

UNIVERSITE MOHAMMED V –SOUISSI-
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 270

LES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES :
ASPECT EPÉDIOMIOLOGIQUE, CLASSIFICATIONS,
TRAITEMENT CHIRURGICALE, ET ÉVOLUTION À LONG
TERME (À PROPOS DE 452 CAS)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Yassine ECHCHIKHI

*Médecin interne du CHU ibn sina de
Rabat*

Né le 3 MARS 1986 à Taounate

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: adénome hypophysaire, prolactinome, cushing, évolution

JURY

Mr. A . EL KHAMLI

Professeur de Neurochirurgie

Mr. A. EL OUAHABI

Professeur de Neurochirurgie

Mr. S. DERRAZ

Professeur de Neurochirurgie

Mr. Y. ARKHA

Professeur de Neurochirurgie

Mr. My. RACHID. EL HASSANI

Professeur de Radiologie

PRESIDENT et RAPPORTEUR

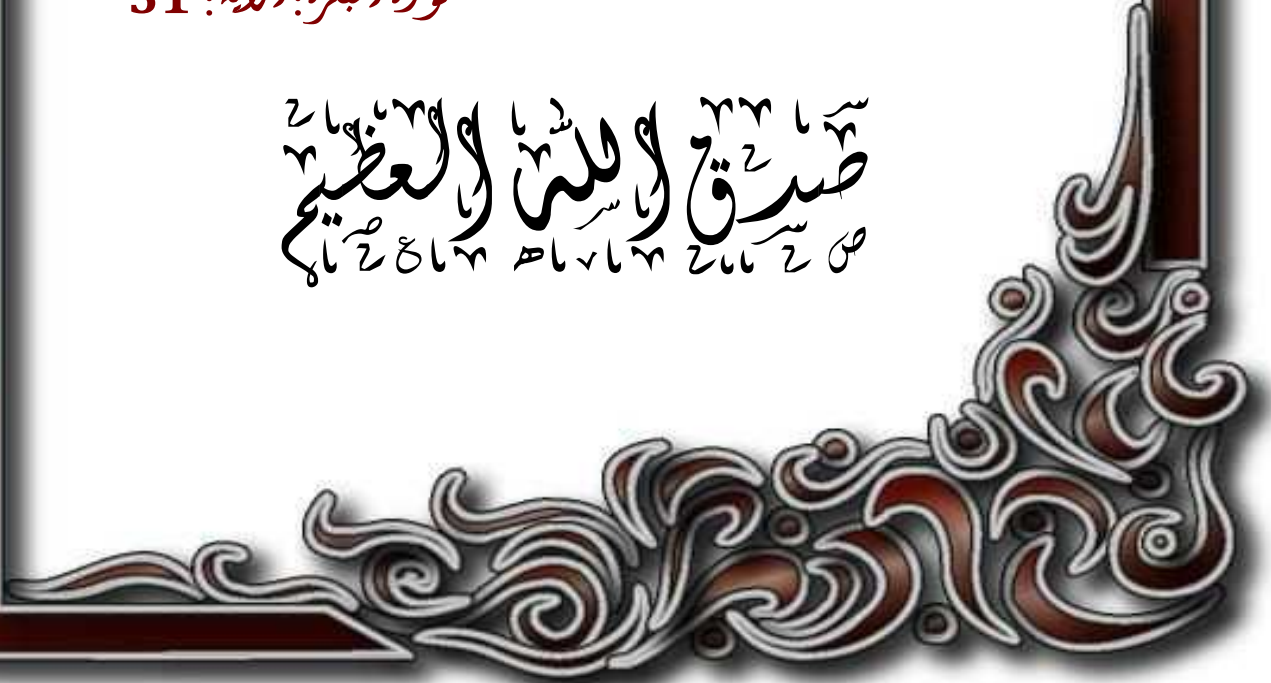
JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ





UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février,Septembre,Décembre1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

JanvrietDécembre1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars,AvriletSeptembre1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

MaietOctobre1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M' Barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSALIM Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor*
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 48. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989, Janvier et Novembre 1990

- | | |
|---|--------------------------|
| 49. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 50. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 53. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 54. Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH | Pédiatrique |
| 56. Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 57. Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 58. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 59. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 61. Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 62. Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février, Avril, Juillet et Décembre 1991

- | | |
|--|--|
| 63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 64. Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 70. Pr. BENSOUDA Yahia | Pharmacie galénique |
| 71. Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 72. Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 73. Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 74. Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 75. Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 76. Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 77. Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 79. Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 80. Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 81. Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie |

83. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
85. Pr. BENOUDA Amina
86. Pr. BENSOUA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
103. Pr. BENJAAFAR Noureddine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUAD Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed*
123. Pr. OULBACHA Said

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale

- | | |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| 124. Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie –Obstétrique |
| 125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 126. Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars1994

- | | |
|---------------------------------|----------------------------|
| 127. Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
| 128. Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie – Pédiatrique |
| 129. Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |
| 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |
| 131. Pr. BENTAHILA Abdelali | Pédiatrie |
| 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali | Gynécologie – Obstétrique |
| 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh | Traumatologie – Orthopédie |
| 134. Pr. CHAMI Ilham | Radiologie |
| 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophthalmologie |
| 136. Pr. EL ABBADI Najia | Neurochirurgie |
| 137. Pr. HANINE Ahmed* | Radiologie |
| 138. Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale |
| 139. Pr. LAKHDAR Amina | Gynécologie Obstétrique |
| 140. Pr. MOUANE Nezha | Pédiatrie |

Mars1995

- | | |
|--|--|
| 141. Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 142. Pr. AMRAOUI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz | Gynécologie Obstétrique |
| 144. Pr. BARGACH Samir | Gynécologie Obstétrique |
| 145. Pr. BEDDOUCHE Amocrane* | Urologie |
| 146. Pr. BENAZZOZ Mustapha | Gastro-Entérologie |
| 147. Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |
| 148. Pr. DIMOU M'barek* | Anesthésie Réanimation |
| 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation |
| 150. Pr. EL MESNAOUI Abbas | Chirurgie Générale |
| 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 152. Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 153. Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 154. Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed | Urologie |
| 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophthalmologie |
| 157. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia | Ophthalmologie |
| 159. Pr. RZIN Abdelkader* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre1996

- | | |
|------------------------|------------|
| 162. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
|------------------------|------------|

- | | |
|--|------------------------------------|
| 163. Pr. BELKACEM Rachid | Chirurgie Pédiatrie |
| 164. Pr. BELMAHI Amin | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophtalmologie |
| 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |
| 168. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 169. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 172. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 174. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 175. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 177. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 178. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 179. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 180. Pr. BOULAICH Mohamed | O.R.L. |
| 181. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 182. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 183. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 184. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 186. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 187. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 188. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 191. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 192. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 193. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 194. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre1998

- | | |
|-----------------------------------|------------------------|
| 196. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 198. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 199. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 200. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 201. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 202. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 203. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |

204. Pr. LAZRAC Khalid (M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

206. Pr. KHATOURI ALI*

Cardiologie

207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

Janvier2000

208. Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

209. Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

210. Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophthalmologie

211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

213. Pr. CHAOUI Zineb

Ophthalmologie

214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

216. Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-phtisiologie

217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Neurochirurgie

218. Pr. EL OTMANY Azzedine

Chirurgie Générale

219. Pr. GHANNAM Rachid

Cardiologie

220. Pr. HAMMANI Lahcen

Radiologie

221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Anesthésie-Réanimation

222. Pr. ISMAILI Hassane*

Traumatologie Orthopédie

223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

Gastro-Entérologie

224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Anesthésie-Réanimation

225. Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre2000

227. Pr. AIDI Saadia

Neurologie

228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

229. Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

230. Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha

Ophthalmologie

232. Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

234. Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie

235. Pr. EL IDGHIRI Hassan

Oto-Rhino-Laryngologie

236. Pr. EL KHADER Khalid

Urologie

237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*

Rhumatologie

238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

239. Pr. HSSAIDA Rachid*

Anesthésie-Réanimation

240. Pr. LACHKAR Azzouz

Urologie

241. Pr. LAHLOU Abdou

Traumatologie Orthopédie

242. Pr. MAFTAH Mohamed*

Neurochirurgie

243. Pr. MAHASSINI Najat
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUACHANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI El Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 286. Pr. NABIL Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 287. Pr. NOUINI Yassine | Urologie |
| 288. Pr. OUALIM Zouhir* | Néphrologie |
| 289. Pr. SABBAH Farid | Chirurgie Générale |
| 290. Pr. SEFIANI Yasser | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie |
| 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim | Urologie |

Décembre 2002

- | | |
|---|---|
| 293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique |
| 294. Pr. AMEUR Ahmed * | Urologie |
| 295. Pr. AMRI Rachida | Cardiologie |
| 296. Pr. AOURARH Aziz* | Gastro-Entérologie |
| 297. Pr. BAMOU Youssef * | Biochimie-Chimie |
| 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 299. Pr. BENBOUAZZA Karima | Rhumatologie |
| 300. Pr. BENZEKRI Laila | Dermatologie |
| 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* | Gastro-Entérologie |
| 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya | Anatomie Pathologique |
| 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya | Psychiatrie |
| 304. Pr. CHOHO Abdelkrim * | Chirurgie Générale |
| 305. Pr. CHKIRATE Bouchra | Pédiatrie |
| 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique |
| 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed | Urologie |
| 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila | Gynécologie Obstétrique |
| 309. Pr. EL HAOURI Mohamed * | Dermatologie |
| 310. Pr. EL MANSARI Omar* | Chirurgie Générale |
| 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid | Chirurgie Générale |
| 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai | Gynécologie Obstétrique |
| 313. Pr. HADDOUR Leila | Cardiologie |
| 314. Pr. HAJJI Zakia | Ophtalmologie |
| 315. Pr. IKEN Ali | Urologie |
| 316. Pr. ISMAEL Farid | Traumatologie Orthopédie |
| 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab* | Traumatologie Orthopédie |
| 318. Pr. KRIOULE Yamina | Pédiatrie |
| 319. Pr. LAGHMARI Mina | Ophtalmologie |
| 320. Pr. MABROUK Hfid* | Traumatologie Orthopédie |
| 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* | Gynécologie Obstétrique |
| 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* | Cardiologie |
| 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid | Traumatologie Orthopédie |
| 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid* | Médecine Interne |
| 325. Pr. OUJILAL Abdelilah | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 326. Pr. RACHID Khalid * | Traumatologie Orthopédie |
| 327. Pr. RAISS Mohamed | Chirurgie Générale |
| 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumophtisiologie |

329. Pr. RHOU Hakima
 330. Pr. SIAH Samir *
 331. Pr. THIMOU Amal
 332. Pr. ZENTAR Aziz*
 333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURSAGREGES:

Janvier2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
 335. Pr. AMRANI Mariam
 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 340. Pr. BOULAADAS Malik
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
 343. Pr. CHERRADI Nadia
 344. Pr. EL FENNI Jamal*
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua
 365. Pr. AMAR Yamama
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367. Pr. AZIZ Noureddine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie

368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie

443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie

484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne

Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamy
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootechnie |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces

Toutes les lettres

ne sauraient trouver les mots qu'il faut....

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que...

✿ Je dédie cette thèse à... ✍



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A MES TRÈS CHERS PARENTS :

*Pour votre inéluctable patience et pour tous les efforts que vous avez consenti pour
mon éducation et mon bien être.*

*Rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que vous avez endurés
durant mes longues années d'études. J'espère avoir répondu aux espoirs
que vous avez fondés en moi.*

*C'est grâce à Allah puis à vous que je suis devenue ce que je
suis aujourd'hui.*

*Quisse Allah m'aider pour rendre un peu soit-il de
ce que vous m'avez donné.*

*Quisse Allah vous accorder santé,
bonheur et longue vie.*

*A mes êtres chers, je vous témoigne mon
profond amour et mes respects les plus
dévoués.*

*A MA TRÈS CHÈRE SŒUR MERYEM ET MON TRÈS CHER
FRÈRE ISMAIL*

*Pour votre fraternité, votre amitié sincère votre encouragement et aide que vous
n'avez cessé de manifester.*

Que ce travail soit un message d'amour et de fraternité.

Avec mes vœux de succès et de prospérité

A mes amis qui ont été toujours à côté de moi et que je remercie tant.

A ceux qui ont toujours cru en moi.

A ceux qui m'ont toujours encouragé.

A tous ceux qui ont pour mission cette tâche de soulager l'être humain et d'essayer

de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.



Remerciements



A notre maître président et rapporteur de thèse Monsieur

Abdessalam EL KHAMLI

Professeur de NEUROCHIRURGIE.

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la
présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en
nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A notre maître et juge de thèse Monsieur le Professeur

Abdessamad EL OUAHABI

Professeur de Neurochirurgie.

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités
et vos valeurs.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément
marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde
admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre maître et juge de thèse Monsieur

Said DERRAZ

Professeur de Neurochirurgie.

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger
parmi notre jury de thèse.*

*Par votre simplicité et votre modestie, vous nous avez montré la signification morale
de notre profession.*

*Que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance et de notre profonde
admiration.*

A notre maître et juge de thèse Mr le professeur

Yasser ARKHA

Professeur de Neurochirurgie.

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce
travail.*

*Veillez accepter, maître, l'expression de notre profond respect et de notre
reconnaissance.*

A notre Professeur Monsieur

My Rachid EL HASSANI.

Professeur de Radiologie.

Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury.

Vous nous avez accueilli avec la plus grande bienveillance au cours de notre stage.

Nous garderons toujours le souvenir de votre enseignement clair et de votre

culminant sens professionnel.

Veillez accepter, l'expression de notre respectueuse gratitude.

*Mes remerciements s'étendent également à notre chère
neurochirurgienne de l'hôpital des spécialités de rabat*

Madame

Loubna RIFI

*qui s'est dévouée pour me dispenser de tous conseils et
directives utiles pour la réalisation de ce modeste travail.*

I.	INTRODUCTION	1
II.	HISTORIQUE DE LA CHIRURGIE HYPOPHYSAIRE	3
A.	PREMIERE APPROCHE : INTRACRANIENNE	3
B.	LA VOIE EXTRACRANIENNE TRANS-SPHENOÏDALE.....	3
C.	ÉVOLUTION CONTEMPORAINE DEPUIS 1960.....	4
III.	RAPPEL ANATOMIQUE.....	6
A.	EMBRYOLOGIE.....	8
B.	RAPPORTS DE LA LOGE HYPOPHYSAIRE.....	9
C.	VASCULARISATION.....	10
IV.	ORGANISATION HISTOLOGIQUE	11
V.	LES HORMONES ANTEHYPOPHYSAIRES.....	13
A.	TSH : LA THYREOSTIMULINE :	13
B.	L'HORMONE DE CROISSANCE, GH (GROWTH HORMONE) :	13
1.	<i>Métabolisme protéique : anabolisme protéique.....</i>	14
2.	<i>Métabolisme lipidique : mobilisation des réserves lipidiques.....</i>	14
3.	<i>Métabolisme des glucides :.....</i>	14
C.	PROLACTINE.....	15
D.	ACTH HORMONE CORTICOTROPE, OU ADRENOCORTICOTROPHINE.....	15
E.	FSH L'HORMONE FOLLICULO-STIMULANTE :	16
F.	LH HORMONE LUTEINISANTE :	17
VI.	MATERIEL D'ETUDE ET METHODOLOGIE.....	18
A.	METHODE D'ETUDE :	19
1.	<i>Etude clinique :</i>	19
2.	<i>L'examen ophtalmologique :</i>	19
3.	<i>Bilan endocrinien :</i>	19
4.	<i>Bilan neuroradiologique :</i>	20
5.	<i>Données thérapeutiques :</i>	21
6.	<i>Anatomopathologie.....</i>	21
7.	<i>Etude de l'évolution post opératoire immédiate.</i>	22
8.	<i>Etude des résultats en post opératoire immédiate.....</i>	22
9.	<i>Recul et évolution à long terme.....</i>	22
10.	<i>Fiche d'exploitation des dossiers.....</i>	23
VII.	RESULTATS	24
A.	LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	24
1.	<i>répartition des cas selon les années :</i>	24
2.	<i>répartition des cas selon l'âge :</i>	25
3.	<i>répartition selon le sexe :</i>	26
B.	LES DONNEES CLINIQUES :	29
1.	<i>délai de diagnostic :</i>	29

2.	<i>Tableau clinique</i> :	30
C.	LES DONNEES BIOLOGIQUES :	33
D.	LES DONNEES RADIOLOGIQUES :	35
1.	<i>Volume tumoral et type d'adénome</i> :	38
2.	<i>Volume tumoral et signes cliniques</i> :	39
E.	LES DONNEES CHIRURGICALES :	43
1.	<i>les voies d'abord chirurgicales</i> :	44
2.	<i>Qualité de l'exérèse chirurgicale</i> :	46
3.	<i>Les complications post opératoire immédiate</i> :	47
4.	<i>Les résultats post opératoires immédiat</i> :	58
F.	LA RADIOTHERAPIE ADJUVANTE :	64
G.	EVOLUTION A LONG TERME :	66
1.	<i>Chez les patients ayant un recul entre 3ans et 5ans</i>	66
2.	<i>L'évolution à long terme chez les patients ayant un recul supérieur à 5ans</i>	68
3.	<i>Evolution radiologique à long terme</i> :	69
4.	<i>Récidives et reprises évolutives</i> :	71
VIII.	DISCUSSION	74
A.	LA FREQUENCE :	74
B.	L'AGE DE SURVENU :	75
C.	LA REPARTITION SELON LE SEXE :	75
D.	CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE :	77
1.	<i>Tumorigenèse</i> :	77
2.	<i>Prolifération</i>	80
3.	<i>Physiopathologie et anomalies génétiques</i>	82
4.	<i>Classification des adénomes hypophysaires selon la classification de 2004 de l'Organisation mondiale de la santé</i>	84
E.	CLASSIFICATION RADIOLOGIQUE :	96
1.	<i>Analyse des données radiologiques</i>	97
2.	<i>Classification anatomo-radiologique des adénomes hypophysaires (selon HARDY &al).</i>	99
3.	<i>Stade radiologique et type d'adénome</i> :	102
F.	ETUDE CLINIQUE :	104
1.	<i>Le délai de diagnostic</i> :	104
2.	<i>Les circonstances de découverte</i> :	104
3.	<i>Les manifestations cliniques</i> :	105
G.	BILAN HORMONAL :	113
H.	CONCLUSION DIAGNOSTIC :	114
IX.	LE TRAITEMENT CHIRURGICAL :	116
A.	ÉVALUATION PREOPERATOIRE	117
1.	<i>Évaluation en fonction du type d'adénome hypophysaire</i> :	117
2.	<i>Évaluation cardiovasculaire</i>	120
B.	THERAPEUTIQUES PREOPERATOIRES.....	121
1.	<i>Prémédication</i> :	121

2.	<i>Antibiothérapie prophylactique périopératoire :</i>	121
3.	<i>Hormonothérapie substitutive périopératoire :</i>	121
C.	PERIODE PER-OPERATOIRE :	123
1.	<i>Monitoring et Contrôle des voies aériennes</i>	123
2.	<i>Technique d'anesthésie :</i>	124
3.	<i>Installation chirurgicale :</i>	125
D.	TECHNIQUE ET INDICATION CHIRURGICALE.	126
1.	<i>VOIES D'ABORD</i>	126
2.	<i>Les techniques opératoires utilisées dans notre service :</i>	129
3.	<i>Indications chirurgicales</i>	129
E.	SUITES OPERATOIRES :	133
1.	<i>Surveillance et réanimation postopératoires :</i>	133
2.	<i>Complications postopératoires :</i>	134
3.	<i>Mortalité opératoire :</i>	143
4.	<i>Imagerie post opératoire :</i>	144
5.	<i>Traitements adjuvants :</i>	145
X.	RESULTATS ET EVOLUTION :	153
A.	RESULTATS DU TRAITEMENT CHIRURGICAL :	153
1.	<i>Evolution endocrinienne en fonction du type d'adénome :</i>	154
2.	<i>Evolution de la fonction visuelle :</i>	159
3.	<i>Evolution radiologique et récidives :</i>	160
XI.	CONCLUSION	162

I. Introduction

Les adénomes hypophysaires sont les tumeurs cérébrales bénignes les plus fréquentes après les méningiomes et constituent 10 à 20 % des tumeurs intracrâniennes. En prenant en compte les données de séries autopsiques et radiologiques, la prévalence pourrait être estimée à 16,7 % [1]. Ils prennent naissance à partir des cellules de l'antéhypophyse. Les mécanismes étiologiques exacts restent mal connus. Elles sont le plus souvent sporadiques et ne s'intègrent dans des syndromes génétiques que dans environ 5 % des cas.

Les adénomes de l'hypophyse ont souvent une longue histoire naturelle, avec des signes apparaissant souvent insidieusement, en rapport avec le volume tumoral ou l'atteinte endocrinienne. Leur gravité tient à leur situation anatomique et à leur possible retentissement sur les cellules antéhypophysaires saines adjacentes, mais aussi aux effets particulièrement délétères de certaines sécrétions hormonales.

Depuis l'individualisation en 1886 par PIERRE MARIE de l'acromégalie et de son origine tumorale antéhypophysaire, bien des choses ont changé dans le domaine des adénomes hypophysaires. En premier lieu, la réintroduction par Gérard GUIOT de la voie transsphénoïdale (1958). Les radiographies de contrôle ont été remplacées par le contrôle radioscopique sous amplification de brillance et y rajouter la finesse apportée par l'utilisation du microscope introduite par Jules HARDY pour aboutir à la technique actuelle.

Les progrès de l'endocrinologie, ont aussi modifié l'attitude thérapeutique vis à vis des adénomes de l'hypophyse. De la distinction initiale entre adénome chromophile et adénome chromophile, on en est venu maintenant à une classification endocrinienne de plus en plus précise (dosages radio-immunologiques, immunocytochimie, pour aboutir au terme d'adénome sécrétant, non sécrétant ou sécrétant des hormones incomplètes.

Enfin, le troisième apport fondamental est le développement de l'imagerie moderne : scanner et surtout l'I.R.M., rendant accessible aux thérapeutes une imagerie fiable et anodine, permettant par la-même d'aborder des indications thérapeutiques qui ne tiennent compte que de la maladie elle-même et non plus de la lourdeur et du danger des examens nécessaires au diagnostic.

Actuellement la chirurgie transsphénoïdale des adénomes hypophysaire offre, malgré leur volume et leur expansion habituels, une efficacité reconnue. Deux questions demeurent posées : quels sont la fréquence et le délai des récives à long terme ? Que faire face à un reliquat tumoral postopératoire ?

Dans ce travail nous rapportons notre expérience concernant une série de 452 cas d'adénomes hypophysaires colligés dans le service de neurochirurgie de l'hôpital des spécialités- Rabat- durant les 30 dernières années. (1983 – 2012).

Notre travail consistera dans un premier temps à exposer notre matériel d'étude ainsi que la méthodologie suivi dans sa réalisation, puis dans un deuxième temps , nous rapportons les différents résultats de cette étude de point de vue épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique, résultats postopératoire dans l'immédiat et à long terme , ensuite ces résultats seront commentés, discutés, et confrontés avec les données de la littérature en mettant l'accent sur les classifications des ces adénomes , les différent aspects thérapeutiques et leur pronostic.

II. Historique de la chirurgie hypophysaire

A. Première approche : intracrânienne

La chirurgie des tumeurs hypophysaires constitue un chapitre très restreint de la neurochirurgie générale, Pourtant, à cause de la richesse de la symptomatologie, elles ont soulevé beaucoup d'intérêt dès le début de la neurochirurgie, à la fin du XIXe siècle. Sir Victor Horsley de Londres innova la chirurgie intracrânienne pour le traitement des tumeurs cérébrales et fut le premier, en 1896, à aborder une tumeur de la région hypophysaire avec succès. Auparavant, à Liverpool, Caton et Paul (Caton et Paul, 1893) tentèrent, sans succès, l'exérèse par voie sous-temporale d'une tumeur hypophysaire. En 1905, à Berlin, Fedor Krause (Krause, 1905) utilisa la voie transfrontale. Par la suite, Horsley (Horsley, 1906) publia, en 1906, une série de dix cas opérés avec succès par voie intracrânienne sous-frontale. La chirurgie était surtout destinée à décompresser les structures visuelles et cérébrales et fut utilisée par plusieurs « pionniers » au début du XXe siècle. McArthur, (McArthur, 1912) Dandy, (Dandy, 1918) Heuer, (Heuer, 1931) et Frasier (Frasier, 1913) apportèrent chacun des variations techniques.

Malgré l'habileté reconnue des pionniers, la chirurgie par voie intracrânienne des tumeurs hypophysaires était grevée d'un très haut taux de mortalité et de morbidité, allant de 30 à 70 %, ce qui a incité d'autres pionniers à considérer une approche moins traumatisante et moins risquée.

B. La voie extracrânienne trans-sphénoïdale

Giordano, en Italie, en 1897, fut le premier à décrire une technique expérimentale pratiquée sur le cadavre par une approche transglabellulaire supranasale. Herman Schloffer, (Schloffer, 1906) à Vienne, pratiqua le premier, en 1907, cette opération chez un patient avec succès. En 1909, Théodor Kocher, de Berne en Suisse, ajouta la résection sous-muqueuse du septum. Kanavel (1906) décrivit une approche sous-nasale avec la résection du septum, mais à cause de complications cicatricielles défigurantes, cette opération fut abandonnée.

C'est à Oscar Hirsch, (Hirsch, 1910) otorhino-laryngologiste de Vienne, que l'on attribue la paternité et l'originalité de l'approche endonasale trans-sphénoïdale suivie de la résection sous-muqueuse de la cloison nasale qu'il pratiqua la première fois le 4 juin 1910, le même jour ou, indépendamment, Harvey Cushing exécuta la même opération à Baltimore.

En 1910, Halstead (Halstead, 1910) ajouta l'incision sous-labiale gingivale qui avait l'avantage d'élargir le champ opératoire de l'approche rhinoseptale et de ne laisser aucune cicatrice cosmétique à la face. C'est cette approche qu'adopta Cushing, en 1909, et qui est couramment utilisée de nos jours par la plupart des neurochirurgiens, ainsi que l'approche endonasale de Hirsch dont le champ opératoire est plus étroit et qui s'est améliorée par l'utilisation du microscope et de l'endoscope.

À Boston, Cushing continua d'utiliser la voie sous-labiale rhinoseptale transsphénoïdale jusqu'en 1927. Il opéra 231 tumeurs hypophysaires avec une mortalité de 5,6 %. Puis, il l'abandonna définitivement en 1929 pour reprendre la voie intracrânienne jusqu'à la fin de sa carrière en 1932. Bien qu'il n'ait jamais discuté précisément les raisons de son abandon de la voie transsphénoïdale, il évoqua la rencontre occasionnelle de méningiomes inopérables par voie transsphénoïdale, les récurrences moins fréquentes par voie intracrânienne et le taux moindre d'infection. Son exemple fut suivi par la majorité des neurochirurgiens.

C.Évolution contemporaine depuis 1960

À la chirurgie transsphénoïdale nouvellement introduite en France, G.Guiot ajouta certains perfectionnements instrumentaux qui ont amélioré l'exécution de l'acte opératoire. Il fut le premier à explorer la selle turcique au moyen de l'endoscope de Fourestier Vullemière (Guiot et al., 1963). Il introduisit aussi la fluoroscopie peropératoire guidée par les radiologistes sur un objectif latéral. Le radiologiste indiquait au chirurgien la position des instruments à la base du crâne. Avec Patrick Derome (Derome, 1995), ils développèrent la voie transsphénoïdale élargie et l'approche combinée transbasale frontale et transsphénoïdale pour l'exérèse des tumeurs envahissantes de la base du crâne. Ils cumulèrent une des plus grandes séries mondiales de tumeurs hypophysaires traitées chirurgicalement, au-delà de 5000 cas, ce qui conférait à cette équipe de l'hôpital Foch une célébrité internationale désormais historique.

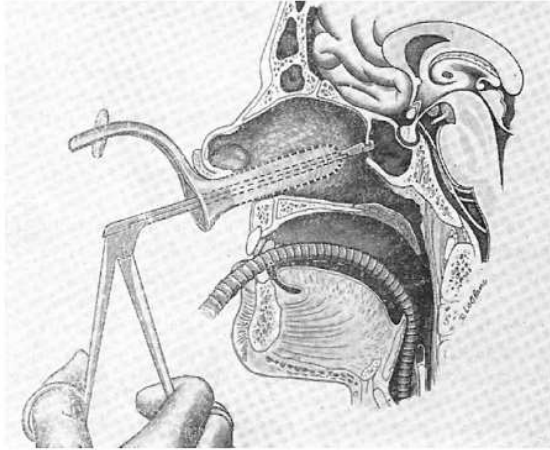


Fig. 1. Vue sagittale de l'approche transsphénoïdale par voie endonasale ou rhinoseptale (avec l'autorisation du *Journal of Neurosurgery*).
Sagittal view showing the transsphenoidal endonasal or rhinoseptal approach (with agreement of the *Journal of Neurosurgery*).

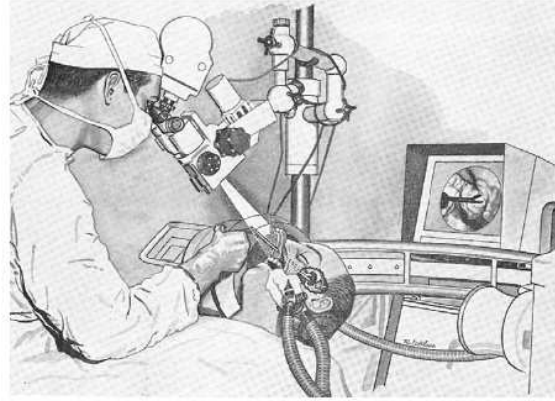


Fig. 2. Installation opératoire de l'approche sous-labiale rhinoseptale transsphénoïdale, avec l'utilisation combinée de la radiofluoroscopie télévisée et du microscope chirurgicale (avec l'autorisation du *Journal of Neurosurgery*).
Operative setup for transsphenoidal surgery with the combined use of televised radiofluoroscopic control and the operating microscope (with agreement of the *Journal of Neurosurgery*).

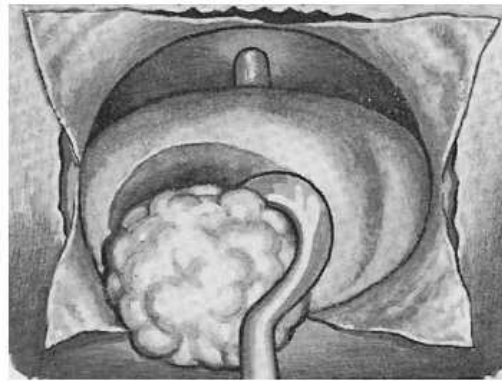
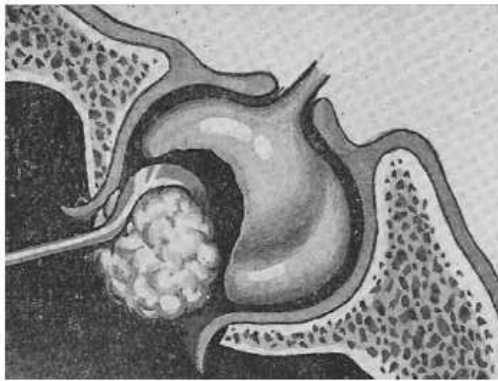


Fig. 4. Microadénomectomie sélective dans l'aileron droit de l'hypophyse dans un cas d'acromégalie (avec l'autorisation du *Journal of Neurosurgery*).
Removal of a macroadenoma with preservation of the normal pituitary gland (with agreement of the *Journal of Neurosurgery*).

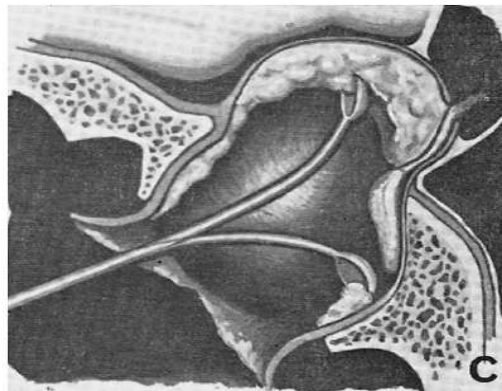


Fig. 3. Exérèse d'un macroadénome avec préservation de l'hypophyse normale (avec l'autorisation du *Journal of Neurosurgery*).
Removal of a macroadenoma with preservation of the normal pituitary gland (with agreement of the *Journal of Neurosurgery*).

III. Rappel anatomique

L'hypophyse est un organe double, constitué de deux lobes d'origine et de fonctions différentes. Le lobe postérieur ou neurohypophyse n'est pas une glande endocrine complète mais il s'agit plutôt d'une expansion du cerveau où se font le trajet et la terminaison des noyaux hypothalamiques supra-optique et para – ventriculaire, et le lobe antérieur ou adénohypophyse qui est une glande endocrine qui secrète les hormones principales suivantes : TSH, FSH, LH, STH ou GH, prolactine et ACTH à laquelle on peut ajouter la MSH.

L'hypophyse est une formation qui mesure en moyen 12 mm pour son grand diamètre avec comme dimensions: 7 à 17 mm transversal, 6 à 7 mm sagittal, 11 à 19 mm vertical. On note une augmentation des dimensions au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse et du 1^{er} mois en post-partum et une réduction de la taille et du poids après 50 ans. Le poids de l'hypophyse est plus élevé chez la femme (673 mg) que chez l'homme (611mg).

L'hypophyse est logée dans une dépression de l'os sphénoïde : la selle turcique. Elle est recouverte par la tente : une extension de la duremère , sauf au niveau de l'émergence de la tige pituitaire, qui relie la posthypophyse à l'hypothalamus.

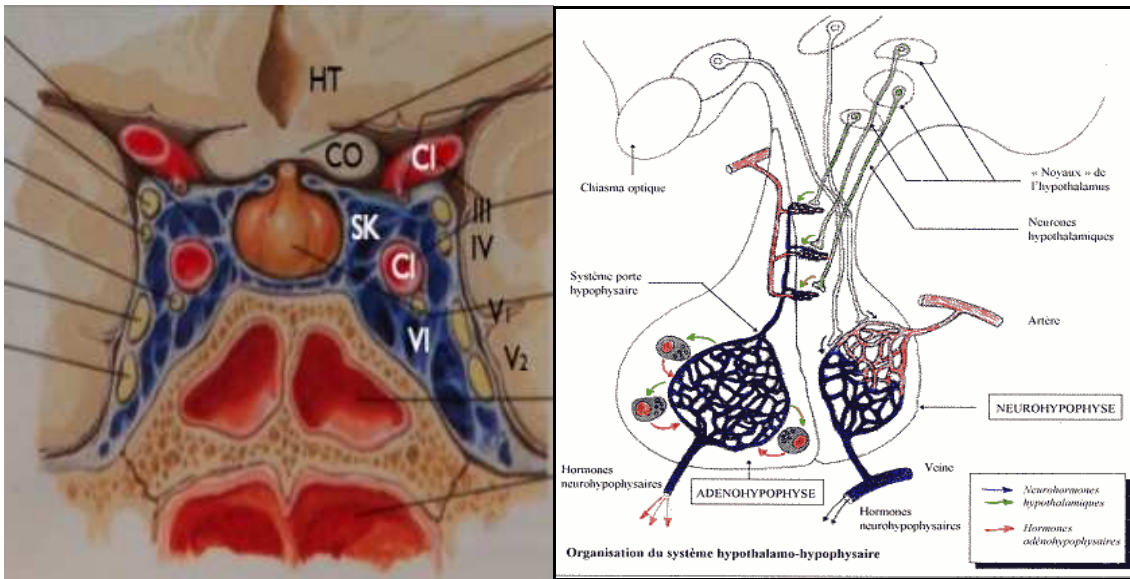


Figure 5 : Anatomie et rapports de la glande hypophyse : Neurosciences.univ-fcomte.fr

A. Embryologie

Le développement de l'hypophyse se fait à travers deux ébauches :

L'ébauche glandulaire : appelée l'adénohypophyse apparaît au stade 10 (env. 28 jours) , sous la forme d' un épaississement localisé de l'épithélium ectodermique provenant de la cavité buccale primitive, le stomodeum situé en avant de la membrane bucco-pharyngée. Cette ébauche se développe au contact immédiat du plancher du diencephale. L'ébauche initialement plane s'invagine au stade 13 (env. 32 jours) formant un diverticule (la poche de Rathke), qui s'enfonce dans le mésenchyme situé juste en avant de l'ébauche nerveuse. La poche de Rathke s'allonge au stade 20 (env. 49 jours) et ne reste rattachée au stomodeum que par le pédicule pharyngo-hypophysaire, qui se résorbe dès le stade 21 (env. 51 jours) . Après le 3ème mois les cellules de la face antérieure de la poche prolifèrent pour former le lobe antérieur (Pars distalis) de l'hypophyse ainsi qu'une extension entourant la tige pituitaire vers le haut constituant le lobe tubérale (Pars tuberalis),Le lobe intermédiaire ne se développe pas chez les humains.

L'ébauche nerveuse : ou lobe postérieur de l'hypophyse (env. 38 jours) provient d'une évagination ventrale du plancher du neuroépithélium du diencephale. Cette dépression, appelée l'infundibulum, s'enfonce dans le mésenchyme sous-jacent à la rencontre de la poche de Rathke. L'infundibulum va former un diverticule qui s'épaissit vers le stade 16 (env. 38 jours) , il s'agit du lobe postérieur de l'hypophyse (neurohypophyse), qui va s'accoler à la face postérieure de la poche de Rathke. Ce lobe reste rattaché au diencephale par la tige pituitaire. Au début de la période fœtale la neurohypophyse va être colonisée par les axones en provenance de l'hypothalamus et formera l'axe hypothalamo-hypophysaire, vecteur d'une neurosécrétion d'hormones dans le sang.

B. Rapports de la loge hypophysaire

Inférieurs : de haut en bas, sinus sphénoïdal, voûte du rhinopharynx

Supérieurs : diaphragme sellaire

Antérieurs : partie sup du sinus sphénoïdal, arrière fond des fosses nasales, gouttière optique

Postérieurs : lame quadrilatère, fosse cérébrale postérieure

Latéraux : sinus caverneux

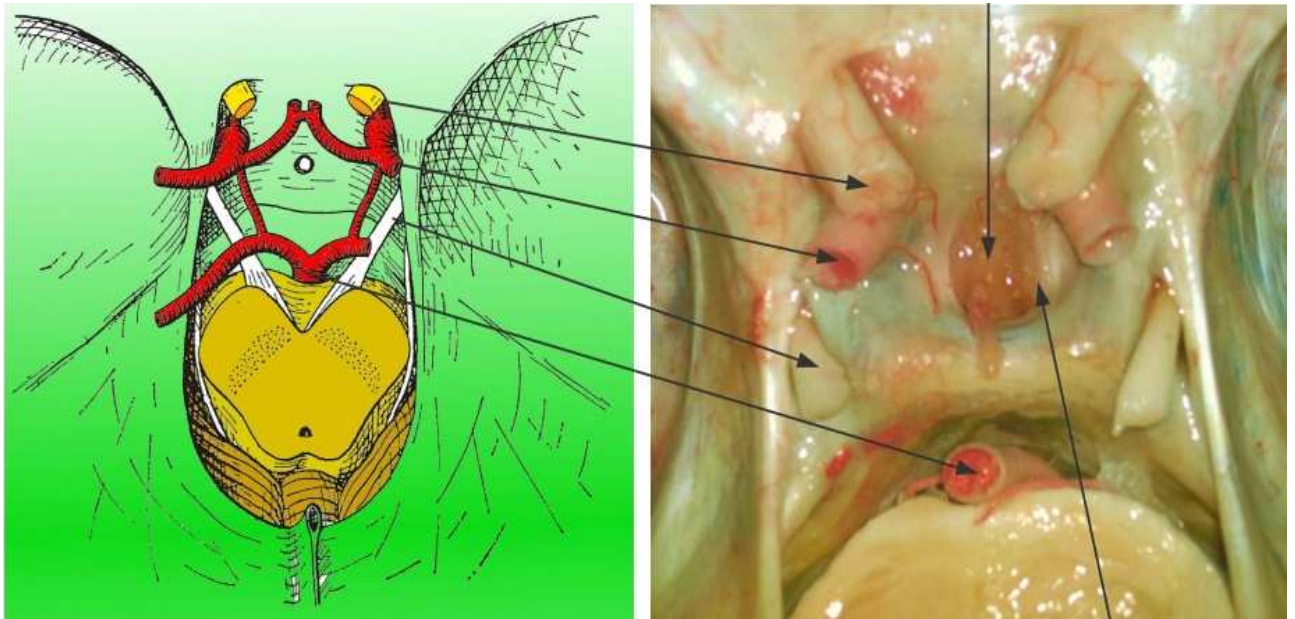


Figure 6 : les rapports de l'hypophyse : pituitary gland anatomy wesapiens.org/fr

C.Vascularisation

La vascularisation du complexe hypothalamo-hypophysaire est hautement spécialisée et adaptée à la régulation de l'hypophyse par l'hypothalamus.

Il existe 3 réseaux vasculaires différents :

- Un réseau hypothalamique pur
- Un réseau hypothalamo-tubéro-antéhypophysaire
- Un réseau post-hypophysaire

Le réseau hypothalamique vascularisant l'hypothalamus provient de petites artères issues directement des branches du polygone de Willis. Les capillaires sont drainés par des veines qui se jettent dans le sinus caverneux.

Le réseau hypothalamo-tubéro-antéhypophysaire vascularise l'éminence médiane, la tige pituitaire et l'antéhypophyse. Il provient des artères hypophysaires supérieures, collatérales des carotides ou des artères communicantes postérieures.

Les artères hypophysaires supérieures se divisent en deux branches; l'antérieure et la postérieure qui se ramifient en un réseau capillaire très dense dans l'éminence médiane et la partie supérieure de la tige pituitaire: le plexus primaire du système porte long.

La branche antérieure émet aussi l'artère trabéculaire qui descend à la face antérieure de la tige pituitaire, s'enfonce dans l'adénohypophyse et s'anastomose avec une branche de l'artère hypophysaire inférieure pour former le plexus primaire du système porte court dans la partie inférieure de la tige pituitaire.

Le plexus primaire du système porte long est drainé par les veines portales longues qui atteignent l'antéhypophyse; les capillaires qui en proviennent forment le plexus antéhypophysaire secondaire.

Le plexus primaire du système porte court est drainé par les veines portales courtes qui rejoignent le plexus secondaire antéhypophysaire. Celui-ci est drainé à son tour par des veines efférentes qui se jettent dans les sinus de la dure-mère.

Le réseau post-hypophysaire vascularise la neurohypophyse. Il provient de l'artère hypophysaire inférieure qui se divise en plusieurs branches pour former un réseau capillaire dans la neurohypophyse. L'une de ses branches s'anastomose avec l'artère trabéculaire.

Les capillaires de la neurohypophyse sont drainés par des veines efférentes qui se jettent également dans les sinus de la dure-mère.

IV. Organisation histologique

Le lobe antérieur est la partie la plus développée de l'hypophyse (70 % 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.

Les colorations usuelles telles qu'à 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 :

- Cellules acidophiles à cytoplasme rouge
- Cellules basophiles à cytoplasme bleu
- Cellules chromophobes à cytoplasme clair

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 de croissance (GH ou STH), soit la prolactine.

- Les cellules basophiles sécrètent soit l'hormone thyroïdienne (TSH), soit les gonadotrophines (LH et FSH), soit l'hormone corticotrope (ACTH).

- Le rôle des cellules chromophobes n'est pas clair: il semble qu'elles soient, chez l'homme en tout cas, des cellules indifférenciées ou dé granulées.

Des colorations plus spécifiques permettent de différencier les cellules à GH et celles à prolactine. Ainsi, dans une coupe colorée selon la méthode tétra chromique de Herlant, Il faut cependant admettre que la distinction entre les teintes cytoplasmiques n'est pas toujours chose aisée.

L'immunohistochimie est la méthode de choix pour localiser une hormone de façon précise dans un type cellulaire déterminé et ce en utilisant des anticorps dirigés contre l'hormone en question. Cette méthode a permis de préciser la densité et la localisation de chaque variété de cellules endocrines. C'est par l'immunohistochimie que la démonstration de l'élaboration de deux hormones par une même cellule endocrine a pu être faite.

L'étude en microscopie électronique a permis aussi de décrire pour chaque variété cellulaire endocrine:

- La forme et les contours des cellules
- L'aspect des grains de sécrétion
- L'équipement en organites

Ainsi, Cinq types cellulaires, bien identifiés en microscopie électronique et par immunohistochimie peuvent être distingués au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse.

- 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 thyrotropes (T) sécrétant la TSH
- Les cellules gonadotropes (G) sécrétant la LH et la FSH

A côté de ces cellules endocrines, on décrit les cellules folliculo-stellaires (F) disséminées entre les cordons épithéliaux et ayant un rôle probablement de soutien, de phagocytose, de régénération et de sécrétion.

V. Les hormones antéhypophysaires

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

A. TSH : La thyroestimuline :

Stimule la libération des hormones thyroïdiennes : T3, T4. C'est une glycoprotéine de 28kDa formée de deux sous-unités alpha de 96 acides aminés et d'une sous-unité beta de 110 acides aminés. La sécrétion de la TSH est régulée par des mécanismes complexes où dominant l'action de la TRH hypothalamique qui stimule la synthèse et la sécrétion, les hormones thyroïdiennes qui agissent par le biais d'un rétro contrôle négatif.

D'autre part, la sécrétion de la TSH est modulée négativement par les corticostéroïdes. La sécrétion basale et la réponse de TSH sous TRH est diminuée en présence de dopamine et somatostatine et augmentée en présence d'œstrogènes.

L'action principale de la TSH se situe au niveau de la glande thyroïde où elle facilite toutes les étapes conduisant à la sécrétion des hormones thyroïdiennes ainsi que la croissance et le développement de la glande. Il existe en outre des récepteurs à la TSH sur les fibroblastes de la peau, du cœur et des muscles oculaires.

B. L'hormone de croissance, GH (Growth Hormone) :

Est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules somatotropes de la partie antérieure de l'hypophyse, qui stimule la croissance et la reproduction cellulaire chez les humains et les autres vertébrés. Chez l'homme, c'est un polypeptide de 191 acides aminés,

Diverses pathologies sont liées à cette hormone : nanisme (en cas de déficit de sécrétion), gigantisme et acromégalie (en cas d'excès de sécrétion).

La concentration plasmatique basale est faible chez l'adulte (1 à 4 ng/ml), plus élevée chez l'enfant (environ 10 ng/ml) et le nouveau-né (de 30 à 70 ng/ml). La sécrétion de l'hormone de croissance par l'adénohypophyse est pulsatile. Il y a des pics de nuit après l'endormissement et il existe aussi des pics de jour spontanés ou favorisés par différents stimulus. La régulation de cette sécrétion est assurée par des hormones hypothalamiques. La somatolibérine ou GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) stimule la sécrétion de GH, et la somatostatine ou GHIH (Growth Hormone Inhibiting Hormone) l'inhibe.

Les effets de l'hormone de croissance sont de type anaboliques et touchent tous les métabolismes :

1. Métabolisme protéique : anabolisme protéique

L'hormone de croissance est nécessaire pour la croissance normale et la synthèse des protéines. Elle agit à divers niveaux du métabolisme des acides aminés.

2. Métabolisme lipidique : mobilisation des réserves lipidiques

Elle augmente la quantité d'acides gras libres dans le plasma.

3. Métabolisme des glucides :

Elle élève la glycémie (action "diabétoène"). Elle inhibe l'oxydation des glucides dans les tissus.

C.Prolactine

Est une hormone peptidique sécrétée par les cellules lactotropes de la partie antérieure de l'hypophyse, constituée de 199 acides aminés chez l'Homme et de poids moléculaire 23 kDa.

La PRF, Prolactin Releasing Factor, est capable de stimuler la libération de prolactine, La PIF (Prolactin Inhibiting Factor) inhibe la libération de la prolactine. Cette hormone a été identifiée plus tard comme étant la dopamine. Les œstrogènes augmentent le taux de prolactine en diminuant la sécrétion de dopamine et en agissant directement sur l'hypophyse.

Chez les mammifères, la prolactine a :

- un effet **mammotrope** (croissance des glandes mammaires) ;
- un effet **lactogénique** (stimulation de la synthèse du lait) ;
- un effet **libidinal** (en participant à la sensation de plaisir et de bien-être après un orgasme).

Récemment un rôle angiogénique de la prolactine a été démontré, qui montre son action dans la formation des vaisseaux sanguins.

Si la prolactine se retrouve sous une forme tronquée de 16 kDa, elle montre une action totalement opposée et devient anti-angiogénique et même apoptotique. Le rôle de cette hormone dans le développement de cardiomyopathies post-partum a été démontré et son rôle est utilisé dans de nouvelles thérapies contre le cancer.

D.ACTH hormone corticotrope, ou adrénocorticotrophine

Est une hormone polypeptidique, constitué de 39 acides aminés, principalement sécrétée par les cellules basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse et qui stimule la glande corticosurrénale.

L'hypothalamus sécrète trois hormones dites sécrétagogues, que sont la *Corticotropin-releasing hormone* (CRH), la vasopressine, et le PACAP (**en**) (*Pituitary Adenylate cycle-Activating Peptide*). Ces hormones sont capables d'activer la sécrétion de l'ACTH stockée au niveau de l'hypophyse en situation de stress physique ou psychologique. Inversement, il existe un rétrocontrôle négatif par les glucocorticoïdes.

ACTH stimule les trois zones du cortex de la glande surrénale :

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

E.FSH L'hormone folliculo-stimulante :

Est une hormone peptidique se compose de deux chaînes (alpha et bêta) . La FSH est produite par l'antéhypophyse, sa sécrétion est stimulée par la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) produite par l'hypothalamus. La sécrétion de GnRH est pulsatile et la fréquence des cycles détermine le rapport des sécrétions de FSH et de LH.

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

- chez la femme :
 1. stimule les cellules de la granulosa qui sécrètent de l'œstradiol et de l'inhibine B et expriment des récepteurs pour la LH ;
 2. stimule les cellules de la granulosa qui produisent l'enzyme aromatasase capable de convertir les androgènes en œstrogènes ;
 3. entraîne la croissance des follicules
 4. permet l'ovulation en fragilisant la paroi de l'ovaire.

▪ chez l'homme :

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

F. LH hormone lutéinisante :

Est une glycoprotéine comprenant deux sous-unités (α et β) d'une masse totale de 28000 daltons. Elle est sécrétée par l'hypophyse antérieure stimulée par la **GnRH** (gonadotropin-releasing hormone, d'origine hypothalamique).

▪ Chez la femme :

Le rôle essentiel de la LH est de déclencher l'ovulation qui survient entre 36 et 48 heures après le pic de LH. Le pic de LH, appelé aussi décharge ovulante, est provoqué par un rétro-contrôle positif de l'estradiol 17 beta. Après l'ovulation, elle est responsable, avec la FSH, de la sécrétion de progestérone et des œstrogènes par le corps jaune.

▪ Chez l'homme :

La LH stimule la production de testostérone par les cellules interstitielles du testicule appelées cellules de Leydig.

VI. Matériel d'étude et méthodologie

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a porté sur toutes les observations médicales des adénomes hypophysaires, colligées au service de neurochirurgie de l'hôpital des spécialités – CHU- de rabat salé : PR. A. ELKHAMLICHI. Sur une période de 30 ans allant de 1983 à 2011.

Nous avons réalisé une fiche d'exploitation des dossiers médicaux où sont recueillies en détail toutes les données cliniques, paracliniques, thérapeutiques, évolutives à court terme et le recul à long terme.

Le recul a été apprécié à partir les données de la dernière consultation.

Ainsi, nous avons recensé 478 dossiers médicaux dont 26 sont inexploitable. Donc les dossiers feront l'objet de notre étude sont au nombre de 452 dossiers.

A noter que notre étude a exclu les dossiers non exploitables (26) ainsi que le devenir des malades non opérés (45).

La plus grande partie de ces patients ont été recrutés à partir des consultations d'endocrinologie et celles d'ophtalmologie. Et voici une répartition de nos malades selon leur mode de recrutement dans notre service :

- Consultation d'endocrinologie : 198
- Consultation d'ophtalmologie : 191
- Consultation des médecins généralistes : 9
- Consultation des neurochirurgiens : 30
- Consultation des neurologues : 13
- Autres spécialités médicales : 11

A.Méthode d'étude :

1. Etude clinique :

L'ensemble de nos patients ont bénéficié d'un examen clinique minutieux, tout en mettant en relief dans l'examen neurologique, l'examen des nerfs crâniens et de l'oculomotricité, et dans l'examen endocrinien les signes cliniques d'un déficit ou d'une l'hypersécrétion portant sur l'un des différents axes hypothalamo-hypophysaires.

2. L'examen ophtalmologique :

Tous nos patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique spécialisé effectué par nos confrères ophtalmologues dans les services d'ophtalmologie à l'hôpital des spécialités de CHU rabat salé ou parfois à titre externe.

Cet examen a permis d'apprécier :

- L'acuité visuelle, par les différentes échelles utilisées.
- Le fond d'œil, pour l'examen de la rétine notamment la papille à l'aide d'une lampe à fente.
- Le champ visuel, par l'intermédiaire des campimètres.

3. Bilan endocrinien :

Il précède le bilan neuroradiologique dans les cas où le mode de révélation se fait par un syndrome endocrinien (syndrome de Cushing, syndrome acromégalique, aménorrhée galactorrhée, infertilité, hyperthyroïdie, ou un déficit de sécrétion de l'un des axes hypothalamo- hypophysaire), et il est souvent demandé par les endocrinologues. Dans les autres cas ; où la révélation se fait par un syndrome tumoral, il vient en seconde position après l'imagerie cérébrale. Il est toujours orientée par la clinique, cependant l'évaluation complète des fonctions antéhypophysaires restait systématique quel que soit le volume de l'adénome et son expression clinique, ceci afin de s'assurer de l'absence de déficit, même en l'absence des signes cliniques. Il sert en particulier comme élément de référence pour justifier l'attitude thérapeutique avant d'entreprendre un traitement substitutif.

Ainsi, tous nos patients ont bénéficié des dosages hormonaux statiques de : (cortisolémie, ACTH, prolactinémie, l'hormone de croissance, FSH et LH, TSH avec les hormones thyroïdiens T3 et T4, et inconstamment de la testostérone), et parfois certains dosages hormonaux dynamiques, notamment le cycle nyctiméral de cortisol.

4. Bilan neuroradiologique :

Dans cette étude, l'exploration neuroradiologique de nos patients comprenait des examens radiologiques obligatoires avant toutes interventions neurochirurgicales quel que soit l'expression clinique et biologique de l'adénome hypophysaire. A savoir :

- Le radiographie standard du crane de face et de profil centrée sur la selle turcique qui était systématique pendant les premières années de cet étude mais qui a perdu son intérêt avec la survenue des nouvelles techniques d'imageries cérébrales modernes, actuellement elle est presque définitivement abandonnée.

- La tomodensitométrie avec et sans injection intraveineuse de produit de contraste et avec la prise des coupes axiales et coronales centrée sur la loge sellaire.

- L'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui résume aujourd'hui toute les techniques morphologiques d'exploration de l'hypophyse. Le scanner n'est plus qu'un examen de seconde intention pour compléter les données de l'IRM, par exemple en cas de malformation osseuse ou de variante anatomique. Dans notre étude, la réalisation de l'IRM était essentiellement à partir de 1994, avec injection de Gadolinium et prise de coupes dans les 3 plans de l'espace.

- L'angiographie carotidienne bilatérale réalisée parfois comme complément de bilan afin d'explorer les 4 axes vasculaires cérébraux pour bien étudier les rapports vasculaires avant l'acte neurochirurgicale.

5. Données thérapeutiques :

Les patients inclus dans cette étude ont été traité principalement par 3 méthodes thérapeutiques qui sont :

- Le traitement médical : les principaux médicaments utilisés sont :

- Bromocriptine (Parlodel *)
- Cabergoline (Dostinex *)
- Hydrocortisone (*Hémisuccinate d'hydrocortisone*)
- Lévothyroxine sodique (*Lévothyrox**)
- Kétoconazol (*Nizoral**)

- La radiothérapie : surtout en post opératoire.

- Le traitement chirurgicale constitue l'objet principal de ce travail, on note que la voie transsphénoïdale (TS) est la plus utilisée, 339 cas surtout pour les adénomes de petit volume en l'absence de contre indication, ce qui représente 75% de l'ensemble de nos patients.

Par contre, la voie endocrânienn a été réservée aux tumeurs à extension multidirectionnelle, aux adénomes à consistance ferme et en cas de contrainte anatomique pour la voie TS.

6. Anatomopathologie

L'étude anatomopathologique a été précisée chez tous les patients opérés grâce à l'étude histologique des pièces opératoires qui a été complétée ultérieurement par une étude immunohistochimique. La technique utilisée étant une coloration standard HES par les colorations trichromiques usuelles qui sont l'Hématéine-Eosine-Safran, l'hématéine colore les noyaux en violet, l'éosine colore les cytoplasmes en rose et le safran colore en jaune les fibres de collagène.

La technique utilisée dans l'étude immuno histo chimique ayant recourt à des anticorps monoclonaux dérivés contre les épitopes suivants ;PRL, ACTH ; GH, β TSH, β FSH, β LH.

7. Etude de l'évolution post opératoire immédiate.

Le but de cette étude était essentiellement la recherche des complications suivantes :

- Neurologiques : trouble de conscience ou un déficit neurologique.
- Endocriniennes : surtout le diabète insipide et les déficits hormonaux.
- Générales : à type de méningite, *rhinorrhée*, *hémorragie intracérébrale*, *œdème cérébrale*.
- Décès : *en précisant le délai de survenu en post opératoire.*
- Une éventuelle réintervention précoce.

8. Etude des résultats en post opératoire immédiate.

Cinq types de résultats sont recherchés en post opératoire immédiat :

- Ophtalmologique : apprécié par un examen ophtalmologique qui précise l'acuité visuelle, le fond d'œil, et le champ visuel. Ces résultats sont comparés avec ceux de l'examen préopératoire, et sont qualifiés de : améliorés, inchangés, ou aggravés.
- Endocriniens : apprécié d'une part par la présence ou non d'un diabète insipide, de sa sévérité, et de son évolution sous traitement médical (sous minirin ou tegretol). Et d'autre part par un bilan hormonal de control (dosage hormonal statique et parfois dynamique).
- Neurologique : régression ou non des signes cliniques présentés avant l'intervention (céphalée, hypertension intracrânienne,...)
- Evaluation fonctionnelle selon le score ou l'indice de KARNOVSKY.
- Radiologique : par une TDM ou une IRM cérébrale de contrôle post-opératoire.

9. Recul et évolution à long terme.

L'évolution à long terme de nos patients a été appréciée lors de la dernière consultation par :

- L'évaluation clinique de l'état général du patient avec un examen neurologique, ophtalmologique et endocrinien.
- Un bilan hormonal adapté
- Une TDM ou une IRM de control.

On note quand même que 136 de nos patients sont perdus de vue après leur sortie du service.

10. Fiche d'exploitation des dossiers.

Toutes les données collectées à partir de chaque dossier médical sont notées sur une fiche d'exploitation (voir les pages suivantes). Puis ces données sont transférés sur Excel puis sur SPSS pour calculer les résultats.

Les résultats sont calculés essentiellement à l'aide de SPSS en collaboration avec le laboratoire de bio statistique et de recherche clinique et épidémiologique (LBRCE) de la faculté de médecine et de pharmacie de rabat.

VII. Résultats

A. Les données épidémiologiques :

1. répartition des cas selon les années :

Voici un diagramme qui illustre la répartition des cas de notre étude selon les années d'études de 1983 jusqu'au 2011 :

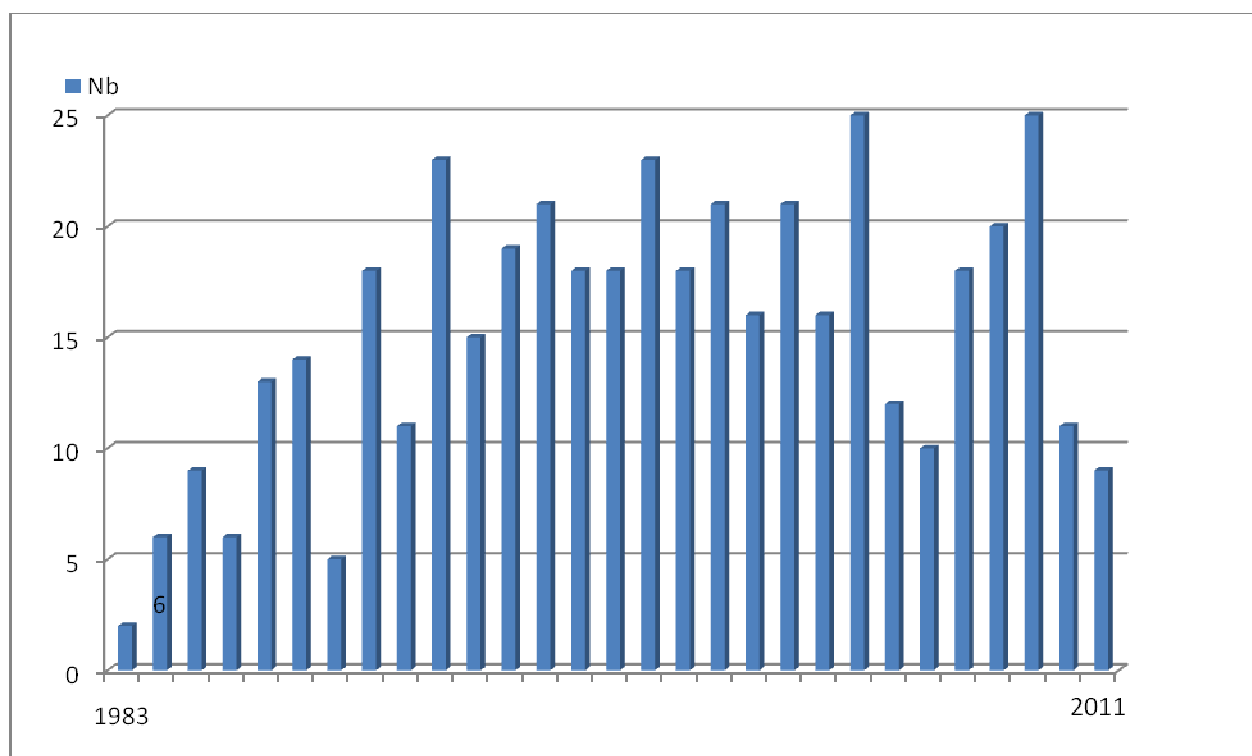


Diagramme N° 1 : répartition des cas selon les années d'étude

On remarque une activité modérée durant les premières années et une augmentation du nombre des cas à partir de 1992 avec des pics les années 1992, 1998, 2004, 2009.

2. répartition des cas selon l'âge :

Age moyen de nos patients est de 37,8 ans, avec un écart type de 2ans (37.8 ± 2 ans), et des extrêmes allant de 15 ans à 66 ans.

L'âge moyen des patients en fonction du type d'adénome est illustré dans le tableau suivant :

Type de l'adénome	L'âge moyen (ans)	Ecart-type
Non fonctionnels	44.57	12.85
Prolactinomes	33.20	10.24
Somatotropes	39.50	11.62
Corticotropes	33.17	12.89
Mixte	38.40	11.57
Thyréotropes et gonadotrope	37.86	19.52

Tableau N° 1 : L'âge moyen des patients en fonction du type de l'adénome

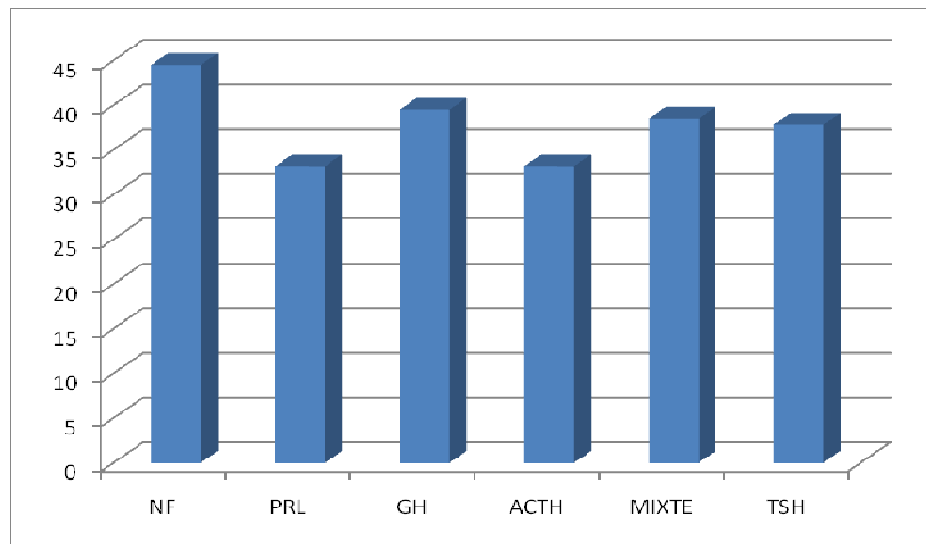


Diagramme N° 2 : Age moyen en fonction du type de sécrétion hormonal

On remarque que les adénomes sécrétants se révèlent beaucoup plus précocement que les adénomes non fonctionnels.

L'âge moyen est de 36 ans pour les adénomes sécrétants et de 44 ans pour les non fonctionnels.

L'âge moyen des patients en fonction de la taille des adénomes est illustré dans le diagramme suivant :

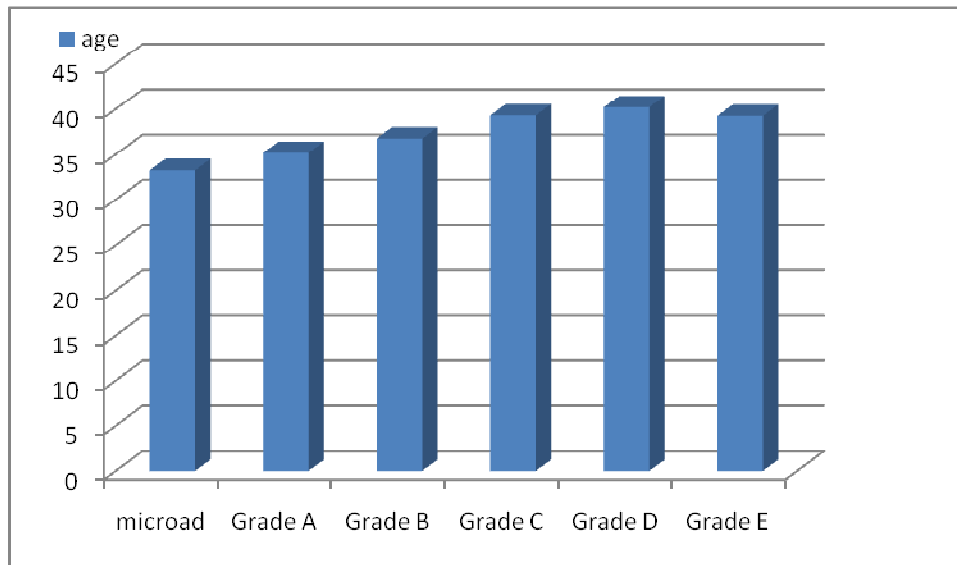


Diagramme N° 3 :Age moyen en fonction de la taille de l'adénome selon la classification de HARDY (61).

Bien entendu, les adénomes diagnostiqués précocement sont de petit volume et ceux diagnostiqués tardivement sont plus volumineux.

3. répartition selon le sexe :

La répartition de nos malades en fonction de sexe retrouve 251 femmes ce qui représente 55.5 % des patients contre 201 hommes (44.5 %).

La répartition de sexe en fonction de la taille de l'adénome est illustrée dans le tableau suivant (Tableau N° 2) :

Taille de l'adénome	Homme	Femme
Microadénome	14 (29%)	34 (71%)
Macroadénomes intrasellaires	17 (36 %)	30 (64%)
Macroadénomes Grade A	8 (20.5%)	31 (79.5%)
Macroadénomes Grade B	10 (27%)	27 (73%)
Macroadénomes Grade C	47 (52.2%)	43 (47.8%)
Macroadénomes Grade D	31 (57.4%)	23 (42.6%)
Macroadénomes Grade E	74 (54.%)	63 (46%)

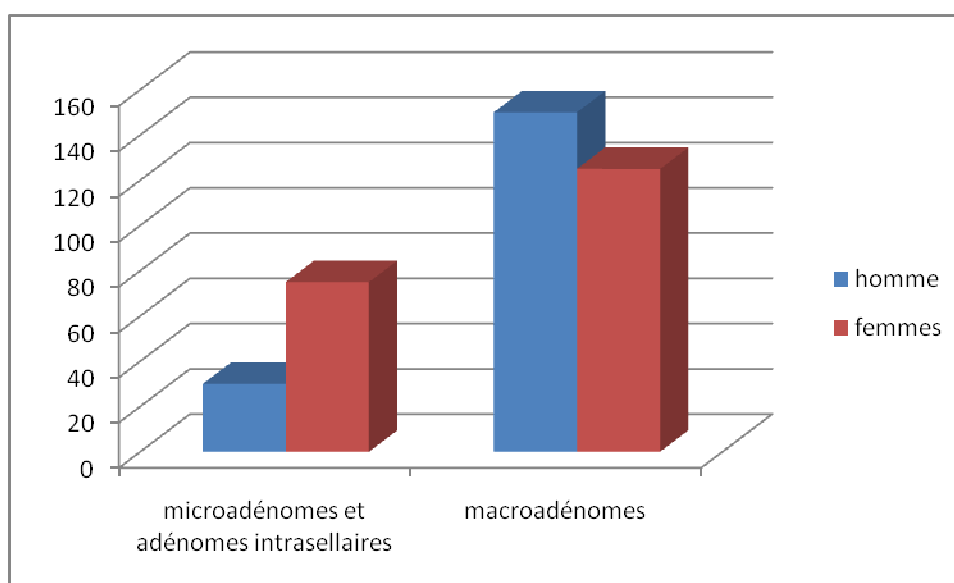


Diagramme N° 4 : La répartition des adénomes selon la taille et le sexe.

On remarque que les femmes présentes plus des microadénomes et des adénomes de petite taille Grade A et B (>70%) Alors que les hommes ont présenté plus des adénomes de grande taille (macroadénomes Grade C, D, et E), avec une différence statistiquement significative ($p < 0.05$).

Le tableau suivant illustre la répartition en fonction du sexe et du type de sécrétion :

Type de l'adénome	Homme	Femme	Total
Non fonctionnels	90 (56.2%)	48 (34.8%)	138 (30.5%)
Prolactinomes	48 (34.3%)	92 (65.7%)	140 (31%)
Somatotropes	34 (51.5%)	32 (48.5%)	66 (14.6%)
Corticotropes	15 (20.5%)	58 (79.5%)	73 (16.15%)
Mixte	12 (40%)	18 (60%)	30 (6.63%)
Thyréotropes	1	1	2 (0.4%)
Gonadotropes	1	2	3 (0.6%)

Tableau N° 3 : la répartition des adénomes selon la sécrétion hormonale et le sexe

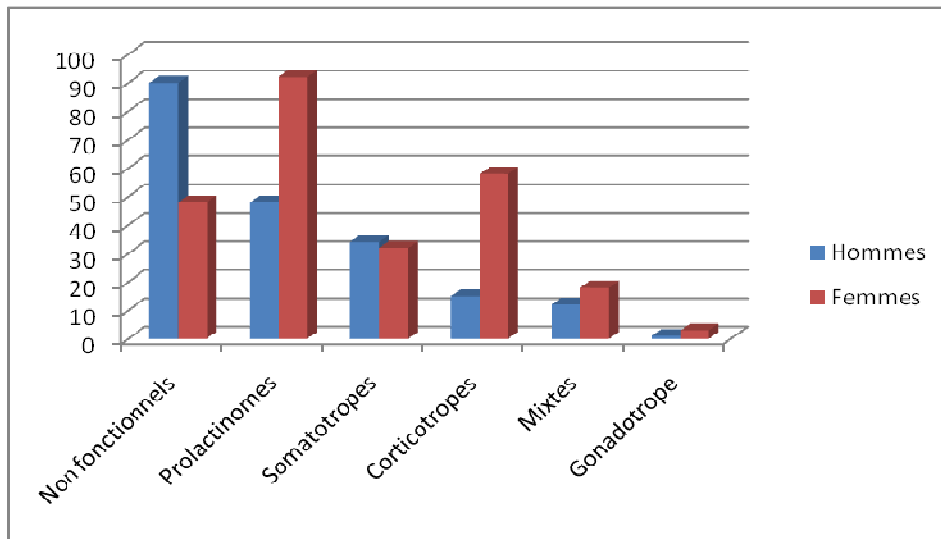


Diagramme N° 4 : La répartition des adénomes selon la sécrétion hormonale et le sexe.

On note une nette prédominance féminine dans les prolactinomes et les corticotropes ainsi que dans les adénomes mixtes, par contre on note une prédominance masculine dans les non fonctionnels avec une égalité des 2 sexe pour les somatotropes.

B. Les données cliniques :

1. délai de diagnostic :

C'est le temps écoulé depuis le début de la symptomatologie jusqu'à la date de découverte de la tumeur, Il est très variable comme le montre le tableau suivant :

Délai de diagnostic	Nombre de cas
0 - 1 an	162 cas
1 - 5 ans	195 cas
5 - 10 ans	75 cas
Plus de 10 ans	20 cas

Tableau N° 4 : répartition des cas selon le délai de diagnostic

Cependant le médian de délai de diagnostic de notre série est de 24 mois : avec des extrêmes allant de 1 mois à 26 ans. La plupart de nos patients consultent après 1an de début des manifestations cliniques.

Et voici un diagramme qui illustre le délai de diagnostic en fonction du type de sécrétion :

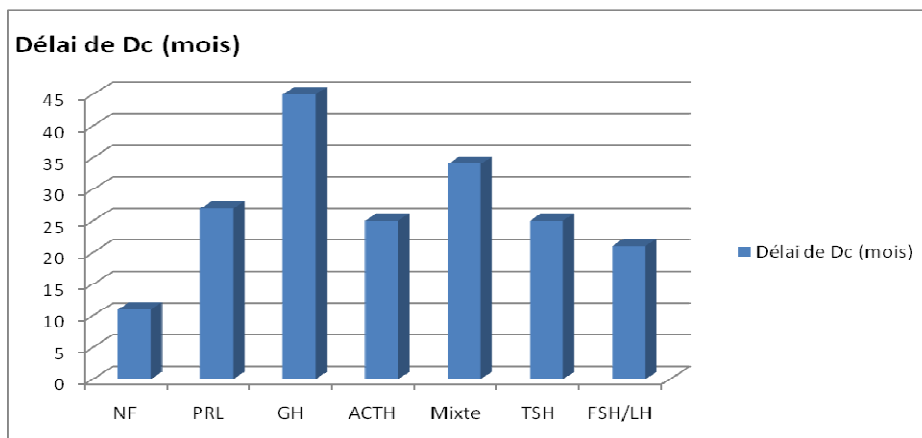


Diagramme N° 5 : Délai de diagnostic moyen en fonction du type de sécrétion.

2. Tableau clinique :

Du faite de sa nature histologique et physiopathologique d'une part, et sa localisation anatomique dans la région sellaire d'autre part, un adénome hypophysaire va s'exprimer cliniquement par deux ordres des signes :

- Soit un syndrome endocrinien en rapport avec l'hypersécrétion de la tumeur elle-même ou un déficit hormonal par perturbation de la sécrétion hormonal portant sur un axe ou plusieurs axes hypothalamohypophysaires, manifestation en général précoce.

- Soit un syndrome tumoral par compression des structures neurologiques et ophtalmologiques.

a) Les signes endocriniens :

Dans notre série, le signe fonctionnel endocrinien le plus fréquemment rencontré est l'aménorrhée qu'elle soit primaire ou secondaire qu'on a retrouvé chez 118 malades (26%) associée à une galactorrhée spontanée ou provoquée dans 97 cas (21.5%) et isolé dans le reste.

Le syndrome dysmorphique acromégalique est rencontré chez 82 patients (18.1%), associé à des adénomes somatotropes (hypersécrétion isolée de GH) dans 66 cas (14.6%). Les 16 restants entrent dans le cadre des adénomes mixtes (GH + prolactine ou GH + cortisol).

Le syndrome de Cushing ou l'obésité facio-tronculaire avec un aspect cushingo de est retrouvé dans 76 cas (16.8%), chez 71 patients il est du à une hypersécrétion isolée d'ACTH (avec hypercortisolémie), et associée à la sécrétion de GH ou de la prolactine dans le reste.

L'hypopituitarisme partiel est retrouvé chez 18 cas (4%), alors que l'hypogonadisme se révéla chez 36 patients (8%).

L'absence des signes endocriniens est retrouvée chez 118 patients (26%), la quasi-totalité était des adénomes non fonctionnels. Tandis que le nombre total des adénomes non sécrétants (quelque soit le mode d'expression clinique) est de 138 ce qui représente 30.5% de l'ensemble des adénomes, car on note qu'un adénome non sécrétant peut être révélé par un déficit hormonal (hypogonadisme ou hypopituitarisme).

La répartition des principaux signes endocriniens en fonction du nombre de cas est représentée dans le tableau suivant (tableau N°5) :

Signe endocriniens	Nombre des cas
- Aménorrhée + galactorrhée	- 97 cas (21.5%)
- Syndrome acromégalique	- 82 cas (18.1%)
- Syndrome de Cushing	- 76 cas (16.8%)
- Aménorrhée isolée	- 21 cas (4.6%)
- Hypopituitarisme	- 18 cas (4.0%)
- Hypogonadisme	- 36 cas (8.0%)
- Diabète insipide	- 27 cas (5.97%)

b) Les signes neurologiques :

Les signes fonctionnels dominants sont les céphalées isolées rencontrées chez 146 patients (32.3%), alors que le syndrome d'hypertension intracrânienne (céphalée + baisse de l'acuité visuelle) est retrouvé chez 111 patients (24.6%).

11 patients ont présenté un déficit neurologique dont 9 cas avaient une hémiparésie et 2 cas une monoparésie.

Une paralysie oculomotrice était retrouvée chez 32 patients (7.1%) dont 18 avaient une paralysie du III°, 12 avaient une paralysie du VI° et 2 patients avaient une paralysie des 2 nerfs oculomoteurs.

Les autres signes neurologiques tels que le syndrome frontal est les crises convulsives sont rencontrés chez 19 patients.

On note l'absence de toute manifestation neurologique chez 165 cas ce qui représente 36.5%

Les signes neurologiques	Nombre de cas
- Céphalée	- 146 cas (32.3%)
- HTIC	- 111 cas (24.6%)
- Déficit neurologique, atteinte des nerfs craniens	- 43 cas (9.5 %)
- Autres (Sd frontal, épilepsie)	- 19 cas (4.2%)

Tableau N° 6 : répartition des cas selon les signes neurologiques.

c) Les signes ophtalmologiques :

En ce qui concerne l'acuité visuelle, on note que :

- 52 de nos patients sont arrivés en cécité totale (11.5%) dont :
 - o 11 cas avant 1990 (14%)
 - o 30 cas entre 1991 et 2000 (16%).
 - o 11 cas entre 2001 et 2011 (6%)
- 129 cas avec une acuité visuelle très altérée < 2/10 (28.5%)
- 106 malades avec une acuité visuelle entre 3/10 et 7/10 (23.4%)
- 165 patients avec une acuité normale ou > 7/10 (36.5%)

Acuité visuelle	Nombre de cas
• 8/10 - 10/10	• 165 (36.5%)
• 3/10 - 7/10	• 106 (23.5%)
• PL - 2/10	• 129 (28.5%)
• CECITE	• 52 (11.5%)

Tableau N° 7 : répartition des cas selon l'acuité visuelle à l'admission

L'altération du champ visuel était révélée chez 163 patients avec :

- 131 cas d'hémianopsie bitemporale.
- 4 cas de quadranopsie.
- 28 cas de scotome.
- On note que le champ visuel n'a pas été fait chez 102 patients.

Champ visuel	Nombre des cas
• Non fait	• 102 cas
• Normal	• 187 cas (53.4%)
• Scotome	• 28 cas (8%)
• Quadranopsie	• 4 cas (1.14%)
• Hémianopsie	• 131 cas (37.42%)

Tableau N° 8 : répartition des cas selon les résultats du champ visuel à l'admission

C. Les données biologiques :

Pour l'hypersécrétion ; on trouve que l'hormone la plus sécrétée dans notre série est la Prolactine : 140 cas d'hyperprolactinémie isolée (31%), et 28 cas d'hypersécrétion associée à une autre hormone notamment GH, FSH /LH, et le cortisol. (Voir le tableau suivant).

Le cortisol occupe la deuxième position avec 82 cas dont 71 cas d'hypersécrétion isolée (15.7%). Ensuite vient l'hormone de croissance GH avec 66 cas d'hypersécrétion isolée (14.6%) et 22 cas d'hypersécrétion mixte.

L'hypersécrétion isolée de FSH et LH reste rare avec seulement 7 cas (1.5%).

On ajoute que le bilan endocrinien n'a pas été réalisé chez 34 patients.

L'hormone hyper sécrétée	Nombre des cas
• Pas d'hypersécrétion	• 134 (29.6%)
• Prolactine	• 140 (31%)
• GH	• 66 (14.6%)
• Cortisol	• 71 (15.7%)
• FSH / LH	• 7 (1.5%)

Tableau N° 9 : répartition des cas selon la sécrétion hormonale

On note que l'hypersécrétion de plusieurs hormones a été retrouvée dans 32 cas ce qui représente 6.9%, répartie come suit (tableau N°10) :

L'hypersécrétion mixte	Nombre des cas
• Prolactine + GH	• 19
• Prolactine + FSH / LH	• 1
• Prolactine + cortisol	• 8
• GH + cortisol	• 3

Le déficit hormonal concerne surtout le cortisol avec :

- 27 cas de déficit en cortisol seule.
- 56 cas de déficit en autres hormones essentiellement FSH/LH, TSH, GH et PRL.
- 15 cas de déficit en cortisol et autres hormones.

D. Les données radiologiques :

Tous nos malades ont bénéficié d'une TDM cérébrale alors que l'IRM n'a été disponible qu'à partir de 1994.

Les données de la TDM et de l'IRM ont été étudiées selon la même classification de HARDY & al. (Voir classification de HARDY page 62), nous avons retrouvé :

Grade radiologique	Nombre des cas
• Microadénome	• 48 cas (10.6%)
• Macroadénomes intrasellaires	• 47 cas (12.6%)
• Macroadénomes Grade A	• 39 cas (7%)
• Macroadénomes Grade B	• 37 cas (7.5%)
• Macroadénomes Grade C	• 90 cas (20%)
• Macroadénomes Grade D	• 54 cas (12%)
• Macroadénomes Grade E	• 137 cas (30.3%)

Tableau N° 11 : Répartition des cas en fonction du volume de l'adénome.

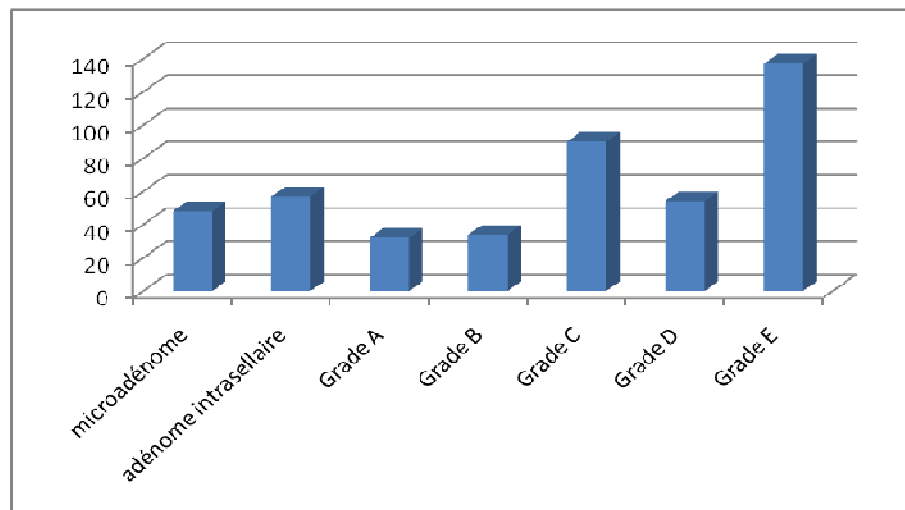


Diagramme N° 6 : Répartition des cas en fonction du volume de l'adénome

On remarque que le pourcentage des microadénomes et des adénomes de petite taille (grade A et B°) reste réduit : 37.7 %, contrairement aux adénomes volumineux (grade C, D, et E de HARDY) qui sont largement majoritaire : 62.3%.

Les tableaux suivants représentent les résultats du volume tumoral étudié selon 3 périodes :

Grade radiologique	Nombre des cas
• Microadénome	• 10 (12.5%)
• Macroadénomes intrasellaires	• 9 (11.25%)
• Macroadénomes Grade A	• 6 (7.5%)
• Macroadénomes Grade B	• 11 (13.75%)
• Macroadénomes Grade C	• 18 (22.5%)
• Macroadénomes Grade D	• 6 (7.5%)
• Macroadénomes Grade E	• 20 (25%)

Tableau N° 12 : Répartition des cas en fonction du volume de l'adénome entre 1983 et 1990

Grade radiologique	Nombre des cas
• Microadénome	• 16 (8.56%)
• Macroadénomes intrasellaires	• 16 (8.56%)
• Macroadénomes Grade A	• 19 (10.16%)
• Macroadénomes Grade B	• 19 (10.16%)
• Macroadénomes Grade C	• 32 (17.11%)
• Macroadénomes Grade D	• 20 (10.7%)
• Macroadénomes Grade E	• 66 (35.3%)

Tableau N° 13 : Répartition des cas en fonction du volume de l'adénome entre 1991 et 2000

Grade radiologique	Nombre des cas
• Microadénome	• 22 (11.9%)
• Macroadénomes intrasellaires	• 22 (11.9%)
• Macroadénomes Grade A	• 15 (8.1%)
• Macroadénomes Grade B	• 7 (3.8%)
• Macroadénomes Grade C	• 40 (21.6%)
• Macroadénomes Grade D	• 28 (15.13%)
• Macroadénomes Grade E	• 51 (27.56%)

Tableau N° 13 : Répartition des cas en fonction du volume de l'adénome entre 2001 et 2011

1. Volume tumoral et type d'adénome :

Voici un tableau qui montre la répartition de chaque grade de HARDY en fonction de type cellulaire de l'adénome (Tableau N° 14) :

Type cellulaire	Classification de HARDY						
	Microadénomes	Adénomes intrasellaire	Grade A	GradeB	Grade C	GradeD	Grade E
Non fonctionnel	0	3 (2.85%)	6 (18.7%)	8 (23.5%)	38(42.2%)	31(57.4%)	52(38%)
Prolactine	6 (12.5%)	9 (15.8%)	13 (40.6%)	12 (35.3%)	28 (31%)	14 (26%)	58 (42.3%)
GH	4 (8.33%)	5 (8.8%)	12 (37.5%)	11 (32.3%)	13 (14.5%)	5 (9.25%)	16 (11.7%)
ACTH	33 (66.6%)	30 (72%)	7	3	0	0	0
Mixte	4 (8.33%)	0	1 (3.12%)	2 (5.9%)	11(12.2%)	3 (5.2%)	9 (6.5%)
FSH/LH	1 (2%)	0	0(0%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (1.9%)	2 (1.5%)
TOTAL	48 (100%)	47 (100%)	39 (100%)	37 (100%)	90 (100%)	54 (100%)	137 (100%)

On remarque que la plupart des microadénomes et des adénomes grade A de notre série sont sécrétant : d'ACTH en première position, de PRL en 2ème position puis vient la GH en 3ème position, et ceci est du à la richesse des signes clinique qui pousse le patient à consulter à un stade précoce. Tandis que la majorité des adénomes géants (grades D et E) sont des adénomes non fonctionnels, car ils restent muets au début et ne commence à être expressif sur le plans clinique que lorsqu'ils atteindront des volumes importants et ceci par compression des structures avoisinantes.

2. Volume tumoral et signes cliniques :

a) Volume tumoral et acuité visuelle :

	Cécité totale	PL – 2/10	3/10 – 7/10	7/10 – 10/10
Microadénome	0	0	3 (6.2%)	45 (93.8%)
Adénomes intrasellaire	0	0	7 (15%)	40 (85%)
Grade A	0 (0%)	2 (5.12%)	17 (43.5%)	20 (51.3%)
Grade B	1 (2.7%)	3 (8.1%)	11 (29.7%)	22 (59.4%)
Grade C	10 (11%)	38 (42%)	21 (23.5%)	21 (23.5%)
Grade D.	15 (28%)	17 (31.5%)	13 (24%)	9 (16.5%)
Grade E	25 (18.25%)	50 (36.5%)	37 (27%)	25 (18.25%)
Totale	51	110	109	182

Tableau N° 15 : répartition des cas selon le volume de l'adénome et l'acuité visuelle

On remarque que l'acuité visuelle est restée conservée dans les microadénomes et les adénomes de bas grade du fait de l'absence de phénomènes compressives sur les voies optiques, alors qu'elle est manifestement altérée dans les adénomes de grandes tailles par effets de masses de plus en plus importants sur les voies optiques : syndrome optochiasmatique.

La différence est statistiquement significative ($P < 0.05$)

b) Volume tumoral et champs visuels :

	Norma I	Scotomes	Quadranopsie	Hémianopsie
Microadénome	21 (100%)	0	0	0
Macroadénomes intrasellaires	28 (98 %)	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Macroadénomes Grade A	31 (60.8%)	1 (6.8%)	0 (0%)	6 (11.8%)
	33 (80.5%)	2 (4.9%)	0 (0%)	2 (4.9%)
Macroadénomes Grade B	28 (30.1%)	10 (10.8%)	1 (1.1%)	38 (40.9%)
Macroadénomes Grade C	11 (19.0%)	2 (3.4%)	1 (1.7%)	26 (44.8%)
	30 (24.1%)	10 (6.9%)	2 (1.4%)	59 (35.02%)
Macroadénomes Grade D				
Macroadénomes Grade E				
Totale	182 (41.4%)	28 (6.2%)	4 (0.9%)	131 (29%)

Tableau N° 16 : répartition des cas selon le volume de l'adénome et le champ visuel

Le champ visuel est resté normal dans les cas de microadénomes et adénomes de bas grade avec un pourcentage aux environs de 80%. Alors qu'il est altéré dans les cas de volumineux adénomes notamment on note une fréquence élevée d'hémianopsie aux alentours de 40% tandis que le pourcentage des scotomes et des quadranopsie reste généralement faible pour tous les grades, ceci peu être expliqué également par la compression des voies optiques due au volume tumoral.

c) Volume tumoral et signes endocriniens déficitaires:

Signe endocrinien	Micro adénome	Grade A	Grade B	Grade C	Grade D	Grade E
Aménorrhée isolée	1 (1%)	2 (6.2%)	1 (2.8%)	3 (3.2%)	2 (3.4%)	12 (8.8%)
Hypopituitarisme	2 (1.9%)	1 (3.1%)	2 (5.9%)	4 (4.3%)	2 (3.4%)	7 (5.1%)
Hypogonadisme	3 (2.8%)	1 (3.1%)	3 (8.8%)	9 (10%)	8 (13.8%)	12 (8.8%)

Tableau N° 17 : répartition des cas selon le volume de l'adénome et les signes endocriniens déficitaires

Les pourcentages dans ce tableau expriment le taux des patients présentant le signe clinique parmi l'ensemble des patients du même grade. On remarque que l'hypogonadisme et l'hypopituitarisme sont plus exprimées dans les groupes présentant un adénome de haut grade.

d) Volume tumoral et signes neurologiques :

Signe neurologique	Micro adénome	Intrasellaire	Grade A	Grade B	Grade C	Grade D	Grade E
Céphalée	9 (18%)	20(42%)	14(36%)	7 (18%)	29 (32%)	21(38.8%)	57(41.6%)
HTIC	0 (0%)	0	6(16.2%)	11 (28.3%)	19 (21%)	20 (38%)	48 (35%)
Déficit	0 (0%)	0	1 (2.7%)	1 (2.5%)	2 (2.2%)	1 (1.7%)	6 (4.4%)
Autres	0 (0%)	0	0 (0%)	0 (0%)	5(5.4%)	1 (1.7%)	9 (6.5%)

HTIC = hypertension intracrânienne.

Autres = crises épileptiques, Syndrome frontale.

Tableau N° 18 : répartition des cas selon le volume de l'adénome et les signes neurologique

L'absence de tout signe neurologique est plus fréquemment rencontrée dans les microadénomes et les adénomes de petite taille. Tandis que les céphalées et l'HTIC se voient surtout dans les adénomes de grande taille. Et ceci s'explique par la compression exercée par le volume de l'adénome sur les structures neurologiques.

e) Hydrocéphalie :

L'hydrocéphalie a été rencontrée chez 23 patients ce qui représente 5.1% de l'ensemble de nos malades.

➤ Hydrocéphalie et Volume tumoral:

	Hydrocéphalie	
	oui	non
Microadénome	0	48 (100%)
Macroadénomes intrasellaires	0	47 (100%)
Macroadénomes Grade A	1 (3%)	36 (97%)
Macroadénomes Grade B	1 (3%)	38 (97 %)
Macroadénomes Grade C	1 (1.1%)	89 (98.9%)
Macroadénomes Grade D	4 (7%)	50 (93%)
Macroadénomes Grade E	16 (11%)	121 (89.0%)
Totale	23	429

Tableau N° 19 : répartition des cas selon le volume de l'adénome et l'hydrocéphalée

11% des adénomes grade E et 7% des adénomes grade D ont été accompagnés d'hydrocéphalie alors que le pourcentage de l'hydrocéphalie dans les autres stades ne dépassant pas 3 % .

E. Les données chirurgicales :

Parmi les 452 patients faisant partie de notre série, on note que 407 patients ont été traités chirurgicalement ce qui représente 90%, et 45 patients (10%) n'ont pas été opérés.

A noter que parmi les malades non opérés, ils existent des malades qu'on a adressés à l'endocrinologie pour équilibration hormonale ou glycémique et non revus par la suite, et des patients qui ont refusé l'intervention chirurgicale (5patients).

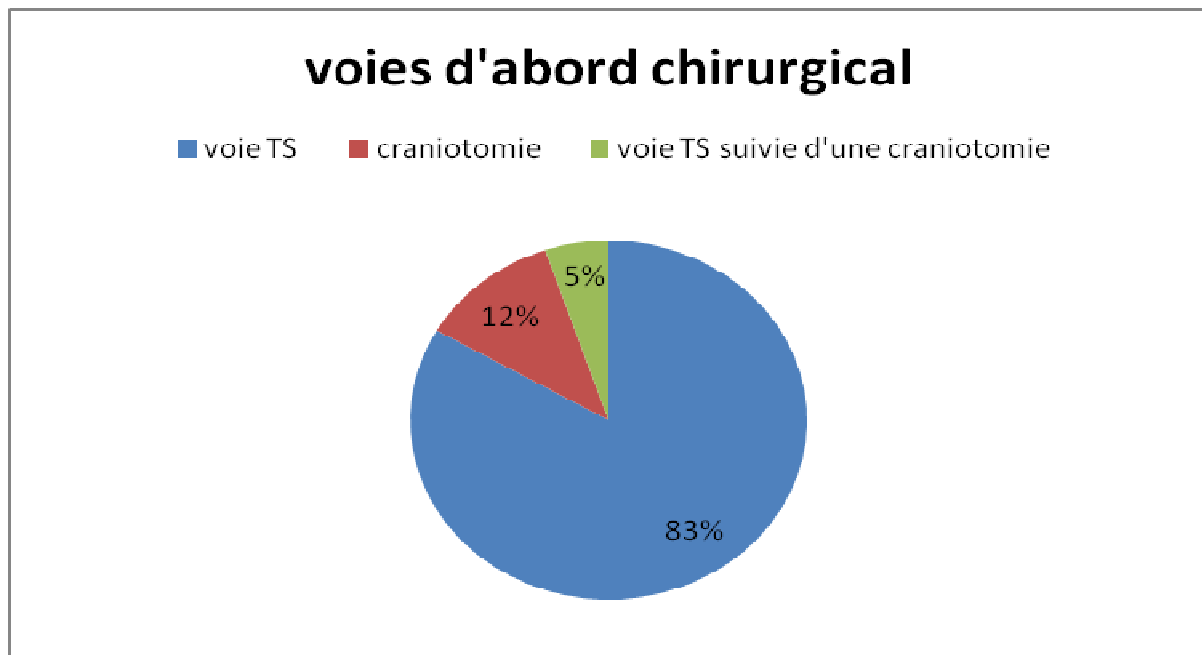
Le tableau suivant illustre la répartition des malades en fonction du type de l'adénome :

	opérer	
	oui	non
Non fonctionnels	128 (92.76%)	10 (7.24%)
Prolactinomes	114 (77.2%)	26 (22.8%)
Somatotropes	61 (92.54%)	5 (7.46%)
Corticotropes	71 (97.27%)	2 (2.73%)
Mixte	29 (96.7%)	1 (3.3%)
Gonadotrope	2 (33%)	1 (66%)
Thyréotrope	2	0
Totale	407	45

Tableau N° 19 : Répartition des patients opérés ou non en fonction du type d'adénome.

1. les voies d'abord chirurgicales :

Parmi les 407 patients opérés dans notre série on note que 339 cas (83.3%) ont bénéficié d'une voie d'abord transsphénoïdale, 46 cas ont été abordés par voie endocrânienne (10%), et 21 cas ont bénéficié d'une voie d'abord transsphénoïdale suivi d'une craniotomie (5%).



Le tableau suivant illustre la représentation des voies d'abord chirurgicales des adénomes hypophysaires en fonction du volume tumoral selon la classification de HARDY :

	Voie TS	Voie intracrânienne	Voie TS suivi de craniotomie
Microadénome	40 (100%)	0	0
Macroadénomes intrasellaires	30 (73.1%)	6 (16.6%)	5 (10.2%)
Macroadénomes Grade A	26 (87%)	4 (13%)	0 (0%)
Macroadénomes Grade B	28 (87.5%)	2 (6.25%)	2 (6.25%)
Macroadénomes Grade C	76 (88.4%)	7 (8.2%)	3 (3.4%)
Macroadénomes Grade D	40 (78.4%)	7 (13.7%)	4 (7.9%)
Macroadénomes Grade E	99 (77.9%)	21 (16.5%)	7 (5.6%)
Totale	339 (83.3%)	47 (11.5%)	21 (5.2%)

Tableau N° 20 : Voie d'abord chirurgicale en fonction du volume tumoral.

2. Qualité de l'exérèse chirurgicale :

Sur le plan statistique, on trouve que l'exérèse était considérée comme totale chez 250 cas (61%), subtotale dans 119 cas (29%), partielle dans 38cas (10%),dont on s'est limité à une simple biopsie dans 10 cas.

Les résultats de l'exérèse chirurgicale seront étudiés dans les tableaux suivants en fonction du volume tumoral et de la voie d'abord :

	Totale	Subtotale	Partielle
Microadénome	40 (100%)	0	0
Macroadénomes intrasellaires	32 (78%)	9 (22%)	0
Macroadénomes Grade A	25 (83%)	5 (17%)	0 (0%)
Macroadénomes Grade B	24 (75%)	7 (21.9%)	1 (3.12%)
Macroadénomes Grade C	46 (53.5%)	32 (37.2%)	8 (9.3%)
Macroadénomes Grade D	21 (41%)	20 (40%)	10 (19%)
Macroadénomes Grade E	62 (49%)	46 (36%)	19 (15%)
Totale	250 (61%)	119 (29%)	38 (10%)

Tableau N° 21 : Exérèse chirurgicale en fonction du volume tumoral.

	Exérèse partielle	Exérèse subtotale	Exérèse totale	Total
Voie TS	28 (8.3%)	93 (27.4%)	218 (64.3%)	339 (83.3%)
Voie haute (craniotomie)	8 (17%)	22 (47%)	17 (36%)	47 (11.5%)
TS suivi de craniotomie	2 (9.5%)	4 (19%)	15 (71.4%)	21 (5.2%)

Tableau N° 22 : Exérèse chirurgicale en fonction de la voie d'abord.

On remarque que la voie transsphénoïdale permettait dans la majorité des cas une exérèse quasi totale de la tumeur.

3. Les complications post opératoire immédiate :

274 de nos patients opérés avaient une évolution post opératoire immédiate favorable sans aucune complication (67.3%). Alors que 133 patients (32.7%) ont présentés des complications d'ordre générales, neurologiques, et endocriniennes, les unes étaient mineures alors que d'autres étaient plus graves voire fatales.

❖ Les complications neurologiques sont rencontrées chez 88 cas (21.62%) et sont illustrées dans les tableaux suivant en 2 périodes :

Les complications neurologiques	Nombre des cas
• Déficit neurologique.	• 6 (2.6%)
• Epilepsie, syndrome frontal.	• 1 (0.4%)
• Coma.	• 17 (7.3%)
• Paralysie oculomotrice.	• 7 (3%)

Tableau N° 23 : Complications neurologiques entre 1983 et 2000

Les complications neurologiques	Nombre des cas
• Déficit neurologique.	• 0
• Epilepsie, syndrome frontal.	• 1 (0.6%)
• Coma.	• 9 (5.14%)
• Paralysie oculomotrice.	• 1 (0.6%)

Tableau N° 24 : Complications neurologiques entre 2001 et 2011

Elles sont dominées par le coma post opératoire de différente gravité, récupéré dans 14 cas avec ou sans déficit.

❖ Les complications endocriniennes sont rencontrées chez 127 patients (31.20%) et sont représentées essentiellement par :

** le diabète insipide dans 83 cas c'est-à-dire chez 20.4% de nos patients opérés.

** le déficit corticotrope chez 42 patients : 10.2%

❖ Les complications d'ordre général sont rencontrées chez 88 patients réparties comme suit en 2 périodes :

Les complications générales	Nombre de cas
• Rhinorrhée	• 24 (7.4%)
• Méningite	• 14 (4.33%)
• Rhinorrhée + méningite	• 11 (3.4%)
• Autres (saignement, infection de la plaie, fistule,..)	• 1 (0.3%)

Tableau N° 25 : Les complications générales rencontrées entre 1983 et 2000

Les complications générales	Nombre de cas
• Rhinorrhée	• 20 (11.4%)
• Méningite	• 2 (1.14%)
• Rhinorrhée + méningite	• 4 (2.3%)
• Autres (saignement, infection de la plaie, fistule,..)	• 5 (2.8%)
	• 11 (6.3%)

Tableau N° 26 : Les complications générales rencontrées entre 2001 et 2011

La rhinorrhée reste la complication générale la plus fréquente dans notre série quelle que soit isolée ou compliquée d'une méningite.

Nous avons complété cette étude descriptive des complications post opératoires par une étude analytique qui étudie la survenue de ces complications en fonction du volume tumoral, le type histologique, et la voie d'abord chirurgicale. Les résultats sont illustrés dans les tableaux suivants :

a) complications neurologiques :

	déficit	Epilepsie, sd frontale	COMA	P.O.M	Autres (céphalée, Vertige,,)
Microadénome	0	0	0	0	4 (10%)
Macroadénomes intrasellaires	0	0	2 (4.8%)	1 (2.4%)	6 (14.6%)
Macroadénomes Grade A	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (40%)
Macroadénomes Grade B	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)	6 (18.7%)
Macroadénomes Grade C	1 (1.1%)	1 (1.1%)	4 (4.4%)	2 (2.2%)	4 (4.6%)
Macroadénomes Grade D	1 (1.9%)	0 (0%)	4 (7.4%)	0 (0%)	3 (5.8%)
Macroadénomes Grade E	4 (3.2%)	0 (0%)	15 (12%)	4 (3.2%)	11 (8.6%)
TOTALE	6 (1.5%)	2 (0.4%)	26 (6.4%)	8 (2%)	46(11.3%)

Tableau N° 27 : La répartition des complications neurologique en fonction du volume tumoral.

Il y a une légère prédominance du coma et de déficit en post opératoire des adénomes de haut grade, par contre dans 319 cas, aucune complication neurologique n'a été rencontrée quelque soit le volume tumoral de l'adénome opéré.

	déficit	Epilepsie, sd frontale	COMA	P.O.M	Autres (céphalée, vertige,,)
*Non fonctionnels	4(3.1%)	1(0.7%)	11 (8.6%)	0	10 (7.2%)
*Prolactinomes	1(0.7%)	0	8 (07%)	4 (2.9%)	26 (22.8%)
*Somatotropes	1(1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	5 (8.2 %)
*Corticotropes	0	0	4 (5.6%)	1 (1.4%)	2 (2.8%)
*Mixte	0	0	1 (3.3%)	2 (6.7%)	1 (3.4%)
*Gonadotrope	0	0	1 (33%)	0	2 (66%)
TOTALE	6 (1.5%)	2 (0.4%)	26 (6.4%)	8 (2%)	46 (11.3%)

Tableau N° 28 : La répartition des complications neurologiques en fonction du type d'adénome.

On remarque que la survenue des différentes complications neurologique n'a pas été influencée par le type de l'adénome.

	Voie TS	craniotomie	Voie TS suivi de craniotomie
Déficit	3 (0.9%)	3 (6.5%)	0
Epilepsie, syndrome frontale	0	2 (4.3%)	0
Coma	15 (4.4%)	8 (17.4%)	3 (14.3%)
P.O.M	2 (0.6%)	5 (10%)	1 (4.8%)

Tableau N° 29 : La répartition des complications neurologiques en fonction de la voie d'abord.

La voie TS n'a été suivie de complications neurologiques que dans 6% des cas contre 40% dans cas abordés par voie haute (craniotomie), avec une légère prédominance du coma post opératoire (17.4%).

15 cas opérés par voie TS ont été compliqués par un coma post opératoires dont :

- 6 ont présenté un hématome du foyer opératoire.
- 8 ont présenté une méningite.
- 1 ayant présenté des troubles hydroélectrolytiques.

b) complications endocriniennes :

Sont rencontrées chez 125 cas et absentes chez 282 patients opérés, et se sont représentées essentiellement par le diabète insipide et le déficit corticotrope.

	Diabète insipide	Déficit corticotrope
Microadénome	3 (7.5%)	1 (2.5%)
Macroadénomes intrasellaires	4 (10%)	3 (6.12%)
Macroadénomes Grade A	6 (20%)	0
Macroadénomes Grade B	11 (34%)	3 (9.3%)
Macroadénomes Grade C	16 (18.6%)	10 (11.6%)
Macroadénomes Grade D	12 (23.5%)	3 (5.9%)
Macroadénomes Grade E	31 (24.4%)	22 (17.3%)
total	83 (20.4%)	42 (10.2%)

Tableau N° 30 : La répartition des complications endocriniennes en fonction du volume tumoral.

On remarque que la survenue du diabète insipide et du déficit corticotrope comme complications post opératoire se voyait surtout dans les adénomes de grande taille. Alors que ce sont rarement rencontrés dans les microadénomes.

Type de l'adénome	Diabète insipide	Déficit corticotrope
Non fonctionnels	24 (18.7%)	10 (7.8%)
Prolactinomes	26 (22.8%)	13 (11.4%)
Somatotropes	15 (24.6%)	15 (24.6%)
Corticotropes	8 (11.2%)	02 (2.8%)
Mixte	7 (24%)	2 (6.7%)
Gonadotrope	3 (100%)	0
Thyréotrope	0	0
total	83 (20.4%)	42 (10.2%)

Tableau N° 29 : La répartition des complications endocriniennes en fonction du type de sécrétion.

On remarque que le type de l'adénome hypophysaire influence peu la survenue des complications endocriniennes en post opératoire. Cependant on note un taux élevé de déficit corticotrope dans les adénomes somatotropes (22.7%), et de diabète insipide dans les adénomes thyroïdote et gonadotrope (60%).

	Diabète insipide	Déficit corticotrope
Voie TS	57 (16.8%)	28 (8.3%)
Craniotomie	16 (34%)	10 (21.3%)
Voie TS suivi de craniotomie	9 (42%)	4 (19%)
total	83 (20.4%)	42 (10.2%)

Tableau N° 30 : La répartition des complications endocriniennes en fonction de la voie d'abord.

Le diabète insipide était plus fréquent parmi les cas opérés par voie combinée, 36% contre 29.6% dans les cas abordés par voie haute, tandis que le déficit corticotrope était plus fréquent dans les cas de craniotomie isolé 18.5% contre 16% dans la voie combinée.

c) complications générales :

Représentées essentiellement par la rhinorrhée et la méningite post opératoire. Rencontrées chez 75 cas et absentes chez 332 patients opérés.

	Rhinorrhée (R)	Méningite (M)	R + M
Microadénome	1 (2.5%)	0	0
Macroadénomes intrasellaires	4 (8.16%)	3(2%)	2 (4%)
Macroadénomes Grade A	3 (12%)	3 (12%)	2 (8%)
Macroadénomes Grade B	8 (27.5%)	0	2 (6.7%)
Macroadénomes Grade C	11(12.8%)	3 (3.2%)	5 (5.8%)
Macroadénomes Grade D	3 (5.9%)	1 (1.9%)	0
Macroadénomes Grade E	14 (11%)	8 (6.3%)	4 (3.15%)
total	44 (10.8%)	16 (3.93%)	15 (3.68%)

Tableau N° 31 : La répartition des complications générales en fonction du volume tumoral.

	Rhinorrhée (R)	Méningite (M)	R + M
Non fonctionnels	11 (8%)	9 (6.5%)	5 (3.6%)
Prolactinomes	19 (13.6%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
Somatotropes	7 (10.6%)	0	1 (1.5%)
Corticotropes	7 (9.6%)	3 (4.1%)	6 (8.2%)
Mixte	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Autres	0	0	0
total	44 (10.8%)	16 (3.93%)	15 (3.68%)

Tableau N° 32 : La répartition des complications générales en fonction du type d'adénome.

	Rhinorrhée (R)	Méningite (M)	R + M
Voie TS	41 (12.1%)	9 (2.65%)	12 (3.53%)
Craniotomie	0	6 (13.04%)	1 (2.17%)
Voie TS suivi de craniotomie	2 (9.52%)	1 (4.76%)	2 (9.52%)
total	44 (10.8%)	16 (3.93%)	15 (3.68%)

Tableau N° 33 : La répartition des complications générales en fonction de la voie d'abord.

On remarque que

- Le volume tumoral influence peu l'apparition en post opératoires des complications endocriniennes et générales, par contre on constate que les adénomes de grande taille ont présenté plus de complications neurologiques en post opératoire que les adénomes de petit volume.

- La voie transsphénoïdale se complique plus de rhinorrhée (12.1%) que de méningite (2.65%) contrairement à la voie haute qui s'est compliquée plus de méningite (13%) que de rhinorrhée isolé (0%).

Les complications générales sont étudiées en 2 périodes selon les tableaux suivant :

	Rhinorrhée (R)	Méningite (M)	R + M
Voie TS	22 (11.8%)	8 (4.3%)	8 (4.3%)
Craniotomie	0	5 (16.1%)	1 (3.2%)
Voie TS suivi de craniotomie	2 (13.3%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
total	24 (10%)	14 (5.8%)	11 (4.56%)

Tableau N° 33 : La répartition des complications générales en fonction de la voie d'abord entre 1983 et 2001

	Rhinorrhée (R)	Méningite (M)	R + M
Voie TS	19 (12.4%)	1 (0.7%)	4 (2.6%)
Craniotomie	0	1 (6.7%)	0
Voie TS suivi de craniotomie	0	0	0
total	19 (10.9%)	2 (1.1%)	4 (2.3%)

Tableau N° 34 : La répartition des complications générales en fonction de la voie d'abord entre 2001 et 2011

d) complications fatales (décès) :

L'analyse des observations de nos malades opérés a permis de révéler 32 cas de décès en post opératoire immédiat, ce qui représente 7.8%. La plupart de ces malades avait des suites opératoires marquées par des complications graves nécessitant un séjour dans la réanimation avant de décéder.

- Ces 32 cas se répartissent selon le volume tumoral comme suit:

	Nombre de décès	Pourcentage
Microadénome	0	0
Macroadénomes intrasellaires	2	3.6%
Macroadénomes Grade A	2	9%
Macroadénomes Grade B	0	0
Macroadénomes Grade C	4	8%
Macroadénomes Grade D	2	7.7%
Macroadénomes Grade E	12	14%
Total	22	7.40%

Tableau N° 35 : Répartition des cas de décès en fonction de volume tumoral entre 1983 et 2000

	Nombre de décès	Pourcentage
Microadénome	0	0
Macroadénomes intrasellaires	0	0
Macroadénomes Grade A	1	10%
Macroadénomes Grade B	0	0
Macroadénomes Grade C	4	10%
Macroadénomes Grade D	2	7.1%
Macroadénomes Grade E	3	5.8%
Total	10	5.40%

Tableau N° 36 : Répartition des cas de décès en fonction de volume tumoral entre 2001 et 2011.

On remarque que le taux décès augmente d'une façon proportionnelle avec le volume tumoral.

• L'étude du taux de décès selon le type de sécrétion est illustrée dans les tableaux suivants :

	Nombre de décès	Pourcentage
Non fonctionnel	12	14.5%
Prolactinomes	5	5.3%
Corticotropes	1	2.8%
Somatotrope	2	6.2%
Mixte	1	5.6%
Autres (gonadotropes + thyrotropes)	0	0
Total	21	7.9%

Tableau N° 37 : Répartition des cas de décès en fonction de type de l'adénome entre 1983 et 2000

	Nombre de décès	Pourcentage
Non fonctionnel	4	7.3%
Prolactinomes	2	4.3%
Corticotropes	0	0
Somatotrope	4	9.8%
Mixte	1	8.3%
Autres(gonadotropes+thyrotropes)	0	0
Total	11	5.9%

Tableau N° 38 : Répartition des cas de décès en fonction de type de l'adénome entre 2001 et 2011

Le taux de décès le plus élevé s'observe dans les adénomes non fonctionnels avec 16 cas, du fait que ce type d'adénome se présente le plus souvent avec un haut grade radiologique.

• Les tableaux suivants illustrent la répartition des cas de décès en fonction de la voie d'abord.

	Nombre de décès	Pourcentage
Voie TS	15	8.1%
Craniotomie	4	12.9%
Voie TS suivi de la craniotomie	2	13.3%

Tableau N° 39 : Répartition des cas de décès en fonction de la voie d'abord entre 1983 et 2000.

	Nombre de décès	Pourcentage
Voie TS	8	5.2%
Craniotomie	2	13.3%
Voie TS suivi de la craniotomie	1	16.7%

Tableau N° 40 : Répartition des cas de décès en fonction de la voie d'abord entre 2001 et 2011.

e) causes de décès :

Les causes de décès parmi ces 32 cas étaient très variables, ainsi on note :

- 16 cas ont décédé suite à un coma postopératoire prolongé.
- 7 cas décédés suite à une méningite ou méningo-encéphalite associés à une rhinorrhée dans un seul cas.
- 5 décès sont survenus dans le cadre de diabète insipide avec des troubles hydroélectrolytiques mal jugulés en réanimation.
- Trois décès sont dus à un arrêt cardiocirculatoire isolé.

4. Les résultats post opératoires immédiat :

a) Résultats ophtalmologiques :

Globalement, parmi les 407 patients opérés dans notre série, 12 (3%) ont présenté une aggravation de leur acuité visuelle, 197 (48.4%) n'ont présenté aucun changement de leur acuité visuelle, et 147 cas d'amélioration (36%).

Voici un tableau qui illustre l'évolution de l'acuité visuelle en fonction du degré d'atteinte initiale (**tableau N°41**) :

Post-op	Améliorée	Inchangée	Aggravée
Pré-op			
Normale : 8/10 – 10/10	-	77 (95%)	4 (5%)
Diminuée : 3/10 – 7/10	69 (63.5%)	30 (32%)	5 (5.2%)
Précécité : PL – 2/10	73 (69.6%)	24 (27%)	3 (3.4%)
Cécité	34 (68%)	16 (32%)	-

On note une bonne récupération de l'acuité visuelle surtout chez les malades admis avec une acuité visuelle diminuée ou en précécité.

Nous avons étudié l'évolution ophtalmologique en fonction du volume tumoral et de la voie d'abord, les résultats sont illustrés dans les tableaux suivants :

	Améliorée	Inchangée	Aggravée
Microadénome	-	0	0
Macroadénomes intrasellaires	-	16 (40%)	0
Macroadénomes Grade A	17 (56%)	8 (26%)	0
Macroadénomes Grade B	13 (40.6%)	15 (46.8%)	1 (3.1%)
Macroadénomes Grade C	50 (58.1%)	33 (38.5%)	3 (3.4%)
Macroadénomes Grade D	29 (58%)	19 (38%)	2 (4%)
Macroadénomes Grade E	67 (52.7%)	54 (42.5%)	6 (4.7%)
Total	176 (42.16%)	147 (51%)	12 (4.2%)

Tableau N° 42 : Résultats de l'acuité visuelle en post-op immédiat en fonction du volume tumoral.

On remarque que les cas d'aggravation et de stabilisation de l'acuité visuelle ont été retrouvés essentiellement dans les cas des adénomes volumineux.

	Améliorée	Inchangée	Aggravée
Voie TS	157 (51.6%)	113 (33.3%)	8 (2.4%)
Craniotomie	12 (24.2%)	23 (50%)	3 (6.5%)
Voie TS suivi de la craniotomie	7 (33.3%)	11 (47.9%)	1 (4.8%)
Total	194 (47.66%)	147 (36.11%)	12 (2.94%)

Tableau N° 43 : Résultats de l'acuité visuelle en post-op immédiat en fonction de la voie d'abord.

90% des patients qui ont amélioré leur acuité visuelle en post opératoire ont été opérés par voie transsphénoïdale, on remarque aussi que cette voie a permis d'améliorer l'acuité visuelle chez 51% de l'ensemble des patients qui ont bénéficié de cette voie chirurgicale, par contre le taux d'aggravation n'a pas dépassé 2.4 %. Le taux d'aggravation le plus élevé est de 6.5% et s'observe chez les patients abordés par craniotomie.

b) Résultats endocriniens :

En ce qui concerne les résultats endocriniens, on note généralement que 13 patients sont aggravés sur le plan endocrinien en post-op, 177 sont restés stationnaires, et 170 ont présenté une amélioration clinique (régression des signes cliniques) et biologique (amélioration de déficit ou de l'hypersécrétion).

	Améliorée	Inchangée	Aggravée
Microadénome	16 (53%)	14 (47%)	0
Macroadénomes intrasellaires	20 (58.8%)	14 (41.2%)	0
Macroadénomes Grade A	16 (51.6%)	14 (45.16%)	1 (3.2%)
Macroadénomes Grade B	10 (33%)	18 (60%)	2 (7%)
Macroadénomes Grade C	37 (50%)	35 (47.3%)	2 (2.7%)
Macroadénomes Grade D	23 (48%)	22 (46%)	3 (6%)
Macroadénomes Grade E	48 (42.5%)	60 (53%)	5 (84.4%)
Total	170 (41.52%)	177 (43.48%)	13 (3.2%)

Tableau N° 44 : Résultats endocriniens en post-op immédiat en fonction du volume tumoral.

Les taux d'amélioration les plus élevés sont observés chez les microadénomes (45.3%), alors que les taux les plus élevés de stagnation et d'aggravation endocrinienne ont été observés chez les adénomes de grande taille, mais la différence n'était pas très significative sur le plan statistique.

	Améliorée	Inchangée	Aggravée
Non fonctionnel	58 (42.7%)	49 (35.5%)	5 (3.55%)
Prolactinomes	45 (32.8%)	54 (38.6%)	4 (3%)
Corticotropes	21 (31.8%)	30 (45.5%)	2 (3.2%)
Somatotrope	28 (38.4%)	31 (42.5%)	1 (1.4%)
Mixte	16 (53.3%)	11 (3.7%)	1 (1.6%)
Gonadotrope	1 (40%)	1 (40%)	0
Thyréotrope	2	0	0
Total	170 (41.76%)	177 (43.48%)	13 (3.2%)

Tableau N° 45 : Résultats endocriniens en post-op immédiat en fonction de type de sécrétion.

On note une très bonne évolution endocrinienne en post opératoire immédiat des adénomes mixtes avec un taux d'amélioration de (53.3%). Dans les cas des adénomes non sécrétants accompagnés de déficit hormonal, le taux d'amélioration était de déficit est de (42.7%). Par contre 45.5% des adénomes à ACTH ne se sont pas améliorés en post op immédiat.

	Améliorée	Inchangée	Aggravée
Voie TS	149 (44%)	144 (42.5%)	9 (2.65%)
Craniotomie	16 (34.8%)	20 (43.5%)	3 (6.52%)
Voie TS suivi de la craniotomie	5 (23.8%)	13 (61.9%)	1 (4.76%)
Total	170 (41.76%)	177 (43.48%)	13 (3.2%)

Tableau N° 46 : Résultats endocriniens en post-op immédiat en fonction de la voie d'abord.

La voie TS a permis d'obtenir de très bonne résultats sur le plan endocrinien (44% de nette amélioration) avec le taux d'aggravation le plus faible.

c) Résultats neurologiques :

Parmi les 7 malades ayant présenté un déficit neurologique, on note que 4 sont améliorés en post op, tous opérés par voie basse. Par contre le déficit a persisté chez les autres dont 2 opéré par voie basse et 1 par voie haute.

Signes neurologique	Améliorée	Inchangée
Absente	-	129 (100%)
Céphalée	76 (70%)	36 (30%)
HTIC	66 (74%)	23 (26%)
Déficit	4 (57%)	3 (43%)
Autres (épilepsie, Sd frontal..)	9 (64%)	5 (36%)

Tableau N° 47 : L'évolution des signes neurologiques en post-op immédiat.

La chirurgie a permis de guérir les céphalées et l'hypertension intracrânienne dans environ 60% des cas, alors que le taux d'aggravation était très diminué (2%).

	Améliorée	Inchangée
Microadénome	15 (100%)	0
Macroadénomes intrasellaires	26 (86%)	4 (14%)
Macroadénomes Grade A	21 (41.2%)	15 (29.4%)
Macroadénomes Grade B	21 (51.2%)	13 (31.7%)
Macroadénomes Grade C	52 (55.9%)	25 (26.9%)
Macroadénomes Grade D	34 (58.6%)	11 (19%)
Macroadénomes Grade E	71 (49%)	41 (28.3%)

Tableau N° 48 : Résultats neurologiques en post-op immédiat en fonction du volume tumoral.

L'aggravation neurologique ne se voit presque que dans les adénomes de grand volume (Grade D: 3.4%), tandis que dans les microadénomes on observe un pourcentage élevé d'amélioration neurologique (64.1%).

	Améliorée	Inchangée
Voie TS	209 (71%)	86 (29%)
Craniotomie	19 (56%)	15 (44%)
Voie TS suivi de la craniotomie	11 (61%)	7 (39%)

Tableau N° 49 : Résultats neurologiques en post-op immédiat en fonction de la voie d'abord.

61.7% des patients opéré par voie TS sont améliorés sur le plan neurologique en post opératoire immédiat et seulement 0.9% qui ont rapporté une aggravation, alors que 6.5% des patients opérés par voie haute rapportent une aggravation et 33% ont gardé les même signes cliniques.

d) Résultats radiologiques en post opératoire :

La TDM ou l'IRM n'a été réalisée en post opératoire (dans les premiers 6 mois) que chez 136 patients, dont l'exérèse était très satisfaisante (absence de reliquat tumoral) chez 95 patients, alors que 41 patients ont gardé un résidu tumoral sur le control radiologique en post-op.

	Résidu tumoral	Exérèse totale
Microadénome	0	2 (100%)
Macroadénomes intrasellaires	2 (20%)	8 (80%)
Macroadénomes Grade A	2 (20%)	8 (80%)
Macroadénomes Grade B	4 (30%)	9 (69%)
Macroadénomes Grade C	8 (26%)	21 (74%)
Macroadénomes Grade D	6 (30%)	14 (70%)
Macroadénomes Grade E	19 (37%)	33 (63%)
Totale	41 (30.2%)	95 (69.8%)

Tableau N° 50 : Résultats radiologiques en fonction du volume tumoral.

L'exérèse était très satisfaisante sur l'imagerie de contrôle (TDM/IRM) dans les cas des adénomes de petite taille (>80%), par contre, on remarque que le pourcentage du résidu tumoral post opératoire est légèrement plus élevé dans les adénomes de grand volume.

	Résidu tumoral	Exérèse totale
Voie TS	38 (34.36%)	73 (65.63%)
Voie haute	3 (16.66%)	15 (83.33%)
Voie TS suivi de la craniotomie	0	7 (100%)
Totale	41 (30.2%)	95 (69.8%)

Tableau N° 51 : Résultats radiologiques en fonction de la voie d'abord.

On remarque que la voie TS a permis dans plus de 65% des cas de faire une exérèse assez complète avec de très bons résultats sur la TDM ou l'IRM de contrôle, alors qu'on rencontre un résidu tumoral dans 16.66 % des cas abordés par voie haute contre 34.36% des cas opérés par voie TS.

F. La radiothérapie adjuvante :

31 de nos patients opérés ont bénéficiés d'un traitement radiothérapeutique adjuvant en post opératoire, et 4 ont bénéficiés d'un complément de traitement par radiochirurgie gamma knife d'autant plus que l'exérèse chirurgicale n'a pas été toujours totale.

Ces 31 cas sont répartis comme suit :

Grade radiologique de l'adénome	Nombre de cas ayant bénéficié d'une radiothérapie post-op	Résidu tumoral	Récidive tumorale
Microadénome	0	0	0
Macroadénomes intrasellaires	0	0	0
Macroadénomes Grade A	2	2	0
Macroadénomes Grade B	3	3	0
Macroadénomes Grade C	9	7	2
Macroadénomes Grade D	7	5	2
Macroadénomes Grade E	10	6	4

Tableau N° 52 : Répartition du nombre de cas ayant bénéficié d'une radiothérapie post-op en fonction du volume tumoral.

Post op Pré op	Volume tumoral avant la radiothérapie			
	<10 mm	10 – 20 mm	20 – 30 mm	>30 mm
Macroadénomes Grade A	2	0	0	0
Macroadénomes Grade B	3	0	0	0
Macroadénomes Grade C	1	7	1	0
Macroadénomes Grade D	0	6	1	0
Macroadénomes Grade E	1	3	5	1

Tableau N° 53 : Répartition des cas ayant bénéficiés d'une radiothérapie en fonction du volume tumoral avant et après la chirurgie.

Type histologique de l'adénome	Nombre de cas ayant bénéficié d'une radiothérapie post-op
Non fonctionnels	12 (8.7%)
Prolactinomes	7 (5%)
Corticotropes	7 (10.6%)
Somatotropes	1 (1.4%)
Mixtes	4 (13.3%)
Gonadotrope et thyroïdienne	0

Tableau N° 54 : Répartition du nombre de cas ayant bénéficié d'une radiothérapie post-op en fonction du type de l'adénome.

Les 4 cas qui ont été adressés à la radiochirurgie se répartissent entre grade C(1cas), D (1cas), et E (2cas) et sont : 3 adénomes non fonctionnels et 1 prolactinome.

G. Evolution à long terme :

Le recul post opératoire dans notre série était très variable allant de 6 mois dans les cas des perdus de vue jusqu'aux 28 ans. Le recul post opératoire moyen est de 5 ans avec un médian de 5ans et demi.

Ainsi, on trouve :

- 82 patients qui ont été perdu de vue complètement.
- 54 patients chez qui le recul ne dépasse pas un an.
- 32 patients chez qui le recul ne dépasse pas 3 ans.
- 74 patients chez qui le recul est entre 3ans et 5ans (20%).
- 165 patients chez qui le recul est supérieur à 5ans (44%).

L'étude de l'évolution à long terme va intéresser les 2 derniers groupes séparément.

1. Chez les patients ayant un recul entre 3ans et 5ans.

a) L'évolution de l'acuité visuelle.

Post-op Pré-op	Améliorée	Inchangée	Aggravée
Normale :8/10 – 10/10	-	9 (100%)	0
Diminuée :3/10 – 7/10	31 (91 %)	3 (9 %)	0
Précécité : PL – 2/10	13 (68.4%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)
cécité	6 (50%)	6 (50%)	0

Tableau N° 55 : L'évolution de l'acuité visuelle après 3ans de recul.

On note une bonne récupération de l'acuité visuelle surtout chez les malades admis avec une acuité visuelle diminuée ou en précécité.

b) Evolution endocrinienne

Pré op \ Post op	Amélioré	Inchangé	Aggravé
Déficit en cortisol (11 cas)	10 (91%)	1 (9%)	0
Déficit plurihormonal (19 cas)	14 (73.7%)	4 (21%)	1 (5.3%)
Total	24 (80%)	5 (16%)	1 (4%)

Tableau N° 56 : évolution du déficit hormonal après 3ans de recul

Pré op \ Post op	Amélioré	Inchangé	Aggravé
Pas d'hypersécrétion (25 cas)	11 (44 %)	14 (56 %)	0
Hyperprolactinémie (24 cas)	15 (62.5 %)	7 (29 %)	2 (8.5 %)
Hypercortisolémie (10 cas)	6 (60%)	4 (40%)	0
Hypersécrétion de GH (9 cas)	3 (33%)	4 (44%)	2 (22.2%)
Hypersécrétion mixte (2 cas)	2	0	0
Hypersécrétion de FSH/LH (2 cas)	1	1	0

Tableau N° 57 : évolution de l'hypersécrétion hormonale après 3ans de recul

**2. L'évolution à long terme chez les patients
ayant un recul supérieur à 5ans**

a) L'évolution de l'acuité visuelle.

Post-op Pré-op	Améliorée	Inchangée	Aggravée
Normale : 8/10 – 10/10	-	30 (49.2 %)	4 (6.5%)
Diminuée : 3/10 – 7/10	36 (72%)	11 (22 %)	3 (6 %)
Précécité : PL – 2/10	25 (62.5 %)	9 (22.5%)	6 (15%)
cécité	36 (87.8%)	5 (12.2%)	-

Tableau N° 58 : L'évolution de l'acuité visuelle après plus de 5ans de recul.

On remarque des pourcentages élevé de la récupération de l'acuité visuelle de nos malades opérés au delà de 5ans de recul contre un faible taux d'aggravation.

b) Evolution endocrinienne

Pré op \ Post op	Amélioré	Inchangé	Aggravé
Déficit en cortisol (14 cas)	11 (78.6 %)	3 (21.4 %)	0
Déficit plurihormonal (34 cas)	28 (82.3 %)	4 (11.7 %)	2 (6 %)
Total	39	7	2

Tableau N° 59 : évolution du déficit hormonal après plus de 5ans de recul.

Pré op \ Post op	Amélioré	Inchangé	Aggravé
Pas d'hypersécrétion (56 cas)	20 (36%)	32 (58.2 %)	4 (5.8 %)
Hyperprolactinémie (56 cas)	36 (65%)	20 (35 %)	0
Hypercortisolémie (25 cas)	14 (66.6%)	6 (28.6%)	5 (4.7%)
Hypersécrétion de GH (24 cas)	16 (69.5%)	2 (17.4%)	6 (13.1%)
Hypersécrétion mixte (15 cas)	5 (50%)	3 (20%)	7 (30%)

Tableau N° 60 : évolution de l'hypersécrétion hormonale après plus de 5ans de recul.

3. Evolution radiologique à long terme :

L'IRM de contrôle à long terme n'a été réalisée que chez 203 patients, les résultats sont répartis comme suit :

- 87 ont présentés un résidu tumoral post opératoire (42.8%) dont 69 cas de récidence tumoral ayant nécessitées une reprise thérapeutique (17%), et 18 cas de résidu tumoral stable sur le plan clinico-biologique et radiologique n'augmentant pas de volume.

- 116 cas d'exérèse totale (radiologique) ce qui représente 57.2%.

- Résultats radiologiques à long terme en fonction de volume tumoral :

Volume tumorale	Exérèse totale	Résidu tumoral
Microadénome	22	0
Macroadénomes intrasellaires	27 (73%)	10 (27%)
Macroadénomes Grade A	20 (77%)	6 (23%)
Macroadénomes Grade B	19 (86%)	3 (14%)
Macroadénomes Grade C	9 (41%)	13 (59%)
Macroadénomes Grade D	7 (22%)	25 (78%)
Macroadénomes Grade E	12 (28.5 %)	30 (71.5 %)
totale	116 (57.2%)	87 (42.8 %)

Tableau N° 60 : Résultats radiologiques à long terme en fonction de volume tumoral initial.

- Résultats radiologiques à long terme en fonction du type d'adénome :

Type sécrétoire	Exérèse totale	Résidu tumoral
Non fonctionnel	46 (64.8%)	25 (35.2%)
Prolactinomes	45 (66.2%)	23 (33.8%)
Corticotropes	9 (32.2%)	19 (67.8%)
Somatotrope	8 (38%)	13 (62%)
Mixte	8 (53%)	7 (47%)
totale	116 (57.2%)	87 (42.8%)

Tableau N° 60 : Résultats radiologiques à long terme en fonction du type de sécrétion.

- Résultats radiologiques à long terme en fonction de la voie d'abord :

Voie d'abord	Exérèse totale	Résidu tumoral
Voie TS	98 (59%)	68 (41%)
Voie haute	15 (60%)	10 (40%)
Voie combinée	3 (33%)	9 (66%)
totale	116 (57.2%)	87 (42.8%)

Tableau N° 60 : Résultats radiologiques à long terme en fonction de la voie d'abord.

4. Récidives et reprises évolutives :

Elles sont au nombre de 61 cas pour les premières récidives, ce qui représente 15% des cas opérés, pour un délai moyen de 43.5 mois et un médian de 24 mois après l'acte chirurgical : 24 [10.5 ; 72.5], et avec des extrêmes allant de 2 mois à 16 ans.

a) Premières récidives

La répartition de ces cas est comme suit :

- En fonction de la voie d'abord :

Voie transsphénoïdale	Craniotomie	Voie TS suivi d'une craniotomie
57 cas	4 cas	0
16.8%	8.7%	

- En fonction du type d'exérèse :

totale	subtotale	partielle
28 cas	26 cas	6 cas
11.5%	21.1%	19.4%

- En fonction du volume tumoral :

Microadénome		Macroadénomes	Macroadénomes	Macroadénomes
<3mm	intrasellaire	Grade A et B	Grade C	Grade D et E
0	6 cas	5 cas	17 cas	33 cas
	10 %	7.8 %	19.7 %	18.5 %

- En fonction du type d'adénome :

Type sécrétoire	Nombre de récidence	%
Non fonctionnel	23	18
Prolactinomes	18	16
Corticotropes	4	5.6
Somatotrope	8	13
Mixte	7	24

b) Deuxièmes récurrences :

En ce qui concerne les cas de deuxième récurrences, elles sont au nombre de 8 (2%), pour un délai moyen de 50 mois, et se répartissent comme suit ;

- En fonction de la voie d'abord :

Voie transsphénoïdale	Craniotomie	Voie TS suivi d'une craniotomie
7 cas	1 cas	0 cas

- En fonction du type d'exérèse :

totale	subtotale	partielle
2 cas	6 cas	0 cas

- En fonction du volume tumoral :

Microadénome	Macroadénomes Grade A et B	Macroadénomes Grade C	Macroadénomes Grade D et E
0	2 cas	1 cas	5 cas

• En fonction du type d'adénome :

- Adénome non fonctionnel : 4 cas
- Prolactinomes : 4 cas
- Adénomes à GH : 0
- Adénome à ACTH : 0
- Adénome mixte : 0

Toutes ces récidives ont été réhospitalisées au service pour être prises en charge, ainsi on note pour les premières récidives :

- 16 cas ont été traités médicalement sans être opérés.
- 19 cas ont été réopérés par voie transsphénoïdale.
- 21 cas ont été réopérés par voie endocrânienne.
- 5 cas réopérés par voie TS suivi d'une voie endocrânienne.

Les cas de deuxième récidive étaient tous réopérés par voie endocrânienne.

c) L'évolution des récidives :

L'évolution des premières récidives était comme suit :

- Guérison : **19 cas**
- Amélioration : **21 cas**
- Déficit neurologique : **11 cas**
- Aggravation ophtalmologique : **15 cas**
- Paralysie oculomotrice : **1 cas**
- Syndrome frontal : **1 cas**
- Décès après la première récidive : **7 cas**

L'évolution des deuxièmes récidives était comme suit :

- Amélioration : 5 cas
- Aggravation ophtalmologique : 2 cas
- 1 Patient qui a récidivé une troisième fois puis décès à la réanimation en post opératoire immédiat : **1 cas.**

VIII. Discussion

A. La fréquence :

Considérés initialement comme rares, les adénomes hypophysaires seraient en fait plus fréquents qu'attendu, comme en atteste une étude observationnelle menée en Belgique après sensibilisation de généralistes et spécialistes : la prévalence était de 94 +/- 19 cas pour 100 000 habitants, ce qui est environ 5 fois plus élevé que les données classiques de la littérature [7].

Les enquêtes épidémiologiques portant sur les adénomes hypophysaires sont rares. Quelques chiffres peuvent être proposés : 11% des adénomes hypophysaires dans une série de 9737 autopsies [2]. 6,1% dans une autre série d'autopsie [3]. 10% d'images compatibles avec la présence d'un adénome hypophysaire en IRM [4]. Une étude italienne de 1991 fait état d'une prévalence de 200 adénomes hypophysaires par million d'habitants [5] et d'une incidence annuelle de 15,5% par million d'habitants.

Concernant la répartition des différents types d'adénomes, l'analyse des données de la littérature fait apparaître les chiffres suivants :

- l'incidence annuelle d'un adénome à *growth hormone* (GH) est de trois ou quatre dépistés par million d'habitants et par an [2]. Ce chiffre correspondrait en France au dépistage d'environ 180 nouveaux patients par an. Ces chiffres doivent être nuancés du fait de la grande latence du diagnostic ;

- concernant la maladie de Cushing, l'incidence se situe entre un et dix cas par an et par million d'habitants [79, 80]. Chez l'adulte, la maladie de Cushing est la cause de 70 % des syndromes de Cushing ;

- la prévalence des adénomes non fonctionnels diagnostiqués du vivant des patients se situe entre 70 et 200 par million d'habitants, avec une incidence annuelle de trois à cinq nouveaux cas par million d'habitants [81].

B.L'âge de survenu :

Dans notre série de 452 cas d'adénomes hypophysaires, l'âge moyen de survenu est de 38 ans avec des extrêmes allant de 15 à 66 ans, ceci rejoint l'âge moyen retrouvé dans les différentes série consultées. 39,7 ans (14-72 ans) [6], 40 ans [7 ; 9].

L'âge moyen varie selon le type d'adénome :

Pour les prolactinomes, la moyenne d'âge dans la littérature est de 25 ans à 30 chez la femme, 35 à 40 chez l'homme. L'âge moyen dans notre série est de 33ans. [8 ;10]

Pour les adénomes non fonctionnels, on trouve dans la littérature un moyen d'âge de 57 ans +/- 12 (36-72ans) [11-12], dans notre série on a trouvé 45ans

Pour les adénomes somatotropes, L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 35-40 ans pour les femmes, et de 40-45 ans pour les hommes. Dans notre série l'âge moyen est de 40 ans. [13 ; 20]

Pour les adénomes corticotropes L'âge moyen des patients concernés se situe entre 25 et 45 ans.[14 ; 15 ; 16 ; 17]

Les adénomes gonadotropes sont le plus souvent diagnostiqués au cours de la 4e ou 5e décennie dans notre étude on trouve l'âge moyen de 38 ans. [18]

L'âge moyen de diagnostic des adénomes thyroïdiques dans la littérature est de 45ans , 38 ans dans notre série [19]

C.La répartition selon le sexe :

Dans notre série, on note une légère prédominance féminine 55,5% contre 44,5% des hommes. Dans la littérature, on trouve que les prolactinomes concernent les femmes 3 à 5 fois plus souvent que les hommes [8] ,2 fois dans notre série.

Les adénomes non fonctionnels concernent 2 fois plus souvent les hommes que les femmes conformément à notre série. [21]

Le sexe ratio dans les adénomes corticotropes est de l'ordre de 5 femmes pour un homme. Dans notre série il est de l'ordre de 4 femmes pour un homme. [14 ; 15 ; 16 ; 17]

Pour les adénomes somatotropes, et selon Thierry Brue (on behalf of all ACROSTUDY Investigators), ils touchent aussi bien les hommes que les femmes (51,3% des hommes contre 48,7% des femmes) [22]. Dans notre série on trouve 51,5% des hommes et 48,5 des femmes conformément avec la littérature [23 ; 24]

L'adénome thyroïdote est aussi fréquent chez l'homme que chez la femme (sex ratio =1) [25 ;26 ;27] alors que les gonadotropes sont plus fréquents chez l'homme [21]

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

Adénomes : type	Survenue	Sex-ratio	notre série
Prolactinome	27,5	1/2,5	1/2
Somatotrope	14,7	1/0,7 a => 1/1,2 b	1/0.95
Mixte	3,5	1/1,1	1/1.5
Corticotrope	14,5	1/5,4	1/3.8
Thyroïdote	1,1	1/1,3	1/1
Gonadotrope	9,8	1/0,8	
« Null cell »	12,4	1/0,7	
Oncocytome	13,5	1/0,5	
Inconnu	1,8		

Selon [28].

a *densely granulated.*

b *sparsely granulated.*

D. Classification histologique :

1. Tumorigenèse :

Bien que l'on reconnaisse qu'il existe des avancées dans la reconnaissance de la pathogénie des tumeurs hypophysaires, de nombreux points restent obscurs même si l'on a mis en évidence un grand nombre d'anomalie génétiques allant des mutations dans les voies de la signalisation intracellulaire, en passant par l'expression de différents facteurs de croissance pour aboutir aux déséquilibres des régulateurs du cycle cellulaires.

Des modèles d'adénomes hypophysaires chez le rat [29, 30] sont déjà anciens, mais différentes équipes continuent de tester cette approche [31, 32]. Ce concept de l'hyperplasie comme *primum movens* de la tumorigenèse adénomateuse a même fait l'objet d'un article [33] à propos d'un cas clinique.

L'hypothèse des auteurs est que la stimulation prolongée de cellules corticotropes du fait de la disparition du rétrocontrôle négatif exercé par les corticostéroïdes jouerait un rôle dans l'initiation adénomateuse.

Les adénomes hypophysaires ont, pour la plupart, une origine monoclonale, ce qui laisse à penser que des anomalies moléculaires intrinsèques au niveau d'une cellule sont probablement le point de départ de la néoplasie, tandis que les hormones hypothalamiques et différents facteurs de croissance locaux jouent un rôle important en promouvant la croissance de cellules déjà transformées. Dans ce sens, il faut considérer plusieurs caractéristiques de l'adénohypophyse :

- outre les cellules hormonogènes, il existe un type cellulaire non hormonogène, les cellules folliculostellaires, qui sont à l'origine de cytokines et de facteurs de croissance ;
- il existe probablement des cellules progéniteurs au sein de l'adénohypophyse adulte ;
- n'importe quel type cellulaire hormonogène peut donner lieu à un adénome ;

- à l'exception de la mutation G_{Sa} de l'adénome somatotrope (40 %), d'autres gènes ont été impliqués comme *ras*, *MEN-1*, *c-myc*, *Rb*, *p53*, *nm23* [34], sans que l'on puisse mettre en évidence de marqueur génétique spécifique.

En 2002, trois articles [35-36] traitant de la tumorigenèse des adénomes hypophysaires paraissent à la suite, avec comme vedette le récepteur du *fibroblast growth factor 4* (FGF-4).

En outre, il est conceptuellement attractif d'imaginer qu'il existe un continuum entre l'hyperplasie et l'adénome, voire le carcinome, mais si une telle éventualité est possible chez le rat, elle n'a jamais été démontrée chez l'homme.

En 2006, l'équipe de Melmed [38, 39] poursuit ses études à propos du PTTG. Ce facteur, retrouvé dans différents processus tumoraux, est largement impliqué dans la trophicité de l'adénohypophyse, puisque, d'une part, son inactivation entraîne une hypoplasie, et que, d'autre part, sa suractivation a un effet contraire.

Un autre groupe [41, 42] a également montré, en 2005 et 2006, chez la souris, qu'une protéine HMGA2, était impliquée dans la tumorigenèse par l'intermédiaire de l'E2F1.

Le point intéressant est que chez l'homme, l'amplification et la surexpression de l'*HMGA2* ont pu être mises en évidence. Le proto-oncogène *c-erb2* a également été étudié, car il code pour un récepteur de l'*epithelial growth factor* (EGF), lui-même impliqué dans la progression des tumeurs hypophysaires.

Des auteurs [43, 44], à la différence des résultats de la littérature en général, mettent en évidence une positivité significative du *c-erb2* dans les adénomes à prolactine, somatotropes et mixtes (PRL/GH) et font l'hypothèse suivante : du fait des rapports de ce proto-oncogène avec deux facteurs de croissance, l'EGF et le *transforming growth factor* (TGF), il pourrait être impliqué dans leur croissance tumorale.

Comme la protéine BMP4 est impliquée dans l'organogenèse hypophysaire et dans la tumorigenèse des prolactinomes, il était intéressant de l'étudier dans d'autres circonstances : c'est ce qui a été fait à propos des adénomes corticotropes, et des tumeurs de la lignée AtT-20 en comparant avec l'hypophyse normale [45].

En effet, comme cette protéine est induite par l'acide rétinoïque, l'hypothèse ouverte de ce travail concerne son action thérapeutique possible.

D'autres voies de recherche sont également intéressantes à explorer comme celles relatives à la matrice extracellulaire (MEC) qui joue un rôle dans les premières étapes du développement de la glande mais aussi à l'état adulte, comme par exemple dans l'orthoxocytose de la prolactine [46].

Dans une approche comparable, l'équipe de Scheithauer [47] s'est intéressée à l'expression de la galectine-3 dans les adénomes hypophysaires. Il s'agit d'une *protéine* (lectine) dont les rôles sont multiples : prolifération et différenciation cellulaires, adhésivité, angiogénèse, apoptose, progression tumorale et métastase.

Cette même équipe a ensuite reporté plus spécifiquement cette étude [48] aux adénomes corticotropes fonctionnels et corticotropes silencieux. La galectine 3 est associée aux adénomes fonctionnels, mais pas aux adénomes silencieux, ce qui pourrait signifier que la protéine et/ou le gène sont altérés dans les formes silencieuses.

2. Prolifération

La croissance tumorale résulte de deux processus opposés : la prolifération cellulaire qui augmente le volume tumoral et les pertes cellulaires qui tendent à le diminuer. Les pertes cellulaires répondent elles-mêmes à deux phénomènes : nécrose et/ou apoptose. Le remaniement nécrotique d'origine tumorale est rare dans les adénomes hypophysaires ; il peut s'agir d'une nécrose acidophile de nature vasculaire, mais il s'agit plus souvent d'une nécrose de type hémorragique dont la symptomatologie clinique est plus souvent brutale qu'indolente. Les figures apoptotiques sont reconnaissables sans technique particulière, mais il est plus prudent d'utiliser des tests adaptés si on veut quantifier ce phénomène pour déterminer un index apoptotique. Celui-ci est rarement étudié isolément [49] : il est plus souvent mis en parallèle avec l'index de prolifération [50-51], ou étudié comme critère d'efficacité de certaines thérapeutiques adjuvantes, comme par exemple l'octréotide dans l'acromégalie [52,53,54 55].

L'index mitotique reste une donnée classique. Il est apprécié dans les adénomes comme dans toute prolifération tumorale, par le nombre de mitoses rapporté au nombre de noyaux au grandissement $\times 40$. Plusieurs remarques doivent être faites à son propos :

1) les différents temps du déroulement de la mitose ne sont pas identiques et certains d'entre eux peuvent échapper à l'observation.

2) la mitose ne représente qu'un temps du cycle cellulaire, et il reste donc un contingent de cellules en cycle, non visualisables, ce qui ajoute un facteur supplémentaire à la sous-cotation.

C'est la raison pour laquelle les marqueurs de prolifération ont été considérés comme un apport important. [56,57,58]

Les molécules d'adhésion cellulaire, tout comme le processus apoptotique, sont impliquées dans la physiologie normale des rapports cellules/matrice. Il a donc paru intéressant d'étudier ce groupe de molécules [59-60] dans les adénomes invasifs, les formes récidivantes et les carcinomes.

Les N-CAM sont également impliquées dans ce processus d'invasivité [62] et l'expression de la forme « polysyalisée » [63] s'est avérée fortement corrélée à l'invasion tumorale. Elle peut donc être considérée comme un signe d'agressivité dont il faut tenir compte.

En ce qui concerne la *ploidie*, les adénomes hypophysaires sporadiques sont connus pour être des tumeurs monoclonales. Plusieurs équipes se sont intéressées à leur cytogénétique, Il s'agit le plus souvent d'études multifactorielles axées sur la prédictibilité d'une récurrence.

Plusieurs résultats semblent se dégager. Les adénomes possiblement récidivants seraient caractérisés par des déséquilibres chromosomiques [64]. Certaines mutations sont connues depuis déjà plus de 10 ans, comme celle de la sous unité α de la protéine Gs dans 50 % des adénomes somatotrop. D'autres portent sur les cyclines [65, 66] qui sont connues pour jouer un rôle important dans le cycle cellulaire, leur surexpression étant un fait courant dans différents processus néoplasiques.

La connaissance de la ploïdie des cellules tumorales (cytométrie en flux) informe également sur le pourcentage de cellules dans les différents temps du cycle cellulaire, ce qui permet d'établir un indice d'ADN comparable à l'indice de prolifération du Ki67. Mais là encore, les résultats sont contradictoires [67, 68].

Sécurine

Depuis peu de temps, un nouvel oncogène, le *pituitary tumor transforming gene* (*PTTG*) est entré dans le panel d'étude des facteurs pronostiques. Il s'agit d'un oncogène activateur de la régulation oestrogène qui code une protéine multifonctionnelle impliquée dans le contrôle de la mitose, mais aussi de la transformation cellulaire, de la réparation de l'ADN et de la régulation génique. Différents facteurs de croissance influencent l'expression de sa protéine, la sécurine. Quoiqu'il en soit, plusieurs études récentes [69-70] ont cherché à établir des relations entre le taux de noyaux marqués en immunohistochimie par un anti-PTTG, l'indice du Ki67 et la ploïdie, dans le but de faire de ce test un marqueur pronostique.

Il n'existe donc pas, à l'heure actuelle, de facteurs suffisamment fiables et reproductibles pour pouvoir être qualifiés de facteurs pronostiques, et comme un événement a peu de chances d'être unifactoriel, il est prudent de tester plusieurs facteurs simultanément pour pouvoir tirer le plus grand profit de leur concordance.

3. Physiopathologie et anomalies génétiques

➤ Oncogène gsp

Des mutations de la sous-unité alpha des protéines G ont été identifiées chez des patients porteurs d'adénomes hypophysaires (adénomes à GH, *adrenocorticotrophic hormone* [ACTH] et adénomes non sécrétants). Ces mutations hétérozygotes sont à l'origine d'une diminution de la dégradation de la protéine G, entraînant une activité permanente de l'adénylcyclase.

La prévalence de ces deux mutations dans les séries de patients acromégales est très variable, de 4 % à 60 % des cas, ne permettant pas d'affirmer de façon formelle le rôle de ces mutations dans la genèse des adénomes hypophysaires.

➤ Néoplasie endocrinienne multiple (NEM) de type 1

Elle associe une hyperparathyroïdie, une tumeur endocrine et un adénome hypophysaire. Les données histologiques rapportent des tumeurs plus larges et plus invasives, chez des patients plus jeunes en comparaison avec les sujets contrôles porteurs du même type de tumeurs non NEM1. Les adénomes hypophysaires étaient plus fréquemment plurihormonaux, avec des sécrétions prédominantes de GH et prolactine, associés à des sécrétions atypiques de (LH), (FSH), voire d'ACTH. Aucune corrélation génotype-phénotype n'a pu être mise en évidence. La NEM1 est liée à une mutation du gène de la ménine.

➤ Complexe de Carney

Il associe une hyperplasie micronodulaire pigmentée des surrénales avec hypercorticisme, des myxomes cutanés ou cardiaques, et une acromégalie. Le complexe de Carney est lié dans une large proportion de cas à une mutation de la sous-unité 1-alpha de la protéine kinase A.

➤ **Syndrome de McCune Albright**

Il associe une dysplasie fibreuse osseuse multiple, une puberté précoce et des taches café au lait. Ce syndrome peut s'associer à une acromégalie. Le syndrome de McCune Albright est lié à une mutation activatrice de la sous-unité alpha de la protéine Gs.

➤ **Gène AIP et FIPA**

Des mutations du gène AIP ont été retrouvées chez des patients porteurs d'adénomes hypophysaires somatotropes et lactotropes familiaux. La protéine AIP (*aryl hydrocarbon receptor interacting protein*), présente dans l'hypophyse, jouerait un rôle dans la réponse cellulaire à certaines toxines de l'environnement, via l'interaction avec deux protéines de choc thermique. Cependant, les mécanismes physiopathologiques précis par lesquels AIP pourrait être à l'origine de la genèse d'une tumeur hypophysaire restent à l'état d'hypothèses.

Les patients porteurs de ces mutations présentent un adénome **hypophysaire à un âge plus jeune, et ces tumeurs semblent plus agressives. Cependant, la majorité** des patients présentant des adénomes hypophysaires familiaux ne présentent pas de mutation du gène AIP, soulignant l'implication probable d'autres gènes dans la tumorigenèse. Dans les adénomes hypophysaires sporadiques, AIP ne semble en revanche pas jouer un rôle prépondérant.

4. Classification des adénomes hypophysaires selon la classification de 2004 de l'Organisation mondiale de la santé

Minkowski en 1878, puis Pierre Marie en 1886 furent les premiers à mettre en rapport une augmentation de volume de la partie antérieure de l'hypophyse avec une augmentation de taille des extrémités, tandis que Cushing individualisait, en 1932, une entité pathologique nouvelle. Ainsi, on peut dire que la première classification des adénomes hypophysaires était fondée sur la clinique. Au début du XXe siècle, l'examen histologique de l'hypophyse reposait encore sur une coloration très simple (nucléaire et cytoplasmique), et l'adénome responsable du syndrome acromégalique était connu sous le nom d'adénome acidophile, tandis que celui responsable du syndrome de Cushing correspondait à l'adénome dit basophile, en rapport à l'affinité tinctoriale cytoplasmique. La seconde classification fut donc de type histologique. Par rapport à la simple coloration par l'hémalum-éosine, le tétrachrome de Herlant a permis en son temps de distinguer trois types cellulaires : les cellules à grains érythrocinophiles (cellules à prolactine), les cellules à grains orangéophiles (cellules somatotropes), les cellules à grains basophiles (cellules corticotropes).

Aujourd'hui, la classification repose essentiellement sur la technique immunohistochimique, à laquelle restent toujours attachées les données ultrastructurales concernant la granularité.

On reconnaît aussi des adénomes dits silencieux, qui peuvent appartenir à chacun des types précédents. Les adénomes basophiles silencieux sont peut-être les plus anciennement connus, sous le nom d'adénomes « cryptobasophiles » et leurs caractères histologiques recouvraient ceux des adénomes corticotropes classiques. Les adénomes somatotropes silencieux sont également à mettre au profit de l'examen histologique. Ils correspondent aux adénomes somatotropes avec hormone de croissance basse et augmentation de l'insuline growth factor 1 (IGF1).

Il est à noter qu'il n'existe pas de différence histologique entre un adénome somatotrope avec symptomatologie clinique et biologique et son correspondant dépourvu de l'une et de l'autre.

La parution de la nouvelle classification de l'OMS a donné lieu à de nombreux commentaires [71, 72] parmi lesquels il ressort principalement que les acquisitions les plus pertinentes concernent l'apport des facteurs de différenciation et de transcription dans la connaissance des processus physiopathologiques responsables de l'histogenèse de ces tumeurs.

Adénomes somatotropes

Les adénomes somatotropes [73] s'expriment cliniquement soit par une acromégalie, soit par un gigantisme selon l'âge de survenue. La variabilité du pourcentage de survenue tient aux biais de recrutement car il existe en fait des adénomes traités exclusivement de façon médicale, de telle sorte que les pourcentages varient avec le service interrogé.

Les adénomes somatotropes proviendraient d'une cellule souche pluripotente soumise au facteur de transcription Pit 1, qui agit sur la différenciation des cellules à prolactine, somatotropes et thyrotropes.

La dernière classification de l'OMS [28] distingue les sous-types suivants : l'adénome pur riche en grains / pauvre en grains, l'adénome mixte somatoprolactinique, l'adénome mammosomatotrope, l'adénome à cellule souche acidophile et les adénomes plurihormonaux. Cette classification, qui repose principalement sur des données de microscopie électronique, met sur un même plan des tumeurs plus ou moins fréquentes, dont le diagnostic en laboratoire de routine est pratiquement impossible à réaliser.

L'immunopositivité anti-GH est généralisée à l'ensemble du cytoplasme, mais peut présenter un renforcement d'intensité sous-membranaire. Le sous-type pauci granuleux se caractérise par des cellules plus petites aux noyaux irréguliers avec un nucléole proéminent. Il existe des atypies nucléocytoplasmiques totalement dépourvues de connotations péjoratives, comme les noyaux doubles, les noyaux excentrés et cupuliformes : ces anomalies permettant, à elles seules, de porter le diagnostic d'adénome somatotrope en dehors même de tests immunohistochimiques.

Ces adénomes peuvent en outre comporter des corps fibreux intracytoplasmiques réagissant positivement aux anticytokératines de faible poids moléculaire. La coloration associant la technique du PAS et l'orange G est particulièrement adaptée à l'adénome somatotrope.

La microscopie électronique (ME) confirme la colocalisation granulaire des deux hormones. La microscopie confocale est la technique la mieux adaptée dans ce cas, mais ne peut être réalisée dans le cadre d'un diagnostic de routine. L'adénome mixte somatoprolactinique en diffère, puisqu'il existe une double population tumorale que les tests immunohistochimiques anti-PRL et anti-GH confirment. Le diagnostic des adénomes somatotropes plurihormonaux nécessite la pratique systématique de tests immunohistochimiques, car il n'existe pas de présentation clinique spécifique ; les tests biologiques gardent alors toute leur importance. Les associations les plus fréquentes sont GH-PRL, GH-PRL-SU a, GH-TSH, GH-TSH-SUa.

Les auteurs sont d'accord pour reconnaître aux adénomes hypophysaires un taux de croissance bas. Ainsi, une valeur de Ki67 supérieure à 3 % est-elle considérée comme trop élevée [85]. Dans la mesure où il existe une alternative thérapeutique médicale fondée sur la somatostatine et les analogues, plusieurs équipes [86, 87] se sont intéressées à ses récepteurs.

Par ailleurs, bien que l'IL-6 soit produite normalement par les cellules folliculostellaires, elle a été mise en évidence dans certains adénomes hypophysaires dont font partie les adénomes somatotropes. Elle agirait de façon autocrine/paracrine sur des récepteurs spécifiques et contribuerait à l'excès de GH dans la majorité de ces adénomes [88].

Le *gangliocytome* intraadénomateux constitue une curiosité plus fréquemment rencontrée dans le cadre des adénomes somatotropes ou mixtes somatoprolactiniques. Il s'agit de l'association d'une prolifération adénomateuse avec des cellules ganglionnaires (neurones) parfaitement différenciées dans leur neuropile. Le plus souvent, ce sont donc des neurones à *growth releasing hormone* (GRH) identiques à ceux des noyaux hypothalamiques. Cette association est souvent interprétée comme un hamartome hypothalamique ou un choristome adénohypophysaire.[89]

On retrouve dans notre série, 66 cas d'adénomes somatotropes, occupant la quatrième position avec un pourcentage de 14.6 %. L'analyse des données de la littérature trouve : 20.6% selon la série chirurgicale d'adénomes hypophysaires : hôpital Foch, de 1960 à 2007 (6 408 cas), 25% d'après N. Rekik (131 cas), 19% d'après Roux FX et 20% dans la littérature selon son article, 16% selon Gilles Brassier (renne).

Adénomes à prolactine

Plus encore que les adénomes somatotropes et depuis plus longtemps, les adénomes à PRL ont pu être traités médicalement (agonistes de la dopamine), ce qui rend l'appréciation des pourcentages de survenue variable en fonction des centres [82]. Ce sont le plus souvent des adénomes de petite taille, survenant préférentiellement chez la femme, et localisés plutôt dans les ailerons latéraux. Les adénomes géants sont plus souvent retrouvés chez les hommes. Mais il convient de rappeler que la date de découverte d'un adénome à prolactine chez la femme se situe beaucoup plus tôt que chez l'homme, du fait de la symptomatologie clinique liée à l'hyperprolactinémie : aménorrhée-galactorrhée versus troubles de la libido. Chez l'enfant et la personne âgée, le diagnostic est relativement plus difficile à établir dans la mesure où les troubles rencontrés ne suggèrent pas forcément une hyperprolactinémie.

La plupart des adénomes à prolactine sont de type paucigranuleux. Avant que la prolactine ne soit connue, la description histologique d'un adénome à prolactine était celle d'un adénome chromophobe : cellule avec de fins prolongements, cytoplasme non coloré ou faiblement acidophile, noyau plutôt rétracté, rare nucléole.

L'immunohistochimie anti-PRL, en revanche, est caractéristique, car le marquage est juxtanucléaire, au niveau de l'appareil de Golgi. Il existe assez souvent des dépôts minéralisés interstitiels, de type calcosphérites.

L'adénome à prolactine riche en grains est beaucoup plus rare. L'immunopositivité anti-PRL est diffuse à l'ensemble du cytoplasme les organites intracytoplasmiques sont beaucoup moins représentés.

Le marqueur de prolifération supérieur à 5 % peut donner des indications pour le suivi du malade, mais est insuffisant pour donner une réelle indication pronostique. L'utilisation thérapeutique des agonistes de la dopamine introduit des modifications au sein de l'adénome, à l'échelon cellulaire au niveau du stroma et selon les auteurs, on a décrit ou non une diminution de l'immunoréactivité anti-PRL [83].

Mais si les auteurs se posent la question d'une possible réaction antitumorale de nature immunitaire, un élément de réponse est apporté par Walker [84] qui rappelle que la prolactine est une hormone peptidique ayant des propriétés d'immunostimulation, et que les récepteurs à prolactine ont une distribution ubiquitaire.

On retrouve dans notre série, 140 cas d'adénomes à prolactine, occupant la première position avec un pourcentage de 31 %. L'analyse des données de la littérature trouve : 33.7 % selon la série chirurgicale d'adénomes hypophysaires : hôpital Foch, de 1960 à 2007 (6 408 cas), 51.8% d'après N. Rekik (131 cas), 39 % d'après Roux FX et entre 30% et 40% dans la littérature selon son article, 40 % selon Gilles Brassier (renne).

Adénomes corticotropes

L'adénome corticotrope ou basophile est le plus souvent associé à la maladie de Cushing (1932) Plus rarement, l'adénome corticotrope survient dans le cadre d'un syndrome de Nelson, après surrénalectomie : la mélanodermie s'ajoute alors au tableau. Dans ce cas, il est plus souvent biologiquement agressif. L'augmentation du cortisol s'accompagne d'une perte du rythme nyctéméral. L'ACTH peut être soit normale, soit augmentée. Il s'agit souvent d'un microadénome que même une imagerie performante peut avoir du mal à mettre en évidence.

Cet adénome est le plus souvent situé en arrière et dans la zone médiane de l'hypophyse, d'où la nécessité pour le neurochirurgien de traverser l'hypophyse pour l'atteindre.

L'adénome basophile est également l'un des seuls pour lequel, même en l'absence de son recueil, des guérisons ont été décrites.

La coloration par le tétrachrome de Herlant était particulièrement adaptée, mais en son absence, la coloration par la technique du PAS est tout aussi efficace car les cellules réagissent positivement de façon plus ou moins homogène.

L'immunohistochimie peut faire appel aux différents produits de clivage de la molécule originelle, la pro-opiomélanocortine. Le marquage est cytoplasmique, avec parfois un renforcement sous membranaire. Les cellules corticotropes non adénomateuses peuvent subir, à différents degrés, un remaniement particulier, qui correspond à l'aspect cellulaire dit « cellule de Crooke ».

La microscopie électronique de la cellule adénomateuse est proche de celle de la cellule normale. Le marqueur de prolifération atteint des taux variables, et l'adénome basophile peut se comporter comme un adénome biologiquement agressif.

- Adénome corticotrope à cellules de Crooke

Il existe par ailleurs des adénomes corticotropes particulièrement riches en cellules de Crooke. Cette cellule est interprétée comme une cellule non néoplasique, puisque ce type cellulaire se rencontre dans d'autres étiologies : syndrome de sécrétion ectopique d'ACTH, tumeurs surrenaliennes synthétisant du cortisol, patients traités par de hautes doses de glucocorticoïdes. C'est la raison pour laquelle la cellule de Crooke est considérée comme une réaction physiologique à un stimulus, disparaissant à l'arrêt de celui-ci.

Aussi les adénomes de ce type restent-ils encore relativement mal expliqués. Ils ont été étudiés par l'équipe de la Mayo Clinic [90] qui les classe dans une catégorie de variantes agressives des adénomes corticotropes. Cette forme survient souvent dans une population plus âgée, sous une forme plus invasive, et les récurrences y sont plus nombreuses.

- Adénomes corticotropes « absents »

Les adénomes corticotropes sont souvent des microadénomes, pour lesquels le dosage de l'ACTH dans le sang des sinus pétreux est pertinent en termes de localisation. De nombreux cas de guérison ont été rapportés soit que l'acte chirurgical ne ramène pas de tissu adénomateux, soit qu'il ramène du tissu hypophysaire interprété comme normal. C'est la raison pour laquelle on a cherché à mettre au point une technique non histologique qui permettrait de trouver, dans un tissu apparemment normal, une signature de la prolifération adénomateuse qui ne faisait pas histologiquement sa preuve.

L'équipe de AM. McNikol [91] s'est intéressée à l'état de méthylation de *p16*. c'est un gène suppresseur de tumeur ; il est connu pour être impliqué dans certaines des tumeurs hypophysaires dont les adénomes corticotropes. L'étude moléculaire de l'état de méthylation a donc permis de mettre en évidence une anomalie aussi bien dans les tissus hypophysaires considérés comme normaux/hyperplasiques dans le cas d'un syndrome de Cushing en l'absence d'adénome, que dans les adénomes corticotropes fonctionnels ou silencieux.

Ce résultat est donc intéressant puisqu'il donne à une anomalie moléculaire valeur d'élément diagnostique, en l'absence de recueil de l'adénome en propre.

Dans notre série, on a retrouvé 73 cas d'adénomes à ACTH ce qui correspond à 16.15%. Rejoignant les pourcentages retrouvés dans la littérature : 15% selon Nieman LK, [92], 17.8% % selon la série chirurgicale d'adénomes hypophysaires : hôpital Foch, de 1960 à 2007 (6 408 cas), 12% selon Gilles Brassier (renne), 7% d'après Roux FX et 10% dans la littérature selon son article et 7.6% dans la serie de N. Rekik (131 cas).

Adénomes thyroïdiques

Les adénomes thyroïdiques sont les plus rares des adénomes hypophysaires puisqu'ils atteignent au plus 1 %. Il s'agit le plus souvent d'un macroadénome. La TSH est élevée avec une augmentation de la T3 et de la T4.

L'examen histologique met en évidence une architecture assez spécifique. Il s'agit le plus souvent d'une disposition trabéculaire rappelant l'architecture cordonale. Mais ces travées sont épaisses et la lame basale a disparu. En revanche, il existe fréquemment des tractus fibreux intratumoraux. L'anisocytose est très marquée et les cellules ont tendance à s'emboîter les unes dans les autres. Les cytoplasmes sont plus ou moins chromophiles. L'anisocaryose est très marquée : le nucléole est de grande taille.

L'immunopositivité est rarement de type TSH totale. Les cellules sont le plus souvent réactives à la sous-unité α ou à la TSH- β . Le marqueur de prolifération peut être supérieur à 3 %, témoignant d'une certaine agressivité biologique.

Les adénomes thyroïdiques sont rares, et représentent moins de 1 % des adénomes hypophysaires [92–93] dans les séries autopsiques ou chirurgicales. 0.7% selon la série chirurgicale d'adénomes hypophysaires : hôpital Foch, de 1960 à 2007 (6 408 cas), inférieur à 2% en association avec les adénomes gonadotropes selon Gilles Brassier (renne). Par contre N. Rekik trouve 5.6% dans sa série de 131 cas. 0.4 % dans notre série

Adénomes gonadotropes

Ils représentent actuellement la majorité des adénomes non fonctionnels. Leur diagnostic biologique est relativement difficile à établir chez la femme, puisqu'ils se manifestent dans la période périménopausique, et sont par ailleurs plus fréquents chez l'homme. Il n'existe donc pas de symptomatologie clinique et/ou biologique particulières, si ce n'est une insuffisance hypophysaire plus ou moins complète, de telle sorte que ces adénomes s'expriment lorsque leur volume est tel qu'il entraîne une atteinte ophtalmologique de type campimétrique par compression du chiasma. De ce fait, il s'agit donc le plus souvent de macroadénomes invasifs. La vascularisation y est plus développée que dans les autres types d'adénomes.

L'architecture la plus fréquemment rencontrée est de type trabéculaire avec de nombreuses images de pseudopalissades périvasculaires.

Certains de ces adénomes comportent des cellules plus polyédriques, au cytoplasme acidophile et au noyau central irrégulier : il s'agit souvent d'une transformation de type oncocytaire [94].

Malgré le fait qu'il s'agit de macroadénomes invasifs, le marqueur de prolifération est inférieur à 3 %, car il s'agit d'un processus d'évolution lente. Les tests immunohistochimiques sont le plus souvent positifs pour les hormones gonadotropes, en premier lieu, la *follicle stimulating hormone* (FSH). Les hormones gonadotropes et thyroïdiques étant des hétérodimères qui partagent la même sous-unité a, il est préférable de travailler avec les sous-unités b qui leur sont spécifiques, en complétant par la sous-unité a de la *human chorionic gonadotropin* (hCG) qui semble donner de meilleurs résultats dans les adénomes. La sous-unité b de la *luteinizing hormone* (LH-b), et la sous-unité a sont moins souvent représentées dans les adénomes gonadotropes et il n'existe pas d'architecture spécifique pour un type d'immunomarquage plus que pour un autre.

Adénomes non immunoréactifs

(« null cell adenomas »)

Malgré l'usage systématique des tests immunohistochimiques, il persiste une catégorie d'adénomes caractérisés par l'absence d'immunomarquage. Ces adénomes sont par ailleurs dépourvus de toute symptomatologie biologique aussi bien que clinique. Il s'agit le plus souvent de macroadénomes, parfois invasifs, qui peuvent présenter une élévation mineure de la prolactinémie mise sur le compte d'une déconnexion par compression de la tige.

L'aspect histologique est comparable à celui décrit pour les adénomes gonadotropes : pseudopalissades périvasculaires, cytoplasmes chromophobes, absence de nucléole, possibilité de transformation oncocytaire. Le pourcentage de noyaux marqués par le Ki67 est plus proche de 1 % que de 3.

L'hypothèse qui prévaut actuellement en ce qui concerne les « *null cell adenomas* » est qu'il s'agit d'adénomes gonadotropes majoritairement à cellules à FSH. L'article de Hanson et al. [95] en particulier va dans ce sens. Il concerne les dosages de FSH in vivo et in vitro d'une série d'adénomes cliniquement non fonctionnels, mais que les auteurs ont classés en deux catégories en fonction des résultats des tests immunohistochimiques : ceux immunoréactifs à l'anti-FSH/LH et ceux dépourvus de toute immunoréactivité. Ces derniers, au nombre de 25, sécrètent in vitro de la FSH pour dix d'entre eux et de la sous-unité α seule pour sept d'entre eux.

L'existence d'une corrélation avec les taux in vivo invite ces auteurs à considérer que les dosages in vitro reflètent la situation in vivo d'une sécrétion préférentielle de FSH.

Par ailleurs, dans la mesure où les « *null cell adenomas* » et les adénomes gonadotropes ont plusieurs facteurs de transcription en commun, Ishii [96] postule que ces adénomes pourraient partager une cellule précurseur engagée dans cette voie de différenciation, ce qui les rapprocherait également. Pour aller dans ce sens d'une communauté entre les adénomes gonadotropes et les « *null cell adenomas* », l'étude de cinq sous-types des récepteurs à la somatostatine [97] a montré que si deux de ces sous-types de récepteurs se distinguaient (SST1 et SST5), aucune différence n'était constatée entre ces deux groupes.

Concernant les adénomes hypophysaires non fonctionnels dans l'ensemble quelque soit leur immunomarquages, leur incidence dans la littérature varie entre 15 % et 30% [7, 98] : 26.7% dans la série chirurgicale d'adénomes hypophysaires : hôpital Foch, de 1960 à 2007 (6 408 cas), 17.5% selon N. Rekik, 39% d'après Roux FX et entre 25% et 30% dans la littérature selon son article, 30 % d'après Gilles Brassier (renne).

Dans notre série on trouve 138 adénomes non sécrétant correspondant à 30.5% en concordance avec les données de la littérature.

Adénomes plurihormonaux

Dans la dernière classification de l'OMS, l'adénome plurihormonal est distingué de l'adénome mixte, puisque les combinaisons de GH, PRL et TSH aussi bien que FSH et LH en sont exclues. D'une part la combinaison FSH-LH ne peut être tenue pour un adénome plurihormonal, puisqu'il existe des cellules gonadotropes qui synthétisent normalement ces deux hormones glycoprotéiques. D'autre part, dans la mesure où il existe un progéniteur commun aux cellules somatotropes, lactotropes et thyrotropes, on conçoit qu'une « vraie » plurihormonalité ne puisse être retenue. Quoi qu'il en soit, ces tumeurs sont rares ; elles surviennent également dans les deux sexes et ce sont souvent des macroadénomes. N'importe quel type d'association est possible, à l'exception des combinaisons précédemment citées, mais les cellules immunoréactives ne doivent être ni rares, ni dispersées. L'aspect ultrastructural rappelle celui des « *null cell adenomas* ».

Adénomes évolutifs et carcinomes hypophysaires

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes à plus de 90 %. Néanmoins, des récurrences existent, ainsi que des métastases, signant, a posteriori, l'adénome malin. L'hypothèse d'un continuum, menant de l'adénome au carcinome hypophysaire en passant par l'adénome atypique, n'ayant jamais été prouvée, il reste toujours difficile de formaliser l'existence de critères pronostiques. Pourtant, certains auteurs tentent de définir une entité « adénome atypique » [99, 100] qui constituerait une étape intermédiaire à celle du carcinome.

En effet, la simple invasion des structures n'est pas synonyme d'adénome atypique, car un adénome non fonctionnel/ gonadotrope d'évolution lente et dépourvu de symptomatologie aussi bien clinique que biologique peut ne se révéler que tardivement par la compression du chiasma. Le marqueur de prolifération, de même que l'index mitotique restent très bas dans ce type de tumeur. Par ailleurs, dans le but d'éliminer une récurrence véritable, il est utile de connaître l'état de la dure-mère lorsque le neurochirurgien aborde l'adénome. S'il a connaissance de l'état macroscopique, c'est l'examen histologique du prélèvement dural qui l'informe sur l'existence d'une invasion microscopique. Bien que ce type de prélèvement s'adresse à une portion très localisée de dure-mère, une invasion microscopique décelée par l'étude histologique est un facteur important à prendre en compte, pouvant expliquer une évolutivité biologique à ne pas mettre sur le compte d'une récurrence stricto sensu.

Les carcinomes hypophysaires sont des formes rares [101], dont le diagnostic, comme nous l'avons dit, n'est porté le plus souvent que lors de la survenue d'une métastase. Par ordre de fréquence décroissante, les métastases sont d'origine corticotrope, prolactinique et somatotrope. Il s'agit de tumeurs cliniquement et biologiquement fonctionnelles et l'étude immunohistochimique de la tumeur secondaire se révèle positive à l'anticorps correspondant.

Les sites métastatiques les plus souvent rencontrés sont les ganglions, l'os, le foie. Les critères habituellement retenus comme critères de pronostic défavorable ne peuvent être appliqués aux adénomes, comme l'angiogenèse, le pléomorphisme cellulaire, ou les atypies nucléaires.

Un index mitotique élevé, des remaniements nécrotiques et un marqueur de prolifération très supérieur à 5 % ne sont que des indices d'une agressivité biologique.

Le diagnostic de carcinome hypophysaire étant porté relativement tardivement, le pronostic vital de ces malades est pauvre, la survie ne dépassant souvent pas 1 an. Plusieurs publications récentes [102-103] font état de cas particuliers de carcinomes hypophysaires, prolactine et/ou thyroïdote, avec revue de la littérature.

Deux points semblent devoir être retenus comme suspects d'un processus anaplasique :

- la transformation d'un macroadénome primitivement non fonctionnel en un adénome fonctionnel
- un échappement secondaire à la thérapeutique et la concordance de plusieurs données (Ki67, p53, invasion durale).

Néoplasie endocrinienne multiple de type 1

La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (MEN 1) [104] est un syndrome héréditaire autosomique dominant qui associe plusieurs néoplasies affectant principalement les parathyroïdes, le pancréas endocrine, et l'adénohypophyse. Ce syndrome (1/30 000) est caractérisé par une haute pénétrance et une distribution identique homme/femme.

D'autres tumeurs endocrines/non endocrines peuvent y être associées à des degrés divers : tumeurs corticosurrénales, carcinoïde bronchique, tumeurs du tractus gastro-intestinal et du thymus, lipomes, angiofibromes, et diverses autres tumeurs affectant le matériel fibreux collagène.

MEN 1 (protéine d'expression : la ménine) en est le gène responsable ; il se situe sur le chromosome 11q13 et code une protéine nucléaire de 610 AA. Le syndrome est dû à l'inactivation du gène qui appartient à la famille des gènes suppresseurs de tumeur. En ce qui concerne l'adénohypophyse, les adénomes surviennent dans 15 à 90 % des cas. Les fréquences relatives des différents types d'adénomes s'établissent de la façon suivante : prolactinome : 60 %, adénome somatotrope ; 25 %, adénome corticotrope : 3 %, le reste concernant des adénomes non fonctionnels. La symptomatologie clinique et biologique est identique à celle des adénomes ordinaires. L'examen histologique ne permet pas à lui seul de poser le diagnostic de MEN.

E. Classification radiologique :

Le diagnostic radiologique repose de nos jours sur la seule IRM. Celle-ci doit comporter une série de coupes sagittales et coronales pondérées en T1 ou T2, sans puis après injection de gadolinium. Les coupes axiales en T1 après injection de gadolinium permettent d'apprécier au mieux l'extension tumorale, latéralement dans les sinus caverneux (SC) et en avant vers les orbites. Les coupes doivent être jointives et de 3 mm d'épaisseur. Cependant la tomodensitométrie (TDM) garde quelques indications.

L'imagerie par résonance magnétique n'est réalisable qu'en l'absence de contre-indications absolues (pacemaker, corps étrangers métalliques intracrâniens ou intraorbitaires, etc.) ou relatives (claustrophobie, etc.).

Faire la différence entre microadénome (< 10 mm) et macroadénome (> 10 mm) ne pose pas de problème particulier. En revanche, le fait de déterminer si un adénome volumineux comporte un élément envahissant un ou les deux sinus caverneux présente un intérêt indiscutable en termes de stratégie thérapeutique. L'évocation d'une telle extension peut orienter vers un choix médical préférentiel voire une radiothérapie de première intention, avec les risques potentiels inhérents à un tel traitement. Il faut donc tout faire pour différencier invasion intracaverneuse et invagination de la paroi médiale du sinus caverneux, sans rupture de celle-ci. L'existence certaine d'une rupture du diaphragme sellaire pourra, quant à elle, contre-indiquer parfois, mais parfois seulement, une exérèse par voie rhinoseptale.

La certitude ou la forte suspicion d'une rupture de la paroi médiale d'un SC modifie la stratégie thérapeutique. Si celle-ci est réelle, elle rendra plus risquée l'exérèse de l'adénome, compte tenu de ses rapports dès lors très intimes avec les éléments vasculonerveux traversant l'espace caverneux.

La tomodensitométrie conserve quelques indications dans l'exploration des tumeurs hypophysaires relevant :

- des contre-indications de l'IRM : l'examen est alors réalisé avant et après l'injection de produit de contraste iodé en bolus en incidence coronale directe, en coupes de 2 mm jointives explorant l'ensemble de la loge sellaïre. Les images sont prises en fenêtre parenchymateuse sans et avec produit de contraste, ainsi qu'en fenêtre osseuse ;

- de la recherche de renseignements complémentaires de ceux fournis par l'IRM (calcifications tumorales, érosions et déformations osseuses) : l'examen est alors le plus souvent réalisé sans injection de produit de contraste en incidence coronale directe, les coupes étant étudiées en fenêtre osseuse ;

- de certains tableaux cliniques : certaines apoplexies pituitaires donnent des tableaux cliniques de pseudohémorragie méningée amenant à réaliser en première intention un examen TDM encéphalique. L'examen comporte alors uniquement des coupes axiales explorant l'ensemble de l'encéphale, permettant d'éliminer le diagnostic d'hémorragie sous-arachnoïdienne, et quelques coupes fines centrées sur l'hypophyse visualisant l'apoplexie pituitaire sous forme d'une hyperdensité spontanée intrasellaïre. Il est systématiquement complété par une IRM [105].

1. Analyse des données radiologiques

Elle permet d'obtenir un très grand nombre de renseignements concernant les caractéristiques de l'adénome :

- sa taille : microadénome (inférieur à 10 mm) ou macroadénome (supérieur à 10 mm) ;
- l'existence d'expansions extrasellaïres : latérale vers le sinus caverneux, supérieure vers la citerne optochiasmatique, antérieure sous-frontale, postérieure rétroclivale, inférieure vers le sinus sphénoïdal ;
- l'importance de la prise de contraste : pouvant faire suspecter un adénome fibreux ;
- l'existence d'une transformation kystique ou hémorragique ;
- l'existence d'une rupture du diaphragme sellaïre : suspectée sur le caractère irrégulier du pôle supérieur de l'adénome ;

- l'existence d'un collet étroit entre l'adénome intrasellaire et son expansion, source d'exérèse incomplète par voie transsphénoïdale

- l'englobement de la carotide intracaverneuse par l'adénome, témoin formel de l'envahissement du sinus caverneux et donc de l'impossibilité d'une exérèse complète.

L'analyse de l'imagerie doit également porter sur :

- la position des carotides intracaverneuses : à la recherche d'une éventuelle procidence carotidienne, fréquente dans l'acromégalie

- le degré de pneumatisation du sinus sphénoïdal : pouvant nécessiter un fraisage peropératoire plus ou moins étendu

- l'existence d'une arachnoïdocèle intrasellaire ou d'une selle turcique en partie « vide », source de fistule peropératoire de liquide céphalorachidien (LCR).

L'analyse précise de ces données permet de prévoir :

- le caractère enclos, expansif ou invasif de l'adénome, notion prédictive importante d'une exérèse totale ou incomplète dont le patient et le médecin doivent être informés ;

- d'éventuelles difficultés de voie d'abord ou d'exérèse ;

- une modification, même mineure, de la technique chirurgicale.

Cette analyse précise est la garantie d'une chirurgie réglée et permet la prévention d'éventuelles complications. En outre, le choix et surtout l'étendue de la voie d'abord sont dictés par le recueil minutieux de ces données radiologiques.

2. Classification anatomo-radiologique des adénomes hypophysaires (selon HARDY &al).

En 1970, Hardy a proposé une classification radiologique des adénomes hypophysaires (Fig. 5) qui garde toute sa valeur aujourd'hui encore malgré des techniques différentes : la radiologie simple, l'encéphalographie gazeuse, la tomographie et l'artériographie carotidienne ayant laissé la place au scanner et à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Schématiquement, les adénomes de diamètre inférieur à 10 mm sont dits microadénomes, et macroadénomes lorsque leur diamètre est supérieur. Le grade I correspond à un adénome intrasellaire parfaitement enclos. Les grades II à IV correspondent à des tumeurs avec élargissement de la selle et atteinte osseuse plus ou moins prononcée. Actuellement, l'IRM permet d'apporter des précisions tant en ce qui concerne les dimensions que la topographie des adénomes.

Cette classification initiale de HARDY, divise les adénomes hypophysaires en 2 grands groupes :

➤ **Les microadénomes** : qui sont des adénomes dont le diamètre est inférieur à 10 mm et qui sont bien entendu intrasellaires.

➤ **Les macroadénomes** : dont le diamètre est supérieure à 10 mm et qui peuvent rester en intrasellaire ou s'étendre en extrasellaire. Leur extension suprasellaire est divisée en 5 grades ou stades :

• **GRADE A** : extension suprasellaire odérée < à 10 mm occupant le citerne optochiasmatique.

• **GRADE B** : extension suprasellaire entre 10 et 20 mm qui soulève la partie antérieur du rhécessus du 3^{ème} ventricule.

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

• **GRADE D** : extension suprasellaire depasse 30 mm et / ou la tumeur arrive au niveau du foramen de monro,

• **GRADE E** : extension latérale vers le sinus caverneux. (Grade suggéré par C.B WILSON)



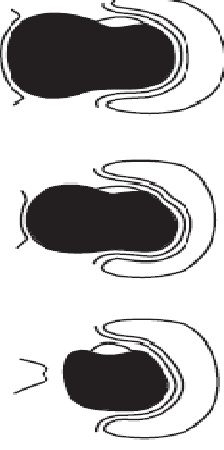



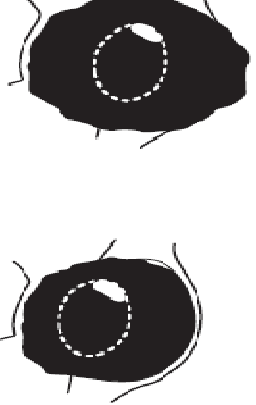
<p>Enclos</p> <p>I</p> <p>Microadénome (< 10mm)</p>	 	<p>A B C</p> <p>— — —</p> 
<p>Invasif</p> <p>III</p> <p>Localisé</p> <p>IV</p> <p>Diffus</p>	 	 

Figure 5. Classification radiologique des adénomes hypophysaires selon Hardy J. *Tumor of the pituitary gland, Atlas of tumor pathology, third series, fascicle 22, fig. 3-5.*

La comparaison de nos résultats avec ceux des principales séries de la littérature est illustrée dans le tableau suivant :

	Classification de HARDY					
	Microadénome et Ad intrasellaire	Grade A	Grade B	Grade C	Grade D	Grade E
SAITO (1995, 610 cas)	510 83.6%	16 2.6%	52 8.5%	25 4%	4 0.6%	
OTTEN (1996, 610 cas)	52 70%	23 30%				
N. Rekik (2005, 131cas)	47 35%	83 63.3%				
F.X ROUX (2002, 100cas)	58 58%	34 34%			8 8%	
J. Duntze (2012, 337 cas)	60 17.8%	277 82.2%				
Notre série (2012, 452cas)	95 21%	39 8.6 %	37 8.1 %	90 20%	54 12%	137 30.3 %

En comparant nos données avec celles des différentes séries, on remarque un pourcentage réduit des microadénomes 21% dans notre série rejoignant ainsi les pourcentages retrouvés dans les séries récentes ; 17.8% pour J. Duntze 2012, 35% pour N. Rekik 2005 contrairement aux séries plus anciennes ; 83.6 % pour SAITO 1995 et 70% pour OTTEN 1996.

En contre partie, on retrouve dans notre série une nette prédominance des adénomes géants avec 42.3 % des cas (Grades D+E).

3. Stade radiologique et type d'adénome :

a) Adénomes non fonctionnels :

Dans notre série, les adénomes non fonctionnels se sont présentés sous formes de microadénomes dans seulement 2.17 % alors que dans 97.8% des cas s'étaient des macroadénomes dont 60% étaient des adénomes géants Grade D et E, ceci rejoint les données de la littérature avec 6% des microadénomes dans la série de N. Meziani (Service d'Endocrinologie CHU Bab el Oued, Alger, Algérie.2006), inférieur à 2% (1.11%) dans la série de J. Duntze [106] et d'après FX Roux [10].

Voici un tableau qui compare nos résultats avec celles retrouvées dans la série de N. Moussa Baldé (52 cas des adénomes non fonctionnels)

	Notre série	N. Moussa Baldé
○Microadénome et Ad intrasellaire	2.17 %	1.92 %
○GRADE A	4.34 %	51.9 %
○GRADE B	5.80 %	1.92 %
○GRADE C	27.5 %	-
○GRADE D + E	60.14%	44.23 %

b) Prolactinomes :

Le taux de microproactinome dans notre série est de 10.71 %, Dans la littérature on trouve : 48% selon la série de J. Duntze [106]. F.X.Roux trouve 65% de microadénome chez la femme et 15 % chez l'homme.

c) Adénome à GH :

Le pourcentage de microadénomes à GH est de l'ordre de 20 % à 30 % selon les séries publiées. [107, 108]. Les macroadénomes sont très fréquents du fait du caractère lent et insidieux de la symptomatologie clinique. En pratique, ils représentent 70 à 80 % des adénomes à GH.

J. Duntze [106] dans son étude trouve 14.10% des microadénomes.

Dans notre série nous avons retrouvé 13.63 % des microadénomes contre 86.36 % des macroadénomes dont 31.81 % des adénomes géants (grade D, E), ce qui correspond aux résultats publiés.

d) Adénomes corticotropes :

Dans 90 % des cas, il s'agit d'un microadénome dont le diamètre est relativement faible, puisqu'il est en moyenne de l'ordre de 5 mm. Chez 10 % des patients, l'IRM retrouve un macroadénome (> 10 mm). Les adénomes géants (> 30 mm) sont exceptionnels. [109 , 110].

J. Duntze [106] dans son étude trouve 77 % des microadénomes.

Dans notre série, les adénomes corticotropes sont des microadénomes dans 86.3% des cas ce qui rejoint les données retrouvées dans la littérature.

e) Adénomes mixtes :

Dans notre série, 13.33 % des adénomes mixtes sont des microadénomes alors que 40% sont des adénomes géants.

J. Duntze [106] dans son étude trouve 30% des microadénomes mixtes.

F. Etude clinique :

1. Le délai de diagnostic :

C'est le temps écoulé depuis le début de la symptomatologie jusqu'à la date de découverte de la tumeur.

Il est de 24 mois (2 ans) dans notre série.

Pour N. Meziani [111] il est de 2ans +/- 1 an avec des extrêmes de 1 mois à 9 ans, pour E. Jouanneau [112] il est de 6 mois seulement, et pour COSTA il est de 4 ans.

Ce délai est variable selon le type d'adénome, dans notre série on note qu'il est de 1 an pour les adénomes non fonctionnels, et de 30 mois pour les adénomes sécrétants, avec le délai le plus long pour les adénomes somatotropes (48 mois) et le délai le plus court pour les corticotropes qu'il est de 22 mois.

Cette différence pourrait s'expliquer par l'évolution assez rapide du syndrome tumoral qui reste dominant dans les adénomes non fonctionnels et qui pousse le patient à consulter plus rapidement, à l'opposé des manifestations endocriniennes d'installation plus insidieuse pour les adénomes sécrétants et qui peuvent rester longtemps tolérées par le patient avant de consulter puis serait suivi pendant certain temps dans les différents service de médecine avant de poser le diagnostic de l'adénome.

2. Les circonstances de découverte :

C'est le motif de consultation qui varie en fonction du type de l'adénome en cause.

➤ Les signes neurologiques :

Dominés par les céphalées qui restent le signe neurologique le plus fréquent qui poussent les malades à consulter. Dans notre série il est retrouvé dans 32.3% des cas. Leurs fréquences restent variables selon les séries : entre 40 % et 70 % [10, 112].78% selon N. Meziani [111],

En seconde position vient l'hypertension intracrânienne dans 24.6% des cas, puis le déficit neurologique dans 2.4% des cas.

➤ **Les signes ophtalmologiques :**

La baisse de l'acuité visuelle a motivé la consultation chez 63.5% de nos patients, alors que les troubles du champ visuel ont incités la consultation dans 46.6 % des cas.

Les symptômes visuels ont été le signe de révélation de l'adénome chez 64 % des patients d'après E. Jouanneau [112], 54.2% des cas selon N. Rekik [9].

➤ **Les signes endocriniens :**

Dans notre série, le signe fonctionnel endocrinien le plus fréquemment rencontré comme origine du diagnostic est l'aménorrhée qu'on a retrouvée chez 118 malades (26%) associée ou non à une galactorrhée. La comparaison avec les autres séries trouve : 61.4% [9].

Le syndrome dysmorphique acromégalique a motivé la consultation chez 82 patients (18.1%), alors que l'obésité facio-tronculaire avec un aspect cushinoïde a fait l'objet de motif de consultation dans 76 cas (16.8%). D'autres signes sont moins fréquents tels que : Hypopituitarisme 4%, hypogonadisme 8%, diabète insipide 6%. Leurs fréquences dans la littérature restent variables selon le type de l'adénomes (voir la suite).

3. Les manifestations cliniques :

Les signes cliniques permettant de faire évoquer le diagnostic d'adénome hypophysaire peuvent être classés en plusieurs rubriques en fonction du caractère sécrétant ou non de l'adénome, du volume, et de l'âge du patient.

Le caractère sécrétant conditionne les signes cliniques révélateurs, Les adénomes non sécrétants et donc non fonctionnels s'expriment généralement par des signes visuels, plus ou moins associés à une insuffisance hypophysaire totale ou dissociée.

a) Les adénomes sécrétants :

a-1 : les prolactinomes :

Le diagnostic d'adénome à prolactine doit être évoqué devant des signes cliniques. Ceux-ci sont la conséquence directe des effets physiologiques de l'excès de prolactine : inhibition de l'axe gonadotrope par un effet hypothalamique [8] et effet mammaire direct avec stimulation de la lactation.

➤ **Chez la femme :** Avant la ménopause, il y a le classique syndrome aménorrhée galactorrhée. Mais, il peut être très fruste avec simplement quelques troubles des règles et une galactorrhée provoquée. Bien sûr, une femme sous pilule n'a qu'une galactorrhée isolée et c'est quand elle a décidé d'arrêter la contraception orale pour une éventuelle grossesse que l'aménorrhée s'installe.

L'anovulation avec ou sans conservation de cycles s'accompagne d'une infertilité primaire ou secondaire.

L'hypo-oestrogénie, conséquence de l'inhibition gonadale, s'accompagne d'une diminution de libido, de sécheresse vaginale et de dyspareunie.

➤ **Chez l'homme adulte,** ce sont des troubles sexuels à type de baisse de la libido, impuissance qui doivent attirer l'attention et faire pratiquer systématiquement un dosage de prolactine de dépistage. En revanche, les gynécomasties sont rares et la galactorrhée l'est également.

➤ **Chez les adolescents :** l'hyperprolactinémie a des conséquences importantes puisqu'elle provoque un retard pubertaire avec souvent une puberté incomplète plutôt qu'un impubérisme. Chez la fille, en cas d'aménorrhée primaire le diagnostic ne tarde en général pas trop. En revanche, chez le garçon reconnaître une puberté incomplète est difficile ce qui entraîne un retard au diagnostic avec des années d'immaturité dans le développement sexuel.

Ces signes fonctionnels sont bien sûr absents chez les femmes ménopausées, ainsi que chez les enfants dont l'axe gonadotrope n'est pas encore stimulé. Pour tous les patients, quel que soit l'âge, le diagnostic peut aussi être évoqué uniquement devant des signes tumoraux qui caractérisent les macroadénomes parfois très volumineux dans ce type de tumeur.

Dans notre série de 140 prolactinomes, le syndrome aménorrhée – galactorrhée a été retrouvé chez 82 femmes (89 %) avec 10 cas d'aménorrhée isolée (10.8%), 21 cas d'hypogonadisme (15%) avec baisse de libido chez 44% des hommes ayant un prolactinome.

Dans la littérature, N. Rekik rapporte 61.4% d'aménorrhée – galactorrhée, et une impuissance sexuelle chez 83,3 % des hommes en cas de prolactinomes. F.X.Roux retrouve dans son série 64% d'aménorrhée – galactorrhée, 10.5% d'aménorrhée isolée, une baisse de libido chez 98 % des hommes ayant un prolactinome.

a-2 : adénomes somatotropes :

La symptomatologie clinique est très insidieuse. Elle débute en moyenne 5 à 10 ans avant que le diagnostic ne soit réalisé. Chez l'adulte, le syndrome dysmorphique craniofacial domine évidemment la symptomatologie ; En réponse à l'IGF-1, une formation de nouvel os périosté conduit à l'augmentation de la croissance squelettique, en particulier au niveau mandibulaire (prognathisme) ; un épaissement des maxillaires, une séparation des dents, une bosse frontale, une malocclusion des mâchoires et une hypertrophie de l'os nasal en sont aussi les conséquences.

Il est associé à l'infiltration sous cutanée, à l'épaississement de la peau et à l'augmentation de la taille des mains et de la pointure des pieds.

Les déformations osseuses touchent le rachis, siège d'une cyphose dorsale haute avec hyperlordose lombaire compensatrice, élargissement des vertèbres. Le thorax est déformé par une saillie de la portion inférieure du sternum, par allongement des côtes dû à la croissance des articulations chondrocostales.

À cette symptomatologie prédominante s'associent souvent des céphalées (45 à 70 % selon les auteurs [13]) et une hypertension artérielle (HTA) (30 %). De nombreux autres signes peuvent être retrouvés : fatigabilité, baisse de la libido, impuissance, troubles des règles, aménorrhée, troubles psychologiques, syndrome dépressif, douleurs articulaires, apnée du sommeil, raucité de la voix, diabète, troubles cardiovasculaires.

Dans notre série, nous avons 66 cas d'adénomes somatotropes présentant tous un syndrome dysmorphique acromégalique associé chez 2 patients à un syndrome d'aménorrhée – galactorrhée.

a-3 : adénomes corticotropes : [110 , 113]

La symptomatologie s'installe progressivement sur plusieurs années ; elle est principalement liée aux troubles de la sécrétion du cortisol. Une perturbation de la sécrétion des minéralocorticoïdes surrénaliens et des androgènes intervient également.

La clinique est souvent assez typique, marquée par un faciès arrondi, érythrosique et une pilosité excessive des joues et du menton (hirsutisme : 50-80 %), particulièrement évidente chez les femmes : c'est le faciès cushingoïde (90-95 % des patients).

Le cou et la nuque sont enflés réalisant le *buffalo neck* (le cou de bison). À celui-ci est associée une obésité faciotronculaire (80-95 %) en rapport avec une modification de la répartition des graisses ; celle-ci est aggravée par une amyotrophie des ceintures et des membres, responsable d'une faiblesse musculaire proximale (40-60 %).

Des signes cutanés sont également présents :

- vergetures pourpres sur l'abdomen, les faces internes des cuisses et les régions axillaires (40-60 %) ;
- peau atrophique et fragile siège d'ecchymoses, de télangiectasies et de taches purpuriques
- acné faciale.

Au niveau osseux, on retrouve une ostéoporose (40-60 %) qui facilite la survenue de tassements vertébraux et de fractures costales, ainsi que de possibles ostéonécroses des têtes fémorales.

L'HTA (40-90 %) est plus ou moins modérée, mais participe à la morbidité et à la mortalité des patients. On note, enfin, des perturbations des lignées gonadiques avec :

- spanioménorrhée, aménorrhée secondaire et infertilité chez la femme (50-70 %) ;
- baisse de la libido, impuissance et régression testiculaire chez l'homme (50-75 %).

Parmi les 73 cas d'adénomes corticotropes de notre série, 71 ont présenté un syndrome deushing (96%) contre 89% dans la série de N. Rkik, et 2 patients se sont présentés avec hypogonadisme.

a-4 : adénomes thyroïotropes :

Cliniquement, ils se manifestent par un tableau d'hyperthyroïdie modérée, souvent associé à un goitre. Le diagnostic différentiel se fait avec les adénomes thyroïotropes réactionnels à une hypothyroïdie (augmentation de la TSH, effondrement de la T4), ainsi qu'avec les syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes familiaux ou sporadiques.

a-5 : adénomes gonadotropes :

Les adénomes gonadotropes peuvent être diagnostiqués devant plusieurs cas de figure. Elles sont le plus souvent en rapport avec un syndrome tumoral qui témoigne du développement de la tumeur en dehors des limites de la selle turcique.

Beaucoup plus rarement un tableau d'hyperstimulation ovarienne chez la femme pré-menopausique [114] ou une puberté précoce chez l'enfant avec une augmentation du volume testiculaire et une hypertestostéronémie [115] secondaire à la sécrétion adénomateuse de gonadotrophines.

b) Les adénomes non fonctionnels :

Les adénomes non fonctionnels peuvent être diagnostiqués devant plusieurs tableaux cliniques. Elles sont le plus souvent en rapport avec un syndrome tumoral qui témoigne du développement de la tumeur en dehors des limites de la selle turcique. Il s'agit surtout d'extensions suprasellaires, plus rarement latérales dans les sinus caverneux.

b-1 : le syndrome tumoral :

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

- des céphalées frontales ou bitemporales, de fréquence ou d'intensité croissante et rebelles aux antalgiques, par mise en tension des méninges dans la majorité des cas, ne sont pas proportionnelles au volume tumorale, un microadénome peut entraîner des céphalées précoces alors qu'un macroadénome peut refouler les structures avoisinantes en restant longtemps asymptomatique.

Dans notre série, les céphalées sont présentes dans 40% des adénomes non fonctionnels, M. Messerer rapporte 44% des cas [116]. 50% des cas pour COSTA.

A noter que ce pourcentage est de 32.3% pour l'ensemble de la série, 28% pour les microadénomes et les adénomes Grade A., 36% pour les adénomes Grade D et 39% pour les adénomes Grade E. donc le volume tumorale influence peu l'apparition des céphalée ce qui concorde avec les données de la littérature précitées.

- En ce qui concerne les autres signes neurologiques : l'HTIC est retrouvé dans notre série dans 24.6% de l'ensemble des cas, et 33.3% des adénomes non fonctionnels. Le déficit neurologique chez 2.4% des cas et La paralysie oculomotrice était retrouvée chez 32 patients (7.1%) dont 18 avaient une paralysie du III^o, 12 avaient une paralysie du VI^o et 2 patients avaient une paralysie des 2 nerfs.

Les données de la littérature est très variables en ce qui concerne ces manifestations.

• Les signes ophtalmologiques : dont la survenue est complètement liée au volume tumoral :

❖ L'acuité visuelle ;

Dans notre série, on trouve une baisse de l'acuité visuelle dans 63.5% de l'ensemble des cas, dont 23.5% des cas sont moyennement altérés, 28.5% des cas sont sévèrement altérés, et 11.5% des cas en cécité totale. Ce pourcentage est de 80% pour les adénomes non fonctionnels.

E. Jouanneau [117] trouve dans sa série 50% de baisse de l'acuité visuelle, 47.7% dans la série de S.Kasis [118]. COSTA rapporte 4.3% de cécité.

❖ le champ visuel :

Il a été perturbé chez 46.6% des patients, dont 37.42% d'hémianopsie bitemporale, 1.14% de quadranopsie, et 8% de scotome.

S.Kasis [118] rapporte 56% d'altération du champ visuel, et 76% selon E. Jouanneau [117].

b-2 les déficits hormonaux :

❖ l'insuffisance antéhypophysaire :

L'hypopituitarisme se définit par le déficit d'une ou plusieurs lignées hypophysaires (panhypopituitarisme quand les cinq lignées hypophysaires sont déficientes). Les hypopituitarismes induits par un adénome hypophysaire sont provoqués par la compression par l'adénome des cellules saines antéhypophysaires ou de la tige (avec dans ce cas une hyperprolactinémie dite de déconnexion par levée du contrôle négatif hypothalamique exercé par la dopamine sur la sécrétion de prolactine).

Le déficit d'une lignée se traduit par une atteinte clinique variant avec le type de cellules atteintes :

- déficit corticotrope : signes identiques à ceux d'une insuffisance surrénalienne périphérique, avec asthénie, hypotension artérielle, mais sans mélanodermie. Il existe en effet une carence primitive en pro-opio-mélanocortine, donc en ACTH et hormone mélanotrope (MSH), à l'origine d'une pâleur. Sur le plan biologique, la carence en ACTH n'a pas de répercussion sur la synthèse d'aldostérone ; il n'existe donc pas de dyskaliémie ; l'hyponatrémie fréquemment observée est une hyponatrémie de dilution par hyperstimulation des cellules à ADH .

- déficit thyroïdienne : signes d'hypothyroïdie sans goitre (absence d'effet stimulant de la TSH sur les cellules thyroïdiennes).

- déficit gonadotrope : signes d'hypogonadisme, se manifestant par aménorrhée et infertilité chez la femme, impuissance, diminution de la pilosité et infertilité chez l'homme. Une baisse de la libido est retrouvée dans les deux sexes.

- déficit somatotrope : la carence en hormone de croissance se manifeste par des signes aspécifiques avec diminution de la masse maigre, asthénie, faiblesse musculaire... ;
- déficit lactotrope : absence de signe clinique, en dehors de l'absence de montée laiteuse en post-partum immédiat ;

- panhypopituitarisme : ensemble des signes de chaque déficit avec un aspect poupin du visage, des cheveux fins, une pâleur et une asthénie très marquées.

Le diagnostic est biologique, basé sur un taux d'hormones hypophysaires normal ou bas, inadapté par rapport à des hormones périphériques basses.

Dans notre série on rapporte 98 cas d' hypopituitarisme (22.7%) dans l'ensemble des cas, et 54% d'hypopituitarisme parmi les adénomes non fonctionnels. Dans la littérature ce pourcentage varie entre 65% et 70 %. [8]

❖ **l'insuffisance post hypophysaires :**

Se manifeste par le diabète insipide qui doit être évoqué devant un syndrome polyuro-polydipsique diurne et nocturne avec urines hypotonique.il est relativement rare en matière d'adénome hypophysaire.

G. Bilan hormonal :

Le bilan de base comprend le dosage sanguin des hormones périphériques témoins de la fonction concernée. Il permet d'authentifier l'hypersécrétion hormonale spécifique, l'existence ou non d'une insuffisance hypophysaire plus ou moins complète, et déjà d'envisager un traitement substitutif.

Les épreuves dynamiques sont du domaine de l'endocrinologie. Ces tests se sont multipliés (prolactine sous *thyrostimulin releasing hormone* [TRH], GH sous hyperglycémie provoquée par voie orale [HGPO]). Ils sont d'une importance extrême dans la maladie de Cushing pour en affirmer l'origine hypophysaire : test à la dexaméthasone, test au Minirint et à la *corticotropin releasing hormone* (CRH) [41, 45, 56].

Dans quelques cas, des réponses dites paradoxales sont observées sans qu'elles aient de valeur pronostique authentifiée.

Ce bilan hormonal est très important car, dans les tumeurs sécrétantes, il peut prendre une valeur pronostique de la guérison ou de la rémission postopératoire. En outre, l'existence préopératoire d'une insuffisance hypophysaire est source d'un traitement hormonal supplétif qui sera sans doute définitif.

Dans notre série, 7 % des adénomes sont pluri sécrétants (VS 15 % dans la littérature) avec une prédominance pour l'association GH + PRL (59 %) classiquement décrite. [119]

Voici un tableau comparatif de la sécrétion pluri-hormonale dans notre série et celle de N. Soumeya Fedala [119].

Positivité pluri hormonale	Notre série	N. Soumeya Fedala [119].
Prolactine + GH	19 (61.3%)	21 (50%)
Prolactine + FSH / LH	1 (3.12%)	1 (2.4%)
Prolactine + ACTH	8 (25.8%)	1 (2.4%)
GH + ACTH	3 (9.7%)	2 (4.8%)
total	31	42

H. Conclusion diagnostic :

Le diagnostic en est généralement facile, que ce soit d'un point de vue clinique ou biologique. Les images radiologiques, quant à elles sont également souvent très évocatrices. Elles reposent de nos jours presque exclusivement sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Lorsqu'il existe un syndrome d'hypersécrétion hormonale, l'identification d'une expansion intra-sellaire permet d'affirmer le diagnostic de l'adénome sécrétant l'hormone en question. Sauf en cas de découverte d'un taux de prolactine modérément élevé (<100 mg/ml) qui, dans cette conjoncture de macroadénome, a toute chance de ne pas être un prolactinome, mais une déconnexion hypothalamohypophysaire par compression de la tige du fait d'une tumeur d'autre origine.

Lorsqu'il n'existe pas de signe d'hypersécrétion, le diagnostic de l'adénome n'est pas certain, malgré qu'il reste hautement probable en raison de sa fréquence ; toute pathologie expansive de la région sellaire peut être à l'origine d'une erreur de diagnostic.

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec :

- ***Les craniopharyngiomes*** : qui sont des tumeurs développées aux dépens des reliquats épithéliaux de la poche de Rathke ; leur siège est généralement suprasellaire mais il peut être également tout à la fois supra- et intrasellaire. Il existe deux pics de fréquence de découverte, l'un chez l'enfant entre 5 et 10 ans, l'autre chez l'adulte entre 40 et 60 ans.

Deux formes se distinguent : la forme adamantinomeuse, invasive, typique de l'enfant et de l'adulte jeune de moins de 20 ans et la forme papillaire de l'adulte plus âgé, moins typique en imagerie car ne comportant pas de calcification ni de formation kystique.

Il est de développement suprasellaire dans 90 % des cas, intrasellaire dans 4 à 10 % des cas, voire mixte intra- et suprasellaire dans 50 à 70 % des cas.

Il comporte trois composantes distinctes : charnue, kystique et calcique.

- **Les méningiomes**, qui prennent très fortement le contraste et eut se développer aux dépend des structures osseuses périselaires, mais surtout du diaphragme ou de la paroi caverneuse.

- **Tumeur épidermoïde** : Cette tumeur bénigne, congénitale, développée à partir du revêtement épidermique, touche autant les hommes que les femmes. Son diagnostic tardif se fait entre 40 et 50 ans. Il s'agit d'inclusions ectodermiques épithéliales squameuses survenues lors de la fermeture du tube neural. Ses localisations préférentielles sont l'angle pontocérébelleux et la région parasellaire mais de façon non exclusive. C'est une tumeur polylobée aux bords festonnés, irréguliers qui s'insinue progressivement à travers le parenchyme cérébral sain

- **Chordomes** : Ces tumeurs représentent 1 % des tumeurs intracrâniennes. Ce sont des tumeurs osseuses sphénoïdales (corps du sphénoïde, clivus dans 39 %), dérivées de la notochorde primitive, touchant autant les hommes que les femmes entre les 3e et 4^e décennies. Bénignes, elles sont toutefois localement invasives et récidivantes. Elles sont de topographie médiane ou paramédiane.

En IRM, les chordomes, hétérogènes, sont en iso- ou hyposignal en pondération T1 et en hypersignal en T2, par rapport à la substance grise, comportant parfois des cloisonnements fibreux en hyposignal.

On peut également citer : Tumeurs dermoïdes, tératomes, lipomes, Germinome , Gliome optochiasmatique, Métastases, Kystes de la poche de Rathke, Neurinomes du III, IV, V et VI, Kystes arachnoïdiens Anévrismes de la carotide interne intracaverneuse, Fistule artérioveineuse de l'orbite ou fistule carotidocaverneuse, Thrombose du sinus caverneux.

IX. LE TRAITEMENT CHIRURGICAL :

L'objectif principal du traitement d'un adénome non fonctionnel est de préserver les voies visuelles et d'éviter les conséquences d'une volumineuse extension suprasellaire qui pourrait être menaçante pour les structures cérébrales (hydrocéphalie par blocage des cavités ventriculaires).

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

Schématiquement, nous avons à notre disposition trois armes thérapeutiques qui peuvent être utilisées isolément ou en association : les traitements hormonaux, la chirurgie, et plus rarement la radiothérapie et la radiochirurgie.

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

Le but de l'intervention chirurgicale est de réaliser une exérèse aussi complète que possible de l'adénome, ainsi que de décompresser les voies optiques lorsqu'elles sont refoulées par celui-ci. Dans certains cas, la chirurgie ne permettra que de réaliser un évidement partiel, en particulier lorsqu'il s'agit d'un macroadénome très fibreux, ce qui n'empêche pas cependant les éventuels troubles visuels d'être améliorés, voire guéris.

En théorie, les adénomes hypophysaires peuvent être abordés par deux types de voies : transcrânienne ou transsphénoïdale. Mais du fait des risques qu'elle entraîne, la chirurgie intracrânienne n'a quasiment plus sa place de nos jours dans le traitement de ces tumeurs ; ceci d'autant plus qu'elle ne permet pas toujours d'obtenir une exérèse complète de la tumeur. Ce n'est qu'en cas d'extension intracrânienne certaine ou d'échec de la chirurgie transsphénoïdale qu'il faut parfois discuter un abord par voie haute.

En réalité, même en cas de très volumineux adénome, il est préférable de pratiquer dans un premier temps un évidement aussi large que possible par voie transsphénoïdale. Celui-ci facilite le geste intracrânien, si tant est que son indication soit maintenue, tout en sachant qu'un deuxième temps par voie endonasale ou qu'un traitement complémentaire médical et/ou radiothérapeutique lui seront le plus souvent préférés.

A.Évaluation préopératoire

La fonction hypophysaire préopératoire peut être normale ou perturbée donnant lieu à plusieurs types de tableaux cliniques :

- Hypopituitarisme antérieur qui peut être responsable d'hypoglycémie et d'hyponatrémie de dilution.

- Hypopituitarisme postérieur caractérisé par le diabète insipide pouvant entraîner un état de déshydratation avec hypernatrémie et hémococoncentration si l'apport d'eau est insuffisant

- Hypopituitarisme globale ou les signes d'insuffisance antéhypophysaire sont présent alors que le diabète insipide reste latent malgré une diminution de taux d'ADH. Ceci est du à une diminution de cortisol élément indispensable à la filtration glomérulaire et à l'excrétion d'eau.

1. Évaluation en fonction du type d'adénome hypophysaire :

Outre les éléments habituellement recherchés en consultation d'anesthésie, certains éléments sont plus spécifiquement recherchés en fonction du type d'adénome hypophysaire.

a) Adénome non sécrétants ou gonadotropes :

Ces deux types d'adénome sont proches, une grande partie des adénomes non fonctionnels étant en fait des adénomes gonadotropes. Les déficits corticotrope ou thyrotrope doivent être correctement substitués.

b) Adénomes à prolactine

Le terrain, sujet jeune, ne pose pas de problème d'anesthésie.

c) Adénomes somatotropes

Ces patients sont à haut risque d'intubation difficile [120, 121], de syndrome d'apnées du sommeil [6] et d'hypoxémie postopératoire. Cela s'explique par le syndrome dysmorphique facial. La macroglossie et l'hypertrophie des muqueuses pharyngée et laryngée, qui favorisent l'obstruction respiratoire pendant le sommeil, en particulier lorsqu'il existe une augmentation de taille de l'épiglotte, des cordes vocales et une hypertrophie des cornets.

Les deux séries importantes de la littérature sont concordantes avec une prévalence d'intubation difficile de 9,1 [121] et 10 % [120].

Ce risque est nettement supérieur à celui retrouvé chez des patients opérés d'un adénome hypophysaire non fonctionnel, qui est de 2,6 % [121]. Le risque d'intubation difficile est accru si l'on constate un score de Mallampati 3 ou 4 [120], mais ce signe n'a pas une forte spécificité.

Par ailleurs, plus de 50 % des patients acromégales ont une hypertension artérielle systolodiastolique, témoignant d'une rétention hydrosodée avec hypervolémie. Une cardiomégalie est toujours présente, en rapport avec une splanchnomégalie ou liée à une insuffisance cardiaque en général à débit élevé.

Une coronaropathie est fréquente, pouvant être responsable d'infarctus du myocarde. Le pronostic de l'atteinte cardiaque est d'autant plus mauvais que le sujet est jeune. Un diabète de type 2 est fréquent, il peut évoluer vers un diabète insulino-dépendant.

Les modifications anatomiques des mains s'accompagnent de neuropathies périphériques (syndrome du canal carpien) et de remaniements des arcades palmaires pouvant compromettre la vascularisation de la main, si un cathéter radial est mis en place [122].

Certains patients bénéficient d'un traitement préopératoire par un analogue de la somatostatine (Sandostatine®), qui inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance et de la *thyrotropin stimulating hormone* (TSH). Une réduction de 20 % au maximum du volume tumoral de l'adénome est observée chez un tiers des patients, pouvant faciliter le geste chirurgical. Ce traitement est en cours d'évaluation [123].

d) Adénomes corticotropes

Plusieurs éléments doivent être évalués : le risque d'intubation difficile (adiposité faciotronculaire avec un cou très court) mais sa prévalence est en fait identique à celle de la population des patients opérés d'un adénome non fonctionnel [121], le capital veineux, l'existence d'une hypertension artérielle et parfois d'une insuffisance coronaire, des anomalies de l'hémostase (fragilité capillaire, hypercoagulabilité avec risque de thrombose pouvant nécessiter la prévention de la maladie thromboembolique), un retentissement métabolique avec une intolérance aux glucides, voire un diabète vrai, une hypokaliémie et une rétention hydrosodée.

Par ailleurs, l'hypercorticisme entraîne une baisse de l'immunité cellulaire, d'où l'importance de l'antibioprophylaxie.

e) Adénomes thyrotropes

Une préparation hormonale préopératoire est nécessaire pour contrôler l'hyperthyroïdie. Certains patients bénéficient d'un traitement préopératoire par un analogue de la somatostatine qui a un effet de réduction tumorale [124].

2. Évaluation cardiovasculaire

Hormis les cas particuliers des patients atteints d'acromégalie ou de maladie de Cushing qui nécessitent une évaluation spécifique, celle-ci doit prendre en compte le fait que l'intervention est réalisée en position demi-assise (ou « transatlantique »). Une échocardiographie doit être réalisée chez les patients hypertendus pour apprécier l'importance de l'hypertrophie ventriculaire gauche qui pourrait exagérer les conséquences hémodynamiques du changement de position, notamment s'il existe une obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche [125].

Ainsi, parmi les examens complémentaires exigés avant l'intervention chirurgicale on trouve au minimum : un ionogramme sanguin et urinaire, une numération formule sanguine avec taux d'hémoglobine, un bilan de la crase sanguine, le groupage sanguin, ainsi qu'une radiographie pulmonaire de face et un électrocardiogramme systématique.

Au terme de ce bilan, le patient est inclus dans l'un des différents grades de la classification ASA (Américain Society of Anesthésiologists) proposée par Dripps et collaborateurs.

- Classe I : opéré sain.
- Classe II : patient atteint d'une maladie systémique de moyenne importance.
- Classe III : patient atteint d'une maladie systémique limitant l'activité mais non invalidante.
- Classe IV : patient atteint d'une maladie systémique invalidante.
- Classe V : urgence chirurgicale.

B. Thérapeutiques préopératoires

1. Prémédication :

Elle est orientée par l'existence d'un syndrome d'apnées du sommeil qui contre-indique l'administration d'une benzodiazépine ou d'un sédatif, qui peuvent être à l'origine d'apnées obstructives similaires à celles observées lors du sommeil spontané [126]. Cette contre-indication peut être absolue ou relative en fonction de la gravité du syndrome d'apnée du sommeil et des moyens de surveillance.

En dehors de ces cas, la prémédication n'a pas de spécificité, mais les médicaments prescrits doivent avoir une courte durée d'action de façon à ne pas entraîner de dépression respiratoire postopératoire, la ventilation pouvant être gênée par l'obstruction nasale et l'œdème. Les traitements usuels, notamment à visée cardiovasculaire, sont administrés comme d'usage.

2. Antibiothérapie prophylactique périopératoire :

La voie transsphénoïdale correspond à une chirurgie propre contaminée (classe 2 d'Altemeier). Une antibioprofylaxie par de la céfazoline est recommandée (2 g par voie intraveineuse en préopératoire – dose unique ou répétée une fois et à la dose de 1 g si la durée de l'intervention est supérieure à 4 heures). La vancomycine à la dose de 15 mg/kg (dose unique) est prescrite en cas d'allergie [127].

3. Hormonothérapie substitutive périopératoire :

L'hormonothérapie substitutive périopératoire comprend la prévention de l'insuffisance surrénalienne aiguë postopératoire et la substitution liée à la pathologie endocrinienne

a) Hormonothérapie substitutive liée à la pathologie endocrinienne :

Les patients atteints d'une maladie de Cushing, présentant des signes **menaçants** d'hypercorticisme, nécessitent un traitement par un antigluco-corticoïde de synthèse (traitement freinateur), Op'DDD ou mitotane qui réalise une surrénalectomie chimique qui

peut être définitive. D'autres traitements freinateurs peuvent aussi être utilisés comme l'aminoglutéthimide (Orimétène®) et le kétoconazole (Nizoral®).

Le risque d'une insuffisance surrénale aiguë justifie une hormonothérapie substitutive périopératoire associant gluco- et minéralocorticoïdes.

Le traitement substitutif est commencé en préopératoire immédiat, car l'ablation d'un adénome à ACTH entraîne, dans tous les cas, une chute brutale de la sécrétion de cortisol. En l'absence de traitement freinateur, aucun traitement n'est prescrit la veille de l'intervention aux patients atteints d'une maladie de Cushing.

b) Prévention de l'insuffisance surrénalienne aiguë postopératoire

Les dérivés de l'hydrocortisone (hémisuccinate d'hydrocortisone) sont les plus utilisés en périopératoire. Ils associent une action glucocorticoïde prédominante et une action minéralocorticoïde mineure.

Une administration intramusculaire (i.m.) d'hémisuccinate d'hydrocortisone est réalisée avec la prémédication chez tous les patients atteints de maladie de Cushing et de craniopharyngiome et est poursuivie en postopératoire.

Un schéma thérapeutique proche est indiqué chez ceux porteurs d'un autre type d'adénome (prolactine, GH) ; dans ce cas, un dosage de la cortisolémie, réalisé à j2 avant la prise matinale d'hydrocortisone (20 mg), permet de définir la poursuite du traitement. Si la cortisolémie est normale (entre 70 et 250 µg/l), le patient recevra 15 à 20 mg d'hydrocortisone par jour *per os* (répartis en 2 prises le matin et le midi) jusqu'au contrôle réalisé à 1 mois ou plus tôt en cas de survenue de signes d'insuffisance corticotrope.

Une nouvelle approche thérapeutique consiste à doser la cortisolémie postopératoire toutes les 6 heures, et à ne substituer que les patients qui ont des symptômes d'insuffisance surrénalienne associée à une cortisolémie basse (< 20 µg/l).

Cependant, cette pratique nécessite que le laboratoire soit capable de rendre les résultats de cortisolémie en moins de 1 heure [15].

L'administration d'un minéralocorticoïde (Syncortyl®) 5 à 10 mg (en fonction du poids) par voie i.m. ou de 9-alphafluoro-hydrocortisone per os à partir du 4e jour à la dose de 25 à 100 µg/j, est exceptionnelle.

Elle n'est nécessaire qu'en cas d'insuffisance surrénale périphérique majeure (surrénalectomie ou traitement par antigluco-corticoïdes de synthèse).

C. Période per-opératoire :

1. Monitoring et Contrôle des voies aériennes

Le monitoring ne comporte pas de spécificité. Pour certains auteurs, l'artère pédieuse est préférée à l'artère radiale chez les patients atteints d'acromégalie, lorsqu'il est nécessaire de mettre en place un cathéter artériel [122]. Le monitoring invasif de la pression artérielle n'est indiqué que s'il existe une cardiomyopathie hypertrophique sévère [125].

Hormis chez le patient acromégale [121], le contrôle des voies aériennes n'a pas de spécificité et la pratique doit correspondre aux recommandations édictées par la Conférence d'experts de la Société française d'anesthésie réanimation (SFAR) [128]. Les risques de ventilation au masque facial et d'intubation difficiles coexistent chez le patient acromégale.

La prévalence d'une ventilation difficile au masque facial est de 10,9 % [120]. Cela est cohérent avec les données de Langeron et al. [129], de nombreux patients acromégales présentant un ou plusieurs des signes prédictifs décrits par ces auteurs : âge supérieur à 55 ans, index de masse corporelle supérieur à 26 kg/m², édentation, ronflement et port d'une barbe. Dans ce cas, la mise en place d'un masque laryngé permet de préserver l'oxygénation ; une seule insertion est nécessaire dans 90 % des cas, deux dans les autres cas [130].

L'usage d'un guide permet de réaliser l'intubation dans les cas difficiles [120, 121]. Le masque laryngé peut également être utilisé pour l'intubation, mais trois échecs ont été observés sur 23 cas [130].

Ces données relativisent les indications d'une intubation facilitée par la fibroscopie chez les patients acromégales, technique qui est difficile à réaliser chez ces patients [131].

L'intubation est obligatoirement oro-trachéale, compte tenu de la voie d'abord chirurgicale. La sonde est placée au niveau de la commissure labiale gauche. Elle est fixée soigneusement pour éviter toute extubation accidentelle. Un ou deux *packings* sont mis en place, ils servent de tamponnement pharyngé postérieur, évitant une inhalation peropératoire de sang.

2. Technique d'anesthésie :

Le choix des agents anesthésiques et la technique d'induction doivent tenir compte de la brièveté de l'intervention (durée généralement inférieure à 45 minutes), du risque de ventilation ou d'intubation difficiles, des risques particuliers de la période de réveil (oedème, obstruction nasale et saignement postopératoire), et de la nécessité d'une évaluation postopératoire neurologique rapide.

Il n'existe pas d'argument formel permettant d'orienter vers une anesthésie totale intraveineuse, associant sufentanil ou rémifentanil et propofol, ou une anesthésie balancée.

On peut retenir un moindre risque de survenue de nausées et vomissements lorsque l'on évite l'emploi d'un halogéné, mais cet élément est discuté, et le risque de survenue de troubles du rythme cardiaque après l'injection d'une solution adrénalinée chez un patient recevant un halogéné [132] est plus théorique que réel.

Une cardiomyopathie hypertrophique authentifiée par l'échocardiographie est un élément d'orientation, notamment s'il existe un bourrelet septal et donc un risque d'obstruction dynamique : indication d'une benzodiazépine qui atténue l'activation sympathique, contre-indication de l'atropine en raison du risque de tachycardie, titration des agents anesthésiques pour limiter l'hypotension artérielle, dépression suffisante du système sympathique avant l'intubation [125].

Les halogénés sont particulièrement indiqués pour l'entretien de l'anesthésie, en particulier le sévoflurane qui est modérément dépresseur myocardique, peu ou pas tachycardisant, et qui entraîne une diminution moindre des résistances vasculaires systémiques et de la pression artérielle que l'isoflurane ou le desflurane [125].

Le traitement d'une hypotension artérielle relève d'un remplissage vasculaire actif et de l'administration d'éphédrine ou d'un agoniste α_1 .

En cas de poussée hypertensive, l'augmentation de la concentration en agent halogéné peut suffire, sinon l'injection d'un b-bloquant, comme l'esmolol, peut être utile [125].

La curarisation est habituelle, l'immobilité du patient étant une nécessité pour l'opérateur.

Le paracétamol, seul ou associé à la morphine, est administré dès l'incision pour anticiper l'analgésie compte tenu de la brièveté de l'intervention.

3. Installation chirurgicale :

La voie veineuse est placée préférentiellement du côté gauche, le chirurgien étant installé souvent à la droite du patient. Un dispositif de mesure non invasive automatique de la pression artérielle est mis en place au membre supérieur droit ou au membre inférieur.

Les yeux sont soigneusement occlus.

L'installation doit éviter toute compression nerveuse au niveau des points d'appui des membres (nerf cubital, nerf sciatique poplité externe).

Le sondage vésical n'est pas utile, car l'intervention est de courte durée et ne nécessite ni transfusion ni utilisation de mannitol. Par ailleurs, le risque de diabète insipide per opératoire est minime.

Pour la voie transsphénoïdale, nous adoptons actuellement dans notre pratique une position de l'opéré en décubitus dorsal, la tête étant fixée sur la têtère en hyper extension réalisant un angle de 25 à 35 ° avec l'horizontale.

Un repérage scopique permet de positionner définitivement le fluoroscope.

Après avoir badigeonné nez, bouche, et face par le sérum dakiné et recouvert les champs opératoires par des champs stériles, le chirurgien s'installe en arrière de la tête du patient.

A coté de cette position en décubitus dorsal tête en extension, les auteurs décrivent classiquement la position demi-assise ou le chirurgien est installé à droite du malade dont la tête et le cou ont été préalablement déviés de 30° vers la gauche. Cette position évite la stagnation du sang dans la selle turcique. Par contre, dans cette position le risque d'embolie gazeuse est présent en théorie vu la différence de pression hydrostatique entre la tête et le thorax. Par ailleurs la position demi-assise augmente la séquestration du sang dans les parties déclives et des apports volumiques.

En ce qui concerne la voie sous frontale, la position de l'opéré est le décubitus dorsal, tête légèrement en extension.

La voie fronto-temporale, aura pour position le décubitus dorsal, tête reposant sur la tête par l'une de ses faces.

D. Technique et indication chirurgicale.

1. VOIES D'ABORD

Les deux approches chirurgicales les plus courantes vers la selle turcique sont la voie intracrânienne (sous-frontale et ptériorale) et la voie rhinoseptale transsphénoïdale. C'est cette dernière qui est le plus souvent utilisée dans la chirurgie des adénomes hypophysaires. La voie d'abord crânienne est réservée aux expansions tumorales inaccessibles par voie rhinoseptale, et en l'absence de possibilité de traitement médical antitumoral efficace

a) Voie rhinoseptale transsphénoïdale [167, 168, 169, 170].

Sous anesthésie générale, le patient est installé en position dite « transatlantique », demi-assis, tête droite orthogonale à la salle d'opération. Un petit champ stérile séparé est systématiquement préparé au niveau de la cuisse droite, permettant si nécessaire un prélèvement de fascia lata et de muscle en cas de fuite de LCR peropératoire. Depuis longtemps, l'intervention est réalisée par le neurochirurgien seul. L'intervention est réalisée sous microscope opératoire et contrôle permanent de la position des instruments sous amplificateur de brillance et contrôle télévisé.

D'autres apports techniques sont possibles, mais non utilisés en routine dans notre expérience :

– *fibroscopie peropératoire* : elle permet de vérifier la qualité de l'exérèse dans des zones où la vision directe sous microscope est difficile (sinus caverneux et prolongement supérieur) ;

– *échographie peropératoire* : cette technique peut être un apport prometteur, en particulier dans les cas de maladie de Cushing à IRM normale [171] ;

– *chirurgie assistée par ordinateur* (neuronavigation) : elle peut dans certains cas représenter un appoint supplémentaire si une difficulté de voie d'abord est prévisible. Elle ne paraît pas actuellement l'intervention, pas plus qu'en termes de qualité d'exérèse ou de résultat, du moins pour une équipe entraînée à cette chirurgie [172].

L'intervention par voie rhinoseptale dure en moyenne 1 heure, souvent moins. La durée de l'hospitalisation est de 5 jours.

La voie transsphénoïdale est préférée à la voie narinaire de façon à éviter un écartement en force, une fracture des cornets, de la lame criblée ou de la paroi interne des orbites.

Les modalités de l'intervention sont strictement consignées dans le compte-rendu opératoire, de façon à aider l'interprétation radiologique d'un éventuel résidu tumoral sur les contrôles ultérieurs.

L'absence de sinus sphénoïdal ne contre-indique pas la voie transsphénoïdale. Dans ce cas, la selle turcique est abordée par fraisage sous contrôle télévisé permanent. Dans certains cas exceptionnels d'adénome hypophysaire dans le cadre de la maladie d'Albright comportant une dysplasie fibreuse extensive du sphénoïde, la selle turcique n'a pu être abordée.

b) Voies d'abord intracrâniennes [173, 174]

Ainsi que nous l'avons vu, la chirurgie intracrânienne n'a, de nos jours, que très peu de place dans l'arsenal thérapeutique des adénomes hypophysaires. Ce n'est qu'en cas d'échec de la chirurgie transsphénoïdale qu'il faut discuter un abord par voie haute, tout en sachant qu'un deuxième temps par voie rhinoseptale ou qu'un traitement complémentaire médical et/ou radiothérapeutique lui seront le plus souvent préférés.

Deux voies principales sont possibles, dépendant de la topographie et du volume tumoral :

– la voie frontoptériorale s'adresse avant tout à des adénomes invasifs (avec rupture du diaphragme sellaire) à développement suprasellaire, s'étendant dans une vallée sylvienne, envahissant ou non un sinus caverneux ;

– la voie sous-fronto-orbito-nasale (SFON), que nous préférons à la précédente, s'adresse plutôt aux adénomes à développement suprasellaire remontant vers le troisième ventricule.

Malgré la lourdeur du geste opératoire et les risques qui lui sont liés, l'exérèse reste incomplète dans 50 % à 75 % des cas, notamment lorsque l'adénome présente une extension intracaverneuse. C'est dans ce type d'intervention que la navigation interventionnelle a son intérêt, alors qu'elle en a beaucoup moins lors d'interventions par voie basse.

c) Voie transsphénoïdale en deux temps [175]

Cette stratégie a été développée pour les macroadénomes fibreux ayant une extension suprasellaire importante. Souvent lors de la première intervention par voie trans-sphénoïdale, il est possible d'enlever tout le contingent tumoral intrasellaire, mais le pôle supérieur de l'expansion suprasellaire ne redescend pas dans la selle malgré les manoeuvres de compression jugulaire.

Pour le faire descendre, il faudrait appliquer des tractions sur ce pôle supérieur. Toutefois, ces tractions comportent un risque d'aggravation visuelle, d'hémorragie sous-

arachnoïdienne, voire d'hématome hypothalamique. Il est préférable alors de laisser en place cette portion tumorale, après avoir réalisé une hémostase soigneuse.

Après cette chirurgie volontairement incomplète et décompressive, il est généralement constaté une amélioration visuelle.

Le contrôle d'imagerie 2 à 3 mois après cette chirurgie peut montrer, le plus souvent, la descente spontanée de l'expansion suprasellaire dans la selle turcique, expansion qui devient alors tout à fait accessible à un nouvel abord trans-sphénoïdal dans le but de réaliser une exérèse complète, de préserver le tissu hypophysaire sain et d'éviter ainsi une radiothérapie.

2. Les techniques opératoires utilisées dans notre service :

1- La voie transsphénoïdale : qui reste la voie d'élection utilisée chez 83.3% de nos malades opérés d'abord par la voie transgingivale pratiqué dans notre service avant l'an de 2000, avant d'être abandonnée à partir de 2001 en faveur de la voie trans nasinaire qui a connu récemment l'apport de l'endoscopie.

2- La voie intracrânienne pratiquée dans notre série dans 11.5% des cas. Essentiellement par la voie fonto-temporale classique.

3. Indications chirurgicales

Les indications chirurgicales sont modulées en fonction de deux notions fondamentales:

- les données anatomiques concernant la tumeur et ses rapports avec les structures anatomiques de voisinage ;
- les possibilités et les limites du traitement médical en fonction du caractère sécrétant ou non de l'adénome.

a) Données anatomiques

Elles ont trait à deux caractéristiques essentielles qui justifient l'analyse radiologique minutieuse préopératoire : l'adénome est-il enclos ou invasif ?

- L'adénome enclos est un adénome qui reste, même s'il est « macro », dans les limites des parois de la selle turcique et, même si le diaphragme sellaire est distendu par une expansion suprasellaire limitée, son exérèse complète est possible en respectant le tissu hypophysaire sain.

- L'adénome invasif a traversé les parois de la selle turcique ; il a perforé la dure-mère, le diaphragme sellaire, parfois le corps du sphénoïde : son exérèse complète est plus incertaine du point de vue tumoral, encore moins du point de vue hormonal s'il s'agit d'une tumeur sécrétante.

b) Possibilités et limites du traitement médical

Sauf cas exceptionnels, les traitements médicaux ne suppriment pas l'adénome, si bien que sous contrôle de leur efficacité, le traitement est institué à vie, ou au moins pour une très longue période. Cette efficacité est diversement appréciée selon les critères retenus et selon le type d'adénome : normalisation hormonale et/ou réduction tumorale [176, 177, 178].

**** Indications chirurgicales :**

- Adénome hypophysaire non fonctionnel avec signes visuels [180]

L'indication chirurgicale est absolue compte tenu de la menace visuelle et de l'absence de possibilité de traitement médical. Le choix de la voie d'abord est soumis aux conditions anatomiques.

Chez le sujet âgé, seule la voie trans-sphénoïdale est possible, l'âge n'étant pas une contre-indication à cette chirurgie. Seules une contre-indication anesthésique formelle, une opposition documentée du malade ou de sa famille dûment informée peuvent faire récuser l'intervention par voie transsphénoïdale.

- Adénome hypophysaire non sécrétant sans signe visuel

Il peut s'agir, dans ce cas, au maximum d'un « incidentalome » hypophysaire, c'est-à-dire d'une tumeur hypophysaire découverte par hasard, sans signe visuel et sans manifestation endocrinienne clinique ou biologique [59-61]. Il s'agit d'un problème auquel le neurochirurgien est confronté plus souvent depuis que le scanner ou l'IRM sont réalisés pour des raisons diverses, sans relation avec une pathologie endocrinienne. Dans ces cas, un bilan hormonal hypophysaire est recommandé de façon à authentifier une éventuelle hypersécrétion hormonale justifiant un traitement spécifique, ou un déficit hypophysaire même partiel. Un microadénome hypophysaire découvert comme un « incidentalome » ne justifie pas une chirurgie de première intention, car le risque de croissance tumorale significative est faible.

L'imagerie est contrôlée tous les ans, et l'intervention proposée en cas d'augmentation patente de l'adénome. Dans le cas de macroadénome de découverte fortuite, l'indication chirurgicale est retenue s'il existe une menace visuelle ou une insuffisance hypophysaire. Le risque visuel futur est fonction du rapport taille de l'adénome/âge du patient.

En l'absence de ces symptômes, il est possible de surveiller en prévenant le patient qu'une surveillance ophtalmologique deux fois par an est nécessaire. Chez le sujet âgé, la décision peut être difficile, car l'association avec une pathologie ophtalmologique pure est fréquente.

- Adénomes sécrétants

**** Adénome enclos**

Qu'il soit « micro » ou « macro », l'adénome hypophysaire enclos sécrétant, quel que soit le type de sécrétion, est une bonne indication d'exérèse chirurgicale par voie transsphénoïdale, car son exérèse complète et sélective est possible, et la guérison hormonale peut donc être obtenue dans un grand nombre de cas sans altérer la fonction hypophysaire. Toutefois, l'existence d'un traitement médical efficace comme dans le cas des adénomes à prolactine relativise cette indication. Il nous semble important, avant de décider un traitement de ces prolactinomes, qu'il soit médical ou chirurgical, d'expliquer aux patients l'alternative thérapeutique ; la décision finale prenant en compte les chances de guérison chirurgicales (taille et aspect de l'adénome, niveau d'hypersécrétion) et le désir du patient.

**** Adénome invasif**

Il a traversé la paroi de la selle turcique et son exérèse est de ce fait le plus souvent incomplète. En général, l'indication chirurgicale n'est que secondaire et vient de l'inefficacité partielle du traitement médical, ou de l'absence de réduction volumétrique de la tumeur. Dans ces cas, la chirurgie a pour but de réaliser une réduction tumorale souvent satisfaisante, mais s'intègre dans une stratégie thérapeutique plus complète.

****Hyperprolactinémie à imagerie normale**

En cas d'hyperprolactinémie à imagerie normale, il n'y a pas d'indication chirurgicale à retenir.

****Maladie de Cushing à imagerie normale**

En revanche, dans la maladie de Cushing, l'attitude est plus nuancée, car il s'agit d'une maladie dont la gravité est reconnue.

Plusieurs attitudes sont possibles dans cette éventualité :

- En cas de retentissement clinique modéré, on peut débuter un traitement médical et effectuer une surveillance en imagerie en espérant une meilleure visualisation de l'adénome. Cette éventualité, qui n'est pas la plus fréquente, n'est pas non plus exceptionnelle.

En cas de retentissement clinique plus important, on propose une exploration chirurgicale hypophysaire systématique, à la recherche d'un microadénome non encore visible à l'IRM.

Bien que dans ces conditions les chances de guérison soient moins bonnes, on peut espérer une guérison dans environ 60 % des cas d'après l'expérience de S. Gaillard « Hôpital Foch », ils ont pour habitude, dans ces cas d'exploration hypophysaire, de pratiquer au préalable un cathétérisme bilatéral et sélectif des sinus pétreux inférieurs avec dosage de l'ACTH. Cette technique permet d'une part d'affirmer l'origine hypophysaire du syndrome de Cushing et d'autre part, d'objectiver une latéralisation de l'hypersécrétion, afin de guider l'exploration et d'aider au choix du type d'hypophysectomie partielle.

Toutefois cette latéralisation au cathétérisme n'est corrélée aux constatations opératoires que dans 50 % à 80 % des cas en fonction des séries publiées [181].

E. suites opératoires :

1. Surveillance et réanimation postopératoires :

La surveillance postopératoire est assurée en salle de surveillance postinterventionnelle (SSPI) ou en service de réanimation pendant les 24 premières heures postopératoires, puis en salle d'hospitalisation.

Elle est orientée, hormis la surveillance standard, vers deux éléments spécifiques : **l'état neurologique** (avec notamment le dépistage précoce d'un trouble visuel ou d'un trouble de la conscience) et le dépistage précoce d'un **diabète insipide**.

La feuille de surveillance doit être tenue avec beaucoup de soin. Elle comprend, outre les éléments habituels (pression artérielle, fréquence cardiaque, température, etc.), le volume et la densité des urines mesurés toutes les trois heures, l'importance de la glycosurie (0 à +++), le volume des compensations hydriques intraveineuses ou orales, les quantités et les horaires d'injection du traitement hormonal substitutif. Le bilan hydrique est calculé toutes les 3 heures avec un rappel cumulatif toutes les 24 heures. La nécessité d'un sondage vésical est exceptionnelle. Un ionogramme sanguin est effectué le lendemain de l'intervention ou plus tôt en cas de survenue d'une polyurie faisant craindre un diabète insipide. Les mesures de l'osmolalité plasmatique et urinaire sont utiles chaque fois que le diagnostic est difficile.

La douleur postopératoire est en général peu importante, le paracétamol seul ou associé à la codéine suffit le plus souvent après titration intraveineuse de morphine dès l'arrivée en SSPI.

La morphine, par voie sous-cutanée ou orale (Séfredol® 10 mg, 4 fois par jour), est parfois nécessaire pendant les 24 premières heures. Les mèches endonasales sont retirées au 2^e jour postopératoire, leur ablation peut être douloureuse et nécessiter qu'on anticipe l'analgésie.

Le patient sort du service de neurochirurgie habituellement à j3 en l'absence de complication.

Les traitements hormonaux liés à la pathologie endocrinienne sont repris en postopératoire (cf ;C-1 : Hormonothérapie substitutive liée à la pathologie endocrinienne).

2. Complications postopératoires :

a) Complications chirurgicales :

➤ Complications vasculaires : [133]

**** Un hématome de la cavité opératoire :** Se manifeste par l'aggravation ou la survenue en postopératoire immédiat de troubles visuels : diminution de l'acuité visuelle, extension de l'amputation du champ visuel, paralysie oculomotrice ou mydriase.

Le scanner permet la visualisation de l'hématome et précède la réintervention par voie transsphénoïdale qui s'impose en urgence. Cette complication rare est surtout le fait des volumineux macroadénomes non fonctionnels fibrohémorragiques.

Dans notre série, aucun cas d'hématome de la cavité opératoire n'a été retrouvé.

**** Une épistaxis :** « d'origine muqueuse » peut être le témoin d'une plaie de la muqueuse nasale et survenir en postopératoire immédiat, à l'ablation des mèches ou de façon plus retardée jusqu'à 2 à 3 semaines. Elle n'a pas de gravité.

Plus rarement, une épistaxis peut révéler une fistule carotidocaverneuse ou un faux anévrisme. Les relations anatomiques très étroites entre carotide et selle turcique expliquent les mécanismes possibles d'atteinte de l'artère carotide lors de la chirurgie transsphénoïdale. La distance séparant ces éléments doit impérativement être évaluée en préopératoire par IRM, voire angio-IRM. Elle est habituellement de 12 mm mais peut parfois être réduite à 4 mm. Une lésion peropératoire de la carotide interne peut entraîner hémorragie, spasme, thrombose, embolie mais surtout la formation d'une fistule carotidocaverneuse ou d'un faux anévrisme de la portion intracaverneuse de la carotide interne.

Le diagnostic d'une telle complication vasculaire est toujours fait en peropératoire. L'hémostase est le plus souvent obtenue par tamponnement et comblement du sinus sphénoïdal. Dans ce cas, il est indispensable de réaliser une angiographie au décours immédiat de l'intervention à la recherche d'une fistule carotidocaverneuse dont le traitement sera endovasculaire dans presque tous les cas. Si l'angiographie est normale, il est nécessaire de réaliser une angio-IRM à distance à la recherche d'un faux anévrisme secondaire dont le traitement fait appel à une technique endovasculaire.

Dans notre série, la survenue de l'épistaxis en post opératoire reste rare : inférieure à 2% avec évolution favorable dans tous les cas, le simple méchage antérieur permettait de le stopper.

S.Kassis rapporte dans sa série de 65 patients opéré par voie TS ; 4.6% de survenue de l'épistaxis tous opérés par endoscopie (8.3% parmi les opérés par endoscopie) mais ce problème a complètement disparu après modification de la technique opératoire. [118]

➤ **Brèche du diaphragme sellaire : [133]**

Le diagnostic d'une brèche avec une fuite de liquide céphalorachidien peut être fait dès le peropératoire ou être suspecté à l'ablation des mèches, qui permet d'objectiver **la rhinorrhée** ou, plus à distance, dans les 8 à 10 jours qui suivent l'intervention (au maximum 2 à 3 semaines).

Le risque est plus important en cas de macroadénome intrasellaire et de tumeur comportant une extension suprasellaire.

La découverte peropératoire conduit à pratiquer une plastie musculoaponévrotique sellaire. La persistance d'une fuite impose la réintervention après échec des ponctions lombaires itératives ou d'un drainage lombaire pratiqués par certains.

La date de cette réintervention est variable selon les équipes. La nécessité d'une antibiothérapie pendant la phase de rhinorrhée n'est pas démontrée.

La survenue d'une pneumocéphalie sous tension est exceptionnelle mais très grave. La brèche est alors responsable d'une rhinorrhée secondaire importante avec entrée d'air, elle nécessite une reprise chirurgicale rapide. On en rapproche les collapsus ventriculaires.

La rhinorrhée post opératoire a été retrouvée chez 59 patients (14.5%), compliquée d'une méningite dans 15 cas (4%). La Série de l'hôpital Foch [133] rapporte 1% de rhinorrhée, 1.5% à 4.2% selon Étude multicentrique (Circic et al. [134]), 5% selon FX Roux [8], 3% d'après M. Messerer [116], 15.4% dans la série de S.kassis [118], et 17% d'après le travail de Duntze, J [106].

Résultats comparés de l'influence de la taille de l'adénome et le caractère corticotrope sur la survenue de le rhinorrhée en postopératoire :

	Notre série (%)	Duntze, J [106]. (%)
Macroadénome	13.4	3.25
Microadénome	10.9	3.33
Corticotrope	17.8	7.69
Non corticotrope	12.13	2.68

➤ **Aggravation visuelle [135]**

L'aggravation visuelle survient essentiellement après exérèse de macroadénomes chez les patients présentant déjà en préopératoire une atteinte visuelle sévère, et surtout lors d'une réintervention pour volumineuse récidive. Le risque est maximal dans les récidives de macroadénomes fibrohémorragiques avec une baisse d'acuité visuelle préopératoire majeure [136].

Cette aggravation visuelle est le plus souvent transitoire mais peut justifier une réintervention urgente, si le scanner postopératoire montre un hématome compressif intra- et suprasellaire. Les mécanismes de cette aggravation visuelle sont multiples : traumatisme direct des voies visuelles, dévascularisation du tractus optique, hématome postopératoire, vasospasme cérébral.

Dans la chirurgie des microadénomes, nous n'avons jamais rencontré d'aggravation visuelle postopératoire et cette complication n'est pas signalée dans la littérature. Par contre dans les cas de macroadénomes on rapporte 12 cas d'aggravation visuelle (3%).

Une aggravation des troubles visuels (dans le cas de macroadénomes à extension suprasellaire) est retrouvée dans 1 % à 10 % : selon les séries publiées [8] , avec une moyenne de 2 %. M. Messerer [116] rapporte un taux de 0% d'aggravation visuelle, et 7.9% d'après E. Jouanneau [117].

➤ **Paralysie oculomotrice :**

Elle est toujours unilatérale, atteignant le III plutôt que le VI. Elle est l'apanage des excrèses partielles des adénomes envahissant le sinus caverneux, et correspond à un oedème ou une suffusion hémorragique au sein de la portion intracaverneuse laissée en place.

Cette paralysie oculomotrice est le plus souvent régressive en quelques semaines. Et elle est retrouvée chez 8 patients de notre série (2%), 0.1% selon la Série de l'hôpital Foch [133], 0.4% à 1.9% selon Étude multicentrique (Ciric et al. [134]).

➤ **Complications infectieuses :**

**** méningite :** La survenue d'une méningite est rare après chirurgie transsphénoïdale. Elle est le plus souvent précédée d'une fuite de liquide céphalorachidien qui se révèle être la porte d'entrée de l'infection. Les germes le plus souvent retrouvés sont les staphylocoques dorés, les streptocoques et les entérobactéries.

Elle peut se révéler comme une complication précoce, mais aussi tardive de la chirurgie (maximum 2 à 3 semaines).

Elle est rencontrée dans notre série chez 31 patients (8%) dont 4% faisant suite à une rhinorrhée, La Série de l'hôpital Foch [133] rapporte 0% de méningite, 0.5% à 1.9% selon Étude multicentrique (Ciric et al. [134]), 3% d'après M. Messerer [116]. 4.6% selon S.Kassis [118],

**** sinusite :** La survenue d'une sinusite est une complication précoce, favorisée par la présence des mèches endonasales d'où le retrait rapide de celles-ci. Les germes responsables sont le plus souvent des commensaux de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL).

Dans notre série, aucun cas de sinusite n'a été rapporté. et son taux reste inférieur à 0.1% selon la série l'hôpital Foch [133].

b) Complications métaboliques :

➤ Diabète insipide neurogénique :

Le diabète insipide neurogénique (DI), complication la plus fréquente, est habituellement diagnostiquée dans les 12 à 24 heures postopératoires, mais un délai de quelques jours à semaines peut être observé. Un DI transitoire, durant 3 à 5 jours ou plus rarement plusieurs semaines, survient dans environ 15 % des cas. Un DI permanent ou une évolution triphasique sont rares, compliquant essentiellement les patients atteints de maladie de Cushing et de craniopharyngiome respectivement [182, 183].

Un déficit complet en hormone antidiurétique, avec incapacité à concentrer les urines, polyurie et tendance à la déshydratation, est plus rare qu'un DI incomplet qui traduit la perte d'au moins 75% de la sécrétion d'hormone antidiurétique. Les patients conservent alors une capacité limitée à concentrer leurs urines et peuvent retenir l'eau libre en cas de stimuli osmotiques ou hémodynamiques significatifs.

La majorité des patients atteints de DI gardent intacts leurs mécanismes de la soif.

L'osmolarité plasmatique est maintenue proche du seuil de la soif du fait d'une polydipsie. Une hypernatrémie survient si la capacité de boire est mise en défaut (coma, adipsie), sa symptomatologie varie selon la vitesse d'installation de l'hypernatrémie et son importance.

**** Diagnostic positif**

Il s'agit d'une polyurie hypotonique et inadaptée. Le diagnostic de DI est porté si les critères suivants sont associés : diurèse supérieure à 100 ml/h chez l'adulte et à 66 ml/h chez l'enfant de moins de 40 kg (ou supérieure à 1 ml/kg/h), densité urinaire inférieure à 1005 (ce qui correspond à une osmolalité inférieure à 200 mOsm/kg H₂O), natrémie supérieure à 142 mmol/l.

Aucun de ces critères n'a de valeur s'il est isolé. La densité urinaire doit être mesurée avec un densimètre dont la fiabilité est vérifiée au préalable (1 000 dans l'eau distillée). La densité urinaire est difficilement interprétable en présence d'une glycosurie, qui en augmente la valeur.

**** Diagnostic différentiel**

Il faut éliminer les autres causes de polyurie [184, 185] :

- polyuries osmotiques : la densité urinaire est supérieure à 1010. Les causes de polyuries osmotiques sont fréquentes en neurochirurgie : utilisation de substances osmotiquement actives (mannitol, produit de contraste iodé, diurétique ou hyperglycémie pouvant être aggravée par la prescription d'hydrocortisone en périopératoire). Enfin, la diminution brutale de la sécrétion somatotrope, après ablation d'un adénome somatotrope, entraîne parfois une élimination à la fois hydrique et sodée, une perte de poids, une diurèse importante de 3 à 5 l/24 h, symptomatologie à ne pas confondre avec un DI ;

- polyuries d'entraînement : la densité urinaire est basse, mais la natrémie corrigée est inférieure à 140 mmol/l. Cela correspond à l'élimination d'une charge hydrique excessive, le plus souvent iatrogène. Si l'on traite cette polyurie comme un DI, on freine alors la correction naturelle et l'on aggrave l'inflation hydrique. La mesure de la natrémie en urgence permet d'éviter cette erreur. Une courte épreuve de restriction hydrique entraîne une diminution de la diurèse ;

- surcharge hydrosodée.

**** Difficultés diagnostiques**

Les manifestations du DI peuvent être masquées par une insuffisance antéhypophysaire, mais ce risque est théorique car l'hormonothérapie périopératoire est systématique [186]. Une hypotension ou une hypovolémie stimule la capacité sécrétoire restante d'hormone antidiurétique et masque le DI, qui ne se déclenche qu'après correction de l'état hémodynamique. Le problème diagnostique posé par l'association d'un DI et d'un diabète sucré est résolu lorsque l'insulinothérapie supprime la glycosurie.

**** Traitement du diabète insipide**

Le traitement est débuté dès que les critères diagnostiques sont réunis ; son but est de maintenir l'équilibre hydrique tout en contrôlant la polyurie.

- **Traitement substitutif hormonal** : La desmopressine ou 1 désamino-8-D-arginine vasopressine (DDAVP) (Minirin®) est le traitement de choix avec une durée d'action prolongée de 12 à 18 heures autorisant une à deux prises quotidiennes. Cette forme dextrogyre possède par ailleurs des effets vasopresseurs moindres que ceux de la forme lévogyre. Il existe plusieurs voies d'administration : voie intraveineuse directe (IVD) ou éventuellement sous-cutanée (Minirin®, ampoules de 4 µg/ml), voie per os (comprimés dosés à 0,1 ou 0,2 mg). La forme nasale en spray n'est pas utilisable en raison de la voie d'abord chirurgical et de la présence des mèches nasales. La dose initiale est de 2 µg i.v. ou par voie sous-cutanée, deux fois par jour. Les posologies ultérieures sont adaptées au débit et à la densité urinaire, les besoins étant variables d'un patient à l'autre. Le relais per os est pris dès que le patient est capable de boire et en l'absence de nausées et vomissements ; la dose initiale per os est de 0,2 mg (2 comprimés à 0,1 mg) 2 fois par jour, la posologie maximale est de 0,4 mg 2 fois par jour.

Le traitement est donné pendant 3 jours et demi (soit 7 prises au total), puis on vérifie si le DI persiste ou non.

- **Équilibre hydrique** : Les pertes urinaires doivent être compensées par des apports hydriques équivalents. Si le patient est conscient, il peut exprimer sa soif et équilibrer ses pertes hydriques par la boisson. Il faut toutefois se méfier d'une polydipsie favorisée par la sécheresse des muqueuses (obstruction des voies nasales et respiration buccale) et contrôler le volume des boissons et le caractère adapté de la soif par la mesure de la natrémie.

Lorsque le patient n'a pas la sensation de soif ou ne peut l'exprimer, il faut mesurer l'osmolalité ou la natrémie de façon répétée et régler au plus juste les apports. Un défaut de recueil des urines, une erreur dans la mesure des apports peuvent entraîner un déséquilibre hydrique, surtout lorsque le DI évolue sur un mode triphasique.

Un déficit en eau résulte de l'abondance de la polyurie insuffisamment compensée par les perfusions ou les boissons.

La natrémie s'élève au-delà de 145 mmol/l et l'osmolalité au-delà de 300 mOsm/kg H₂O. Le déficit en eau est calculé selon la formule : déficit hydrique = $(140 - \text{Na corrigée})/140] \times$

$0,6 \times \text{poids}$. La compensation orale ou intraveineuse doit être progressive.

Généralement, la moitié du déficit en eau est corrigé en 24 heures par l'absorption orale d'eau pure ou par la perfusion d'un soluté hypotonique et dépourvu de sodium (glucose à 2,5 % par exemple) si la voie entérale est impossible.

Le reste du déficit est corrigé en 48 heures afin d'éviter l'apparition d'un oedème cérébral.

L'inflation hydrique devient pathologique si la natrémie est inférieure à 130 mmol/l et l'osmolalité inférieure à 270 mOsm/kg H₂O. Cette situation est fréquente, soit parce que le patient boit de façon profuse, soit parce qu'il s'agit d'un apport inadapté alors que le DI cesse ou fait place à une phase d'antidiurèse.

Une restriction hydrique s'impose avec compensation retardée de chaque tranche de 3 heures pour arriver à une normalisation en 24 heures. Il faut attendre la négativation du bilan hydrique et le passage à une hypernatrémie modérée pour reprendre un traitement hormonal substitutif (Minirin®) à condition que les urines restent abondantes et diluées.

La correction de ces déséquilibres hydriques doit être réalisée lentement sur 12 à 24 heures afin d'éviter les variations importantes de la natrémie.

Le diabète insipide a été retrouvé chez 83 patients de notre série (20.4%). Dans la littérature on trouve 15.6% selon une série de l'hôpital Foch [133] , 7.6% à 19% selon une étude multicentrique (Ciric et al. [134]). 3% selon M. Messerer [116], 4.6% d'après S.Kassis [118]

➤ **Autres complications métaboliques :**

- **Une hyponatrémie** : retardée vers j5 ou j6 peut être plus ou moins sévère (la natrémie pouvant s'abaisser jusqu'à 120 mmol/ l). Elle survient alors même qu'il n'y a pas eu de diabète insipide préalable, et qu'il n'y a pas de sécrétion inappropriée d'ADH. Le mécanisme de survenue n'est pas clair. Le traitement repose sur la restriction hydrique. La réhospitalisation du patient est parfois nécessaire en cas de vomissements incoercibles [137].

Aucun cas d'hyponatrémie sévère isolée n'a été rapporté dans notre série. Dans la littérature on trouve 3% dans la série de l'hôpital de foch. [133].

- **L'insuffisance antéhypophysaire** totale est très exceptionnelle lorsqu'il s'agit d'un microadénome, elle est un peu plus fréquente après traitement d'un macroadénome ; l'hormonothérapie substitutive définitive est alors nécessaire. Le plus souvent, il s'agit d'une insuffisance antéhypophysaire partielle ou transitoire. L'insuffisance antéhypophysaire peut apparaître précocement en postopératoire ou plus tardivement si une radiothérapie suit l'intervention.

La surveillance postopératoire de la fonction endocrinienne permet de dépister les guérisons incomplètes (exérèse incomplète ou déficit définitif) [138].

Aucun cas d'insuffisance antéhypophysaire totale n'a été rapporté dans notre série, par contre on rapporte 42 cas d'insuffisance corticotrope 10.2%. La série de l'hôpital de foch rapporte un taux inférieur à 0.5% d'insuffisance antéhypophysaire totale.

c) Autres complications rares :

➤ **Syndrome de selle turcique vide :**

Cette complication classiquement décrite est en fait très exceptionnelle. Son apparition, rare, nécessite trois conditions : une selle turcique large et ouverte en haut, une expansion suprasellaire volumineuse et des adhérences entre le diaphragme sellaire distendu et les voies visuelles. Dans ce cas et de manière progressive, après exérèse de l'adénome, le chiasma est attiré dans une selle vide, et il va se trouver coudé sur le dorsum sellae. La prévention de ce

syndrome secondaire était par le passé assurée par le soulèvement de la dure-mère du plancher de la selle en extradural, de façon à diminuer le volume de la selle turcique. Actuellement, il n'est plus pratiqué de comblement systématique de la selle.

➤ **Autres :** (exceptionnelles)

La liste des autres complications est longue. L'expérience chirurgicale en diminue grandement le type et l'incidence :

- Fractures du palais osseux.
- Fracture de la lame criblée de l'éthmoïde.
- Fracture de l'orbite.
- Mucocèle sphénoïdale.
- Anosmie par décollement abusif de la muqueuse nasale.
- Perforation du septum nasal
- Déformation nasale.

3. Mortalité opératoire :

Certaines complications ont été fatales pour 32 patients (7.8%), dont :

- 2 étaient des microadénomes et 19 des adénomes géants (Grade D et E).
- 16 adénomes non fonctionnels, 7 adénomes à PRL et 6 à GH.
- 23 opérés par voie TS, 6 par voie haute, et 3 par voie TS suivie d'une craniotomie.
- 16 ont présenté un coma post opératoire et 7 ont présenté une méningite et 5 décès suites à des troubles hydroélectrolytiques.

Dans la littérature on trouve ; un taux entre 0 et 1.7% d'après F.X.Roux, 0.2% dans la série de l'hôpital de Foch, entre 0.2% et 1.2% d'après une étude multicentrique (Ciric et al. [134]), entre 0 et 1% selon Gaillard S [139], 0% chez S. Kassis.

4. Imagerie post opératoire :

La TDM ou l'IRM post opératoire peut mettre en évidence les modifications post opératoire de la région sellaire et des structures empreintées par l'abord TS, certaines complications ainsi que la qualité de l'exérèse.

a- Modifications post opératoire de la région sellaire et des structures empreintées par l'abord TS :

- Des lacunes osseuses sur la paroi inférieure du sphénoïde.
- Epaissement réactionnel de la muqueuse du sinus sphénoïdal.
- Augmentation de la densité du sinus sphénoïdal due a son remplissage en fin d'intervention par du muscle et du surgicel.
- Le contenu de la selle turcique qui est variable selon la nature de l'acte opératoire.

b- Complications révélées par la TDM ou l'IRM post opératoire :

- Un saignement important du foyer opératoire.
- Déplacements des fragments osseux.
- Excès de remplissage de la cavité résiduelle qui peut comprimer les voies optiques.

c- Qualité de l'exérèse :

Peut être gêné par la présence du matériel étranger dans la cavité sellaire. Mais en général, le tissu tumoral se rehausse après injection de produit de contraste.

Dans notre série, la TDM post opératoire a été réalisée chez 136 patients, l'exérèse était totale chez 95 patients (69.8%), alors qu'un résidu tumoral est observé chez 41 patients (30.2%).

M. Messerer rapporte un taux d'exérèse totale de 76%, 75% d'après N. Moussa Baldé et Brassier G, 64.8% pour Mortini et al. (2005), 65.5 % pour Jouanneau et al. (2009).

Dans ces dernières séries, les malades sont tous opérés par voie TS.

La voie TS a permis une exérèse totale chez 69.8% de nos malades abordés par cette voie, S.Kassis rapporte le même pourcentage dans son article [118], alors que ce pourcentage passe à 86.1% quand la voie TS est couplée à l'endoscopie (selon le même article).

Dans une récente revue combinant les résultats de 50 études concernant les prolactinomes, le taux de succès était de 75 % dans les microadénomes et de 33 % seulement dans les macroadénomes [140]. Dans notre étude ; ce taux est de 80% pour les microadénomes, 63% pour les macroadénomes

5. Traitements adjuvants :

a) Traitement médicale

➤ *Traitement médical des prolactinomes :*

Le traitement médical repose sur les agonistes dopaminergiques capables de stimuler le récepteur D2, couplé à une cascade inhibitrice dans la cellule lactotrope. Trois molécules sont utilisées : la bromocriptine, la cabergoline (DostinexW), la quinagolide (NorprolacW). Les deux premières sont des dérivés de l'ergot de seigle. Leurs effets ne sont pas limités aux récepteurs D2, ils interagissent également de manière variable avec les récepteurs de la noradrénaline et de la sérotonine ce qui explique une partie de leurs effets secondaires.

La quinagolide n'est pas un dérivé de l'ergot de seigle et se fixe de manière plus spécifique aux récepteurs dopaminergiques que la bromocriptine.

Les agonistes dopaminergiques sont des inhibiteurs puissants de la sécrétion de prolactine par l'intermédiaire d'une inhibition de la production d'AMPc intracellulaire. Ils sont également capables de réduire la taille des prolactinomes en agissant sur le volume cellulaire et en provoquant une fibrose et une nécrose cellulaire [145]. Leur effet antitumoral est souvent spectaculaire.

Quelles sont les différences entre ces 3 molécules ?

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 [146] ; 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, 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 cp à 2,5 mg en 2 prises, posologie maximum 7,5–15 mg).

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 [147]. La posologie habituelle varie entre 0,5 mg/semaine à 3 mg/semaine et là encore il faut l'atteindre progressivement avec une prise le soir au coucher ou après le repas. Récemment, la sécurité de ce traitement a été remise en question après la description de valvulopathies cardiaques chez les patients parkinsoniens traités à fortes doses par lisuride (ArolacW DoperGINEW), essentiellement, mais aussi cabergoline [148,149]. Ces atteintes cardiaques ressemblent à ce que l'on peut observer au cours des hypersécrétions de sérotonine et c'est le manque de spécificité de la cabergoline capable d'interagir non seulement avec les récepteurs D2 mais aussi avec les récepteurs sérotoninergiques qui serait en cause.

Toutefois, le traitement des prolactinomes est très différent puisqu'il ne nécessite que des posologies faibles, moins de 10 % des doses nécessaires pour contrôler une maladie de

Parkinson, mais la durée de traitement peut être très prolongée.

Des études rétrospectives se sont multipliées à ce sujet après ce « coup de tonnerre » [150]. Pour l'instant les résultats sont rassurants, la cabergoline demeure le premier traitement médical des prolactinomes. Mais, un contrôle cardiaque par échographie est maintenant conseillé au cours de ce traitement.

La quinagolide est un traitement moins utilisé pourtant il est bien toléré avec une prise par jour (75 à 150 mg/j, le soir au coucher) et il est plus efficace que la bromocriptine [146]. 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).

➤ ***Traitement médical de l'acromégalie : agonistes de la somatostatine*** [151]

Le traitement médical de l'acromégalie repose sur des analogues de synthèse de la somatostatine, hormone hypothalamique et pancréatique qui inhibe la sécrétion de nombreux tissus neuroendocrines. Il peut, bien sûr, être instauré en première intention et semble particulièrement intéressant :

– pendant les quelques mois (3 à 6 mois) qui précèdent l'exérèse chirurgicale de l'adénome ; ceci permet d'obtenir une désinfiltration des muqueuses et de faciliter le geste opératoire ; but est alors de diminuer voire de normaliser la sécrétion de GH en attendant l'effet de l'irradiation ;

– en cas de contre-indication à la chirurgie et à la radiothérapie. Deux produits dont l'efficacité est identique sont utilisés :

– l'octréotide (Sandostatinet) nécessite trois injections quotidiennes de 150 à 600 µg par jour (maximum 1500 µg par jour) du fait de sa demi-vie qui est de l'ordre de 90 à 110 minutes, après injection souscutanée. Il existe heureusement une forme retard qui permet de limiter le traitement à une seule injection intramusculaire par mois : il s'agit de l'octréotide LP (Sandostatine LPt 10, 20 ou 30 mg). Une fois normalisés les taux d'hormone de croissance (< 1µg/L) et d'IGF-1, il est possible de passer à une dose inférieure de 10 mg ;

– le lanréotide LP (Somatuline LPt 30 mg) est administré tous les 10 à 14 jours par voie intramusculaire, en fonction de la réponse appréciée sur les taux de GH et d'IGF-1.

Ils permettent d'obtenir :

– dans 80 à 90 % des cas, une amélioration clinique (infiltration des tissus sous-cutanés et des muqueuses, céphalées, etc) ;

– chez 50 % des patients, une normalisation de l'IGF-1 et de la GH (< 2 ng/mL). L'effet du traitement médical sur le volume tumoral reste habituellement très modeste et ne concerne que 25 à 50 % des cas.

Il faut noter que des résultats intéressants semblent avoir été obtenus avec la quinagolide et la cabergoline (normalisation de l'IGF-1 dans 30 à 50 % des cas). La bromocriptine n'a quant à elle qu'un effet très limité [16].

Les principaux effets secondaires de ces produits sont essentiellement marqués par des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs et ballonnements abdominaux, lithiase biliaire (10 à 55 % des patients), douleur au point d'injection.

➤ ***Traitement médical des adénomes corticotropes [152, 153, 154]***

Les médicaments anticortisoliques sont proposés en première intention, en préparation médicale à la chirurgie lorsque le retentissement de l'hypercorticisme est sévère, ou chez les patients ne présentant pas d'adénome hypophysaire visible à l'IRM. Ils sont indiqués également en cas de contre-indication de la chirurgie, d'échec immédiat de celle-ci ou de récurrence. Dans la mesure où ils peuvent entraîner une insuffisance surrénalienne, il est fréquemment nécessaire d'y associer un traitement substitutif adapté.

Le produit le plus utilisé est l'op'DDD (Mitotanet). Celui-ci entraîne l'inhibition de la synthèse stéroïdienne, mais a également une action cytotoxique mitochondriale qui conduit à une véritable surrénalectomie chimique. Le contrôle chimique de l'hypercorticisme est effectif chez à peu près 80 % des patients, au bout de 6 à 8 mois de traitement. Mais quelques mois à quelques années après l'arrêt de celui-ci, 50 % d'entre eux rechuteront. Le Mitotanet

peut être responsable de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), d'une somnolence, de troubles de l'équilibre.

Les autres anticortisoliques disponibles sont :

– l'aminoglutéthimide (Orimétènet) : elle bloque aussi la synthèse stéroïdienne, et peut avoir une action en 24 à 48 heures. Elle peut donc être très utile à court terme chez des patients présentant un hypercorticisme sévère. En revanche, sa toxicité neurologique (vertiges, somnolence) en limite souvent l'usage au long court ;

– la métopirone inhibe la 11 b-hydroxylase (responsable de la transformation du composé S en cortisol). Elle agit plus rapidement que l'Orimétènet, en quelques heures. Son efficacité à long terme est souvent limitée par la réponse de l'ACTH à la baisse du cortisol ;

– le kétoconazole (Nizoral) agit plus lentement, en 1 semaine. La posologie varie habituellement entre 400 et 1000 mg/24 h. Son action sur la stéroïdogénèse surrénalienne permet de contrôler l'hypercorticisme chez environ 80 % des patients pendant plusieurs années. Il a une meilleure tolérance que l'op'DDD en ce qui concerne les troubles digestifs, mais présente un risque d'hépatite nécessitant une surveillance biologique régulière.

➤ ***Traitement médical des adénomes thyroïotropes [151]***

Le traitement des adénomes thyroïotropes est avant tout chirurgical. Les agonistes de la somatostatine sont donc actuellement proposés en préparation à la chirurgie ou en cas d'échec de celle-ci. Ils ont fait la preuve de leur efficacité dans ce type d'adénome : ainsi,

dans 70 % des cas, on obtient une normalisation de la TSH et des hormones thyroïdiennes, alors qu'une diminution de ces hormones est retrouvée dans 90 % des cas ; enfin, le traitement médical peut entraîner une réduction du volume de l'adénome chez 30 % des patients.

➤ ***Traitement médical des adénomes NF et gonadotropes [155]***

Les agonistes dopaminergiques (bromocriptine, quinagolide, cabergoline) ont une efficacité limitée, de l'ordre de 20 %. Ils ne sont donc que rarement utilisés en première intention, mais essentiellement en deuxième intention chez des patients non guéris par la chirurgie.

Les analogues de la somatostatine (octréotide, lanréotide) sont moins efficaces encore, mais sont parfois proposés en cas d'échec de la chirurgie ou de récurrence tumorale.

b) Radiothérapie externe classique :

Les premières radiothérapies, qui ont permis de valider leurs indications, ont utilisé des techniques dites « conventionnelles » ou « classiques ». Ils ont obtenu, tous cas confondus, des taux très élevés de contrôle local et de survie sans récurrence, 80 à 95 % à dix ans et 70 à 90 % à 20 ans, même s'il est possible que les indications initialement systématiques de radiothérapie postopératoire aient contribué à majorer ces résultats. Le taux de contrôle est élevé dans l'hypersécrétion d'ACTH, en moyenne 74 % pour un suivi médian de huit ans [143]. Il est moins fréquemment obtenu dans l'hypersécrétion de GH, 40 à 70 % à cinq et dix ans [144] ; et moins bien connu pour les hyperprolactinémies, qui sont des indications plus rares de radiothérapie.

Il faut surtout tenir compte d'une cinétique moyenne de décroissance lente, et donc d'une action thérapeutique non immédiate. Dans bon nombre d'études, les indications d'irradiation ont été différentes ou n'ont pas été détaillées, il est donc difficile d'établir le bénéfice relatif des différentes attitudes thérapeutiques, d'autant que les critères d'évaluation tant radiologiques que biologiques, ne sont pas homogènes.

La remise en cause de certaines indications s'est accentuée avec le constat d'une toxicité tardive non négligeable. La plus fréquente est le déficit hypophysaire, avec une incidence de 20 à 90 %, liée à la durée du suivi [142]. Le risque est parfois déjà élevé avant l'irradiation, selon la taille, la localisation et la durée de compression tumorale, et bien-sûr après chirurgie, selon ces mêmes critères et selon l'expertise chirurgicale. Des effets

secondaires tardifs graves ont également été recensés, comme les neuropathies optiques (1–2 % à 15 ans), les nécroses cérébrales (1–2 %), les accidents vasculaires cérébraux (4 % à cinq ans, 21 % à 20 ans), les déficits cognitifs, moins clairs, et les tumeurs radio-induites (2 % à 10 ans et 2,4 % à 20 ans) [142]. Dans cette toxicité grave, la technique et le type de faisceau (télécobalt) pouvaient être incriminés, en particulier l'utilisation de deux faisceaux latéraux. Il faut en fait certainement retenir une conjonction d'éléments accroissant ce risque de lésions tardives : le faible nombre de faisceaux, l'importance des marges autour de la tumeur parfois mal délimitée et souvent irrégulière, l'étude dosimétrique en deux dimensions.

C'est de ce concept peu satisfaisant de moindre adaptation aux contraintes, tant concernant la couverture du volume tumoral que la protection des organes à risque, qu'est née la technique conformationnelle. Elle utilise une planification tridimensionnelle, permettant de considérer des volumes de forme complexe, auxquels vont pouvoir se conformer les isodoses de traitement. Un autre progrès essentiel dans la définition des volumes cibles est apporté par l'intégration de logiciels de fusion d'images. Enfin, la possibilité de modulation d'intensité, peut s'ajouter et permettre de perfectionner encore la conformité et de diminuer la dose au cerveau. Il existe très peu de séries, il n'est pas évident qu'elle apporte un bénéfice supplémentaire sur le plan thérapeutique.

31 de nos patients opérés ont bénéficiés d'un traitement radiothérapeutique adjuvant en post opératoire, d'autant plus que l'exérèse chirurgicale n'a pas été toujours totale. [141]

c) Radiochirurgie :

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

posent pas les problèmes de repopulation ni d'hypoxie. Outre la mort cellulaire directe, la fibrose vasculaire pourrait être un mécanisme d'action, tout comme dans les malformations vasculaires. De plus, la chute très rapide en deux millimètres de la dose en périphérie du volume-cible permet une meilleure épargne des tissus environnants.

La dose marginale est habituellement de 20 à 30 Gy pour les adénomes sécrétants fonctionnels, et de 13–16 Gy pour les adénomes non fonctionnels.

Dans les séries de radiochirurgie des adénomes non fonctionnels, il a été rapporté des taux de contrôle local moyens de 93 à 95 %, avec pour certaines, un suivi de cinq à six ans [156–157].

Une diminution du volume tumoral est observée dans 50 à 60 % des cas, une stabilisation dans environ 30 %. Pour les adénomes sécrétants, le taux de contrôle tumoral est évalué à 90 à 93 %.

Les taux les plus élevés concernent les adénomes corticotropes. Ceux-ci ont aussi les taux de rémissions biologiques les plus élevés, en moyenne 50 % [158–159]. Pour d'autres, le volume tumoral est déterminant [160,159]. Les adénomes corticotropes ont aussi en moyenne la cinétique de décroissance hormonale la plus rapide six à 36 mois. La réponse est très variable pour les adénomes à GH, souvent en raison des critères différents pour définir la rémission. Elle est en moyenne plus décevante 35 % [161–162].

Les quelques études qui ont concerné les prolactinomes donnent des taux variables, 25 à 30 % en moyenne [163–164]. Les résultats dépendraient de la dose prescrite, au moins 30 Gy, et permettraient une plus grande sensibilité aux dopaminergiques [163].

Les résultats de la radiochirurgie semblent comparables à ceux de la radiothérapie fractionnée sous réserve que l'on puisse comparer des études très différentes. Les séries de radiochirurgie ont généralement des effectifs plus faibles, concernent des tumeurs de taille inférieure, et n'ont pas toujours utilisé les mêmes critères d'évaluation.

L'élément limitant de la radiochirurgie réside surtout dans sa toxicité neurologique potentielle supérieure, en particulier vis-à-vis des voies visuelles, même si le risque dans les

séries récentes paraît effectivement plus bas, inférieur à 10 %. Certaines séries justifient leurs taux élevés par la pratique de réirradiations [159,165].

Enfin, les autres risques ne sont pas encore complètement appréciés, mais des cas de nécrose cérébrale, d'accidents vasculaires cérébraux et de secondes tumeurs sont déjà décrits [156,166].

4 de nos patients opérés au service ont bénéficiés d'un complément de traitement par radiochirurgie gamma kniffe à la fondation HASSAN II.

Chez 3 patients, il s'agissait d'un macroadénome grade D opéré par voie TS et chez qui le contrôle radiologique post opératoire a mis en évidence un résidu tumoral qui a été traité par radiochirurgie.

Chez le 4^{ème} patient, c'était un macroprolactinome Grade E opéré également par voie TS avec une récurrence après 6 mois de recul.

X. Résultats et évolution :

A. Résultats du traitement chirurgical :

Les adénomes hypophysaires sont parmi les pathologies qui nécessitent une surveillance régulière et à long terme sur les plans clinique, biologique et radiologique, pour dépister précocement toute complication ou une éventuelle récurrence tumorale. Malheureusement ceci n'a pas été possible pour beaucoup de nos malades pour plusieurs raisons dus surtout à l'ignorance par les patients de l'importance de suivi à long terme mais surtout aux difficultés socio-économiques.

Ainsi, on note pour notre série 82 patients qui ont été perdu de vue complètement, et 54 patients ont consulté durant la première année en post opératoire. On note également que la plupart des patients rapportent des difficultés à réaliser régulièrement les bilans biologiques et radiologiques. Ceci entraîne une difficulté d'apprécier avec certitude l'évolution à long terme de nos malades sur tous les plans (clinique, biologique, et radiologique).

1. Evolution endocrinienne en fonction du type d'adénome :

a) Adénomes à prolactines :

➤ Critères de guérison après la chirurgie :

Sur le plan clinique : la guérison est appréciée chez la femme par la disparition de la galactorrhée et la reprise du cycle menstruel avec des menstruations. Chez l'homme elle est appréciée par la régression de la gynécomastie avec la réapparition de la libido et la disparition de la galactorrhée. L'évolution concerne aussi la régression des signes tumoraux.

Sur le plan biologique : la guérison est appréciée par la normalisation ou la nette diminution des taux des prolactines dans le sang.

Sur le plan radiologique : la guérison est appréciée par l'involution tumorale.

➤ Evolution de nos malades :

Parmi 114 malades opérés pour un prolactinomes. 7 malades ont décédé en post opératoire, 27 sont perdus de vue, et 80 malades sont revus et suivis en consultation externe dont 24 ne sont pas revus après 3ans.

Sur ces 80 malades revus, 51 ont été considérés comme guéris soit 63.8% des revus, dont 36 malades (45%) ayant un recul qui dépasse 5ans.

En revanche, 27 malades ont gardés la même symptomatologie (33.75%), dont 20 sont revus après 5ans de recul, et 2 malades rapporte une aggravation de la galactorrhée (2.5%).

Le dosage hormonal (fait chez 53 patients) a mis en évidence une prolactinémie élevée chez 4 malades (7.54%) et un déficit corticotrope chez 2 malades, le bilan était normal chez 47 patients (88.7%).

Dans la littérature on trouve :

61.6 % de guérison selon Gaillard S [139], dont les résultats sont les suivants :

- 90 % de guérison (prolactinémie inférieure à 10 ng/ml) dans les microadénomes avec une prolactinémie préopératoire inférieure à 100 ng/ml ;

- 75 % à 85 % de guérison dans les microadénomes ou macroadénomes intrasellaires enclos présentant une prolactinémie inférieure à 200 ng/ml ;

- 29 % à 40 % de guérison dans les macroadénomes expansifs dont les possibilités d'exérèse totale sont fonction de l'importance et de la multiplicité des expansions suprasellaires, et du caractère invasif de la tumeur au niveau de la méninge et du sinus caverneux.

50% selon N. Rekik. Dans sa série de 131 cas d'adénome hypophysaire dont 51.8% des prolactinomes.

61% selon Roux FX [10], avec 75% chez les femmes et 46.6% chez les hommes, cette fréquence de normalisation chez l'homme est proche de 100% en cas de microadénome, 3% pour les adénomes enclos, et 5% pour les macroadénomes.

b) Adénomes somatotropes :

➤ Critères de guérison après la chirurgie :

- Régression des signes dysmorphique.
- Un taux de GH inférieur à 5ng/ml avec normalisation des tests dynamiques.
- Involution tumorale sur l'imagerie de control.

➤ Evolution de nos malades :

Parmi 61 malades opérés pour un adénome à GH. 6 malades ont décédé en post opératoire, 20 sont perdus de vue, et 35 malades (57.4%) sont revus et suivis en consultation externe dont 9 ont disparus après 3ans.

Sur ces 35 malades revus, 19 sont améliorés cliniquement soit 54.3 % des revus, dont 16 malades (45.7%) ayant un recul qui dépasse 5ans.

Par contre, 7 malades ont gardés la même symptomatologie (20%) dont 3 sont revus après 5ans de recul, et 9 malades rapporte une aggravation du syndrome dysmorphique (25.7%).

Le dosage hormonal a mis en évidence un taux élevé de GH chez 3 malades (8.6%) et un déficit corticotrope chez 3 malades avec un déficit en FSH/LH chez un seul patient, le bilan était normal chez 22 patients (75.8%).

Dans la littérature on trouve :

- S. Gaillard dans son article « Aspects neurochirurgicaux des adénomes hypophysaires » [139], rapporte que les résultats de la chirurgie des adénomes somatotropes sont plus difficiles à analyser car les catégories utilisées, et surtout les critères de guérison, ont évolué et se sont affinés. Avec un critère de guérison postopératoire ayant un taux de GH inférieur à 5 ng/ml, la guérison est obtenue dans 70 % des cas. Avec des critères plus stricts, ceux qu'il faut utiliser actuellement, à savoir un taux de GH sanguin inférieur à 2 ng/ml, voire à 1 ng/ml, une igF1 normale, une réponse normale de la GH sous hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), l'analyse de la littérature fait apparaître que les microadénomes sont guéris dans 51,7 % des cas quand le taux de GH est inférieur à 20 ng/ml. Les résultats sont très dépendants de la taille de l'adénome et du taux de GH préopératoire :

- < 10 mm : 86 % de guérison ;
- > 15 mm : 32 % de guérison ;
- < 10 ng/ml : 85 % de guérison ;
- > 75 ng/ml : 6 % de guérison.

- Globalement, les résultats thérapeutiques sont de l'ordre de 40 % à 50 % de guérison d'après F.X.Roux [10].

- Pour N. Rekik le taux de rémission après la chirurgie des adénomes somatotrope est de 29.4%.

c) Adénomes corticotropes :

➤ **Critères de guérison après la chirurgie :**

- Cliniquement : la résolution des signes et des symptômes de l'hypercortisolémie.
- Diminution de taux de cortisol en post-op voire un déficit corticotrope
- Involution tumorale sur le plan radiologique

➤ **Evolution de nos malades :**

Parmi 71 malades opérés pour un adénome à GH. 1 malade a décédé en post opératoire, 34 sont perdus de vue, et 36 malades (50.7%) sont revus et suivis en consultation externe dont 10 ont disparus après 3ans.

Sur ces 36 malades revus, 22 sont améliorés cliniquement soit 61.2 % des revus, dont 16 malades (44.4%) ayant un recul qui dépasse 5ans.

7 malades ont gardés la même symptomatologie (19.4%) dont 3 sont revus après 5ans de recul, et 7 malades rapporte une aggravation clinique.

Le dosage hormonal a mis en évidence un taux élevé de cortisol chez 5 malades (15.2%) et le bilan hormonal était normal chez 28 patients (84.8%).

Dans la littérature on trouve :

Les résultats globaux font état d'un pourcentage de rémission immédiate de l'hypercorticisme de 70 % à 80 %.

- Selon l'étude de S. Gaillard le taux global de rémission immédiate est de 80,4 %, avec 85,2 % de rémission lorsqu'il existe un microadénome visible à l'IRM ; et de 57,9 % lorsque l'IRM ne visualise pas d'image d'adénome. [139].

- 70 % à 75 % de guérison à 10 ans selon *Roux FX* [10]

d) Adénomes mixtes :

Dans notre série, on a opéré 29 adénomes mixtes, 2 patients ont décédé en post opératoire, 8 patients sont perdus de vue, et 19 sont suivis en consultation externe dont 17 sont suivis après 5 ans de recul.

Sur ces 19 malades revus, 7 sont améliorés cliniquement soit 36.8 % des revus, dont 5 malades (26.3%) ayant un recul qui dépasse 5ans.

4 malades ont gardés la même symptomatologie (21%) tous revus après 5ans de recul, et 8 malades rapporte une aggravation clinique (42%).

Sur le plan biologique, 9 patients avaient un bilan normal, 1 patient a gardé un taux élevé de prolactinémie et 2 patients ont présenté un déficit corticotrope après 5 ans de recul.

e) Adénomes non fonctionnels :

➤ **Critères de guérison après la chirurgie :**

- Amélioration de la fonction visuelle.
- Disparition des signes d'HTIC.
- Amélioration du déficit antéhypophysaire clinique et biologique.

➤ **Evolution de nos malades :**

128 patients opérés pour un adénome non fonctionnel dans notre série, 16 ont décédé en post opératoire, 30 patients perdus de vue, et 82 sont suivis à long terme en consultation externe dont 57 ans possèdent un recul au delà de 5 ans.

Sur le plan endocrinien, on note 31 cas d'amélioration du déficit hormonal (37.9%), 46 cas ont resté stationnaires (56%) et 5 cas ont aggravé leur déficit (6.1%).

Sur le plan biologique, 37 patients avaient un bilan hormonal normal, on note 2 cas de déficit en prolactine, 4 cas de déficit corticotrope et 1 cas de déficit en FSH.

D'après F.X.Roux ; une amélioration du déficit antéhypophysaire est obtenue dans un pourcentage variable de patients 15 à 50 % [10].

F. Somers rapporte un taux globale d'amélioration significative des déficits hormonaux de 31% reparti comme suit : de 43% à 65% de déficit gonadotrope, 23% pour le déficit thyroïdienne, en cas de trouble visuelle associés, et des taux de réduction significative des déficits gonadotrope de 59% à 28%, thyroïdienne de 38%, et corticotrope de 35% à 16% dans le groupe sans altération visuelle.

2. Evolution de la fonction visuelle :

L'un des avantages majeurs de la chirurgie est d'apporter une décompression rapide des voies visuelles, éventualité fréquente dans les adénomes non fonctionnels. Les résultats postopératoires sont souvent bons. Dans notre série, nous rapportons :

- 147 cas d'amélioration de l'acuité visuelle, **soit 61.5%** dont 97 patients (40.6%) avec un recul supérieur à 5ans.
- 76 cas ont resté inchangés sur le plan visuel **soit 31.8%** dont 55 (23%) sont revus après 5 ans de recul.
- 16 cas d'aggravation de l'acuité visuelle **soit 6.7%** dont 13 (5.4%) sont revus après 5 ans de recul.

E. Jouanneau rapporte dans sa série de 181 cas [117] :

- 97% des cas de régression des troubles visuels avec récupération complète chez 39 % des patients.
- 15% de non amélioration.
- 7% d'aggravation.

S. Gaillard rapporte [139] :

- amélioration visuelle : 80 % ;
- pas de changement : 13,8 % ;
- aggravation visuelle : 6,2 %.

S. kassis [118] rapporte dans sa série de microchirurgie par voie TS des adénomes hypophysaires (22 cas) :

- 91% d'amélioration avec 41% de normalisation
- 4.5% de cas stationnaires
- 4.5 % d'aggravation

F. Somers rapporte une amélioration de l'acuité visuelle de 42% à 63%.

3. Evolution radiologique et récidives :

La surveillance radiologique à long terme de nos malades – qui n'a été possible que chez 203 patients- a permis de révéler une exérèse complète chez 116 patients (57.2%) alors que 87 cas ont présenté un **résidu tumorale (42.8%)** dont 69 cas de **récidive tumorale (17%)** ayant nécessité une réhospitalisation pour prise en charge thérapeutique, 61 cas parmi eux ayant récidivé une seule fois (15%) et 8 patients ayant récidivé 2 fois (2%).

Le délai moyen de récidive qu'elle soit biologique ou tumorale était de 43.5 mois.

N. Moussa Baldé [11] trouve un taux de résidu tumoral sur l'IRM post opératoire dans 25% des cas, avec 12% de récidive, et une progression du volume tumoral résiduel post-opératoire dans 10 %.

Son délai moyen de récidive était de 98 mois.

On remarque aussi dans notre série que les résidus tumoraux étaient observés plus fréquemment chez les patients dont le grade radiologique était plus évolué : 59% pour le Grade C, 80% pour le grade D, et 81% pour le grade E. De même 72.5% des cas de récidive sont observé dans ces 3 grades radiologiques. Ceci rejoint les données de N. Moussa Baldé. [11]

Brassier G [189] rapporte 75% des cas d'exérèse complète, et 25% des cas d'exérèse incomplète, avec 11.5 % des récidives.

Le taux de récidive parmi les adénomes de grade évolué selon Brassier G est de 25% contre 16.25% dans notre série.

La comparaison des taux de récidence en fonction du type d'adénome avec les données de la littérature est illustrée dans le tableau suivant :

Type d'adénome	Notre série	F.X.Roux	S. Gaillard
Non fonctionnel	23 (16.6%)	20%	-
Prolactinomes	18 (12.9)	20%	15% à 25%
Somatotrope	4 (7.6%)	50%	14%
Corticotropes	8 (11%)	25%	11.5% *
Mixte	7 (23.3%)	-	-

XI. CONCLUSION

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs relativement rares qui nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire (endocrinologues, radiologues, neurochirurgiens, etc.).

La physiopathologie des adénomes hypophysaires reste encore mystérieuse malgré les connaissances récentes, en particulier sur l'implication du gène AIP dans les adénomes hypophysaires familiaux. Les futures études auront donc pour objectif de clarifier ces mécanismes physiopathologiques pour espérer améliorer davantage l'arsenal thérapeutique disponible.

Les études dévolues à la pathogénie constituent aujourd'hui le socle indispensable sur lequel doit reposer le domaine médical afin d'être en mesure d'expliquer les expressions cliniques et biologiques auxquelles il est depuis toujours confronté. Car cette démarche est indispensable à la mise en place d'une thérapeutique pertinente, voire d'une démarche inscrite dans la prévention.

Excepté pour l'adénome à prolactine, la chirurgie reste le plus souvent le traitement de choix en première intention des adénomes hypophysaires (maladie de Cushing, acromégalie, non sécrétants, TSH, etc.). Le développement des techniques endoscopiques a permis d'améliorer la morbidité rhinoseptale de la voie d'abord trans-sphénoïdale et le confort des patients.

L'endoscopie a également amélioré la qualité d'exérèse de certaines expansions extrasellaires de l'adénome.

La radiochirurgie et la radiothérapie conventionnelle conservent une place dans l'arsenal thérapeutique des adénomes hypophysaires.

La radiochirurgie autorise la précision maximale et donne des taux de contrôle local élevés, la dose élevée permettrait un délai d'action plus court sur les adénomes hypersécrétants et la chute très rapide de la dose en périphérie tumorale pourrait potentiellement mieux préserver l'hypophyse saine.

Malgré le diagnostic tardif et la fréquence élevée des adénomes de grade évolué, nous avons pu obtenir des résultats honorables rejoignant les résultats retrouvés dans la littérature et ceci grâce aux efforts multidisciplinaires engendrés dans leur prise en charge. Mais il nous semble nécessaire le développement de la chirurgie endoscopique pour la chirurgie hypophysaire qui devient de plus en plus la technique de référence pour la chirurgie hypophysaire.

RESUME

Ce travail représente l'étude rétrospective de 452 cas d'adénomes hypophysaires colligés dans le service de Neurochirurgie de l'hôpital des spécialités de rabat entre 1983 et 2011.

Notre étude montre un retard de diagnostic avec un délai de 24 mois en moyen, d'où une fréquence élevée des signes cliniques tel que l'hypertension intracrânienne (24.6%), le déficit neuro-ophtalmologique (9.5%), ainsi que le déficit hormonal (21.7%). Avec 11.5% de nos patients admis en cécité totale, et 28.5% admis avec une acuité visuelle très altérée.

Les résultats radiologiques trouvent : microadénomes (10.6%), adénomes intrasellaires (12.6%), macroadénomes grade A (7%), grade B (7.5%), grade C (20%), grade D (12%), grade E (30.3%).

La répartition selon le type de sécrétion trouve : 31% des prolactinomes, 30.5% des adénomes non fonctionnels, 16% des adénomes corticotropes, 14.6% des adénomes somatotropes, 6.6% des adénomes à sécrétion plurihormonale, et moins de 1% des adénomes thyrotropes et gonadotropes.

60 % de nos patients étaient traités chirurgicalement. Par voie transsphénoïdale dans 83.3% des cas, par voie endocranienne dans 11.5% des cas. L'abord transsphénoïdal suivi d'une craniotomie a été préconisé dans 5.2% des cas.

L'exérèse chirurgicale a été complète dans 61% des cas, subtotale dans 26% des cas, et partielle dans 10% des cas.

Les complications post opératoire immédiate ont été observées dans 32.7% des cas avec : 10.8% de rhinorrhée, 6.4% de coma post opératoire, 8% de méningite, et 1.5 % de déficit neurologique, avec une mortalité post opératoire globale de 7.8% (14% dans les adénomes géants).

Le recul varie de 6 mois à 28 ans, et montre une amélioration ophtalmologique dans 61% des cas, (33.5% en cas d'acuité visuelle très altérée). Par ailleurs, une amélioration de la fonction endocrine a été notée dans environ 80% des cas de déficit hormonal, et environ 60% des cas d'hypersécrétion hormonale.

Abstract

This work represents a retrospective study of 452 cases of pituitary adenomas followed up in the department of Neurosurgery hospital des specialties between 1983 and 2011.

Our study shows a delayed diagnosis with a delay of 24 months in average, where a high frequency of clinical signs such as intracranial hypertension (24.6%), neuro-ophthalmologic deficits (9.5%), and the hormonal abnormalities (21.7%). With 11.5% of patients admitted with total blindness, and 28.5% admitted with a highly altered visual acuity.

The radiological findings are: microadenomas (10.6%), intrasellar adenomas (12.6%), grade A macroadenomas (7%), grade B (7.5%), grade C (20%), grade D (12%), grade E (30.3%).

The breakdown by type of secretion is 31% prolactinomas, 30.5% non-functional adenomas, 16% corticotrophic adenomas, 14.6% somatotrophic adenomas, 6.6% plurihormonal secreting adenomas and 1% thyroid stimulating and gonadotropes.

60% of our patients were treated surgically. By transsphenoidal in 83.3% of cases, by endocranial in 11.5% of cases. Transsphenoidal followed by a endocranial was recommended in 5.2% of cases.

Surgical excision was complete in 61% of cases, subtotal in 26% of cases and partial in 10% of cases.

Immediate postoperative complications were observed in 32.7% of cases: 10.8% rhinorrhea, 6.4% postoperative coma, 8% meningitis and 1.5% neurological deficit with a postoperative mortality of 7.8% overall (14 % in giant adenomas).

The decline ranged from 6 months to 28 years, and shows ophthalmological improvement in 61% (33.5% in the case of significantly impaired visual acuity). In addition, an improvement of endocrine function was noted in 80% of cases that had hormone deficiency, and about 60% of cases of hypersecretion of hormones.

ملخص

يمثل هذا العمل دراسة استذكارية لـ 452 لغدومات النخامية مسجلة بمصلحة جراحة الدماغ و الأعصاب بمستشفى التخصصات بالرباط ما بين 1983 و 2011 .

تبين دراستنا هذه وجود تاخر في تشخيص الورم بمعدل 24 شهرا مما نتج عنه نسبة مرتفعة من , وكذلك قصورات % , قصورات عصبية عينية 9,5 % علامات فرط الضغط داخل القحف 24,6 في حالة % من مرضانا تم استشفائهم في حالة عمى كلي, و 28,5 % هرمونية. إضافة الى كون 11,5 ضرر بصري مهم.

, كبار % غدومات داخل السرج التركي 12,6 %النتائج الإشعاعية تبين : صغار الغدومات 10,6 , %درجة ه 30,3 , %درجة د 12 , %درجة ج 20 % , درجة ب 7,5 % الغدومات درجة أ 7 .

غدومات مفرزة للبرولكتين , %بترتيب هذه الغدومات حسب طبيعة الإفراز الهرموني نجد : 31 غدومات مفرزة لهرمون النمو , %غدومات كورتيزولية , 16,4 % غدومات غير مفرزة , 16 % 30 من غدومات درقية و تناسلية. % غدومات متعددة الإفراز و اقل من 1 % 6,6

من مرضانا تمت معالجتهم بطريقة جراحية و ذلك بطريقة الجراحة الناقلة % نشير الى ان 60 من الغدومات تم اقتحامها عن طريق صماوي. % من الحالات في حين ان 11,5 % الوتدية في 83,3 من الحالات تم اقتحامها من طريق الناقل الوتدي متبوع بالطريق الصماوي. % كما أن 5,2

و جزئي في 10 % و دون الإجمالي في 26 % الاستئصال الجراحي كان كاملا في 61 حالات %

من الترأنفي, 6,4 % من الحالات مع : 10,8 % المضاعفات الجراحية الفورية وجدت في 32,7 من القصور العصبي مع معدل الوفيات الإجمالية بعد % من التهاب السحايا و 1,5 % من الغيبوبة, 8 % في الغدومات العملاقة. % و 14 % الجراحة يصل إلى 7,8

من % المتابعة بعد الجراحية تتراوح ما بين 6 أشهر و 28 سنة, و تكشف تحسن بصري في 61 بين حالات ذات التدهور المهم للحدة البصرية و تحسن في الوظيفة الهرمونية بنسبة % الحالات 33,5 في حالات الإفراز الهرموني المفرط. % في حالات القصور الهرموني و 60 % 80

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas : a systematic review. *Cancer* 2004;101:613–9 [Review].
- [2] Melmed S. Acromegaly. In : Melmed S ed. *The pituitary*. Cambridge : Blackwell Science, 1995 : 413-442
- [3] Tuamoto A, Hirokawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesion in 1000 unselected autopsy specimens. *Radiology* 1994 ; 193 : 161-164
- [4] Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas N, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in general population. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 817-820
- [5] Ambrosi B, Faglia G. Epidemiology of pituitary tumors. In: Faglia G, Berk Peccoz P, Ambrosi B, Travaglini P, Spata A, editors. *Pituitary adenomas: new trends in basic and clinical research*. Amsterdam: Experta Medica; 1991. p. 159-69.
- [6] N. Soumeya Fedala(1), F. Chentli(1), F. Hamsas(1), A. El MahdiHaddam(2), R. Baba Ahmed(3) ASPECTS CLINIQUES, PARA CLINIQUES ET IMMUNOHISTOCHIMIQUES DES ADÉNOMESHYPOPHYSAIRES : À PROPOS DE 70 CAS (1) Service Endocrinologie CHU Bab el Oued Alger, Algérie.(2) Service Endocrinologie Hôpital de Bologhine, Alger, Algérie.(3) Service Anapath CHU Bab El Oued Alger, Algérie.
- [7] CASTENNITI.F, BRUE,T adénomes hypophysaires.(EMC,Esivier masson SAS,paris)
- [8] FX. ROUX ,F.NATAF, P.PAGE , B.DEVAUX, F,BRAMI, le point sur la place de la chirurgie dans le traitement des adénomes, 2002 édition scientifiques et medicale ELSIVIER SAS.

- [9] N. Rekik(1), F. Ben Mrad(1), K. Ben Mahfoud(2), E. Chakroun(1), C. Bouchhima(1), M. Abid(1) LES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES. À PROPOS DE 131 CAS 1) Service d'Endocrinologie CHU Hédi Chaker Sfax, Tunisie. (2) Service de radiologie CHU Habib Bourguiba Sfax, Tunisie.
- [10] Roux FX, Bami F et Page P. Adénomes hypophysaires. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-260-A-10, 2003, 12 p.
- [11] N. Moussa Baldé(1,2), M. Ben Yaya(3), J.-Y. Poirier(1), M. Mansour Diallo(1,2), Y. Lorcy(1), B. Carsin-Nicol(4), X. Morandi(3), G. Brassier(3) PRONOSTIC À LONG TERME DES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES NON FONCTIONNELS OPÉRÉS PAR VOIE TRANSSPHÉNOÏDALE
- [12] SAITO K et coll (transphenoidal extension :al removal of npn functioning pituitary adenomas with suprasellar extension) neurosurgery 1995
- [13] Hardy J, Robert F, Somma M, Vezina JL. Acromégalogigantisme. Traitement chirurgical par exérèse transsphénoïdale de l'adénome hypophysaire. Neurochirurgie ; 19 (suppl 2) : 184
- [14] Bertagna X, Raux-Demay MC, Guillaume B, Girard F, Luton JP. Cushing's disease. In : The pituitary. Cambridge : Blackwell Science, 1995 : 478-545
- [15] Girard N, Mugnier M, Dufour H, Trouillas J, Brue T, Raybaud C et al. Magnetic resonance imaging findings in Cushing's disease. Int J Neuroradiol 1997 ; 3 : 319-326
- [16] Tabarin A. La maladie de Cushing. Paris : John Libbey Eurotext, 2000
- [17] Tabarin A, Laurent F, Catargi B, Olivier-Puel F, Lescene R, Berge J et al. Comparative evaluation of conventional and dynamic magnetic resonance imaging of the pituitary gland for the diagnosis of Cushing's disease. Clin Endocrinol 1998 ; 49 : 293-300

- [18] Philippe Caron Service d'endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, Pôle cardiovasculaire et métabolique, CHU Larrey Adénomes hypophysaires non fonctionnels et gonadotropes 20087
- [19] H. Latrecha,, A. Rousseaua, E. Le Maroisa, L. Billaudb, X. Bertagnab, S. Azzoug, M. - L. Raffin-Sansona Communication brève Présentation et pronostic des adénomes thyroïdiques : La Revue de médecine interne 31 (2010)
- [20] P .CHANSON Acromegalie, EMC (ElsivierSAS, paris), endocrinologie, nutrition.2006
- [21] Chanson P, Petrossians P, les adénomes hypophysaires non fonctionnels, Paris John libbey Eurotext 1998
- [22] Thierry Brue on behalf of all ACROSTUDY Investigators 2009
- [23] Nabbaro JD. Acromegaly, clin endocrinol(ofx)
- [24] Melmed S, Acromegaly IN : Melmed editor. The pituitary. malden Blackwell Science 2002.
- [25] Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropinsecreting pituitary tumors. Endocr Rev 1996;17:610-38.
- [26] Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD Thyrotropinsecreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:476-86.
- [27] Buchfelder M. Thyrotroph pituitary adenomas. Endocrinologist 2002;12:117-25.
- [28] DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Charis E. In: Tumours of endocrine organs: tumours of the pituitary,WHOclassification of tumours. Lyon: IARC Press; 2004. p. 10-40.

- [29] Trouillas J, Morel Y, Pharaboz MO, Cordier G, Girod C, Andre J. Morphofunctional modifications associated with the inhibition by estradiol of MtT4 rat pituitary tumor growth. *Cancer Res* 1984; 44: 4046-52.
- [30] Trouillas J, Girod C. Animal models of human pituitary tumors. *Pathol Res Pract* 1988;183:638-41.
- [31] Lloyd RV, Ruebel KH, Zhang S, Jin L. Pituitary hyperplasia in glycoprotein hormone alpha subunit, p18INK4C, and p27kip-1 null mice. *Am J Pathol* 2002;160:1171-9.
- [32] Karpac J, Ostwald D, Li GY, Bui S, Hunnewell P, Brennan MB, et al. Proopiomelanocortin heterozygous and homozygous null mutant mice develop pituitary adenomas. *Cell Mol Biol* 2006;52:47-52.
- [33] Kovacs K, Horvath E, Coire C, Cusimano M, Smyth H, Scheithauer BW, et al. Pituitary corticotroph hyperplasia preceding adenoma in a patient with Nelson's syndrome. *Clin Pathol* 2006;25: 74-80.
- [34] Liu WH, Wang DG. Apoptosis regulating genes in neuroendocrine tumors. *Histol Histopathol* 2000;15:851-9.
- [35] Ezzat S, Zheng L, Zhu XF, Wu G, Asa SL. Targeted expression of a human pituitary tumor-derived isoform ofFGFreceptor-4 recapitulates pituitary tumorigenesis. *J Clin Invest* 2002;109:69-78.
- [36] Zhang X, Sun H, Danila DC, Johnson SR, ZhouY, Swearingen B, et al. Loss of expression of GADD45(gamma), a growth inhibitory gene, in human pituitary adenomas: implications for tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1262-7.
- [38] Donangelo I, Melmed S. Implication of pituitary tropic status on tumor development. *Pituitary today: Molecular, physiological and clinical aspects. Front Horm Res* 2006;35:1-8.

- [39] Donangelo I, Gutman S, Horvath E, Kovacs K, Warowsky K, Mount M, et al. PTTG over-expression facilitates pituitary tumor development. *Pituitary today: Molecular, physiological and clinical aspects*. *Front Horm Res* 2006;35:22-31.
- [40] Tfelt-Hansen J, Kanuparthi D, Chattopadhyay N. The emerging role of pituitary tumor transforming gene in tumorigenesis. *Clin Med Res* 2006;4:130-7.
- [41] Fedele M, Pierantoni GM, Visone R, Fusco A. E2F1 activation is responsible for pituitary adenomas induced by HMGA2 gene overexpression. *Cell Div* 2006;1:17-22.
- [42] Fedele M, Visone R, De Martino I, Trtoncone G, Palmieri D, Battista S, et al. HMGA2 induces pituitary tumorigenesis by enhancing E2F1 activity. *Cancer Cell* 2006;9:459-71.
- [43] Botelho CH, Verçosa de Magãlhaes A, Andrade de Mello P, Schmitt FC, Casulari LA. Expression of p53, Ki 67 and C-ERB B2 in growth hormone-and/in prolactin-secreting pituitary adenomas. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64:60-6.
- [44] da Rocha AA, Giorgi RR, Correa-Giannella ML, Fortes MA, Cavaleiro AM, et al. Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate (HGS) and guanylate kinas 1 (GUK 1) are differentially expressed in GH-secreting adenomas. *Pituitary* 2006; 9:83-92.
- [45] Giacomini D, Paez-Pereda M, Theodoropoulou M, Labeur M, Refojo D, et al. Bone morphogenetic protein-4 inhibits corticotroph tumor cells: involvement in the retinoic acid inhibitory action. *Endocrinology* 2006;147:247-56.
- [46] Paez-Pereda M, Kuchenbauer F, Arzt E, Stalla GK. Regulation of pituitary hormones and cell proliferation by components of the extra cellular matrix. *Braz J Med Biol Res* 2005;38:1487-94.
- [47] Riss D, Jin L, Qian X, Bayliss J, Scheithauer BW, Young WF, et al. Differential expression of Galectin-3 in pituitary tumors. *Cancer Res* 2003;63:2251-5.

- [48] Jin L, Riss D, Ruebel K, Kajita S, Scheithauer BW, Horvath E, et al. Galectin-3 expression in functioning and silent ACTH producing adenomas. *Endocr Pathol* 2005;16:107-14.
- [49] Vidal S, Horvath E, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV, Kontogeorgos G. Ultrastructural features of apoptosis in human pituitary adenomas. *Ultrastruct Pathol* 2001;25:85-92.
- [50] Nakabayashi H, Sunada I, Hara M. Immunohistochemical analyses of cell cycle-related proteins, apoptosis, and proliferation in pituitary adenomas. *J Histochem Cytochem* 2001;49:1193-4.
- [51] Ibrahim AE, Pickering RM, Gawn-Cain ML, King S, Lees PD, Ellison DW. Indices of apoptosis and proliferation as potential prognostic markers in non functioning pituitary adenomas. *Neuropathol* 2004;23:8-15.
- [52] Losa M, Ciccarelli E, Mortini P, Barzaghi R, Gaia D, Faccani G, et al. Effects of octreotide treatment on the proliferation and apoptotic index in GH-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5194-200.
- [53] Hubina E, Rustica M, Nanzer AM, Czirjak S, Goth S, Grossman MI, et al. Novel molecular aspects of pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest* 2005;28(supp11):87-92.
- [54] Palikowski M, Gruszka A, Kurnatowska I, Winczyk K, Kunert-Tadek J, Radek A. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression in pituitary adenomas: relationship to the endocrine phenotype of adenoma. *Folia Histochem Cytobiol* 2006;44:37-41.
- [55] Winczyk K, Pawlikowski M. Immunohistochemical detection of PPAR- γ receptors in the human pituitary adenomas: correlation with PCNA. *Folia Histochem Cytobiol* 2005;43:137-41.

- [56] Emery MN, Leontoiu C, Bonnert SE, Merulli C, NanzerAM, Musat M, et al. PPAR-c expression in pituitary tumours and the functional activity of the glitazones: evidence that any anti-proliferative effect of the glitazones is independent of the PPAR-g receptor. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:389-95.
- [57] Paek KI, Kim SH, Song SH, ChoiSW, Koh HS, Youm JH, et al. Clinical significance of Ki67 labeling index in pituitary macroadenoma. *J Korean Med Sci* 2005;20:489-94.
- [58] Fukui S, Otani N, Nawashiro H, Yano A, Miyazawa T, Ohnuki A, et al. Nuclear accumulation of basic fibroblast growth factor as a predictor for the recurrence of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2002;57:221-9.
- [59] Pereda MP, Edda MF, Goldberg V, Chervin A, Carrizo G, Molina H, et al. High levels of matrix metalloproteinases regulate proliferation and hormone secretion in pituitary cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:263-9.
- [61] Hardy J et al 1990 classification anatomoradiologique des adénomes hypophysaire
- [62] Cavallero U, Niedermeyer J, Fuxa M, Christofori G. N-CAM modulates tumor-cell adhesion to matrix by inducing FGF-receptor signaling. *Nat Cell Biol* 2001;3:650-7.
- [63] Trouillas J, Daniel L, GuichardMP, Tong S, Gouvernet J, Jouanneau E, et al. Polysialylated neural cell adhesion molecules expressed in human pituitary tumors and related to extrasellar invasion. *J Neurosurg* 2003; 98:1084-93.
- [64] Rickert CH, Dockhorn-Dworniczak B, Busch G, Maskopp D, Albert FK, Rama B, et al. Increased chromosomal imbalances in recurrent pituitary adenomas. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001;102: 615-20.
- [65] Turner HE, Nagy Z, Sullivan N, Esiri MM, Wass JA. Expression analysis of cyclins in pituitary adenomas and the normal pituitary gland. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:337-44.

- [66] Simpson DJ, Fryer AA, Grossman AB, Wass JA, Pfeifer M, Kros JM, et al. Cyclin D1 (CCND1) genotype is associated with tumor grade in sporadic pituitary adenomas. *Carcinogenesis* 2001;22:1801-7.
- [67] Machado AL, Nomikos P, Kiesewetter F, Fahlbusch R, Buchfelder M. DNA flow-cytometry of 207 pituitary adenomas: ploidy, proliferation, and prognosis. *J Endocrinol Invest* 2005;28:795-801.
- [68] Gaffey Jr. TA, Scheithauer BW, Leech RW, Blick K, Kovacs K, Horvath E, et al. Pituitary adenoma: a DNA flow cytometric study of 192 clinicopathologically characterized tumors. *Clin Neuropathol* 2005;24:56-63.
- [69] Uccella S, Tibiletti MG, Bernasconi B, Finzi G, Oldrini R, Capella C. Aneuploidy, centrosome alteration and securin overexpression as features of pituitary somatotroph and lactotroph adenomas. *Anal Quant Cytol Histol* 2005;27:241-52.
- [70] Filipella M, Galland F, Kujas M, Young J, Faggiano A, Lombardi G, et al. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression correlates with the proliferative activity and recurrence status of pituitary adenomas: a clinical and immunohistochemical study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:536-43.
- [71] Asthagiri A, Lopes MB. Neuropathological considerations of pituitary adenomas. *Front Horm Res* 2006;34:206-35.
- [72] Commentaries on the WHO typing of pituitary. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006;111:60-89.
- [73] Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558-73.
- [74] Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs K, Horvath E, et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery* 2006;59:341-53.

- [75] Thodou E, Kontogeorgos G, Theodossiou D, Pateraki M. Mapping of somatostatin receptors types in GH or/and PRL producing pituitary adenomas. *J Clin Pathol* 2006;59:274-9.
- [76] Hubana E, Nanzer AM, Hanson MR, Ciccarelli E, Losa M, Gaia D, et al. Somatostatin analogues stimulate p27 expression and inhibit theMAPkinas pathway in pituitary tumours. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:371-9.
- [77] Thiele JO, Lohrer P, Schaaf L, Feirer M, Stummer W, Losa M, et al. Functional in vitro studies on the role and regulation of interleukine-6 in human somatotroph pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2003;149: 455-61.
- [78] Kontogeorgos G, Mourouti G, Kyrodimou E, Liapi-Avgeri G, Parasi E. Ganglion cell containing pituitary adenomas: signs of neuronal differentiation in adenoma cells. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006;112: 21-8.
- [79] Bremont C, Mosnier-Pudar H, Luton JP. Maladie de Cushing. *Rev Prat* 1996;46:1490-7.
- [80] Tabarin A. La maladie de Cushing. Paris: John Libbey Eurotext; 2000 (209p).
- [81] Chanson P, Petrossian P. Les adénomes hypophysaires non fonctionnels. Paris: John Libbey Eurotext; 1998 (125p).
- [82] Ciccarelli A, DalyAF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005;8:3-6.
- [83] Vajtai I, Sahli R, Kappeler A. Pituitary prolactinoma with T cell rich inflammatory infiltrate: a possible example of antitumoral immune response to be differentiated from lymphocytic hypophysitis. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006;111:397-9.
- [84] Walker SE. Impaired hypthalamic function, prolactinomas and autoimmune diseases. *J Rheumatol* 2006;33:1036-7.

- [85] Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs K, Horvath E, et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery* 2006;59:341-53.
- [86] Thodou E, Kontogeorgos G, Theodossiou D, Pateraki M. Mapping of somatostatin receptors types in GH or/and PRL producing pituitary adenomas. *J Clin Pathol* 2006;59:274-9.
- [87] Hubana E, Nanzer AM, Hanson MR, Ciccarelli E, Losa M, Gaia D, et al. Somatostatin analogues stimulate p27 expression and inhibit the MAPK pathway in pituitary tumours. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:371-9.
- [88] Thiele JO, Lohrer P, Schaaf L, Feirer M, Stummer W, Losa M, et al. Functional in vitro studies on the role and regulation of interleukine-6 in human somatotroph pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2003;149: 455-61.
- [89] Kontogeorgos G, Mourouti G, Kyrodimou E, Liapi-Avgeri G, Parasi E. Ganglion cell containing pituitary adenomas: signs of neuronal differentiation in adenoma cells. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006;112: 21-8.
- [90] George DH, Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, Young WF, Lloyd RV, et al. Crooke's cell adenoma of the pituitary: an aggressive variant of corticotroph adenoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27: 1330-6.
- [91] Simpson DJ, McNicol AM, Murray DC, Bahar A, Turner HE, Wass JA, et al. Molecular pathology shows p16 methylation in nonadenomatous pituitaries from patients with Cushing's disease. *Clin Cancer Res* 2004; 10:1780-8.
- [92] Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996;17:610-38.
- [93] Buchfelder M. Thyrotroph pituitary adenomas. *Endocrinologist* 2002;12:117-25.

- [94] Niveiro M, Aranda FI, Payá A, Boix E, Peiró G, Picó A. Oncocytic transformation in pituitary adenomas: immunohistochemical analyses of 65 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:776-80.
- [95] Hanson PL, Aylwin SJ, Monsoon JP, Burrin JM. FSH secretion predominates in vivo and in vitro in patients with non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2005;152:363-70.
- [96] Ishii Y, Suzuki M, Takekoshi S, Egashira N, Yamazaki M, Miyai S, et al. Immunonegative “null cell” adenomas and gonadotropin (Gn) subunit (SUs) immunopositive adenomas share frequent expression of multiple transcription factors. *Endocr Pathol* 2006;17:35-43.
- [97] Pawlikowski M, Pisarek H, Kunert-Radek J, Radek A. Immunohistochemical detection of somatostatin receptor subtypes in “clinically nonfunctioning” pituitary adenomas. *Endocr Pathol* 2003; 14:231-8.
- [98] Philippe Caron, Service d’endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, Pôle cardiovasculaire et métabolique, CHU Larrey.
- [99] Asthagiri A, Lopes MB. Neuropathological considerations of pituitary adenomas. *Front Horm Res* 2006;34:206-35.
- [100] Commentaries on the WHO typing of pituitary. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006;111:60-89.
- [101] Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs K, Horvath E, et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery* 2006;59:341-53.
- [102] Kars M, Roelfsema F, Romijn A, Pereira AM. Malignant prolactinoma: case report and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2006;155: 523-34.
- [103] Lopes MB, Scheithauer BW, Schiff D. Pituitary carcinoma. *Endocrine* 2005;28:115-21.

- [104] Marini F, Falchetti A, Del Monte F, Sala SC, Gozzini A, Luzi E, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. <http://www.OJRD.com/content/1/1/38>.
- [105] Dupuy M, Boulin A, Foubert L, Visot A. Imagerie des apoplexies adénomateuses pituitaires. In: Imagerie de l'hypophyse. MT Endocrinologie. Paris: John Libbey Eurotext; 1999. p. 92-101.
- [106] Duntze, J., et al., Rhinorrhée cérébrospinale après chirurgie hypophysaire endoscopique trans-sphénoïdale : réflexions après 337 patients. Neurochirurgie (2012)
- [107] Giovanelli M, Losa M, Mortini P, Acerno S, Giugni E. Surgical results in microadenomas. *Acta Neurochir [suppl]* 1996 ; 65 : 11-12
- [108] Takakura K, Teramoto A. Management of Huge pituitary adenomas. *Acta Neurochir [suppl]* 1996 ; 65 : 13-15
- [109] Escourolle H, Abecassis JP, Bertagna X, Guilhaume B, Pariente D, Derome P et al. Comparison of computerized tomography and magnetic resonance imaging for the examination of pituitary gland in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 1993 ; 39 : 307-313
- [110] Girard N, Mugnier M, Dufour H, Trouillas J, Brue T, Raybaud C et al. Magnetic resonance imaging findings in Cushing's disease. *Int J Neuroradiol* 1997 ; 3 : 319-326.
- [111] N. Meziani (1) , F. Chentli (1) , K. Takbou (1) , H. Chafia (1) , B. Sofiane (1) , L. Cherf (1) , S. Ouahid Medjani (2) , A. elmahdi Haddam (2) , M. Djamila (2) (1) Service d'Endocrinologie CHU Bab el Oued, Alger, Algérie. (2) Service d'Endocrinologie Hôpital Bologhine, Alger, Algérie.
- [112] Hardy J, Robert F, Somma M, Vezina JL. Acromégalogigantisme. Traitement chirurgical par exérèse transsphénoïdale de l'adénome hypophysaire. *Neurochirurgie* 1973 ; 19 (suppl 2) : 184

- [113] Tabarin A. La maladie de Cushing. Paris : John Libbey Eurotext, 2000
- [114] Djerassi A, Coutifaris C, West VA, Asa SL, Kapoor SC, Pavlou SN, Snyder PJ. Gonadotroph adenoma in a premenopausal woman secreting follicle-stimulating hormone and causing ovarian stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:591-4.
- [115] Heseltine D, White MC, Kendall-Taylor P, de Kretser DM, Kelly W. Testicular enlargement and elevated serum inhibin concentrations occur in patients with pituitary macroadenomas secreting follicle-stimulating hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:411-23.
- [116] M. Messerera^{a,b,c,□}, D. Bervini^{a,b,c}, J. Dubourga^{b,c}, G. Raverota^{b,c}, M. Berhoumaa^{b,c}, M. Levivier^{a,b,c}, R. Daniela^{b,c}, E. Jouanneau^{a,b,c} série de 853 (2001-2011) a Service de neurochirurgie, hôpital neurologique Pierre-Wertheimer, hospices Civils de Lyon, Lyon, France b Service de neurochirurgie, centre hospitalier universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse c Centre d'investigation clinique CIC201, hospices Civils de Lyon, Lyon, France
- [117] E. Jouanneau⁽¹⁾, M. Ladib⁽¹⁾, S. Charrière⁽²⁾, J. Trouillas⁽⁴⁾, F. Borson-chazot⁽²⁾, M. Bernard⁽³⁾, G. Raverot⁽²⁾, M. Pugeat⁽²⁾, G. Perrin⁽¹⁾
- (1) Service de Neurochirurgie Hôpital Neurologique CHU-Lyon.
 (2) Fédération d'Endocrinologie Hôpital Neurologique CHU-Lyon.
 (3) Service de Neuro-ophtalmologie Hôpital Neurologique CHU-Lyon.
 (4) Laboratoire d'histologie Faculté Médecine Laennec Lyon.
- [118] S. Kassis et al. / *Neurochirurgie* 55 (2009) 607–615, Endoscopy versus microsurgery: Results in a consecutive series of nonfunctioning pituitary adenomas.

[119] N. Soumeya Fedala(1), F. Chentli(1), F. Hamsas(1), A. El Mahdi Haddam(2), R. Baba Ahmed(3) ASPECTS CLINIQUES, PARA CLINIQUES ET IMMUNOHISTOCHIMIQUES DES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES : À PROPOS DE 70 CAS

(1) Service Endocrinologie CHU Bab el Oued Alger, Algérie.

(2) Service Endocrinologie Hôpital de Bologhine, Alger, Algérie.

(3) Service Anapath CHU Bab El Oued Alger, Algérie.

[120] Schmitt H, Buchfelder M, Radespiel-Troger M, Fahlbusch R. Difficult intubation in acromegalic patients: incidence and predictability. *Anesthesiology* 2000;93:110-4.

[121] Nemergut EC, Zuo Z. Airway management in patients with pituitary disease: a review of 746 patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006;18: 73-7.

[122] Campkin TV. Radial artery cannulation. Potential hazard in patients with acromegaly. *Anaesthesia* 1980;35:1008-9.

[123] Caron P, Beckers A, Cullen DR, Goth NI, Gutt B, Laurberg P, et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:99-104.

[124] Caron P, Arlot S, Bauters C, Chanson P, Kuhn JM, Pugeat M, et al. Efficacy of the long-acting octreotide formulation (octreotide-LAR) in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2849-53.

[125] Poliac LC, Barron ME, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Anesthesiology* 2006;104:183-92.

[126] Gentil B, Tehindrazanarivelo A, Lienhart A, Meyer B, Fleury B. Effets respiratoires du midazolam chez les patients atteints du syndrome d'apnées obstructives du sommeil. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13: 275-9.

- [127] SFAR. Recommandations pour la pratique de l'antibioprophylaxie en chirurgie. Conférence de consensus, actualisation 1999. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999;18:75-85
- [128] SFAR. Intubation difficile. Conférence d'experts. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15:207-14.
- [129] Langeron O, Masso E, Huraux C, Guggiari M, Bianchi A, Coriat P, et al. Prediction of difficult mask ventilation. *Anesthesiology* 2000;92: 1229-36.
- [130] Law-Koune JD, Liu N, Szekely B, Fischler M. Using the intubating laryngeal mask airway for ventilation and endotracheal intubation in anesthetized and unparalyzed acromegalic patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16:11-3.
- [131] Hakala P, Randell T, Valli H. Laryngoscopy and fiberoptic intubation in acromegalic patients. *Br J Anaesth* 1998;80:345-7.
- [132] Weigt HU, Kwok WM, Rehmert GC, Turner LA, Bosnjak ZJ. Voltage dependent effects of volatile anesthetics on cardiac sodium current. *Anesth Analg* 1997;84:285-93.
- [133] Szekely B., Liu N., Dupuy M., Gaillard S., Fischler M. Anesthésie-réanimation en chirurgie de l'hypophyse. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-614-A-10, 2007
- [134] Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997; 40:225-36..
- [135] Barrow DL, Tindall G. Loss of vision after transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 1990;27:60-8.
- [136] Visot A, Gaillard S, Derome PJ. Surgical management of endocrinologically silent pituitary adenomas. In: Smiedeck HH, editor. *Operative neurosurgical techniques*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 424-37.

- [137] Kelly DF, Laws Jr. ER, Fossett D. Delayed hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. Report of nine cases. *J Neurosurg* 1995;83:363-7.
- [138] McCance DR, Gordon DS, Fannin TF, Hadden DR, Kennedy L, Sheridan B, et al. Assessment of endocrine function after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:79-86.
- [139] Gaillard S., Aniba K. Aspects neurochirurgicaux des adénomes hypophysaires. EMC (Elsevier Masson SAS,Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-023-F-10, 2010.
- [140] Gilliam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485-94.
- [141] Heath B, Mackley, Chandana A, Reddy, Shih-Yuan Lee, Gayle A, et al. Intensity-modulated radiotherapy for pituitary adenomas: The preliminary report of the Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:232-239.
- [142] Fernandez A, Brada M, Zabuliene L, Karavitaki N, Wass JA. Radiation-induced hypopituitarism. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:733-72 [Epub 2009 Jun 4 Review].
- [143] Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Cantore G, Maurizi Enrici R. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol* 2007;84:79-84 [Epub 2007 Mar 14].
- [144] Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Esposito V, Santoro A, Solda F, et al. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:210-6.
- [145] Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 1992;13:220-40.
- [146] Gilliam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485-94.

- [147] Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2518-22.
- [148] Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356:29-38.
- [149] Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39-46.
- [150] Kars M, Pereira AM, Bax JJ, Romijn JA. Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *Eur J Endocrinol* 2008;159:363-7.
- [151] Chanson P. Traitement de tumeurs endocrines par les analogues de la somatostatine. *Méd Théor* 1997 ; 3 : 749-762
- [152] Cerdas S, Billaud L, Guilhaume B, Laudat MH, Bertagna X, Luton JP. Effets à court terme du kétoconazole dans les syndromes de Cushing. *Ann Endocrinol* 1989 ; 50 : 489-496
- [153] Luton JP, Mahoudeau JA, Bouchard P, Thieblot P, Haute couverture M, Simon D et al. Treatment of Cushing's disease by op'DDD: survey of 62 cases. *N Engl J Med* 1979 ; 300 : 459-464
- [154] Tabarin A. La maladie de Cushing. Paris : John Libbey Eurotext, 2000
- [155] Chanson P, Petrossians P. Les adénomes hypophysaires non fonctionnels. Paris : John Libbey Eurotext, 1998
- [156] Voges J, Kocher M, Runge M, Poggenborg J, Lehrke R, Lenartz D, et al. Linear accelerator radiosurgery for pituitary macroadenomas: a 7-year follow-up study. *Cancer* 2006;107:1355-64.

- [157] Höybye C, Rähn T. Adjuvant Gamma Knife radiosurgery in non-functioning pituitary adenomas ; low risk of long-term complications in selected patients. *Pituitary* 2009;12:211–6.
- [158] Castinetti F, Nagai M, Dufour H, Kuhn JM, Morange I, Jaquet P, et al. Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing’s disease. *Eur J Endocrinol* 2007;156:91–8.
- [159] Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, et al. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4483–8 [Epub 2005 May17].
- [160] Höybye C, Grenbäck E, Rähn T, Degerblad M, Thorén M, Hulting AL. Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow-up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2001;49:284–91 [discussion 291–2].
- [161] Kobayashi T, Mori Y, Uchiyama Y, Kida Y, Fujitani S. Long-term results of gamma knife surgery for growth hormone-producing pituitary adenoma: is the disease difficult to cure ? *J Neurosurg* 2005;102:119–23.
- [162] Iwai Y, Yamanaka K, Yoshimura M, Kawasaki I, Yamagami K, Yoshioka K. Gamma knife radiosurgery for growth hormone-producing adenomas. *J Clin Neurosci* 2010;17:299–304 [Epub 2010 Jan 13].
- [163] Pan L, Zhang N, Wang EM, Wang BJ, Dai JZ, Cai PW. Gamma knife radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas. *J Neurosurg* 2000;3:10–3.
- [164] Jezková J, Hána V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, Liscák R, et al. Use of the Leksell gamma knife in the treatment of prolactinoma patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:732–41 [Epub 2008 Aug 15].

- [165] Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws Jr ER, Steiner L, Vance ML. Gamma knife radiosurgery for acromegaly: outcomes after failed transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 2008;62:1262–9 [discussion 1269–70].
- [166] Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB. Radiosurgery of growth hormoneproducing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. *J Neurosurg* 2007;106:833–8.
- [167] BlackPM,ZervasNT,CandiaG.Managementof large pituitaryadenomas by transsphenoidal surgery. *Surg Neurol* 1988 ; 29 : 443-447
- [168] Derome PJ, Visot A. La chirurgie des adénomes hypophysaires. *Rev Prat* 1996 ; 46 : 1515-1519
- [169] Laws ER Jr. Transsphenoidal approach to pituitary tumors. In : Smiedeck HH, SweetWHeds. *Operative neurosurgical techniques*. Philadelphia :WB Saunders, 1995 : 283-292
- [170] Visot A, Boulin A,MoubarakKPet al. Traitement chirurgical des adénomes hypophysaires. In : MT *Endocrinologie*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2000 ; vol 2 (n° 6) : 501-511
- [171] Watson JC. Localization of pituitary adenoma by using intraoperative ultrasound in patients with Cushing’s disease and no demonstrable pituitary tumor or magnetic resonance imaging. *J Neurosur* 1998 ; 89 : 927-932.
- [172] Hardy J. Neuronavigation in pituitary surgery. *Surg Neurol* 1999 ; 52 : 648-650
- [173] Passagia JG,GayE, Reyt E, Jebeau J, Favre JJ, Chirossel JP. Les voies d’abord inhabituelles des adénomes hypophysaires. *Neurochirurgie* 1998 ; 44 : 316-326
- [174] Shibuya M, Takayasu M, Suzuki Y, Saito K, Sugita K. Bifrontal basal interhemispheric approach to craniopharyngioma resection with or without division of the anterior communicating artery. *J Neurosurg* 1996 ; 84 : 951-956.

- [175] Visot A, Gaillard S, Derome PJ. Surgical management of endocrinologically silent pituitary adenomas. In: Smiedeck HH, editor. Operative neurosurgical techniques. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 424-37.
- [176] Chanson P, Petrossian P. Les adénomes hypophysaires non fonctionnels. Paris: John Libbey Eurotext; 1998 (125p).
- [177] Peillon F. Adénomes à prolactine : aspects cliniques, diagnostic et traitement. Mise au point. *Genesis* 1997;27:12-9.
- [178] Derome PJ, Visot A. La chirurgie des adénomes hypophysaires. *Rev Prat* 1996;46:1515-9.
- [180] Masse C, Gaillard S, Abiven G, Raffin-Sanson ML. Compression chiasmatique par lésion hypophysaire. In: Urgences en endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. Paris: DaTeBe éditions; 2007. p. 70-5.
- [181] Bonelli FS, Huston J, Carpenter PC, Erickson D, Young Jr. WF, Meyer FB, et al. Adrenocorticotrop hormone dependent Cushing's syndrome: sensitivity and specificity of inferior petrosal sinus sampling. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:690-6.
- [182] Blevins Jr. LS, Wand GS. Diabetes insipidus. *Crit Care Med* 1992;20: 69-79.
- [183] Nemergut EC, Zuo Z, Jane Jr. JA, Laws Jr. ER. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg* 2005;103:448-54.
- [184] Robertson GL. Differential diagnosis of polyuria. *Annu Rev Med* 1988; 39:425-42.
- [185] Loirat P, Guelpa G. Hyperosmolarité. Classification et principes du traitement. *Réanim Méd Urg* 1984:207-18.
- [186] Jedynak CP, Chanson P. Traitement du diabète insipide post-opératoire. *Réanim Méd Urg* 1984:235-45.

- [187] Visot A. Aspects neurochirurgicaux des adénomes hypophysaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-023-F-10, 2002 : 16p.
- [188] F. Somers, M. Muller, M. Martinie, J.-Y. Millet, O. Palombi, E. Gay, J.-G. Passagia, O. Chabreb Chirurgie des adénomes hypophysaires gonadotropes : bénéfice sur les fonctions hypophysaires Service d'endocrinologie (Pr Chabre), CHU de Grenoble, Grenoble, France.
- [189] Brassier G., Ben Yahia M., Poirier J.Y., Riffaud L., Haegelen C., Balde N., Carsin-Nicol B., Morandi X., Brassier G. Rennes, France. Pronostic à long terme des adénomes hypophysaires non fonctionnels (AHNF) opérés par voie transsphénoïdale.
- [190] Laws ER, Chenelle AG, Thapar K. Recurrence after transsphénoïdale surgery for pituitary adenomas: clinical and basic science aspects. In: von Werder K, Fahlbusch R, editors. Pituitary adenomas: from basic research to diagnosis and therapy. Amsterdam: Elsevier; 1999. p. 3-9.
- [191] Tahir AH, Sheeler LR. Recurrent Cushing's disease after transsphenoidal surgery. Arch Intern Med 1992;152:977-81.
- [192] Shalet SM. Radiation therapy and pituitary dysfunction (Editorial). N Engl J Med 1993;328:131-2.

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

قسم أبقراط
قسم أبقراط
قسم أبقراط
قسم أبقراط
قسم أبقراط
قسم أبقراط
قسم أبقراط
قسم أبقراط
قسم أبقراط
قسم أبقراط

قسم بالقرآن العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.

◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.

- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرع في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - السويسي -
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 270

سنة: 2012

الغدومات النخامية : الحالة الوراثية، التصنيف،
العلاج الجراحي والنتائج على المدى الطويل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد : ياسين الشخي

المزداد في: 3 مارس 1986 بتاونات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الغدومات النخامية، البرولاكتين، كوشين، العلاج الجراحي

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس و مشرف

أعضاء

السيد: عبد السلام الخمليشي

أستاذ في جراحة الدماغ و الاعصاب

السيد: عبد الصمد الوهابي

أستاذ في جراحة الدماغ و الاعصاب

السيد: سعيد الدراز

أستاذ في جراحة الدماغ و الاعصاب

السيد: ياسر أرخي

أستاذ في جراحة الدماغ و الاعصاب

السيد: مولاي رشيد الحساني

أستاذ في الفحص بالأشعة