohypophyse, représente environ 75% de la masse totale de la glande ; elle dérive de la poche de Rathke qui est une excroissance de l'ectoderme, située dans le plafond de la cavité buccale (**Mellal, 2010**).
- La neurohypophyse dérive également d'une excroissance ectodermique appelée bourgeon neurohypophysaire. Elle contient les axones et les terminaisons axonales de plusieurs milliers de neurones, dont les corps cellulaires sont situés dans les noyaux para-ventriculaire et supra-optique de l'hypothalamus (**Sherwood, 2006**).

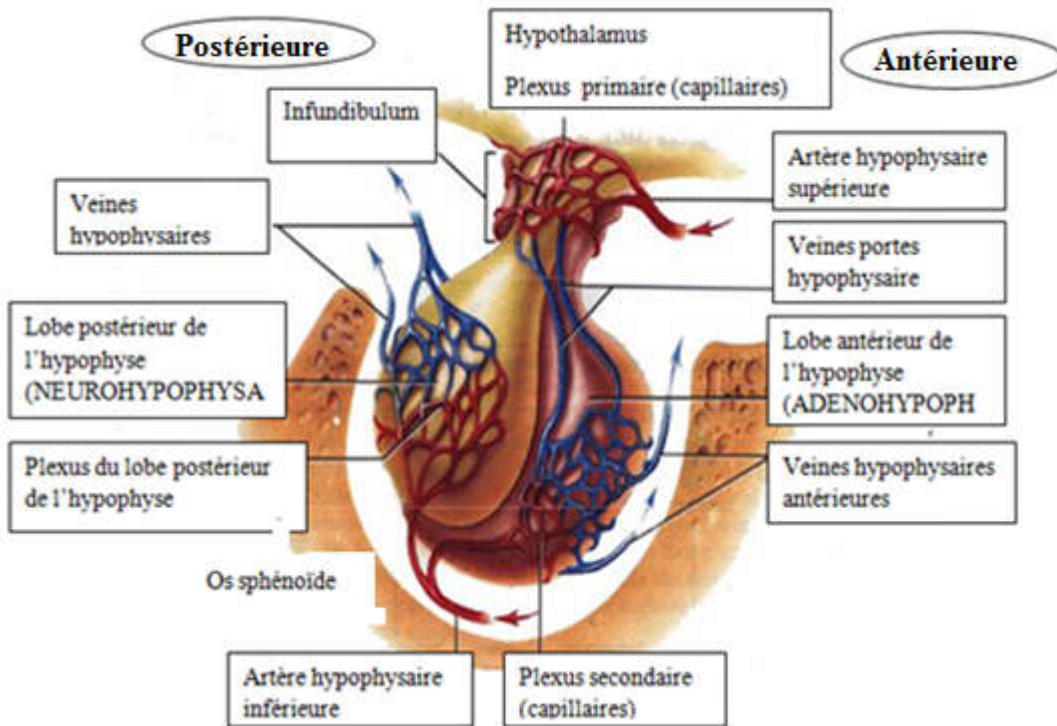


Figure 3 : Représentation schématique de l'hypophyse (Struck et al., 1995).

I.1.1.1- Innervation de l'axe hypothalamo-hypophysaire

A partir des noyaux hypothalamiques Supra-optique (NSO) et para-ventriculaire (NPV) partent les axones en direction de la neurohypophyse. Les axones provenant des noyaux du tuber et NSO se terminent au contact des capillaires du premier réseau du système porte hypophysaire. Les axones provenant des NSO et NPV cheminent à travers la tige infundibulaire pour se terminer au contact des capillaires de la neurohypophyse (Everitt, 2001).

I.1.2-Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Les neurones des NPV et NSO situés sur le plancher du 3^{ème} ventricule, synthétisent les hormones hypothalamiques. Ces hormones contrôlant le fonctionnement de l'hypophyse sont sécrétées dans le réseau capillaire de l'éminence médiane tandis que l'ocytocine et la vasopressine sont acheminées par voie axonale le long de la tige pituitaire jusqu'à la posthypophyse (Ducornet et al., 2005).

Les liaisons entre l'hypothalamus et l'hypophyse diffèrent selon s'il s'agit de l'antéhypophyse ou de la post-hypophyse.

Les liaisons avec la post-hypophyse sont purement nerveuses, les hormones hypothalamiques sont acheminées le long des axones uniquement jusqu'au lobe postérieur de l'hypophyse ou elles sont stockées.

Les hormones post-hypophysaires ne sont pas synthétisées dans la post-hypophyse elle-même, mais dans les corps cellulaires des neurones hypothalamiques dont les axones cheminent le long de l'infundibulum pour se terminer dans la post-hypophyse. Des potentiels d'action sont engendrés dans les neurones par divers stimulus (hormones ou neurotransmetteurs). Ces derniers se propagent ensuite vers les terminaisons axoniques et déclenchent la libération de l'hormone par exocytose. L'hormone passe ensuite dans la circulation sanguine. Ainsi, la post-hypophyse peut modifier la fonctionnalité d'organes lointains (**Léger et al., 2004**).

L'Adénohypophyse, ou lobe antérieure, est constituée de cellules (cellules hormonopoiétiques) qui peuvent synthétiser et libérer plusieurs hormones sous l'influence de commande. On appelle facteurs de libération ou facteurs d'inhibition ces hormones venant de l'hypothalamus qui amènent l'adénohypophyse à libérer ses propres hormones. Elle sécrète 6 hormones; les unes agissant sur des glandes endocrines périphériques et les autres directement sur les tissus (**El Ouezzani, 2014**) :

- Les deux gonadostimulines : FSH (Hormone Folliculostimulante) et LH (Hormone Lutéinisante) qui régissent l'activité hormonale des gonades (ovaire et testicules) ;
- L'hormone de croissance GH (Growth Hormone) ou somatotrophine qui stimule la croissance et joue un rôle dans la détermination de la taille adulte ;
- L'ACTH (AdenoCorticoTropic Hormone) ou corticostimuline qui stimule la sécrétion des corticoïdes par le cortex surrénal ;
- La TSH (Thyroid-Stimulating Hormone) ou thyroïdostimuline qui stimule la glande thyroïde ;
- Enfin, la prolactine (PRL) qui stimule la lactation après l'accouchement. La seule cible de l'hormone est le sein, mais son rôle est mal connu chez l'homme (**Ouezzani, 2014**).

I.1.3-La prolactine (PRL)

La PRL est une hormone de 199 acides aminés, dont le poids moléculaire est de 23 kDa, synthétisée par la cellule lactotrope de l'hypophyse. La concentration de PRL est inférieure à 20 ng/ml, aussi bien chez l'homme que chez la femme (**Chanson et al., 2015**).

Cette hormone est stockée dans des granules sécrétoires et sécrétée dans la circulation sanguine général afin d'atteindre les organes cibles (**Everite, 2001**).

I.1.1.3- La régulation de la synthèse et la sécrétion de la PRL

La sécrétion de la PRL est surtout contrôlée par un tonus inhibiteur, exercé essentiellement par la dopamine. Le GABA, la somatostatine et le Gonadotrophin releasing hormone Associated Peptide (GAP) sont d'autres facteurs inhibiteurs.

Les principaux facteurs stimulateurs centraux sont la Thyrotropin Releasing Hormone (TRH), le Vaso-Intestinal Peptide (VIP) et la sérotonine l'angiotensine (figure 4). Les régulations provenant de la périphérie sont une stimulation par la progestérone, la testostérone, les hormones thyroïdiennes et le glucocorticoïdes (Paepegaey *et al.*, 2016).

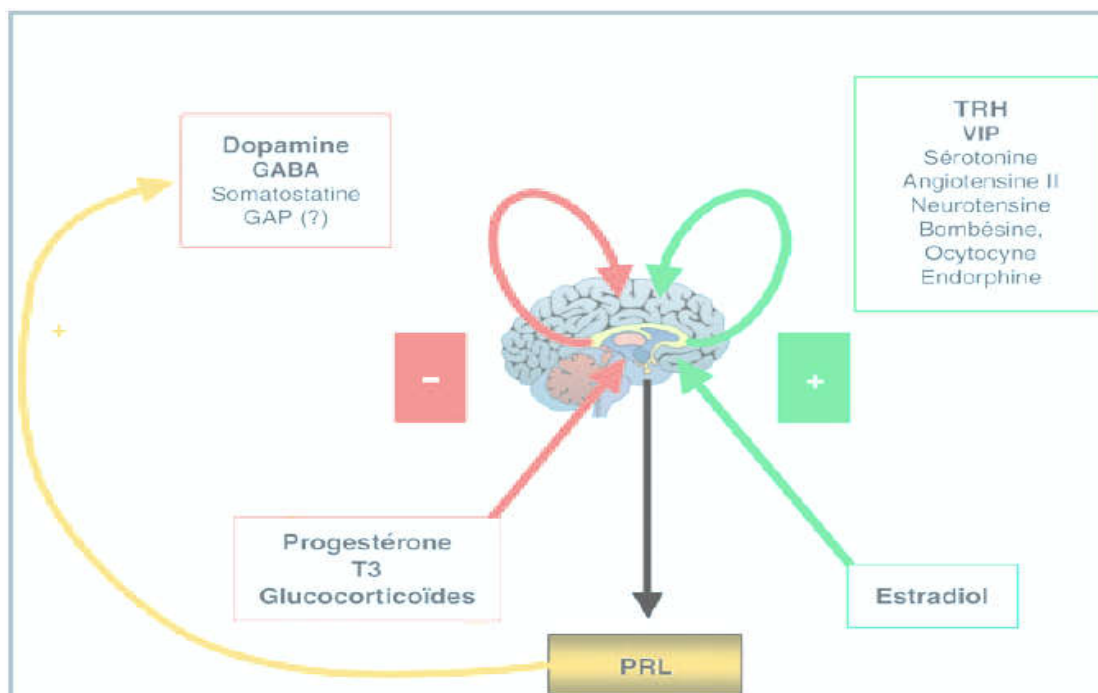


Figure 4 : Régulation de la synthèse de la PRL (Touraine *et al.*, 2005).

I.1.4- Histologie de l'hypophyse

I.1.4.1- Histologie du lobe antérieur

Le lobe antérieur, ou adénohypophyse, est la partie la plus développée de l'hypophyse. Il est entouré d'une fine capsule conjonctive qui envoie de fines travées à l'intérieur du parenchyme. Celui-ci est formé d'épais cordons cellulaires anastomosés. Le tissu conjonctif parenchymateux est très peu abondant mais richement vascularisé (Echchikhi, 2012).

Les colorations usuelles telles que l'hématoxyline-Eosine ou à l'azan ne permettent pas de reconnaître les divers types de cellules du lobe antérieur de l'hypophyse. Ces colorations

permettent de décrire trois types de cellules selon les caractéristiques physico-chimiques et tinctoriales de leurs grains de sécrétion : les cellules endocrines se répartissent en trois groupes (**Bommas et al., 2008**) (Figure 5) :

- Les cellules acidophiles : coloration rouge
Cellules mammotropes
Cellules somatotropes
- Les cellules basophiles : coloration en violet-bleu sombre
Cellules corticotropes
Cellules thyrotropes
Cellules gonadotropes
- Les cellules chromophobes : peu colorées, correspondent probablement aux cellules endocrines (épuisées) et à des cellules souches.

Il a été possible d'établir une corrélation entre l'aspect histologique habituel des cellules et la nature de leur sécrétion :

- Les cellules acidophiles : sécrètent soit l'hormone GH ou STH, soit la PRL.
- Les cellules basophiles : sécrètent soit l'hormone TSH, soit les gonadotrophines LH et FSH, soit l'ACTH.

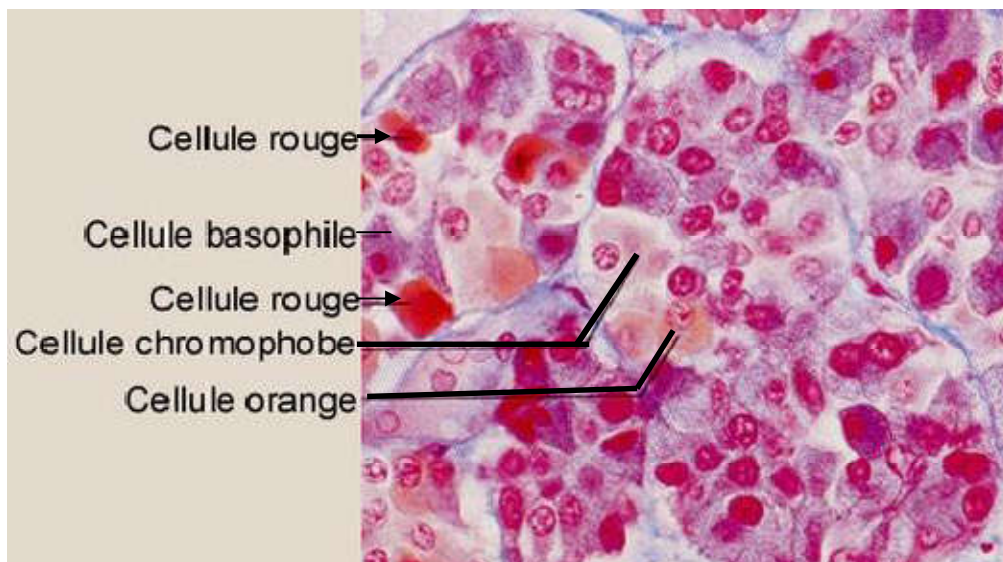


Figure 5 : Coupe histologique du lobe antérieur de l'hypophyse après coloration avec le tétrachrome de Herlant (**Kuhne, 1995**).

Ainsi, cinq types cellulaires, bien identifiés en microscopie électronique et par immunohistochimie peuvent être distingués au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse (**Trouillas et Auger, 2007**) (Figure 6) :

- Les cellules somatotropes (S) sécrétant l'hormone de croissance GH ou STH ;
- Les cellules mammotropes ou lactotropes (P) sécrétant la prolactine ;
- Les cellules cortico-mélano-lipotropes (CML) sécrétant l'ACTH ;
- Les cellules thyroïdiques (T) sécrétant la TSH ;
- Les cellules gonadotropes (G) sécrétant la LH et FSH.

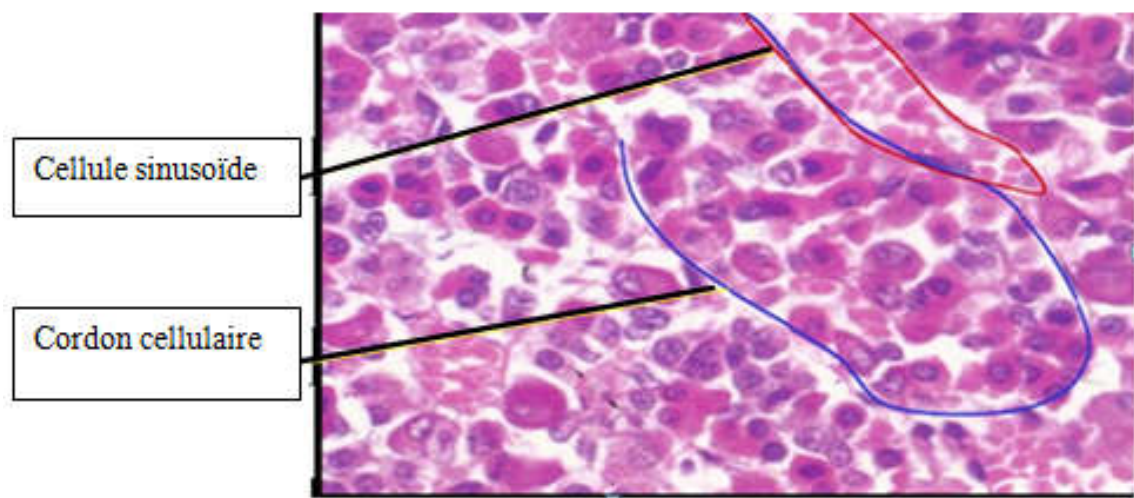


Figure 6 : Coupe histologique des cellules de l'antéhypophyse sont organisées en cordons ramifiés de cellules sécrétrices, entourés par un réseau de capillaires sinusoides (**Kierszenbaum, 2006**).

I.1.5- Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans la reproduction

La fonction de reproduction repose sur l'intégralité des interactions existant au sein de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Les différentes composantes de ce système se différencient très-tôt au cours du développement embryonnaire et établissent des relations fonctionnelles in-utero qui s'avèrent nécessaires pour assurer la maturation sexuelle. Comme le fonctionnement gonadique dépend étroitement des hormones gonadotropes hypophysaires, elles-mêmes sous le contrôle de l'hypothalamus et des gonadotropes (**Thibault et al., 2001**).

L'hypothalamus stimule les sécrétions hypophysaires par l'intermédiaire de la GnRH, une neurohormone qui atteint l'hypophyse grâce à des vaisseaux sanguins constituant le système porte-hypophysaire. Par sa position centrale, l'hypothalamus reçoit des messages nerveux. Il les

analyse et y répond en faisant varier la sécrétion de GnRH. De fortes émotions chez la femme peuvent ainsi perturber le déroulement du cycle. L'hypothalamus a un rôle intégrateur.

L'hypophyse contrôle l'activité de l'ovaire par l'intermédiaire de deux hormones, qualifiées de gonadostimulines. Pendant la phase folliculaire, la première d'entre elle, la FSH stimule la multiplication des cellules folliculaires. Parallèlement, la LH stimule la production d'œstrogènes par les cellules folliculaires.

Une brusque élévation de la concentration en LH (pic de LH) au 14 jour déclenche l'ovulation ainsi que la production de progestérone par les cellules folliculaires. Après l'ovulation, le taux de LH diminue, mais reste suffisant pour permettre le maintien d'une sécrétion de progestérone et d'œstrogènes par le corps jaunes. L'action de la LH est renforcée par la FSH (**Camara et al., 2008**).

Les hormones ovariennes exercent un contrôle en retour sur le complexe hypothalamo-hypophysaire en modulant son fonctionnement. On parle de rétroaction ou de rétrocontrôle. Ce rétrocontrôle est stimulant ou inhibant selon la concentration d'hormones ovariennes. Au début de la phase folliculaire, la concentration en œstrogène est faible, le rétrocontrôle est négatif, ce qui explique que les concentrations en LH et FSH restent stables.

En phase pré-ovulation, la concentration en œstrogènes atteint une valeur seuil ; le rétrocontrôle devient alors positif et provoque un pic de LH.

Enfin, en phase lutéal, le couple œstrogène-progestérone exerce une rétroaction négative et les taux des gonadostimulines sont à nouveau abaissés (**Camara et al., 2008**) (figure 7).

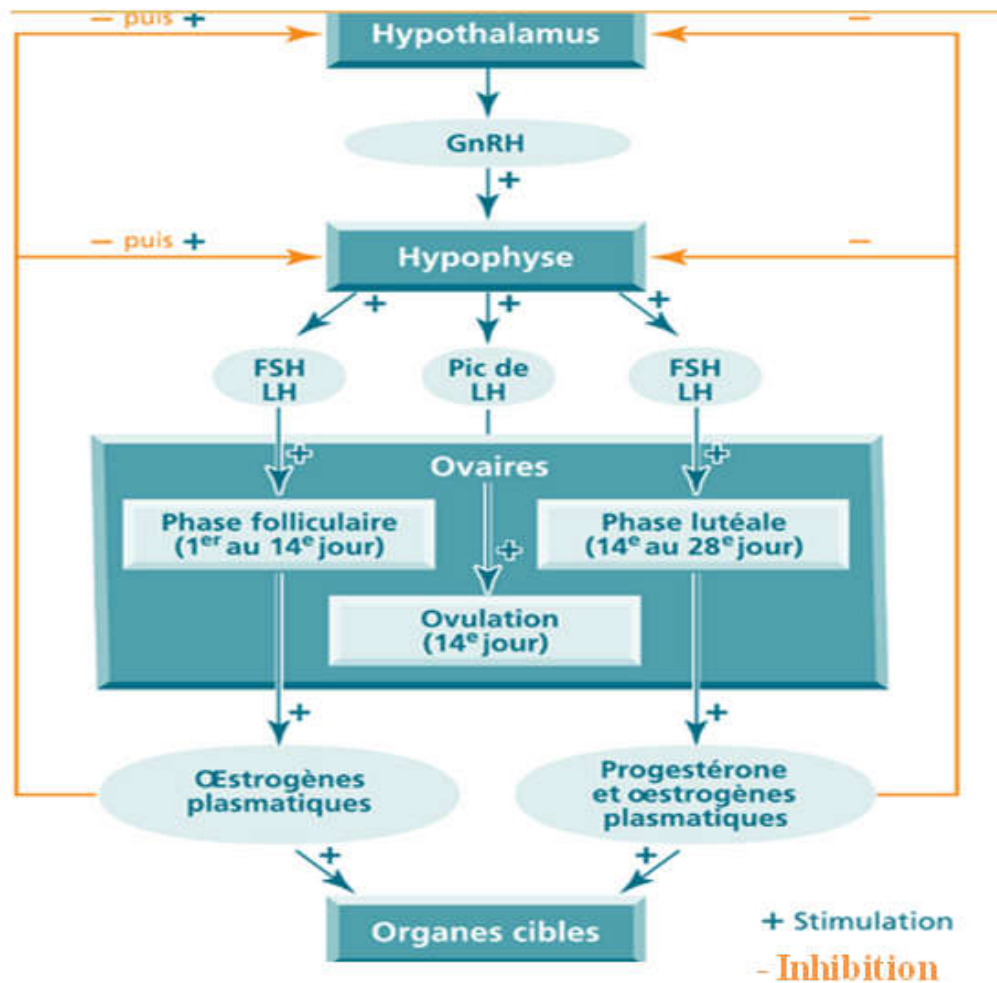


Figure 7 : La régulation hormonale chez la femme (Camara *et al.*, 2008).

I.1.6- Pathologie de l'hypophyse

Les défauts structuraux de l'hypophyse sont rares alors que les conséquences de ses dysfonctionnements sont nombreuses, aboutissant à une sous- ou surproduction d'une ou plusieurs hormones produites par la glande elle-même ou par ses glandes endocrines cibles.

Les lésions anatomo-pathologiques hypophysaires les plus importantes sont bénignes, représentées par les adénomes de l'adénohypophyse.

I.1.6.1- Les adénomes hypophysaires

Les adénomes hypophysaires se développent aux dépens des cellules hypophysaires hormonogènes, essentiellement à partir du lobe antérieur de la partie glandulaire (adénohypophyse) de cet organe. Ce sont des tumeurs majoritairement bénignes, qui représentent environ 10 à 15 % des tumeurs intracrâniennes (Kujas, 2007).

I.1.6.1.1- Signe clinique de l'adénome hypophysaire

Peuvent être responsables de grands types de signes :

a- Un syndrome tumoral hypophysaire :

Révéle par des troubles visuels (liés à la compression du chiasma optique situé quelques mm au-dessus de l'hypophyse) ou des céphalées, ou par un syndrome caverneux, ou fortuitement, à l'occasion d'une imagerie de la région hypothalamo-hypophysaire faite pour une raison indépendante (**Donckier, 2010**) (Figure 8).

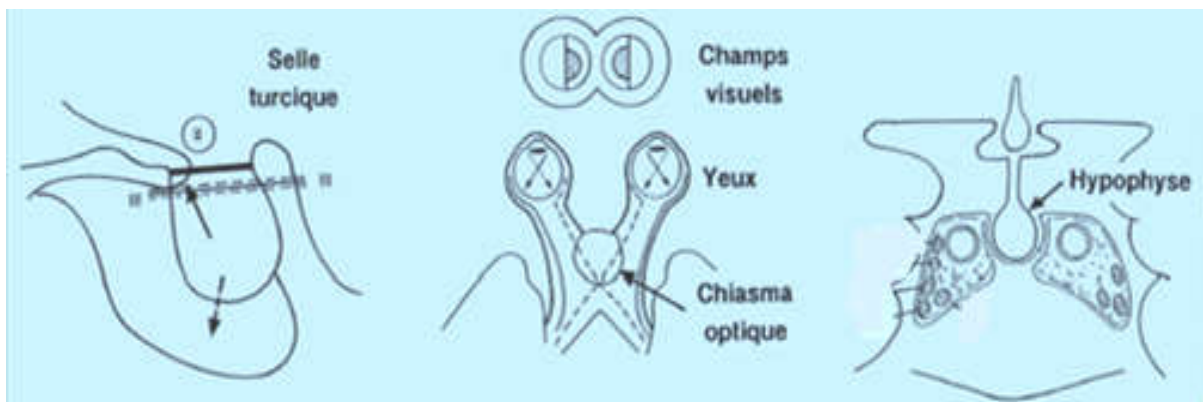


Figure 8 : Les déficits les plus habituelles du champ visuel résultant du développement d'une masse hypophysaire (**Donckier, 2010**).

b- Des syndromes d'hypersécrétion hormonale

Hyper-prolactinémie, acromégalie secondaire à une hypersécrétion d'hormone de croissance, ou encore hypercorticisme (syndrome de Cushing) secondaire à une hypersécrétion d'ACTH stimulant la production surrénalienne de cortisol, ou enfin, plus rarement, hyperthyroïdie secondaire à une hypersécrétion de TSH par un adénome thyroïdote (**Chanson, 2006**).

c- Syndrome d'insuffisance antéhypophysaire

Il s'agit d'un déficit de sécrétion des hormones antéhypophysaires (GH, FSH/LH, TSH, ACTH, prolactine) pouvant être de cause mécanique, soit par destruction des cellules hypophysaires par envahissement tumoral, soit par compression ou envahissement de la tige pituitaire, ou de cause fonctionnelle quand une hypersécrétion hormonale freine les autres axes (**Chanson, 2006**).

I.1.6.1.2- Classification des adénomes hypophysaires

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

a-Adénome sécrétant

Comporte des granules sécrétoires contenant une ou plusieurs hormones détectables en immunocytochimie. Il est qualifié de fonctionnel s'il existe une hypersécrétion hormonale décelable dans le plasma est responsable le plus souvent d'un syndrome clinique spécifique (**Gaillard et al., 2010**).

b- Adénomes non sécrétants

Ne sont pas fonctionnels, parce qu'ils ne s'accompagnent d'aucune manifestation d'hypersécrétion hormonal. Ils sont alors qualifiés de silencieux (**Gaillard et al., 2010**).

La Classification anatomo-radiologique des adénomes hypophysaires de **HADRY**, divise les adénomes hypophysaires en 2 grands groupes (voir tableau I):

b₁- Les microadénomes : qui sont des adénomes dont le diamètre est inférieur à 10 mm et qui sont bien entendu intra-sellaires.

b₂- Les macroadénomes : dont le diamètre est supérieur à 10 mm et qui peuvent rester en intra-sellaire ou s'étendre en extra-sellaire.

Leur extension supra-sellaire est divisée en 5 grades ou stades :

GRADE A : extension supra-sellaire odérée < à 10 mm occupant la citerne opto-chiasmatique.

















GRADE B : extension supra-sellaire entre 10 et 20mm qui soulève la partie antérieur du récessus du 3^{ème} ventricule.

GRADE C : extension entre 20 et 30mm, la tumeur remplit la partie antérieure du 3^{ème} ventricule.

GRADE D : extension supra-sellaire dépasse 30mm et/ou la tumeur arrive au niveau du Foramen de Monro.

GRADE E : extension latérale vers le sinus caverneux (**Wilson, 1996**).

Tableau I : Classification radiologique des adénomes hypophysaires selon Hardy.

Enclos		A	B	C
Microadénome (< 10mm)				
Adénome (> 10mm)				
Invasif				
Localisé				
Diffus				

(Kujas, 2007).

I.2- Les prolactinomes

Les adénomes hypophysaires à prolactine, ou prolactinomes, sont des tumeurs hypophysaires les plus fréquentes. Ils constituent 30 à 35% des adénomes hypophysaires et 40 à 75% des adénomes sécrétant mais ne représentent que 15% des causes d'élévation de la prolactine (l'hyperprolactinémie) (Bronstein, 2005).

L'hyperprolactinémie est définie comme la persistance de concentrations élevées de PRL (>20ng/ml) en dehors des situations physiologiques que sont la grossesse, le post-partum et l'allaitement (Chanson *et al.*, 2015).

I.2.1- Les cause d'hyperprolactinémie

Les différentes situations d'hyperprolactinémie rencontré chez l'homme sont représentées dans le tableau II.

Tableau II : Principale cause d'hyperprolactinémie.

Situations	Exemples
Physiologique	Rapport sexuels, Grossesse, Stress, Lactation, Stimulation mammaire.
Médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroleptiques en particulier phénothiazines et butyrophénones ; • Antidépresseurs : tricycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ; • Antihypertenseurs (vérapamil, réserpine, alphas-méthyl-dopa ; • Antiémétiques (métoclopramide, dompéridone, métopimazine).
Tumeur hypothalamo-hypophysaire	<ul style="list-style-type: none"> • Prolactinome ; • Autres tumeurs hypophysaires ; • Tumeur de la région sellaie ou supra-sellaie (craniopharyngiome, méningiome) ; • Granulomatoses de la région sellaie et / ou supra-sellaie.
Maladie générale	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale chronique, Cirrhose hépatique

(Berrebi, 2009).

I.2.2- Les signes cliniques de l'hyperprolactinémie

Chez la femme, l'hyperprolactinémie entraîne par une spanioménorrhée avec anovulation, au maximum aménorrhée secondaire et une infertilité. Dans certains cas, il existe des signes d'hypo-ostéogénie importante avec ostéoporose.

L'incidence des troubles du cycle menstruel est de 60 à 90% des Galactorrhée, spontanée ou seulement provoquée, fréquente chez la femme (présente chez 60 à 90% des patientes porteuses d'un adénome à prolactine) qui se trouve être très rare chez l'homme (Bruckert, 2005).

La prise de poids est notamment observée avec un poids supérieur à 5 kg (45%) (Gilbert, 2006). Les céphalées sont aussi ressenties par ces patients dues à une évolution tumorale.

Les troubles ophtalmologiques sont des troubles par une baisse de l'acuité visuelle (Roux, 2002).

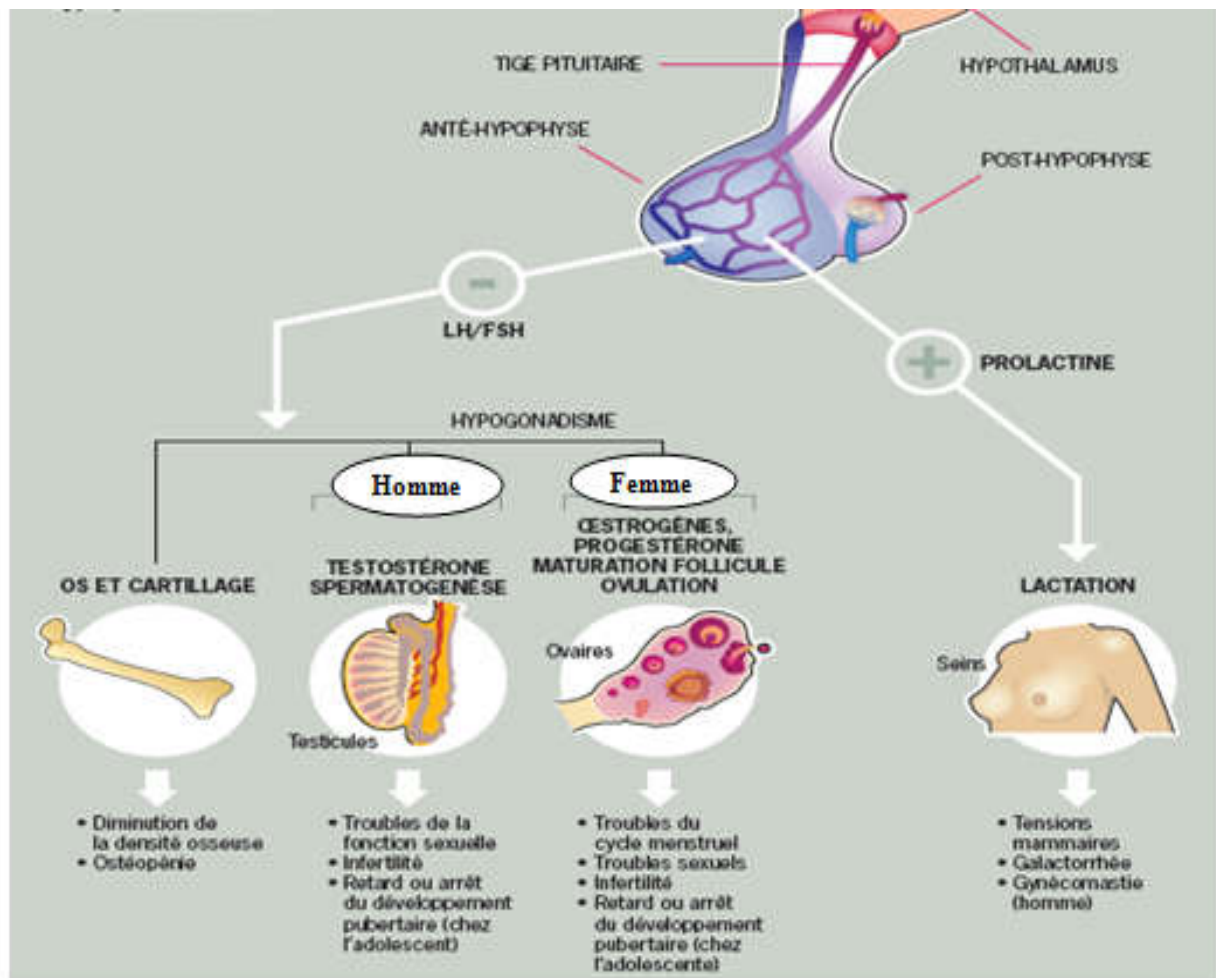


Figure 9 : Les symptômes cliniques pouvant faire évoquer une hyperprolactinémie (Albarell-Loy, 2013).

I.2.3- Le diagnostic de l'adénome à prolactine

I.2.3.1- Exploration morphologique

I.2.3.1.1- Le microadénome :

Mesure moins de 1 cm (Bruckert, 2005). Sur le scanner, le microadénome induit une asymétrie de la glande hypophysaire (d'où l'aspect classique en double fond du plancher sellaïre qui était signalé sur les radiographies simples de profil de la selle turcique, devenues désuètes). Il se traduit par un signal hypo-dense qui ne se rehausse pas après l'injection de produit de contraste contrairement au reste de l'hypophyse.

Sur l'IRM, l'adénome est hypo-intense et ne prend pas le gadolinium contrairement à l'hypophyse saine. Il est possible de constater une déviation de la tige pituitaire du côté controlatéral à la lésion et du côté homolatéral, un bombement du diaphragme sellaïre dans la

citerne opto-chiasmatique et une incurvation du plancher sellaïre vers le sinus sphénoïdal (signes indirects de microadénome).

I.2.3.1.2- Le macroadénome :

Mesure plus de 1 cm (**Bruckert, 2005**). Il est plus fréquent chez l'homme que chez la femme. Il se manifeste surtout par des signes d'évolution tumorale en particulier les céphalées.

Les principaux risques du macroadénome sont surtout l'envahissement locorégional. Le principal risque en cas d'extension en hauteur est la compression du chiasma optique avec hémianopsie bitemporale et éventuellement cécité. L'envahissement latéral concerne les sinus caverneux qui contiennent la carotide interne.

Sur le scanner ou mieux l'IRM, il existe une augmentation de la taille de l'hypophyse (normale inférieure à 9-10mm chez la femme, 6-7 mm chez l'homme). Il est nécessaire d'apprécier l'extension supra-sellaïre, l'érosion du plancher sellaïre et l'envahissement du sinus sphénoïdal vers le bas ainsi que l'envahissement des sinus caverneux latéralement.

Certains adénomes sont mixtes, GH / PRL surtout, TSH/PRL plus rarement ; aux signes d'hyperprolactinémie s'ajoutent alors les anomalies dues à la sécrétion associée. (**Bruckert, 2005**).

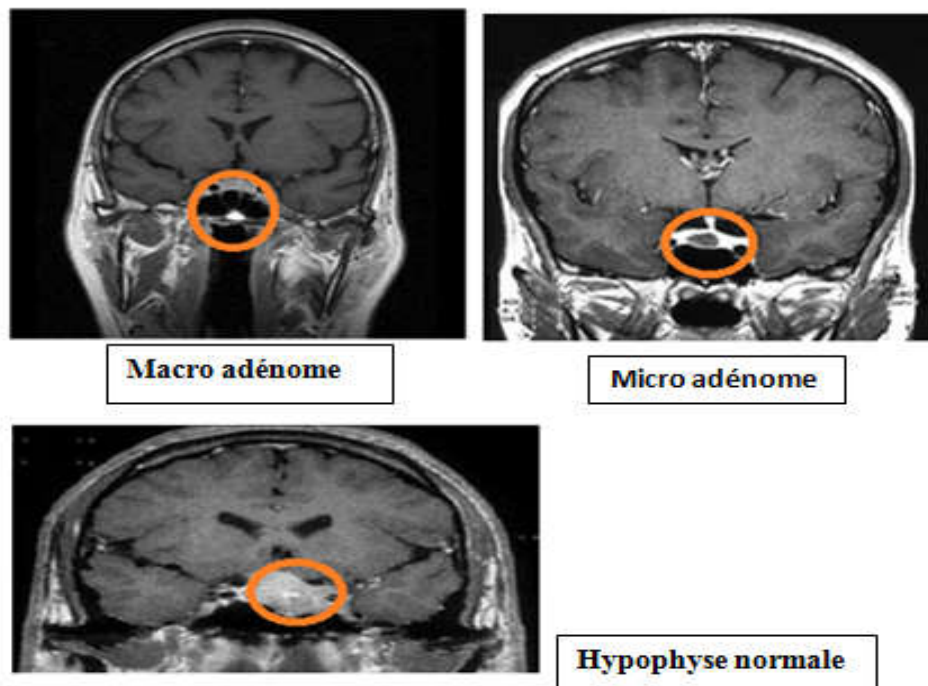


Figure 10 : Hypophyse normale, Macro adénome et microadénome hypophysaire en IRM. (**Bruckert, 2005**).

I.2.3.2- Exploration biologique

Les patients ayant des adénomes hypophysaires peuvent présenter les caractères d'excès d'une hormone et/ou du déficit d'une autre pouvant être révélés par l'exploration biologique des fonctions hypophysaires. Cette exploration repose sur les dosages des hormones à l'état basal (PR, GH, FSH, LH et ACTH) et après stimulation (TRH, GnRH et CRH) ou freinage (Parlodel pour le PRL et dexaméthasone pour le cortisol).

Les possibilités de doser la prolactine se généralisaient à la plupart des laboratoires avec le développement des méthodes d'immunodosage « froides » (Baggar, 2012).

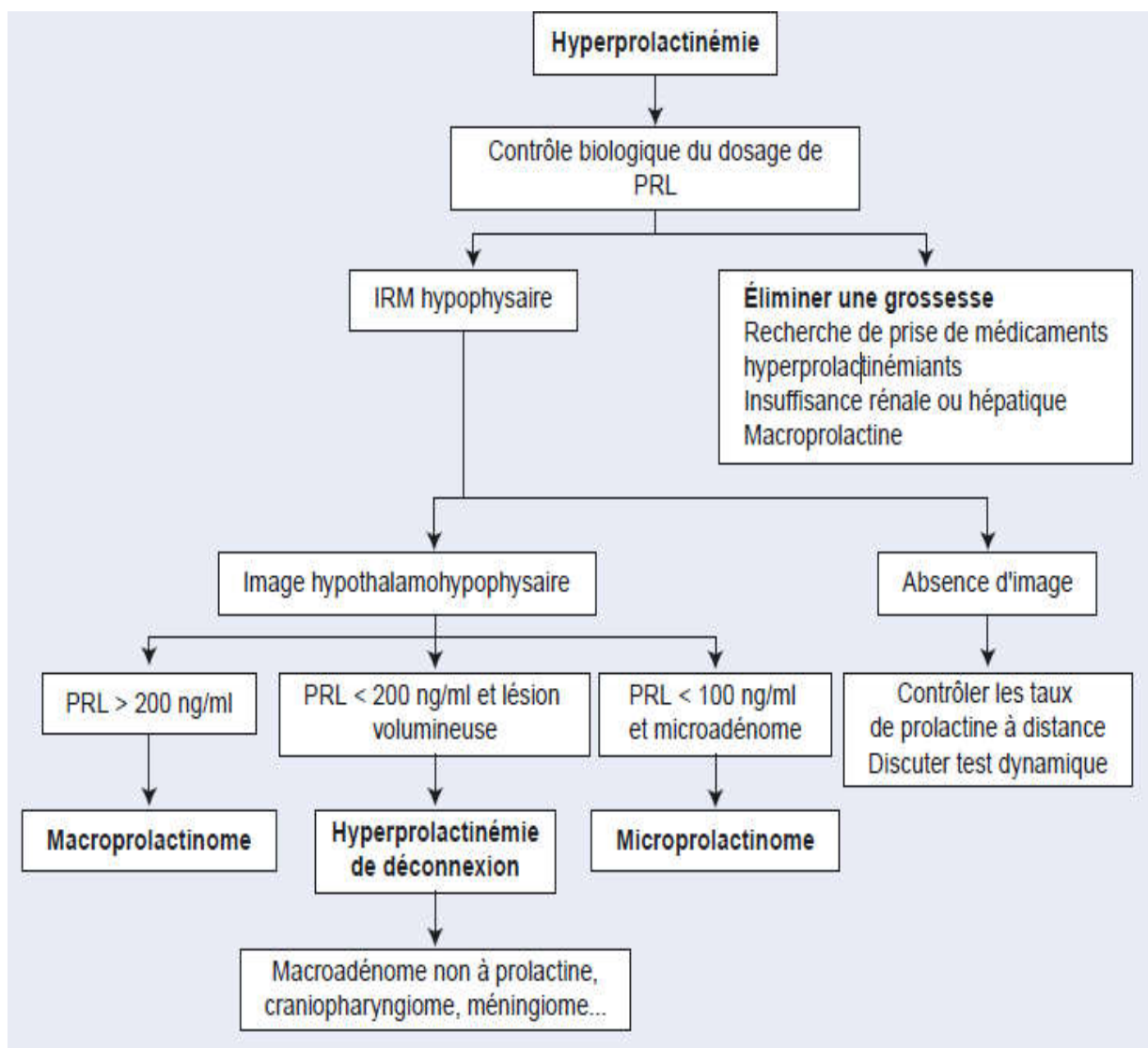


Figure 11 : Arbre décisionnel, diagnostic devant une hyperprolactinémie. PRL : prolactine (Castinetti et al., 2010).

I.2.3.3- Exploration ophtalmologique

L'exploration visuelle (acuité et champ visuel) est inutile en cas de microprolactinome car l'adénome est largement à distance du chiasma optique et le reste. En revanche, elle est indispensable en cas de macroadénome (**Chanson, 2015**).

I.2.4- Fertilité et hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie est responsable d'infertilité féminine par inhibition de la sécrétion pulsatile de la GnRH. Elle entraîne une altération du rétrocontrôle positif de l'œstradiol sur la sécrétion de gonadotrophine ainsi qu'une inhibition de production de progestérone par les cellules de la granulosa (**Fatfouta et al., 2012 ; Melmed et al., 2011**). Une multiplication par deux du taux de prolactine suffit à altérer l'axe gonadique (**Casanueva et al., 2006**).

I.2.5- Ses effets sur la grossesse

On assiste pendant la grossesse à une augmentation du volume de l'hypophyse principalement liée aux cellules lactotropes. Parallèlement, le taux de prolactine croît régulièrement jusqu'à 300 ng/l en fin de grossesse. En revanche, le taux de gonadotrophine (FSH et LH) diminue alors que les œstrogènes et la progestérone augmente (**Luton et al., 2007**).

Les risques sont liés à une décompensation. Chez le fœtus, l'hyperprolactinémie entraîne des fausses couches spontanées, des accouchements prématurés ou des morts fœtales in utero. Chez la mère, on peut retrouver des grossesses extra-utérines ou un syndrome apoplectique avec des signes neuro-ophtalmiques comme des céphalées brutales, une baisse de l'acuité visuelle, voire une cécité, une ophtalmologie ou un syndrome méningé sur une hémorragie (**Berrebi, 2008**).

Il est donc primordial que la maladie soit parfaitement stabilisée avant de débiter une grossesse. Le traitement médical doit être arrêté dès le début de la grossesse dans tous les cas et ne sera repris qu'en cas d'apparition de signes cliniques. On n'utilise alors que la bromocriptine, pour laquelle il existe un recul suffisant, ou à la rigueur la Cabergoline. Concernant le Pergolide et le Quinagolide, les données sont insuffisantes pour éliminer totalement un risque tératogène ; chez les patientes désirant une grossesse, ces traitements devraient être remplacés par la Bromocriptine ou la Cabergoline. La chirurgie hypophysaire au cours du premier trimestre augmente le risque de fausse couche spontanée (**Robin et al., 2012**).

I.2.6- La prise en charge thérapeutique

Les objectifs thérapeutiques sont les suivants :

- Réduction de la taille tumorale ou au minimum stabilisation de la tumeur ;
- Normalisation de la prolactinémie ;
- Normalisation de la fonction gonadotrope (**Delemer, 2009**).

I.2.6.1- Traitement médicale

En présence d'un adénome à prolactine, le traitement médical est le traitement de premier choix dans la majorité des cas. Il repose sur des médicaments agonistes dopaminergiques qui permettent la plupart du temps une normalisation du taux de prolactine, en un laps de temps variable, et une diminution de la taille de l'adénome (**Albarel-Loy, 2013**).

La Bromocriptine est la molécule la plus ancienne, elle est remarquablement efficace, 80 à 90% de contrôle de l'hyperprolactinémie dans les microprolactinomes avec réduction tumorale et correction de l'hypogonadisme ; 70 % de contrôle dans les macroadénomes et notamment de contrôle tumoral. Son efficacité est limitée par sa tolérance et notamment les effets digestifs (nausées) et généraux (hypotension orthostatique et fatigue) qui ne permettent toujours d'adapter les doses de manière efficace et induisent des problèmes d'observance. Le traitement est pris en 2 ou 3 prises au milieu d'un repas et débuté très progressivement (posologie de départ 1 comprimé à 2,5mg en 2 prises, posologie maximum de 7,5–15mg).

La Cabergoline a été un progrès majeur dans le traitement des prolactinomes. C'est un traitement à longue demi-vie, qui peut n'être pris qu'une fois par semaine. La tolérance est excellente ce qui facilite l'observance et une acceptation à long terme. De plus, l'efficacité sur les objectifs thérapeutiques est encore améliorée par rapport à la bromocriptine qu'il s'agisse du contrôle hormonal (90 % des patients) ou du contrôle tumoral notamment dans les macroprolactinomes avec diminution de la taille tumorale dans 80 % des cas et disparition de la masse dans 1/3 des cas. La posologie habituelle varie entre 0,5mg/semaine à 3mg/semaine et là encore il faut l'atteindre progressivement avec une prise le soir au coucher ou après le repas.

La Quinagolide est un traitement moins utilisé pourtant il est bien toléré avec une prise par jour (75 à 150µg/j, le soir au coucher) et il est plus efficace que la bromocriptine. Ce n'est pas un dérivé de l'ergot de seigle et peut donc être une bonne alternative en cas de mauvaise tolérance

de la cabergoline ou de la bromocriptine. Il n'est pas mis en cause dans les complications cardiaques (pas d'interaction avec les récepteurs sérotoninergiques) (Delemer, 2009).

I.2.6.2- La chirurgie

La chirurgie peut être proposée, s'il existe :

- Un adénome mixte : adénome sécrétant plusieurs hormones (prolactine + GH, ACTH...etc) ;
- Une situation particulière : refus ou difficulté pour le patient de suivre un traitement au long cours, désir de grossesse avec adénome volumineux...etc ;
- Une intolérance persistante et gênante aux différents traitements médicamenteux (Albarel-Loy, 2013).

Aujourd'hui, l'opération est réalisée grâce à des techniques de microchirurgie pouvant être endoscopiques. Le plus souvent, on utilise la voie trans-phénoïdale, qui passe par la narine, suit les cloisons nasales, puis longe les sinus, jusqu'au sinus sphénoïde puis l'hypophyse (figure 12).

L'immense majorité des adénomes hypophysaires est opérée par voie trans-sphénoïdale (> 99 %). Les indications de voie intracrânienne sont devenues rares (< 1 %), notamment depuis l'utilisation des voies endoscopiques étendues (Gaillard *et al.*, 2010).

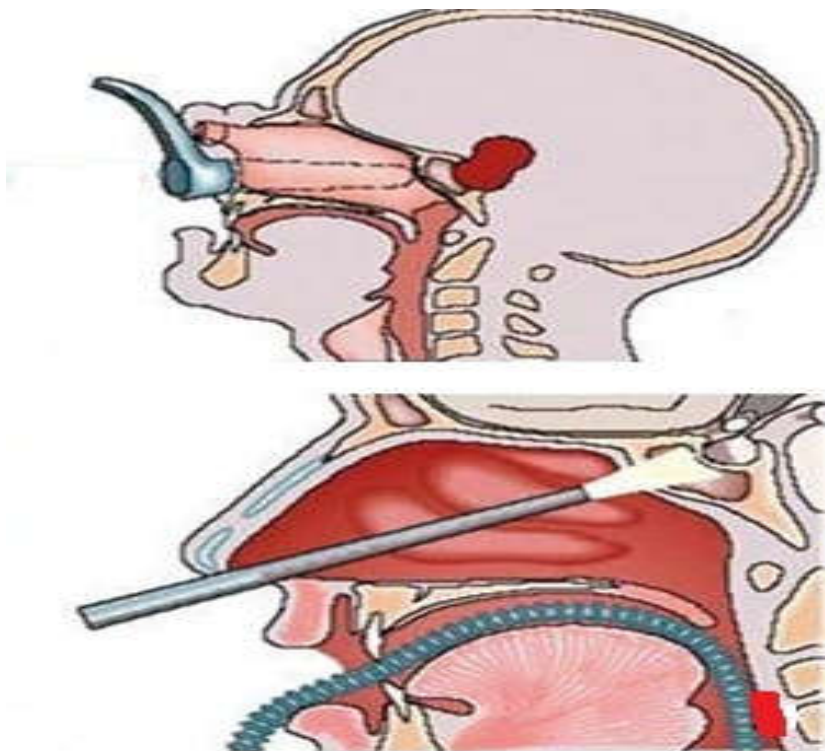


Figure 12 : Opération par voie trans-sphénoïdale (Gaillard, 2010).

I.2.6.3- La radiothérapie

Le médecin peut dans certains cas (résidu après chirurgie, tumeur inaccessible à la chirurgie et résistance au traitement médical) proposer un traitement par radiothérapie (conventionnelle ou stéréotaxique par gamma-knife) en fonction de la visibilité, de la taille et de la localisation de la tumeur ou du résidu tumoral (**Castinetti, 2008**).

La radiothérapie conventionnelle consiste en une série d'irradiations externes centrées sur la tumeur, il existe 2 principales modalités :

- La radiothérapie conventionnelle, fractionnée, fondée sur la sélectivité biologique ;
- La radiochirurgie, délivrée en une dose, fondée sur la sélectivité anatomique, indiquée préférentiellement pour des tumeurs de faible volume, à distance suffisante du chiasma.

La radiothérapie conventionnelle a une efficacité anti-sécrétoire dans 60 à 80 % des cas, la radiochirurgie dans 40 à 50 % des cas.

La radiothérapie et radio-chirurgie permettent une stabilisation ou une diminution de volume tumoral dans 70 à 100 % des cas, le principal effet secondaire est la survenue d'un déficit hypophysaire (**Castinetti et al., 2008**).

I.2.6.4-Problème des œstrogènes : contraception et grossesse

Adénome à prolactine et œstrogènes est une association a priori à risques puisque physiologiquement les œstrogènes stimulent la sécrétion et la croissance des cellules à prolactine (**Delemer, 2009**).

Chez les patientes qui ne désirent pas une grossesse, il est alors impératif de débiter une contraception efficace, d'autant plus que, hormis pour la Bromocriptine, l'on n'a pas un grand recul sur l'utilisation des agonistes dopaminergiques au cours de la grossesse.

I.2.6.4.1- Les contraceptifs œstrogéniques

Les œstrogènes stimulent donc la sécrétion de prolactine et augmentent l'activité des cellules lactotropes. L'utilisation d'une contraception par des œstrogènes pourrait donc avoir un effet sur la stabilité du prolactinome mais peu d'études ont été réalisées sur le sujet (**Brue et al., 2007**).

I.2.6.4.2-Prolactinome et désir de grossesse

En raison de leur physiopathologie, les prolactinomes sont responsables de troubles de la reproduction chez les deux sexes (**Fatfouta et al., 2013**). Elle est notamment à l'origine d'anovulation et d'aménorrhées, symptômes d'une infertilité posant problème lorsqu'il y a désir de grossesse.

II.1- Population étudiée :

Cette étude a porté sur 40 patientes atteintes d'un adénome hypophysaire à prolactine, suivies dans les deux services d'endocrinologie et neurochirurgie de l'hôpital « Mohamed Lamine DEBAGHINE » de Bab El Oued. L'étude anatomopathologique des adénomes hypophysaire à prolactinome récupérés après neurochirurgie a été effectuée dans le service d'anatomopathologie de l'hôpital « Frantz Fanon » de Blida, et ce durant trois mois (allant de mois de Mars au mois de Mai 2016).

Ce travail comporte deux parties, visant en premier lieu à faire une étude rétrospective sur 15 ans (2000 - 2015) et en second lieu, une étude prospective. Le recrutement des patientes a été effectué au moment de la consultation suite à une anamnèse.

Les patientes ménopausées sont exclues de l'étude étant donné que notre sujet est accès sur la fertilité.

II.1.1- Étude rétrospective

L'étude rétrospective est basée sur le recueil des données sur dossiers du bilan hormonal hypophysaire (préopératoire et poste opératoire s'il y a chirurgie) complet avec, dosage de LH, FSH, œstradiol et PRL. De plus, un bilan radiologique avec une IRM hypophysaire a été effectué afin de déterminer le volume tumoral et l'invasion.

II.1.2- Étude prospective

Pour l'étude prospective, nous avons procédé à un interrogatoire (anamnèse) dont lequel nous avons précisé l'identité de chaque patiente et les motifs de consultation ou d'hospitalisation ; les signes fonctionnels tels que les céphalées, aménorrhée, galactorrhée, stérilité secondaire, infertilité, trouble de la vision. Les antécédents personnels et familiaux des patientes portant sur la présence d'affections endocriniennes et/ou métaboliques, de prise de médicaments freinateurs de l'hypophyse, la notion d'accouchement difficile sont aussi mentionnés.

Nous avons entrepris des dosages hormonaux de différents paramètres (PRL, FSH, LH et œstradiol) réalisé au niveau du service d'endocrinologie du CHU de Bab El Oued des patientes suivies pendant la période de stage.

L'étude anatomopathologique des adénomes hypophysaire récupérés après exérèse chirurgicale a été effectuée au niveau du laboratoire d'anatomo-pathologie de l'Hôpital précédemment cité.

Pour faire une comparaison de patient sain avec les cas pathologique, nous avons effectué une étude histologique d'un témoin normal (récupéré chez une personne décédée).

II.2- Matériel non biologique :

L'équipement utilisé dans notre étude est représenté en annexe 1. Aussi, les réactifs utilisés pour l'étude histologique sont en annexe 2.

II.3- Méthodes d'études:

II.3.1- Méthodes de dosage hormonal :

II. 3.1.1- Prélèvements sanguins :

Les prélèvements sanguins ont été effectués à jeun, dans des tubes sec ou à EDTA, après 20 minutes de repos en position allongée après la pose d'un cathéter (système de prélèvement) en général au pli du coude. Les patientes doivent éviter impérativement d'être stressée et de subir des exercices physiques trop importants avant le prélèvement sanguin pour ne pas fausser les données du dosage hormonal. Aussi, il faut préciser la date des dernières règles, le nombre de semaines d'aménorrhée en cas de grossesse ainsi que le traitement en cours.

Après une légère centrifugation, nous avons recueillies le sérum pour les dosages hormonaux. Nous avons pris 100µl de sérum des différents échantillons que nous avons mis dans des tubes numéroté, revêtus et étiquetés.

II.3.1.2- Technique de dosages:

Nous avons effectué la méthode immuno-analyse en chimi-luminescence.

a- Principe :

Immuno-analyse est basé sur la présence de complexes immuns formés au cours de l'antigène (Ag)-anticorps (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 des concentrations connues (**Gauche, 2010**).

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 chimi-luminescence.

c- Principe de fonctionnement :

Le système IMMULITE 1000 utilise des billes de plastique recouvertes d'Acs ou d'Ags spécifiques du dosage comme phase solide, un réactif marqué à la phosphatase alcaline et un substrat chimi-luminescent. La bille recouverte d'Acs ou d'Ags 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. (**Guide IMMULITE/IMMULITE 1000, 2013**).

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 Photo Multiplicateur (PMT) et les résultats sont calculés pour chaque échantillon (**Guide IMMULITE/IMMULITE 1000, 2013**).

d- Les procédures du test :

1. Nous avons chargé les échantillons dans des portoirs pour godets d'échantillons identifiés par des codes-barres puis placé ceux-ci sur une plate-forme de chargement derrière les flèches vertes ;

2. Nous avons chargé ensuite jusqu'à cinq unités de test identifiées par des codes-barres derrière chaque échantillon, dans un ordre quelconque, pour les tests souhaités sur cet échantillon ;
3. Nous avons appuyé sur la touche GO (sur le panneau d'affichage de l'IMMULITE 1000) et les unités de test sont transportées dans le système pour l'identification du code-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 douze dosages fixes ;
5. En fonction du type de dosage, les unités de test sont incubées sur principal au le carrousel principal à 37°C pendant 30 ou 60 min ;
6. Après incubation, les unités de test sont transportées vers la station de lavage/centrifugation, où les antigènes anticorps non liés sont éliminés. Le substrat est ajouté et les unités de test sont transférées vers la chaîne du lignomètre ;
7. Une incubation de 10 min (6 min en mode Turbo) à 37°C débute pour permettre au signal d'atteindre sa valeur maximale. La quantité de photons est mesurée au moyen de (PMT) ;

Pour le comptage des photons, l'IMMULITE 1000 utilise les principes suivants :

- Un filtrage automatique (atténuation) du signal lumineux accroît d'un facteur 100 la plage dynamique du système de mesures, ce qui permet des mesures précises tant pour des concentrations extrêmement élevées que pour des concentrations extrêmement basses.
- Les coups par seconde sont convertis en concentrations en analyte (doses) à l'aide de courbes maîtresses enregistrées.

II.3.1.2.1- Dosage de la Prolactine:

- a- **Domaine d'utilisation** : Dosage quantitatif de la prolactine dans le sérum. Ce test est réservé à un usage *in-vitro* avec l'analyseur IMMULITE 1000 et constitue une aide au diagnostic et au traitement des divers troubles hypophysaires.
- b- **Principe de test** : IMMULITE 1000 prolactine est un dosage chimi-luminescent-immunométrique en deux étapes et en phase solide.

Tableau III: Prospectus hormone prolactine.

Références catalogue	LKPR1 (100 tests), LKPR5 (500 tests)
Code produit	PRL
Code couleur	Bleu foncé
Cycle d'incubation	30 minutes
Volume nécessaire	25µl sérum. (le godet échantillon doit pouvoir contenir au moins 100µl de plus que le volume total nécessaire)
Conservation	7 jours à 2-8°C ou 3 mois à -20°C
Matériel fournis	*Test unitaire prolactine (LPR1) : Avec code-barres chaque unité contient une bille revêtue d'un anticorps monoclonal murin anti prolactine. *Cartouche à réactif prolactine (LPR2) avec code-barres 7.5ml d'un anticorps polyclonal de chèvre anti-prolactine marqué à la phosphatase alcaline dans un tampon, avec conservateur.
Valeurs de références	Femme : 1,9-25 ng/ml

(Guide IMMULITE/IMMULITE 1000, 2013).

II.3.1.2.2- Dosage de la LH:

- a- **Domaine d'utilisation** : dosage quantitatif de la LH dans le sérum. Ce test est réservé à un usage diagnostic in vitro avec l'analyseur IMMULITE 1000.
- b- **Intérêt du test** : Le dosage de la LH a pour intérêt clinique l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadique. Le dosage des gonadotrophines sériques permet de 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 chimi-luminescent immunométrique, en double site en phase solide.

Tableau IV: Prospectus hormone LH.

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

(Guide IMMULITE/IMMULITE 1000, 2013).

II.3.1.2.3- Dosage de la FSH :

- a- Domaine d'utilisation :** pour le dosage quantitatif de l'hormone 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 chimi-luminescent immunométrique, en deux étapes, en phase solide.

Tableau V: Prospectus hormone FSH

Référence catalogue	LKFS1
Code produit	FSH
Code couleur	Gris clair
Cycle d'incubation	30 minutes
Volume nécessaire	50µl sérum (l'unité échantillon doit contenir au moins 100µl de plus que le volume total nécessaire)
conservation	7 jours à 2-8°C ou 2 mois à -20°C
Matériel fourni	*Test unitaires FSH (LFS1) : avec code-barres, chaque unité-test contient une bille revêtue d'anticorps monoclonal murin anti-FSH *Cartouches à réactifs FSH (LFS2) avec code-barres, 75µl de phosphatase alcaline (intestins de veau) conjuguée à un anticorps monoclonal murin anti-FSH dans un tampon.
Valeurs normales	Femme : phase folliculaire : 2,8-11,3 MU/ml Phase lutéale : 1,2-9 MU/ml Ménopause : 21,7-153 MU/ml

(Guide IMMULITE/IMMULITE 1000, 2013).

II.3.1.2.4- Dosage de l'œstradiol :

- a- Domaine d'utilisation :** réservé au diagnostic *in-vitro* avec les analyseurs IMMULITE 1000 pour la mesure quantitative de l'œstradiol (œstradiol-17β, E2) dans le sérum. Ce test constitue une aide au diagnostic différentiel des aménorrhées a la surveillance d'ovulation provoqué, avec ou sans stimulation lors de procréation médicament assisté.
- b- Principe du test :** IMMULITE 1000 Œstradiol est un immunodosage enzymatique chimi-luminescent par compétition en phase solide. La phase solide (bille) est revêtue d'Acs polyclonaux anti-Œstradiol de lapin. La phase liquide est composée de phosphatase alcaline (intestin de veau) conjugué à l'œstradiol.

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

réactif pour les sites en nombre limité de liaison des Acs sur la bille. Le surplus d'échantillon et de réactif sont ensuite éliminés par lavage avec centrifugation.

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

Tableau VI: Prospectus hormone œstradiol.

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

(Guide IMMULITE/IMMULITE 1000, 2013).

II.3.2- Valeurs de référence des hormones étudiées :

Les valeurs de référence ont été déterminées en utilisant le test IMMULITE LH dans une étude internationale incluant des femmes apparemment en bonne santé (âge entre 16-44ans), volontaire pour un prélèvement de sang journalier pendant un cycle ovulatoire complet

Tableau VII : Valeur de référence d'hormone Prolactine.

Groupe	N*	médiane	Domaine à 95%
Femme	115	9,4ng/ml	1,9-25

(Guide IMMULITE/IMMULITE 1000, 2013).

Tableau VIII : Représente la valeur de référence d'hormone FSH (mUI/ml)

Cycles ovulatoire	N*	Médiane	Centré à 95%
Phase folliculaire	54(762)	6,2	2,8-11,3
Phase folliculaire, jours 2 à 3	54(108)	6,6	3,0-14,4
Milieu de cycle	54(54)	13,6	5,8-21
Phase lutéale	54(604)	3,4	1,2-9,0

(Guide IMMULITE/IMMULITE 1000, 2013).

Tableau IX : Valeur de référence d'hormone LH (mUI/ml)

Cycles ovulatoire	N*	Médiane	Centré à 95%
Phase folliculaire	54(762)	4,6	1,1-11,6
Phase folliculaire, jours 2 à 3	54(54)	3,9	17-77
Milieu de cycle	54(658)	4,3	ND-14,7
Phase lutéale	54(959)	3,9	ND-12,0

(Guide IMMULITE/IMMULITE 1000, 2013).

Tableau X : Valeur de référence d'hormone Œstradiol (pg/ml).

Cycle ovulatoire	N*	Médiane	Central à 95%
Phase folliculaire	54(708)	42	ND-160
Phase folliculaire, jour 2 à 3	54(108)	31	ND-84
Phase périovulatoire +ou -3jour	54(378)	133	34-400
Phase lutéale	54(604)	93	27-246

*Nombre de sujets

(Guide IMMULITE/IMMULITE 1000, 2013).

c- Volume tumoral et invasion Le volume tumoral (Dt) est calculé d'après les dimensions tumorales sur clichés d'IRM suivant la formule :

$$Dt \text{ (mm}^3\text{)} = \frac{\text{Hauteur} \times \text{Dap} \times \text{Ddg}}{3}$$

- Hauteur de la tumeur.
- Dap : Diamètre antéro-postérieur de la tumeur.
- Ddg : Diamètre droite-gauche.

L'invasion est identifiée par l'IRM et des données per-opératoires dans les comptes rendus.

II.4- Etude anatomopathologique :

II.4.1- La technique histochimique:

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 a été la première de ces techniques à permettre de différencier, de façon fiable et reproductible, trois types cellulaires principaux :

- *Grains érythrocinophiles* 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). D'autres techniques plus « spécialisées » telles que le Tétrachrome d'Herlant au bleu d'Alizarine acide qui donne de bons résultats par rapport aux colorations d'Hémalun-éosine et d'Hématoxyline-phloxine-saffran permettent d'apprécier l'organisation histologique générale normale et pathologique de l'hypophyse (Trouillas et al., 2007).

En microscope photonique, la coloration de Tétrachrome d'Herlant permet de faire le diagnostic d'adénome hypophysaire. D'autre part, il précise une éventuelle invasion du tissu adjacent ou de la dure-mère. Cette technique, utilisée au laboratoire comporte la réinclusion des blocs, la confection des coupes sur un microtome manuel, hydratation, coloration, déshydratation et montage des coupes. Les blocs ont été coupés à 4µm d'épaisseur. Les coupes sont étalées, à l'aide d'aiguilles à dissection, sur une surface d'eau distillée chauffée à 37°C, déposée sur des lames sillonnées. La paraffine se ramollit brusquement. Les lames sont ensuite mises à sécher 60°C. A l'aide d'un diamant, les indications de l'adénome sont préalablement gravées sur la lame correspondante mises à sécher à 37°C pendant une heure. Les coupes sont ensuite déparaffinées dans du toluène (1 bain de 5 min), avant d'être réhydratées dans des bains d'éthanol de concentrations décroissantes (éthanol absolu : 1 bain de 5 min, éthanol à 95° : 1 bain de 5 min, eau courante : 1 bain de 5 min).

Une coloration conventionnelle Hémalun-éosine a ensuite été pratiquée, les lames sont plongées 5 à 10 min dans une solution d'Hémalun de Mayer, rincées à l'eau courante pendant 5 min puis plongées 10 min dans une solution d'éosine à 1%. Les lames ont été à nouveau déshydratées par des bains d'éthanol de concentrations croissantes, puis placées dans du toluène. Des lamelles ont été alors montées en milieu synthétique avant lecture des lames.

II.4.1.1- Protocol expérimental :

Les étapes de préparations histologiques faites au cours de cette étude restent à la base les mêmes décrites par **Martoja et Martoja (1967)**, mais notre choix s'est porté sur une technique les plus modernes ou les plus récentes de l'appareillage automatique (Tissu Tech) (voir annexe 2).

Les trois grandes étapes classiques de cette technique sont : La fixation, déshydratation-imprégnation-inclusion et la coloration.

II.4.1.1.1- La fixation:

C'est l'étape qui assure la conservation de structure, le durcissement et la morphologie d'un organe. Nous avons utilisé dans notre étude le formol 10%. Chaque tube est accompagné par une étiquette.

II.4.1.1.2- La déshydratation:

La déshydratation a pour but d'éliminer l'eau du tissu à fin d'être remplacée par la paraffine. Les cassettes contenant l'organe à étudier subissent une déshydratation dans une série de six bains d'alcool de concentration croissante (70°-100°) dans un appareil automatique à rotation appelé AUTOMATE «Tissu Tech Tissu Processor» selon les étapes suivantes :

- 1bain d'alcool 70° pendant 10mn ;
- 1bain d'alcool 80° pendant 10mn ;
- 1bain d'alcool 95° pendant 10mn ;
- 3bain d'alcool 100° pendant 10mn ;
- 3bain intermédiaires de xylène pendant 10mn.

II.4.1.1.3- L'éclaircissement

Se fait par immersion dans trois bains de xylène afin de rendre les pièces transparentes (**Headden et Williams, 1968 ; Buck, 1972**).

Il permet l'élimination complète des traces d'alcool et imprégnation par deux bains du butanol. La durée du premier bain est de 24 heures alors que le second bain est de durée illimitée.

II.4.1.1.4- Imprégnation à la paraffine :

L'échantillon a ensuite été inclus dans trois bains de paraffine liquide : Cette étape consiste en la pénétration de la paraffine dans les tissus dont l'avantage est de soutenir les différentes structures.

II.4.1.1.5- Confection des blocs de paraffine : (Réinclusion des blocs d'adénomes hypophysaires (voir annexe 1))

Les blocs d'adénomes hypophysaires ont été réinclus en paraffine grâce à l'automate. 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 à une épaisseur de 4 μm .

II.4.1.1.6- Confection des coupes : (voir annexe 1)

Après l'installation du bloc sur le microtome, le rabotage commence en ajustant l'échelle à 20 ou 15 μm . Lorsque la pièce apparaît dans le plan de coupe, on ramène l'échelle à 4 μm pour obtenir des coupes fines sous forme de rubans.

II.4.1.1.7- Étalement des coupes:

Chaque coupe est déposée sur une lame électrostatiquement traitée (lame Superfrost/Plus, CML, Nemours) couverte d'eau distillée et placée sur une plaque chauffante pour permettre un bon étalement. Les lames ainsi préparées sont ensuite placées dans une étuve à 60°C pendant une heure, afin d'assurer une bonne adhérence des coupes sur les lames. Les indications de l'adénome sont inscrites sur une étiquette collée à la périphérie de la lame.

II.4.1.1.8- Coloration: (voir annexe 2)

Elle a pour but d'établir le contraste naturel des coupes et de rendre plus évidents les différents constituants cellulaires et tissulaires. Avant toute coloration, les coupes doivent être débarrassées de la paraffine et réhydratées. Le xylène est utilisé pour le déparaffinage (3 bains de 5 min). Le passage

pendant 5 min dans les alcools de degré décroissant (absolu, 96° et 70°) permet la réhydratation. Deux colorations topographiques à l'*Hémalun-éosine* et au *Tétrachrome d'Herlant* ont été réalisées.

Le *Tétrachrome d'Herlant* met en jeu quatre colorants : l'*érythrosine*, le *Mallory*, *mélange d'orange G* et de *bleu d'aniline* et le *bleu d'alizarine*. Les granulations des cellules à prolactine apparaissent rouges ou roses, les cellules à GH apparaissent en orange et les cellules corticotropes, gonadotropes et thyrotropes en bleu. Cette coloration a servi pour les prises de photographies.

L'*Hémalun-éosine* colore les noyaux en bleu noir et le cytoplasme acidophile en rose. Cette coloration a été utilisée à la fois pour orienter le diagnostic et pour la prise de photographies.

Les préparations ont ensuite été montées entre lames et lamelles à l'aide d'une résine d'inclusion de type Eukitt à l'air à température ambiante. Enfin les coupes différenciées sont prêtes pour l'observation au microscope photonique.

II.4. 1.1.9- Montage:

Une fois colorées, les lames sont passées dans des bains d'alcool de concentrations croissantes (70°, 96° et 100°) de façon à éliminer l'eau restante dans les coupes pour terminer avec 3 bains de xylène. Le montage est l'opération qui consiste à fixer, à l'aide d'une substance appropriée (Eukitt) au colorant utilisé, une lamelle de verre sur l'échantillon histologique.

II.4.1.1.10- Observation et traitement des images:

Les photographies ont été prises à l'aide d'un appareil photos numérique (KODAK) fixé sur microscope à plan focal.

II.5- Etude histopathologique

Les lames colorées à l'*Hémalun-éosine* et au *Tétrachrome de Herlant* ont été systématiquement analysées en aveugle suivant la grille de lecture (objectif : 10 X, 40X, 100X). Pour chaque cas, nous avons pris en compte des critères architecturaux et cytologiques. Tous les critères cytologiques sont représentés comme suit :

- Forme cellulaire ;

- Forme et localisation du noyau ;
- Rapport nucléocytoplasmique (RNP) ;
- Atypies cytonucléaires ;
- Granulation : l'adénome hypophysaire peut présenter quelques granulations comme il peut présenter des granulations denses.

II.6- L'étude immunohistochimique (I.H.C) :

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

a- Principe : L'immunohistochimie est une technique qui combine l'immunologie et l'histochimie dans le but de mettre en évidence sur une coupe histologique une molécule grâce à ses propriétés antigéniques. Cette technique est basée sur l'utilisation d'un anticorps primaire spécifique dirigé contre la molécule à étudier, le complexe anticorps-antigène formé est visualisé grâce à un anticorps (AC) secondaire biotinylé qui fixera avec une grande affinité la streptavidine couplée à la peroxydase. Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) 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**).

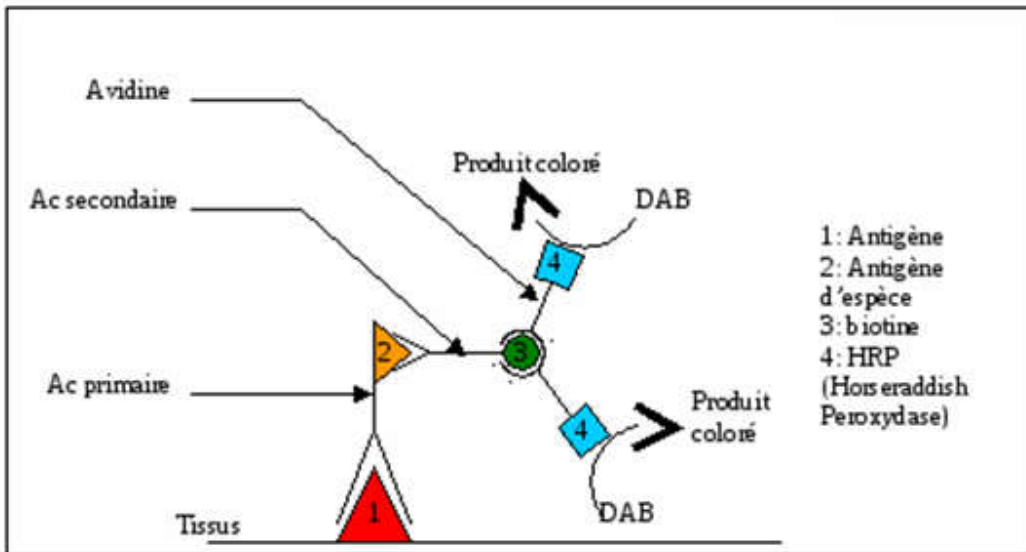


Figure 13 : Schéma présentant le principe de la technique d'immunohistochimie (IHC) (**Anonyme 1**).

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

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

2/ prétraitement des fragments.

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

b₁- Prétraitement :

- ❖ les lames ont été préparées sur la plaque chauffante puis dans l'étuve pendant 24 heures pour assurer une bonne fixation ;
- ❖ Déparaffiner les fragments dans 3 bains de xylène (5 minutes pour chaque bain) ;
- ❖ Réhydrater les lames dans 3 bains l'éthanol de degré décroissant (100°, 95° et 70°) ;
- ❖ Rincer dans l'eau distillée (2 bains pendant 10 min) ;
- ❖ Sécher les lames (à l'aide d'un papier absorbant) ;
- ❖ 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 sensible à la lumière ;

- ❖ Bloquer la peroxydase endogène en couvrant toute la surface délimitée par (PEROXIDASE-BLOCKING REAGENT K8000) le volume de dépôt dépend de la taille de fragment de 100µl à 200µl de ce produit. Incuber pendant 15 minutes ;
- ❖ Laver les lames par « WASH BUFFER K8012/K8023 ou PBS dans 3 bains pendant 15 minces solutions sont neutre par rapport à l'eau distillée ;
- ❖ Sécher les lames (à l'aide d'un papier absorbant).

B₂-Immuno-réaction :

- ❖ Appliquer l'anticorps primaire sur les fragments et les incuber pendant 30 min à l'obscurité ;
- ❖ Rincer les lames WASH BUFFER (3 bains 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 min (constituer de l'anticorps secondaire couplé à la biotine, streptavidine-peroxydase) ;
- ❖ Rincer les lames par WASH BUFFER 3 bains chacun 5 min ;
- ❖ Appliquer DAB (une goutte de chromogène pour chaque 1 ml de substrat) pendant 15 min. Le substrat va être dégradé par la peroxydase endogène et le produit va être coloré ;
- ❖ Rincer avec l'eau distillé 2 bains 5 min pour chacun ;
- ❖ Contre coloration à l'hématoxyline de Mayer dans un seul bain pendant 5 min (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.

II.7- Méthodes statistiques utilisées :

Les différents études statistiques effectués sont de type statistiques descriptives ; test de T, coefficient de corrélation.

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

II.7.1- Calcul des fréquences relatives :

La fréquence relative est calculée par la loi suivante :

$$f_i : \text{Fréquence relative exprimée en (\%)} \qquad f_i = \frac{n_i}{n} * 100$$

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

II.7.2- Calcul de la moyenne et de l'écart type :

- **La moyenne est calculée par la loi suivante :**

\bar{x} : Valeurs numérique des observations.

n : Nombre total des patients.

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

- **L'écart type est calculé par la loi suivante :**

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

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

II.7.3- Calcul de l'erreur standard moyenne :

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

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

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

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

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

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

La corrélation entre les différents paramètres est estimée grâce au coefficient de corrélation de

PEARSON dont l'équation est la suivante :
$$r = \frac{cov(X,Y)}{\delta x \cdot \delta y}$$

Où : δx et δy représentent respectivement l'écart type de variable x et y .

III.1- Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine :

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 40 patientes et une étude prospective sur 5 cas d'adénome hypophysaire à prolactine de patientes suivis au service d'endocrinologie du CHU de Bab El-Oued. L'étude histologique a porté sur 2 patientes au niveau du laboratoire d'anatomo-pathologie de l'hôpital Ftantz Fanoun. Ces adénomes nous ont permis d'étudier, avec plus de significativité, la déterminer des critères de classification des adénomes et leurs aspects cellulaires et de déterminer des critères de classification en grades histologiques afin de pouvoir prédire la guérison ou la récurrence de ces adénomes.

III.1.1- Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction des différents paramètres

III.1.1.1- En fonction de l'âge de début de maladie

Les résultats de la répartition des patientes selon les tranches d'âge sont représentés dans (le tableau XIX annexe 2, figure 14).

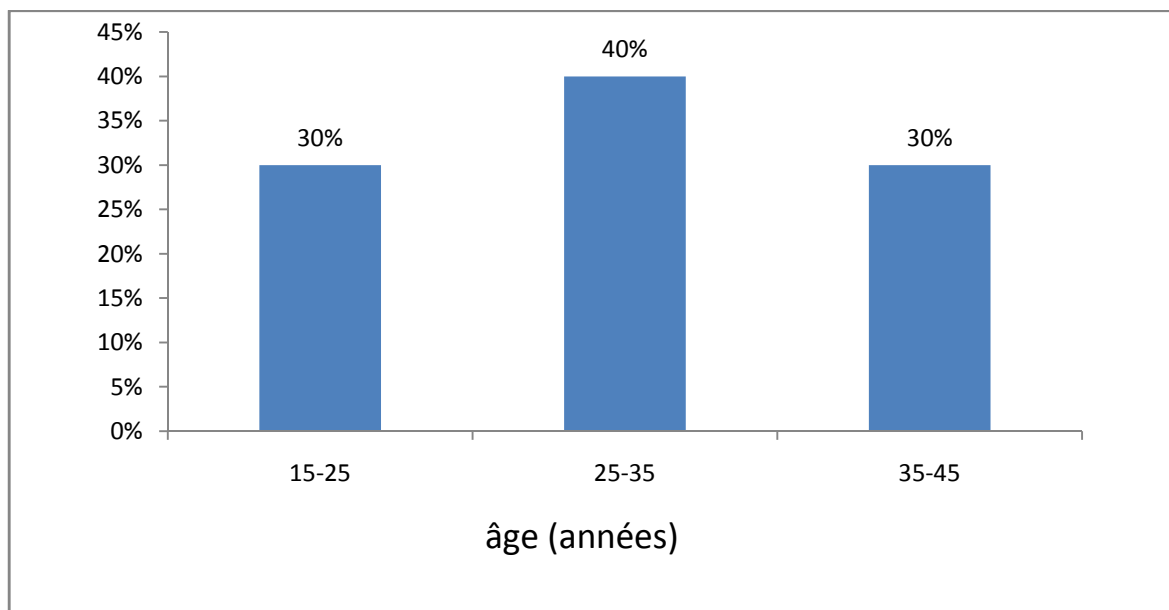


Figure 14 : Répartition des patientes atteintes de prolactinome en fonction des classes d'âge du début de la maladie.

Dans notre série, l'âge moyen au moment d'apparition des premiers symptômes est de 29,5 ans avec des extrêmes allant de 15 et 45 ans. La classe d'âge de 25-35 ans est la plus représentée avec 40%, suivie de deux classes d'âges 15-25 ans et 35-45ans avec un pourcentage commun de 30%.

Dans l'étude réalisée par **Nouedoui** et collaborateur (2000), l'âge moyen de début de la maladie est de 23 ans, et presque le même âge que celui observé dans la série de **Kreutzer** et collaborateurs (2008) avec un effectif de 212 patients sans distinction du sexe. Selon **Kadiri** et collaborateur (1994) et **Mayaudon** et collaborateur (1995), l'âge de début de la maladie est de 34,5 ; alors que dans la série de **Schaller** et collaborateur (2005), avec un effectif de 26 patients, l'âge est inférieur à 35 ans et selon ces derniers, c'est un bon pronostic chez la femme. Ces résultats ne concordent pas avec le résultat obtenu dans notre série. La moyenne d'âge du début de la maladie varie donc selon l'effectif total des différentes séries selon les auteurs.

III-1.2-En fonction des signes apparents

Tableau XI : Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine en fonction des signes apparents.

signes	Aménorrhée	Galactorrhée	spanioménorrhée	Céphalée	Troubles visuels	Baisse de la libido et d'autres symptômes
effectifs	31	23	15	24	13	12
Fréquence	78%	58%	38%	60%	33%	30%

Les signes apparents chez les patientes atteintes de prolactinome sont de type aménorrhée (78%), céphalée (60%) et galactorrhée (58%). Elles, peuvent aussi présentée spanioménorrhée (38%) et des troubles visuels (33%) et une baisse de la libido avec autre symptômes (30%). Ces signes apparaissent en dehors de la grossesse, ce qui confirme la présence d'un adénome hypophysaire à prolactine (Tableau XI).

Selon **Terada**, la symptomatologie obstétricale de type aménorrhée et galactorrhée sont des signes de stérilité qui apparaissent précocement, c'est la raison qui motive la consultation médicale et le diagnostic précoces (**Terada, 1995**). En effet, le prolactinome se révèle par un syndrome aménorrhée galactorrhée chez la femme en âge de procréer (**Raffin et al., 1994**, **Brue T et al., 1996**). Chez la femme, la galactorrhée est spontanée, ou plus souvent (80% des cas) uniquement provoquée. L'aménorrhée est le signe le plus fréquent, rarement primaire, habituellement secondaire. En effet, plus de 90% des femmes ayant une hyper prolactinémie ont une aménorrhée ou une oligoménorrhée (< 4 cycles par an) et dans la moitié des cas, des

irrégularités menstruelles ou un allongement progressif des cycles (Spanioménorrhée) avaient été notés dans les mois ou années précédents la maladie (**Chanson, 2002**).

Dans l'étude réalisée par **Dewailly (1997)**, l'amélioration de l'aménorrhée chez la femme est due à l'effet anti-sécrétoire de prolactine, rétablissement de la pulsativité de la LH hypothalamique, pulsativité abolie par l'hyper-prolactinémie.

La fréquence des céphalées varie de 28% à 90% des cas selon certaines études (**Kadiri et al., 1994 ; Mayaudon et al., 1995 ; Morange et al., 1996 ; Bremont et al., 1996**). En effet, le pourcentage retrouvé dans notre série (60%) se trouve être dans cette intervalle. Les céphalées sont dues à la compression de la tumeur par rapport aux structures avoisinantes.

Selon plusieurs auteurs les troubles visuels constituent le signe d'appel ou révélateur le plus fréquent (**Benbows et al., 1997 ; Costa et al., 1989**). En effet, ceci est dû à la compression des voies optiques. Les signes ophtalmologiques sont moins fréquents et plus discrets chez la femme comme dans la série chirurgicale de **Terade et collaborateurs (2001)**.

III.1.3- Selon le volume des tumeurs

Nous représentant ci-dessus en figure15, (tableau XX, annexe 2) la répartition des adénomes hypophysaires à prolactine selon le volume tumoral.

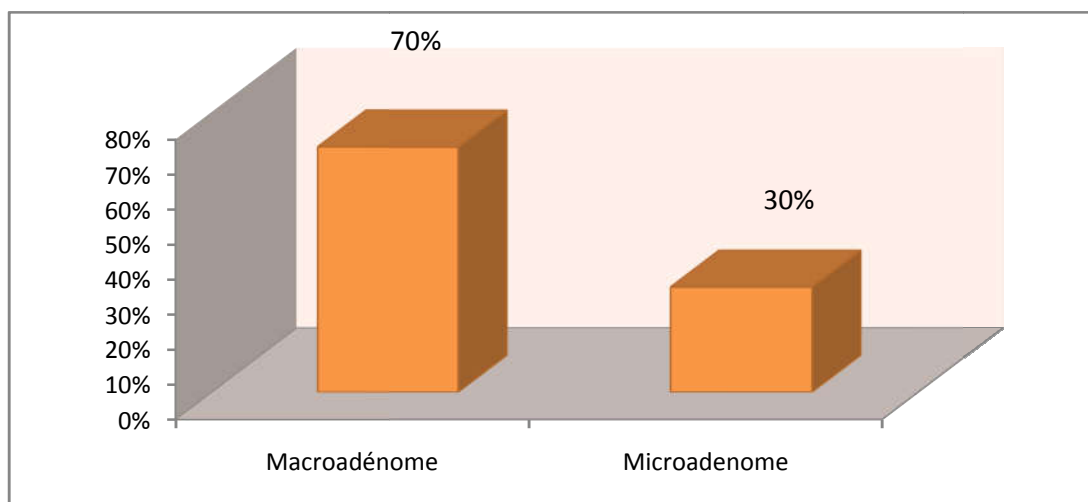


Figure 15 : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine selon le volume des tumeurs.

Nous avons constaté la présence des macro-adénomes chez la plus part des patientes (70%), dont 28 macro-prolactinomes de diamètre compris entre 10 et 58,33 mm. Les micro-prolactinomes ne représentent que 30% dont le diamètre est inférieur à 10 mm.

Cela va à l'encontre de ce qui est rapporté dans la bibliographie. En effet, les micro-prolactinomes sont majoritairement observés avec un pourcentage de 90% des tumeurs. Les macro-prolactinomes sont plus rares, représentent environ 10% (Caron, 2007). Cela peut être expliqué par le fait que l'effectif dans notre série est moins important que celui observé dans la littérature.

Il faut prendre en considération le fait que les micro-adénomes restent de petite taille le plus souvent. Le risque de progression de leur volume est très faible puisque moins de 7% des patients présentant un jour un micro-adénome verront leur adénome augmenter de taille et développeront un macro-adénome. La plupart des femmes ayant un microadénome à PRL garderont donc un micro-adénome, de petit volume, ne posant finalement comme problèmes que ceux liés à l'hypersécrétion dont il est responsable (Chanson et Schaison, 1997 ; Molitch, 2002). L'histoire des macro-adénomes est moins bien connue. Cependant leur proportion à augmenter de taille est nettement supérieure à celle des micro-prolactinomes.

III.1.4- Selon la prolactinémie

Les résultats de la répartition des patientes selon le prolactinémie sont représentés dans (tableau XXI, annexe 2) et la figure 16.

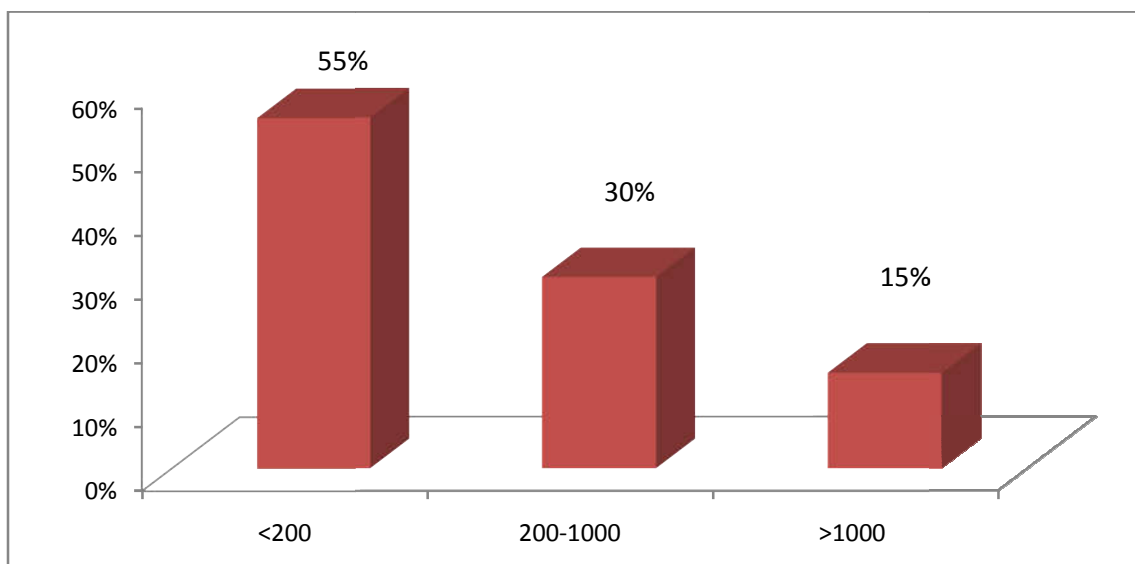


Figure 16 : Répartition des adénomes hypophysaires en fonction des taux de prolactinémie.

La valeur de la prolactinémie constitue un facteur prédictif pour le suivi des adénomes hypophysaires prolactiniques. Les taux sont également dépendants de la taille et de l'évolution de la tumeur comme le montre les résultats de la répartition des adénomes hypophysaires à prolactine.

Dans notre série, les patientes ont majoritairement (55% des patientes) une prolactinémie inférieure à 200 µg/L ; alors que 30% des patientes ont une prolactinémie de 200 à 1000 µg/L et 15% des femmes ont présenté une prolactinémie supérieur à 1000 µg/L. La valeur moyenne était de 674,415 µg/L, les extrêmes allant de 24,17 à 5332 µg/L, pour une valeur normale de 1,5 à 25 µg/L.

Il est connu que dans la bibliographie que, un taux de prolactine supérieur à 200 µg/L est très évocateur d'un adénome à prolactine ; mais **Randall** et collaborateurs (**1985**) affirment que de tels taux de prolactinémie ne permettent pas de conclure à un adénome à prolactine. Néanmoins, dans notre série, 55% des patientes ont une prolactinémie inférieure à 200 µg/ alors que le diagnostique d'un prolactinome a été posé. Ces résultats sont des faits nouveaux qui peuvent revoir à la baisse la borne inférieure concernant les taux de prolactine pour évoquer un prolactinome.

Une prolactinémie élevée est un facteur de mauvais pronostic, mais elle reste dépendante du volume tumoral. Une hyper-prolactinémie importante peut entraîner l'hypogonadisme, l'infertilité et la galactorrhée, ou dans certains cas, il peut rester asymptomatique pendant une longue période (**Klibanski, 2010**).

Même si l'hyperprolactinémie est une cause d'infertilité, il n'est pas rare que survienne une grossesse chez une patiente ayant un adénome à PRL, soit parce que la femme parvient à être enceinte alors même qu'elle présente une hyper-prolactinémie non traitée, soit, surtout parce qu'elle est traité par des agonistes dopaminergiques (90% des cas) ou par une chirurgie. Dans ce cas, sa prolactinémie s'étant normalisée, elle redevient capable d'ovuler, ce qui restaure une fertilité normale et permet de démarrer une grossesse (**Caron, 2007**).

III.1.5 - Selon l'invasion des tumeurs

Les résultats du tableau XXII (annexe 2) sont représentés dans la figure 17.

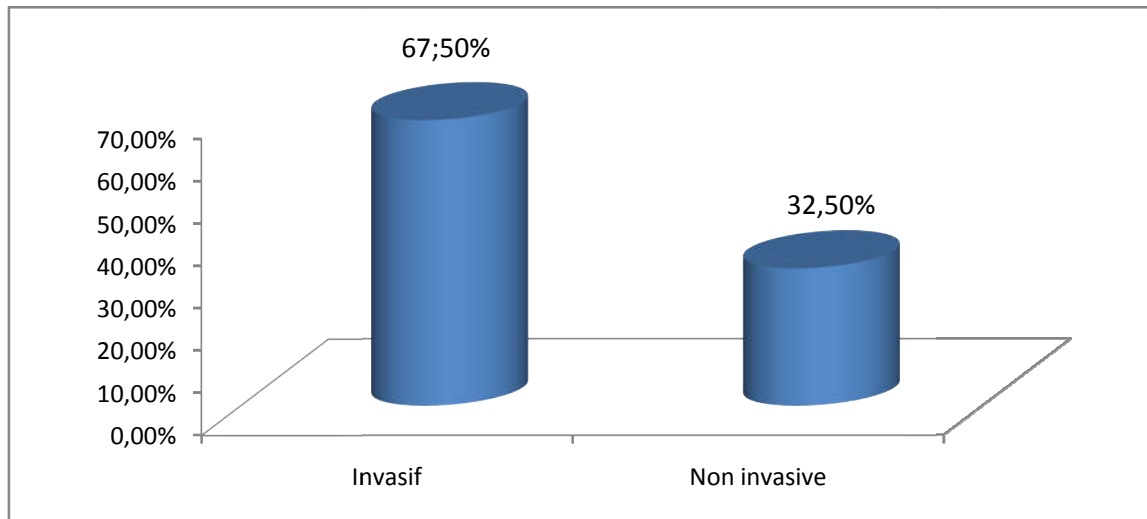


Figure 17 : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine selon l'invasion des tumeurs

Les pics de fréquence sont très différents entre les tumeurs invasives et les non invasifs. Le diagramme montre que 67,50% des tumeurs sont invasives. Ce taux est supérieur à celui retrouvé dans la série anatomopathologique de **Scheithauer** et collaborateurs (1986) (30%) et celui retrouvé dans la série de **Sautner** et **Saeger** (1991) (soit 41%) et de **Saeger** et collaborateurs (2007) évalué à 50%.

Ces tumeurs qui envahissent les tissus mous adjacents et des structures osseuses sont souvent désignés comme « adénomes hypophysaires invasifs » (**Jefferson, 1955 ; Wilson, 1975 ; Landolt et al., 1982**). L'importance de l'invasion a été également rapporté par d'autres auteurs (**Meij et al., 2002**). En 1997, à partir d'une série endocrinologique et chirurgicale, il a été démontré que la vitesse de croissance des prolactinomes était plus rapide chez l'homme que chez la femme (**Delgrance et al., 1997**). Cela a été réfuté dans une série endocrinologique de **Colao** et collaborateurs (2003) mais récemment confirmé par 2 études clinique (**Schaller et al., 2005**) et pathologique (**Qian et al., 2002**).

III.1.6- Selon la prolactinémie et le volume tumoral

La figure 18 (tableau XXIII, annexe 2) représente la répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de la prolactinémie et du volume tumoral.

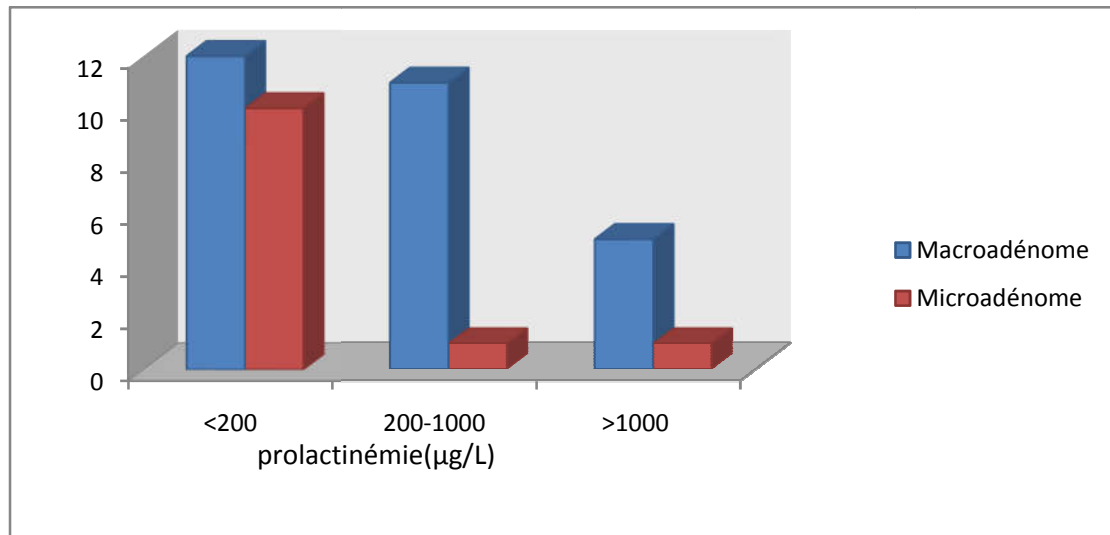


Figure 18 : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de la prolactinémie et du volume.

La prolactinémie est majoritairement <200µg/l chez les patientes présentant des micro-prolactinomes (soit 83,33%), et 200-1000µg/l chez les patientes présentant des macro-prolactinomes (soit 39,28%), et >1000 chez les patientes présentant des macro-prolactinomes (17,85%). Il existe une corrélation négative entre la prolactinémie et le volume tumoral ($r = -0,87$).

L'analyse de la corrélation entre ces deux paramètres montre une corrélation positive avec un coefficient de corrélation estimé à 0,75.

La prolactinémie est étroitement corrélée à la taille de la tumeur. En effet, la prolactinémie du micro-adénome est majoritairement inférieure à 400µg/ L, 7 microadénomes ont une prolactinémie inférieure à 400µg/ L (70%).

III.1.7- Selon le caractère invasif de la tumeur et la prolactinémie

Les résultats de la répartition des patientes selon le caractère invasif de la tumeur et la prolactinémie sont représentés dans le tableau XXIV (annexe 2, figure 19).

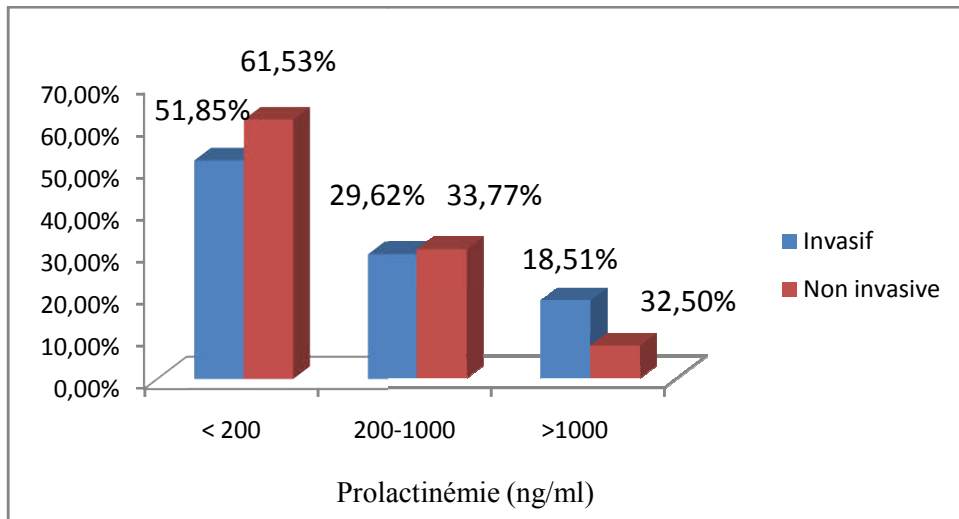


Figure 19: Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine selon l’invasion des tumeurs et la prolactinémie.

Les taux de la prolactinémie sont également dépendants de la taille et de l’évolution de la tumeur comme le montre les résultats de la répartition des adénomes hypophysaires prolactine dans le tableau. En effet, la prolactinémie est plus élevée pour les tumeurs invasives que pour les tumeurs non invasives.

III.1.8- Selon l’invasion et la taille des tumeurs

La figure 20 (tableau XXV en annexe 2) représente la répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de l’invasion de la tumeur et de son volume.

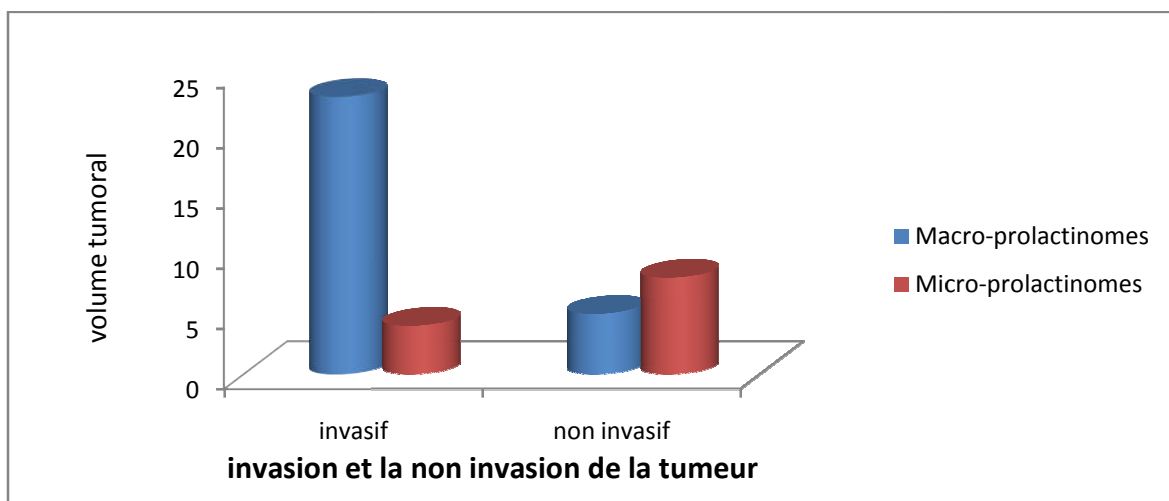


Figure 20 : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de l’invasion de la tumeur et de son volume.

Le caractère invasif de la tumeur est étudié uniquement pour les macro-adénomes qui envahissent les structures avoisinantes de l'hypophyse. Notre série comprend 23 tumeurs invasives, soit un pourcentage de 85,18% alors que l'invasion pour les patientes qui ont une micro-prolactinome est de 4 (soit un pourcentage de 14,81%).

Le volume tumoral est fortement corrélé avec l'invasion ($r = -1$). Ces deux critères sont étroitement associés et sont liés au pouvoir invasif de la tumeur. En effet, Le volume tumoral est plus élevé pour les tumeurs invasives que pour les tumeurs non invasives. D'autre part, nos résultats montrent que les tumeurs non invasives sont le plus souvent guéries (Tableau XXV, annexe 2, figure 20).

L'invasion de la tumeur est liée au volume tumoral et constitue un critère pronostique important, nos résultats vont dans le même sens que la littérature, car l'invasion est liée au volume tumoral (Meij *et al.*, 2002 ; Trouillas *et al.*, 2003).

III.1.9- Selon le volume tumoral et récidive

Nous représentant ci-dessus (figure 21, tableau XXVI, annexe 2) la répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction du volume tumoral et la récidive.

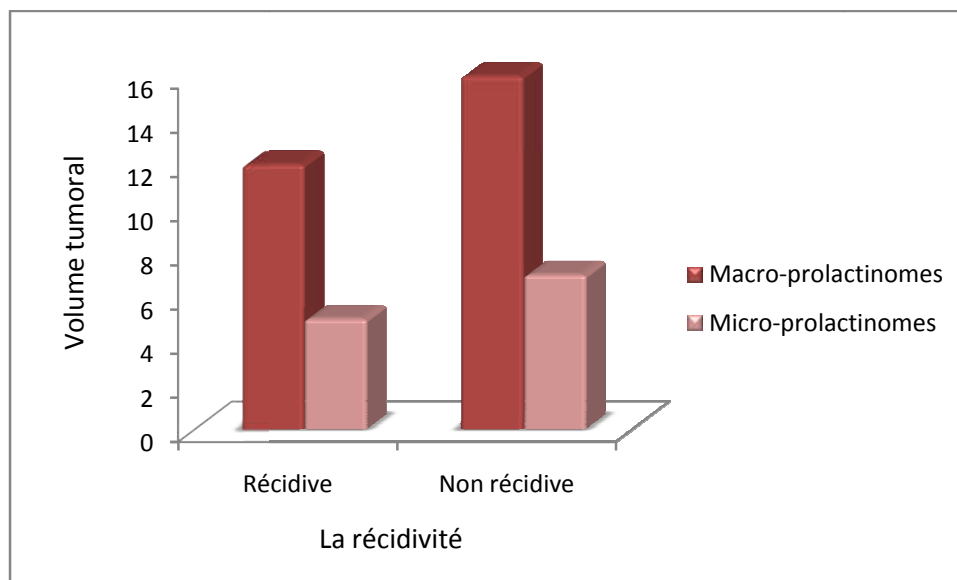


Figure 21 : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction du volume tumoral et la récidive.

Le prolactinome réapparaît majoritairement chez les patients avec macro-prolactinome soit 12 patients, contre un patient présentant un micro-prolactinome (Tableau XXVI annexe 2, figure 21). Il existe une forte corrélation positive entre le volume tumoral et la récidive ($r=1$).

Le taux de récurrence est lui estimé à 42,5%, supérieur de celui de la série de **Fahlbusch** et collaborateurs (**2008**) (19%).

III.1.10- Selon le traitement médical

La figure 22 (tableau XXVII en annexe 2) représente la répartition des adénomes hypophysaires à prolactine selon le traitement médical pris par les patientes hospitalisées.

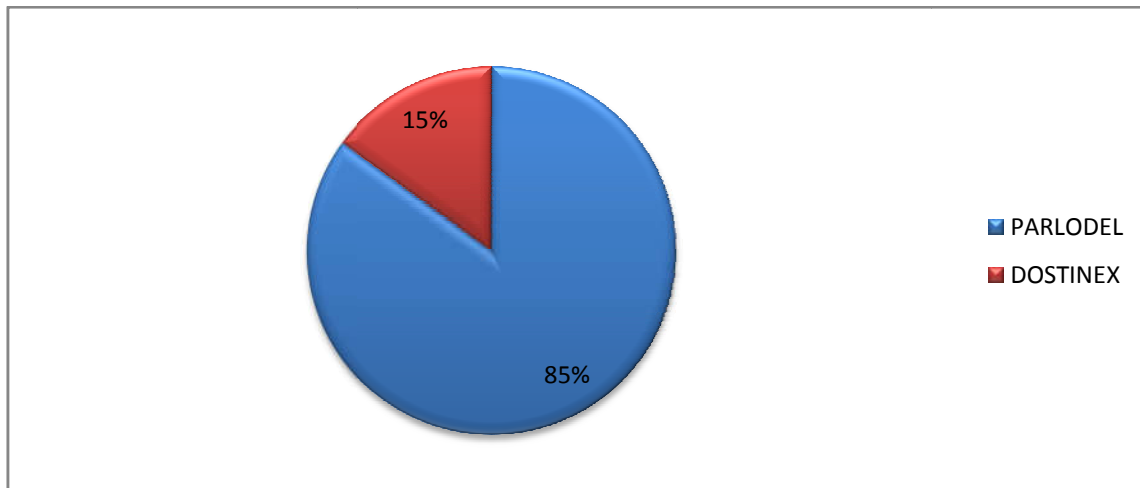


Figure 22: Répartition des adénomes hypophysaire en fonction du traitement.

Dans notre étude, le traitement de toutes les formes de prolactinomes, micro- et macroprolactinome, est essentiellement médical par la bromocriptine à dose progressive. Dans notre série, 85% des patientes sont traitées par du PARLODEL.

Le traitement médical de l'hyperprolactinémie fait appel aux agonistes dopaminergiques (**Ben-Jonathan et al., 2001 ; Molitch, 1999**) : bromocriptine (Parlodel ®, lisuride (Dopergine®), quinagolide (Norprolac®) (**Barlier et al., 2006**), cabergoline (Dostinex®) (**Verhelst et al.,1999**). Le dostinex est actuellement le traitement de premier choix, sauf en cas de désir de grossesse, car il est plus efficace et mieux toléré que les autres agonistes de la dopamine (**Jouanneau et al., 2015**).

Cependant, des cas de résistance à cette molécule ont été signalés dans la littérature, avoisinant 27 % (**Hafidi et al., 1997**) ; ce fait nécessiterait l'utilisation de nouveaux agonistes dopaminergiques, la cabergoline et le CV205-502, d'efficacité et de tolérance meilleure (**Hafidi et al., 1997**).

III.1.11- Selon les cas opérés

La figure 23 (tableau XXVIII, annexe 2) représente la répartition des patientes selon le traitement chirurgical.

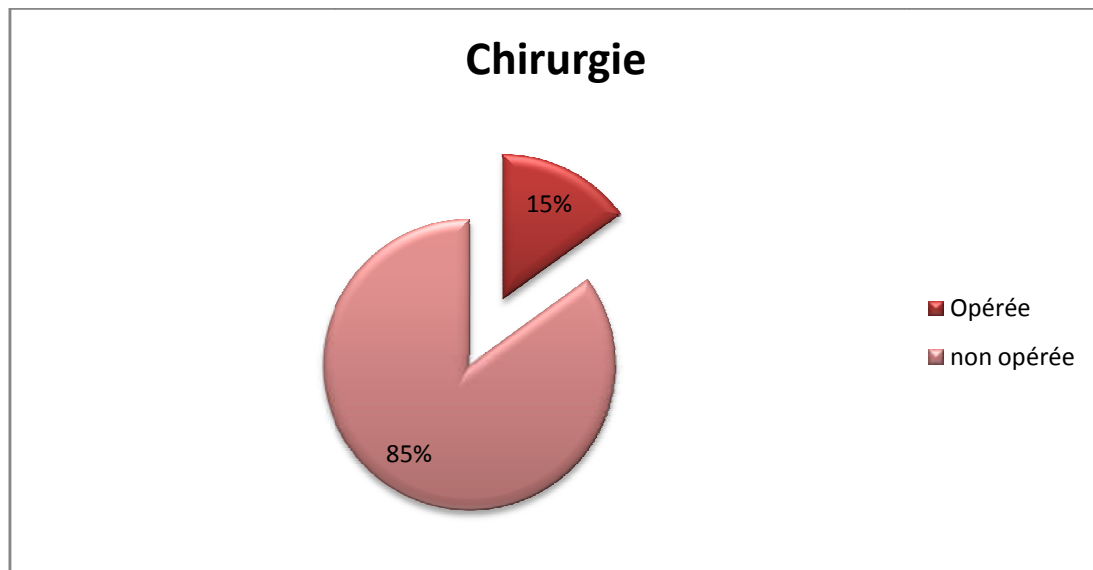


Figure 23 : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de la chirurgie.

Dans notre série, l'intervention chirurgicale a été indiquée chez 6 patientes soit un pourcentage de (15%).

L'indication opératoire, quand elle est posée, est toujours précédée du traitement médical par la bromocriptine.

Shrivastava et collaborateurs (2002), aux Etats-Unis, ainsi que la plupart des auteurs s'accordent pour dire que les macro-prolactinomes ont une bonne réponse aux agonistes dopaminergiques (**Essais et al., 2002 ; Asano et al., 2001**). La chirurgie ne devons être proposée qu'en cas de complications intra-crâniennes de l'adénome (**Iwai et al., 2002**). Le traitement préconisé pour des micro-adénomes est la chirurgie, il permet de prévenir les rechutes ; et que traitement médical est long (**Couldwell et al., 2003**).

III.2- Les différents dosages hormonaux

III.2.1. Selon le taux de LH et FSH par rapport au volume

Le taux de LH et FSH a été classé selon les doses suivantes.

Tableau XII : Taux de LH et FSH selon les doses.

➤ LH avant traitement

	insuffisance	normal	élevé	Total
Effectif	13	22	5	40
Fréquence	32,50%	55%	12,50%	100,00%

Valeur de référence : 1,1-7 (UI/L)

➤ FSH avant traitement

	insuffisance	normal	élevé	Total
Effectif	9	28	3	40
Fréquence	22,50%	70,00%	7,50%	100,00%

Valeur de référence : 2,8-11,3(UI/L)

La LH est normale dans 22 cas (soit 55%), basse dans 13 cas (soit 32,50 %) et élevé dans 5 cas (soit 12,50%).

La FSH est normale dans 28 cas (soit 70 %), basse dans 9 cas (soit 22,50 %) et élevé dans 3 cas (soit 7,50%).

Tableau XIII : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactinome en fonction de dosage de LH et du volume tumorale.

	insuffisance	normal	Elevé	Total
macroadenome	9	17	2	28
microadenome	4	5	3	12
Total	13	22	5	39

Gide IMMULITE/IMMULITE LH (PILKLH-16,2013-07-16)

Tableau XIV : Répartition des adénomes hypophysaires a prolactinome en fonction de dosage de FSH et du volume tumorale.

	insuffisance	normal	élevé	Total
macroadenome	8	19	1	28
microadenome	1	9	2	12
Total	9	28	3	40

Gide IMMULITE/IMMULITE FSH (PILKLH-16,2013-07-16)

On a trouvé que les adénomes hypophysaires provoquent une insuffisance de sécrétion hormonale. Ces résultats concordent avec celle de **Carter** et collaborateurs (1998), puisque l'adénome à prolactine, est associé à la baisse des gonadostimulines, FSH et LH. Cette 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).

III.3- Corrélation entre les différents paramètres hormonaux et la taille de l'adénome des adénomes hypophysaire à prolactine :

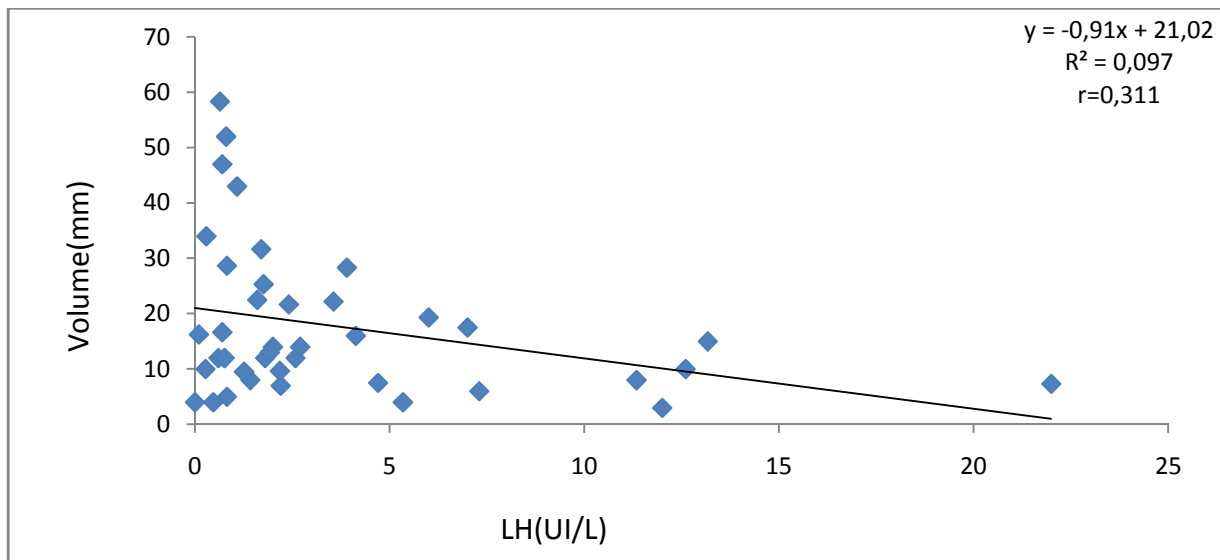


Figure 24 : Corrélation entre le volume et le taux de la LH avant traitement médicale.

D'après les résultats ci-dessus, nous avons constaté une baisse du taux de LH après et avant traitement médicale avec une corrélation négative ($r = -0,212$).

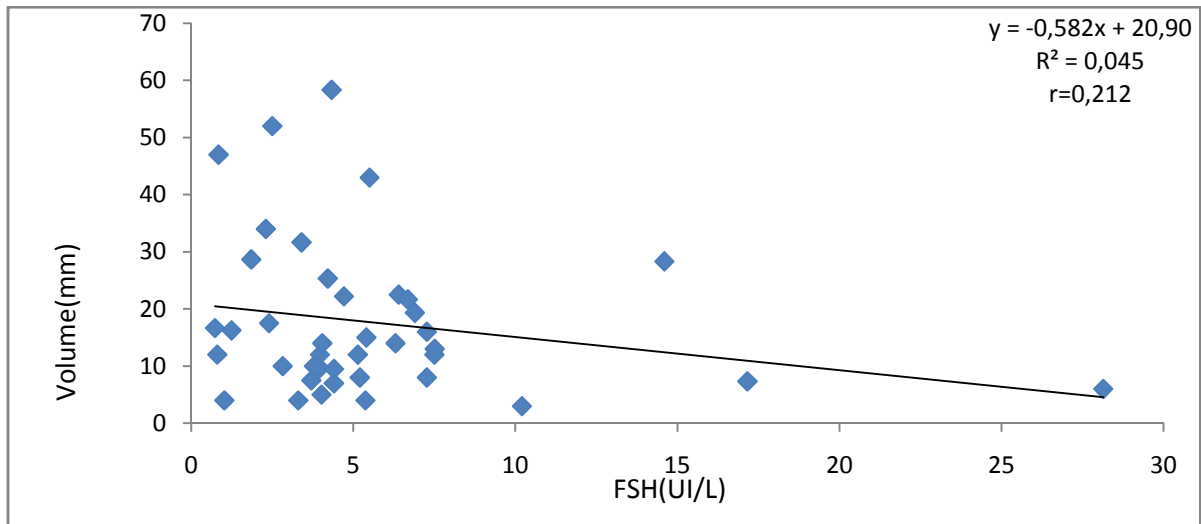


Figure 25 : Corrélation entre le volume et le taux de la FSH avant traitement médicale.

Il existe une diminution du taux de FSH après et avant traitement médicale avec une corrélation négative ($r = -0,212$). En effet, plus le volume est important, moins la FSH est importante.

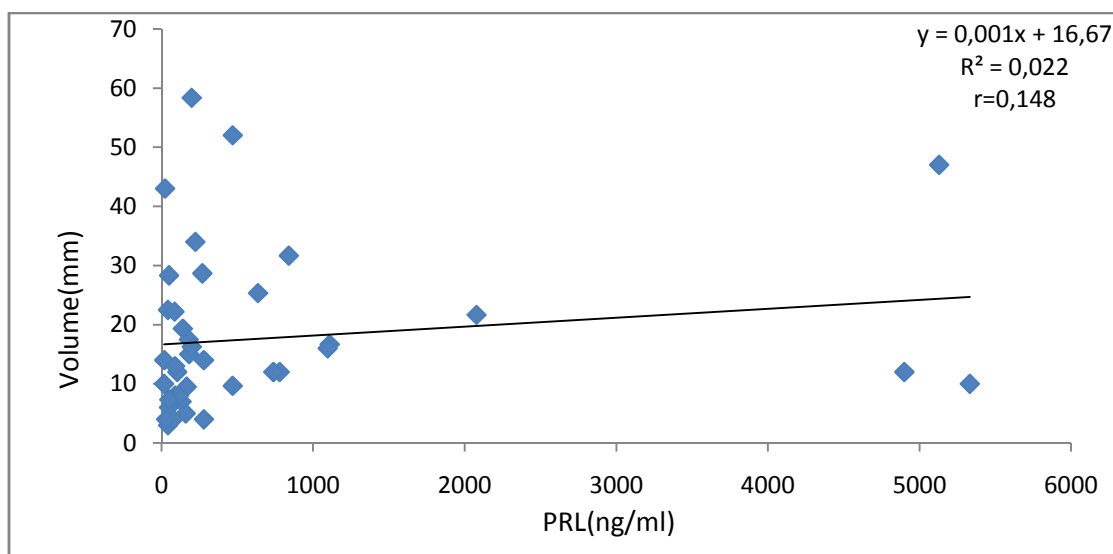


Figure 26 : Corrélation entre le volume et le taux de la PRL avant traitement médicale

Le volume tumoral et la prolactinémie sont significativement plus élevés chez les patientes. L'analyse de la corrélation entre ces deux paramètres montre une corrélation positive avec un coefficient de corrélation $r = 0,148$ (Figure 26).

Une prolactinémie élevée est un facteur de mauvais pronostic, mais elle reste dépendante de volume tumoral. Plus le volume est important, plus le taux de PRL est important (relation positive).

III .4- Etude anatomopathologique

III.4.1- Histologie

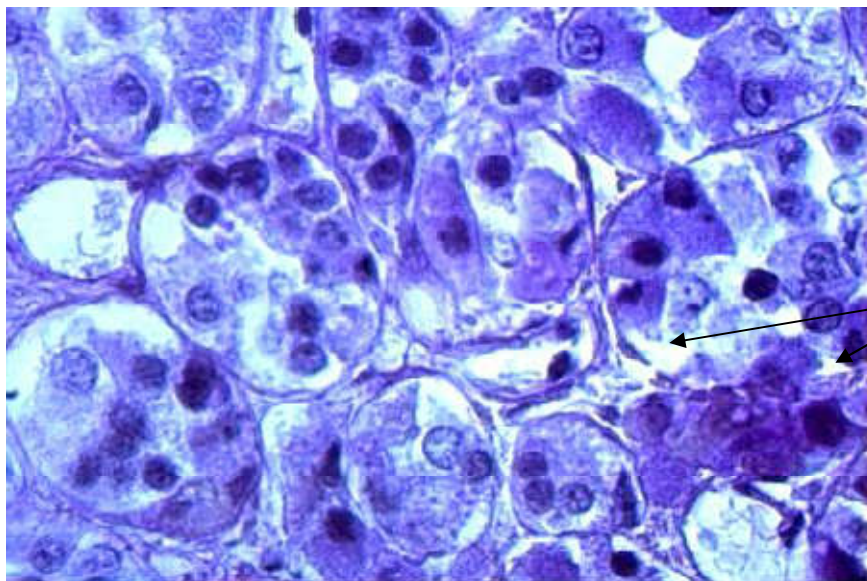
III.4.1.1- Coloration au Tétrachrome de Herlant :

La coloration au Tétrachrome de Herlant met en évidence trois types cellulaires principaux, grains érythrosinophiles des cellules à prolactine (granulations apparaissant rouges ou roses), grains orangéophiles des cellules somatotropes, et grains basophiles des cellules corticotropes (granulations en bleu turquoise).

III.4.1.2- Coloration à l'Hémalun-éosine

La coloration à l'Hémalun-éosine colore les noyaux en bleu-noir, le cytoplasme acidophile en rose et certaines sécrétions restent incolores.

Les figures suivantes représentent une coupe de prolactinome d'une patiente suivie au service de neurochirurgie de l'HCA montrant une coupe histologique d'antéhypophyse normale et d'adénomes colorés au Tétrachrome d'Herlant



Agencement pseudo
vésiculaire des cellules
glandulaires

Figure 27: Coupe histologique de l'antéhypophyse normale après la coloration au Tétrachrome de HERLANT, au Grossissement X100.

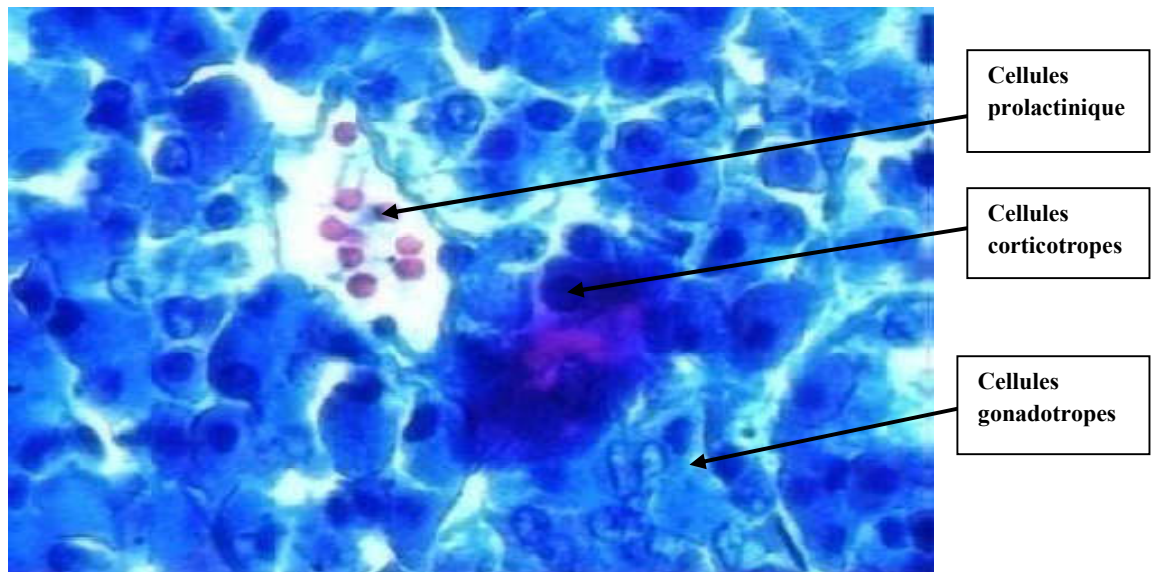


Figure 28 : Coloration au Tétrachrome de Herlant d'une antéhypophyse normale.(Grossissement X400) ; granulations des cellules prolactiniques colorées en rose, des cellules corticotropes en bleu foncé et des cellules gonadotropes en bleu clair.

- Coupes histologiques de prolactinome colorées à l'Hémalun-éosine

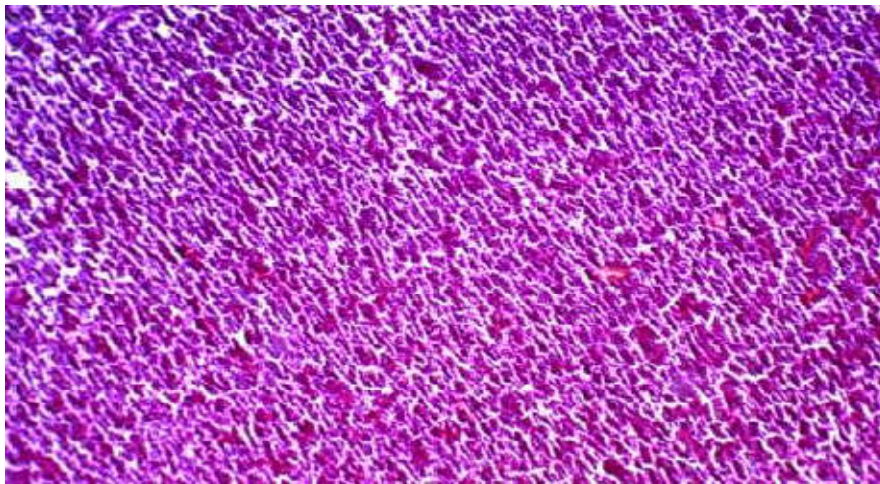


Figure 29 : Coloration à l'Hémalun-éosine d'un prolactinome au Grossissement 100X.

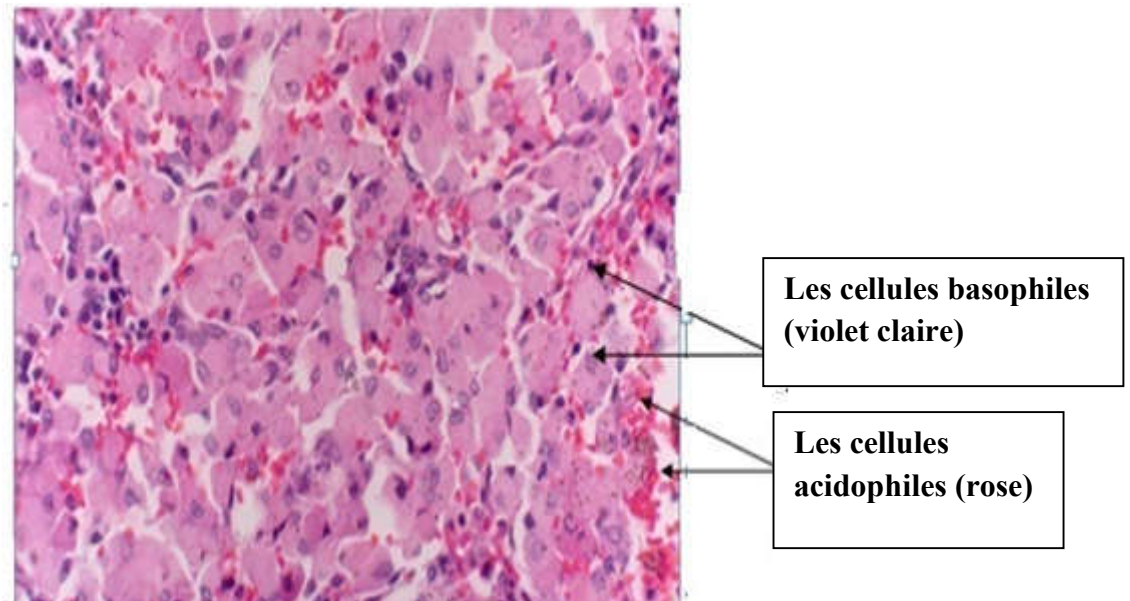


Figure 30: Coupe histologique de l'antéhypophyse normale après coloration au l'Hémalun-éosine au Grossissement X400.

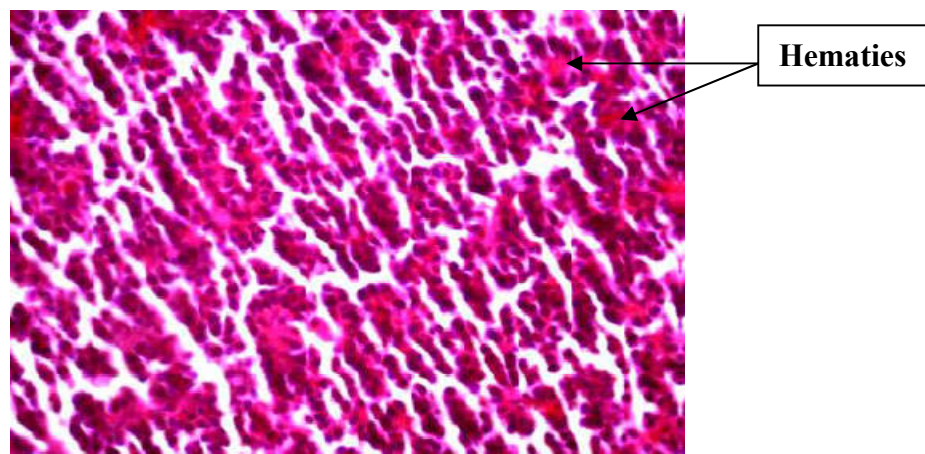


Figure31 : Coloration à l'Hémalun-éosine d'un prolactinome (Grossissement X 400). Présence de foyers hémorragiques. La coloration à l'Hémalun-éosine permet de colorer les hématies en rouge.

Les adénomes hypophysaires observés chez les 3 patientes sont de type somatotrope, le plus souvent pauci-granulaires et d'un prolactinome d'une antéhypophyse normale. Selon **Trouillas** collaborateurs (2007), la première approche dans l'étude des pathologies hypophysaires reste l'examen histologique de routine qui a longtemps été tributaire des techniques de coloration. Le Tétrachrome de Herlant modifié par Racadot a été la première de ces techniques à permettre de différencier, de façon fiable et reproductible, trois types cellulaires principaux : grains érythrocytaires des cellules à prolactine, grains orangés des cellules somatotropes, et grains basophiles des cellules corticotropes. Cette

coloration a avantageusement été remplacée par les techniques d'immunohistochimie. Néanmoins, un examen histologique de routine à l'Hémalun-éosine reste indispensable car il permet d'orienter le diagnostic (Kujas, 2007).

III.4.2- Examen immunohistochimie (H.I.C): L'étude immunohistochimique nous a permet la détection spécifique des protéines (hormones), c'est-à-dire leur localisation sur un matériel cytologique ou des coupes tissulaires. Une quantification de ces dernières est tout à fait possible et est réalisée à des fins diagnostiques.

- Coupes d'adenohypophyse et d'adénome hypophysaire à prolactine révélées par immunohistochimie

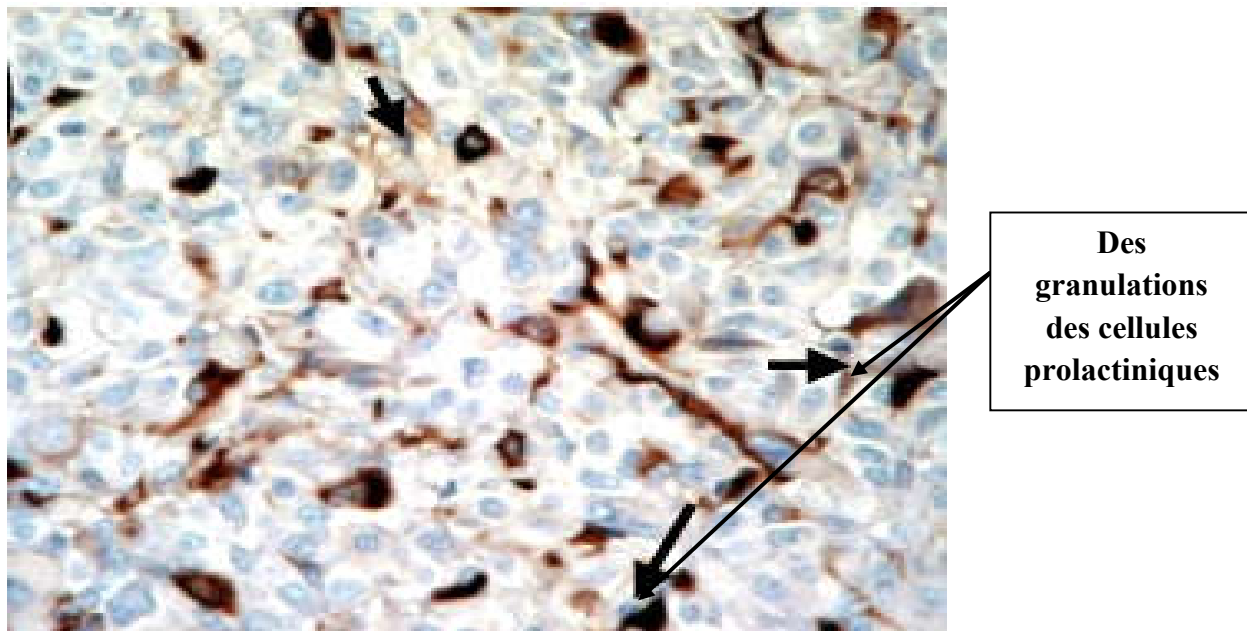


Figure 32: Identification par réaction immunohistochimique, avec un anticorps anti-PRL, des granulations des cellules prolactiniques d'adénome hypophysaire à prolactine, au (Grossissement X 400).

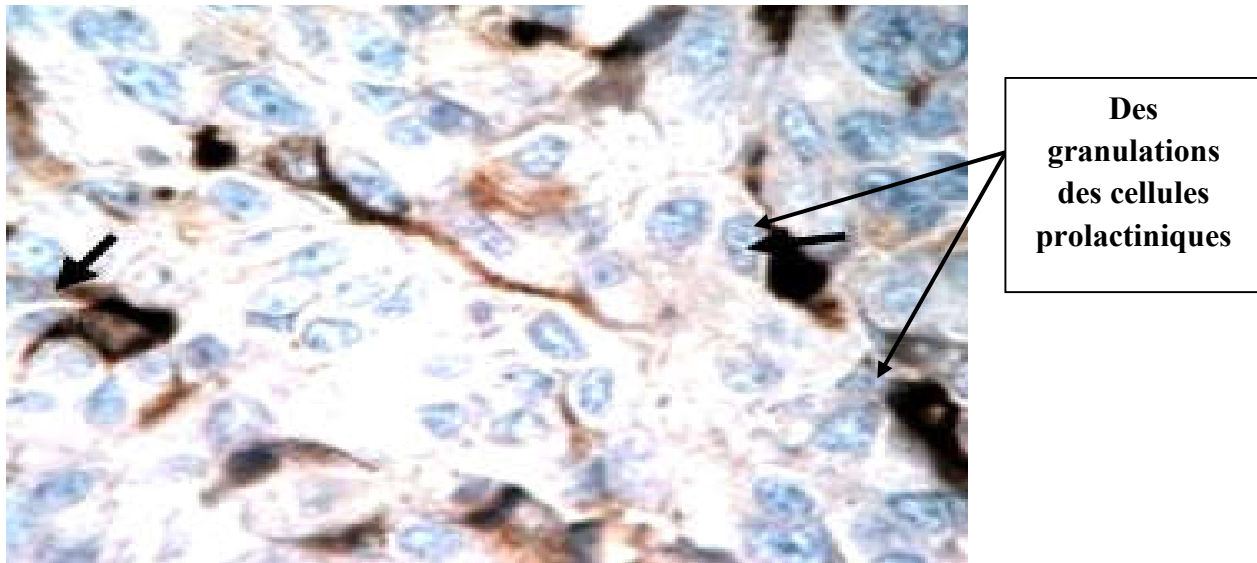


Figure 33: Identification par réaction immunohistochimique, avec un anticorps anti-PRL, des granulations des cellules prolactiniques d'adénome hypophysaire à prolactine, au (Grossissement X 1000).

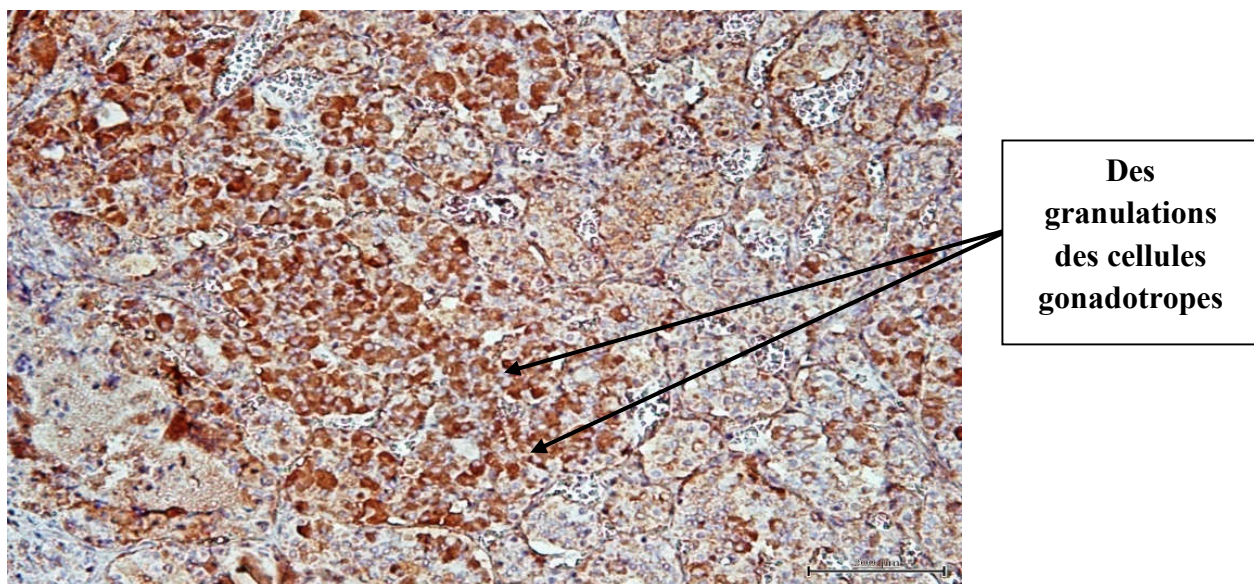


Figure 34 : Identification par réaction immunohistochimique, avec un anticorps anti-FSH, des granulations des cellules gonadotropes d'adénome hypophysaire gonadotrope au (Grossissement X 100).

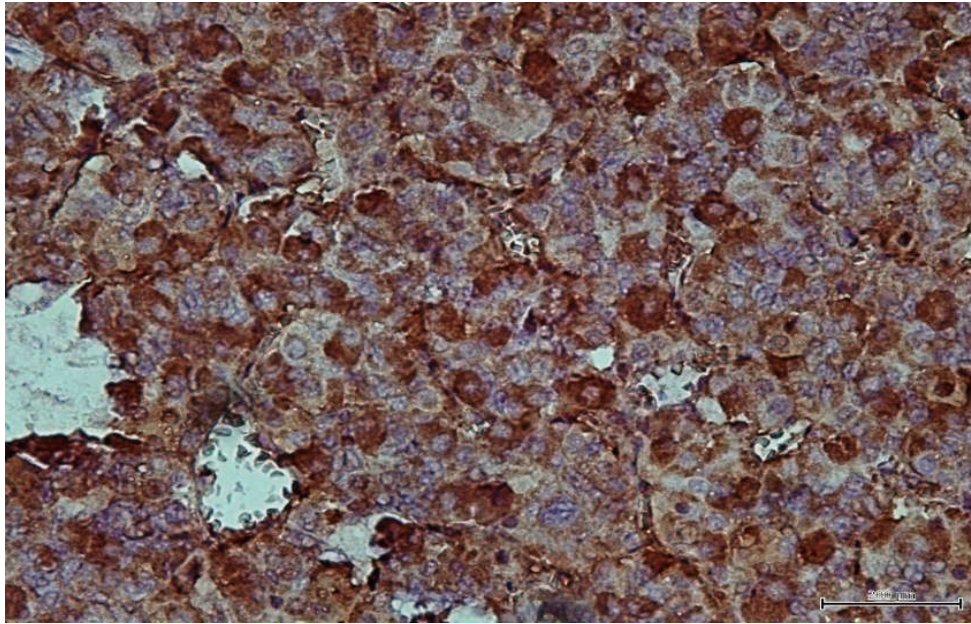


Figure 35 : Identification par réaction immunohistochimique, avec un anticorps anti-LH, des granulations des cellules gonadotropes d'adénome hypophysaire gonadotrope au (Grossissement X 400).

Conclusion

Le travail réalisé dans le service d'endocrinologie du CHU, comportant une étude rétrospective sur les adénomes hypophysaires à prolactine et une étude prospective. Notre étude a permis de mettre en évidence d'une part, l'importance des étapes de détermination de dosage hormonal, et d'autre part, l'importance de l'étude anatomopathologique dans le déterminisme de l'architecture des tissus et de la morphologie spécifique des cellules adénohypophysaire.

Dans notre série, nous avons constaté que les critères de mauvais pronostic sont : le volume tumoral important (macro-adénome) corrélé à une prolactinémie préopératoire élevée. L'invasion est un critère de non guérison, car l'exérèse complète de la tumeur au voisinage de la carotide est très difficile.

Nos résultats démontrent que l'adénome à prolactine se manifeste à un âge plus avancé, un volume tumoral plus important et à un caractère invasif plus fréquent, quelque soit l'âge des patientes.

Le diagnostic de l'adénome à prolactine par l'examen biologique hormonal, notamment la prolactinémie, a permis de diagnostiquer la maladie. Le seul examen morphologique disponible partout est la radiographie de la selle turcique qui connaît des limites dans l'appréciation de la taille et de l'extension de l'adénome. Le traitement médicamenteux prescrit est la Dostinex ou Parlodel, qui possède une propriété anti-sécrétoire de prolactine et antiproliférative du prolactinome. La fertilité est tout de suite rétablie après traitement aussi bien médicamenteux que chirurgical.

L'adénome à prolactine a une influence négative sur la fertilité, puisqu'il est la cause, d'une aménorrhée, galactorrhée et la céphalée ces derniers ce sont des signes les plus fréquentes, Les signes ophtalmologiques sont moins fréquents et plus discrets chez la femme.

Dans notre étude nous nous sommes intéressés aussi aux techniques anatomopathologiques, outils permettant de préciser le type d'adénome, d'apprécier le pronostic et de décider une thérapeutique et/ou une intervention chirurgicale. Dans, ce sens, nous avons comparé les techniques de colorations histologiques (Tétrachrome d'Herlant) avec celles de l'immunohistochimie. Notre étude nous a permis donc de mettre en évidence d'une part, l'importance des étapes de fixation et de démasquage des sites antigéniques et d'autre part la précision de l'IHC dans la détermination de l'architecture des tissus et de la morphologie spécifique des cellules.

En perspective, il nous semble intéressant de mettre au point la technique immunohistochimique pour chaque Acs et établir une valeur pronostique de chaque marqueur. Aussi, élargir notre étude sur des populations plus importantes incluant des patientes

Conclusion

présentant des tumeurs caractéristiques (récidivantes et non récidivantes, invasives et non invasives, micro et macroadénomes);

References

- Abraham L. Kierszenbaum .,2006.** Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie - pathologique
- Alan Stevens, James louve, BarbaraYoung., 2004.** Anatomie pathologie page 232.
- AsanoS, Ueki K, Suzuki I, et Kirino T., 2001.** Clinical features and medical treatment of male prolactinomas. *Acta Neurochir* ; 143: 465-70.
- Barlier A et Jaquet P., 2006.** *Eur J Endocrinol*; 154:187.
- Benbows J, Foy P, Jones B.,1997.** Pituitary tumours presenting in the elderly: management and outcome. *Clin. Endocrinol. (OXF)*, 46 (6) : 657-660.
- Ben-Jonathan N & Hnasko R, Endocr Rev., 2001. 22:724.**
- Berrebi., 2008.** Maladie rares et grossesse de A à Z page 388.
- Bouznad.N. Maghani G. El ansari N., 2015.** Défis de pris en charge des adenomes hypophysaires multisécrétants récidivants ([http:// dx .doi-org /10, 2016/j, ando 2015 .07.281](http://dx.doi.org/10.2165/j.ando.2015.07.281)).
- Bremont C, Mosnier R-Pudarm, Luton J., 1996.** Maladie Du Cushing. *Rev Prat (Paris)* 1996 ; 46 :1490-7.
- Brigitte Delemer., 2009.** Adénomes à prolactine : diagnostic et prise en charge priseService d'endocrinologie, CHU de Reims, F-5110 Brigitte Delemer, Service d'endocrinologie, CHU de Reims, rue du Général Koëning, F-51100 Reims, France Reims, France Presse Med. 2009 ; 38: 117–124 ; 2008 Elsevier Masson SAS.
- Bronstein, M. D., 2005.** Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary*, 8(1), 31-38).
- Brue, T., et Delemer, B.,2007. February).** Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus– French Society of Endocrinology. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 68, No. 1, pp. 58-64). Elsevier Masson.
- Brue T, Morange I, Jaquet P., 1996.** Adénome à prolactine. *Rev prat (Paris)*; 46(12):1486-9.

Buvat J, Buvat-Herbaut M, Lemaire A, Rocardot A & Foss Ati Jp.,1982. La prolactinémie dans 845 cas de dysfonctions sexuelles masculines cliniquement idiopathiques. *Nouv Presse Med*,11, 3543-3546.**Costa R, Jacquet P H, Grisoli F. 1989.** Les adénomes hypophysaires non sécrétants : aspects cliniques et résultats chirurgicaux à long terme. *Rev. Fr, Endocrinol Clin* ; 30 (1): 5-12.

Camara C., Gaston C. 2008. Science de la vie et de la terre, Première enseignement.

Canfield, Marro B., Zouaoui A., Sahel M., Crozat N., Gerber S., Sourour N., Sag P. 1997.Marsault C.MRI of pituitary adenomas in acromegaly. *Neuroradiology*, 39, 6, p. 394-399.

Caron P. 2007. Pathologie hypophysaire et grossesse. Springer-Verlag France. Pp 49-59.

Carter Jn, Tyson Je, Tolis G, Van Vliets, Faiman C et Friesen., 1978. Hg - Prolactin secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med*, 299, 847-852.

Castinetti F.,Brue T., 2010. Adénomes hypophysaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 3-0600.

Chanson P. 2002. Adénome hypophysaire. *Rev Prat*, 52 :1261-70.

Chanson P. et Schaiason. 1997. Pathologie de la prolactine. In : Mauvais-Jarvis P., Schaison G., Touraine P. (eds) Médecine de la reproduction. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, pp 317-39.

Chanson P. et Young J. 2015. Hyperprolactinémie. EMC - Endocrinologie-Nutrition ; 12(3) :1-15.

Couldwell Wt, Rovit RL, 2003. Weiss Mh. Role of surgery in the treatment of microprolactinomas. *Neurosurg Clin N Am* ; 14: 89-92.

Delemer, B., 2009. Adénomes à prolactine : diagnostic et prise en charge. *La Presse Médicale*, 38(1), 117-124.10-018.

Dewailly D, Cortet-Rudelli C, Lemaire C & Gillot-Longelin C.,1997. Hyperprolactinémies. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris)Endocrinologie-Nutrition, 10-023c-10, Gynécologie, 147 A-10, 14p.

Ducornet, B., Abiven, G., & Raffin-Sanson, M. L. 2005. Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. *EMC-Endocrinologie*, 2(4), 209-230.

Ehcchikhi Y., 2012. Les adénomes hypophysaires : aspect épidémiologique, classifications, traitement chirurgicale et évolution à long terme.

El Ouezzani. S., 2014. Regulations neuroendocriniennes.

Essais O, Bouguerra R, Hamzaoui J, Marrakchi Z, Hadjri S, Chamakhi S, Zidi B, Ben Slama C.,2002. Efficacy and safety of bromocriptine in the treatment of macroprolactinomas. *An Endocrinol (Paris)*; 63 : 524-31. 39. 21.

E. Jouanneau, G.Raverot, J.Trouillas, G.Brassier, Adénomes., 2015 hypophysaires. *EMC-Neurologie*; 17-260-10.

Everitt., 2001. *Fainstein Day P, Guitelman M, Artese R et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. Pituitary ; 7 :145-8.*

Fahlbusch R. And Buchfelder M., 2008. Operative treatment of prolactinomas:

Indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *Eur. J. Endocrinol.*, **158** :11-18.

Fatfouta, I., Delotte, J., Mialon, O., Isnard, V., & Bongain, A., 2013. Adénome à prolactine : du désir de grossesse à l'accouchement. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 42(4), 316-324.

Fatfouta. I j.Delotte, O. Mialon, V. Isnard, A. Bongain.,2012. Adénome à prolactine : du désir de grossesse à l'accouchement. 0368-2315/&- see front matter Elsevier Masson SAS.

Fouché M.E.,2012. Adénome hypophysaire : mise au point sur la pathologie et les techniques d'irradiation modernes ([http:// dx .doi.org/10.1016/J Canrad 2012.01.004](http://dx.doi.org/10.1016/J.Canrad.2012.01.004)).

Frédéric Castinetti, Thierry BrueL.,2008. Radiothérapie et radiochirurgie des adénomes hypophysaires ; *Presse Med.* 2009 ; 38: 133–139 ; 2008 Elsevier Masson SAS.

Girod C et Trouillat J., 1996. Hypophyse : embryologie, anatomie et histologie. Editions techniques. Encycl. Med. Chir. (Paris France), Endocrinologie Nutrition, 10-017-A-10, 1993 ; 24p. 18-GODEAU P. HERSON S. PIETTE J. C. Traité de Médecine. 3ème édition. Paris : Médecine sciences Flammarion, 2968p.

Hafidi A, Safi S, Gharbi Mh, Monzil Ced, Bennani & Kadiri A., 1997. Prolactinomes : résultats thérapeutiques de nouveaux agonistes dopaminergiques. *Rev Franc Endocrinol clin*, **38**, 15-25.

Hardy J. and Vezina J.L., 1976. Transphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. *Adv. Neurol.*, **15**:261-273.

Hennen G., 2001. L'hypophyse antérieure. In Endocrinologie. *Eds De Boeck Université Bruxelles* : 200-225pp.

Iwai Y, Yamanaka K, Ishiguro T, Morikawa T, Matsuzaka Y, Komiyama M, Yasui T., 2002. Result of treatment for male prolactinomas. *No Shinkei Geka* ; **30** : 1285-92.

Jean-Marie Anatoine, Bernard Gay, Bruno Housset., 2016. Maladie et grands syndromes : partie 2 du programme au DCEM2 –DCEM4.

Jouanneau E, Raverot G, Trouillas J, Brassier G.,2015. Adénomes hypophysaires. *EMC - Neurologie* ; **12(2)** :1-10 ; [Article 17-260-A-10].

Kadiri A, Hafidi A, Chraïbi A.,1994. Les adénomes à prolactine au Maroc : Résultats thérapeutiques dans 48 cas. *Revue française. Endocrinol.clin.* **35** :3.

Kujas M., 2007. Histologie et cytologie des adénomes hypophysaire. *Encycl. Med. Chir.*, **10-017-C-10:1-17.**

Kühnel W. et Roos J., 1995. Atlas de poche d'histologie : cytologie, histologie et anatomie microscopique à l'usage des étudiants .*Paris : Flammarion Médecine-Sciences.*

Léger, J., et Czernichow, P., 2004. Hypophyse. *EMC-Pédiatrie*, **1(2)**, 232-257.

Massoud F., Serri O., Hardy J., Somma M. and Beauregard H., 1996. Transsphenoidal adenomectomy for microprolactinomas: 10 to 20 years of follow-up. *Surg. Neurol.*, **45**:341-346.

Mayaudon H, Bauduceau B, Helie C, Ducorps M, Sonnet E0., 1995. Les adénomes à prolactine : Analyse d'une série de 50 observations. *Revue française. Endocrinol. Clin.* 36:3.

Meij Bp., Lopes Mb., Ellegaladb., Alden Td. And Laws Er Jr., 2002. The Long- term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomastreated with trassphenoidal surgery. *J. Neurosurg.*, 96:195-208.

Molitch M. (2002). Prolactinoma. In : Melmed S (ed) *The pituitary, 2nd ed. Blackwell Science Inc., Malden, Mas, USA.* pp 455-95.

Molitch M. 2006. Prolactin-secreting tumors: what's new? *Expert Review of Anticancer Therapy.* 6, S29-35.

Molitch M. 1999. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 28:143.

Morange I, Jacquet P., 1996. Acromégalie. *Rev, prat*; 46 : 1482-1485

Nouedoui C, Moukouri E, Juimo Ag, Djoumessi S, Dong A Zok F, Dongmo L, Muna Wf., 2000. Prolactinomas in Yaounde: analytical study of 36 consecutive cases followed in the internal medicine department of the Yaounde Hospital from 1990 to 1996. *Bull Soc Pathol Exot* ; 93 :111-4.

Paepegaeya A-C,L.Veron, M.-C.Wimmer, S.Christin-Maitre.,2016. Pièges diagnostiques des hyperprolactinemies chez la femme Misleading diagnosis of hyperprolactinemia in women. 1297-9589/ Elsevier Masson SAS.

Patrick Hohlfeldé.,2011. *Obstetrique* page 221.

Philippe Chanson., 2016. Adénomes hypophysaire.

Poirier J., Ribadeau-Dumas J.L., Catla M., Gherardi. R.K. et Bernaudin J.F., 1997. *Histologie moléculaire. 5^{ème} édition, Masson.*

Przysiek Delphine., 2007. *Cours Endocrinologie IFSI.*

Raffin-Sanson M L., 1996. et al. High plasma proopiomelanocortin in aggressive adrenocorticotropinsecreting tumors. *J Clin Endocrinol Metab*; 81: 4272-7.

Randall Rv, Scheithauer Bw, Laws Er Jr, Abbound Cf.,1985. EBERSOLD MJ, KAO PC. Pituitary adenoms associated withhyperprolactinemia: a clinical and

immunohistochemical study of 97 patients operated on transsphenoidally. *Mayo Clin Proc*;60: 753-62. (Prolactinémie).

Roux, F. X., Nataf, F., Page, P., Devaux, B., & Brami, F., 2002. Le point sur la place de la chirurgie dans le traitement des prolactinomes. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 30(5), 367-373.

Saeger W., Lüdecke Dk., Buchfelder M., Fahlbusch R., Quabbe Hj. And Petersenn S., 2007. Pathohistological classification of pituitary tumours: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur. J. Endocrinol.*, 156:203-216.

Sautner D. And Saeger W., 1991. Invasiveness of pituitary adenomas. *Pathol. Res. Pract.*, 187:632-636.

Schaller B., 2005. Gender-related differences in prolactinomas. A clinicopathological Study. *Neuro. Endocrinol. Lett*, 23:152-159.

Scheithauer Bw, Kovacs Kt., Laws Er. And Randall Rv., 1986. Pathology of invasive pituitary tumours with special reference to functional classification. *J. Neurosurgery.*, 65:733-744.

Sherwood., 2006 Physiologie humaine. 2^e édition.

Shrivastava Rk, Arginteanu Ms, King WA, Post KD., 2002. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg*;97: 299-306.

Terada T, Kovacs K, Stefaneanu L & Horvath E – Incidence., 1995. Pathology and recurrence of pituitary adenomas: Study of 647 Unselected surgical cases. *Endocrine pathol*, 6, 301-310.

Thibault Charles, Marie-Claire., 2001. La reproduction chez les mammifères et l'homme page 2. Levasseur

Touraine, P., & Goffin, V., 2005. Physiologie de la prolactine. *EMC-Endocrinologie*, 2(1), 50-76.

Trouillas J. et Auger C., 2007. Immunocytochimie des glandes endocrines, *Traité d'endocrinologie*, Chanson P. et Young J., Flammarion, 10:79-84.

Trouillas J., Catala M. et Girod C., 2007. Anatomie et histologie de l'hypophyse humaine, *Encycl. Med. Chir.* ;10-017-B-10:1-16.

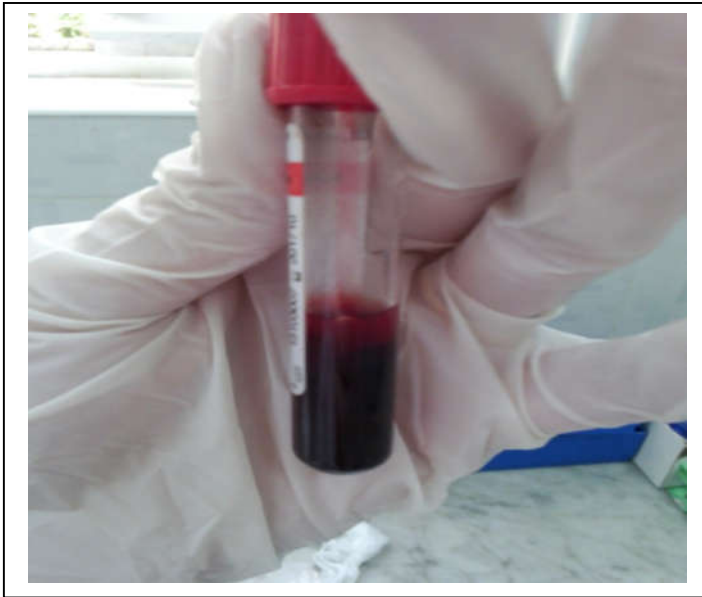
Trouillas J., Daniel L., Guirard Mp., Tong S., Gouvernet J., Jouanneau E., Jan M., Perrin G., Fischer G., Tabarin A., Rougon G. And Figarella-Branger D., 2003. Polysialylated neural cell adhesion molecules expressed in human pituitary and related to extrasellar invasion. *J. Neurosurg.* , **98**: 1084-1093.

Verhelst J et al, J Clin Endocrinol Metab.,1999. les adenome hypophysaire 84:2518.

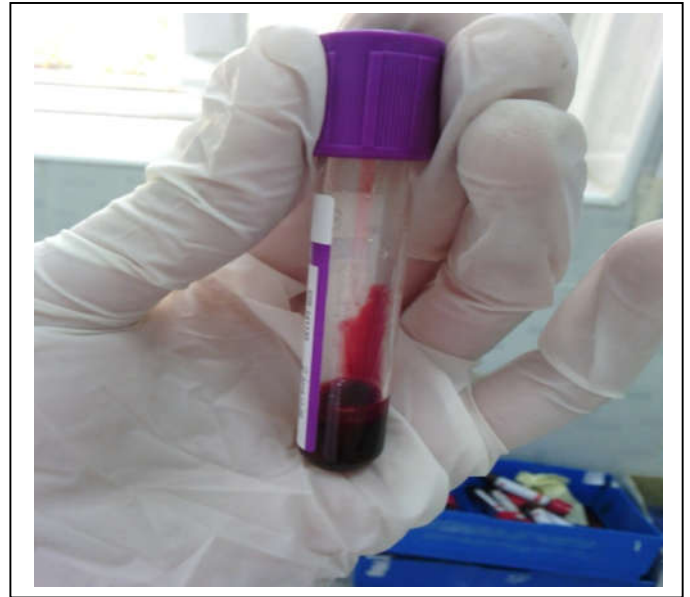
Annexe I

MATÉRIEL NÉCESSAIRE POUR DOSAGE

Matériels biologique



Tube sec



Tube EDTA

Matériels non biologique



Micropipette (1000 μ l)

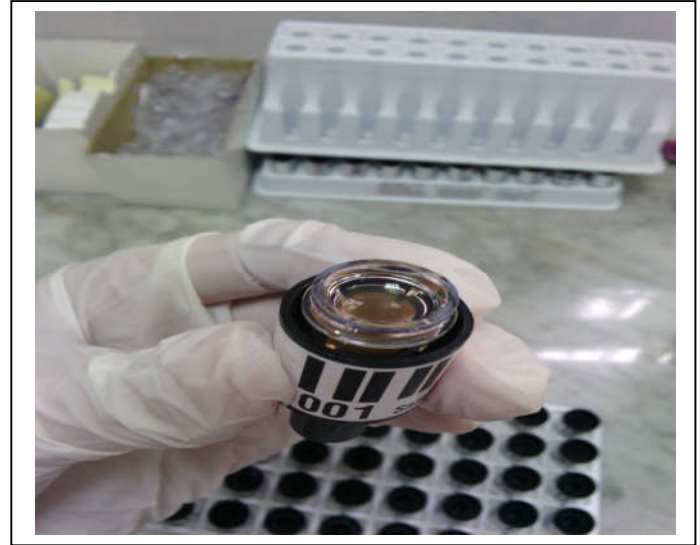


Agitateur de marque vortex

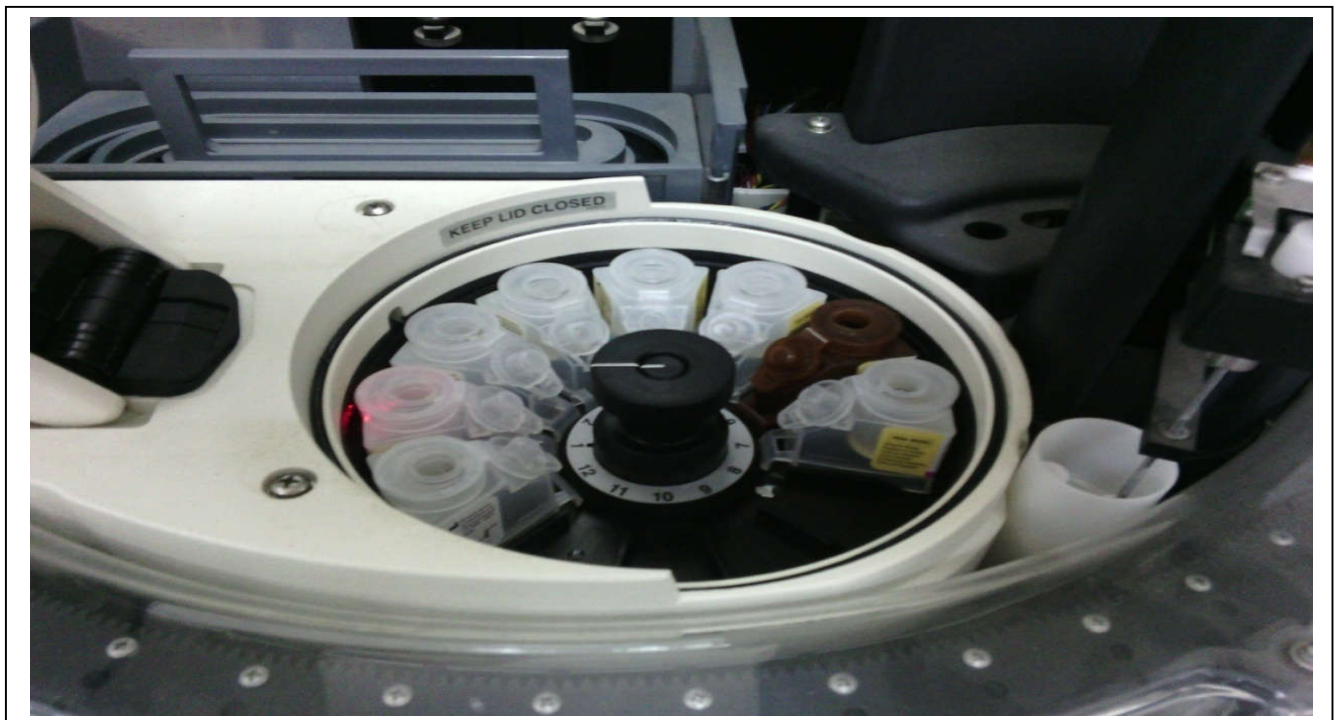
Annexe I



Unité de test



Les godets



Les réactifs

Annexe I



Appareil de dosage IMMULITE 1000



Centrifugeuse

MATÉRIEL NÉCESSAIRE POUR L'HISTOLOGIE



Cassette en plastique



Collage des cassettes en plastique sur
les moule de métal tissus-TEK111

Annexe I

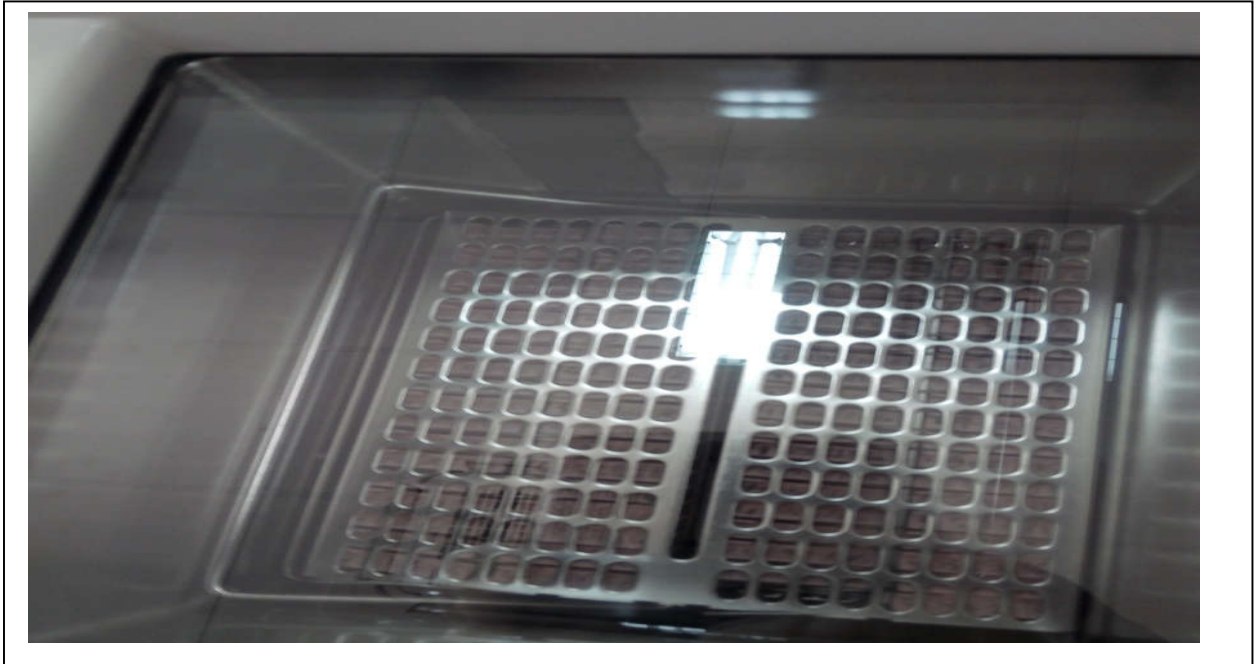


Automate de paraffinage marque leica



Automate de déshydratation de marque Leica

Annexe I



Automate d'incubation



Microtome de marque Leica

Annexe I



Bain marie (51.3) de marque Polyscience



Automate de coloration de marque Leica

Annexe I



Etuve de séchage à 58° de marque Co2INCO memert



Microscope photonique de marque Zeiss

Annexe I

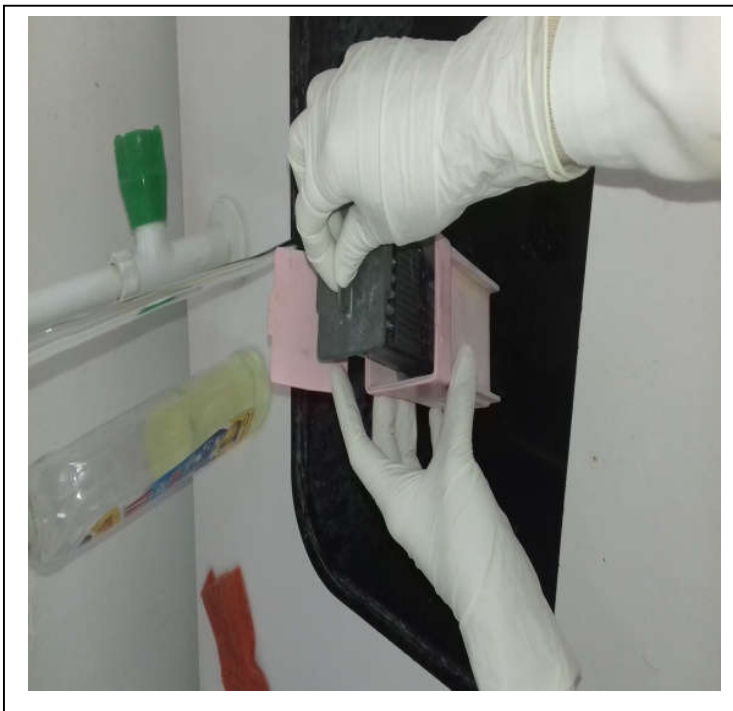
MATÉRIEL NÉCESSAIRE POUR IMMUNOHISTOCHEMIE



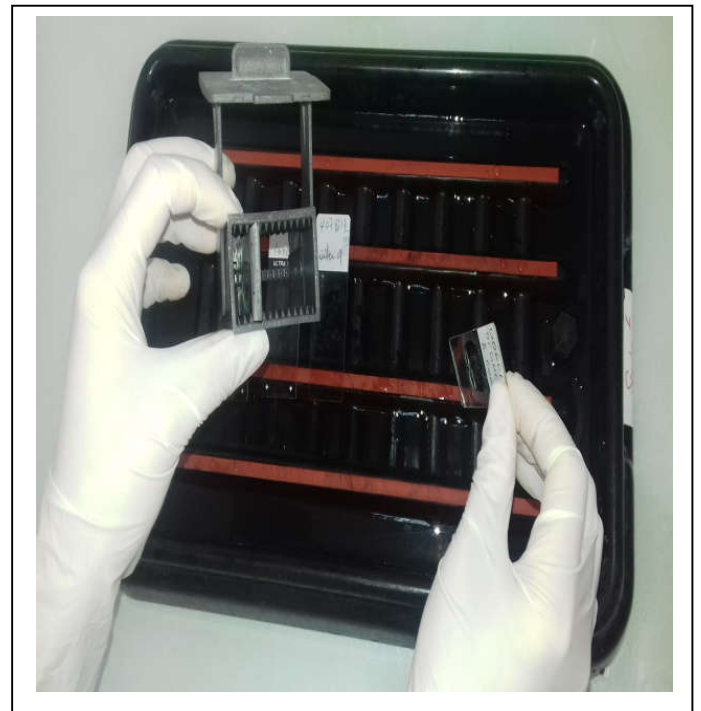
Etuve



Autocuiseur



Bain marie



Chambre humide

Annexe I



Dako Pen

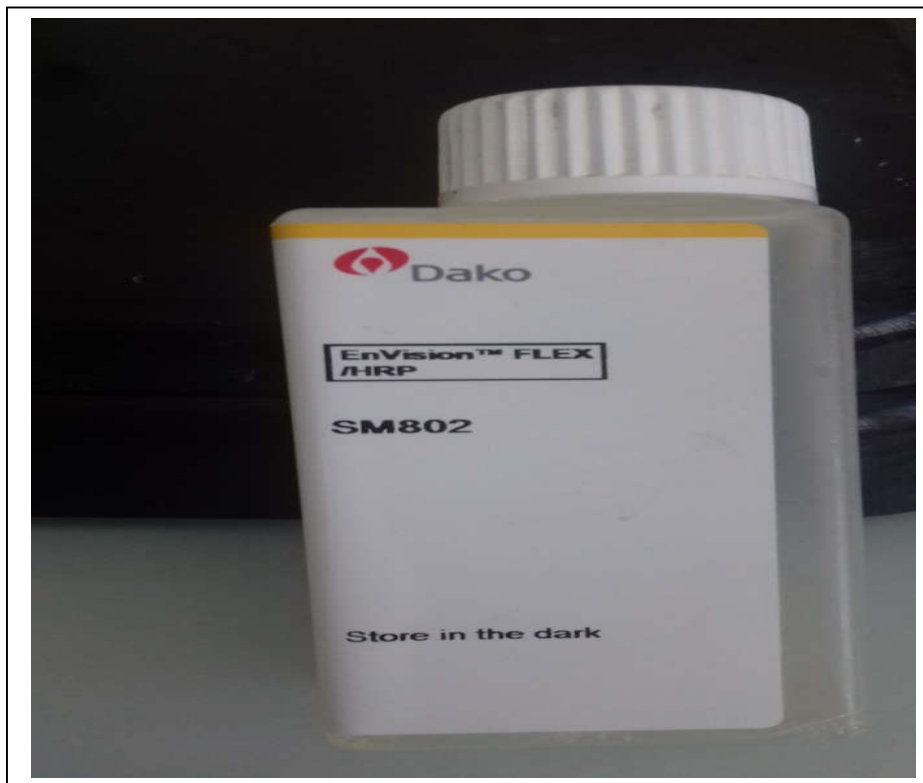


PEROXIDASE-BLOCKING REAGENT K8000

Annexe I

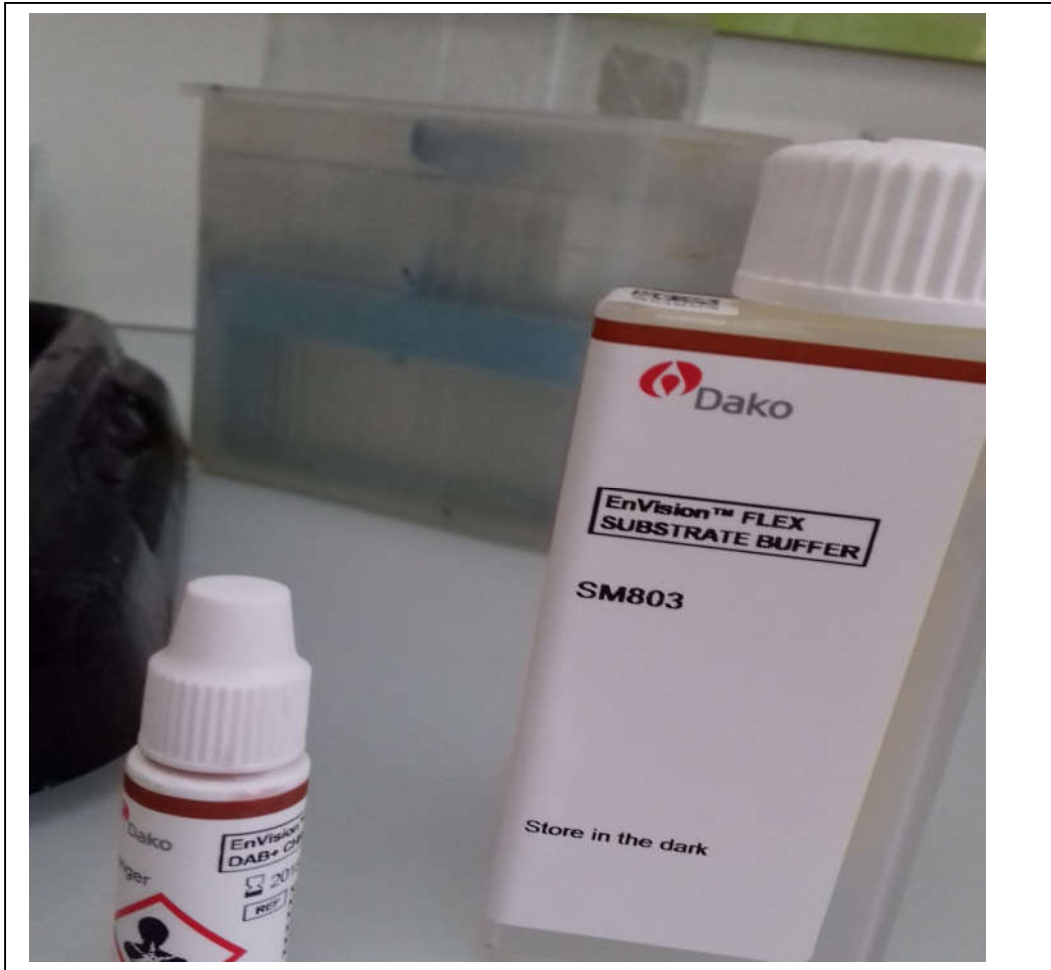


Les anticorps (LH/FSH/PROLACTINE)



HRP K8023

Annexe I



DAB+Chromogene Substrate WASH BUFFER K8012/K8023



L'hématoxyline

Annexe I



Ammoniaque

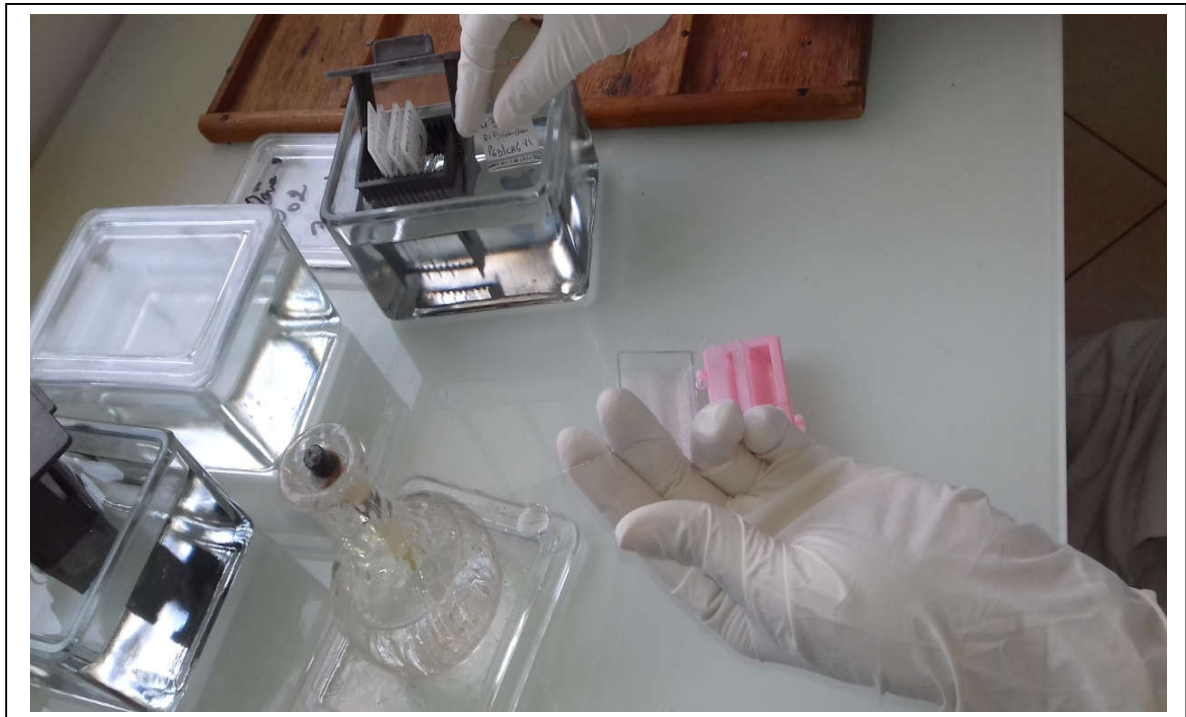


Bains de l'alcool

Annexe I



Bains de xylène



Résine synthétique (*Eukit*)

Annexe I



Microscope optique(OLYMPUS)

Annexe I

Annexe II

Tableau XV : Population d'étude

N°	signes cliniques
1	Aménorrhée+galactorrhée +troubles visuelle +baisse de la libido+fragilité+vulve sèche
2	Aménorrhée+galactorrhée
3	Spanioménorrhée+ aménorrhée+ bouffée chaleur+céphalée+ flou visuel+ libido
4	aménorrhée + céphalée + flou visuel
5	Stérilité depuis 7ans +Céphalée+Aménorrhée + galactorrhée+retentissement visuel
6	Aménorrhée+galactorrhée+hyperprolactinémie
7	aménorrhée +galactorrhée
8	aménorrhée +galactorrhée + céphalée + flou visuel + cycle irrégulier
9	Spanioménorrhée +galactorrhée+troubles visuels
10	Spanioménorrhée+baisse de la libido+céphalée+aménorrhée
11	Aménorrhée+Galactorrhée+Céphalées + hyperprolactinémie
12	Spanioménorrhée+ galactorrhée
13	Aménorrhée primaire+ galactorrhée
14	Aménorrhée+Céphalées rétro-orbitaire
15	Galactorrhée+aménorrhée+Muqueuse vaginale humide
16	Aménorrhée+une baisse de L'acuité visuelle+hyperprolactinémie
17	Galactorrhée+ spanioménorrhée + céphalées +muqueuses rosées+humides
18	spanioménorrhée+aménorrhée+galactorrhée
19	Galactorrhée+aménorrhée+Céphalée+flou visuel
20	Aménorrhée+galactorrhée+céphalée
21	Aménorrhée primaire + céphalée+ galactorrhée spontanée bilatérale
22	Aménorrhéeprimaire céphalée+ galactorrhée bilatéral
23	Aménorrhée, céphalée, trouble visuel
24	Galactorrhée+Spanioménorrhée+Aménorrhée+Céphalée
25	Flou visuel+ galactorrhée
26	Galactorrhée+aménorrhée+trouble de cycle+céphalée frontale+flou visuel
27	Spanioménorrhée + aménorrhée + galactorrhée
28	Aménorrhée +céphalée frontale
29	Aménorrhée secondaire
30	Galactorrhée bilatérale, trouble de cycle, spanioménorrhée, céphalée
31	Spanioménorrhée + aménorrhée+ céphalée
32	Spanioménorrhée+aménorrhée +hyperprolactinémie+céphalée
33	céphalée + vomissement
34	Aménorrhée primaire+ galactorrhée
35	Spanioménorrhée +infertilité 2 ans + flou visuel
36	Spanioménorrhée +galactorrhée bilatéral
37	Aménorrhée+ galactorrhée +céphalée
38	Céphalée +trouble visuel + galactorrhée bilatérale
39	Aménorrhée secondaire +céphalée
40	Céphalée +spanioménorrhée+cycle irrégulier

Annexe II

Tableau XVI : Les différents paramètres étudiés avant et après traitement

N°	Âge	volume	LH (UI/L)	FSH (UI/L)	PRL (ng/ml)	TRT	volume	LH (UI/L)	FSH (UI/L)	PRL (ng/ml)
1	31	58,33	0,64	4,33	200	Prl	32	0,1	0,1	11400
2	24	15	13,17	5,4	182,9	Brm	7	13,17	5,4	17,07
3	40	6	7,3	28,14	49,15	Prl	7	3,2	3,8	11,9
4	28	47	0,7	0,84	5130	Brm	40,5	0,15	0,27	850
5	28	16,66	0,7	0,73	1110	Prl	8	9,5	5,4	49
6	27	7	2,2	4,4	134	Prl	7	12,83	8,23	22,33
7	40	14	2	6,3	280	Prl	11,66	13,9	22,8	104,1
8	30	5	0,82	4,02	160,1	Prl	3	6,6	4,7	59,3
9	23	17,5	7	2,4	180	Prl	13	6,9	5,4	18,4
10	31	4	0,47	3,3	280	Prl	11	1,81	5,42	37,41
11	22	16	4,13	7,27	1097	Prl	11	0,61	3,2	710
12	35	12	0,6	0,8	104,2	Prl	6	0,83	2,59	21,7
13	20	12	1,8	7,5	780	Prl	6	1,98	5,83	16,51
14	35	22,5	1,6	6,4	43,5	Prl	21	2,3	11,74	25,9
15	30	7,5	4,7	3,7	82	Brm	6,5	5,4	6,5	61,29
16	17	34	0,29	2,3	223,8	Prl	24,66	3,9	3,9	40,4
17	40	8	1,42	7,27	90	Prl	7,5	2,7	4,4	76,03
18	24	28,33	3,9	14,6	50,33	Brm	11	7,57	6,74	177,8
19	30	28,66	0,82	1,85	269,9	Brm	25,67	0,4	0,4	170,7
20	28	12	0,76	5,14	4900	Prl	21,57	0,99	0,87	270
21	18	21,66	2,41	6,68	2078,7	Brm	17	4,2	7,1	67,8
22	27	31,66	1,7	3,4	840	Prl	13,67	1,29	1,31	303,3
23	40	52	0,8	2,5	470	Prl	31	0,31	1,98	4492
24	22	12	2,58	3,97	738,5	Brm	4	3,46	3,94	321,9
25	40	14	2,7	4,04	19,2	Prl	16,33	2,7	3,83	322,3
26	27	9,66	2,18	3,97	470	Prl	3	NF	NF	14,8
27	42	10	0,27	2,82	5332	Prl	7	NF	NF	84
28	16	43	1,08	5,5	24,17	Prl	31,33	0,71	3,05	0,5
29	31	9,5	1,26	4,4	166,6	Prl	3	2,58	1,78	48,84
30	32	3	12	10,2	42,8	Prl	7	11,2	5,59	35,64
31	41	4	0	1,02	78,29	Dstx	2	0,54	0,99	0,3
32	28	16,25	0,1	1,24	200	Dstx	8,63	53,39	11,98	118
33	24	10	12,6	3,78	17,95	Dstx	8	6,25	2,07	424,7
34	21	25,33	1,76	4,21	637	Brm	16	3,91	3,84	83
35	38	22,2	3,56	4,71	86,74	Dstx	20	5,1	10,7	25,12
36	36	8	11,34	5,2	114,5	Dstx	4	5,8	5,7	45
37	25	19,33	6	6,9	141	Dstx	2	27,9	13,55	139,4
38	35	7,33	21,99	17,16	52,3	Prl	10,5	5,02	8,5	26,83
39	33	13	1,92	7,51	89,85	Prl	15,67	0,56	5,67	130

Annexe II

40	24	4	5,34	5,37	30,12	Prl	7	4,1	4,29	30,73
----	----	---	------	------	-------	-----	---	-----	------	-------

29,58	17,685	3,66525	5,5318	674,415		12,705	6,154211	5,356842	521,346	Moyenne
7,211	13,563	4,64959	4,9547	1345,63		9,4462	9,535382	4,378717	1902,87	Ecart type
6,325	6,3246	6,32456	6,3246	6,32456		6,3246	6,324555	6,324555	6,32456	Racine n
1,14	2,1445	0,73517	0,7834	212,763		1,4936	1,507676	0,692336	300,869	ESM

➤ **Prl** :Parlodel(BCP)

➤ **Dstx** :Dostinex

Tableau XVII : La corrélation

N°	Âge	volume	PRL (ng/ml)	invasion	Chirurgie	Récidive
1	31	58,33	200	+	-	-
2	24	15	182,9	+	-	-
3	40	6	49,15	-	-	-
4	28	47	5130	+	-	+
5	28	16,66	1110	+	-	-
6	27	7	134	+	-	-
7	40	14	280	-	-	+
8	30	5	160,1	-	-	+
9	23	17,5	180	+	-	-
10	31	4	280	-	-	-
11	22	16	1097	+	-	+
12	35	12	104,2	-	-	-
13	20	12	780	-	-	+
14	35	22,5	43,5	+	-	-
15	30	7,5	82	-	-	-
16	17	34	223,8	+	+	+
17	40	8	90	+	-	+
18	24	28,33	50,33	+	-	-
19	30	28,66	269,9	+	+	+
20	28	12	4900	+	-	-
21	18	21,66	2078,66	+	-	-
22	27	31,66	840	+	-	+
23	40	52	470	+	-	+
24	22	12	738,53	+	+	-
25	40	14	19,2	+	-	+
26	27	9,66	470	+	-	-
27	42	10	5332	-	-	-
28	16	43	24,17	+	+	+

Annexe II

29	31	9,5	166,63	+	-	-
30	32	3	42,8	-	-	-
31	41	4	78,29	+	-	-
32	28	16,25	200	-	-	+
33	24	10	17,95	+	-	-
34	21	25,33	637	+	-	-
35	38	22,2	86,74	+	-	-
36	36	8	114,49	-	+	-
37	25	19,33	141	+	+	-
38	35	7,33	52,3	+	-	+
39	33	13	89,85	-	-	+
40	24	4	30,12	-	-	+
		-0,21277	0,149088	0,004499		

Tableau XVIII : Corrélation entre les facteurs pronostiques

paramètre	r
volume et invasion	1
volume et récurrence	1
volume et âge	-0,212779477
Prolactinémie et âge	0,004499433
volume et prolactinémie	0,149087581
Volume et taux de LH	-0,311949303
Volume et taux de FSH	-0,212673091

I-1. Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction des différents paramètres

I.1.2. En fonction de chaque paramètre

Tableau XIX : Répartition des patientes atteintes de prolactinome en fonction des classes d'âge.

âge	[15-20[[20-25[[25-30[[30-35[[35-40[[40-45[Totale
effectifs	3	9	8	8	5	7	40
Fréquence	7,50%	22,50%	20%	20%	12,50%	17,50%	

Annexe II

Tableau XX : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine selon le volume des tumeurs.

Volume tumorale	Effectif	Fréquence relatif %
Macroadénome	28	70%
Microadénome	12	30%

Tableau XXI : Répartition des adénomes hypophysaire en fonction des taux de prolactinémie.

Prolactinémie (µg/L)	effectif	Fréquence R
<200	22	55%
200-1000	12	30%
>1000	6	15%
Total	40	100%

Tableau XXII : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine selon l'invasion des tumeurs

	Caractère de la tumeur	
	Invasif	Non invasive
Effectif	27	13
Fréquence	67,50%	32,50%

Tableau XXIII : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine selon la prolactinémie et le volume tumoral

Prolactinémie (µg/L)	Volume tumoral		
	Macroadénome	Microadénome	TOTAL
<200	12	10	22
200-1000	11	1	12
>1000	5	1	6
Total	28	12	40

Annexe II

Tableau XXIV : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction du caractère invasif de la tumeur et de la prolactinémie

Prolactinémie (µg/L)	Caractère de la tumeur			
	Invasif	Non invasive	Effectif	Fréquence
< 200	14	51,85%	8	61,53%
200-1000	8	29,62%	4	30,77%
>1000	5	18,51%	1	7,69%
Total	27	67,50%	13	32,50%

Tableau XXV : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de l'invasion de la tumeur et de son volume.

Volume/Invasion	invasif	non invasif	Total
Macro-prolactinome	23	5	28
Micro-prolactinome	4	8	12
Total	27	13	40

Tableau XXVI : répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction du volume tumoral et la récurrence de la tumeur

Volume/Récidive	Récidive	Non récursive	Total
Macro-prolactinomes	12	16	28
Micro-prolactinomes	5	7	12
Total	17	23	40

Tableau XXVII : Répartition des adénomes hypophysaire en fonction du traitement

Traitement	Parlodel	Dostinex	Total
Effectif	34	6	40
Fréquence	85%	15%	

Tableau XXVIII : Répartition des adénomes hypophysaires à prolactine en fonction de la chirurgie.

Chirurgie	Opérée	non opérée	Total
Effectif	6	34	40
pourcentage	15%	85%	100%

Annexe II

Fiche technique n°1 : coloration topographique tetrachrome d'herlant

I-Réactifs :

- 1-L'Erythrosine 1%
- 2- Mallory II
- 3-Bleu acide d'alizarine
- 4-Acide phosphomolybdique en solution aqueuse à 5 %
- 5-L'alcool 70° phosphomolybdique 1%

II-Préparation des colorants :

Erythrosine :

Erythrosine 1% dans tampon acétate de NA (ph=6.21)

1g érythrosines RAL 239 ou érythrosine B anachemia

Dans 100ml tampon acétate : 97.5ml acétate de NA a 5.44/200cc eau distillée

2.5ml acide acétique a 2.3cc/200cc eau distillée

Mallory ph<4 :

0.5g bleu d'aniline hydrosoluble (chroma ou GURR)

2g orange G (anachemia chroma ou GURR) dans 100ml eau distillée faire dissoudre à chaud après refroidissement ajouter 8ml d'acide acétique

Bleu acide d'alizarine :

0.5g acide alizarine bleue BB michrome n° 9E GURR

10g sulfate d'aluminium dans 100ml eau distillée faire bouillir avec un peu d'eau distillée environ 3min, jusqu'à obtention d'un métallique se forme a la surface (laque aluminique) filtrer au bout de 24heures.

III- Mode opératoire :

Coloration à l'**Erythrosine 1%** :10 min

Lavage rapide à l'eau distillée

Coloration au **Mallory II** : 15 min

Lavage rapide au **Bleu acide d'alizarine** : 15 min

Lavage rapide à l'eau distillée

Acide phosphomolybdique en solution aqueuse à 5 % : 15min

Différenciation cytoplasmique dans l'**alcool 70° phosphomolybdique 1%** :

Permet de différencier les cellules somatotropes (leur cytoplasme devient orange)

Des cellules à prolactine (leur cytoplasme reste rouge) à vérifier sous microscope.

Passage très rapide dans l'alcool 90° phosphomolybdique 1%

Alcools absolus toluène montage entre lame et lamelle à l'entellan

IV-Résultats :

Cellules somatotropes =orangé

Cellules a prolactine =granulation rouges

Cellules gonadotropes=bleu clair

Cellules corticotropes= bleu turquoise (bleu foncé)

Annexe II

FICHE TECHNIQUE N°2 : DÉSHYDRATATION

1 bain d'alcool 70° conservation illimitée

1 bain d'alcool 70° 5 min

2 bains d'alcool 95° 5 min

2 bains d'alcool 100° 5 min

FICHE TECHNIQUE N°3 : Coloration Topographique à l'Hémalun-Eosine

I- Réactifs :

1.1-Hémalun de Mayer : (Merck 1.09249)

1.2-Eosine : (1% dans l'eau distillée) (Conservation illimitée)

II-Préparation des colorants : Eosine 1%

Eosine 1 g

Eau distillée 100 ml

2- Mode opératoire :

Coloration des noyaux :

Hémalun de Mayer de 5 à 10 minutes.

Différencier par passage dans le carbonate de lithium.

Rincer soigneusement à l'eau du robinet.

Passage à l'eau distillée.

Coloration des cytoplasmes :

Eosine 1% :10 minutes.

Rinçage à l'eau du robinet.

Déshydrater par : les bains d'alcools (70, 96,100)

Puis passage au Toluènes et montage à l'EuKitt.

3 – Résultat : les noyaux sont colorés en bleu-noir, le cytoplasme acidophile en rose, certaines sécrétions restent incolores.

Produit de coloration :

Acide d'alizarine:

« BLUE BB MICHROME GURR »N°9

Acide phosphomolybdique:

« MERCK » Pro analysis

Réf: 1.00532

Lot: A160632910

Eosine :

« RHONE POULENC CODEX »

Réf : 3.12707

Lot: L-566

Erythrosine:

« RAL »

N°239

Hémalun de Mayer :

Annexe II

« MERCK »

Réf : 1.09249.0500

Lot: 040379800

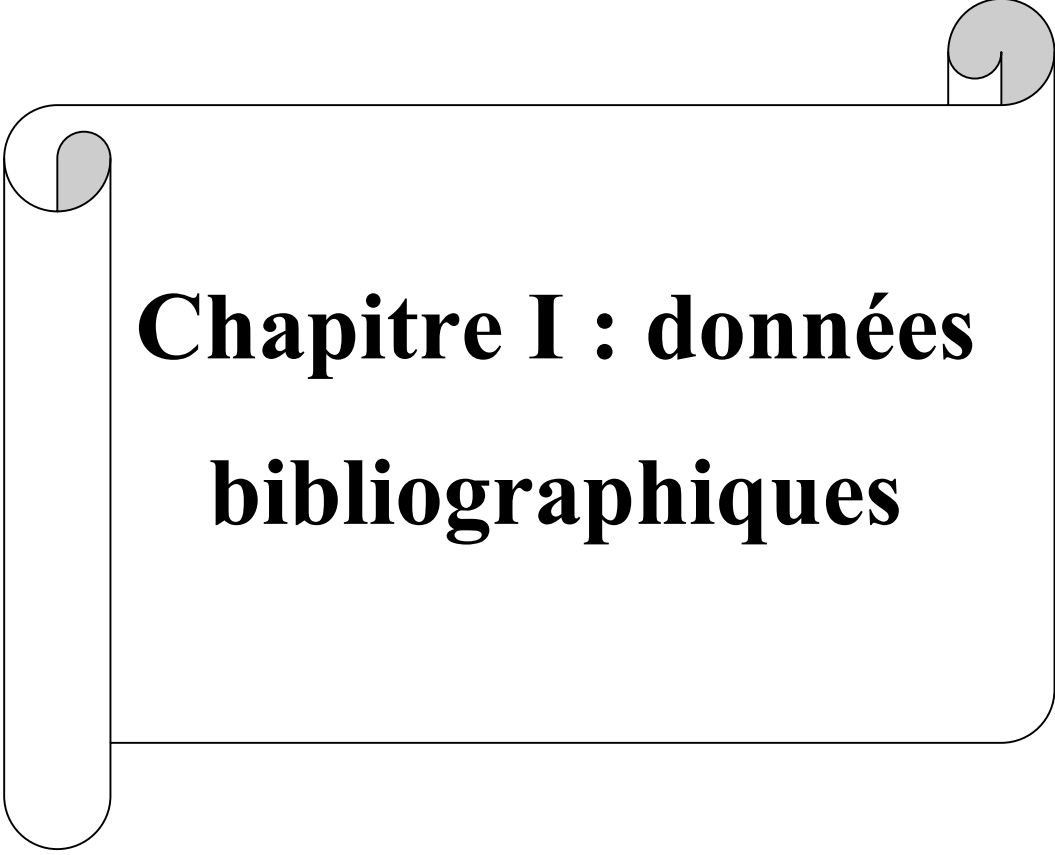
**Tableau XXXIX: Unité d'immunohistochimie
Anticorps**

Anticorps	Boite	Clone	Conditionnement	Dilution	Ph	Incubation
PRL	Cell marque	polyclonal	7ml	Prédilué	9	30 min a tester
LH	Cell marque	Rabbit polyclonal	7ml	Rabbit polyclonal	9	30 min
FSH	Cell marque	Rabbit polyclonal	7ml	Rabbit polyclonal	9	30 min

Annexe II



Introduction



**Chapitre I : données
bibliographiques**



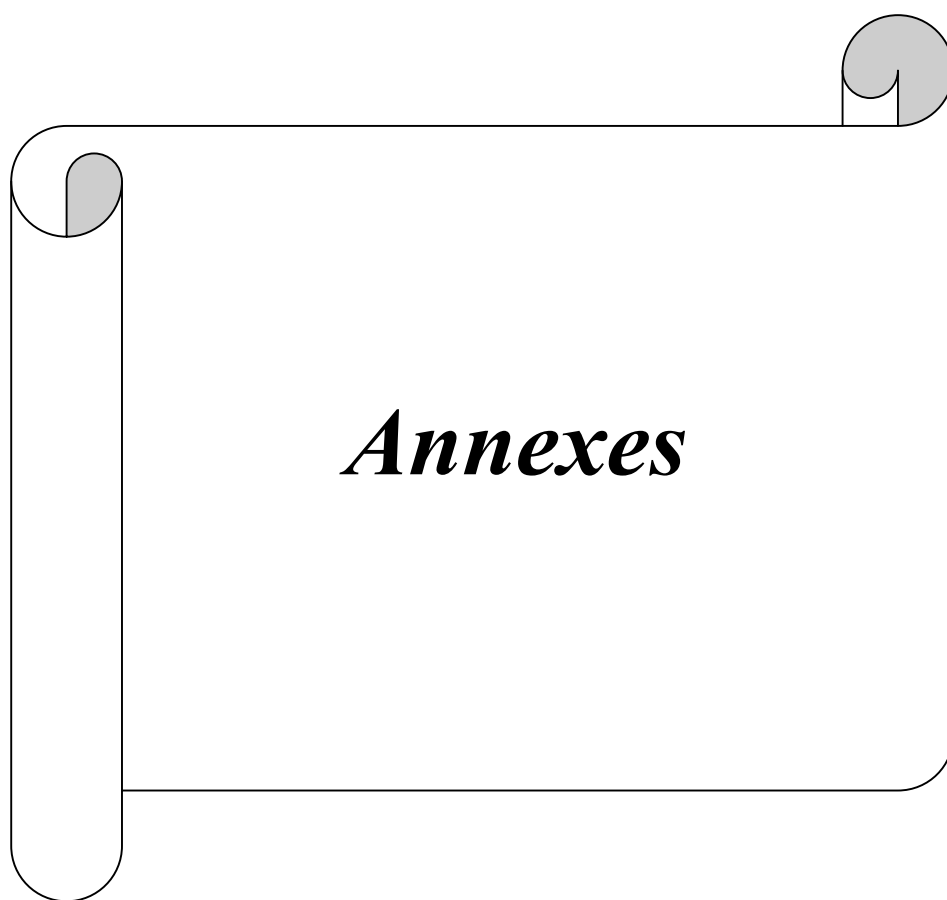
Chapitre II : matériel et méthodes



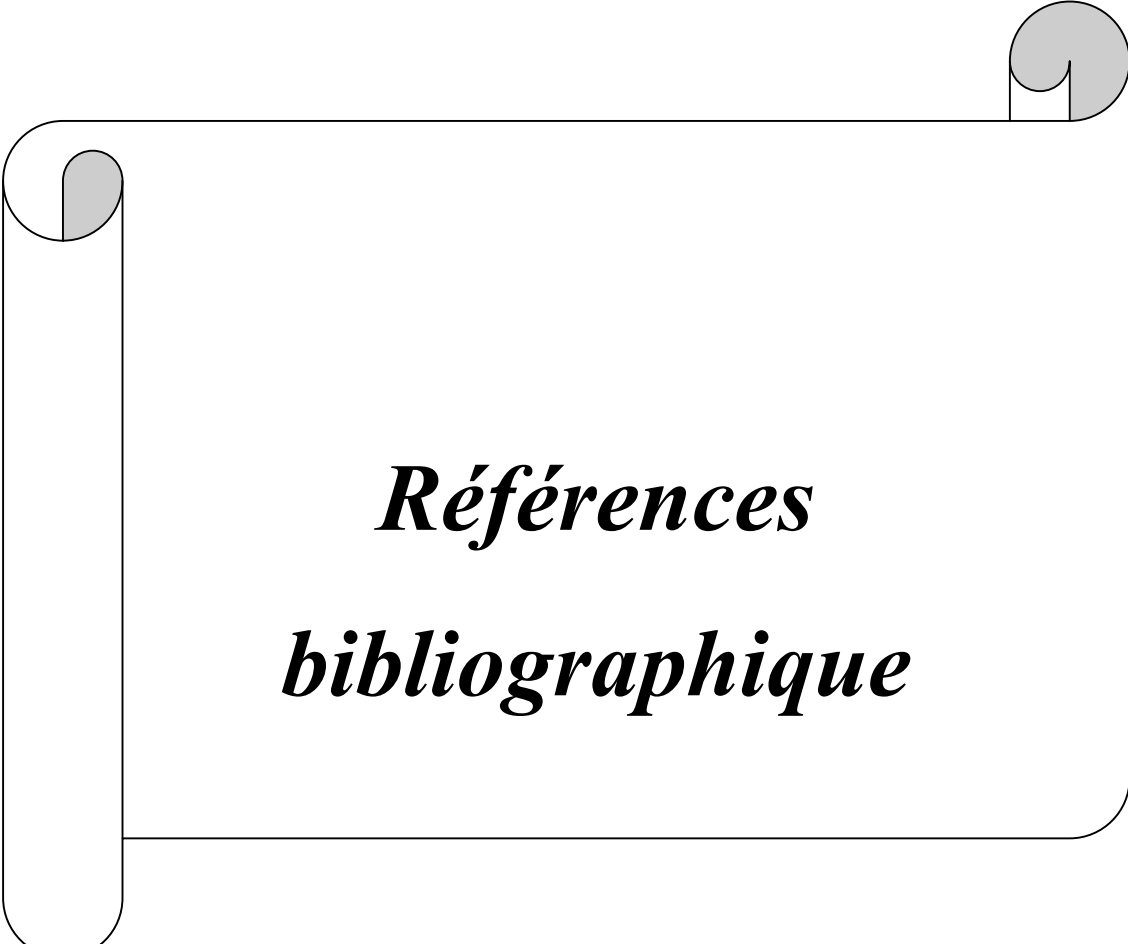
Chapitre III : **Résultats et discussion**

A decorative scroll graphic with a central text area. The scroll is white with a black outline and features two grey, semi-circular elements at the top corners, resembling rolled-up paper. The word "Conclusion" is centered within the scroll in a bold, black, serif font.

Conclusion



Annexes



Références
bibliographique

IDENTIFICATION DU SUJET

Département : Biologie et Physiologie des Organismes/ Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.

Année d'inscription: 2015/2016

Etudiantes (Nom/Prénom): Ali Cherif Aicha et Acherouf Kebir Sihem

Encadreur (Nom/Prénom): SAYAD Massiva

Spécialité: Sciences Biologiques

Option: Reproduction Animale

Nature du mémoire: Master

Titre : Etude rétrospective et prospective des prolactines et leur impact sur la fertilité chez les patientes suivis au niveau de l'Hôpital MAILLOT de Bab-Eloued.

Résumé : L'adénome à Prolactine (PRL) ou le prolactinome est la plus fréquente des tumeurs hypophysaires sécrétantes touchant l'homme et la femme (**Hennen, 2001**). C'est aussi l'une des principales causes d'infertilité d'origine endocrinienne (**Kadiri, 2007**). En effet, l'infertilité d'un couple impose l'exploration des deux partenaires en particulier par détermination de la prolactinémie (**Weber, 2008**). Les prolactinomes augmentent la concentration de prolactine circulation à des taux supérieur à 30ng/ml (**Weber, 2008**). Cette hyperprolactinémie induit une infertilité en causant la disparition ou la désorganisation des pics sécrétoires des gonadotrophines, nécessaires à l'entretien d'une fonction gonadique normale.

En raison du peu d'études réalisées sur l'impact des adénome à prolactine sur la fertilité, notamment chez des patients algériens, nous nous sommes intéressés à l'étude des facteurs pronostiques des prolactinomes, type cellulaire le plus fréquent, chez la femme et leurs impact sur l'infertilité. Notre travail comporte deux parties visant en premier lieu à faire une étude rétrospective sur 15 ans et prospective des adénomes hypophysaires recensé au sein du Service d'endocrinologie de l'Hôpital Maillot de Bab-Eloued. L'étude a pour objectif d'évaluer les facteurs pronostiques et en déterminant les critères de mauvais pronostique par l'analyse des paramètres: âge, dosage hormonal (LH, FSH et PRL), volume tumoral. Au second lieu, nous avons entrepris une étude histologique sur prélèvement d'adénome hypophysaire afin de reconnaître les caractéristique histologique des prolactinome et confirmant ainsi leur type cellulaire.

Mots-clés : Prolactinomes, tumeurs hypophysaires sécrétantes, infertilité, gonadotrophines LH, FSH et PRL, volume tumoral, étude histologique.

Travail effectué par service :

- **Service Endocrinologie :** Etude rétrospective de 15ans sur dossiers de patients atteints de prolactinome : âge, dosages hormonaux de différents paramètres (PRL, Testostérone, œstradiol, FSH et LH). Etude prospective procédé à un interrogatoire qui a permis de préciser pour chaque patient :

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

- **Service de Neurochirurgie :** Basée sur les données recueillies sur dossiers dont :

- Un bilan hormonal hypophysaire complet pré-opératoire avec surtout prolactinome sans traitement doit être reporté. Un bilan radiologique pré-opératoire avec une IRM hypophysaire définissant le volume tumoral et l'invasion, la TDM ne permettant pas de définir avec précision l'invasion. Seules les conclusions opératoires nous permettront d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic d'envahissement.
- Un compte rendu opératoire mentionnant le volume et l'invasion.

Ces données nous ont permis de déterminer les fréquences relatives de chaque type d'adénome et leur répartition en fonction de la taille

- **Service de médecine nucléaire :**

Etude histologique sur prélèvement d'adénome hypophysaire afin de reconnaître les caractéristique histologique des prolactinome et confirmant ainsi leur type cellulaire. Un compte rendu histologique. Tout patient traité en pré-opératoire par un agoniste de la dopamine est exclu, en raison de l'effet freinateur du traitement sur l'évolution. En effet, pour un sujet opéré, sous traitement ou après un arrêt trop court, l'aspect histologique de la tumeur est modifié, en particulier les signes de prolifération sont absents. Cependant, l'adénome est inclus si le traitement a été interrompu au moins 8 jours avant l'intervention et la tumeur ne présente pas de signe histologique d'efficacité du traitement.