

UNIVERSITE de LIMOGES  
Faculté de Médecine

ANNEE 1998



D 106 030156 5

THESE N° 106/1

**GANGLIOCYTOME INTRASELLAIRE :  
UNE CAUSE RARE  
DE LA MALADIE DE CUSHING.**

**A propos d'une observation  
et revue de la littérature**



**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 17 février 1998*

par

**Chérif MANSOUR**

né le 4 janvier 1963 à Alexandrie (Egypte)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Madame le Professeur ARCHAMBEAUD F. ....	PRESIDENT
Monsieur le Professeur LABROUSSE F. ....	JUGE
Monsieur le Professeur LAUBIE B. ....	JUGE
Monsieur le Docteur VIDAL J. ....	JUGE

**GANGLIOCYTOME INTRASELLAIRE :  
UNE CAUSE RARE  
DE LA MALADIE DE CUSHING.**

**A propos d'une observation  
et revue de la littérature**



**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 17 février 1998*

par

**Chérif MANSOUR**

né le 4 janvier 1963 à Alexandrie (Egypte)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Madame le Professeur ARCHAMBEAUD F. ....	PRESIDENT
Monsieur le Professeur LABROUSSE F. ....	JUGE
Monsieur le Professeur LAUBIE B. ....	JUGE
Monsieur le Docteur VIDAL J. ....	JUGE

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur PIVA Claude

**ASSESEURS:**Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude  
Monsieur le Professeur DENIS François**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

\* C.S = Chef de Service

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C.S)	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE

<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
<b>PECOUT</b> Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>PERDRISOT</b> Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
<b>PILLEGAND</b> Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
<b>PIVA</b> Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
<b>PRALORAN</b> Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
<b>RAVON</b> Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
<b>RIGAUD</b> Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>ROUSSEAU</b> Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
<b>SAUVAGE</b> Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
<b>TABASTE</b> Jean-Louis	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>TREVES</b> Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	NEUROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VANDROUX</b> Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
<b>VIDAL</b> Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION MEDICALE
<b>WEINBRECK</b> Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

**BUCHON** Daniel

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**POMMARET** Maryse

**A notre Président de Thèse :**

**Madame le Professeur F. ARCHAMBEAUD**

Professeur des Universités

Médecine Interne

Médecin des Hôpitaux

*Vous nous avez appris que, même à l'ère des technologies de pointe, rien ne remplaçait un examen clinique bien conduit pour évoquer un diagnostic.*

*Vous nous faites l'honneur de présider et de juger ce travail.*

*Soyez assuré de notre gratitude et de notre reconnaissance.*

**A notre jury de thèse :**

**Monsieur le Professeur B. LAUBIE**

Professeur des Universités  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de Service

*Votre gentillesse et votre disponibilité n'ont  
d'égal que votre compétence.  
Soyez assuré de notre profond respect.*

**Monsieur le Professeur F. LABROUSSE**

Professeur des Universités  
Anatomie pathologique  
Praticien Hospitalier  
Chef de Service

*Nous sommes heureux que vous ayez  
accepté de juger notre travail.  
Veuillez trouver ici le témoignage de notre  
respect et de notre reconnaissance.*

**Monsieur le Docteur J. VIDAL**

Chirurgien des hôpitaux  
Praticien Hospitalier

*Nous sommes heureux que vous jugiez notre  
travail.  
Recevez l'expression de notre  
reconnaissance et de notre respect.*

**Mes remerciements à**

**Madame le Professeur J. TROUILLAS**

Faculté de médecine Alexis Carrel

Université de Lyon

*Pour avoir effectué les recherches  
complémentaires en immunocytochimie.*

**A mes enfants, Marc et Alexandra ;**

*A qui l'avenir appartient, soyez heureux*

**A Nancy, mon épouse ;**

*« Tu as toujours été à mes côtés »*

**A mes parents ;**

*« Vous m'avez soutenu et appris que le travail était le garant d'une vie réussie »*

**A mes beaux parents ;**

*Avec mes profonds remerciements.*

**A mon frère ;**

*« Bon courage et bonne chance ».*

## **PLAN**

**Chapitre I.....Introduction**

**Chapitre II .....Rappels**

**Chapitre III.....Description du cas clinique**

**Chapitre IV .....Gangliocytomes - généralités**

**Chapitre V.....Gangliocytomes intrasellaires et maladies  
endocriniennes**

**Chapitre VI .....Gangliocytomes intrasellaires et maladie de  
Cushing**

**Chapitre VII.....Hypothèses étiopathogéniques des anomalies  
endocrinologiques associées aux gangliocytomes  
hypophysaires**

**Chapitre VIII .....Conclusion**

## ABREVIATIONS

ACTH.....	adreno corticotropin hormone
GH.....	growth hormone
GHRH.....	growth hormone releasing hormone
LPH.....	lipoprotein hormone
LH.....	luteinizing hormone
MSH.....	melanocyte stimulating hormone
FSH.....	follicle stimulating hormone
TSH .....	thyrotropin stimulating hormone
PRL.....	prolactine
CRH .....	corticotropine releasing hormone
LHRH.....	luteinizing hormone releasing hormone
TRH .....	thyrotropin releasing hormone
Fp .....	cortisol plasmatique
FLU.....	cortisol libre urinaire
17 CS .....	17 cétostéroïdes urinaires
17 OH.....	17 hydroxystéroïdes urinaires
LVP.....	lysine vasopressive
.....	
RIA.....	radio immuno-assay
TDM .....	tomodensitométrie
IRM .....	imagerie par résonance magnétique
.....	
mmol/l .....	millimole par litre
μmol/l.....	micromole par litre
nmol/l .....	nanomole par litre
pmol/l .....	picomole par litre
.....	
mUI.....	milli-unités internationales
μUI .....	micro-unités internationales

CHAPITRE I

INTRODUCTION

« Adénome basophile de la glande hypophysaire et ses manifestations cliniques », tel est le titre de l'article publié par le neurochirurgien Harvey CUSHING en 1932, qui a été le premier à décrire les manifestations cliniques et les perturbations biologiques rattachées à cette anomalie hypophysaire.

La maladie de Cushing correspond à un tableau clinico-biologique d'hypercorticisme d'origine hypophysaire. Son diagnostic repose sur une convergence d'arguments cliniques, hormonaux et radiologiques, car aucun signe n'est pathognomonique.

La maladie de Cushing est exceptionnellement associée à un gangliocytome intrasellaire. Une quarantaine de gangliocytomes hypophysaires ont été rapportés. Les premières publications remontent aux années trente. Plus de la moitié des cas sont associés à des anomalies endocriniennes. L'acromégalie représente le tableau clinique le plus fréquent suivie par la maladie de Cushing où six cas ont été publiés dans la littérature.

Nous allons rapporter le cas d'une patiente hospitalisée en service d'endocrinologie et maladies métaboliques - médecine interne B - de l'hôpital du Cluzeau pour maladie de Cushing avec la découverte lors d'un examen anatomopathologique de la tumeur hypophysaire, d'un gangliocytome de localisation intrasellaire.

Nous allons également discuter les différentes hypothèses avancées concernant l'étiopathogénie de ces neuroendocrinopathies relativement rares.

## CHAPITRE II

### RAPPELS

## I - HYPOPHYSE NORMALE

### I-1 - Embryologie

#### **Glande hypophysaire :**

L'hypophyse apparaît tôt au cours de la vie embryonnaire. Elle est formée par la fusion de deux processus creux dont l'origine embryologique est différente, une ébauche épiblastique, l'autre neuroectoblastique.

#### Au stade de 6 millimètres :

On trouve une évagination de l'ectoderme de la région buccopharyngée après un épaissement localisé du toit du stomodeum en avant de la membrane pharyngienne. Cet épaissement s'allonge et remonte vers la base du cerveau et donne un diverticule appelé « la poche de Rathke » qui reste réuni à la bouche primitive par le canal pharyngo-hypophysaire.

Le diverticule de Rathke est recouvert d'un épithélium identique à celui de la cavité buccale (5, 10).

#### Au stade de 9 millimètres :

Une saillie du plancher du troisième ventricule qui deviendra l'ébauche neuro-ectoblastique apparaît à ce stade. Cette saillie évolue vers le bas.

Ces deux formations se rejoignent.

La poche de Rathke subit une prolifération beaucoup plus abondante et forme le lobe antérieur (ébauche glandulaire qui se place en avant de l'ébauche nerveuse).

L'épaississement de la paroi postérieure de la poche de Rathke reste minime dans l'espèce humaine et donnera le lobe intermédiaire « pars intermédia ».

La « pars tuberalis » naît de deux bourgeons latéraux de la poche de Rathke, qui s'étendent vers le haut pour entourer la tige pituitaire. Chez l'homme, elle forme un mince revêtement cellulaire à la face antérieure de la tige.

Le canal pharyngo-hypophysaire se transforme en un cordon qui s'étire et se fragmente.

La lumière de la poche de Rathke persiste chez l'homme adulte à l'état de petites vésicules remplies de colloïdes et de petites fentes à la jonction entre la pars distalis et la pars intermédia.

Des granules de sécrétions apparaissent dans l'hypophyse foetale vers la fin du premier trimestre (10).

### **Cellules corticotropes :**

DUBOIS et Coll. en 1973 ont pu mettre en évidence l'hormone ACTH sécrétée par les cellules corticotropes dès la huitième semaine de vie foetale (10).

Les cellules corticotropes apparaissent à 7,5 semaines.

PAVLOVA et Coll. (1968) : l'activité corticotrope se voit stabilisée à partir de 27 semaines de gestation en relation avec l'évolution de la taille des cellules. La maturité est atteinte dès le sixième mois de gestation, le taux sérique d'ACTH diminue de moitié à partir du sixième mois et jusqu'à la naissance (5, 10).

L'accroissement du poids des surrénales devient important à partir de la vingtième semaine en relation avec un taux sérique normal d'ACTH.

## **I-2 - Anatomie de la glande hypophysaire**

### **I-2-1 - Généralités**

Elle loge dans une cavité osseuse : la selle turcique creusée dans le sphénoïde, à la base du crâne.

La tige pituitaire et les vaisseaux sanguins qui l'accompagnent atteignent le corps de la glande en traversant la tente de l'hypophyse, repli épais de la dure-mère.

L'hypophyse a un poids de 0,5 g environ chez l'adulte, avec des dimensions de l'ordre de :

- diamètre transversal : 13 mm
- diamètre sagittal : 10 mm
- diamètre vertical : 6 mm.

### **I-2-2 - Vascularisation de l'hypophyse**

L'hypophyse reçoit sa vascularisation sanguine de deux origines :

- le sang artériel l'atteint par les branches de l'artère hypophysaire supérieure et inférieure et la branche de l'artère carotide interne.

- Le sang capillaire pénètre dans l'hypophyse par l'intermédiaire d'un système porte très important d'un point de vue physiologique. Son origine est dans les structures spécialisées de l'éminence médiane : les gomitolis : preuves indirectes témoignant en faveur du transport par ces vaisseaux de produits de neurosécrétion de l'hypothalamus à l'anté hypophyse.

La trophicité du lobe antérieur dépend du système porte. Une section de la tige entraîne un infarctus de près de 90 % du lobe.

Les artères hypophysaires inférieures assurent la vascularisation sanguine du lobe postérieur.

Le sang veineux des deux lobes pituitaires se draine dans les sinus caverneux (18).

### **I-2-3 - Innervation de la glande hypophysaire**

L'innervation du lobe antérieur est fournie par les rameaux nerveux provenant du plexus carotidien. Ces nerfs ont une fonction vasomotrice.

### **I-2-4 - Histologie de la glande hypophysaire**

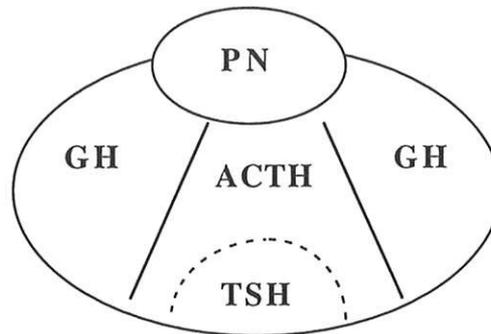
Des progrès considérables ont été faits concernant la population cellulaire de l'hypophyse.

Le simple examen microscopique de l'hypophyse fait envisager des aspects cellulaires différents dans son lobe glandulaire, impression qui confirme l'emploi des différentes colorations.

RUSSFIELD à l'aide du PAS, de l'orange G, décrit cinq types de cellules :

- basophile avec nombreuses granulations PAS +
- acidophile avec nombreuses granulations plus fines orange G +
- amphophile avec granulations disséminées des deux types d'intensité variable
- amphophile hypertrophique, dégranulée, à gros noyau hyperchromatique, nucléole vacuolaire
- chromophobe, dépourvue de granulation.

Grâce à l'utilisation des techniques immuno-histochimiques, la topographie des cellules différenciées a pu être démontrée avec une distribution précise dans les différentes régions de l'anté-hypophyse.



Coupe horizontale de l'hypophyse, répartition des différents types cellulaires :

- ACTH : cellules à ACTH
- GH : cellules à GH (growth hormone)
- TSH : cellules à TSH (thyroïd stimulating hormone)
- PN : Pars nervosa.

Les cellules corticotropes anté-hypophysaires.

Des peptides dérivés de la molécule précurseur, la « proopiomelanocortine », ont pu être retrouvés dans les cellules corticotropes anté-hypophysaires.



L'emploi des anti-sérums ACTH,  $\beta$ -endorphines et  $\beta$ LPH met en évidence la distribution des cellules corticotropes, essentiellement dans la partie médiane et antérieure du lobe antérieur, localisation moindre dans la région du kyste colloïde, rare dans la neurohypophyse.

=> Les cellules basophiles PAS positif ont été identifiées comme cellules à ACTH par PHIFER, elles sont polygonales dans la région du lobe antérieur, cuboïdes dans la zone du kyste colloïde. Celles retrouvées au niveau du lobe postérieur ont une forme ovoïde (5, 10).

## **II - PATHOLOGIE DES ADENOMES CORTICOTROPES**

### **HYPOPHYSAIRES**

Nous nous limiterons aux données morphologiques concernant les adénomes corticotropes de l'anté-hypophyse.

#### **II- 1 - Définition**

Les adénomes sont les tumeurs les plus fréquentes de l'hypophyse, néoformations bénignes le plus souvent non encapsulées, se présentant comme une prolifération uni- ou plurifocale des cellules hypophysaires qui deviennent autonomes échappant en général à toute action régulatrice physiologique. Son expansion amène la destruction des cellules locales sans envahissement.

Les cellules peuvent être disposées en placards, colonnes ou îlots et s'orienter autour des trabécules conjonctives.

Les adénomes peuvent être soit à l'origine d'une symptomatologie de type purement tumoral, sans syndrome endocrinien autre que celui consécutif à la destruction du parenchyme hypophysaire normal, soit, inversement, doués d'activité hormonale. Ils sont dans ce cas responsables de manifestations cliniques (10, 18, 30).

#### **II-2 - Macroscopie**

Les adénomes qui s'individualisent progressivement dans la glande prolifèrent soit en position intra-sellaire, soit en débordant la selle turcique de façon latérale, inférieure ou supérieure.

Selon leurs tailles, ils sont classés en micro-adénomes de taille inférieure ou égale à 10 mm et macro-adénomes.

### **II-3 - Histopathologie**

Architecture : le parenchyme adénomateux ne conserve généralement plus l'aspect de l'hypophyse normale avec son organisation cordonale, son polymorphisme cellulaire associé à la présence de travées vasculo-conjonctives.

Les adénomes se présentent sous plusieurs aspects :

- la forme diffuse,
- la forme papillaire,
- la forme sinusoïdale.

Les travées vasculo-conjonctives sont beaucoup moins développées que dans l'hypophyse normale.

Matériel extra-cellulaire : les adénomes renferment des zones hémorragiques diffuses ou concentrées dans la région centrale, surtout fréquentes dans les micro-adénomes anciens donnant à la tumeur une consistance molle et friable.

Les lésions nécrosées sont également rencontrées, correspondant à des zones d'involution de l'adénome et de remaniements du parenchyme tumoral, il peut s'y associer une fibrose.

Des dépôts de substances amyloïdes sont parfois visibles sous forme de masses arrondies.

Rapports entre l'adénome et l'hypophyse péri-tumorale : Dans la majorité des cas, il n'existe pas de véritable capsule conjonctive qui sépare

l'adénome de l'hypophyse avoisinante ; on constate un passage sans transition nette entre l'architecture cordonale normale et les cellules beaucoup plus homogènes et monomorphes de l'adénome.

Dans l'hypophyse non tumorale péri-adénomateuse, on ne retrouve pas d'hyperplasie de cellules de même type que celle de l'adénome. Cependant autour des adénomes corticotropes, des cellules de Crooke, qui correspondent à une transformation hyaline des cellules à proopiomélanocortine, sont fréquemment retrouvées (5, 10).

Les adénomes corticotropes : Ils sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme et la fréquence des micro-adénomes est plus élevée que celle des macro-adénomes.

Leur localisation préférentielle est la partie centrale de l'hypophyse qui, dans les conditions physiologiques, contient une concentration importante de cellules à proopiomélanocortine.

Ils sont classiquement constitués de cellules basophiles dont les granulations sont colorées par le bleu d'aniline après tétrachrome d'Herlant.

L'architecture du parenchyme tumoral est le plus souvent diffuse avec parfois une disposition radiaire des cellules autour des travées vasculo-conjonctives épaisses. Les cellules sont de taille variable, polygonales ou allongées avec un noyau volumineux à nucléole bien visible. Les anomalies nucléaires sont plus fréquentes que dans les autres types d'adénome. L'étude immunohistochimique, en utilisant des anticorps contre les hormones antéhypophysaires, permet de mettre en évidence les différentes hormones sécrétées.

En dehors des cellules basophiles qui, en microscopie optique, sont sensiblement identiques aux cellules à proopiomélanocortine, ces adénomes renferment ces cellules semblables à celles décrites par CROOKE dans

l'hypophyse non tumorale de patients présentant un hypercorticisme (10, 30).

Il faut rappeler que l'hypophyse de l'homme adulte, dépourvue de lobe intermédiaire, contient de l'ACTH, des hormones lipotropes ( $\beta$  et  $\delta$ LPH), des endorphines et dans certaines régions, notamment voisines du lobe postérieur, de l' $\alpha$ MSH ; ces substances seraient présentes dans « la cellule à proopiomélanocortine » et dériveraient par clivage enzymatique (5, 10, 18).

### III - PHYSIOLOGIE DE L'AXE CRH-ACTH ET HORMONE GLUCOCORTICOÏDE

#### III-1 - L'hormone corticotrope ou corticotropine (ACTH ou adrenocorticotrope hormone)

##### III-1-1 - Généralités

C'est un polypeptide constitué de 39 acides aminés dont une partie de la séquence du 25 au 39 subit une variation selon les espèces animales.

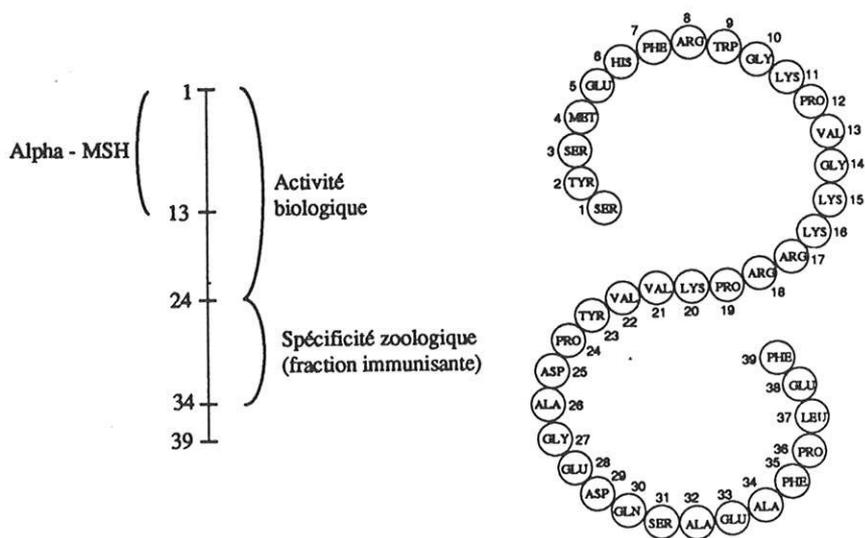


Figure de l'ACTH d'après IDELMAN S., 1990 (18)

La fraction active de l'ACTH est constituée des 24 premiers acides aminés dont les 13 premiers résidus correspondent à la séquence  $\alpha$ MSH. L'activité stéroïdogène est déterminée par les 16 premiers résidus d'acides aminés. Les 16 acides aminés de 6-10 déterminent l'activité mélanostimulante (18).

L'ACTH présente un rythme nycthéméral de sécrétion avec une concentration plasmatique moyenne de 20 à 50 pg/ml et une demie vie de 10 mn. Le pic plasmatique de sécrétion à 120 pg/ml est retrouvé deux heures avant le lever.

Une sécrétion pulsatile se greffe sur le rythme circadien avec des pulsations sécrétoires toutes les deux heures environ (18).

### **III-1-2 - Contrôle**

La sécrétion d'ACTH est sous le contrôle d'un CRH hypothalamique.

Le CRH est un facteur de croissance des cellules corticotropes hypophysaires.

### **III-1-3 - Mode d'action de l'ACTH**

L'ACTH stimule essentiellement les cellules corticosurréaliennes qui sécrètent des hormones glucocorticoïdes (corticostérone, cortisol...) et celles qui sécrètent les hormones androgènes mais peu ou pas d'action sur les cellules de la zone glomérulaire (18).

## **III-2 - La corticotropin releasing hormone ou corticolibérine**

### **III-1-1 - Généralités**

L'influence régulatrice de l'hypothalamus sur l'adénohypophyse s'effectue par voie humorale, les produits de sécrétion des neurones hypothalamiques étant transportés vers l'adénohypophyse par le système porte hypophysaire.

Cette neurosécrétion qui atteint les différentes cellules de la pars distalis et de la pars intermédia constitue un facteur provoquant leur excrétion dans la circulation sanguine.

Le CRH est le premier exemple connu du contrôle de l'activité hypophysaire par l'hypothalamus. La séquence a été élucidée. Sa concentration plasmatique est de l'ordre de 2-28 pg/ml avec une demi vie relativement longue de 60 mn (18).

## **IV - RAPPELS : SYNDROME DE CUSHING**

Tableau clinique qui correspond à un état d'hypercorticisme chronique responsable d'un ensemble de signes décrits pour la majeure partie par H. CUSHING dès 1932.

### Entités étiologiques :

I - Les hypercorticismes ACTH dépendants, regroupant :

- a) La maladie de Cushing d'origine hypophysaire.
- b) Les tumeurs ectopiques sécrétant de l'ACTH ou exceptionnellement du CRH (syndrome de Cushing para-néoplasique).

II - Les hypercorticismes ACTH indépendants

- a) Les adénomes surrenaliens bénins.
- b) Les hyperplasies macronodulaires surrenaliennes bilatérales.
- c) Les adénomes surrenaliens malins (les cortico-surréalomes).

Le diagnostic étiologique définitif repose sur une convergence d'arguments cliniques, hormonaux et radiologiques car aucun signe n'est pathognomonique.

### **IV-1 - Epidémiologie**

Sexe : nette prédominance féminine => 80 % des cas décrits dans la littérature selon MOSNIER, PUDAR et LUTON (28).

## **IV-2 - Signes fonctionnels**

### **IV-2-1 - Psychiatriques**

Une asthénie ou un syndrome dépressif sont retrouvés chez 66 % des patients (28).

Une insomnie peut être retrouvée en rapport avec l'augmentation de la cortisolémie nocturne.

### **IV-2-2 - Rhumatologiques**

Il existe une perte de masse osseuse secondaire à l'hypercorticisme et responsable d'une ostéoporose généralisée avec des tassements vertébraux chez 20 % des patients (28).

### **IV-2-3 - Gonadiques**

La fonction gonadique est atteinte avec 32 % des patientes ayant une aménorrhée.

### **IV-2-4 - Neurologiques**

Les céphalées sont fréquentes, probablement liées à l'existence d'une tumeur hypophysaire ainsi qu'une hypertension artérielle.

L'amputation bitemporale du champ visuel peut être retrouvée lors de la compression des voies optiques par la tumeur hypophysaire au niveau du chiasma (23, 28).

### **IV-3 - Signes physiques**

#### **IV-3-1 - Signes cutanés et musculaires**

L'obésité facio-tronculaire reste le signe le plus fréquent. Elle apparaît précocément, probablement en relation avec l'excès de glucocorticoïdes et l'hyperinsulinisme secondaire responsable d'une redistribution du tissu adipeux.

L'hypercatabolisme protidique secondaire à l'hypercorticisme est responsable de plusieurs autres signes :

- Atrophie cutanée secondaire à l'inhibition de la prolifération des fibroblastes.
- Des vergetures dues à la fragilité cutanée associée à une tension secondaire à l'accumulation de graisses.
- Des ecchymoses, également dues à la fragilité cutanée.
- Des oedèmes bilatéraux des membres inférieurs en dehors de toute insuffisance cardiaque.
- Des ulcérations des membres inférieurs avec surinfection fréquente par diminution des défenses immunitaires.
- Une atrophie ainsi qu'une faiblesse musculaire sont retrouvées chez 50 % des patients essentiellement au niveau des racines des membres.
- L'hypersecretion d'androgènes est responsable d'acné, de séborrhée et d'hirsutisme voire une alopecie.

#### **IV-3-2 - Hypertension artérielle**

En rapport avec l'effet glucocorticoïde du cortisol mais aussi mineralocorticoïde. Elle touche 68 % des patients selon LUTON (23).

## IV-4 - Tableau biologique

### IV-4-1 - Numération formule sanguine

- Taux d'hémoglobine : selon Mosnier-Pudar et Luton, on note une augmentation de l'hémoglobine à la limite supérieure. Une polyglobulie reste exceptionnelle.

- Leucocytes : 36 % des patients ayant une hyperleucocytose. C'est une constatation fréquente (28).

- Polynucléaires neutrophiles : l'hypercorticisme est responsable d'une migration lymphocytaire qui entraîne une lymphopénie, une éosinopénie et une polynucléose neutrophile.

- Lymphocytes : 30 % des patients présentent une lymphopénie selon Mosnier-Pudar et Luton (28).

- Eosinophiles : 70 des patients avaient une éosinopénie dans les différentes séries de la littérature.

### IV-4-2 - Bilan de coagulation

LUTON décrit des taux élevés de facteur V, de facteur VIII et de prothrombine lors de l'hypercorticisme (23).

### IV-4-3 - Ionogramme sanguin

- Potassium : la kaliémie est le plus souvent normale. Devant une kaliémie effondrée, il faut rechercher soit un cortico-surréalome malin, soit un syndrome de Cushing para-néoplasique (24).

#### IV-4-4 - Glycémie

Intolérance aux hydrates de carbone : 50 % des cas selon Mosnier, Pudar et Luton. Le cortisol augmente la néoglycogénèse hépatique associée à une résistance périphérique à l'Insuline.

Diabète : il touche 10 % des patients (28).

#### IV-4-5 - Lipides sanguins

- Cholestérolémie : sous l'effet de l'hypercorticisme, on retrouve une élévation de la concentration des lipoprotéines sanguines VLDL, LDL et HDL.

L'hypercholestérolémie touche 60 % des patients (28).

- Triglycéridémie : Elle est augmentée chez 48 % des patients (28).

#### IV-5 - Explorations hormonales

##### IV-5-1 - Cortisol libre urinaire des 24 heures

Dosé par méthode radio-immunologique, après extraction par le dichlorométhane.

Il s'agit de l'indicateur le plus sensible de l'hypercorticisme endogène, car il ne varie pas en fonction du poids, ni en cas de modification du métabolisme du cortisol ou de variations de la protéine porteuse du cortisol (CBG). Il convient de doser la créatininurie des 24 heures en parallèle et d'exprimer le CLU en mg/jr/gm de créatininurie pour éliminer les faux positifs des obèses (28).

Un dosage de deux jours de suite semble être l'indicateur le plus performant avec une sensibilité et une spécificité de 96 %.

Le prélèvement des urines de 20 heures et de 8 heures serait aussi intéressant et plus aisé à réaliser.

#### **IV-5-2 - Cortisolémie à 8 heures et 16 heures**

La technique de dosage est identique à celle du CLU.

Ce dosage n'apparaît pas en première ligne pour le diagnostic positif de syndrome de Cushing. Luton ne l'utilise guère en première intention (23).

La cortisolémie peut varier en fonction du stress, de plus, on dose le cortisol total (fraction libre et fraction liée à la CBG), donc, si on a des variations de la CBG (grossesse, contraception orale), la cortisolémie totale varie, même si la fraction libre reste identique. Mosnier-Pudar et Luton dans leur série retrouvent une rupture du cycle nyctéméral chez 53 % des patients (28).

#### **IV-5-3 - Cortisol salivaire**

Dosé par la méthode de radiocompétition après extraction par le dichlorométhane.

Il représente la forme active biologique du cortisol, il est indépendant de la CBG ou du flux salivaire. Il peut être intéressant chez la femme enceinte ou sous oestroprogestatifs.

#### **IV-5-4 - ACTH**

Dosage réalisé par méthode radio-immunologique.

Un dosage répété pendant 2 ou 3 jours, couplé au dosage du cortisol plasmatique, semble intéressant.

Dans la maladie de Cushing, on constate une augmentation modérée de l'ACTH (autour de 75 pg/ml), selon Luton ainsi que dans les syndromes de Cushing paranéoplasiques. Une valeur basse ou indétectable évoque une tumeur surrénalienne qu'elle soit bénigne (adénome surrénalien) ou maligne (cortico-surrénalienne) (23, 24).

#### **IV-5-5 - Dosage ACTH/LPH**

Dosage en parallèle. La LPH est plus stable que l'ACTH. Lors de la maladie de Cushing, l'ACTH et la LPH augmentent modérément ; leurs valeurs sont basses voire indétectables lors des tumeurs surrénaliennes, très augmentées lors des syndromes de Cushing para-néoplasiques où le rapport LPH/ACTH est souvent supérieur à 10. Il ne s'agit pas d'un dosage de routine (24).

### **IV-6 - Tests dynamiques**

#### **IV-6-1 - Test de freinage rapide à la Dexaméthasone**

Non abaissement de la cortisolémie à jeun au dessous de 40 ng/ml, 8 heures après une prise orale de 1 mg de dexaméthasone à 0 heure. Il n'a qu'une valeur de débrouillage.

Ce test a une sensibilité de 56 % et une spécificité qui avoisine 100 %.

#### **IV-6-2 - Test de freinage fort à la Dexaméthasone**

Mis au point en 1960 par Liddle (8 mg de dexaméthasone par jour pendant 2 jours), apprécié au mieux à J2 sur l'abaissement du cortisol libre urinaire et l'ACTH plasmatique à J2 8 heures.

Mosnier-Pudar et Luton considerent que seule une diminution reproductible, quelque soit son degré, signe une maladie de Cushing. Lors de la maladie de Cushing, on a une diminution du CLU et des 17-OH stéroïdes urinaires. En cas d'adénome surrénalien, le test est négatif. Lors des syndromes de Cushing para-néoplasiques, en théorie, le test est négatif (24, 28).

#### **IV-6-3 - Test à la métopirone**

Entraînant une chute de la cortisolémie par blocage de la 11-hydroxylase.

C'est un test de stimulation endogène indirect surrénalien par levé du rétrocontrôle négatif cortisolique au niveau hypothalamohypophysaire et réponse sécrétoire en ACTH.

Test positif si les 17-OH stéroïdes urinaires sont augmentés de 50 à 80 % et/ou le composé S est multiplié par 400.

Ce test est positif en cas de maladie de Cushing : un test négatif exclut ce diagnostic (10, 28, 30).

#### **IV-6-4 - Test au CRH**

On utilise la CRH synthétique d'ovin. Il consiste en l'administration intraveineuse de 100 µg à 20 heures avec le dosage de la cortisolémie et l'ACTH avant, 15 minutes et 30 minutes après l'injection de CRH.

Il permet de distinguer les syndromes de Cushing ACTH dépendants : maladie de Cushing et syndrome de Cushing para-néoplasique en stimulant l'axe corticotrope.

Ce test est considéré comme positif si l'augmentation de l'ACTH après l'injection est supérieur à 50 % par rapport aux valeurs de base. Ainsi, les patients atteints de maladie de Cushing auront une réponse positive à ce test alors que les patients porteurs d'un syndrome de Cushing para-néoplasique auront un test négatif (23, 24, 28, 30).

#### **IV-6-5 -Combinaison test de freinage fort et test au CRH**

On pratique le test de freinage fort à la dexaméthasone et le soir on fait le test au CRH à 20 heures.

La précision diagnostique en couplant ces deux tests est alors plus grande avec une valeur prédictive de 100 % pour diagnostiquer un syndrome de Cushing para-néoplasique (10, 28, 30).

#### **IV-6-6 - Cathétérisme des sinus pétreux inférieurs**

Un gradient d'ACTH centropériphérique, après l'injection de CRH, supérieur à 3 évoque une maladie de Cushing, un gradient inférieur à 1,7 évoque un syndrome de Cushing para-néoplasique avec une sensibilité et une spécificité de 100 %.

C'est une technique invasive, coûteuse, qui n'est pas réalisée en routine. De plus, elle a un rendement variable et ne serait pas dénuée de risque en cas de syndrome de Cushing évolué avec fragilité vasculaire (28, 30).

#### **IV-7 - Explorations radiologiques**

##### **IV-7-1 - L'IRM hypophysaire**

Dans les séries de la littérature, entre 75 et 80 % des patients avaient une anomalie hypophysaire qui était un micro-adénome dans 54 % des cas. Il faut se méfier des faux positifs car 5 à 20 % de la population générale ont des lésions hypophysaires non sécrétantes (24, 28, 30).

##### **IV-7-2 - La tomодensitométrie cérébrale**

La tomодensitométrie cérébrale au niveau crânien est moins performante avec une sensibilité qui avoisine les 30 %, 80 % des micro-adénomes mesurent moins de 6 mm de diamètre et la sensibilité de la TDM dans ce cas n'est que de 50 % (30).

##### **IV-7-3 - Imageries abdominales :**

###### **TDM abdominale**

Essentiellement pour le diagnostic des adénomes et des cortico-surrénales avec la mise en évidence d'une mesure hétérogène au niveau des surrénales. Lors du syndrome de Cushing para-néoplasique, il convient de pratiquer une TDM abdominale à la recherche de la tumeur primitive.

En cas d'adénome surrénalien, on note une lésion surrénalienne homogène à contours réguliers. Dans la maladie de Cushing, on retrouve une hyperplasie surrénalienne bilatérale (28).

#### Scintigraphie des surrénales au iodocholestérol

Cet examen n'est plus guère pratiqué. Il peut servir à rechercher des glandes surrénales ectopiques ou des récidives de corticosurréalome (30).

#### Scintigraphie à l'octréotide

Analogue de la somatostatine, permet de localiser des tumeurs neuro-endocrines responsables de syndrome de Cushing paranéoplasique (24).

### **IV-8 - Traitement de la maladie de Cushing**

#### **IV-8-1 - Méthode**

##### Neurochirurgie :

La voie transphénoïdale avec amplificateur de brillance et microscope opératoire est la plus utilisée. L'imagerie réalisée lors du bilan de la maladie de Cushing peut guider le neurochirurgien dans son exploration, si elle met en évidence un adénome, une échographie hypophysaire peropératoire peut être utilisée. Les adénomes de moins de 5 mm sont hypoéchogènes et ceux supérieurs à 5 mm hyperéchogènes.

Il faut préciser que c'est une chirurgie qui se pratique sous couverture de glucocorticoïdes. Les patients doivent être en eucortisolémie. Le taux de succès à 3 mois de cette thérapeutique, si

l'adénome a été entièrement enlevé, est entre 70 et 90 %. Il existe des récurrences dans 10 % des cas avec une rechute, le plus souvent lors des premières années (28, 30).

Les complications liées à cette chirurgie sont essentiellement le diabète insipide transitoire et la rhinorrhée secondaire.

#### Radiothérapie :

Radiothérapie conventionnelle à haut voltage qui consiste en l'administration de 45 à 55 grays en 6 semaines au niveau hypophysaire, souvent associée à un traitement anticortisolique.

#### Traitement médical :

*Cyproheptadine* : par son action anti-serotonergique, elle diminue la sécrétion d'ACTH.

*Bromocriptine* : agent antidopaminergique qui pourrait inhiber la sécrétion d'ACTH.

#### Médicaments à visée surrénalienne :

*OP'DDD* (ortho para-dichloro-diphényl-dichloro-éthane) : puissant anticortisolique et antimitotique du cortex surrénalien. Il respecte la stéroïdogénèse ovarienne et testiculaire permettant ainsi le développement pubertaire. Elle inhibe la 11-B-hydroxylase et la 18 hydroxylase au niveau du cortex surrénalien.

Traitement qui permet de contrôler 80 % des patients. Cependant, à l'arrêt de la cure d'OPDDDD, 60 % récidivent entre 2 et 60 mois (28, 30).

Sa posologie est de 8 à 12 g/jr en 3 prises pendant environ 3 semaines. Son efficacité est jugée sur le CLU. Ses effets indésirables sont essentiellement une intolérance digestive, un rash cutané, une somnolence ainsi qu'une perturbation du bilan hépatique et thyroïdien.

*Kétoconazole (Nizoral)* : inhibe la stéroïdogénèse surrénalienne et testiculaire en agissant au niveau de la 11-B-hydroxylase et 20-22 desmolase. Sa posologie est de 600 mg/jr, il peut être responsable d'une hépatite cytolytique, un syndrome oedémateux, une gynécomastie (28).

#### Chirurgie surrénalienne :

Il s'agit de surrénalectomie totale bilatérale réalisée par voie postérieure bilatérale et extrapéritonéale ou par voie coelioscopique.

L'effet de cette intervention sur l'hypercortisolisme est immédiat, l'insuffisance surrénale provoquée nécessitera un traitement gluco et minérocorticoïde à vie.

L'inconvénient de cette thérapeutique consiste en l'apparition fréquente d'un syndrome de Nelson (15 % des cas) (28, 30).

CHAPITRE III

DESCRIPTION  
DU CAS CLINIQUE

## HISTOIRE DE LA MALADIE

Patiente âgée de 73 ans, hospitalisée au cours du mois de juillet 1996 pour bilan de chutes mécaniques à répétition, des douleurs dorsolombaires sans irradiation, une hanche gauche douloureuse avec limitation de la mobilité.

## ANTECEDENTS DE LA PATIENTE

### Médicaux :

- Des coliques néphrétiques à répétition.
- Ulcères variqueux au niveau du membre inférieur gauche évoluant depuis six mois.
- Hypertension artérielle contrôlée par traitement diurétique depuis 4 ans.

### Chirurgicaux :

- Hystérectomie pour carcinome in-situ de l'endomètre en 1994.
- Appendicectomie dans l'enfance.

## EXAMEN CLINIQUE A L'ENTRÉE

La patiente est en surcharge pondérale (un poids de 69 kg pour une taille de 1m50), présente une infiltration du visage avec faciès lunaire et érythrosique, des ecchymoses multiples, des vergétures ainsi qu'une amyotrophie proximale des racines des membres.

La patiente présente une asthénie physique, une note dépressive.

L'examen neurologique est normal.

Le reste de l'examen clinique, mis à part un ulcère variqueux, était sans anomalie.

## BILAN BIOLOGIQUE

Il objective :

- une hyperleucocytose à 15 000 GB/mm
- un syndrome inflammatoire modéré avec une CRP à 39 mg/l
- une électrophorèse des protéines sériques normale
- une glycémie à jeun à 89 g/l
- un ionogramme sanguin normal
- un bilan phosphocalcique ainsi qu'une fonction rénale normale
- une sérologie de Lyme négative
- un dosage des marqueurs tumoraux normal.

Le bilan biologique endocrinien :

- cortisol libre urinaire élevé à 131  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  (N : 20-90)
- rupture du cycle nyctéméral :
  - \* cortisolémie à 8 h = 19  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  (N : 10-15)
  - \* cortisolémie à 20 h = 23  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ .
- test de freination rapide à la dexaméthasone négatif :
  - \* cortisolémie à 8 h = 16  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$
- cortisol libre urinaire à 85  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ .
- FT4, TSH, GH, prolactine : normal
- FSH : 1,3 mU/ml (N : 40-100)

## BILAN BIOLOGIQUE COMPLEMENTAIRE À VISE ÉTIOLOGIQUE

Test au CRF (100 µg IV) : résultat en faveur du diagnostic de maladie de Cushing. ACTH sérique à +60 = 98 pg/ml avec une cortisolémie comprise entre 20,8 et 30,9 µg/100 ml. βLPH compris entre 256 et 350 pg/ml.

Test de freination lente à la dexaméthasone 4 mg en IV : positif avec une baisse du cortisol plasmatique à 3,1 µg/100 ml et l'ACTH à 11 pg/ml.

## BILAN RADIOLOGIQUE

Standard : tassements vertébraux de D12-L2-L4.

Scintigraphie osseuse : hyperfixation des corps vertébraux de D12 et L4.

IRM lombaire : présence de plusieurs tassements vertébraux intéressant en particulier les corps vertébraux de D12-L2-L4. Une image d'ostéonécrose de T12 en faveur d'une origine bénigne ostéoporotique malgré la rupture du mur postérieur.

IRM hypophysaire : retrouve un microadénome infracentimétrique (environ 7 mm) de position médiane, développé vers le bas, sans déviation de la tige pituitaire et sans syndrome de masse associé.

Tomodensitométrie surrénalienne avec et sans injection de produit de contraste : objective une discrète hypertrophie bilatérale des glandes surrénales.

***LE DIAGNOSTIC retenu est donc : syndrome de Cushing par adénome hypophysaire à ACTH.***

Un traitement anticortisolique préopératoire à base de Nizoral pour une durée de 6 semaines est débuté et la patiente est transférée dans le service de neurochirurgie pour intervention chirurgicale. Le dernier contrôle de CLU était normal à 23 µg/24 heures.

➤ Intervention : M. Le Docteur VIDAL.

Technique :

- voie transnarinaire droite
- après trépanation du rostrum sphénoïdal, le plancher sellaïre est découvert et trépané, la dure mère est le siège d'une rupture par érosion de l'adénome.
- L'adénome est soigneusement relevé en l'emporte pièce.
- Le curetage hypophysaire global est effectué, laissant en place la post-hypophyse en arrière.
- Une partie du parenchyme hypophysaire jaune chamois vers l'avant est respecté afin de maintenir une fonction hypophysaire résiduelle.
- Fermeture plan par plan avec réfection du plancher sellaïre par des fragments osseux prélevés lors de la voie d'abord.

➤ Compte rendu de l'analyse anatomo-pathologique : examen microscopique et étude immunohistochimique du prélèvement : M. Le Professeur LABROUSSE.

Examen microscopique : les prélèvements ont intéressés :

- du tissu adénohypophysaire
- la jonction entre adénohypophyse et post-hypophyse
- du tissu de la post-hypophyse.

L'examen retrouve des cellules de grande taille de type neuronal au cytoplasme acidophile possédant des corps de Nissl. Le noyau est volumineux avec un nucléole eosinophile bien visible, certains de ces éléments sont binucléés [figure 1].

Ces cellules possèdent des prolongements axonaux. Ces neurones, de type ganglionnaire, sont essentiellement observés dans le tissu adénohypophysaire. Celui-ci est formé de cordons ou de cellules de petite taille, au cytoplasme finement granuleux, parfois clair, densément oxyphile.

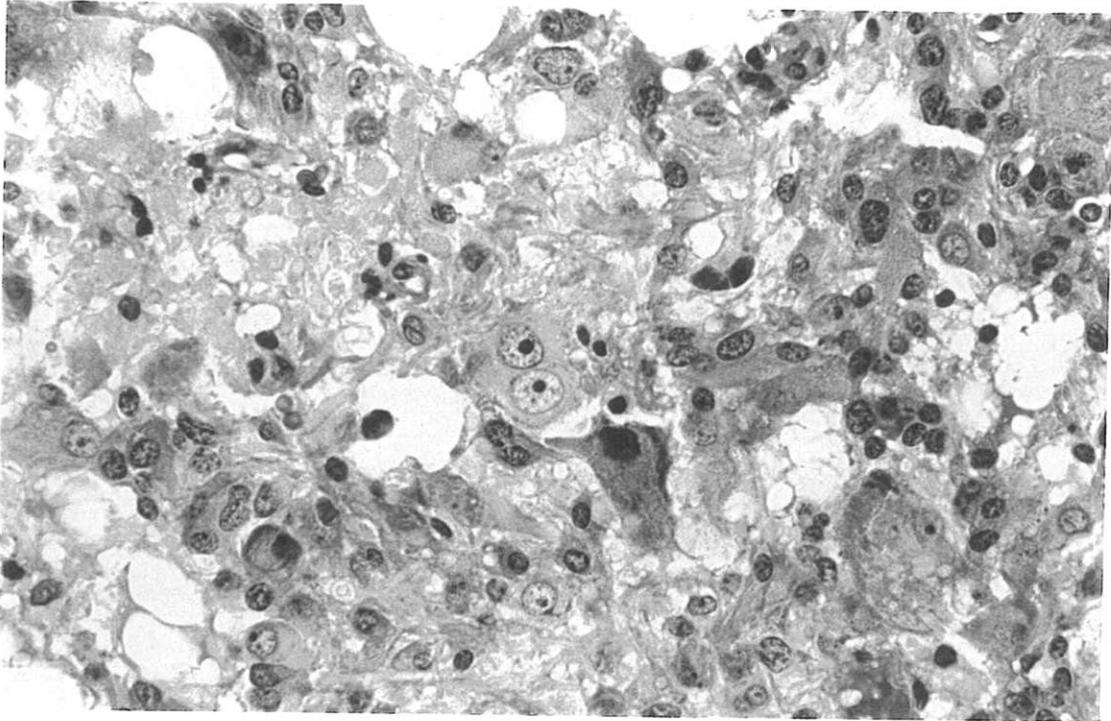
Au niveau du tissu post-hypophysaire, existe quelques cordons d'éléments anté-hypophysaires.

Etude immuno-histochimique :

- Neurofilaments et synaptophysine : forte positivité sur les éléments neuronaux tumoraux [figure 2 et 3].
- ACTH : forte positivité sur les cellules de type adénohypophysaire ; négativité sur les cellules neuronales [figure 4]
- FSH : quelques cellules adénohypophysaires positives, quelques neurones positifs.

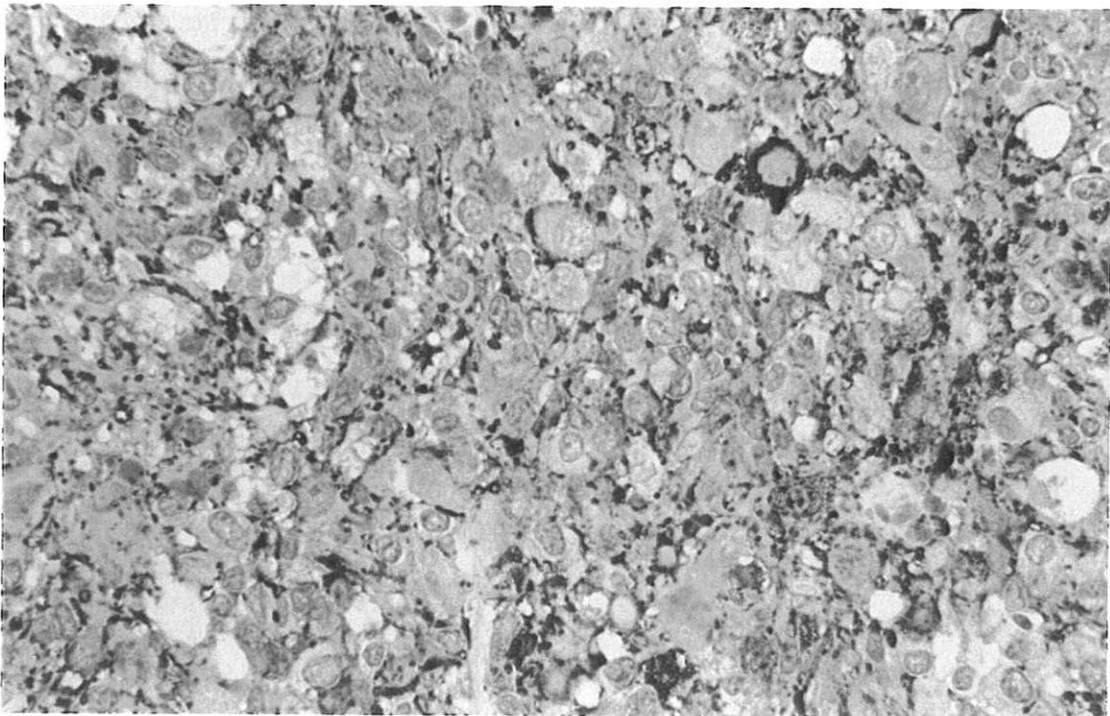
- LH : quelques cellules adénohypophysaires, en particulier au niveau de la pars intermédia, positives, quelques neurones positifs.
- TSH : quelques cellules adénohypophysaires positives, présence de neurones positifs.
- Prolactine : présence de cellules adénohypophysaires au niveau de la pars intermédia positives, neurones négatifs.
- GH : présence de cellules adénohypophysaires positives, neurones négatifs.
- CRF (Madame le Professeur TROUILLAS J.) : réaction négative au niveau des cellules adénohypophysaires, sous unité alpha positive sur des éléments neuronaux.

***Conclusion : gangliocytome hypophysaire associé à une hyperplasie à cellules corticotropes.***

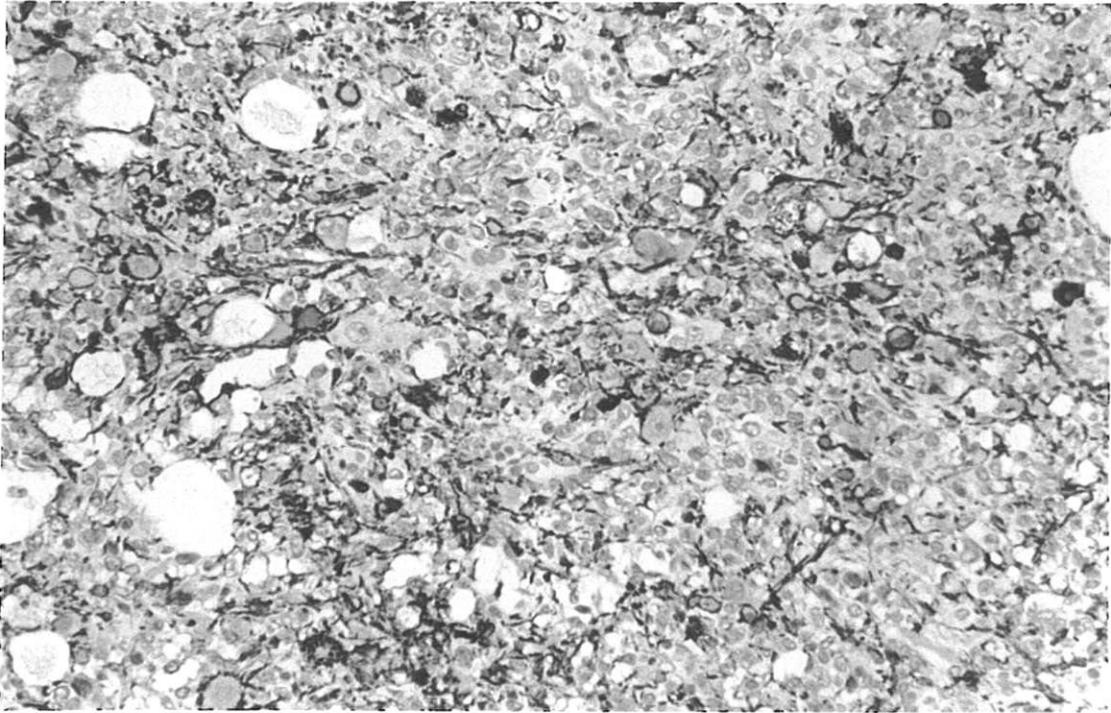


*Figure 1* : gangliocytome hypophysaire avec neurones binuclées

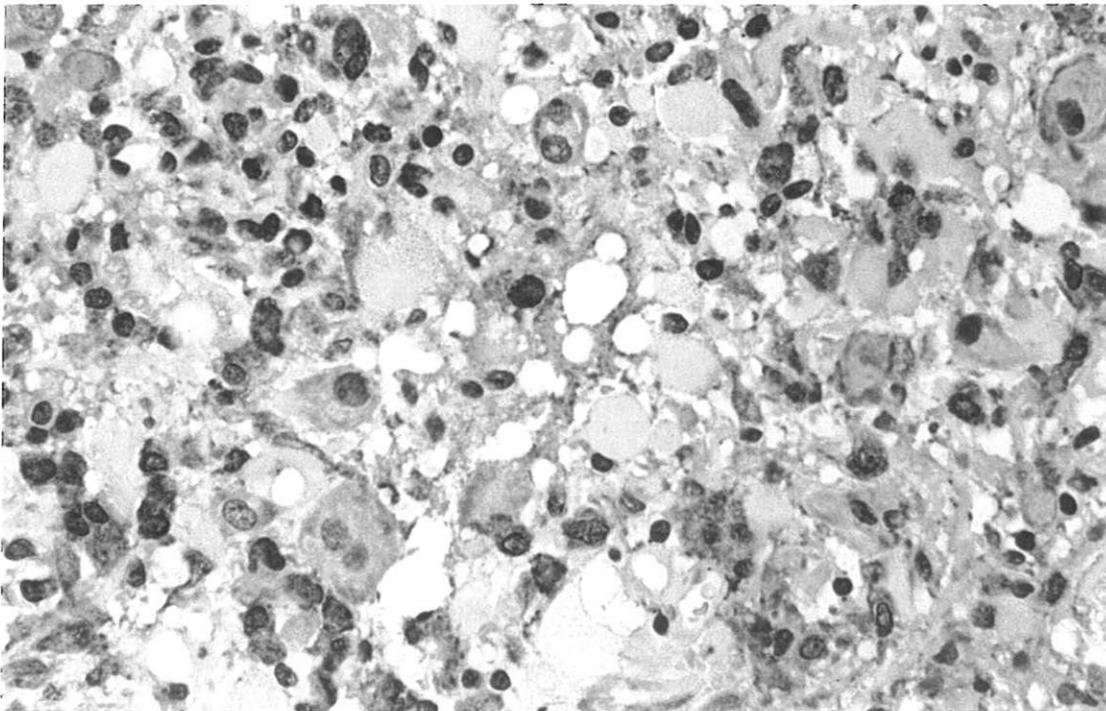
HPS x 400



*Figure 2* : Immunohistochimie : synaptophysine x 250



*Figure 3* : immunohistochimie : neurofilaments x 200



*Figure 4* : immunohistochimie : ACTH, positivité des cellules tumorales adénomateuses antéhypophysaires, négativité des neurones x 400

## EVOLUTION

- \* Rhinorrhée transitoire post-opératoire
- \* Apparition d'un diabète insipide qui a rapidement régressé par l'administration de Minirin par voie transnasale.
- \* Etat septique à point de départ urinaire, évolution favorable sous antibiothérapie.
- \* Une échographie doppler veineuse met en évidence une phlébotrombose profonde en poplité gauche pour laquelle un traitement anticoagulant à base de Préviscan est débuté.
- \* Mise en route d'un traitement anti-ostéoporotique associant des biphosphonates et des sels calciques.

La tomodensitométrie hypophysaire de contrôle en post-opératoire objective un comblement liquidien partiel sphénoïdal avec remaniement osseux sellaire d'origine post-opératoire. Absence de prise de contraste anormale, de processus expansif visible ou d'autre anomalie notable.

## BILAN CLINICO-BIOLOGIQUE A 6 MOIS

### Examen clinique :

- Perte de poids de 10 kg en 6 mois
- Une tension artérielle à 140/80 mmHg sans traitement
- Désinfiltration du visage avec disparition du faciès lunaire, une nette diminution de l'érythrose faciale, des ecchymoses ainsi qu'une régression de l'obésité facio-tronculaire.

Le bilan biologique retrouve :

- Une numération formule sanguine normale
- Un ionogramme sanguin normal
- Bilan corticotrope : - Cortisol libre urinaire normal à 36  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ 
  - Cycle du cortisol correct à :
    - . 11  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  à 8 h
    - . 5,3  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  à 20 h
    - . 4,1  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  à 24 h
    - . 6,3  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  à 4 h.
  - Freinage minute parfaite avec chute de la cortisolémie à 0,9  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ .
  - Légère élévation de l'ACTH à 40 pg/ml.
- Bilan gonadique : - Estradiol < 20 pg/ml
  - FSH augmentée à 35 pg/ml (en relation avec la ménopause).
  - LH à 9,3 pg/ml
- La prolactinémie est normale à 7,3 ng/ml.

Bilan radiologique de contrôle :

- IRM hypophysaire avec injection de Gadolinium :

*Conclusion* : Glande hypophysaire de taille normale, de signal homogène. Tige pituitaire en position médiane  
Intégrité du tronc cérébral, du vermis et des hémisphères cérébraux. IRM hypophysaire et encéphalique normales.

- Tomodensitométrie surrénalienne sans et avec injection de produit de contraste : régression de la discrète hypertrophie surrénalienne, nette diminution de la graisse abdominale.

- *Au total : pas de signe de récurrence tant sur le plan hormonal que radiologique.*

### BILAN DE CONTRÔLE A UN AN : hospitalisation d'octobre 1997

#### Examen clinique :

- Poids stable, correct à 55 kg
- Pas de signe clinique d'hypercorticisme ou d'hypothyroïdie.

#### Bilan biologique :

- Numération formule sanguine, plaquettes : normales
- Cycle du cortisol correct avec :
  - Cortisolémie à 8 h à 11 µg/100 ml
  - ACTH sérique : 35 pg/ml à 8 h, 29 pg/ml à 16 h.
  - Cortisol libre urinaire à 45 µg/24 h.
  - Freination minute correcte avec un cortisol à 1,3 µg/100 ml
  - Hormones thyroïdienne normales
  - FSH augmentée à 30 pg/ml en rapport avec la ménopause.

L'IRM hypophysaire de contrôle était sans anomalie.

*Au total : absence de récurrence clinique, biologique ou radiologique de la maladie de Cushing à un an de l'intervention chirurgicale chez une patiente opérée de gangliocytome hypophysaire associé à un état d'hypercorticisme.*

CHAPITRE IV

LES GANGLIOCYTOMES

#### **IV-1 - DEFINITION**

Il s'agit de tumeurs neuronales rares ayant, le plus souvent, un pronostic favorable. (32)

Elles sont caractérisées par leurs composantes neuronales matures de type ganglionnaire mis en évidence par l'étude histopathologique standard, en immunohistochimie ou en microscopie électronique (15).

Selon la classification de l'organisation mondiale de la santé de 1993, les gangliocytomes sont classés dans la catégorie des tumeurs neuronales et des tumeurs mixtes glio-neuronales (21).

Les gangliocytomes peuvent être distingués des gangliogliomes sur la présence ou l'absence de composante gliale. Les gangliocytomes contiennent peu ou pas d'éléments gliaux, par contre, on retrouve des astrocytes en quantité abondante dans les gangliogliomes (8, 38).

Le bon pronostic de ces tumeurs est lié à leur degré de différenciation élevé et à leur faible potentiel prolifératif (8, 15, 16).

#### **IV-2 - INCIDENCE**

L'incidence des tumeurs des cellules ganglionnaires est comprise entre 0,4 % (42) et 3,8 % (27) des tumeurs du système nerveux central, avec une prédilection chez les enfants et les adultes jeunes (8).

Aucune différence d'incidence entre les deux sexes n'a été constatée.

### **IV-3 - LOCALISATION**

Moelle épinière (49 % des cas), les hémisphères cérébrales (33 % des cas), tronc cérébral (17 % des cas) selon MILLER et Al. (27).

Les autres localisations, telles que le cervelet (tumeur de Duclos-Lhermitte) (14) et la région sellaire sont des entités rares.

### **IV-4 - ORIGINE EMBRYONNAIRE**

En ce qui concerne les gangliocytomes sellaires, l'origine hypothalamique des neurones tumoraux est la plus acceptée. Elle s'appuie sur la ressemblance entre les cellules tumorales ganglionnaires et les neurones hypothalamiques (2) et par la présence en immunohistochimie des mêmes hormones retrouvées dans les neurones hypothalamiques et dans les cellules tumorales neuronales.

Russel et Rubinstein en 1977 (34) ont mis en évidence un phénomène de migration de cellules tumorales hypophysaires le long des leptoméniges avec la formation de localisations secondaires sans lien anatomique avec l'origine hypothalamique primaire.

Du fait de la même origine embryonnaire de la région infundibulaire et de l'adénohypophyse, les composants neuronaux et adénohypophysaires dériveraient de restes embryonnaires contenant des cellules intermédiaires (39).

## **IV-5 - ANATOMIE PATHOLOGIQUE**

### **IV-5-1 - Examen macroscopique**

Les gangliocytomes ont un aspect ferme, lobulé, grisâtre, souvent bien démarqué des tissus voisins. Les calcifications et les formations kystiques ne sont pas rares (41).

### **IV-5-2 - Examen microscopique**

On retrouve des cellules ganglionnaires de tailles et de formes variables, caractérisées par un noyau volumineux avec des nucléoles eosinophiles. Les éléments binucléés sont pathognomoniques. Les cellules possèdent des prolongements axonaux. Les stroma vasculaires et le tissu conjonctif sont peu abondants, les cellules gliales sont rares.

### **IV-5-3 - Etudes ultra-structurales**

Ces neurones contiennent des mitochondries, des neurofilaments et des masses de ribosomes associés au réticulum endoplasmique formant ainsi les corps de Nissl.

Les granules sécrétoires sont concentrées au niveau des processus axonaux. Elles ont un diamètre de 100 nm (19).

L'expansion axonale ainsi formée ressemble aux corps de Herring. L'exocytose n'a pas été démontrée mais les liens étroits entre les terminaisons axonales et les vaisseaux adjacents ont été mis en évidence. Les processus neuronaux se retrouvent projetés sur les membranes cellulaires des cellules avoisinantes mais on n'a pas pu mettre en évidence

de vraie synapse, en revanche des jonctions entre les microtubules des cellules neuronales et les cellules adénomateuses ont pu être observées (37, 39). Des prolongements neuronaux sont retrouvés interposés entre les cellules adénomateuses et les cellules ganglionnaires. Des desmosomes ont été mis en évidence entre ces neuropiles et les cellules adénomateuses avoisinantes (22).

Les gangliocytomes hypophysaires peuvent être divisés en deux groupes : l'un constitué uniquement de cellules neuronales ganglionnaires ; l'autre, mixte, comportant des structures gangliocytaires et des cellules adénomateuses hypophysaires.

Un choristome est défini comme un processus tumoral formé de tissus hétérotopique. Takahashi et al (38), Asa et al (2, 3) en 1984 ont recommandé l'usage du terme gangliocytome aux choristomes ayant essentiellement des éléments neuronaux.

Les hamartomes sont définis comme étant des processus tumoraux ayant comme origine un dysfonctionnement embryonnaire congénital se manifestant le plus souvent, dès l'adolescence, par une puberté précoce (9). Elles ne contiennent pas les cellules ganglionnaires binucléées, on retrouve une liaison anatomique étroite entre les hamartomes et les cellules hypothalamiques (4). Elles doivent être donc considérées comme une entité à part.

#### **IV-5-4 - Les études immunohistochimiques**

Les neurofilaments et les synaptophysines sont retrouvés sur les éléments neuronaux, confirmant ainsi l'origine neuronale des gangliocytomes. La NSE (Neuron Specific Enolase) est retrouvée en quantité variable ainsi que la protéine S100.

Les hormones hypothalamiques sont également mis en évidence au niveau des gangliocytomes par les analyses immunohistochimiques ; on peut retrouver la CRH, la GnRH, la GRHR ; plus rarement sont identifiées la somatostatine, la VIP, la  $\beta$  endorphine, l'ACTH, la vasopressine et la neurophysine.

CHAPITRE V

GANGLIOCYTOMES INTRASELLAIRES ET  
MALADIES ENDOCRINIENNES

## **V-1 - EPIDEMIOLOGIE**

Une quarantaine de gangliocytomes hypophysaires a été rapportée, quarante-quatre au total selon M.J.A. Puchner (32), quarante-deux selon Towfighi (39). Ce dernier a éliminé les cas où le gangliocytome n'était pas de localisation intrasellaire et les cas manquants de preuves histologiques adéquates.

Kiyono (20) en 1926, a été le premier à publier le cas d'une patiente de 59 ans chez qui il a découvert, lors de l'autopsie, une tumeur contenant des cellules ganglionnaires de localisation intrasellaire.

Angelstein (1), 27 ans plus tard, en 1953, décrit le cas d'un patient acromégalique avec la découverte lors de l'examen anatomopathologique d'un gangliocytome intrasellaire associé à un adénome chromophile.

Selon M.J.A. Puchner (32), l'âge moyen de la découverte des gangliocytome était de 39,8 ans avec un sexe ratio m/f de 1/3,2.

## **V-2 - ASSOCIATION GANGLIOCYTOME-ADENOME PITUITAIRE**

Chez 65 % des patients porteurs de gangliocytome intrasellaire, on retrouve un adénome hypophysaire selon M.J.A. Puchner (32).

Une anomalie endocrinienne avec hypersécrétion d'une ou de plusieurs hormones de l'adénohypophyse est retrouvée chez 74 % des cas de patients atteints de gangliocytome intrasellaire, l'acromégalie étant la manifestation clinique la plus fréquente (58 % des cas) suivie par la maladie de Cushing (9 % des cas) selon M.J.A. Puchner (32). La galactorrhée (5 % des cas), féminisation (2 % des cas) et absence d'anomalie endocrinienne dans 26 % des cas (32).

Chez 78 % des patients ayant une hypersécrétion hormonale, un adénome pituitaire actif était retrouvé (32).

### **V-3- METHODES DIAGNOSTIQUES**

#### **V-3-1 - Investigations endocrinologiques**

Il n'existe pas de critère biologique endocrinologique à visée étiologique permettant de diagnostiquer en pré-opératoire un état d'hypersécrétion hormonale pituitaire en relation avec un gangliocytome sellaire (26).

Puchner (31) en 1993 a mesuré les taux sériques de l'hormone hypothalamique : la CRH, chez une jeune fille atteinte de maladie de Cushing en pré-opératoire dans les veines périphériques ainsi qu'en opératoire au niveau des veines péripituitaires. Les résultats étaient négatifs avec des concentrations de CRH inférieures à 7 pg/ml.

#### **V-3-2 - Investigations radiologiques**

La tomodensitométrie cérébrale ainsi que l'IRM mettent en évidence une image homogène intrasellaire avec des extensions variables. Il n'existe pas de critère radiologique pouvant les distinguer des adénomes pituitaires isolés.

Selon J.M.A. Puchner (32), l'IRM retrouve, chez les patients ayant des adénomes pituitaires avec composante neuronale, une extension suprasellaire d'aspect sphérique et de localisation centrale se projetant sur la selle turcique. Cet aspect a été retrouvé chez les trois patients de sa série.

## **V-4 - ETUDES HISTOPATHOLOGIQUE ET IMMUNOHISTOCHEMIE**

### **V-4-1 - Structure tumorale**

Il existe une interconnexion étroite au niveau de la zone de transition entre les deux composantes tumorales. Dans la série publiée par M.J.A. Puchner (44 cas), cet aspect est retrouvé sur 28 prélèvements. Ce n'est que sur cinq prélèvements que les deux tissus étaient nettement séparés l'un de l'autre (32).

L'origine neuronale des gangliocytomes est mise en évidence par l'étude immunohistochimique en détectant les marqueurs neuronaux type : synaptophysine, le neurone spécifique enolase (NSE) ainsi que les neurofilaments.

L'étude immunohistochimique a été réalisée sur 22 prélèvements dans la série publiée par M.J.A. Puchner. Tous les gangliocytomes des patients atteints d'acromégalie se sont retrouvés positifs pour la GHRH et, chez trois patients sur quatre atteints de la maladie de Cushing, le gangliocytome s'est avéré positif pour la CRH.

Des réactions immunohistochimiques positives vis à vis des hormones hypothalamiques ont également pu être retrouvées au niveau des cellules ganglionnaires de localisation extrasellaire, telle qu'au niveau des hémisphères cérébraux, du tronc cérébral ou du cervelet mais dans ces cas, sans expression clinique (32).

#### V-4-2 - En microscopie électronique

Les cellules ganglionnaires sont composées de neurones bien différenciés. On retrouve un noyau de grande taille, des nucléoles, des mitochondries, des neurofilaments ainsi que les corps de Nissl. Des granules sécrétoires sont retrouvées au niveau des processus axonaux, ces processus axonaux viennent se projeter sur les cellules adénomateuses. Kamel (19) a décrit des formations, type desmosome, entre les adénomes et les neurones adjacents, ainsi que des structures au niveau du gangliocytome qui ressemblent au corps de Herring, formées de dilatations axonales avec des granules sécrétoires. Tout cela suggère une relation fonctionnelle entre le gangliocytome et l'adénome adjacent.

#### V-5 - TRAITEMENT

En partant du principe que les investigations en pré-opératoire ne permettent pas de différencier un adénome pituitaire isolé d'une structure mixte, adénome gangliocytome, la stratégie thérapeutique doit être identique à celle appliquée lors de la prise en charge des adénome pituitaires isolés. Si le diagnostic histologique de gangliocytome sellaire est confirmé en per-opératoire, la recherche d'un adénome pituitaire doit être effectuée.

Fahlbusch (12, 13) estime que l'ablation radicale du gangliocytome ne doit être recherchée que s'il n'existe pas de signe de morbidité post-opératoire.

La radiothérapie en post-opératoire ne se justifie que s'il persiste une hypersécrétion hormonale importante.

Selon Garrido (15) son efficacité antitumorale n'a pas été prouvée.

## V-6 - PRONOSTIC

Une cinétique de croissance tumorale basse ainsi que le faible potentiel de transformation maligne des gangliocytomes rendent le pronostic au long cours favorable.

Les extensions supra et parasellaires retrouvées chez 79 % des patients dans la série de M.J.A. Puchner (32) rendent le geste d'ablation radicale difficile. Le pronostic, dans ce cas, dépend de la capacité à contrôler l'hypersécrétion hormonale en post-opératoire.

CHAPITRE VI

GANGLIOCYTOMES INTRASELLAIRES ET  
MALADIE DE CUSHING

## **VI-1 - INTRODUCTION**

Nous relevons dans la littérature six cas documentés de patients atteints de la maladie de Cushing avec un tableau clinico-biologique d'hypercorticisme et chez lesquels l'examen anatomopathologique de la tumeur a mis en évidence une tumeur constituée de cellules adénomateuses hypophysaires associées à des cellules neuroganglionnaires.

Cf tableau

N°	bibliographie	Age et sexe du patient	Symptômes	Bilan endocrinologique	Localisation tumorale	Examen histologique	Immunoréactivité		Pronostic
							ACTH	CRH	
1	Asa et al 1984 (2)	58 / F	signes typiques de maladie de Cushing - diabète sucré	- ACTH $\uparrow$ - cortisolémie $\uparrow$	intrasellaire	gangliocytome associé à une hyperplasie des cellules pituitaires à ACTH	cellules pituitaires +	gangliocytome +	normalisation du bilan endocrinologique après ablation transphénoïdale de la tumeur
2	Nishio et al 1987 (32)	58 / F	maladie de Cushing	<i>non documenté</i>	intrasellaire	gangliocytome	<i>non documenté</i>	<i>non documenté</i>	<i>non documenté</i>
3	Li et al 1989 (32) Jakumeit et al. 1974 (39)	31 / F	ostéoporose, asthénie, obésité, maladie de Cushing	- cortisolémie $\uparrow$	péri-sphénoïdale	gangliocytome adénome pituitaire à ACTH	adénome pituitaire + gangliocytome +		disparition de la symptomatologie clinique - hypercortisolémie latente
4	Puchner et al 1992 (32) Saeger et al 1994 (35)	10 / F	obésité, arrêt de croissance	- ACTH $\uparrow$ - cortisolémie $\uparrow$	intrasellaire suprasellaire avec extension au sinus caverneux droit	gangliocytome associé à un adénome pituitaire à ACTH	adénome pituitaire +	gangliocytome +	disparition de la symptomatologie clinique - normalisation du bilan endocrinologique et radiologique
5	Hourihane et al 1992 (17)	56 / F	syndrome de Cushing typique	<i>non documenté</i>	intrasellaire	adénome hypophysaire associé à un gangliocytome	adénome pituitaire +		<i>non documenté</i>
6	Towfighi et al 1996 (39)	63 / F	diabète sucré, arthrosclérose	- ACTH $\uparrow$ - cortisolémie $\uparrow$	intrasellaire	gangliocytome associé à un adénome pituitaire à ACTH	adénome pituitaire + gangliocytome +		disparition de la symptomatologie clinique normalisation du bilan endocrinologique

## **VI-2 - CARACTERISTIQUES CLINIQUES**

### **VI-2-1 - Epidémiologie**

- Age : la moyenne d'âge lors de la découverte de la tumeur hypophysaire avec majoration de la symptomatologie clinique est de 46 ans.

- Sexe : tous les patients sont de sexe féminin.

### **VI-2-2 - Localisation tumorale**

Intrasellaire dans la quasi totalité des cas, avec extension périsellaire dans deux cas (cas n°3 et 4).

### **VI-2-3 - Bilan clinico-biologique pré-opératoire**

Les manifestations cliniques d'hypercorticisme (obésité, ecchymose, asthénie, ostéoporose, hypertension artérielle et diabète) étaient au premier plan dans les cinq cas documentés chez les adultes. Chez l'enfant âgé de 10 ans (cas n°4), l'obésité facio-tronculaire et le retard de croissance staturale étaient les deux manifestations prédominantes.

La biologie retrouvait un hypercortisolisme associé à une hypersécrétion d'ACTH dans les quatre cas où le bilan biologique a été documenté.

#### VI-2-4 - Anatomie pathologique (histologique et immunohistochimie)

##### - Histologie :

↳ Une bipopulation composée de cellules neuroganglionnaires associées à des cellules adénomateuses hypophysaires est retrouvée dans quatre cas sur les six documentés (cas n°3, 4, 5 et 6).

↳ Dans un cas (cas n°1), il s'agit d'une hyperplasie des cellules hypophysaires.

↳ Un seul contingent cellulaire de type neuroganglionnaire est retrouvé dans le cas n°2.

##### - Immunohistochimie :

Les cellules neuronales avaient une réaction immunohistochimique positive au CRH dans les cas n°1 et 4 et à l'ACTH dans les cas n°3 et 6.

Les cellules pituitaires, adénomateuses ou hyperplasiques, étaient toutes positives pour l'ACTH mis à part le cas n°2 qui manque de preuve histologique.

#### VI-2-5 - Pronostic

Le pronostic a été favorable dans les quatre cas où le diagnostic a été documenté, après ablation tumorale chirurgicale par voie transphénoïdale avec la normalisation du bilan biologique endocrinologique dans trois cas des quatre cas, n°1, 4 et 6, un état d'hypercorticisme latent a persisté dans le cas n°3.

La symptomatologie clinique d'hypercorticisme a disparu dans les cas n°1, 3, 4 et 6.

## CHAPITRE VII

HYPOTHESES ETIOPATHOGENIQUES  
DES ANOMALIES ENDOCRINOLOGIQUES  
ASSOCIEES AU GANGLIOCYTOME  
HYPOPHYSAIRE

La fréquence relativement élevée de gangliocytome associé à un adénome ou à une hyperplasie adénohypophysaire suggère l'existence d'une interaction fonctionnelle entre ces deux structures.

*L'hypothèse que l'adénome hypophysaire sécrétant est la conséquence d'une stimulation chronique induite par les hormones hypothalamiques en provenance du gangliocytome adjacent est basée sur deux arguments :*

Le premier est la positivité de la réaction immunohistochimique du gangliocytome à l'hormone hypothalamique en relation avec le tableau clinique de la maladie endocrinienne ; positivité à la CRH en cas de maladie de Cushing et à la GHRH en cas d'acromégalie (2, 3, 37).

Le deuxième est la mise en évidence au niveau de la zone de transition entre l'adénome et le gangliocytome par la microscopie électronique d'une interaction d'ultrastructures évoquant un mécanisme fonctionnel basé sur la stimulation hormonale paracrine, car le taux des hormones hypothalamiques n'était pas élevé dans le sang périphérique ou dans les veines hypothalamiques périssellaires (31).

*Deux autres arguments viennent renforcer l'hypothèse que la coexistence d'un adénome hypophysaire sécrétant et d'un gangliocytome n'est pas une simple coïncidence.*

D'abord, dans la série publiée par M.J.A. Puchner (32), où 25 des 32 patients, porteurs de gangliocytomes associés à une anomalie endocrinienne, avaient un adénome hypophysaire hypersécrétant et parmi les 7 patients sans adénome pituitaire, 4 avaient reçu une radiothérapie en pré-opératoire et l'irradiation peut donc avoir

détruit un adénome hypophysaire pré-existant. D'autre part, le fait de ne pas avoir retrouvé de gangliocytome dans des autopsies systématiques des séries publiées par Saeger et Schmidt (36) ou par Fahlbusch et al. (12, 13), est la preuve que cette tumeur est rare et si présente, se manifeste par une symptomatologie clinique nette.

A cela s'ajoute le fait que l'hormone hypothalamique, la GHRH, selon l'expérience de Billestrip (6) aurait un rôle prolifératif sur les cellules somatotropes et en appliquant la théorie des deux étapes de Farber (6), une cellule qui a déjà subi une mutation génétique peut donc proliférer sous l'action promotrice des hormones hypothalamiques.

Cette hypothèse a été apportée par la mise en évidence d'une hyperplasie des cellules somatotropes hypophysaires chez des patients ayant une sécrétion ectopique de GRHR essentiellement en provenance de cellules tumorales pancréatiques (11, 35, 36).

Cependant, notre cas se singularise par le fait que le composant neuronal ne contient pas de CRF.

CHAPITRE VIII

CONCLUSION

Nous avons rapporté une observation singulière d'un adénome hypophysaire associé à une symptomatologie clinico-biologique d'hypercorticisme évoquant une maladie de Cushing avec la découverte, lors de l'examen anatomopathologique d'un gangliocytome intrasellaire. L'évolution a été favorable après ablation chirurgicale et absence de récurrence avec un recul de deux ans. Les différentes hypothèses étiopathogéniques que nous avons rappelées à cet égard restent nombreuses et intriquées pour pouvoir expliquer l'ensemble des phénomènes. Si dans certains cas, la corrélation entre les deux lésions est expliquée par une sécrétion de CRF du gangliocytome avec une stimulation type paracrine ; d'autres cas ou observations demeurent interrogatives. Est-ce une simple coïncidence de juxtaposition ou est-ce que nos moyens de détection immunohistochimique sont encore à développer ?

Dans notre observation, la négativité de la réaction du CRF au niveau du gangliocytome, ou plus précisément au niveau des cellules adénohypophysaires, avec positivité de la sous unité alpha sur les éléments neuronaux peut s'expliquer par la possibilité d'échappement d'une partie du CRF à nos moyens de détection, d'autant plus qu'on peut se trouver devant un cas où la CRF est sécrétée mais non stockée dans le cytoplasme des cellules neuronales. A mentionner également la possibilité de la présence de substances hormonales qui possèdent une activité CRF-like.

## BIBLIOGRAPHIE

## 1. ANGELSTEIN I.

*Beitrag zur pathogenese der akromegalie*

Dtsch Z, Nervehkl, 1953, 170 : 337-348.

## 2. ASA S.L., KOVACS K., TINDALL G.T., BARROW D.L.

HORVATHE E., VESCE P.

*Cushing's disease associated with an intrasellar gangliocytoma producing corticotropin-releasing factor.*

Ann. Intern. Med., 1984, 101 : 798-793.

## 3. ASA S.L., SCHEITHAUER B.W., BILBAO J.M., HORVATHE RYAN N

KOVACS K., RANDALL V.R., LAWS E.R., SINGER W.,

LINFOOT J.A., THORNER M.O., VALE W.

*A case for hypothalamic acromegaly : a clinicopathological study of six patients with hypothalamic gangliocytomas producing growth hormone - releasing factor.*

J. Clin. Endocrinol. Metabolism., 1984, 58 : 796-803.

## 4. BERKOVIC S.F., ANDERMANN F., MELANSON D., GLOOR D.

*Hypothalamic hamartomas and ictal laughter : evolution of a characteristic epileptic syndrome and diagnostic value of magnetic resonance imaging.*

Ann. Neurol., 1988, 23 : 429-439.

## 5. BERTHOULE CHANUDET S.

*Le syndrome de Cushing. A propos de 30 cas. Revue de la littérature.*

Thèse médecine, Clermont Ferrand, 1996.

6. BILLESTRUP N., SWANSON L.W., VALE W.  
*Growth hormone - releasing factor stimulates proliferation of somatotrophs in vitro.*  
Proc. Natl. Acad. Sci., 1986, 83 : 6854-6857.
  
7. BLOOM F.  
*Les neuropeptides.*  
Pour la Science, 1980, 50 : 50-63.
  
8. BURGER P.C., SCHEITHAUER B.W., VOGEL F.S.  
*Surgical pathology of the nervous system and its coverings.*  
Third edition Churchill-Livingstone (New York), 1991 : 325-336.
  
9. CULLER F.L., JAMES H.E., SIMON M.L., JONES K.L.  
*Identification of gonadotropin-releasing hormone in neurons at a hypothalamic hamartoma in a boy with precocious puberty.*  
Neurosurgery, 1985, 17 : 408-412.
  
10. DAVINO A.  
*L'adénome hypophysaire de la maladie de Cushing. A propos de 26 observations.*  
Thèse médecine, Grenoble, 1988 : 6-17.
  
11. EZZAT S., ASA S.L., STEFANEANU L., WHITTON R., SMYTH H.S., HORVATH E., KOVACS K., FROHMAN L.A.  
*Somatotroph hyperplasia without pituitary adenoma associated with a long standing GHRH - producing bronchial carcinoid.*  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1994, 78 : 55-560.

12. FAHLBUSCH R., BUCHFELDER M., MÜLLER O.A.  
*Transphenoidal surgery of Cushing's disease.*  
J.R. Soc. Med., 1986, 79 : 262-269.
13. FAHLBUSCH R., HONEGGER J., BUCHFELDER M.  
*Surgical management of acromegaly.*  
Endocrinol. Metab. Clin. North. Am., 1992, 21 : 669-692.
14. FERRER I., FABIAN I., LOPEZ-OBARRIO L., CONESA G.,  
RIMBAU J., ALCANTARA S., ESPANOL I., ZUJAR M.J.  
*Parvalbumin and calbindin D-28 K immunoreactivity in central  
ganglioglioma and dysplastic gangliocytoma of the cerebellum. Report  
of two cases.*  
J. Neurosurg., 1993, 78 : 133-137.
15. GARRIDO E., BECKER L.F., HOFFMANN H.J., HENDRICK E.B.,  
HUMPHREYS R.  
*Gangliogliomas in children - A clinico-pathological study.*  
Childs brain, 1978, 4 : 339-346.
16. HENRI J.M., HEFFNER R.R., EARLE K.M.  
*Gangliogliomas of CNS. A clinico-pathological study of 50 cases.*  
J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1978 : 37-626.
17. HOURIHANE M., MORAN M., BURKE M., FARRELL M.A.  
*Intrasellar gangliocytoma associated with functional pituitary gland  
microadenoma.*  
J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1992, 364 : 51.

18.IDELMAN S.

*Endocrinologie - fondements physiologiques*

Recherche, 1990 : 1-61.

19.KAMEL O.W., HOROUIPIAN D.S., SILVERBERG G.D.

*Mixed gangliocytoma-adenoma : a distinct neuroendocrine tumor of the pituitary fossa.*

Hum. Pathol., 1989, 20 : 1198-1203.

20.KIYONO H.

*Die histopathologic der hypophyse virchows.*

Archiv. Pathol. Anat., 1926, 259 : 388-465.

21.KLEIHUES P., BURGER P.L., SCHEITHAUER B.W.

*The new WHO classification of brain tumours.*

Brain Pathol. 3, 1993 : 255-268.

22.LI J.Y., RACADOT O., KUJAS M., KOUADRI M., PEILLON F.,  
RACADOT J.

*Immunocytochemistry of four mixed pituitary adenomas and intrasellar gangliocytomas associated with different clinical syndromes.*

Acta. Neuropath. (Berl.), 1989, 77 : 320-328.

23.LUTON J.P., GUILHAUME B. BERTAGNA X, KUHN J.M.,  
BRICAIRE H.

*Le syndrome de Cushing.*

Encyl. Med. Chir (Paris-France) - Glandes endocrines, 1981,

10 015-1310.

24.LUTON J.P., BERTAGNA X., GUILHAUME B., VIDAL-TRECAN G.

*Hypercorticisme para-néoplasique.*

Ann. Med. Int., 1984, 135 : 390-393.

25.MELMED S.

*Acromegaly.*

N. Engl. J. Med., 1990, 322 : 966-977.

26.MELMED S.

*Extrapituitary acromegaly.*

Endocrinol. Metabolism. Clin. North. Am., 1991, 20 : 507-518.

27.MILLER D.C., LANG E.F., EPSTEIN F.J.

*Central nervous system gangliogliomas*

Part. 1 : Pathologic J. Neurosurgery, 1993, 79 : 859-866

28.MOSNIER-PUDAR H., GUILHAUME B., BILLAUD L.,

THOMOPOULOS P., BERTAGNA X., LUTON J.P.

*Syndrome de Cushing*

Encycl. Med. Chir (Paris-France) - Endocrinologie-nutrition, 1994,

10 015-1310.

29.NISHIO S., TAKEI Y., FUKHI M.

*Immunoreactivity with hypothalamic neuropeptides in neuronal neoplasmas of the central nervous system.*

Neurol. Med. Chir (Tokyo), 1987, 27 : 105-109.

## 30. POPELIER M.

*La maladie de Cushing chez l'enfant et l'adolescent : discussion diagnostique et thérapeutique. A propos de 5 observations.*

Thèse médecine, Tours, 1992.

31. PUCHNER M.J.A., LUDECKE D.K., VALDUEZA J.M., SAEGER W.  
WILLING R.P., STALLA G.K., ODINK R.J.

*Cushing disease in a child caused by a corticotropin-releasing hormone-secreting intrasellar gangliocytoma associated with an adrenocorticotrophic hormone-secreting pituitary adenoma.*

Neurosurgery, 1993, 33 : 920-925.

32. PUCHNER M.J.A., LÜDECKE D.K., SAEGER W., RIEDEL M.,  
ASA S.L.

*Gangliocytomas of the sellar region - a review.*

Exp. Clin. Endocrinolo. et diabètes, 1995, 103 : 129-149.

## 33. ROBERT H.W.

*Traité d'endocrinologie*

Flammarion Médecine-Sciences, 1972, 99-116 - 319-408.

## 34. RUSSEL D.S., RUBINSTEIN L.J.

*Pathology of tumours of the nervous system.*

Fourth edition, Edward Arnold (London), 1977 : 324-3254.

## 35. SAEGER W., PUCHNER M.J.A., LÜDECKE D.K.

*Combined hypothalamic gangliocytoma and pituitary adenoma in acromegaly or Cushing's disease. Report of three cases virchows.*

Arch. Pathol. Anat., 1994, 425 : 93-99.

36.SAEGER W., SCHMIDT W.

*Classification and immunohistology of clinically silent adenomas in post mortem pituitaries.*

Adv. Pathol., 1982, 2 : 343-347.

37.SCHEITHAUER B.W., KOVACS K., RANDALL R.V., HORVATH E., OKAZAKI H., LAWS E.R.

*Hypothalamic neuronal hamartoma and adenohypophyscal neuronal choristoma ; their association with growth hormone adenoma of the pituitary gland.*

J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1983, 42 : 648-663.

38.TAKAHASHI H., WAKABAYASHI K., KAWAI K., IKUTA F., TANAKA R., TAKEDA N., WASHIYAMA K.

*Neuroendocrine markers in central nervous system neuronal tumors. Gangliocytomas and gangliogliomas.*

Acta neuropathol. (Berl.), 1989, 77 : 237-243.

39.TOWFIGHI J., MARGHERITE M., ROGER E., STEPHEN P., ROBERT B., PAG E.

*Ganglion cell - containing tumors of the pituitary gland.*

Arch. Pathol. Lab. Med., 1996, 120 : 369-377.

40.YOUMANS J.R.

*Neurological surgery.*

Third editions, WB Saunders (Philadelphia), 1990 5 : 3077-3078.

41. ZIMMERMANN R.A., BILANIU K.L.T.

*Computed tomography of intracerebral gangliogliomas.*

J. Comput. Tomogr. 3, 1979 : 24-30.

42. ZÜLCH K.J.

*Brain tumors ; their biology and pathology.*

Third edition Springerer (New York), 1982.

# TABLE DES MATIERES

<b><u>Chapitre I : Introduction</u></b> .....	<b>9</b>
<b><u>Chapitre II : Rappels</u></b> .....	<b>11</b>
<b><u>I - HYPOPHYSE NORMALE</u></b> .....	<b>12</b>
I-1 - <u>Embryologie</u> .....	12
I-2 - <u>Anatomie de la glande hypophysaire</u> .....	14
I-2-1 - Généralités.....	14
I-2-2 - Vascularisation de l'hypophyse .....	14
I-2-3 - Innervation de la glande hypophysaire...	15
I-2-4 - Histologie de la glande hypophysaire.....	15
<b><u>II - PATHOLOGIE DES ADENOMES CORTICO-</u></b>	
<b><u>TROPES HYPOPHYSAIRES</u></b> .....	<b>19</b>
II-1 - <u>Définition</u> .....	19
II-2 - <u>Macroscopie</u> .....	19
II-3 - <u>Histopathologie</u> .....	20
<b><u>III - PHYSIOLOGIE DE L'AXE CRH-ACTH ET</u></b>	
<b><u>HORMONE GLUCOCORTICOÏDE</u></b> .....	<b>23</b>
III-1 - <u>L'hormone corticotrope ou corticotropine</u> ....	23
III-1-1 - Généralités .....	23
III-1-2 - Contrôle.....	24
III-1-3 - Mode d'action de l'ACTH.....	24
III-2 - <u>La corticotropine</u> .....	25
III-2-1 - Généralités .....	25

<b>IV - <u>RAPPELS - SYNDROME DE CUSHING</u></b> .....	<b>26</b>
IV-1 - <u>Epidémiologie</u> .....	26
IV-2 - <u>Signes fonctionnels</u> .....	27
IV-2-1 - Psychiatriques .....	27
IV-2-2 - Rhumatologiques.....	27
IV-2-3 - Gonadiques .....	27
IV-2-4 - Neurologiques.....	27
IV-3 - <u>Signes physiques</u> .....	28
IV-3-1 - Signes cutanés et musculaires.....	28
IV-3-2 - Hypertension artérielle.....	28
IV-4 - <u>Tableau biologique</u> .....	29
IV-4-1 - Numération formule sanguine .....	29
IV-4-2 - Bilan de coagulation.....	29
IV-4-3 - Ionogramme sanguin .....	29
IV-4-4 - Glycémie.....	30
IV-4-5 - Lipides sanguins.....	30
IV-5 - <u>Explorations hormonales</u> .....	30
IV-5-1 - Cortisol libre urinaire des 24 h. ....	30
IV-5-2 - Cortisolémie à 8 h. et 16 h.....	31
IV-5-3 - Cortisol salivaire.....	31
IV-5-4 - ACTH.....	32
IV-5-5 - Dosage ACTH/LPH.....	32
IV-6 - <u>Tests dynamiques</u> .....	32
IV-6-1 - Test de freinage rapide à la dexaméthasone.....	32
IV-6-2 - Test de freinage fort à la dexaméthasone.....	33
IV-6-3 - Test à la métopirone .....	33
IV-6-4 - Test au CRH.....	33

IV-6-5 - Combinaison test de freinage fort et test au CRH.....	34
IV-6-6 - Cathétérisme des sinus pétreux inférieurs.....	34
IV-7 - <u>Explorations radiologiques</u> .....	35
IV-7-1 - L'IRM hypophysaire .....	35
IV-7-2 - La tomodensitométrie cérébrale.....	35
IV-7-3 - Imageries abdominales.....	35
IV-8 - <u>Traitement de la maladie de Cushing</u> .....	36
IV-8-1 - Méthodes .....	36
<b><u>Chapitre III : Description du cas clinique</u></b> .....	<b>39</b>
<b>Histoire de la maladie</b> .....	<b>40</b>
<b>Antécédents de la patiente</b> .....	<b>40</b>
<b>Examen clinique à l'entrée</b> .....	<b>40</b>
<b>Bilan biologique</b> .....	<b>41</b>
<b>Bilan biologique complémentaire à visée étiologique</b> .	<b>42</b>
<b>Bilan radiologique</b> .....	<b>42</b>
<b>Evolution</b> .....	<b>48</b>
<b>Bilan clinicobiologique à 6 mois</b> .....	<b>48</b>
<b>Bilan de contrôle à un an</b> .....	<b>50</b>
<b><u>Chapitre IV : Les gangliocytomes</u></b> .....	<b>51</b>
<b>IV-1 - <u>DEFINITION</u></b> .....	<b>52</b>
<b>IV-2 - <u>INCIDENCE</u></b> .....	<b>52</b>
<b>IV-3 - <u>LOCALISATION</u></b> .....	<b>53</b>
<b>IV-4 - <u>ORIGINE EMBRYONNAIRE</u></b> .....	<b>53</b>

<b>IV-5 - <u>ANATOMIE PATHOLOGIQUE</u></b> .....	<b>54</b>
IV-5-1 - <u>Examen macroscopique</u> .....	54
IV-5-2 - <u>Examen microscopique</u> .....	54
IV-5-3 - <u>Etudes ultrastructurales</u> .....	54
IV-5-4 - <u>Etudes immunohistochimiques</u> .....	55

**Chapitre V : Gangliocytomes intrasellaires et**  
**maladies endocriniennes.....57**

<b>V-1 - <u>EPIDEMIOLOGIE</u></b> .....	<b>58</b>
<b>V-2 - <u>ASSOCIATIONS GANGLIOCYTOME-</u></b> <b><u>ADENOME PITUITAIRE</u></b> .....	<b>58</b>
<b>V-3 - <u>METHODES DIAGNOSTIQUES</u></b> .....	<b>59</b>
V-3-1 - <u>Investigations endocrinologiques</u> .....	59
V-3-2 - <u>Investigations radiologiques</u> .....	59
<b>V-4 - <u>ETUDES HISTOPATHOLOGIQUES ET</u></b> <b><u>IMMUNOHISTOCHIMIQUES</u></b> .....	<b>60</b>
V-4-1 - <u>Structure tumorale</u> .....	60
V-4-2 - <u>En microscopie électronique</u> .....	61
<b>V-5 - <u>TRAITEMENT</u></b> .....	<b>61</b>
<b>V-6 - <u>PRONOSTIC</u></b> .....	<b>62</b>

**Chapitre VI : Gangliocytomes intrasellaires et**  
**maladie de Cushing .....** **63**

<b>VI-1 - <u>INTRODUCTION</u></b> .....	<b>64</b>
-----------------------------------------	-----------

<b>VI-2 - <u>CARACTERISTIQUES CLINIQUES</u>.....</b>	<b>66</b>
VI-2-1 - <u>Epidémiologie</u> .....	66
VI-2-2 - <u>Localisation tumorale</u> .....	66
VI-2-3 - <u>Bilan clinico-biologique</u> <u>pré-opératoire</u> .....	66
VI-2-4 - <u>Anatomie pathologique</u> .....	67
VI-2-5 - <u>Pronostic</u> .....	67

<b><u>Chapitre VII</u> : Hypothèses étiopathogéniques des anomalies endocrinologiques associées au gangliocytome hypophysaire .....</b>	<b>68</b>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

<b><u>Chapitre VIII</u> : Conclusion .....</b>	<b>71</b>
------------------------------------------------	-----------

<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u>.....</b>	<b>73</b>
----------------------------------	-----------

<b><u>TABLE DES MATIERES</u>.....</b>	<b>82</b>
---------------------------------------	-----------

# SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

---

BON A IMPRIMER N° 6

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

MANSOUR (Chérif). — Gangliocytome intrasellaire : une cause rare de la maladie de Cushing. A propos d'une observation et revue de la littérature. — f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1998).

**RESUME :**

Les gangliocytomes sont des tumeurs neuronales rares, caractérisées par leurs éléments neuronaux matures. Elles sont regroupées avec les gangliomes dans le cadre des tumeurs neuronales.

Une quarantaine de gangliocytomes hypophysaires ont été rapportés. Les premières publications remontent aux années trente. Chez 65 % des patients porteurs de gangliocytomes intrasellaires, on retrouve un adénome hypophysaire. Une anomalie endocrinienne est constatée chez 74 % des patients atteints de gangliocytome intrasellaire, l'acromégalie étant la manifestation la plus fréquente, suivie par la maladie de Cushing où six cas ont été publiés. Il existe une prépondérance féminine.

Une patiente âgée de 72 ans a été hospitalisée dans le service d'endocrinologie et maladies métaboliques de l'hôpital du Cluzeau pour une symptomatologie d'hypercorticisme. Le bilan biologique endocrinien était en faveur d'une maladie de Cushing avec la découverte à l'IRM hypophysaire d'un microadénome. L'examen anatomopathologique objective une tumeur à double composante neuronale et adénomateuse antéhypophysaire.

L'étude immunocytochimique sur les cellules neuronales s'est révélée positive pour les neurofilaments et la synaptophysine ainsi que pour la TSH et LH. Les cellules adénomateuses hypophysaires se sont révélées positives pour l'ACTH, FSH, LH et TSH ainsi que la GH. L'évolution postopératoire a été favorable avec disparition des signes cliniques et biologiques d'hypercorticisme.

Nous discuterons les différentes hypothèses avancées en ce qui concerne la pathologie de ces neuroendocrinopathies.

**MOTS-CLES :**

- Gangliocytome.
- Adénome hypophysaire.
- Cushing.
- Immunohistochimie.

**JURY :** Président : Madame le Professeur ARCHAMBEAUD F.  
Juges : Monsieur le Professeur LABROUSSE F.  
Monsieur le Professeur LAUBIE B.  
Monsieur le Docteur VIDAL J.