



**HAL**  
open science

# Impact pronostique de la classification de Trouillas et collaborateurssur la récidence et la progression des adénomes hypophysaires opérés

Nicolas Sahakian

► **To cite this version:**

Nicolas Sahakian. Impact pronostique de la classification de Trouillas et collaborateurssur la récidence et la progression des adénomes hypophysaires opérés. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03019411

**HAL Id: dumas-03019411**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03019411>**

Submitted on 23 Nov 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Impact pronostique de la classification de *Trouillas et collaborateurs* sur la  
récidive et la progression des adénomes hypophysaires opérés**

## **THÈSE - ARTICLE**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 26 Octobre 2020**

**Par Monsieur Nicolas SAHAKIAN**

**Né le 27 septembre 1993 à Marseille 12eme (13)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**D.E.S. d' ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE, MALADIES MÉTABOLIQUES**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur BRUE Thierry</b>	<b>Président</b>
<b>Madame la Professeure FIGARELLA-BRANGER Dominique</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur DUFOUR Henry</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur CASTINETTI Frédéric</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur (MCU-PH) CUNY Thomas</b>	<b>Directeur</b>

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI Vice-
Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Assesseurs :**

<input type="checkbox"/> aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
<input type="checkbox"/> à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
<input type="checkbox"/> à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
<input type="checkbox"/> pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
<input type="checkbox"/> Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
<input type="checkbox"/> aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

<input type="checkbox"/> sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
<input type="checkbox"/> relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
<input type="checkbox"/> DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
<input type="checkbox"/> DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
<input type="checkbox"/> DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

<input type="checkbox"/> PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
<input type="checkbox"/> DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
<input type="checkbox"/> DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
<input type="checkbox"/> DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
<input type="checkbox"/> Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
<input type="checkbox"/> DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
<input type="checkbox"/> DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
<input type="checkbox"/> DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
<input type="checkbox"/> Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
<input type="checkbox"/> Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

☐ 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER  
☐ 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

☐ Masso-kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS  
☐ Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY  
☐ Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

☐ Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES  
☐ Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DUFOUR Michel
	ALDIGHERI René		DUMON Henri
	ALESSANDRINI Pierre		ENJALBERT Alain
	ALLIEZ Bernard		FAVRE Roger
	AQUARON Robert		FIECHI Marius
	ARGEME Maxime		FARNARIER Georges
	ASSADOURIAN Robert		FIGARELLA Jacques
	AUFFRAY Jean-Pierre		FONTES Michel
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FRANCES Yves
	AZORIN Jean-Michel		FRANCOIS Georges
	BAILLE Yves		FUENTES Pierre
	BARDOT Jacques		GABRIEL Bernard
	BARDOT André		GALINIER Louis
	BERARD Pierre		GALLAIS Hervé
	BERGOIN Maurice		GAMERRE Marc
	BERLAND Yvon		GARCIN Michel
	BERNARD Dominique		GARNIER Jean-Marc
	BERNARD Jean-Louis		GAUTHIER André
	BERNARD Pierre-Marie		GERARD Raymond
	BERTRAND Edmond		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BISSET Jean-Pierre		GIUDICELLI Roger
	BLANC Bernard		GIUDICELLI Sébastien
	BLANC Jean-Louis		GOUDARD Alain
	BOLLINI Gérard		GOUIN François
	BONGRAND Pierre		GRILLO Jean-Marie
	BONNEAU Henri		GRISOLI François
	BONNOIT Jean		GROULIER Pierre
	BORY Michel		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOTTA Alain		HASSOUN Jacques
	BOURGEADE Augustin		HEIM Marc
	BOUVENOT Gilles		HOUEL Jean
	BOUYALA Jean-Marie		HUGUET Jean-François
	BREMOND Georges		JAQUET Philippe
	BRICOT René		JAMMES Yves
	BRUNET Christian		JOUVE Paulette
	BUREAU Henri		JUHAN Claude
	CAMBOULIVES Jean		JUIN Pierre
	CANNONI Maurice		KAPHAN Gérard
	CARTOUZOU Guy		KASBARIAN Michel
	CAU Pierre		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHABOT Jean-Michel		LACHARD Jean
	CHAMLIAN Albert		LAFFARGUE Pierre
	CHARPIN Denis		LAUGIER René
	CHARREL Michel		LE TREUT Yves
	CHAUVEL Patrick		LEVY Samuel
	CHOUX Maurice		LOUCHET Edmond
	CIANFARANI François		LOUIS René
	CLAVERIE Jean-Michel		LUCIANI Jean-Marie
	CLEMENT Robert		MAGALON Guy
	COMBALBERT André		MAGNAN Jacques
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALLAN- MANCINI Josette
	CORRIOL Jacques		MALMEJAC Claude
	COULANGE Christian		MARANINCHI Dominique
	DALMAS Henri		MARTIN Claude
	DE MICO Philippe		MATTEI Jean François
	DESSEIN Alain		MERCIER Claude
	DELARQUE Alain		METGE Paul
	DEVIN Robert		MICHOTÉY Georges
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

## EMERITAT

### 2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

### 2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

### 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikael	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OOUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TURRINI Olivier
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	VALERO René
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VAROQUAUX Arthur Damien
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VELLY Lionel
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VEY Norbert
PETIT Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PHAM Thao	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIQUET Philippe	SCHLEINIZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIRRO Nicolas	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
POINSO François	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RACCAH Denis	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RANQUE Stéphane	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RAOULT Didier	STEIN Andréas	
REGIS Jean	TAIEB David	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THIRION Xavier	
REYNAUD Rachel	THOMAS Pascal	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THUNY Franck	
ROCHE Pierre-Hugues	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	

---

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

## PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

## PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

## PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien  
GUIDA Pierre

## PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FABRE Alexandre	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	FOUILLOUX Virginie	PESENTI Sébastien
BELIARD Sophie	FRANKEL Diane	RADULESCO Thomas
BENYAMINE Audrey	FROMNOT Julien	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GASTALDI Marguerite	ROBERT Philippe
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	ZATTARA/CANNONI Héléne
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUBOURG Grégory	NGUYEN PHONG Karine	
DUCONSEIL Pauline		
DUFOUR Jean-Charles		

---

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédictie	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
JANCZEWSKI Aurélie  
NUSSLI Nicolas  
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

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

BOURRIQUEN Maryline  
EVANS-VIALLAT Catherine  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine  
MELLINAS Marie  
REVIS Joana  
ROMAN Christophe  
TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

<b>ANATOMIE 4201</b>	<b>ANTHROPOLOGIE 20</b>
----------------------	-------------------------

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

ADALIAN Pascal (PR)  
  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

<b>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501</b>
------------------------------------------------------------

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

<b>ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203</b>
-------------------------------------------------

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
*SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité*

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

<b>ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801</b>
--------------------------------------------------------------------------------

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

<b>BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401</b>
-----------------------------------------------

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

<b>ANGLAIS 11</b>	<b>BIOLOGIE CELLULAIRE 4403</b>
-------------------	---------------------------------

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)  
  
FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

<b>BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405</b>
----------------------------------------------------------------------------------------------------

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)  
DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
*CURVALE Georges (PU-PH) Surnombre*  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
*PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
*DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre*  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)  
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)  
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH) *retraite au 25/11/2019*  
 BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) *Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)  
 GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH) *Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601****HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
 SAMBUC Roland (PU-PH) *Sumombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703****MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905****MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH) *détachement*  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)  
 EBBO Mikael (MCU-PH)  
 DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)  
 CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)  
 ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901****ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502****PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402****PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903****PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302****RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802****UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Samir (MCU-PH)

MAJ 01.09.2019

**A notre Maître et Président du jury,**

**Monsieur le Professeur Thierry BRUE,**

**Professeur d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette Thèse.

Je vous suis infiniment reconnaissant de m'avoir formé à cette magnifique spécialité, de m'avoir transmis votre passion pour la discipline et votre engouement pour les pathologies hypophysaires.

Je vous remercie pour votre écoute, votre temps et vos conseils.

Puissiez-vous trouver en ce travail l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus grand respect.

**A notre Maitre et Juge,**

**Monsieur le Professeur Frederic CASTINETTI,**

**Professeur d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques**

Un grand merci pour avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse.

Un immense merci et une éternelle reconnaissance pour m'avoir transmis la passion de l'endocrinologie, pour m'avoir accompagné depuis mes premiers pas d'externe jusqu'à aujourd'hui et j'espère encore demain, pour m'avoir soutenu dans mon parcours et de me pousser toujours plus loin. Je suis très heureux de te considérer depuis toutes ces années comme mon mentor. Puis-je un jour être à la hauteur.

**A notre Juge,**

**Madame la Professeure Dominique FIGARELLA-BRANGER,**

**Professeure d'Anatomo-Cyto-Pathologie et de Neuropathologie**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse.

Je vous remercie pour votre aide, votre expertise et votre disponibilité dans l'avancement de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

**A notre Juge,**

**Monsieur le Professeur Henry DUFOUR,**

**Professeur de Neurochirurgie**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ma thèse.

Je vous remercie pour votre précieuse collaboration et votre précieuse expertise pour ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance la plus profonde.

**A mon Juge et Directeur de thèse,**

**Monsieur le Docteur Thomas CUNY,**

**Docteur en Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques**

Je te remercie d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse. Un immense merci pour toute l'aide et tout le soutien que tu m'a apporté pour ce travail. Un grand merci aussi pour cette introduction au monde universitaire, pour m'avoir permis de rapidement écrire à tes côtés et pour me proposer régulièrement toujours plus. Même si je ne sais pas dire non et qu'il m'arrive de me retrouver en délicates postures, c'est sans aucun regret que je recommencerais.

Merci pour ta patience (je suis le premier à regretter ma capacité d'être systématiquement tout juste dans les temps...) et tes enseignements (petits cours à 7h45 avec petit déjeuner sur la terrasse du 4, je fais aujourd'hui la même chose pour les plus jeunes). Merci aussi pour cette initiation au Football #coupedumonde2018, même si je dois avouer en avoir oublié 99%. Mon pantalon se souvient encore du Vieux-Port. Merci également pour ces sessions dégustations Whisky 35 ans d'âge, en espérant qu'un jour mon palais puisse le savourer.

Au plaisir de poursuivre ce que nous avons initié.

A l'équipe du **Pr DUTOUR**, un grand merci pour votre accueil dans le monde de l'endocrinologie et pour m'avoir accompagné durant mes premiers pas d'interne et durant toute une année. Un merci au **Dr TINTIGNAC**, pour tes T-shirt chat-cosmonaute et les sessions blind-tests dans le bureau du 11eme, à notre chère **Clara**, ça a été un immense plaisir de travailler avec toi. Tu es une personne en or, ne change rien. Également un grand merci à **Olivia** (et désolé de ne pas avoir de compétences en réparation du mobilier AP-HM), à **Patrice** et à **Sandrine**. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté. Je pense que maintenant tout le monde sait que je ne suis pas taillé pour l'anorexie mentale. Remerciement particulier à **Bénédicte**, qui croit en mes compétences et mes capacités bien plus que moi-même. C'est particulièrement gratifiant et encourageant. J'espère en être redevable.

Au service de médecine interne de l'hôpital de la Seyne, un grand merci pour ce semestre, en dehors de ma zone de confort. Vous m'avez appris beaucoup. Un merci tout particulier aux **Dr Diane C** et **Diane R**. Les cactus se portent bien.

Au service qui m'a converti à l'endocrinologie, merci au **Pr BRUE**, à **Frédéric CASTINETTI** et à **Mélanie PHILLIPPON** qui ont énormément contribué à ma vocation, je ne serai assurément pas là sans vous. Merci aussi à **Frédérique ALBAREL** pour ton énergie sans limite, à **Isabelle MORANGE** pour tes connaissances, à **Claire ROCHETTE** et à **Marie VERMALLE**, pour votre investissement et votre rigueur que vous m'avez transmise.

A toute l'équipe de médecine nucléaire de la Timone, et tout particulièrement au **Pr David TAIEB**. Merci pour m'avoir accueilli dans votre monde pendant ces 6 mois particulièrement riche. Merci du temps que vous avez pris pour faire de moi un petit nucléariste. Merci à David pour tout ce que tu m'a enseigné, pour toute la pédagogie dont tu as su faire preuve et pour toute la confiance que tu m'as rapidement accordé. Je suis très heureux de pouvoir poursuivre mon travail à tes côtés au travers cette année de M2, et j'espère au-delà.

Un merci au **Pr VALERO**, au **Dr BELIARD**, au **Dr BEGU**, au **Dr DUBOIS** et au **Dr GRANGEOT**, pour m'avoir accueilli dans votre service et pour m'avoir fait confiance. Sans oublier **Anastasia**, notre CCA adorée avec qui j'ai eu la chance de travailler, malheureusement trop peu. Tu as pris soin de nous chouchouter. Merci de m'avoir obligé à prendre mes vacances. Je suis moins solide que ce que je pensais...

Sans oublier tous et toutes les IDE, les AS, les diét et paramédicaux avec qui j'ai la chance de travailler, d'ici et d'ailleurs, un gros bisous aux Nordistes, à feu l'équipe du 5 et aux filles du 2. Merci de m'avoir supporté, conseillé et guidé durant toutes ces années. Une pensée au Trio de choc, j'ai nommé les diét du 2 : **Julie** (qui m'a entre autre enseigné la technique ancestrale de l'avocat au sucre), **Aude** (Merci pour les M&M's) et **Catherine**. C'eût été un plaisir de bosser avec vous.

**Aux anciens, actuels et futurs de la Team endoc : Vincent et Anastasia** (mes premiers internes ! ça nous rajeuni pas), **Martin, Manon, Philippine, Flo, Léa, Marine, Rachel, Véro, Adèle, Lorenzo, Santa, Lauranne, Alice et Astrid**. Sans oublier le grand **Ahmad**. A vous qui m'avez accueilli, vu et fait grandir, de mes premiers pas de bébé externe à aujourd'hui, et j'espère encore demain. A nos bières du mardi soir, nos JNDES, nos fondues coréennes, et autres joyusetés. Merci à **Adèle et Philippine** de m'avoir appris que laisser son téléphone libre d'accès n'est pas toujours une bonne idée. Merci à **Flo** pour l'hébergement d'urgence, tu as été mon 115 d'une nuit. J'ai sincèrement apprécié être à vos côtés. Merci d'avoir pris soin de moi. Aux plus jeunes (**Cécilia, Laura et Margot**) je vous souhaite le meilleur, vous êtes la relève de l'endocrinologie Marseillaise. Prenez en soin.

A la **team CléClé**, merci pour cet hiver passé à vos côté. Un grand merci à l'équipe de la Seyne (Centre Hospitalier George SAND représente : **Momo**, Médecine F rpz. Une p'tite noisette ? **Caps, Lolo et Yann** ! cœur sur vous). D'énormes bisous à **dame Célie** (dame Gigi. Les vrais savent), **chonchon, céline, krikri, ben, juju, marion, félix, théo, camille, manon, poto rico, martin, wassim 'cardiologue'** et tous ceux que j'oublie... En espérant vous revoir autour d'un Mont d'Or, d'un bon verre de rouge ou d'un mur à graffer. Teequila !

Et bien évidemment à la **Team VALERO**, à **Lauranne** (Merci/20. Qui aurais cru que je rencontrerai une érudit d'ONDAR ? Tu es une personne vraiment humble et sincèrement gentille. Ne te fait pas bouffer, j'y veillerai), à **Lolo** (pour m'avoir suivi, malgré ton amour inconditionnel pour le monde hospitalier et en particulier le CHU), à **Etienne** (pour ta bonne humeur, ta logorrhée, ces répliques Kaamelott que j'ai un malin plaisir à saccager, ton infinie connaissance en culture geek, ta maîtrise de la langue Tolkienne, pour avoir détruit mon PEL à coup d'Uber-eat et de burgers par lots de 4. Ce semestre m'a offert bien plus qu'un co-interne) et bien sûr à nos merveilleux D4, qui m'ont apportés bien plus qu'ils ne le pensent. A **Manon** (notre gériatre aspirante constru'. Puisse le projet d'EHPAD-ferme pédagogique prendre forme un jour. La bise à Fabienne et Marcelle), à **Elisa** (Tu es une personne en or avec le cœur sur la main. Tu nous a supporté comme personne, dans tous les sens du terme. J'en connais peu qui laisse leur appart pour aller s'occuper d'inconnu en PLS... Merci d'avoir été là dans les coups durs. Au plaisir de vous retrouver en Meurthe et Moselle, la diagonale du vide n'aura jamais aussi mal portée son nom avec vous dans le coin. Je prendrais soin de petite lampe Pixar et du magnifique Tabouret DIY), à **Clotilde** (Immense plaisir que d'avoir rencontré quelqu'un d'aussi passionné que moi par notre merveilleuse discipline. On sait tous les deux que endoc > all. J'ai apprécié ton adorable maladresse. Je te suis éternellement reconnaissant des livraisons d'Oasis, en toutes circonstances, même sous la pluie et de surcroîts avec le Karisme. Tu portes mieux la chemise petits zèbres que moi je porte la robe. A ton futur château verdoyant. Tu seras un pilier de l'endocrinologie Montpellieraine, validation senior Pr SAKAKIAN. Hope we meet again) et à **Guillaume** (une pizza, un pack de bière et un carrelage plein d'enduit, that's all we need. Release le 27 octobre qu'ils disaient...). Vous m'avez vu sous un jour que peu de monde se targue de m'avoir vu... Je suis

ravi de vous avoir rencontré, mais ça vous le savez déjà. Soyez fier de vous ! A très très vite aux quatre coins de la France. Vous me manquez déjà.

A **ma Sarah**, merci pour m'avoir soutenu, encouragé et supporté durant toutes ces années. A nos sorties resto en tête à tête, nos longues conversations et nos projets fous. On finira bien par l'ouvrir notre clinique de l'HTA.

A **Louis, Alexiane et leur petite Rose**, depuis trop longtemps loin des yeux mais à jamais prêt du cœur. Au plaisir de vous retrouver prochainement.

Aux '**Hateful Eight**', vous mériteriez un tome entier de remerciements mais on va se la jouer sobre. Merci pour toute ces années, pour tous ces instants passés à vos côtés, pour tous ces jeudis soirs, pour le Targus (toujours debout) et j'en passe. Votre amitié fait partie des plus belles choses qui ont pu m'arriver.

Au **Scussel**, merci pour ces trois années de colloc', pour ces ganks mid en mode no-follow, pour ces farm Korriandre sans incidents notables (sauf une fois au chalet), pour ces pains-carotte, pour ces délicieux Tiramisu (sans alcool), pour cette haine viscérale des pâtes Panzani, ta maîtrise de la Pina colada et du B-52, pour toujours me suivre dans mes délires les plus nuls et pour ne jamais m'avoir lâché (Y'a que les fiottes qui font pas de myélo en sternal). Quand je repense à notre rencontre (petit souillage en TP d'anat, gants chaussettes et commode Ikea à l'appart aux tomates), j'en ai la larmichette. Et comment oublier cette soirée de Noël. Toi seul te souviens, ou pas ! On a perdu quelques personnes mais j'ai gagné bien plus qu'un ami. Les mots me manquent pour te dire combien c'était bien et comment c'est triste et différent de ne plus t'avoir sous le coude. On a bien grandi. Pleins de bonheurs au meilleur des bébétologues.

A **La bête**, merci pour ton indéfectible soutien pendant la D4, pour ton kayak qui fait dodo sur ma terrasse. Un jour il prendra de nouveau l'eau, j'en fait mon affaire. A notre non-voyage en Arménie, il n'est pas trop tard ! A ce boudin purée de l'enfer. Même mes parents ne m'ont jamais forcé à finir mon assiette... A ton accueil en Corse, à la bouée, au CROSS en mer et aux rochers oscillants ! 'Be water my friend'.

A **Kevin et Samuel**, nos indissociables. A nos aprèm Contrée sur la pelouse de la Fac, à nos dwitch Steak-frites, au sol et aux nutriments, à tous les jeudi soir. Encore merci pour le Salagou, une des meilleures semaines de ma vie ! Regardez-vous aujourd'hui, un marié et un papa, vous êtes magnifiques. Au plaisir d'écrire prochainement avec le Pr MAIROT, la neuro-ophtalmo-endocrinologie naîtra prochainement. Et c'est quand vous voulez pour du baby-sitting au Nidd'amour, je formerai la petite **Emmanuelle** aux arts anciens de la gras'tronomie (Ne prend pas peur maman **Morgane**, après tout, ne suis-je pas 'nutritionniste avant tout').

Au **grand Chams Eddine**, tu nous manques. J'espère que La Ville des Sâcres prend soin de toi. Comme tu vas sûrement le lire dans toutes nos thèses : Capot pique, « A toi de jouer Chams ! », « Tu l'as lu l'article ! », « elle a un #### ! » et j'en passe. A très vite dans le grand Nord. N'oublie pas de prendre ta vitamine D.

A **Audrey**, parmi les premières à m'avoir soutenue que l'endocrinologie était une belle spécialité. J'en suis aujourd'hui convaincu. Merci pour le titre de maître patate, je le porte fièrement. Merci pour le panda roux, pour le Happy et pour tous tes futurs dessins. Prenez soins de vous à Nice et revenez nous vite !

A **Méline**, à ta joie de vivre, tes genoux cagneux, ta folie du chocolat, aux soirées Velauxiennes même quand la forêt brûle à 200m, aux « expériences », à nos soirées plaid-ciné-télé et à tout le reste ! A très bientôt à la Ciotat.

Sans oublier **Jessica et Gauthier**, qui nous supportent depuis maintenant plus de six ans ! On se fait un Time's up ? Isabelle Huppert !

Un grand merci à tous ceux que j'aurai pu oublier... rien de personnel.

A **mes parents, ma grande sœur et mon frerot**, les mots ne suffiront jamais pour vous dire combien je vous suis reconnaissant. Vous me soutenez depuis le début, vous m'avez toujours laisser faire les choses à ma façon et j'espère aujourd'hui vous rendre fier. J'ai conscience de ne pas être facile avec vous au quotidien. Merci pour tout, sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui.

A **mami So, papi Georges, tati Coco, tati Christine, tonton François, mon parrain thierry, mes couz' fanny, flo, clochette et ma poupou** (big bisous à ma cousine jumelle, en espérant trouver un jour le temps de se faire un resto !) et bien sûr à notre **petite Lyvia**. Vous avez toujours été là dans les moments important de ma vie et je sais que je peux compter sur vous. Une pensée pour vous.

A **Mami Lulu**, j'aurais aimais que tu puisse assister à ce jour. Je sais que tu es fière de ton petit-fils.

# Table des matières

<b>Partie I : INTRODUCTION</b> .....	1
Introduction.....	2
Clinique, Biologie et Imagerie en pathologie tumorale hypophysaire. ....	2
Traitement .....	10
Histologie .....	11
Synopsis .....	13
Bibliographie .....	14
<b>Partie II : ARTICLE</b> .....	18
Résumé.....	20
Introduction.....	22
Matériels et Méthode .....	24
Résultats .....	28
Discussion .....	35
Conclusion .....	40
Bibliographie .....	41
Tables et figures .....	45
<b>Partie III : ABSTRACT</b> .....	53

# **Partie I**

## **INTRODUCTION**

## **Introduction**

Les adénomes hypophysaires, récemment dénommés Tumeurs Neuroendocrines Hypophysaires ou PitNET (pour *Pituitary Neuroendocrine Tumors*) [1], définissent des tumeurs, bénignes dans l'immense majorité des cas, développées aux dépens de l'antéhypophyse. Avec une prévalence estimée de 1/1000 [2], les PitNET se situent à la troisième place des tumeurs intracrâniennes les plus fréquemment rencontrées derrière les méningiomes et les gliomes [3–6].

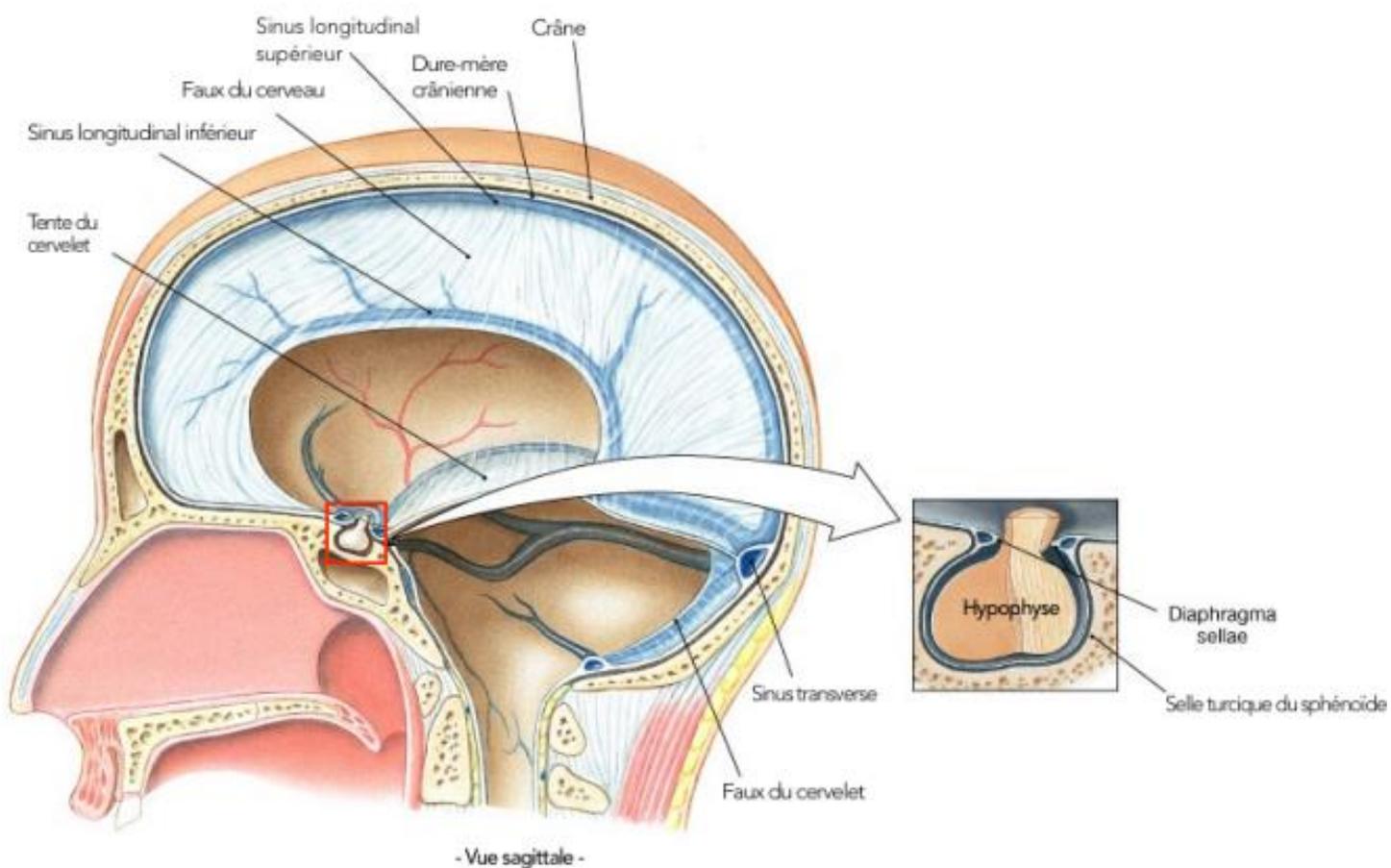
## **Clinique, Biologie et Imagerie en pathologie tumorale hypophysaire.**

L'adénohypophyse (ou antéhypophyse) est une glande endocrine fonctionnant sous la dépendance de l'hypothalamus, auquel elle est reliée par la tige pituitaire (Figures 1 et 2).

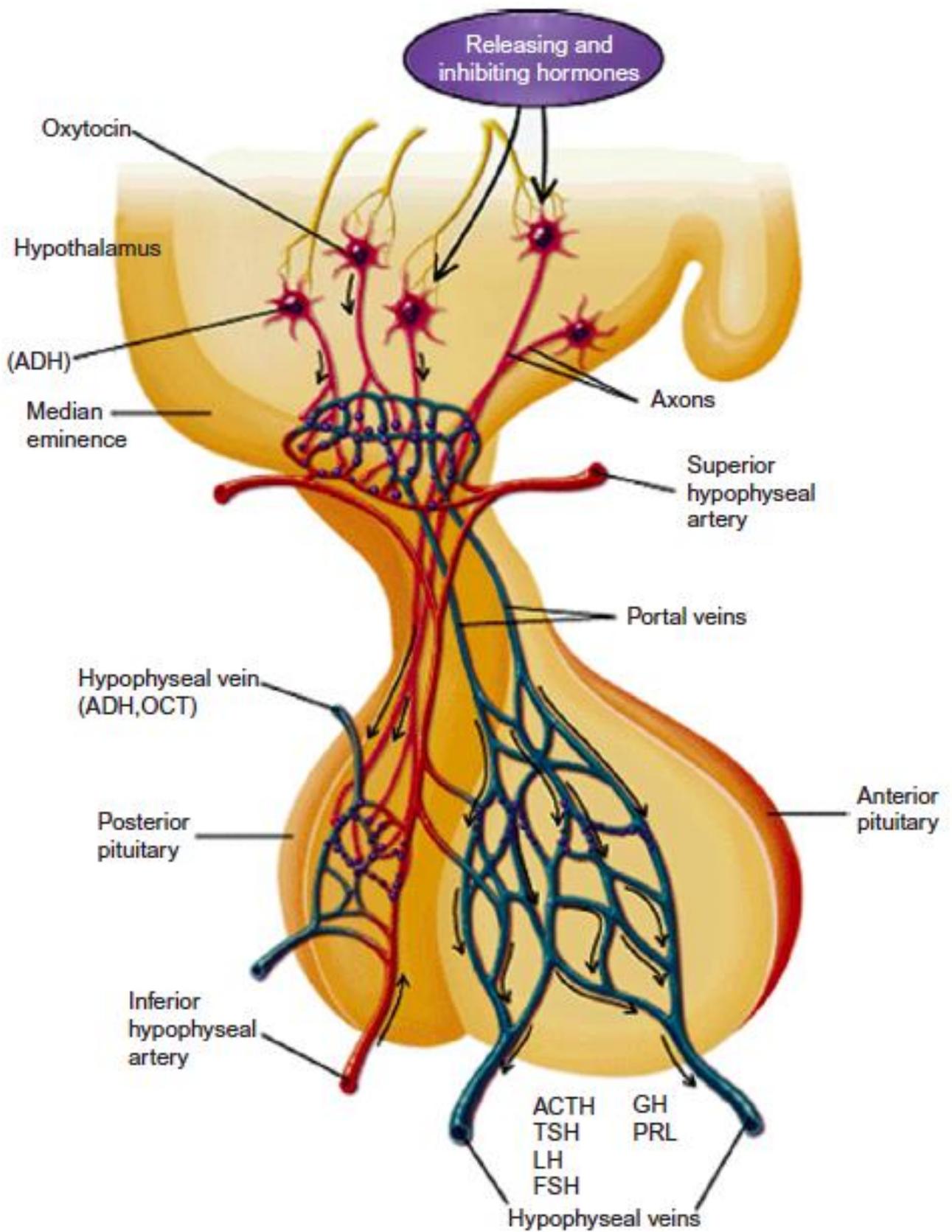
L'antéhypophyse concentre cinq lignées cellulaires fonctionnelles (Figure 3) :

- les cellules corticotropes (sécrétion d'ACTH),
- les cellules thyrotropes (sécrétion de TSH),
- les cellules lactotropes (sécrétion de Prolactine),
- les cellules gonadotropes (sécrétion de LH et de FSH)
- Enfin les cellules somatotropes (sécrétion de GH),

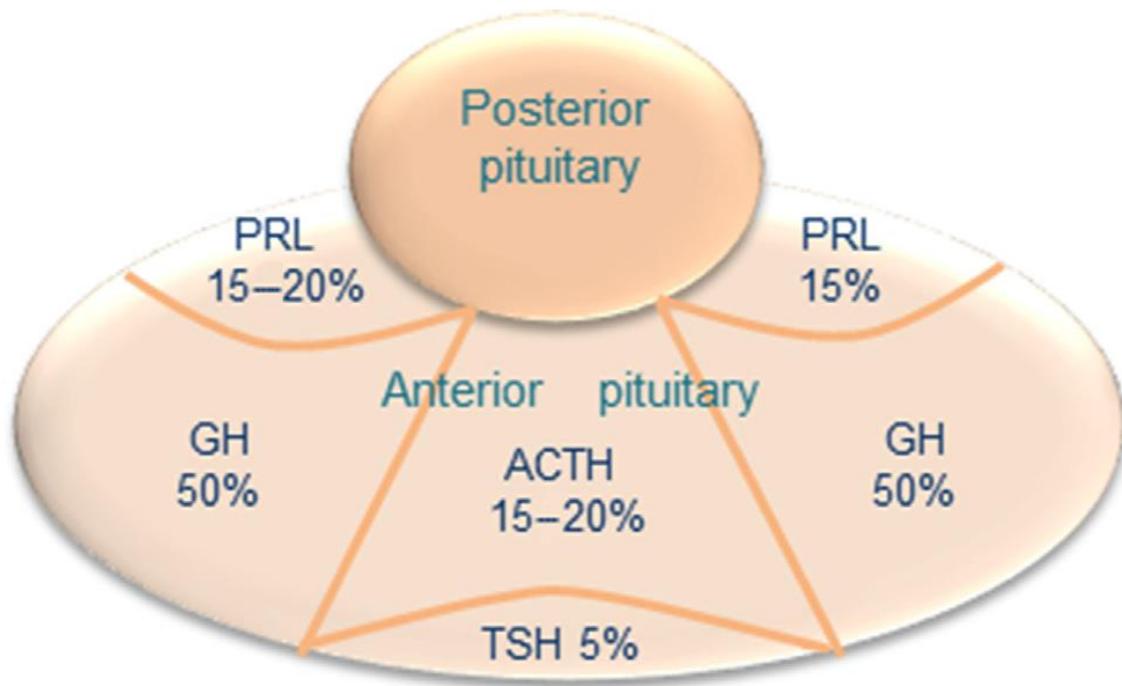
Le contingent de ces cellules se disposent selon une topographie spécifique au sein de l'antéhypophyse (Figure 3). Une fois libérées dans la circulation sanguine, les hormones hypophysaires assurent ainsi le contrôle de nombreuses glandes endocrines, telles que les glandes surrénales, la glande thyroïde, les gonades et les glandes mammaires.



**Figure 1** : schématisation de la région hypothalamo-hypophysaire en situation intracrânienne

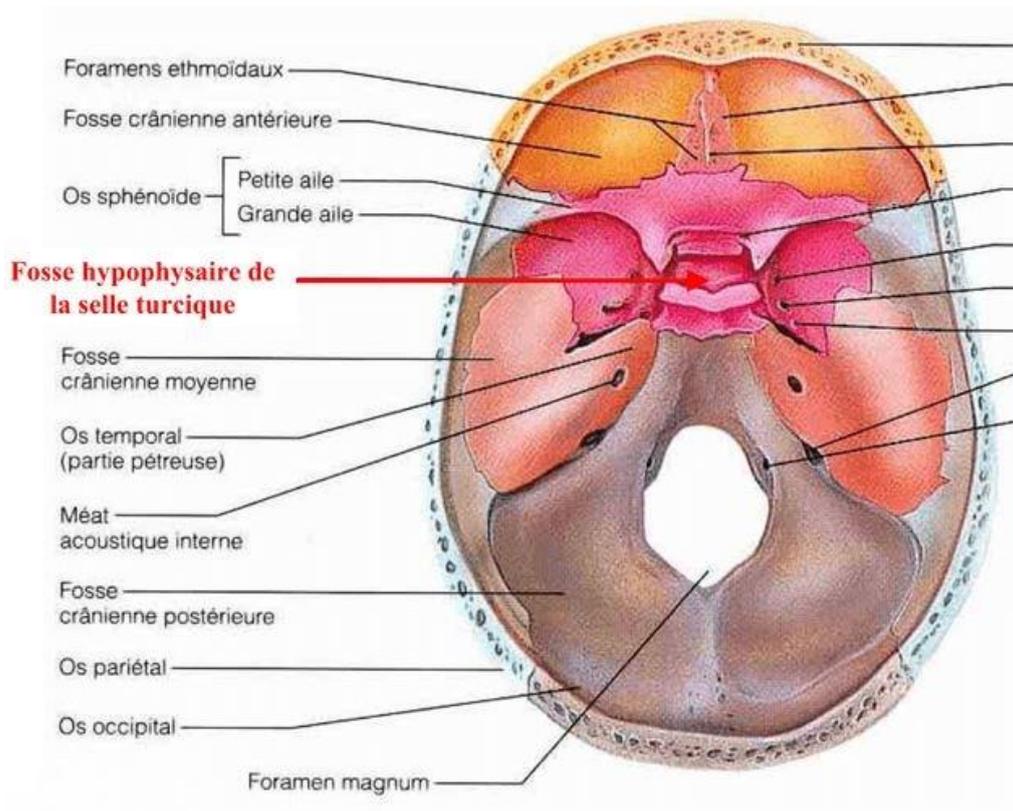


**Figure 2 :** Anatomie hypophysaire (Tiré de *The Pituitary 4<sup>th</sup> Edition*)

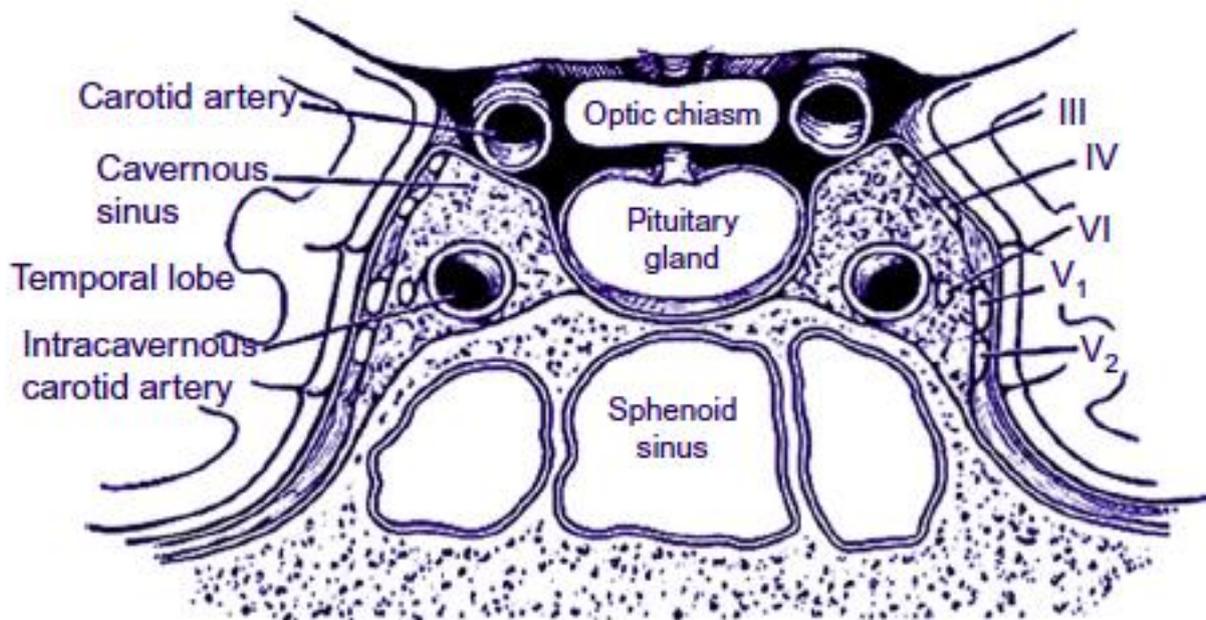


**Figure 3 :** Répartition anatomohistologique des cellules de l'antéhypophyse (Tiré de *The Pituitary 4<sup>th</sup> Edition*)

Sur le plan anatomique, l'adénohypophyse est localisée dans la selle turcique, invagination osseuse siégeant à la base du crâne au niveau de l'os sphénoïde. La selle turcique est limitée en bas par le plancher sellaire osseux, en arrière par le *dorsum sellae*, en avant par le *tuberculum sellae*, latéralement par les sinus caverneux, et en haut par le diaphragme sellaire, le chiasma optique eux-mêmes surplombés par l'hypothalamus et le 3ème ventricule (Figures 4 et 5) [7, 8].



**Figure 4 :** Situation de la région sellaire dans la base du crâne.



**Figure 5 :** Anatomie hypophysaire et ses rapports avec les sinus caverneux (Tiré de *The Pituitary 4<sup>th</sup> Edition*)

La symptomatologie des PitNET est polymorphe, en rapport avec l'environnement tumoral, d'une part, et les anomalies de sécrétion hormonale, d'autre part.

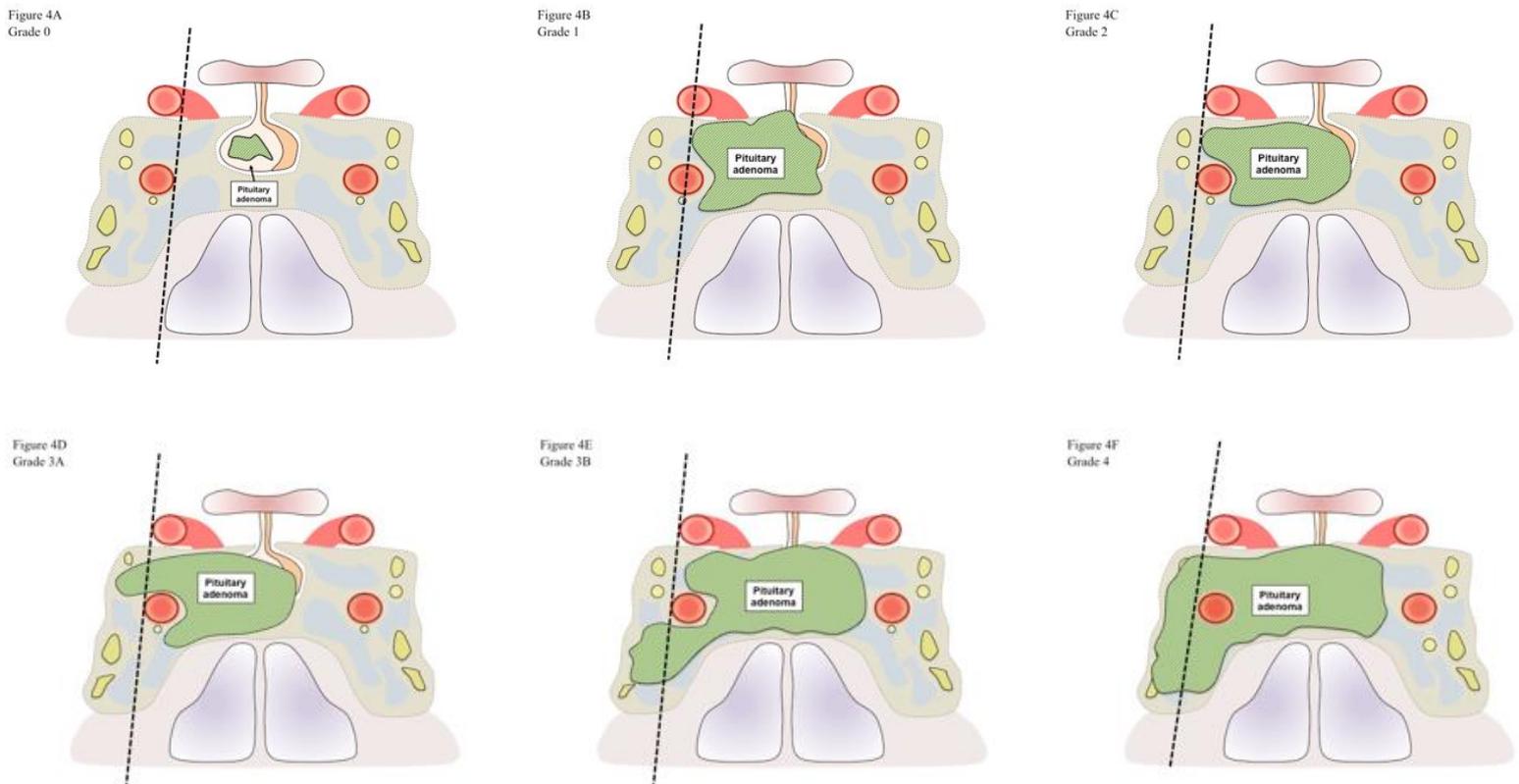
Cette anatomie particulière explique le syndrome tumoral rencontré dans les volumineuses tumeurs, pouvant être responsables de céphalées et en cas d'extension suprasellaire, de troubles visuels à type d'amputation du champ visuel et de baisse d'acuité visuelle avec mise en jeu potentielle du pronostic visuel. Sur le plan hormonal, la présence d'une PitNET peut entraîner la survenue de déficit antéhypophysaire, avec par ordre de gravité le déficit corticotrope, le déficit thyroïdote et le déficit gonadotrope. Également, les PitNET peuvent se manifester sur un mode sécrétoire, en rapport avec l'hypersécrétion hormonale de la lignée cellulaire antéhypophysaire tumorale. Ainsi on peut retrouver un hypercortisolisme en relation avec un adénome corticotrope fonctionnel ou '*maladie de Cushing*', une acromégalie en rapport avec un adénome somatotrope sécrétant en excès la GH, une hyperprolactinémie soit en rapport avec un prolactinome, soit secondaire à une compression tumorale de la tige pituitaire entraînant alors une hyperprolactinémie de déconnection. Plus rarement sont observés des adénomes thyroïdotes et gonadotropes fonctionnels avec hypersécrétion clinico-biologiques.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est aujourd'hui l'examen de référence permettant d'identifier et de caractériser ces PitNET, en fonction de leurs caractéristiques radiologiques, de leur taille et de leur extension loco-régionale. On retient ainsi les picoadénomes (<3mm), les microadénomes (3-9mm), les macroadénomes (10-40mm) et les adénomes géants (>40mm) [9]. Cette imagerie permet, idéalement, d'évaluer le caractère invasif des PitNET, à savoir leur envahissement radiologique des sinus caverneux ou du sinus sphénoïde [10, 11] (Figure 7). Différentes classifications radiologiques à l'IRM ont été proposées pour préciser l'invasion du sinus caverneux à l'IRM par une PitNET :

- Selon Knosp [11], le sinus caverneux est envahi si la tumeur s'étend latéralement et passe une ligne qui rallie le centre des segments intra et supracaverneux de l'artère carotide interne.
- Selon Cottier [12], le sinus caverneux est envahi si l'artère carotide interne a au moins 66% de sa circonférence circonscrite par la tumeur.

Parfois l'IRM permet de mettre en évidence un plan de clivage sous la forme d'un flap qui correspond à la membrane interne de la dure mère, visible comme une ligne en hyposignal T2. Lorsqu'elle est visualisée, cette ligne écarte formellement l'hypothèse d'une envahissement.

De nos jours, la classification la plus communément utilisée pour apprécier l'invasion du sinus caverneux par un adénome hypophysaire est la classification de KNOSP (Figure 6).



**Figure 6 :** Schématisation de la classification de KNOSP.

Les tumeurs de grade 3 et 4 sont considérées comme invasives

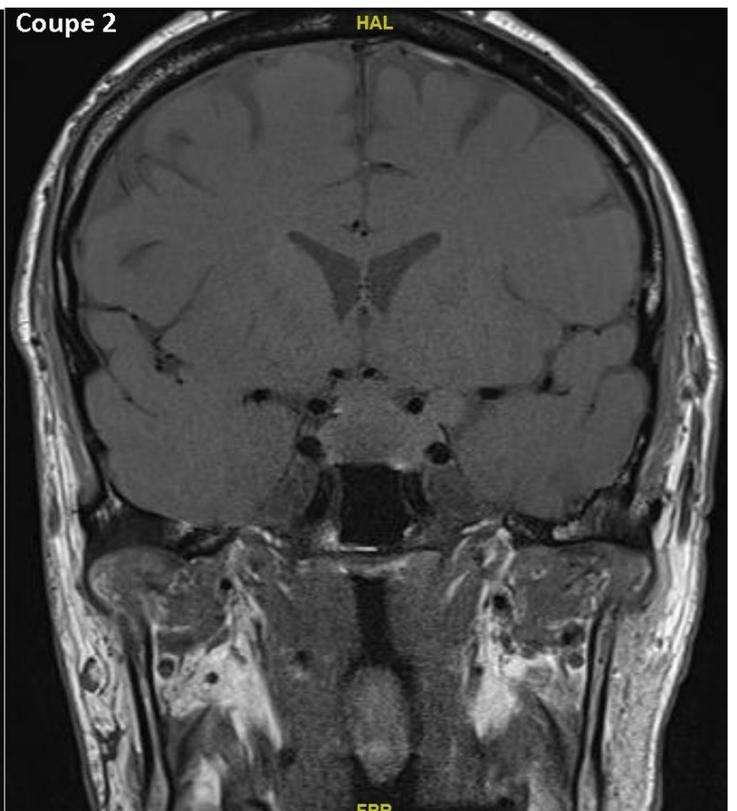
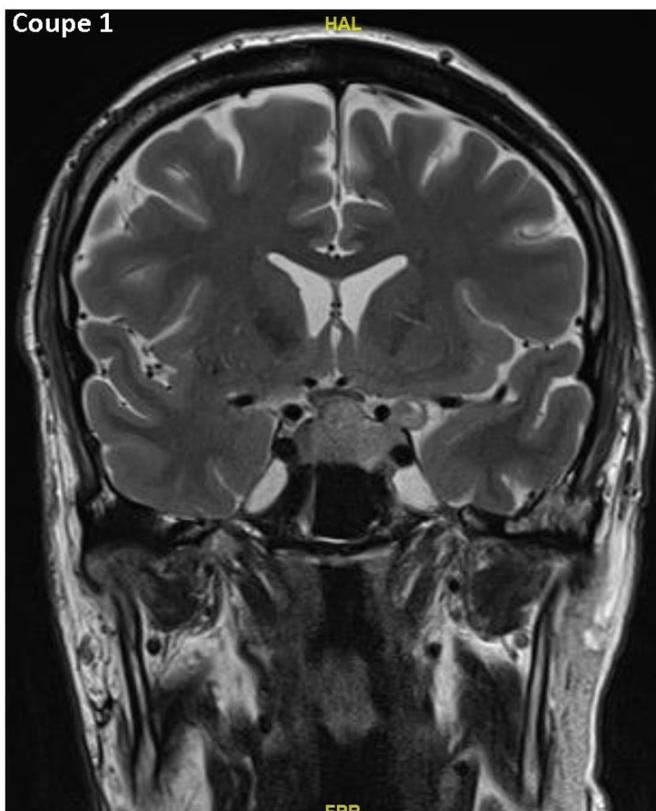
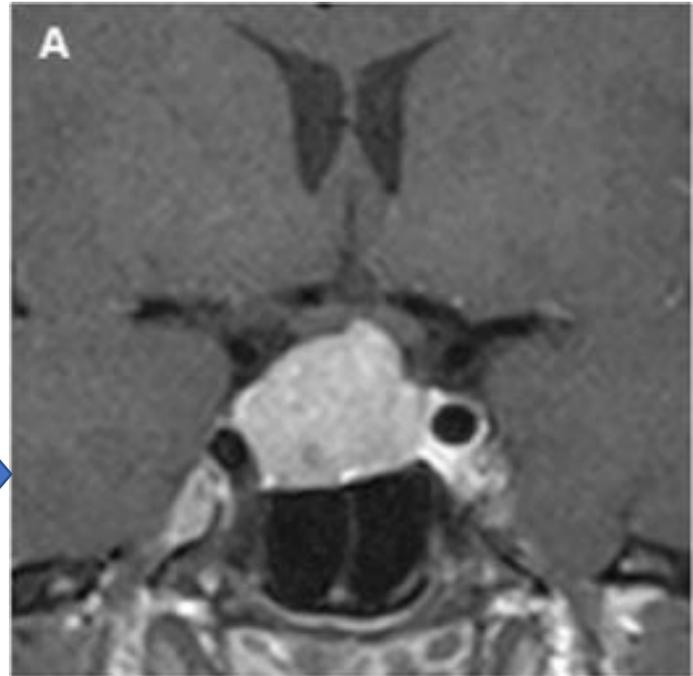
Enfin, l'IRM permet l'évaluation de l'extension suprasellaire et l'atteinte anatomique du chiasma optique, structure d'intérêt conditionnant le pronostic visuel de ces tumeurs.

**Figure 7 : Imagerie hypophysaire par IRM**



**Figure 7a.** microadénome hypophysaire siégeant sur l'aile hypophysaire gauche.  
*Coupe coronale en séquence T1 avec injection de gadolinium.*

**Figure 7b.** Macroadénome hypophysaire non invasif.  
*Coupe coronale en séquence T1.*



**Figure 7c.** Macroadénome invasif dans le sinus caverneux gauche.  
*Coupe coronale en séquence T2 (coupe 1) et séquence T1 (coupe 2).*

## Traitement

Le traitement de ces tumeurs dépend de plusieurs paramètres : leur caractère fonctionnel ou non fonctionnel, leur taille et la symptomatologie potentielle liée au volume tumoral. La prise en charge classique d'une PitNET non fonctionnelle à distance du chiasma optique est conservatrice, avec une surveillance clinique, biologique et radiologique. Dans le cas de tumeurs non fonctionnelles avec compression ou proximité menaçante des voies visuelles, le traitement de choix est la décompression chirurgicale par une voie d'abord endonasale, endoscopique transsphénoïdale [13, 14].

Enfin, pour les tumeurs hormonosécrétantes, le traitement de choix est la chirurgie d'exérèse lorsqu'elle est possible. Dans le cas inverse, un traitement médicamenteux peut être proposé, avec l'utilisation d'anticortisoliques dans la maladie de Cushing et de somatostatinerigues dans l'acromégalie, notamment. La prise en charge des prolactinomes, elle, relève d'un traitement médical de première intention avec une bonne réponse habituelle aux agonistes dopaminergiques, et ce quel que soit le volume tumoral. En cas de résistance au traitement, un traitement chirurgical peut être envisagé [15–18].

Pour les tumeurs récidivantes, progressives ou présentant une hypersécrétion persistante après le traitement initial, un traitement de seconde ligne peut être proposé, associant traitement médical conservateur et traitement radical, à savoir une nouvelle chirurgie, une radiochirurgie ou une radiothérapie conformationnelle [19–22].

Enfin, la prise en charge des tumeurs les plus agressives et des carcinomes hypophysaires repose sur l'association de modalités chirurgicales, d'irradiation conformationnelle et de chimiothérapie à base de Témazolomide [23–26].

## Histologie

L'analyse anatomopathologique d'une tumeur hypophysaire permet de confirmer le diagnostic d'adénome hypophysaire ou PitNET [1] et de caractériser son sous-type histologique via des techniques d'immunomarquage (utilisation d'anticorps anti ACTH, LH, FSH, PRL, TSH et GH, notamment). Cette analyse, obtenue à partir de pièce d'adénomectomie, ne permet pas à ce jour de mettre en évidence la malignité potentielle de ces tumeurs, le diagnostic de carcinome hypophysaire reposant, en effet, sur la mise en évidence de métastase à distance et/ou d'une dissémination cérébro-méningée [27].

Afin de caractériser ces tumeurs, d'évaluer au mieux leur risque de récurrence et/ou de progression au cours du suivi pour optimiser leur prise en charge et adapter le suivi, de multiples classifications ont été proposées.

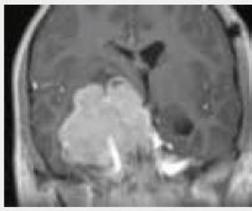
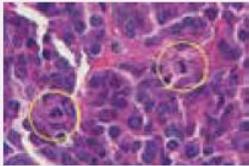
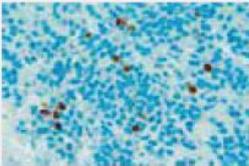
En 2004, La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé introduit la notion d'Adénome Atypique [28] pour des tumeurs présentant un «comportement limite ou incertain». Ces tumeurs ont été classées comme ayant des caractéristiques morphologiques atypiques suggérant un comportement agressif tel qu'une croissance invasive vers les structures adjacentes. D'autres caractéristiques comprenant un indice mitotique élevé et un indice de prolifération Ki-67 > 3%, ainsi qu'un marquage nucléaire étendu pour l'immunoréactivité p53, ont été retenus. Toutefois, en raison d'absence de consensus sur ces critères d'atypie, la proportion d'adénomes atypiques dans la littérature varie de 2,9% [29] à 18,7% [30].

En 2013, une classification française composite associant le caractère invasif et le caractère proliférant fut proposée [31]. Cette classification permet de classer les tumeurs en 5 grades, en fonction de leur caractère invasif (Grade de Knosp  $\geq 3$ , invasion chirurgicale et/ou histologique) et de leur caractère proliférant (présence d'au moins 2/3 critères parmi lesquels :

- Ki67 > 3%
- Index mitotique > 2mitoses/10 grands champs
- Forte expression de la protéine p53.

Ainsi, cette classification permet de répartir les PitNET en tumeur de :

- grade 1a (non invasive non proliférante)
- grade 1b (non invasive proliférante)
- grade 2a (invasive non proliférante)
- grade 2b (invasive proliférante)
- et grade 3 (carcinome hypophysaire métastatique)

Invasion		Prolifération		
Sinus caverneux (Knosp > 3) Sinus sphénoïde		Mitose > 2	Ki67 > 3%	p53 +
				
Non	Oui	0 ou 1 marqueur	2 ou 3 marqueurs	
1	2	A	B	

**Figure 8 :** Classification clinicopathologique des tumeurs hypophysaires (adaptée de *Trouillas et al* [31]). *Illustration issue du MCED n°86 – Janvier 2017.*

A ce jour, cette classification a été évaluée dans 3 séries de patients indépendantes [32–34] retrouvant une corrélation entre le risque de progression/récidive et le grade tumoral.

# **SYNOPSIS**

## **Objectif principal du travail de thèse**

L'objectif de ce travail est d'évaluer la fiabilité de la classification histopathologique proposée par *Trouillas et coll.* pour prédire la récurrence d'un adénome hypophysaire opéré.

## **Critère de jugement principal**

Survenue d'une récurrence ou d'une progression tumorale après chirurgie hypophysaire dans le suivi de patient(e)s opéré(e)s d'une PitNET.

## **Population d'étude**

Etude monocentrique rétrospective réalisée aux Hôpitaux Universitaires de Marseille incluant 158 patient(e)s opéré(e)s d'une PitNET entre janvier 1981 et octobre 2019.

## Bibliographie

1. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, et al (2017) From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (pitnet): An international pituitary pathology club proposal. *Endocr. Relat. Cancer* 24:C5–C8
2. Daly AF, Beckers A (2020) The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 49:347–355. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.04.002>
3. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J (2013) Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary* 16:545–553. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0454-0>
4. Ntali G, Wass JA (2018) Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary* 21:111–118
5. Aflorei ED, Korbonits M (2014) Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 117:379–394. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1354-5>
6. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al (2004) The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. *Cancer* 101:613–619. <https://doi.org/10.1002/cncr.20412>
7. Daniel PM (1976) Anatomy of the hypothalamus and pituitary gland. *J Clin Pathol* 1–7. <https://doi.org/10.1136/jcp.s1-7.1.1>
8. Tekiner H, Acer N, Kelestimur F (2015) Sella turcica: an anatomical, endocrinological, and historical perspective. *Pituitary* 18:575–578. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0609-2>
9. Buchfelder M, Schlaffer S (2014) Imaging of pituitary pathology. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V., pp 151–166
10. Knosp E, Kitz K, Steiner E, Matula C (1991) Pituitary adenomas with parasellar invasion. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 53:65–71. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9183-5\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9183-5_12)
11. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C (1993) Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: A magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 33:610–618. <https://doi.org/10.1227/00006123-199310000-00008>

12. Cottier JP, Destrieux C, Brunereau L, et al (2000) Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging. *Radiology* 215:463–469. <https://doi.org/10.1148/radiology.215.2.r00ap18463>
13. Mamelak AN (2014) Pro: endoscopic endonasal transsphenoidal pituitary surgery is superior to microscope-based transsphenoidal surgery. *Endocrine* 47:409–414. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0294-y>
14. Li A, Liu W, Cao P, et al (2017) Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery in the Treatment of Pituitary Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 101:236–246. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.022>
15. Molitch ME (2017) Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review. *JAMA - J Am Med Assoc* 317:516–524. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19699>
16. Chanson P, Salenave S (2004) Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol.* 29:241–275
17. Penn DL, Burke WT, Laws ER (2018) Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery. *Pituitary* 21:145–153
18. Raverot G, Burman P, McCormack A, et al (2018) European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol* 178:G1–G24. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0796>
19. Castinetti F, Brue T (2010) Gamma Knife radiosurgery in pituitary adenomas: Why, who, and how to treat? *Discov Med* 10:107–11
20. Castinetti F, Nagai M, Morange I, et al (2009) Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3400–7. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2772>
21. Pouratian N, Sheehan J, Jagannathan J, et al (2006) Gamma Knife Radiosurgery for Medically and Surgically Refractory Prolactinomas. *Neurosurgery* 59:255–266. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000223445.22938.BD>
22. Castinetti F, Brue T, Ragnarsson O (2019) Radiotherapy as a tool for the treatment of Cushing’s disease. *Eur J Endocrinol* 180:D9–D18. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0092>
23. Chen C, Yin S, Zhang S, et al (2017) Treatment of aggressive prolactinoma with temozolomide. *Medicine (Baltimore)* 96:e8733. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008733>

24. Lasolle H, Cortet C, Castinetti F, et al (2017) Temozolomide treatment can improve overall survival in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas. *Eur J Endocrinol* 176:769–777. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0979>
25. Hirohata T, Ishii Y, Matsuno A (2014) Treatment of pituitary carcinomas and atypical pituitary adenomas: A review. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 54:966–973
26. Liu JK, Patel J, Eloy JA (2015) The role of temozolomide in the treatment of aggressive pituitary tumors. *J. Clin. Neurosci.*
27. Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J (2014) Management of endocrine disease: clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies. *Eur J Endocrinol* 170:R121-32. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-1031>
28. DeLellis RA, Lloyd RV HP Pituitary tumors: introduction. *World Heal Organ Classif tumours Pathol Genet tumours Endocr organs*, 3rd edn Int Agency Res Cancer, Lyon, pp 10–13
29. Miermeister CP, Petersenn S, Buchfelder M, et al (2015) Histological criteria for atypical pituitary adenomas - data from the German pituitary adenoma registry suggests modifications. *Acta Neuropathol Commun* 3:50. <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0229-8>
30. Chiloiro S, Doglietto F, Trapasso B, et al (2015) Typical and atypical pituitary adenomas: A single-center analysis of outcome and prognosis. *Neuroendocrinology* 101:143–150. <https://doi.org/10.1159/000375448>
31. Trouillas J, Roy P, Sturm N, et al (2013) A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case–control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol* 126:123–135. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1084-y>
32. Raverot G, Dantony E, Beauvy J, et al (2017) Risk of recurrence in pituitary neuroendocrine tumors: A prospective study using a five-tiered classification. *J Clin Endocrinol Metab* 102:. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00773>

33. Lelotte J, Mourin A, Fomekong E, et al (2018) Both invasiveness and proliferation criteria predict recurrence of non-functioning pituitary macroadenomas after surgery: a retrospective analysis of a monocentric cohort of 120 patients. *Eur J Endocrinol* 178:237–246. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0965>
34. Asioli S, Righi A, Iommi M, et al (2019) Validation of a clinicopathological score for the prediction of post-surgical evolution of pituitary adenoma: retrospective analysis on 566 patients from a tertiary care centre. *Eur J Endocrinol* 180:127–134. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0749>

# **Partie II**

# **ARTICLE**

**Valeur pronostique de la classification de *Trouillas et collaborateurs* sur la progression et la récurrence des adénomes hypophysaires opérés : étude rétrospective monocentrique à propos de 158 cas.**

Nicolas SAHAKIAN<sup>1</sup>, Henry DUFOUR<sup>2</sup>, Dominique FIGARELLA-BRANGER<sup>3</sup>, Noémie RESSEGUIER<sup>4</sup>, Frédérique ALBAREL<sup>1</sup>, Thomas GRAILLON<sup>2</sup>, Isabelle MORANGE<sup>1</sup>, Frédéric CASTINETTI<sup>1</sup>, Thierry BRUE<sup>1</sup>, Thomas CUNY<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Aix Marseille Université, INSERM U1251, MMG Marseille - Assistance Publique Hôpitaux de Marseille - CRMR HYPO - Service d'endocrinologie - Hôpital La Conception - 147 boulevard baille 13005 Marseille.

<sup>2</sup>Assistance Publique Hôpitaux de Marseille - Service de neurochirurgie - Hôpital de la Timone - 264 rue St Pierre 13005 Marseille.

<sup>3</sup>Assistance Publique Hôpitaux de Marseille - Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques et de Neuropathologie - Hôpital de la Timone - 264 rue St Pierre 13005 Marseille.

<sup>4</sup>Assistance Publique Hôpitaux de Marseille - Service Biostatistique et Technologies de l'Information et de la Communication - Hôpital de la Timone - 264 rue St Pierre 13005 Marseille.

## Résumé :

### INTRODUCTION

Bien qu'habituellement indolents, les adénomes hypophysaires peuvent présenter des caractéristiques agressives et un risque évolutif. En 2013, une classification a été proposée sur la base de critères histopathologiques pour différencier les adénomes hypophysaires en tumeur proliférante (**b**) ou non (**a**) et invasive (**2**) ou non (**1**), le stade 3 correspondant aux carcinomes hypophysaires. A l'instar de travaux précédents, l'objectif de notre étude est de valider l'impact de cette classification sur la progression et la récurrence des adénomes hypophysaires opérés.

### MATERIEL ET METHODES

158 patients (83♀/75♂) opérés entre janvier 1981 et 2019 et suivis au CHU de Marseille ont été inclus dans cette étude et évalués de manière rétrospective. Pour chacun d'entre eux, les données cliniques, biologiques, radiologiques (IRM), opératoires et histologiques étaient recueillies.

### RESULTATS

L'âge moyen au diagnostic était de  $50.6 \pm 14.5$  ans, le suivi médian de  $23 \pm 31.4$  mois. L'analyse histologique retrouvait 32 adénomes « null cell », 37 adénomes gonadotropes, 34 adénomes somatotropes, 20 adénomes somato-lactotropes, 19 adénomes corticotropes, 8 adénomes lactotropes, 1 adénome thyroïdienne et 7 adénomes pluri-hormonaux répartis en grade 1a (n = 74), grade 1b (n = 10), grade 2a (n = 61) et grade 2b (n = 13). A 10 ans, 37 patients (23%) ont présenté une récurrence ou une progression. Le risque de récurrence/progression était de 11% (grade 1a), 10% (grade 1b), 31% (grade 2a) et 69% (grade 2b). En particulier, on retrouvait comme facteur de risque potentiel de récurrence/progression le caractère invasif avec un hazard ratio à 6,00 ( $p < 0,0001$ ), les tumeurs de grade 2a et 2b avec des hazard ratio respectifs à 4,98 ( $p = 0,0001$ ) et 16,39 ( $p < 0,0001$ ), une exérèse chirurgicale non complète (présence d'un reliquat notifié sur le compte rendu opératoire) avec un hazard ratio à 4,10 ( $p < 0,0001$ ), et d'un résidu radiologique avec un hazard ratio à 4,69 ( $p < 0,0001$ ).

## **CONCLUSION**

Sur une série indépendante, nos résultats suggèrent que la classification histopronostique de *Trouillas et collaborateurs* prédit le risque de progression/récurrence d'un adénome hypophysaire opéré.

## INTRODUCTION

Les adénomes hypophysaires, récemment requalifié en tumeurs neuroendocrines antéhypophysaires (PitNET) [1–3], représentent avec une prévalence évaluée à un cas pour mille, environ 15 % des tumeurs intracrâniennes, et se placent au troisième rang de celles-ci après les méningiomes (35%) et les gliomes (16%) [4–6]. Ces tumeurs, classées en fonction de leur taille et de leur caractère fonctionnel ou non, présentent habituellement un caractère bénin. Toutefois, une invasion des structures adjacentes (sinus caverneux, sinus sphénoïdal) est retrouvée dans environ 40 % des cas au diagnostic [7–9], et près de 15 % des tumeurs présentent une agressivité clinique, caractérisée par une croissance rapide, une résistance au traitement ou une récurrence durant le suivi [10].

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé de 2004 introduit la notion d'adénome « atypique » pour les tumeurs endocrines antéhypophysaires présentant « un comportement inhabituel ou un risque évolutif incertain », et définissent ces tumeurs comme ayant les caractéristiques suivantes : atypie morphologique évocatrice d'agressivité ou d'invasion, Ki67 supérieur à 3%, immunomarquage p53 positif et un index mitotique élevé [11]. Du fait d'une application inconstante de ces critères en pratique clinique, l'incidence rapportée des adénomes atypiques varie largement, de 2,9% [12] à 18,7% [13] en fonction des séries.

Depuis, plusieurs modèles ont été proposés associant des caractères histologiques et clinico-radiologiques pour prédire le comportement d'un adénome hypophysaire [14–18].

En 2013, une classification française est proposée, associant à la fois des critères clinico-radiologiques (invasion tumorale) et des critères histologiques (Ki67, Index mitotique et expression de p53) et permet de classer les tumeurs en 5 grades histopronostiques : le **grade 1a** correspondant aux tumeurs non invasives non proliférantes, le **grade 1b** aux tumeurs non invasives proliférantes, le **grade 2a** aux tumeurs invasives non proliférantes, le **grade 2b** aux tumeurs invasives proliférantes et le **grade 3** aux carcinomes hypophysaires [19]. La valeur pronostique de cette classification fut évaluée dans trois études qui incluaient respectivement 410, 213 et 120 patients atteints d'adénomes hypophysaires [19–21].

L'objectif de ce travail a été de confirmer la reproductibilité et d'évaluer la valeur pronostique de la classification histopronostique à 5 grades de *Trouillas et collaborateurs* sur le risque de récurrence et de progression d'une série indépendante de PitNET opérées au sein d'un centre de référence pour la prise en charge des maladies rares de l'hypophyse.

## **MATERIEL ET METHODES**

### **Modalité de l'étude :**

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective et monocentrique (déclaration RGPD/AP-HM 2019 - 152) incluant les patients opérés d'une première chirurgie pour l'exérèse d'un adénome hypophysaire entre janvier 1981 et octobre 2019 aux Hôpitaux Universitaires de Marseille.

### **Population :**

Les patients éligibles sont issus de la cohorte HYPO-Barama à jour du 31 octobre 2019, incluant les patients porteurs d'une pathologie hypophysaire et suivis à Marseille. Tous les patients présents dans la cohorte ont été évalués.

### **Données cliniques et biologiques :**

Pour chaque patient inclus ont été recueillis le sexe, l'âge au diagnostic, le statut hormonal préopératoire (sécrétion/déficit antéhypophysaire), l'existence ou non d'un prétraitement et le statut visuel lorsqu'il était disponible. L'existence ou non d'une mutation pourvoyeuse d'adénome hypophysaire (gènes *AIP* et *MEN1*), lorsqu'elle avait été recherchée, a également été recueillie.

Les patients ont bénéficié d'un bilan biologique comprenant une évaluation antéhypophysaire statique (axe gonadotrope : LH FSH, Testostéronémie chez l'homme, oestradiolémie chez la femme en âge de procréer; corticotrope : ACTH et Cortisolémie à 08h, somatotrope : IGF1, lactotrope : prolactinémie et thyrotrope : TSH T4 et T3). Pour les patients présentant des signes cliniques suspect d'hypersécrétion, des dosages statiques (Pour la suspicion d'hypercortisolisme : cortisolurie libre des 24h, cortisol libre salivaire à minuit, cycle nyctéméral ACTH/Cortisol. Pour la suspicion d'acromégalie : random-GH, cycle de GH) et des tests dynamiques de freinage complémentaires ont pu être réalisés (Pour la suspicion d'hypercortisolisme : test de freinage minute et test de freinage faible. Pour la suspicion d'acromégalie : freination de la GH par HGPO). En cas de suspicion de déficit antéhypophysaire non affirmé sur les dosages statiques, des tests dynamiques ont pu être réalisés, conformément aux recommandations.

Lors de la visite post-opératoire à 3 mois, les patients étaient considérés en rémission biochimique lorsqu'ils ne présentaient pas d'hypersécrétion hormonale en l'absence de traitement antisécrétoire (cortisolémie indosable pour les adénomes corticotropes, GH < 0,4ng/mL après test de freinage sur l'HGPO pour les adénomes somatotropes, prolactine dans la norme (femme <25 ng/mL, homme <15ng/mL) pour les prolactinomes, normalisation des dosages de TSH (0,4 – 4mUI/L) et de T4 (12 – 22pmol/L) pour les adénomes thyroïdiens). Les patients présentant une hypersécrétion contrôlée par le traitement médical en post-opératoire furent considérés comme ayant une maladie persistante au sens biochimique du terme. La progression biologique a été définie comme la nécessité d'augmenter la posologie ou d'ajuster le traitement à visée antisécrétoire ou à avoir recours à une autre modalité thérapeutique (nouvelle chirurgie, radiothérapie conformationnelle ou radiochirurgie).

### **Données radiologiques :**

La taille des PitNETs a été évaluée sur l'imagerie préopératoire et classée, conformément aux définitions radiologiques, en microadénome (diamètre maximal < 10 mm), macro adénome (taille comprise entre 10 et 39 mm) et adénome géant (taille supérieure ou égale à 40 mm)[22]. Le caractère invasif, défini par l'existence d'un grade 3 ou 4 de la classification de Knosp de 1993 [23], à savoir un envahissement caverneux ou sphénoïdal, a été évalué sur l'IRM préopératoire. Dans la plupart des cas, cette dernière a été relue afin de caractériser au mieux l'invasion de chaque tumeur.

La première imagerie post-opératoire est classiquement réalisée à 3 mois. Nous avons évalué sur cette IRM le statut radiologique post-opératoire à savoir rémission (absence d'image évocatrice d'un résidu tumoral) ou résidu tumoral. La progression tumorale a été définie comme l'apparition lors du suivi radiologique d'une récurrence tumorale, de la majoration en taille d'un résidu existant ou du recours à une thérapeutique non médicale à visée anti tumorale (nouvelle chirurgie, radiothérapie conformationnelle ou radiochirurgie).

## **Données histologiques :**

Les pièces opératoires d'adénectomie ont toutes été adressées au laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques et de Neuropathologie de l'hôpital de la Timone. Les patients pour lesquels la chirurgie ou l'étude histologique n'a pu mettre en évidence d'adénome hypophysaire ont été exclus de l'analyse.

Les prélèvements ont été inclus en totalité en un bloc de paraffine puis examinés sur coupes après coloration standard par l'hématoxiline-éosine-safran et par le tétrachrome de Masson. Chaque fragment a bénéficié d'analyses immunohistochimiques (techniques immunohistochimiques sur un automate de type Benchmark XT par la technique d'immunopéroxydase avec révélation par la DAB sur des coupes paraffines) avec utilisation d'anticorps antihormones hypophysaires pour la caractérisation du type histologique de l'adénome. Pour chaque tumeur, les marqueurs de prolifération de la classification de *Trouillas et collaborateurs* [19] ont été techniques à savoir le facteur de prolifération Ki67 (Anticorps anti-Ki67, mesure du pourcentage de cellules marquées), le compte mitotique (nombre de mitose pour 10 grands champs au grossissement x400) et l'expression de p53 (analyse qualitative, retenue positive quand l'expression de p53 était considérée comme significative par le pathologiste). La quasi-totalité des tumeurs a été analysée par un pathologiste expert en pathologie hypothalamo-hypophysaire (DFG). Une tumeur proliférative a été définie, conformément à la classification de 2013, par l'existence d'au moins deux des trois critères parmi : un marqueur de prolifération Ki67 supérieur à 3% ; Un index mitotique supérieur à 2 pour 10 grands champs ; Une expression retenue positive de p53.

L'existence d'une invasion histologique, lorsqu'elle était présente, a également été relevée.

## **Classification histopathologique :**

Les tumeurs ont été réparties en cinq groupes histopathologiques conformément à la classification de *Trouillas et collaborateurs* [19], prenant en compte le caractère invasif, l'extension à distance (grades 1, 2 et 3) et les critères de proliférations (grades a et b). Cette classification répartit les tumeurs en cinq grades histopathologiques : le grade 1a correspondant aux tumeurs non invasives non proliférantes, le grade 1b aux tumeurs proliférantes non invasives, le grade 2a aux tumeurs invasives non proliférantes et le grade 2b aux tumeurs invasives proliférantes.

Le grade 3 correspondant lui aux carcinomes hypophysaires, définis comme tumeurs métastatiques à distance (métastase solide ou dissémination cérébro-méningée).

### **Analyse statistique :**

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de deux logiciels : la comparaison des variables quantitatives et qualitatives a été réalisée à l'aide du logiciel graph pad Prism version 8.0.1. Les courbes de survie et la régression logistique univariée ont été réalisées à l'aide du logiciel R (<http://www.Rproject.org/>). Les variables continues quantitatives ont été rapportées sous forme de médiane et de moyenne avec leurs écarts-types. La normalité des données était admise pour une taille d'échantillon supérieure ou égale à 30 selon la théorème central limite ou loi des grands nombres. Les caractéristiques des patients et des tumeurs ont été comparées selon leur caractère invasif ou prolifératif puis selon leur grade histopathologique. Les différents sous-types histologiques ont également été comparés. Les variables continues non appariées ont été comparées en utilisant un test paramétrique t-test de Student, alors que pour les comparaisons multiples, une analyse de la variance a été utilisée (ANOVA). La comparaison des variables qualitatives non appariées a été réalisée avec un test non paramétrique de Mann-Whitney. La comparaison des variables discrètes a été réalisée par test du Chi<sup>2</sup>. Une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative. En outre, une analyse de survie utilisant une courbe de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la probabilité de récurrence ou progression (considérée comme un seul et unique critère) au fil du temps. Les patients ont été censurés à la dernière imagerie disponible. Le test du log-rank a été utilisé pour la comparaison des courbes de survie entre sous-groupes. Finalement, les facteurs prédictifs de récurrence ou de progression étaient déterminés par une régression logistique univariée. Les Hazard ratio (HR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC95) ont été calculés pour chaque paramètre.

## RESULTATS

### Sélection de la population :

Parmi les 570 patients enregistrés de notre cohorte HYPO-Bamara et éligibles, 321 patients ont été inclus. Pour les 249 patients non inclus, 24 patients présentaient un diagnostic différentiel ne correspondant pas à un adénome hypophysaire et 225 patients n'ont pas bénéficié d'une prise en charge chirurgicale (dont notamment 149 prolactinomes). Parmi les 321 patients inclus dans l'étude, 163 patients ont été exclus en raison de données histologiques non disponibles (n=31), en raison de données manquantes ou incomplètes (n=128) ou en raison d'un suivi post-opératoire inférieur à 3 mois (n=4). L'analyse finale a porté sur 158 patients. La charte de flux est résumée dans la figure 1.

### Caractéristiques de la population et des tumeurs :

La cohorte analysée comporte 158 patients dont 83 femmes (52,5%) et 75 hommes (47,5%), avec un âge moyen de  $50,6 \pm 14,5$  ans. La durée moyenne du suivi était de  $35 \pm 31$  mois. Le suivi minimal était de 3 mois, le suivi maximal de 120 mois et le suivi médian de 23 mois.

Au diagnostic, 110/158 (69%) patients ont bénéficié d'une évaluation ophtalmologique avec réalisation d'un champ visuel. Parmi eux, 39/110 (35%) présentaient un champ visuel sans anomalie, 73/110 (66%) présentaient des anomalies du champ visuel (notamment, 8/110 soit 7% présentaient des anomalies minimales à type d'élargissement ou d'exclusion de la tâche aveugle, et 65/110 soit 59% présentaient des troubles visuels significatifs à type de scotome, de quadranopsie temporelle supérieure, d'hémianopsie bitemporale ou de baisse de l'acuité visuelle). Parmi ces 73 patients, on retrouvait 10 adénomes géants et 63 macroadénomes. Pour les 46 patients n'ayant pas bénéficié d'une évaluation visuelle, 19 présentaient un microadénome et 26 présentaient un macroadénome, aucun ne présentant de plainte visuelle au diagnostic.

Concernant le statut biologique initial :

- 75 patients (47%) ne présentaient pas d'hypersécrétion (parmi lesquels 69 adénomes non fonctionnels, 2 adénomes somatotropes silencieux et 1 adénome corticotrope silencieux)
- 15 (9%) présentaient une maladie de Cushing

- 53 (33%) présentaient une acromégalie clinique
- 8 (5%) un prolactinome
- 1 patient (<1%) présentait un adénome thyroïdote fonctionnel
- 6 (4%) une hypersécrétion clinique mixte.

On retrouvait un déficit antéhypophysaire isolé chez 28 (17%) patients, deux déficits chez 14 (9%) patients et 3 déficits ou plus chez 12 (7%) patients.

Concernant le prétraitement, 55 (35%) patients ont bénéficié d'un prétraitement parmi lesquels :

- 3 adénomes non fonctionnels (traitement par agonistes dopaminergiques devant une hyperprolactinémie de déconnexion),
- 41 (74%) acromégales prétraités par analogues somatostatinergriques (dont 35 macroadénomes et 17 adénomes invasifs),
- 7 (4%) prolactinomes prétraités par agonistes dopaminergiques (dont 6 macroadénomes et 3 adénomes invasifs)
- 4 (2%) sécrétions hormonales mixtes (3 sécrétions somato-lactotropes et une sécrétion thyroïdote) prétraitées par analogues somatostatinergriques et/ou agoniste dopaminergiques (4 macroadénomes et un adénome invasif).

Sur le plan radiologique, l'IRM pré-opératoire retrouvait 22 microadénomes (14%), 126 macroadénomes (80%) et 10 adénomes géants (6%). Le caractère invasif radiologique (grade de Knosp  $\geq 3$  [23]) a été retenu pour 57 (36%) adénomes. Parmi les 10 adénomes géants, 9 (90%) étaient invasifs. Le dernier adénome géant ne présentait pas d'invasion caverneuse ou sphénoïdale formelle, mais une volumineuse extension suprasellaire (portion charnue totosellaire mesurant 35 x 27 x 35 mm intrasellaire non radiologiquement invasive et une portion kystique avec extension suprasellaire mesurant 47 x 52mm). Au sein des macroadénomes on retrouve 6 apoplexies (2%), toutefois retenues dans l'analyse compte tenu de l'exhaustivité des données disponibles (cliniques, radiologiques, chirurgicales et histologiques) les concernant.

Parmi l'ensemble des patients, 26 (16%) ont bénéficié d'un dépistage génétique ayant permis la mise en évidence de 5 mutations : 3 mutations du gène *AIP* (2 adénomes somatotropes et un adénome somato-corticotrope), une mutation du gène *CDKN1B* (adénome non fonctionnel « null cell ») et une mutation du gène *SDHC* (prolactinome). Aucun patient de l'étude ne présentait de mutation du gène *MEN1*.

Les caractéristiques histologiques des adénomes étaient réparties comme suit : 32 (20%) adénomes « null-cell », 37 (23%) adénomes gonadotropes, 34 (21%) adénomes somatotropes, 20 (13%) adénomes somato-lactotropes, 8 (5%) adénomes lactotropes, 1 (<1%) adénome thyroïdote, 19 (12%) adénomes corticotropes et 7 (4%) adénomes pluri-hormonaux.

### **Données histopathologiques des PitNETs :**

Les caractéristiques histologiques des adénomes étaient réparties comme suit : 32 (20%) adénomes « null-cell », 37 (23%) adénomes gonadotropes, 34 (21%) adénomes somatotropes, 20 (13%) adénomes somato-lactotropes, 8 (5%) adénomes lactotropes, 1 (<1%) adénome thyroïdote, 19 (12%) adénomes corticotropes et 7 (4%) adénomes pluri-hormonaux.

Parmi les 158 tumeurs analysées, 23 (14%) présentaient des signes d'agressivité histologique (grade b de la classification). On retrouvait dans ces tumeurs un facteur de prolifération élevé (Ki67 supérieur à 3%), un index mitotique important (supérieur à 2 mitoses pour 10 grands champs) et une forte expression de la protéine p53 (p53 positive) dans 20/23 (87%), 21/23 (91%) et 15/19 (79%) respectivement. Concernant les 135 tumeurs ne présentant pas de signe d'agressivité histologique (grade a), ces marqueurs étaient retrouvés dans 1/135 (<1%), 3/135 (2%) et 4/129 (3%), respectivement. Les marqueurs d'agressivité histologique étaient significativement plus élevés ( $p < 0,0001$ ) dans le groupe Proliférant (b) comparativement au groupe Non proliférant (a).

Concernant le statut invasif, 16 des 101 tumeurs ne présentant pas de signe formel d'invasion radiologique (grade de Knosp < 3) présentaient finalement une invasion histologique. Une invasion histologique a été notée sur 31 (19%) tumeurs (invasion de la dure mère, de l'os, de la muqueuse sinusienne sphénoïdale ou invasion caverneuse) portant au total à 74 (47%) le nombre de tumeurs invasives (grade 2).

En tenant compte des considérations chirurgicales, l'exérèse était considérée comme satisfaisante (exérèse complète ou exérèse complète incertaine) pour 116 (73%) patients et incomplète pour les 42 (27%) restant. Comparativement aux tumeurs non invasives (1), les patients atteints de tumeurs invasives (2) présentaient plus souvent un reliquat chirurgical ( $p < 0,0001$ ), un résidu chirurgical à 3 mois post-opératoire ( $p < 0,0001$ ) et une tendance à plus de persistance sécrétoire ( $p = 0,0985$ ). Également, on retrouve significativement moins de microadénome et plus d'adénome géant ( $p < 0,0001$ ) dans le groupe des tumeurs invasives (2) que celle non invasive (1).

Lors du suivi post-opératoire à 3 mois, 55 (35%) patients présentaient un résidu identifiable à l'imagerie (IRM) et 29 (18%) une persistance de la sécrétion (dont 17/29 (58%) avaient un reliquat tumoral identifiable). On retrouvait un déficit antéhypophysaire isolé chez 30 (19%) patients parmi lesquels 7 déficits corticotropes isolés chez des patients présentant une maladie de Cushing en rémission, deux déficits chez 20 (13%) patients et 3 déficits ou plus chez 24 (15%) patients. Les 84 (53%) patients restant ne présentaient pas de déficit à 3 mois post-opératoire. Sur les 55 patients présentant un résidu à 3 mois post-opératoire, 36 (65%) présentaient une exérèse non complète. Pour les 103 patients ne présentant pas de résidu à 3 mois post-opératoire, 97 (94%) avaient bénéficié d'une exérèse complète ou complète incertaine. À noter que 6 patients opérés d'une chirurgie considérée comme incomplète n'avaient pas de résidu identifiable à 3 mois post-opératoire. Enfin, l'existence d'une tumeur radiologiquement invasive ( $K_{nosp} \geq 3$ ) ( $p < 0,0001$ ), d'un reliquat chirurgical ( $p < 0,0001$ ) ou d'une invasion histopathologique (grade 2) ( $p = 0,038$ ) était significativement associée à l'existence d'un résidu tumoral à 3 mois. Les caractéristiques de la population et des tumeurs selon leur caractère invasif ou proliférant sont résumées dans la table 1.

Après répartition de nos tumeurs en fonction de la classification de *Trouillas et collaborateurs* [19], notre cohorte se composait de

- 74 (47%) tumeurs de grade 1a (non invasives et non proliférantes),
- 10 (6%) tumeurs de grade 1b (proliférantes non invasives),
- 61 (39%) tumeurs de grade 2a (invasives non proliférantes)
- 13 (8%) tumeurs de grade 2b (invasives et proliférantes). Il n'a pas été mis en évidence de tumeur de grade 3 (carcinome hypophysaire) dans notre cohorte.

La répartition des tumeurs selon leur grade histopathologique et de leur sous-type histologique est résumée dans la figure 2.

4/5 PitNETs avec mutations germinales présentaient des signes d'agressivité histologique (grade b). Il n'a pas été réalisé d'analyse statistique sur cette sous-population en raison du faible effectif.

### **Différences Phénotypiques selon le grade histopathologique :**

Les patients atteints d'une tumeur agressive (grade b) étaient significativement plus jeunes au diagnostic que ceux présentant une tumeur de grade a ( $34 \pm 13$  ans (grade 1b) et  $45 \pm 16$  ans (2b) vs.  $53 \pm 13$  ans (1a) et  $51 \pm 14$  ans (2a), respectivement ( $p=0,0003$ ). On retrouvait significativement plus de femmes dans le groupe 2b ( $p=0,0390$ ) comparativement à aux autres groupes (1a, 1b et 2a). Les marqueurs histologiques d'agressivité étaient significativement plus élevés dans les tumeurs proliférantes (b) versus celle non proliférantes (a) (Table 2).

Les patients porteurs d'une tumeur de grade 2a et 2b présentaient, comparativement à ceux atteints d'une tumeur de grade 1, plus de macroadénome/adénome géant au diagnostic ( $p<0,0001$ ), une chirurgie moins souvent complète ( $p<0,0001$ ), un résidu à 3 mois post-opératoire et une persistance biochimique plus fréquemment rencontrés ( $p<0,0001$ ).

Enfin, la durée avant progression et la prévalence de cette dernière étaient respectivement plus courte et plus élevée dans les tumeurs de haut grade histopronostique, avec respectivement une p-value à 0,0108 et  $<0,0001$ . Les caractéristiques de la population et des tumeurs selon le grade histopathologique sont résumées dans la table 2.

### **Impact sur la survie sans progression et la récurrence :**

Une progression fut observée chez 37 (23%) patients de la cohorte. Dans ce sous-groupe de patient, l'âge moyen au diagnostic était de 49 ans  $\pm$  13. Le sex ratio était de 21 hommes et 16 femmes et la durée du suivi était en moyenne de 34,2 mois  $\pm$  26,7 mois. La progression la plus précoce a eu lieu à 6 mois post-opératoire et la plus tardive à 100 mois post-opératoire.

Le sous-groupe des 37 tumeurs progressives se composait à l'IRM de

- 3 (8%) microadénomes vs. 16% chez les patients non progressifs
- 31 (83%) macroadénomes vs. 78% chez les patients non progressifs
- 3 (8%) adénomes géants vs. 6% chez les patients non progressifs

## Les types histologiques retrouvaient

- 11 (30%) adénomes « Null cell »,
- 10 (27%) adénomes gonadotropes,
- 8 (21%) adénomes somatotropes,
- 2 (5%) adénomes somato-lactotropes,
- 1 (3%) adénome lactotrope,
- 4 (11%) adénomes corticotropes
- 1 (3%) adénome pluri-hormonal.

On n'observait pas de différence significative du sous type histologique en fonction du statut progressif ou non (table 3).

Les tumeurs progressives présentaient, comparativement aux tumeurs non progressives, un facteur de prolifération Ki67 moyen plus élevé ( $3 \pm 3\%$  vs.  $2 \pm 2\%$ ,  $p = 0.0243$ ) et un compte mitotique moyen pour 10 grands champs plus conséquent ( $1,21 \pm 2,15$  mitoses vs.  $0,57 \pm 1.2$  mitoses respectivement,  $p = 0.0211$ ). L'expression de p53 n'était pas significativement différente entre les deux groupes ( $p=0,53$ ), possiblement en rapport avec un manque de données non négligeable concernant l'expression de ce marqueur. Réciproquement, le statut proliférant (grade b) était également associé à un sur risque de progression, observé chez 43% ( $n = 10$ ) des tumeurs de grade b contre 20% ( $n = 27$ ) tumeurs de grade a, avec un HR estimé à 3,89 ( $p=0,0011$ ). L'existence d'un reliquat chirurgical (statut exérèse incomplète lors de la chirurgie) et l'existence d'un résidu tumoral (mis en évidence sur l'IRM réalisée à 3 mois post opératoire) étaient significativement associées à un risque élevé de progression, observé dans 64% ( $n = 27$ ) contre 13% ( $n = 15$ ) en cas de reliquat chirurgical, et 38% ( $n = 21$ ) contre 10% ( $n = 10$ ) en cas de résidu post-opératoire, avec des HR respectifs à 4,10 ( $p<0,0001$ ) et 4,69 ( $p<0,0001$ ). L'existence d'une persistance sécrétoire en post-opératoire, alors contrôlée au besoin par des traitements médicamenteux, était elle aussi associée, à un degré moindre, à un risque de progression lors du suivi avec un HR à 2,71 ( $p=0,0126$ ). (Table 3).

Au total, la progression concernait 8 tumeurs de grade 1a, 1 tumeur de grade 1b, 19 tumeurs de grade 2a et 9 tumeurs de grade 2b. Le surrisque de progression en cas de tumeurs 2a et 2b, comparativement au grade 1a était de 4,98 ( $p=0,0001$ ) et 16,39 ( $p<0,0001$ ) respectivement (Figure 3).

Les tumeurs qualifiées d'invasives (grade 2) présentaient, indépendamment de leur facteur de prolifération, un surrisque de récurrence/progression de 6 ( $p < 0.0001$ ) comparativement aux tumeurs non invasives.

Analysés séparément, les marqueurs de prolifération utilisés dans la classification de *Trouillas* allaient dans le sens des résultats précédents. La présence d'un marqueur de prolifération Ki67  $> 3\%$  et la présence de  $>2/10$  mitoses pour 10 grands champs) étaient significativement associés à un risque de progression, avec des HR respectifs à 3,52 ( $p=0,0032$ ) et 2,99 ( $p=0,0063$ ). La présence d'une expression élevée de p53 n'était pas significativement associée à un sur risque de progression, possiblement en rapport avec des données manquantes sur l'expression de p53 dans les tumeurs les plus anciennes, avec un HR évalué à 2,84, un IC95 [1,00 – 6,79] et une p-value à 0,0503. L'analyse statistique univariée est résumée dans la table 4.

## DISCUSSION

De nombreuses classifications ont été proposées pour une meilleure caractérisation des adénomes hypophysaires et une évaluation optimisée de leur pronostic après chirurgie initiale. En 2004, la classification de l'OMS proposait la notion d'adénome atypique pour des tumeurs au comportement et au devenir incertain, associant notamment des caractéristiques histologiques particulières et une élévation notable des marqueurs de proliférations (Ki67, compte mitotique et expression de p53. Ce caractère atypique, de par son absence de consensus, varie largement dans les études avec des prévalences rapportées de 2,9% [12] à 18,7% [13]. Dans notre série, nous retrouvons une proportion sensiblement similaire avec 14,5 % des tumeurs répondent aux critères d'atypie de la classification OMS 2004 (i.e. Ki67 > 3%, un compte mitotique important ou une expression importante de la protéine p53), en accord avec les données de la littérature sur le sujet [20, 21, 24].

En 2013, la classification histopronostique proposée par l'équipe du Pr Trouillas a permis d'évaluer l'impact, sur une série rétrospective de 410 patients opérés d'un adénome hypophysaire, du caractère invasif et proliférant des PitNET sur leur propension à récidiver [19]. La population d'étude comportait 71% de macroadénomes et 42% de tumeurs radiologiquement invasives avec, après application des critères histologiques 47,3% de grade 1a, 10% de grade 1b, 27,6% de grade 2a et 15,1% de grade 2b. 125 patients récidivèrent dans le suivi avec un odd ratio pour les tumeurs de grade 2b de 12,09 comparativement aux tumeurs de grade 1a.

En terme de répartition notre population de patient est donc sensiblement comparable aux résultats observés dans la littérature avec un âge moyen au diagnostic d'environ 50 ans, un taux de macroadénome de 80% et une invasion radiologique de 36% dans notre série. Trois études ont, à ce jour, évalué l'impact de cette classification histopronostique sur la récurrence des adénomes hypophysaires opérés.

Etudes	<b>Raverot et al. [20]</b>	<b>Lelotte et al. [21]</b>	<b>Asioli et al. [24]</b>
Modalité - Design - Suivi moyen - Chirurgie entre	Prospectif 3,5 ans 2007 - 2012	Rétrospectif 4 ans 2004 - 2014	Rétrospectif 5,8 ans 1998 - 2012
Population - Nombre - Âge moyen	240 (PitNET) 50 ans	120 (macro-NFPA) 55 ans	566 (PitNET) 49 ans
Caractéristiques IRM - Microadénomes - Macroadénomes - Adénomes géants - Invasión radiologique	13,6% 82,1% 4,3% 41,1%	0% 88% 12% 57%	22,3% 77,7% (incluant les adénomes géants) / 22,8%
Sous type histologique - Gonadotrope - Null cell - GH - ACTH - PRL	185 / 90 52 43	84 11 7 18 0	70 183 147 72 85
Grade tumoral - Grade 1a - Grade 1b - Grade 2a - Grade 2b - Adénome Atypique	109 (45%) 18 (7%) 82 (34%) 26 (11%) 18%	39 (32%) 13 (10%) 50 (42%) 18 (15%) 25%	378 (66%) 59 (10%) 87 (15%) 42 (8%) 18%
Récidive/progression - Patients analysés (n) - Evenement (n)	213 89 (progression/récidive tumorale et/ou biologique)	120 39 (progression ou récidive tumorale)	566 60 (récidive ou progression tumorale)
Risque en fonction du grade - 1a - 1b - 2a - 2b	1 1,25 [0,73 – 2,13] 2,98 [1,89 – 4,70] 3,72 [1,90 – 7,26]	1 2,44 [0,57 – 10,57] 2,58 [1,10 – 7,42] 8,62 [2,39 – 31,3]	1 2,6 [1,5 – 4,4] 1,56 [0,96 – 2,59] 5,5 [3,4 – 8,8]

Le taux de récurrence ou progression dans notre étude était au total de 24%, globalement comparable aux taux de récurrence des études suscitées (10,6 à 41,8%) avec, concernant les tumeurs de grade 2b un risque de récurrence et de progression au cours du suivi observé semblable à celui retrouvé dans la littérature, avec un risque estimé entre 3,72 et 12,09 [19–21, 24] sur des périodes de suivi allant de 3,5 à 11,4 ans, contre seulement 35 mois dans notre étude. Ce dernier point constitue un facteur limitant de notre étude, inhérent à sa nature rétrospective. Concernant les tumeurs de grade 1b, seule l'étude de Asioli et al. 2019 a permis de mettre en évidence un surrisque significatif de récurrence ou progression, avec un OR à 2,6. Ce sous-groupe tumoral représente un sous type rarement rencontrée en pratique clinique, pourtant candidat privilégié à l'exérèse chirurgicale. Il serait de la sorte intéressant, d'évaluer le risque de récurrence ou de progression de ces tumeurs non invasives proliférantes au travers d'une série de patient prospective et multicentrique.

A ce jour, peu de données sont disponibles concernant la pondération d'un marqueur histologique de prolifération parmi les trois comparativement à un autre. En s'intéressant de plus près aux différents grades histopronostiques, il ne semble pas exister de différence notable concernant les marqueurs histologique de prolifération, au sein d'un même grade, entre les tumeurs progressives et les non progressives au cours du suivi dans notre série.

	<b>Non progressif</b>	<b>Progressif</b>
<b>Grade 1a</b>	Ki67 2% ± 1% (1% - 5%) Mitoses 0,19 ± 0,56 (0 - 3) p53 : 1/66	Ki67 2% ± 1% (1% - 3%) Mitoses 0,375 ± 1,06 (0 - 3) p53 : 0/8
<b>Grade 1b</b>	Ki67 7% ± 4% (3% - 15%) Mitoses 3,4 ± 1,1 (2 - 6) p53 : 7/9	Ki67 5% Mitoses 3 p53 : 1/1
<b>Grade 2a</b>	Ki67 2% ± 1% (0% - 3%) Mitoses 0,26 ± 0,66 (0 - 3) p53 : 3/42	Ki67 1% ± 1% (1% - 3%) Mitoses 0,10 ± 0,45 (0 - 2) p53 : 0/1
<b>Grade 2b</b>	Ki67 6% ± 3% (3% - 10%) Mitoses 3,5 ± 1 (3 - 5) p53 : 3/4	Ki67 7% ± 4% (3% - 15%) Mitoses 4,1 ± 2,4 (2 - 10) p53 : 4/5

Parmi les PitNETs ayant présentée une évolution rapide (récidive ou progression dans les 12 premiers mois suivant la chirurgie, n=10), le Ki67 moyen était de 4% ± 4% (min 1% max 15%), le compte mitotique à 1,3 ± 1,8 (min 0 max 5) et l'expression de p53 était retrouvée dans 3/9 tumeurs, valeurs retrouvées de façon sensiblement similaire si la tumeur récidivait à 24 et 120 mois.

Délai avant récidive	12 mois	24 mois	120 mois
Marqueurs histologiques			
- Ki67	4% ± 4%	4% ± 4%	3% ± 3%
- Mitoses	1,3 ± 1,8	1,6 ± 2,5	1,2 ± 2,1
- p53	3/9	4/17	5/32

Aucune tumeur n'avait récidivé à trois mois dans notre étude. La nature rétrospective de notre étude implique un biais concernant le dépistage d'une récidive dans le suivi des patients au-delà de 3 mois, dans la mesure où une tumeur sécrétante (en particulier corticotrope) conduira à l'apparition de symptômes pouvant faire anticiper le bilan d'imagerie par rapport aux tumeurs non sécrétantes.

Le caractère invasif des PitNET est reconnu comme un facteur de mauvais pronostic, à la fois tumoral (exérèse totale impossible) et sécrétoire (persistance biochimique après chirurgie)[25–29]. Toutefois, des travaux récents suggèrent que le contrôle tumoral et sécrétoire dépend de la nature de l'invasion des sinus caverneux. Ces travaux distinguent l'invasion du sinus caverneux supérieur (grade 3A) et inférieur (grade 3B) avec au plan radiologique une invasion plus fréquente du sinus caverneux supérieur (18% vs. 6% pour le sinus caverneux supérieur), avec une confirmation de l'invasion chirurgicale dans 70,6% pour les tumeurs classées grade 3B contre 26,5% pour les tumeurs classées grade 3A, avec un taux de chirurgie complète de respectivement 64% et 85%, et un taux de rémission sécrétoire de 0% et 67% [30]. Ces travaux suggèrent l'importance de l'invasion du sinus caverneux inférieur, de moins bon pronostic.

Nous avons également analysé l'effet d'un éventuel prétraitement avant chirurgie, et notamment l'effet du prétraitement par agonistes somatostatinerigiques dans les adénomes somatotropes fonctionnels. Parmi nos 53 patients acromégales inclus dans l'analyse, 41 ont bénéficiés d'un prétraitement par analogue de la somatostatine. Parmi ces 41 patients prétraités, 35 présentaient un adénome invasif lors de la prise en charge chirurgicale. Toutefois, les IRM réalisées avant prétraitement n'ont pas été évalués, et le caractère invasif initial n'a pas été recueilli. Concernant le risque de récurrence ou progression en fonction d'un éventuel prétraitement, il ne semble pas dans notre série exister de relation évidente. Sans prétraitement : 2/12 ont présenté une récurrence/progression (1 grade 2a et un grade 2b) (3 grade 2a et 7 grade 1a non progressif), contre 8/41 avec prétraitement (1 grade 1a, 1 grade 1b, 5 grades 2a et 1 grade 2b) (12 grade 1a, 2 grade 1b, 17 grade 2a et 2 grade 2b pour les non progressifs).

Outre le cas particulier des macroadénomes à ACTH (qui demeure minoritaires), la nature infracentimétriques voir picométriques des adénomes corticotropes suggèrent que ce phénotype sera, de facto, moins représenté dans les grade 2 de la classification de Trouillas. Un autre élément de réflexion concerne la répartition fonctionnelle des cellules à ACTH dans l'adénohypophyse, plus volontiers central et par conséquent, moins assujetti à envahir les sinus caverneux. Cette donnée est à discuter toutefois avec les résultats d'imagerie hypophysaire qui retrouve la plupart du temps des adénomes latéralisés dans les ailerons hypophysaires en cas de maladie de Cushing. Dans les travaux de Raverot et al. 2017 et de Asioli et al. 2019 il est mis en évidence que le sous type histologique est associé à un risque plus élevé de récurrence et progression, en particulier pour les tumeurs corticotropes silencieuses. Toutefois, cet effet sous-type n'est pas retrouvé dans le travail de Lelotte et al. 2018, témoignant probablement de facteurs confondant. Afin d'évaluer l'impact du sous type histologique. En 2019, l'équipe de Kim et al. a proposé un modèle pronostique basé à la fois sur la classification histopronostique de *Trouillas et collaborateurs*, validée sur leur population dans une cohorte de 566 patients [24], et la participation du sous type histologique sur la récurrence ou la progression d'une PitNET opérée. Ainsi pour les tumeurs non ACTH, le risque de progression/récurrence était de 4,3% pour les tumeurs de grade 1a, de 10,2% pour les tumeurs de grade 2a et de 26,8% pour les tumeurs de grade 1b + 2b + 3.

Pour les tumeurs ACTH, ce risque était de 12,4% pour les tumeurs de grade 1a et 31,7% pour les tumeurs de grade 2a + 1b + 2b + 3 [31].

A ce jour, aucune étude n'a rapporté précisément l'existence d'une corrélation potentielle entre adénome hypophysaire muté génétiquement sur le plan germinale et grading selon la classification de *Trouillas*. Plusieurs facteurs s'accordent néanmoins pour penser que l'existence d'une mutation génétique pourrait s'accompagner d'un risque plus important de risque de récurrence. Tout d'abord, notre travail démontre que les patients atteints d'une tumeur agressive (grade b) sont plus jeunes au diagnostic, situation qui s'accompagne classiquement d'une proportion plus importante de mutations germinales *AIP* et *NEM1* dans les adénomes sporadiques [32]. Par ailleurs, des travaux préliminaires avaient déjà suggéré qu'en cas de mutation germinale *MEN1*, les adénomes hypophysaires concernés présentent un caractère plus invasif que les tumeurs apparentées non mutées [33]. Des travaux similaires ont récemment souligné que le caractère invasif des adénomes hypophysaires mutés pour *AIP* résultait de l'activation du microenvironnement tumoral [34] et suppose sans doute un grading plus péjoratif selon *Trouillas* dans ce sous-groupe de tumeur, non étudié à ce jour. Ce postulat est, a minima, suggéré par les résultats de notre travail qui retrouve 4 PitNETs de grade b sur les 5 présentant une mutation germinale identifiée. Un travail collaboratif dans ce sens permettrait de préciser cette hypothèse.

En conclusion, cette étude rétrospective monocentrique à propos de 158 PitNET opérées d'une première chirurgie consolide l'intérêt pronostique de la classification proposée par *Trouillas et collaborateurs*, pour 1) prédire la récurrence d'une PitNET opérée et 2) adapter le régime de surveillance des patients les plus à risque de récurrence ou de progression. Il serait intéressant d'évaluer l'efficacité de notre prise en charge dans le cadre d'une étude prospective, en utilisant la classification de Knosp modifiée de 2015 comparativement à la version originelle de 1993.

Une meilleure compréhension des anomalies moléculaires associées à la tumorigenèse des adénomes hypophysaires représente un enjeu translationnel essentiel pour discerner au mieux les futurs marqueurs d'intérêt prédictif d'invasion/récurrence et contribuer à l'émergence de nouvelles thérapies ciblées.

## BIBLIOGRAPHIE

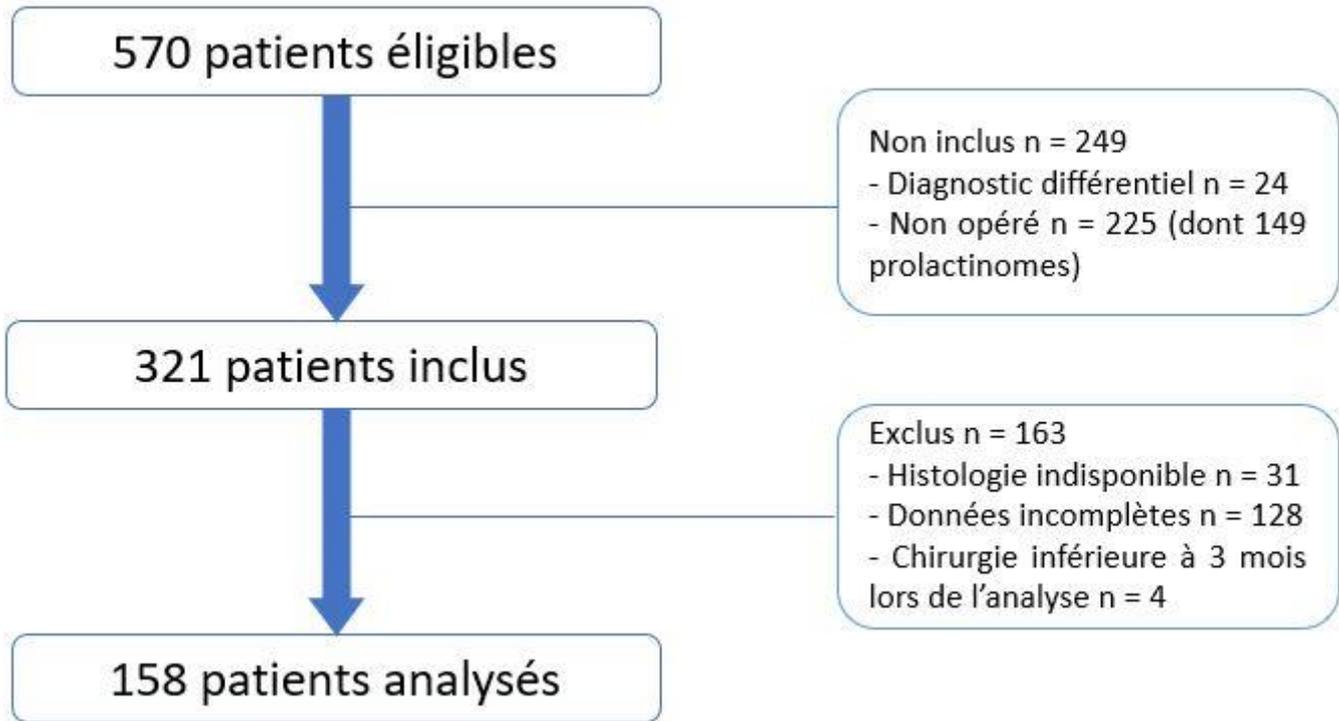
1. Lopes MBS (2017) The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol.* 134
2. Mete O, Lopes MB (2017) Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol* 28:228–243. <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>
3. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, et al (2017) From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (pitnet): An international pituitary pathology club proposal. *Endocr. Relat. Cancer* 24:C5–C8
4. Aflorei ED, Korbonits M (2014) Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 117:379–394. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1354-5>
5. Mete O, Cintosun A, Pressman I, Asa SL (2018) Epidemiology and biomarker profile of pituitary adenohypophysial tumors. *Mod Pathol* 31:900–909. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0016-8>
6. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al (2004) The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. *Cancer* 101:613–619. <https://doi.org/10.1002/cncr.20412>
7. Knosp E, Kitz K, Steiner E, Matula C (1991) Pituitary adenomas with parasellar invasion. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 53:65–71. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9183-5\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9183-5_12)
8. Kawamoto H, Uozumi T, Kawamoto K, et al (1995) Analysis of the growth rate and cavernous sinus invasion of pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 136:37–43. <https://doi.org/10.1007/BF01411433>
9. Micko ASG, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E (2015) Pituitary Macroadenoma. *122:803–811*. <https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS141083.Disclosure>
10. Di Ieva A, Rotondo F, Syro LV, et al (2014) Aggressive pituitary adenomas—diagnosis and emerging treatments. *Nat. Rev. Endocrinol.* 10:423–435
11. DeLellis RA, Lloyd RV, Hsu JY, et al (2011) Pituitary tumors: introduction. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics: Endocrine Organs*, 3rd edn Int Agency Res Cancer, Lyon, pp 10–13

12. Miermeister CP, Petersenn S, Buchfelder M, et al (2015) Histological criteria for atypical pituitary adenomas - data from the German pituitary adenoma registry suggests modifications. *Acta Neuropathol Commun* 3:50. <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0229-8>
13. Chiloiro S, Doglietto F, Trapasso B, et al (2015) Typical and atypical pituitary adenomas: A single-center analysis of outcome and prognosis. *Neuroendocrinology* 101:143–150. <https://doi.org/10.1159/000375448>
14. Chiloiro S, Bianchi A, Doglietto F, et al (2014) Radically resected pituitary adenomas: Prognostic role of Ki 67 labeling index in a monocentric retrospective series and literature review. *Pituitary* 17:267–276. <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0500-6>
15. Pappy AL, Savinkina A, Bicknese C, et al (2019) Predictive modeling for pituitary adenomas: single center experience in 501 consecutive patients. *Pituitary* 22:520–531. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00982-8>
16. Kontogeorgos G (2006) Predictive markers of pituitary adenoma behavior. In: *Neuroendocrinology*. *Neuroendocrinology*, pp 179–188
17. Kim JS, Lee YS, Jung MJ, Hong YK (2016) The Predictive Value of Pathologic Features in Pituitary Adenoma and Correlation with Pituitary Adenoma Recurrence. *J Pathol Transl Med* 50:419–425. <https://doi.org/10.4132/jptm.2016.06.30>
18. Hasanov R, Aydoğan Bİ, Kiremitçi S, et al (2019) The Prognostic Roles of the Ki-67 Proliferation Index, P53 Expression, Mitotic Index, and Radiological Tumor Invasion in Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol* 30:49–55. <https://doi.org/10.1007/s12022-018-9563-2>
19. Trouillas J, Roy P, Sturm N, et al (2013) A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case–control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol* 126:123–135. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1084-y>
20. Raverot G, Dantony E, Beauvy J, et al (2017) Risk of recurrence in pituitary neuroendocrine tumors: A prospective study using a five-tiered classification. *J Clin Endocrinol Metab* 102:. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00773>

21. Lelotte J, Mourin A, Fomekong E, et al (2018) Both invasiveness and proliferation criteria predict recurrence of non-functioning pituitary macroadenomas after surgery: a retrospective analysis of a monocentric cohort of 120 patients. *Eur J Endocrinol* 178:237–246. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0965>
22. Buchfelder M, Schlaffer S (2014) Imaging of pituitary pathology. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V., pp 151–166
23. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C (1993) Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: A magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 33:610–618. <https://doi.org/10.1227/00006123-199310000-00008>
24. Asioli S, Righi A, Iommi M, et al (2019) Validation of a clinicopathological score for the prediction of post-surgical evolution of pituitary adenoma: retrospective analysis on 566 patients from a tertiary care centre. *Eur J Endocrinol* 180:127–134. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0749>
25. Briceno V, Zaidi HA, Doucette JA, et al (2017) Efficacy of transsphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res* 39:387–398. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1296653>
26. Kim JH, Lee JH, Lee JH, et al (2018) Endoscopic Transsphenoidal Surgery Outcomes in 331 Nonfunctioning Pituitary Adenoma Cases After a Single Surgeon Learning Curve. *World Neurosurg* 109:e409–e416. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.194>
27. Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, et al (2014) Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: A single-center study of 90 cases. *J Neurosurg* 121:1462–1473. <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS1471>
28. Park HH, Kim EH, Ku CR, et al (2018) Outcomes of Aggressive Surgical Resection in Growth Hormone–Secreting Pituitary Adenomas with Cavernous Sinus Invasion. *World Neurosurg* 117:e280–e289. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.06.012>

29. Nishioka H, Ukuhara N, Horiguchi K, Yamada S (2014) Aggressive transsphenoidal resection of tumors invading the cavernous sinus in patients with acromegaly: Predictive factors, strategies, and outcomes: Clinical article. *J Neurosurg* 121:505–510. <https://doi.org/10.3171/2014.3.JNS132214>
30. Micko ASG, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E (2015) Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: Endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg* 122:803–811. <https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS141083>
31. Guaraldi F, Zoli M, Righi A, et al (2020) A practical algorithm to predict postsurgical recurrence and progression of pituitary neuroendocrine tumours (PitNET)s. *Clin Endocrinol (Oxf)* 93:36–43. <https://doi.org/10.1111/cen.14197>
32. Cuny T, Pertuit M, Sahnoun-Fathallah M, et al (2013) Genetic analysis in young patients with sporadic pituitary macroadenomas: Besides AIP don't forget MEN1 genetic analysis. *Eur J Endocrinol* 168:533–541. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0763>
33. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, et al (2008) Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): A case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol* 32:534–543. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31815ade45>
34. Barry S, Carlsen E, Marques P, et al (2019) Tumor microenvironment defines the invasive phenotype of AIP-mutation-positive pituitary tumors. *Oncogene* 38:5381–5395. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0779-5>

**Figure 1.** Charte de flux.



**Table 1.** Caractéristiques initiales des patients et des tumeurs en fonction de leur caractère invasif (stade 1 ou 2) ou proliférant (a ou b).

	<b>Non invasif (grade 1, n=84)</b>	<b>Invasif (grade 2, n=74)</b>	<b>p-value</b>	<b>Non proliférant (grade a, n=135)</b>	<b>Proliférant (grade b, n=23)</b>	<b>p-value</b>
<b>Age moyen (ans)</b>	51,1 ±14,4	50 ±14,7	NS	52,3 ±13,6	40,5 ±15,7	0,0002
<b>Sex ratio (♂/♀)</b>	36/48	39/35	NS	66/69	9/14	NS
<b>Anomalies du champ visuel</b>	30 (29ND) (35%)	35 (17ND) (47%)	NS	57 (39ND) (42%)	8 (7ND) (34%)	NS
<b>Déficit pré-opératoire</b>			NS			NS
- <b>0</b>	56 (67%)	48 (65%)		89 (66%)	15 (65%)	
- <b>1</b>	16 (19%)	12 (16%)		25 (18%)	3 (13%)	
- <b>2</b>	5 (6%)	9 (12%)		9 (7%)	5 (21%)	
- <b>3 ou plus</b>	7 (8%)	5 (7%)		12 (9%)	0	
<b>Taille</b>			<0,0001			NS
- <b>Microadénome</b>	21 (25%)	1 (1%)		19 (14%)	3 (13%)	
- <b>Macroadénome</b>	62 (74%)	64 (86%)		108 (80%)	18 (78%)	
- <b>Adénome géant</b>	1 <sup>§</sup> (<1%)	9 (12%)		8 (6%)	2 (9%)	
<b>Invasion radiologique (Knosp&gt;3)</b>	0	56 (75%)	<0,0001	45 (33%)	15 (52%)	NS
<b>Marqueurs histologiques</b>	2 ±2	2 ±2	NS	2 ±1	7 ±3	<0,0001
- <b>Ki67 (%)</b>	0,59 ±1,24	0,86 ±1,74	NS	0,21 ±0,61	3,69 ±1,69	<0,0001
- <b>Mitoses (nb/10HPF)</b>	9/83(1ND)	10/65(9ND)	NS	4/129(6ND)	15/19(4ND)	<0,0001
- <b>p53 (nb de positif)</b>	(11%)	(15%)		(3%)	(79%)	
<b>Exérèse subtotal</b>	8 (9%)	34 (46%)	<0,0001	33 (24%)	9 (39%)	NS
<b>Résidu post-opératoire</b>	16 (19%)	39 (53%)	<0,0001	45 (33%)	10 (43%)	NS
<b>Sécrétion post-opératoire</b>	11 (13%)	18 (24%)	NS	23 (17%)	6 (26%)	NS
<b>Déficit post-opératoire</b>			NS			NS
- <b>0</b>	45 (53%)	39 (52%)		70 (52%)	14 (61%)	
- <b>1</b>	20 (24%)	10 (13%)		26 (19%)	4 (17%)	
- <b>2</b>	8 (9%)	12 (16%)		17 (12%)	3 (13%)	
- <b>3 ou plus</b>	11 (13%)	13 (17%)		22 (16%)	2 (9%)	
<b>Récidive ou progression</b>	9 (11%)	28 (38%)	<0,0001	27 (20%)	10 (43%)	0,0189
<b>Déficit au dernier suivi</b>			NS			NS
- <b>0</b>	48 (57%)	42 (57%)		75 (55%)	15 (65%)	
- <b>1</b>	18 (21%)	11 (15%)		25 (18%)	4 (17%)	
- <b>2</b>	6 (7%)	10 (13%)		14 (10%)	2 (9%)	
- <b>3 ou plus</b>	12 (14%)	11 (15%)		21 (15%)	2 (9%)	
<b>Durée du suivi (ans)</b>	41,5 ±34,9	28,1 ±25,13	0,0069	37,34 ±32,24	24,79 ±24,25	0,0399

ND : non disponible ; NS : non significatif.

§ l'adénome géant classé non invasif non proliférant (grade 1a) correspond à une volumineuse tumeur totosellaire (35\*27\*35mm) ne franchissant pas les sinus caverneux ou le sinus sphénoïdal et présentant une importante extension suprasellaire à composante kystique (47\*52mm).

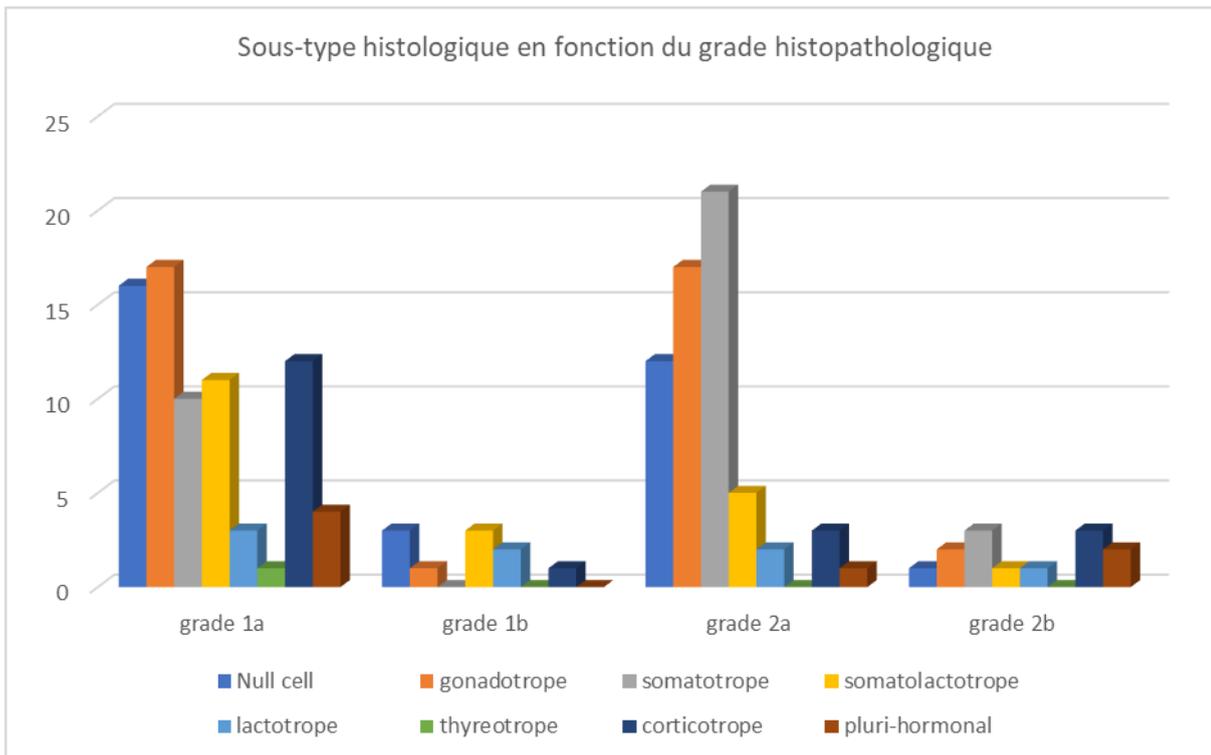
**Table 2.** Caractéristiques des patients et des tumeurs en fonction du grade histologique.

	<b>Grade 1a</b>	<b>Grade 1b</b>	<b>Grade 2a</b>	<b>Grade 2b</b>	<b>p-value</b>
<b>Nombre (%)</b>	74 (47%)	10 (6%)	61 (39%)	13 (8%)	
<b>Age moyen (ans)</b>	53,5 (±12,9)	34 (±13,5)	50,9 (±14,4)	45,5 (±15,9)	0,0003
<b>Sex ratio (♂/♀)</b>	44/30	4/6	25/36	10/3	0,0390
<b>Anomalies du champ visuel</b>	26 (26NR) (35%)	4 (3NR) (40%)	31 (13NR) (51%)	4 (4 NR) (31%)	NS
<b>Déficit pré-opératoire</b>					NS
- <b>0</b>	50 (67%)	6 (60%)	39 (64%)	9 (69%)	
- <b>1</b>	14 (19%)	2 (20%)	11 (18%)	1 (7%)	
- <b>2</b>	3 (4%)	2 (20%)	6 (10%)	3 (23%)	
- <b>3 ou plus</b>	7 (9%)	0	5 (8%)	0	
<b>Taille</b>					<0,0001
- <b>Microadénome</b>	18 (24%)	3 (30%)	1 (2%)	0	
- <b>Macroadénome</b>	55 (74%)	7 (70%)	53 (87%)	11 (85%)	
- <b>Adénome géant</b>	1 <sup>§</sup> (1%)	0	7 (11%)	2 (15%)	
<b>Invasion radiologique (Knosp&gt;3)</b>	0	0	44 (72%)	12 (92%)	<0,0001
<b>Type histologique</b>					0,0192
- <b>Null cell</b>	16 (21%)	3 (30%)	12 (20%)	1 (8%)	
- <b>Gonadotrope</b>	17 (23%)	1 (10%)	17 (28%)	2 (15%)	
- <b>Somatotrope</b>	10 (13%)	0	21 (34%)	3 (23%)	
- <b>Somatolactotrope</b>	11 (15%)	3 (30%)	5 (8%)	1 (8%)	
- <b>Lactotrope</b>	3 (4%)	2 (20%)	2 (3%)	1 (8%)	
- <b>Thyréotrope</b>	1 (1%)	0	0	0	
- <b>Corticotrope</b>	12 (16%)	1 (10%)	3 (5%)	3 (23%)	
- <b>Pluri-hormonal</b>	4 (5%)	0	1 (1%)	2 (15%)	
<b>Marqueurs histologiques</b>					
- <b>Ki67 (%)</b>	2 ±1	7 ±4	2 ±1	7 ±2	<0,0001
- <b>Mitoses (nb/10HPF)</b>	0,22 (±0,6)	3,4 (±1,07)	0,21 (±0,61)	3,92 (±2,06)	<0,0001
- <b>p53 (nb de positif)</b>	1 (1 ND) (1%)	8 (80%)	3 (5 ND) (5%)	7 (4 ND) (54%)	<0,0001
<b>Exérèse subtotale</b>	8 (7%)	0	25 (41%)	9	<0,0001
<b>Résidu post-opératoire</b>	15 (20%)	1 (10%)	30 (49%)	9 (69%)	<0,0001
<b>Sécrétion post-opératoire</b>	10 (13%)	1 (10%)	13 (21%)	5 (38%)	<0,0001
<b>Déficit post-opératoire</b>					NS
- <b>0</b>	39 (52%)	6 (60%)	31 (51%)	8 (61%)	
- <b>1</b>	17 (23%)	3 (30%)	9 (15%)	1 (8%)	
- <b>2</b>	7 (9%)	1 (10%)	10 (16%)	2 (15%)	
- <b>3 ou plus</b>	11 (15%)	0	11 (18%)	2 (15%)	
<b>Récidive ou progression</b>	8 (11%)	1 (10%)	19 (31%)	9 (69%)	<0,0001
<b>Déficit au dernier suivi</b>					NS
- <b>0</b>	41 (55%)	7 (70%)	34 (55%)	8 (61%)	
- <b>1</b>	15 (20%)	3 (30%)	10 (16%)	1 (8%)	
- <b>2</b>	6 (8%)	0	8 (13%)	2 (15%)	
- <b>3 ou plus</b>	12 (16%)	0	9 (15%)	2 (15%)	
<b>Durée du suivi (ans)</b>	43,6 ±36,1	25,8 ±19,1	29,7 ±25,0	20,5 ±25,2	0,0108

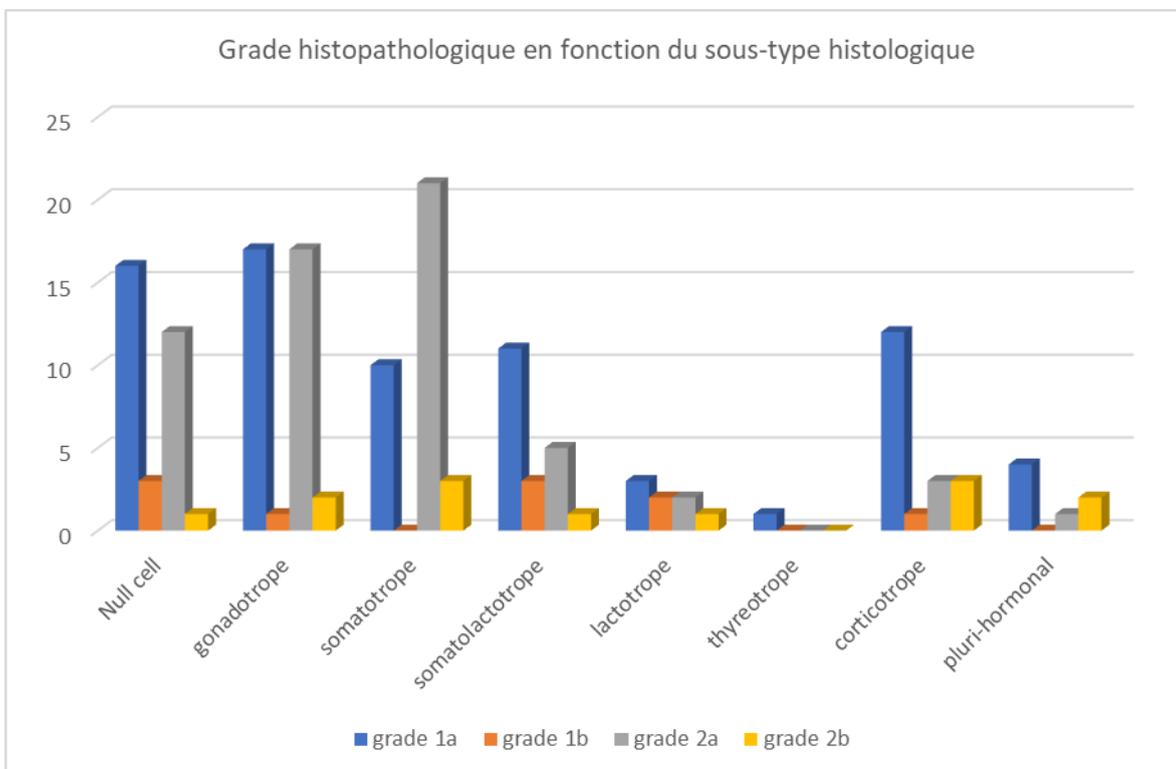
ND : non disponible ; NS : non significatif.

**Figure 2.**

**a) répartition du type tumoral en fonction du grade histopathologique.**



**b) répartition du grade histopathologique en fonction du type tumoral.**

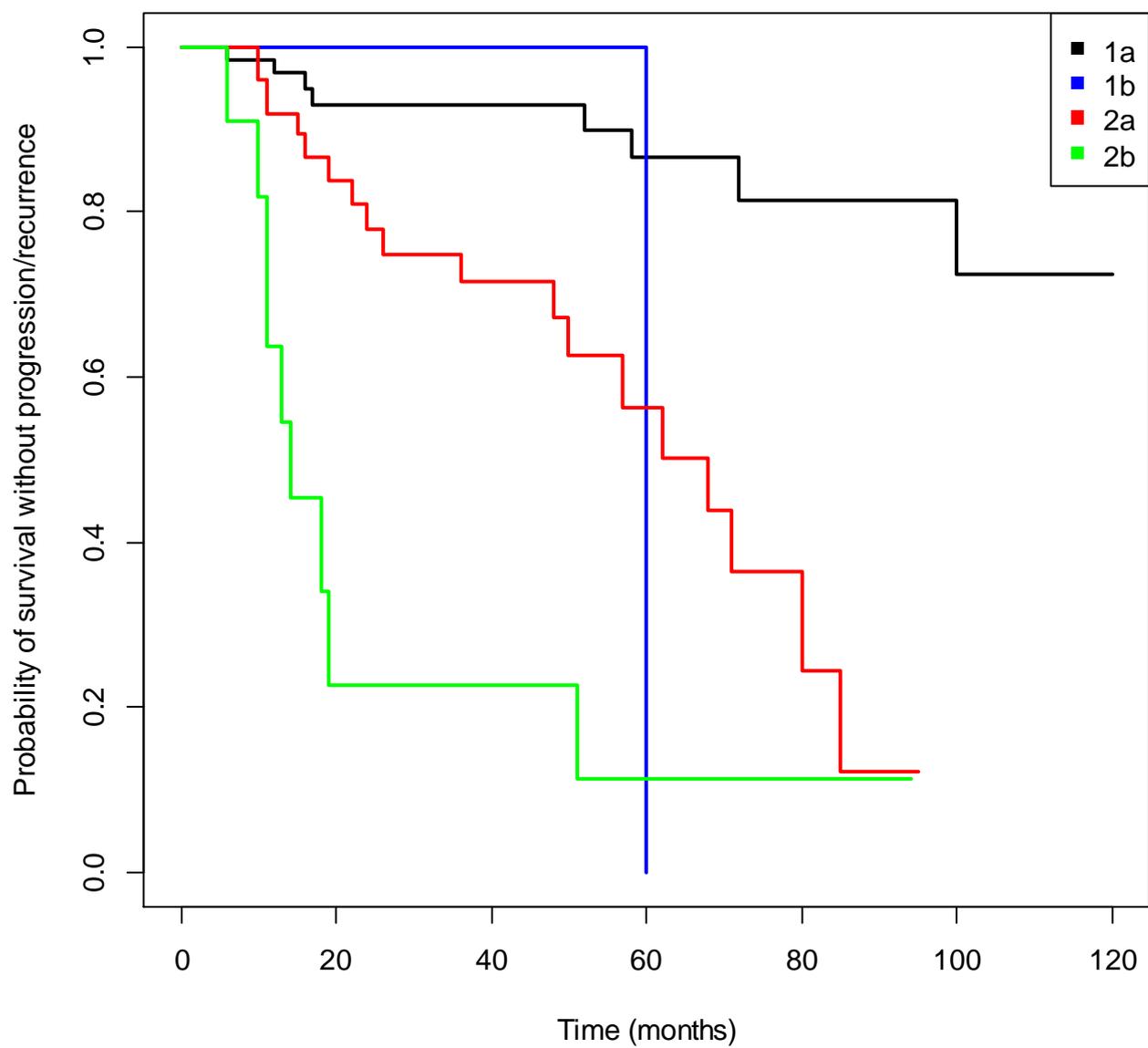


**Table 3 .** Caractéristiques des tumeurs en fonction du statut au dernier suivi (rémission, contrôle, progression ou récurrence).

	<b>Rémission ou contrôle</b>	<b>Progression ou récurrence</b>	<b>p-value</b>
<b>Nombre</b>	121 (76%)	37 (24%)	
<b>Age</b>	51,05 +-14,94	49,14 +- 12,95	NS
<b>Sex ratio (♂/♀)</b>	67/54	21/16	NS
<b>Taille</b>			NS
- <b>Microadénome</b>	19 (16%)	3 (8%)	
- <b>Macroadénome</b>	95 (78%)	31 (83%)	
- <b>Adénome géant</b>	7 (6%)	3 (8%)	
<b>Invasion radiologique (Knosp &gt;3)</b>	31 (25%)	26 (70%)	<0,0001
<b>Marqueurs histologiques</b>	2 ±2	3 ±3	0,0243
- <b>Ki67 (%)</b>	0,57 ±1,20	1,21 ±2,15	0,0211
- <b>Mitoses (nb/10HPF)</b>	15/120 (1ND) (12%)	5/28 (9ND) (18%)	NS
- <b>p53 (nb de positif)</b>			
<b>Type histologique</b>			NS
- <b>Null cell</b>	21 (17%)	11 (30%)	
- <b>Gonadotrope</b>	27 (22%)	10 (27%)	
- <b>Somatotrope</b>	26 (21%)	8 (21%)	
- <b>Somatolactotrope</b>	18 (15%)	2 (5%)	
- <b>Lactotrope</b>	15 (12%)	4 (11%)	
- <b>Thyréotrope</b>	7 (6%)	1 (3%)	
- <b>Corticotrope</b>	1 (0,8%)	0	
- <b>Pluri-hormonal</b>	6 (5%)	1 (3%)	
<b>Caractère invasif (grade 2) n = 74</b>	46 (38%)	28 (75%)	<0,0001
<b>Caractère proliférant (grade b) n = 23</b>	13 (11%)	10 (27%)	0,0296
<b>Grade histopathologique</b>	66 (54%)	8 (21%)	<0,0001
- <b>1a</b>	9 (7%)	1 (3%)	
- <b>1b</b>	42 (34%)	19 (51%)	
- <b>2a</b>	4 (3%)	9 (24%)	
- <b>2b</b>			
<b>Exérèse subtotale</b>	20 (16%)	22 (59%)	<0,0001
<b>Résidu post-opératoire</b>	28 (23%)	27 (73%)	<0,0001
<b>Persistance biochimique</b>	19 (15%)	10 (27%)	NS
<b>Durée du FU</b>	35,53 +-32,75	32,07 +-25,19	NS

ND : non disponible ; NS : non significatif.

**Figure 3.** Courbe de survie Kaplan Meier.



**Table 4** : Analyse univariée des facteurs de risque de récurrence ou progression.

	<b>IC95%</b>	<b>HR</b>	<b>p-value</b>
<b>Sexe</b>			
- Femme (16/83)	/	1	
- Homme (21/75)	0,66 to 2,41	1,25	NS
<b>Taille</b>			
- Microadénome (3/22)	/	1	NS
- Macroadénome (31/126)	0,60 to 5,86	1,59	NS
- Géant (3/10)	1,13 to 26,12	5,44	0,0354
<b>Invasion radiologique</b>			
- Knosp <3 (11/101)	/	1	
- Knosp ≥3 (26/57)	2,80 to 11,99	5,58	<0,0001
<b>Invasion histologique</b>			
- Non (30/127)	/	1	
- Oui (7/31)	1,06 to 6,19	2,70	0,0376
<b>Type histologique</b>			
- Null cell (11/32)	/	1	NS
- Gonadotrope (10/37)	0,39 to 2,13	0,91	
- Somatotrope (8/34)	0,31 to 1,91	0,79	
- Somatolactotrope (2/20)	0,09 to 1,65	0,48	
- Lactotrope (1/8)	0,15 to 6,22	1,42	
- Thyrotrope (0/1)	0,01 to 5,91	0,76	
- Corticotrope (4/19)	0,30 to 2,84	1,01	
- Pluri-hormonal (1/7)	0,05 to 2,03	0,48	
<b>Invasion (grade)</b>			
- Grade 1 (9/84)	/	1	
- Grade 2 (28/74)	2,88 to 13,87	6,00	<0,0001
<b>Agressivité histologique</b>			
- Ki67<3% (28/137)	/	1	
- Ki67>3% (9/21)	1,58 to 7,22	3,52	0,0032
- Mitoses<2/10HPF (27/134)	/	1	
- Mitoses>2/10HPF (10/24)	1,40 to 5,96	2,99	0,0063
- p53- (23/129)	/	1	
- p53+ (5/19)	1,00 to 6,79	2,84	NS
<b>Agressivité (grade)</b>			
- Grade a (27/135)	/	1	
- Grade b (10/23)	1,79 to 7,85	3,89	0,0011
<b>Grade histopronostique</b>			
- 1a (8/74)	/	1	<0,0001
- 1b (1/10)	0,28 to 12,82	2,73	NS
- 2a (19/61)	2,21 to 12,47	4,98	0,0001
- 2b (9/13)	6,20 to 44,85	16,39	<0,0001

IC : Intervalle de confiance ; HR : Hazard-ratio ; NS : non significatif.

**Table 4** : Analyse univariée des facteurs de risque de récurrence ou progression (suite).

<b>Statut chirurgical</b>			
- Exérèse totale (15/116)	/	1	
- Exérèse subtotale (22/42)	2,16 to 7,99	4,10	<0,0001
<b>Résidu post-opératoire</b>			
- Absent (10/103)	/	1	
- Présent (21/55)	2,37 to 10,01	4,69	<0,0001
<b>Sécrétion post-opératoire</b>			
- Absente (27/129)	/	1	
- Présente (10/29)	1,26 to 5,43	2,71	0,0126

IC : Intervalle de confiance ; HR : Hazard-ratio ; NS : non significatif.

# **Partie III**

## **ABSTRACT**

**Title :** Prognostic value of the five-tiered grading classification on the progression and recurrence on 158 operated pituitary adenomas.

**Authorship :** Nicolas SAHAKIAN<sup>1</sup>, Henry DUFOUR<sup>2</sup>, Dominique FIGARELLA-BRANGER<sup>3</sup>, Noémie RESSEGUIER<sup>4</sup>, Frédérique ALBAREL<sup>1</sup>, Thomas GRAILLON<sup>2</sup>, Isabelle MORANGE<sup>1</sup>, Frédéric CASTINETTI<sup>1</sup>, Thierry BRUE<sup>1</sup>, Thomas CUNY<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Aix Marseille Université, INSERM U1251, MMG Marseille - Assistance Publique Hôpitaux de Marseille - CRMH HYPO - Service d'endocrinologie - Hôpital La Conception - 147 boulevard Baille 13005 Marseille.

<sup>2</sup>Assistance Publique Hôpitaux de Marseille - Service de neurochirurgie - Hôpital de la Timone - 264 rue St Pierre 13005 Marseille.

<sup>3</sup>Assistance Publique Hôpitaux de Marseille - Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques et de Neuropathologie - Hôpital de la Timone - 264 rue St Pierre 13005 Marseille.

<sup>4</sup>Assistance Publique Hôpitaux de Marseille - Service Biostatistique et Technologies de l'Information et de la Communication - Hôpital de la Timone - 264 rue St Pierre 13005 Marseille.

**Corresponding author :**

Nicolas SAHAKIAN, MD

Hospital La Conception, 147 boulevard Baille, 13005 Marseille

France

+33628551436

[sahakian.nicolas@hotmail.fr](mailto:sahakian.nicolas@hotmail.fr)

Thomas CUNY, MD

Hospital La Conception, 147 boulevard Baille, 13005 Marseille

France

[Thomas.cuny@ap-hm.fr](mailto:Thomas.cuny@ap-hm.fr)

**Funding :** no funding or grant support.

**Conflicts of interests :** the authors declare no conflict of interest to disclose.

**Keywords :** Pituitary adenoma, Pituitary neuroendocrine tumor (PitNET), prognosis classification, recurrence or progression.

**Abstract : [268 words]**

## **INTRODUCTION**

Although usually indolent, some pituitary adenomas present aggressive features and could have an evolutionary risk. Therefore, it seems essential to highlight prognostic factors that would allow adequate and early management. A five-tiered grading classification was proposed in 2013 to classify pituitary adenoma associating both the invasive (2) or not (1) and the proliferative character (b) or not (a), the grade 3 corresponding of pituitary carcinoma. The objective of this study was to assess the impact of this classification in progression-free survival and recurrence in operated pituitary adenomas.

## **MATERIAL and METHODS**

158 patients (83♀/75♂) were operated for a pituitary adenoma between January 1981 and October 2019 were assessed retrospectively. For each of them, the clinical characteristic, the preoperative invasive nature (MRI imaging) and the proliferative status (histological and immune-histological analysis) were assessed.

## **RESULTS**

The mean age at diagnostic was  $50.5 \pm 14.6$  years, the median follow up was  $23 \pm 31$  months. The histological type found 32 “null cell” adenomas, 37 gonadotropic, 32 somatotropic, 20 somato-lactotrophic, 19 corticotropic, 7 lactotrophic, one thyrotropic and 6 multi-hormonal, among 74 grade 1a, 10 grade 1b, 61 grade 2a and 13 grade 2b. The risk of recurrence or progression over the 10 years of follow-up was 11%, 10%, 31% and 69%, respectively. In particular, the invasive nature, grade 2a and 2b tumors, a surgical invasion or a radiological residue seems to be particularly progressive or relapsing with HRs of 6.00 ( $p < 0.0001$ ), 4.98 ( $p = 0.0001$ ), 16.39 ( $p < 0.0001$ ), 4.10 ( $p < 0.0001$ ) and 4.69 ( $p < 0.0001$ ), respectively.

## **DISCUSSION**

The five-tiered grading histopathological classification seems useful for early identification of pituitary adenomas at progressive risk after a first surgery.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.