

Année: 2021

Thèse N°: 350

SYNDROME DE CUSHING CHEZ L'ENFANT

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Houda EL HIOUY

Née le 12 Octobre 1995 à Salé

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Hypercorticisme; Adénome hypophysaire; Corticosurrénalome;
Sécrétion ectopique; Chirurgie transsphénoïdale

Membres du Jury :

Monsieur Abdelali BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Saïda TELLAL

Professeur de Biochimie

Madame Asmaa MDAGHRI ALAOUI

Professeur de Pédiatrie

Madame Zineb IMANE

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

اللَّهُ
صَدِيقُ
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUEAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp.Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRIS Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-[Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

*Enseignant militaire

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhoussaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique

*Enseignant militaire

Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENSGHIR Mustapha *
 Pr. BENYAHIA Mohammed *
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali *
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha *
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie

*Enseignant militaire

Pr.EL GUERROUJ Hasnae
 Pr.EL HARTI Jaouad
 Pr.EL JAOUADI Rachid *
 Pr.EL KABABRI Maria
 Pr.EL KHANNOUSSI Basma
 Pr.EL KHLOUFI Samir
 Pr.EL KORAICHI Alae
 Pr.EN-NOUALI Hassane *
 Pr.ERRGUIG Laila
 Pr.FIKRI Meryem
 Pr.GHFIR Imade
 Pr.IMANE Zineb
 Pr.IRAQI Hind
 Pr.KABBAJ Hakima
 Pr.KADIRI Mohamed *
 Pr.LATIB Rachida
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUI Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *
 Pr.RAHALI Younes
 Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMANI Mounia
 Pr.REDA Karim *
 Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *
 Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr.BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

*Enseignant militaire

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

*Enseignant militaire

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM *
Pr. BOUKHRIS JALAL *
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI AMAL *
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *
Pr. EL KAOUI HAKIM *
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM *
Pr. HAMAMA JALAL *
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL *
Pr. JIRA MOHAMED *
Pr. JNIE NE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM *
Pr. MAHFOUD TARIK *
Pr. MEZIANE MOHAMMED *
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *
Pr. MOUZARI YASSINE *
Pr. NAOUI HAFIDA *
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *
Pr. SAOUAB RACHIDA *
Pr. SBITTI YASSIR *
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces



Avant tout, je remercie

ALLAH

Mon bon Dieu tout puissant Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé dans le bon chemin...

*Je vous dois ce que je suis devenue, louanges et remerciements pour votre Clémence et
miséricorde.*

C'est ainsi, que je dédie cette thèse à ...

A mes très chers parents,

Zakia BEN AMAR

Mohamed EL HIOUY

Qui m'ont toujours accompagné par leur prière, leur encouragement et leur soutien. Aucune dédicace ne pourrait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que je vous porte. Veuillez considérer ce travail le fruit de tous vos efforts et sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation, ma formation et mon bien-être.

Ma très chère mère, Peu de mots sauraient exprimer mon amour éternel envers la mère exceptionnelle que tu es et dont j'ai la fierté d'être sa fille, merci d'être toujours à mes côtés pour me consoler, me soutenir et m'encourager. Mon très cher père, je suis reconnaissante pour toutes les valeurs que tu m'as inculquées et qui m'ont toujours porté au plus haut.

J'espère que vous serez toujours fiers de moi. Que Dieu Tout-Puissant vous protège et vous accorde santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

Je vous aime

A mes très chères sœurs Safae et Hafssa,

Aucun mot ne pourrait exprimer l'estime et l'amour éternel que j'ai pour vous. Votre présence est la bouffée d'oxygène qui me ressource dans ma vie. Je vous remercie d'être toujours à mes côtés pour m'aider, me soutenir et m'encourager.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon affection fraternelle, ma tendresse et ma grande reconnaissance.

Puisse Dieu vous bénir, vous protéger et vous accorder une longue vie pleine de joie, santé, et réussite.

Je vous aime

A ma nièce adorée Loujayne,

Tu as apporté beaucoup de bonheur à notre famille par ton innocence et ta joie de vivre.

Que Dieu te bénisse et te protège.

Je t'aime ma princesse

À Ma grand-mère maternelle,

Que ce travail, soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières. Que dieu te préserve santé, bonheur et longévité.

À Mes défunts grands-pères

À mon défunt oncle Abdelali

J'aurais tant aimé que vous soyez parmi nous aujourd'hui, je sais à quel point vous auriez été fières de moi. Je prie Allah pour qu'il vous accueille dans les plus hautes strates du paradis.

A toute ma famille

A mes tantes Jamila et Badia

A mon oncle Anouar

Je vous remercie de votre amour, vos prières et vos encouragements. J'espère vous avoir rendu fier. Que ce travail puisse vous exprimer mon profond attachement, ma grande affection et mon respect

À Mes collègues et amis (es)

Rime Ben Achour, Khaoula Ben Hammad, Ilham Ben Ahmida, Oumayma El Hajji, Abdoullah Tounsi, Naima Chakyr, Oussama El Martaoui, Abdelhaq Ben-Essalah...

En souvenir de tous les moments qu'on a partagé.

Votre amitié, votre bonne humeur et votre accompagnement ont été pour moi un grand soutien.

Je vous dédie ce travail au nom de l'amitié qui nous lie et je vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de réussite.



Remerciements



*A notre maitre et président de thèse,
Monsieur le Professeur Abdelali BENTAHILA,
Professeur de Pédiatrie à l'hôpital des Enfants de RABAT,*

*Nous sommes très honorés que vous ayez accepté la présidence de cette
thèse en dépit de vos engagements.*

*Votre grand savoir, votre compétence professionnelle ainsi que vos
qualités humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre
profession.*

*Veillez, cher Maître, trouver dans ce travail, le témoignage de notre
haute considération, et de notre profond respect.*

***A Notre maître et rapporteur de thèse,
Monsieur le Professeur Ahmed GAOUZI,***

Professeur de Pédiatrie à l'hôpital des Enfants de RABAT,

C'est avec un grand honneur que j'ai eu l'occasion de réaliser ce travail à vos côtés.

Sachez que votre bienveillance et modestie envers vos confrères et vos patients m'ont profondément marqué.

Je vous remercie infiniment de l'intérêt que vous avez porté à mon travail et du temps que vous m'avez offert pour en discuter ensemble. Je vous remercie également pour votre patience, votre disponibilité et votre rapidité de réponse malgré vos responsabilités.

Veillez croire à l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse,

Madame le professeur Saida TELLAL,

Professeur de Biochimie à l'hôpital Ibn Sina de RABAT,

*Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que vous nous
faites en siégeant dans ce jury.*

*Nous avons apprécié votre gentillesse, votre accueil bienveillant, ainsi
que votre compréhension.*

*Veuillez trouver, chère Maître, le témoignage de notre profond respect et
de notre grande reconnaissance.*

A notre maître et juge de thèse,

Madame le professeur Asmaa MDAGHRI ALAOUI,

Professeur de Pédiatrie à l'hôpital des Enfants de RABAT,

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail et de siéger parmi cet honorable jury.

Vos qualités professionnelles et humaines, ainsi que votre compréhension et votre sympathie à l'égard des étudiants nous inspirent une grande admiration.

Veillez croire à l'expression de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

A notre maître et juge de thèse,

Madame le professeur Zineb IMANE,

Professeur de Pédiatrie à l'hôpital des Enfants de RABAT,

*Nous vous remercions énormément de l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail et de siéger parmi le jury.*

*Nous avons apprécié vos qualités d'enseignant et de médecin, votre
dynamisme et votre sympathie.*

*Veuillez accepter l'expression de notre vive reconnaissance et de notre
gratitude.*

Au Docteur Samah AMHAGER,

Pédiatre endocrinologue à l'hôpital des Enfants de RABAT,

Je vous suis extrêmement reconnaissante pour toute l'aide que m'avez offerte lors de la réalisation de cette thèse. Je voudrais vous remercier pour votre soutien et votre gentillesse inégalée ; j'ai été marqué par vos qualités humaines et professionnelles,

Veillez accepter à travers ce travail mon profond respect et ma reconnaissance.



Liste des Abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

11β HSD	: 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase
18F-FDG	: 18Ffluoro-2-désoxyglucose
3β-HSD	: 3-bêta-hydroxysteroid dehydrogenase
ACTH	: hormone adrénocorticotrope
ADH	: hormone antidiurétique
AG	: anesthésie générale
AIMAH	: ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia
AIP	: Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein
AMPc	: adénosine monophosphate cyclique
AVP	: arginine vasopressine
BMP-4	: bone morphogenic protein-4
CBG	: La globuline liant les corticostéroïdes
CDH1	: cadhérine 1
CET	: cellules épithéliales thymiques
CHOP	: Centre Hospitalier d'Oncologie Pédiatrique
CLU	: cortisol libre urinaire
CRH	: corticotropine
CRHR1	: le récepteur 1 de la CRH
CSC	: cathétérisme du sinus caverneux
CSPI	: cathétérisme des sinus pétreux inférieurs

DC	: cellules dendritiques
DHEA	: déhydroépiandrosterone
DI	: diabète insipide
ECG	: électrocardiogramme
EDP	: Etoposide Doxorubicine cisplatine
EDTA	: tube d'acide éthylènediamine-tétraacétique
ELAM-1	: molécules d'adhésion endothéliale
ETT	: échocardiographie trans-thoracique
FDA	: Food and Drug Administration
FGFR4	: fibroblast growth factor receptor 4
FSH	: follicle stimulating hormone (ou hormone folliculo-stimuline)
FT3	: tri-iodothyronine libre
FT4	: thyroxine libre
G6Pase	: glucose-6-phosphatase
GABA	: acide γ -aminobutyrique
GC	: glucocorticoides
GH	: growth hormone
GHRH	: GH-releasing hormone
GnRH	: gonadotrophin releasing hormone
GR	: récepteur des GC
HC	: hydrocortisone
HHS	: axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

HTA	: hypertension artérielle
HU	: unités Hounsfield
ICAM-1	: molécules d'adhésion intercellulaire
IFNγ	: interféron gamma
IGF	: d'insulin-like growth factor
IL	: interleukine
IMC	: indice de masse corporelle
IPSG	: gradient d'ACTH sinusal interpétrosal
IRM	: imagerie par résonnance magnétique
IS	: insuffisance surrénalienne
LH	: luteinizing hormone
LIF	: le facteur inhibiteur de la leucémie
LINAC	: l'accélérateur linéaire de particules
MAPK	: mitogen-activated protein kinases
MAS	: Syndrome de McCune–Albright
MC	: maladie de cushing
MC2R	: le récepteur de la mélanocortine de type 2
MR	: récepteur du minéralocorticoïde
NEM1	: néoplasie endocrinienne multiple de type 1
NIH	: National Institutes of Health
OMI	: œdème des membres inférieurs
OPG	: l'ostéoprotégérine

PC	: produit de contraste
PDE11A	: gène de la phosphodiesterase 11A
PDE8B	: gène de la phosphodiesterase 8B
PEPCK	: phospho-énolpyruvate kinase
PET	: Tomographie par émission de positons
PKA	: protéine kinase A
PLA2	: phospholipase A ₂
POMC	: proopiomélanocortine
PPNAD	: Primary pigmented nodular adrenocortical disease
PTH	: l'hormone parathyroïdienne
PVN	: noyau paraventriculaire hypothalamique
RANK	: receptor activator of nuclear factor- κ B
RANKL	: le ligand du RANK
RT	: radiothérapie
SC	: syndrome de cushing
SDHEA	: sulfate de déhydroépiandrostérone
SIADH	: syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
SN	: syndrome de Nelson
SNC	: système nerveux central
SOCS1	: suppressor of cytokine signalling 1
SPGR	: spoiled gradient-recalled
SR	: radiochirurgie stéréotaxique

SSTR	: récepteurs de la somatostatine
StAR	: steroidogenic acute regulatory
TCR	: récepteur des cellules T
TDM	: tomodensitométrie
TG	: triglycérides
Th	: T helper
Tregs	: cellules T régulatrices (Regulatory T cells)
TRH	: Thyrolibérine ou TSH-releasing hormone
V1bR	: le récepteur 1B de l'AVP
VCI	: veine cave inférieure
VN	: valeur normale



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Harvey cushing (1869-1939)	6
Figure 2 : Schéma simplifié de la synthèse du cortisol dans la cellule de la zone fasciculée ...	9
Figure 3 : l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	14
Figure 4 : feedback négative par les GC	15
Figure 5 : Résumé des différentes voies conduisant à une augmentation de la prolifération et de la fonction des cellules synthétisant le cortisol dans le cortex surrénal.....	32
Figure 6 : Sous-types du syndrome de Cushing endogène	33
Figure 7 : Courbe de croissance du patient 1 depuis l'âge de 06ans.....	42
Figure 8 : Courbe de croissance de la patiente 2.....	50
Figure 9 : Photos de la patiente 2	52
Figure 10 : Echographie abdominale de la patiente 2	53
Figure 11 : TDM abdominale de la patiente 2	54
Figure 12 : Evolution de la courbe de croissance de la patiente 2	56
Figure 13 : Photo de la patiente 2 lors d'une consultation de contrôle à l'âge de 13ans	57
Figure 14 : Courbe de croissance de la patiente 3.....	59
Figure 15 : Pilosité pubienne stade 3 de Tanner (patiente 3).....	61
Figure 16 : Acné à localisation dorsale (patiente 3).....	61
Figure 17 : Echographie abdominale de la patiente 3	63
Figure 18 : Photo de la patiente 4 montrant la mélanodermie et l'obésité facio-tronculaire...	68
Figure 19 : Photo de la patiente 4 objectivant l'OMI.....	69
Figure 20 : TDM abdominale de la patiente 4	70
Figure 21 : Revue de la littérature montrant la répartition des cas selon les différentes étiologies, ainsi les âges d'incidence maximale chez la population pédiatrique.....	77
Figure 22 : Courbe de croissance typique d'un enfant atteint du syndrome de Cushing	79
Figure 23 : Schéma récapitulatif des principaux caractéristiques cliniques chez les enfants atteints du syndrome de cushing	86
Figure 24 : Concentrations plasmatiques d'ACTH chez des patients présentant un syndrome de Cushing dépendant et indépendant de l'ACTH	93
Figure 25 : Anatomie du drainage veineux de l'hypophyse par les sinus veineux pétreux inférieurs	99
Figure 26 : CSPI pour différencier la MC et la sécrétion ectopique d'ACTH :	101

Figure 27 : (a) radiographie latérale de la selle turcique montrant une selle de taille normale ; et (b) IRM coronale pondérée en T1 avec contraste montrant un microadénome confiné à un lobe unilatéral de l'hypophyse	103
Figure 28 : imageries hypophysaires réalisées chez un enfant atteint de maladie de cushing.	104
Figure 29 : IRM montrant un adénome hypophysaire. Plan sagittal. Image pondérée en T1 SE après injection de contraste.....	107
Figure 30 : Adénome corticotrope hypophysaire gauche chez un garçon de 8,8 ans atteint de maladie de Cushing.	107
Figure 31 : IRM en coupe : coronale (a) ; sagittale (b) pondérée en T1, montrant un adénome hypophysaire géant chez un garçon de 16 ans	108
Figure 32 : IRM hypophysaire obtenue après contraste avec les techniques standard d'écho de spin (à gauche) et SPGR (à droite).....	108
Figure 33 : A. TDM surrénalienne montrant un adénome corticosurrénalien gauche. B. scanner montrant un carcinome primitif aux dépens de la surrénale gauche associée à des lésions hépatiques métastatiques.....	112
Figure 34 : image IRM pondérée en T2 par écho de spin montrant un carcinome surrénalien chez une fillette de 11 ans atteinte du syndrome de Cushing avec signes de virilisation.	113
Figure 35 : Algorithme de diagnostic du syndrome de Cushing.....	121

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Evolution biologique post opératoire du patient 1.....	48
Tableau 2 : Evolution clinico-biologique post opératoire de la patiente 2.....	56
Tableau 3 : Fréquence des signes cliniques chez les patients pédiatriques atteints du syndrome de Cushing	85
Tableau 4 : Tableau récapitulatif de résultats des tests hormonaux à visée étiologique.....	97



Sommaire



Introduction	1
Histoire et nosologie	4
Rappel Physiologique	7
I. Synthèse des glucocorticoïdes :	8
1. Synthèse surrénalienne :	8
2. Synthèse Extra-surrénalienne :	10
II. Régulation de la synthèse des GC : axe Hypothalamo-Hypophyso-surrénalien (HHS):	11
III. Effets physiologiques des GC :	16
1. Métabolisme énergétique	16
2. Métabolisme hydroélectrolytique	18
3. Action sur l'os et le métabolisme phospho-calcique	18
4. Système endocrinien	19
5. Système cardio vasculaire	20
6. Action sur le système nerveux central et l'humeur	20
7. Au niveau du tube digestif	21
8. Effets hématologiques	21
9. Effets anti inflammatoires des GC	22
10. Actions immunosuppressives	23
Physiopathologie	25
I. Le syndrome de Cushing ACTH dépendant	26
II. Le syndrome de Cushing ACTH indépendant	29
Matériels et méthodes	34
1. Type et cadre d'étude :	35
2. Les critères d'inclusions :	35
3. Les critères d'exclusion :	35
4. Les difficultés rencontrées :	35
5. Considérations éthiques :	35
6. Recueil des données :	36
Résultats	38

Discussion.....	72
I. Epidémiologie	73
1. Fréquence	73
2. Prévalence des différentes étiologies de SC.....	74
3. Age	75
4. Sexe ratio	76
II. Diagnostic Positif	78
1. Manifestations Clinique	78
1.1. Signes d'hypercorticisme:	78
1.1.1. Croissance et métabolisme lipidique	78
1.1.2. Manifestations cutanées	80
1.1.3. Manifestations cardiovasculaire	81
1.1.4. Manifestations musculo-squelettiques	81
1.1.5. Développement pubertaire	82
1.1.6. Manifestations neuropsychiatriques et cognitives.....	83
1.1.7. Autres :.....	84
1.2. Signes d'hyperandrogénie:	84
1.3. Syndrome tumoral hypophysaire:	84
2. Confirmation biologique	87
2.1. Le cortisol libre urinaire (urines de 24h).....	87
2.2. La cortisolémie de minuit	88
2.3. Dosage du cortisol salivaire.....	89
2.4. Test de freinage (Test de suppression à la dexaméthasone (DST))	89
III. Diagnostic étiologique.....	91
A. Bilan hormonal à visée étiologique :	91
1. Explorations non invasives	91
1.1. Exploration statique	91
1.1.1. Le dosage de l'ACTH plasmatique.....	91
1.2. Epreuves dynamiques	94
1.2.1. Le test de freinage fort	94

1.2.2. Le test de stimulation à la CRH.....	95
1.2.3. Test à la métopirone (métyrapone)	96
1.2.4. Test à la desmopressine.....	96
2. Explorations invasives.....	97
2.1. Le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs (CSPI).....	97
2.2. Le cathétérisme du sinus caverneux (CSC)	102
B. Investigations radiologiques.....	102
1. Maladie de cushing.....	102
1.1. La radiographie de la selle turcique :.....	102
1.2. La tomodensitométrie (TDM)	103
1.3. L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) hypophysaire.....	104
2. Le syndrome de Cushing ACTH indépendant d'origine surrénalienne:	109
2.1. Echographie abdominale	109
2.2. La TDM abdominale.....	110
2.3. Imagerie par résonnance magnétique (IRM).....	112
2.4. La scintigraphie au iodométhyl-norcholestérol marqué à l'iode 131	114
2.5. PET scan (Tomodensitométrie par émission de positons).....	114
3. Le syndrome de Cushing paranéoplasique	114
C. Analyse génétique chez les enfants atteints de syndrome de cushing	117
D. Autres éléments d'orientation étiologique	120
IV. Diagnostic différentiel	122
1. Hypercorticisme iatrogène	122
2. Obésité	122
3. Pseudosyndrome de Cushing.....	123
4. Syndrome de résistance généralisée aux glucocorticoïdes.....	124
V. Prise en charge thérapeutique	125
1. Maladie de cushing	125
1.1. Traitement de première intention= Chirurgie hypophysaire :	125
1.2. Traitement de deuxième intention :.....	129
1.2.1. Deuxième chirurgie hypophysaire :.....	130

1.2.2. Radiothérapie hypophysaire (RT) :	130
1.2.3. L'approche pharmacologique	131
1.3. Dernier recours thérapeutique = La surrénalectomie bilatérale :.....	136
2. Causes surrénaliennes:.....	138
2.1. Chirurgie surrénalienne : la Surrénalectomie	138
2.2. Autres moyens thérapeutiques pour le traitement du corticosurrénalome malin avancé :	140
3. Sécrétion ectopique d'ACTH :	142
Conclusion	145
Résumés	147
Bibliographie	151



Introduction



Le syndrome de Cushing (SC) est un trouble endocrinien rare caractérisé par une variété de symptômes et d'anomalies physiques qui surviennent en raison d'une exposition chronique et prolongée d'hormones glucocorticoïdes.[1]

Le SC est habituellement subdivisé en SC exogène ou iatrogène, et SC endogène qui est la traduction clinique d'un excès de sécrétion endogène de cortisol permanent (non cyclique) et non réductible.[2]

La présentation clinique du syndrome de Cushing est variable. Elle est influencée par l'âge et le sexe ainsi que par la gravité et la durée de la maladie. Aucun signe ou symptôme isolé n'est pathognomonique ; bien que la prise de poids soit le signe le plus courant du syndrome de Cushing, elle est également extrêmement fréquente chez les patients sans syndrome. [3]

le retard de croissance statural associé à un surcharge pondéral est l'un des indicateurs les plus fiables de l'hypercortisolisme dans le SC pédiatrique.[4]

L'établissement de la cause du syndrome de Cushing (SC) ne doit être entrepris seulement après que le diagnostic clinique et biochimique ait été confirmé. Le processus de diagnostic différentiel et étiologique repose sur une combinaison de tests endocriniens dynamiques et d'imagerie radiologique dirigée.[5]

Les causes de la SC peuvent être divisées largement en deux catégories : les formes dépendantes ou indépendantes de l'adrénocorticotrophine (ACTH) :

- l'hypercorticisme ACTH dépendant dû à une origine haute hypothalamo-hypophysaire (où l'excès de production surrénale de cortisol est secondaire à une surproduction d'ACTH hypophysaire) ou une source ectopique
- L'hypercorticisme ACTH indépendant dû à une origine basse dite primaire d'origine surrénale.[5], [6]

La chirurgie reste le traitement optimal dans toutes les formes du syndrome de Cushing, mais d'autres alternatives sont possibles en fonction de l'étiologie.[3]

Une reconnaissance précoce et un contrôle rapide de l'hypercortisolisme sont nécessaires pour réduire la morbidité et la mortalité chez ces patients.[3]

Le travail, qui fait l'objet de cette thèse, concerne 04 observations de syndrome de Cushing chez l'enfant, vues au Service Pédiatrie 2 de l'Hôpital d'Enfants Rabat

L'objectif de notre travail – en tenant compte des données de la littérature- est de :

- Mettre en évidence les particularités de la maladie de Cushing et syndrome de Cushing chez l'enfant
- Mettre le point sur la conduite à tenir pratique adaptée à notre contexte



Histoire et nosologie



En 1932, suite à sa publication « The basophilic adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism) », le neurochirurgien américain Harvey Cushing a décrit les résultats cliniques qui établissaient un lien entre des caractéristiques physiques spécifiques (obésité facio-tronculaire ...) et un type spécifique de tumeur hypophysaire. Les regrettés F M P Bishop et R G Close du Guy's Hospital de Londres ont reconnu et décrit un tel cas la même année : 'A Case of Basophil Adenoma of the Anterior Lobe of the Pituitary : Cushing's Syndrome', lui donnant ainsi ce nom pour la première fois.[7], [8]

Le fait que syndrome de Cushing est due à une production excessive de l'hormone adrénocorticotrope de l'hypophyse" a été confirmé en 1935 par Jores, en 1941 par Albright et en 1945 par Kepler, Albright a également souligné la présence d'un bilan azoté négatif - quel que soit le type de syndrome de Cushing en cause, Selon lui, le syndrome de Cushing était le résultat final d'une production excessive d'hormones glucocorticoïdes par le cortex surrénalien.[7]

Ce trouble hypophysaire est devenu connu sous le nom de syndrome de Cushing. Cependant, il est apparu par la suite que de nombreux patients présentant des symptômes et des signes similaires n'avaient pas de tumeur hypophysaire.[8]

En 1966, Gene G Hunder, de la Mayo Clinic, s'est penché sur la "pathogénie de la maladie de Cushing". Il est arrivé à la conclusion que l'excès hormonal qui la produit peut résulter de l'activité sécrétoire de corticosurrénales hyperplasiques sans aucune lésion endocrinienne cliniquement évidente ; d'un adénome ou d'un carcinome des corticosurrénales ; d'une tumeur de type surrénalienne située de façon ectopique, par exemple dans un ovaire ; tumeur de l'antéhypophyse sécrétant de l'ACTH associée à une hyperplasie corticale surrénalienne, ou carcinome non hypophysaire, par exemple des poumons ou du pancréas, avec sécrétion d'une substance semblable à l'ACTH qui induit une hyperplasie corticale surrénalienne [7]. En 1989, Van Seters souligne également que depuis l'introduction de l'ACTH et de la cortisone en 1950, tous les signes et symptômes peuvent être induits par leur administration chronique.[7]

Ainsi, le terme de syndrome de Cushing a été modifié pour désigner tous les patients présentant les symptômes et signes classiques de l'affection, quelle qu'en soit la cause, tandis que le terme de maladie de Cushing est réservé aux patients chez qui les symptômes et signes sont causés par une tumeur hypophysaire sécrétant de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Parmi les patients présentant un syndrome de Cushing d'apparition spontanée, environ 70% ont la maladie de Cushing. [7], [8]



Figure 1 : Harvey Cushing (1869-1939) [7]



Rappel Physiologique



I. Synthèse des glucocorticoïdes :

1. Synthèse surrénalienne :

La corticosurrénale est la principale source de production des hormones minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes et une partie des hormones sexuelles. Les différentes voies de synthèse sont assurées par des tissus spécifiques de la corticosurrénale qui possèdent un équipement enzymatique permettant, à partir du cholestérol, d'aboutir aux hormones finales : l'aldostérone dans la zone glomérulée, le cortisol dans la zone fasciculée, les androgènes surrénaliens dont la principale est la déhydroépiandrosterone (DHEA) dans la zone réticulée.[9], [10]

La stéroïdogénèse des glucocorticoïdes est activée lorsque l'ACTH se lie à son récepteur spécifique de surface cellulaire couplé à une protéine G : le récepteur de la mélanocortine de type 2 (MC2R). Lors de la liaison de l'ACTH, le MC2R subit des changements de conformation qui activent l'adénylyl cyclase, entraînant une augmentation des niveaux intracellulaires d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). L'augmentation de l'AMPc cytosolique entraîne une cascade de phosphorylation qui active la protéine StAR (steroidogenic acute regulatory).[11], [12]

La première étape de la stéroïdogénèse a lieu dans les mitochondries, où le cholestérol est transporté de la membrane mitochondriale externe à la membrane mitochondriale interne par la protéine (StAR). La première étape, qui limite la vitesse de synthèse des stéroïdes, est la conversion du cholestérol en prégnénolone par l'action d'une enzyme de clivage de la chaîne latérale, la P450_{scc}, codée par le gène CYP11A1. Ainsi, c'est l'expression de P450_{scc} qui rend une cellule stéroïdogène, c'est-à-dire capable de synthétiser des stéroïdes de novo.[13]

Chez l'homme, une fois que la prégnénolone est produite à partir du cholestérol, elle subit une 17 α -hydroxylation par le P450_{c17} (CYP17) pour donner la 17 α -hydroxypregnenolone. Ensuite, la prégnénolone est convertie en progestérone par la 3 β -HSD. Ensuite, la 21 hydroxylase (CYP21) convertit la progestérone en 11-déoxycortisol, puis la 11 β -hydroxylase codée par le gène CYP11B1 catalyse la dernière étape d'hydroxylation de la synthèse des GC. La dernière étape comprend la conversion du 11-déoxycortisol en cortisol.[14], [15]

Le cortisol étant un stéroïde, il n'est pas stocké dans la cellule ; il diffuse dans le liquide extracellulaire puis dans les capillaires de la corticosurrénale. La connaissance de la voie stéroïdogène deviendra importante lorsque nous aborderons les médicaments qui peuvent être utilisés pour réduire la synthèse du cortisol chez les patients atteints du syndrome de Cushing.[9]

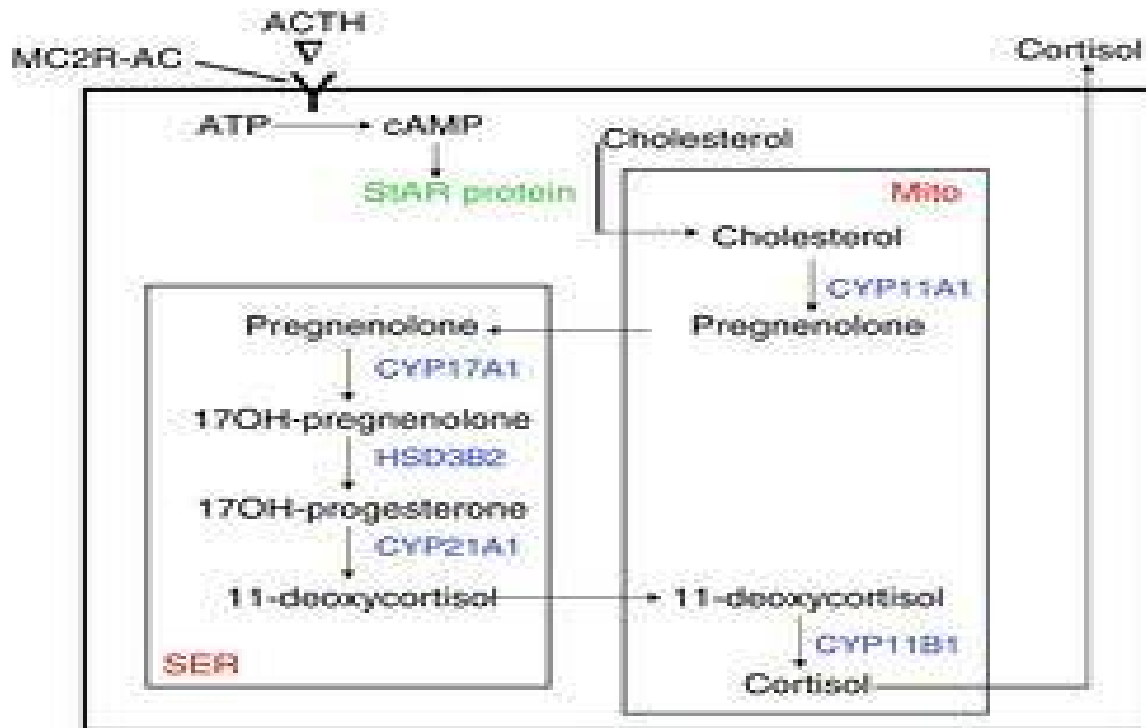


Figure 2 : Schéma simplifié de la synthèse du cortisol dans la cellule de la zone fasciculée.[9]

L'ACTH se lie au récepteur de la mélanocortine-2 (MC2R), active l'adénylate cyclase (AC) et augmente la production d'AMPc. Cela active une cascade de phosphorylation conduisant à l'activation de la protéine StAR, qui assure le transport du cholestérol du cytoplasme vers la membrane mitochondriale interne (Mito). Là, le cholestérol est converti en prégnénolone par le CYP11A1 (P450_{scc} ; clivage de la chaîne latérale). La prégnénolone diffuse hors de la mitochondrie, à travers le cytosol, dans le réticulum endoplasmique lisse (SER) où une conversion enzymatique se produit successivement en 17OH-prégnénolone par CYP17A1 (P450_{c17}; 17-hydroxylase), en 17OH-progesterone par HSD3B2 (3-beta-hydroxylase) et en 11-déoxycortisol par CYP21A1 (P450_{c21}; 21-hydroxylase). Le 11-déoxycortisol diffuse ensuite dans la mitochondrie pour la dernière étape au cours de laquelle le cortisol est produit par le CYP11B1 (P450_{c11}; 11-bêta-hydroxylase). Le cortisol n'est pas stocké dans la cellule ; il diffuse plutôt dans le liquide extracellulaire, puis dans les capillaires [9]

2. Synthèse Extra-surrénalienne :

Il est bien établi que les glandes surrénales sont la principale source de GC systémique, en fait l'ablation chirurgicale des glandes surrénales entraîne une chute rapide des taux sériques de GC, qui deviennent indétectables après quelques jours, ce qui montre que les glandes surrénales sont principalement responsables des taux de GC détectés dans la circulation [16], [17]. Par conséquent, on a longtemps pensé que la synthèse et la sécrétion des GC étaient exclusivement confinées aux glandes surrénales. Cependant, de plus en plus de preuves ont montré que d'autres organes extra-surréaliens sont également capables de produire des GC [18]. La preuve de la synthèse locale des GC comprend la détection d'enzymes stéroïdogènes et de niveaux élevés de GC locaux dans différents tissus, même après une surrénalectomie. De plus, la pertinence physiologique de la synthèse locale des GC a été démontrée par l'impact majeur de l'inhibition de la synthèse locale des GC, même dans des scénarios où la surrénale est intacte [18], [19]. Ainsi, alors que les GC systémiques dérivés des surrénales coordonnent de multiples fonctions organiques et le métabolisme du corps entier, les GC synthétisés localement jouent un rôle hautement spécifique dans la régulation de l'homéostasie locale, le développement cellulaire et l'activation des cellules immunitaires [20], [21].

Au cours des deux dernières décennies, il a été démontré que le thymus [22], [23], la peau [24], [25], le cerveau [26], le système vasculaire [27], le poumon [19] et l'intestin [16], [28], [29] produisent des quantités importantes de GC et régulent ainsi les réponses immunologiques locales.

Les travaux du groupe d'Ashwell sur le thymus ont fourni la première preuve de la production extra-surrénalienne de GC et ont ouvert un champ de recherche passionnant pour l'identification d'autres organes producteurs de GC [23]. Ils ont montré que les GC bioactifs sont synthétisés de novo par les cellules épithéliales thymiques (CET) et qu'ils jouent un rôle important dans le développement des thymocytes spécifiques de l'antigène en s'opposant à l'induction de la mort cellulaire due à une signalisation trop forte du TCR (récepteur des

cellules T) pendant la sélection négative, permettant ainsi aux cellules T sélectionnées positivement de survivre.[10] Cette hypothèse est étayée par la découverte que l'inhibition de la production de corticostérone thymique augmente la mort cellulaire induite par l'activation du TCR et renforce la sélection négative des thymocytes [23], [30], [31].

Il est intéressant de noter que la peau produit localement la CRH, l'ACTH et exprime les enzymes stéroïdogènes. Par conséquent, la peau est considérée comme ayant son propre axe local. On pense que la synthèse de novo des GC dans la peau joue un rôle important dans l'homéostasie locale, comme l'indique la déficience des enzymes stéroïdogènes dans les biopsies cutanées de patients atteints de maladies inflammatoires de la peau [32].

D'autres organes qui expriment la machinerie de synthèse des GC et qui sont donc capables de synthétiser de novo des GC bioactifs à partir du cholestérol comprennent le cerveau, le système vasculaire et l'intestin[33]. Il est intéressant de noter que, bien que le poumon exprime toutes les enzymes stéroïdogènes nécessaires à la synthèse de novo, l'analyse de la synthèse des GC pulmonaires a révélé que la voie prédominante par laquelle la corticostérone est produite est la réactivation de la déhydrocorticostérone inactive dérivée du sérum par l'enzyme 11 β HSD1 [19].

II. Régulation de la synthèse des GC : axe Hypothalamo-Hypophyso-surrénalien (HHS):

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est un système neuroendocrinien vital qui régule la sécrétion d'hormones glucocorticoïdes par les glandes surrénales[34]. Dans les conditions basales (c'est-à-dire non stressées), la dynamique de l'axe HHS est caractérisée par un rythme circadien et ultradien de sécrétion hormonale lié au schéma sommeil/repos-éveil/activité de l'organisme et caractérisé par des niveaux maximaux pendant la phase active qui se situe le matin chez les humains et au début de la nuit chez les animaux nocturnes comme les souris , En outre, l'activité de l'axe HHS augmente lorsque l'organisme est exposé aux stimuli stressants [35], [36].

Lorsque l'axe HHS est stimulé, l'hormone de libération de la corticotropine (CRH) et l'arginine vasopressine (AVP) sont libérées par le noyau paraventriculaire hypothalamique (PVN) [37]. Lors de la stimulation, ces neuropeptides sont libérés des terminaisons neuronales au niveau de l'éminence médiane dans les vaisseaux portaux [38]. Via la circulation portale, la CRH et l'AVP atteignent l'hypophyse antérieure, où ils se lient à leurs récepteurs spécifiques ; le récepteur 1 de la CRH (CRHR1) et le récepteur 1B de l'AVP (V1bR), respectivement , pour stimuler la libération de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) des cellules corticotrophes dans la circulation générale, L'ACTH va à son tour stimuler la glande surrénale pour qu'elle synthétise et sécrète des hormones GC dans la circulation[11], [35].

L'axe HHS est soumis à une rétro-inhibition négative par les GC, à la fois de manière génomique et non génomique. La régulation par rétroaction génomique est médiée par la liaison des GC au récepteur des GC (GR) à la fois au niveau du PVN et de l'hypophyse, réprimant ainsi la CRH, la CRH-R1 et le gène POMC ; POMC code pour la prohormone proopiomélanocortine qui est le précurseur de l'ACTH [35]. L'expression des gènes de la CRH, de la CRH-R1 et de la POMC est réprimée par la liaison du GR aux éléments sensibles aux glucocorticoïdes négatifs (nGREs) [35], [39]. En outre, le GR est également capable d'interagir physiquement avec la protéine Nur77 qui se lie également au promoteur de la POMC, l'empêchant ainsi de remplir sa fonction de transcription [40], [41]. De manière non génomique, les GC régulent l'axe HHS, par exemple via la libération d'endocannabinoïdes par les neurones CRH, supprimant ainsi la libération de glutamate des synapses excitatrices présynaptiques [42], ou via la libération d'acide γ -aminobutyrique (GABA) au niveau des synapses inhibitrices des neurones CRH [43].

Il est important de noter que l'activation de l'axe HHS est fortement liée au système immunitaire et le principal stimulateur immunologique de l'axe HHS est la cytokine interleukine-1 (IL-1). Outre l'IL-1, d'autres cytokines, en particulier les membres de la famille gp130, y compris le facteur inhibiteur de la leucémie (LIF), l'IL-6, l'IL-11, l'oncostatine M sont impliqués dans la régulation de l'axe HHS. De plus, le TNF α peut également induire une faible réponse de l'axe HHS. Comme les GC sont d'importants répresseurs de la synthèse de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, il s'agit d'un mécanisme supplémentaire par lequel les GC exercent une rétroaction négative sur l'activité de l'axe HHS[36].

Une fois sécrétés dans la circulation sanguine, les GC sont liés et transportés par des protéines plasmatiques qui maintiennent les GC inactifs; La globuline liant les corticostéroïdes (CBG) est la principale protéine de liaison des GC dans le plasma, avec environ 80-90% des GC liés à elle [44]. Plusieurs protéases ciblent la CBG, comme l'élastase des neutrophiles aux sites d'infection [45], entraînant la libération des GC liés. Environ 10 % des GC sont liés à l'albumine qui fixe les GC avec moins d'affinité que la CBG [44].

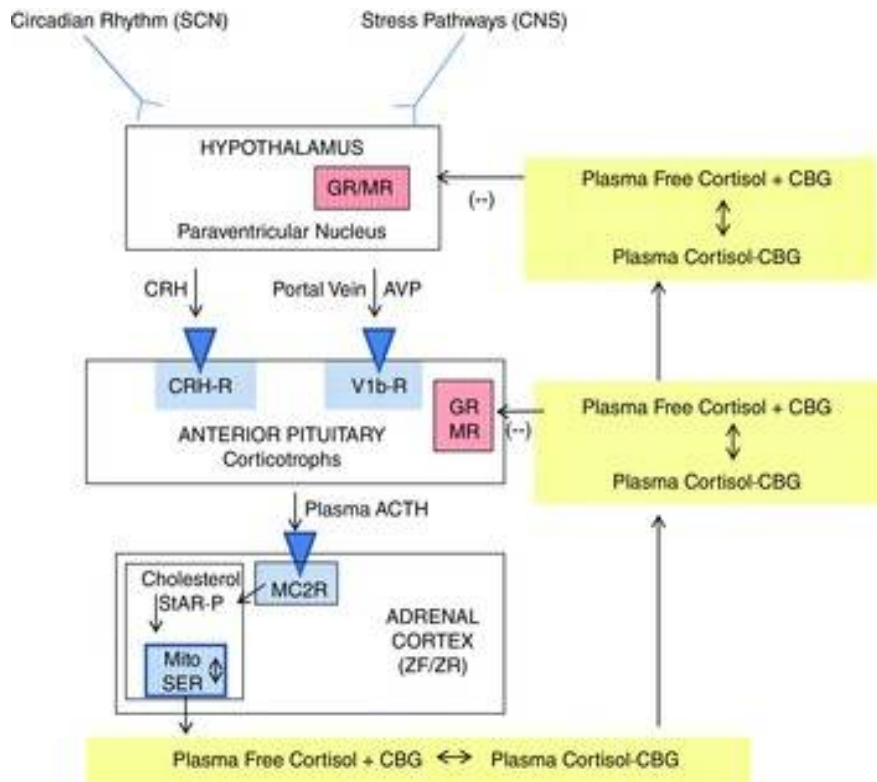


Figure 3 : l'axe hypothalamo-hypophyso-surrealien [46].

Les entrées du générateur de rythme circadien hypothalamique dans le noyau suprachiasmatique (NSC) et les voies neuronales du stress dans le système nerveux central (SNC) contrôlent l'activité des corps cellulaires neuronaux de l'hormone CRH dans le noyau paraventriculaire. Ces neurones sont également capables de synthétiser l'AVP, qui peut augmenter la réponse de l'hypophyse à la CRH. La CRH et l'AVP sont libérées dans la circulation portale dans les capillaires de l'éminence médiane et se déversent sur l'hypophyse antérieure où elles stimulent les corticotrophes hypophysaires pour qu'ils libèrent l'ACTH. L'ACTH stimule les récepteurs MC2R sur les cellules stéroïdogènes de la zone fasciculée (ZF) et de la zone réticulée (ZR). La liaison de l'ACTH aux MC2R stimule la production de l'AMPC, qui active la protéine StAR pour assurer le transport du cholestérol dans les mitochondries (étape limitant la vitesse de la stéroïdogénèse). Le cholestérol est le substrat de l'étape initiale de la stéroïdogénèse (voir figure 2). Le cortisol est libéré dans le plasma où il se lie de manière réversible à la CBG. Le cortisol plasmatique lié à la CBG circule dans tout l'organisme. Dans les capillaires des tissus cibles, il se dissocie de la CBG et diffuse dans la cellule cible. L'inhibition de la rétroaction négative du cortisol est exercée dans l'hypophyse antérieure et l'hypothalamus par liaison du cortisol aux récepteurs des glucocorticoïdes (GR) et des minéralocorticoïdes (MR) [46]

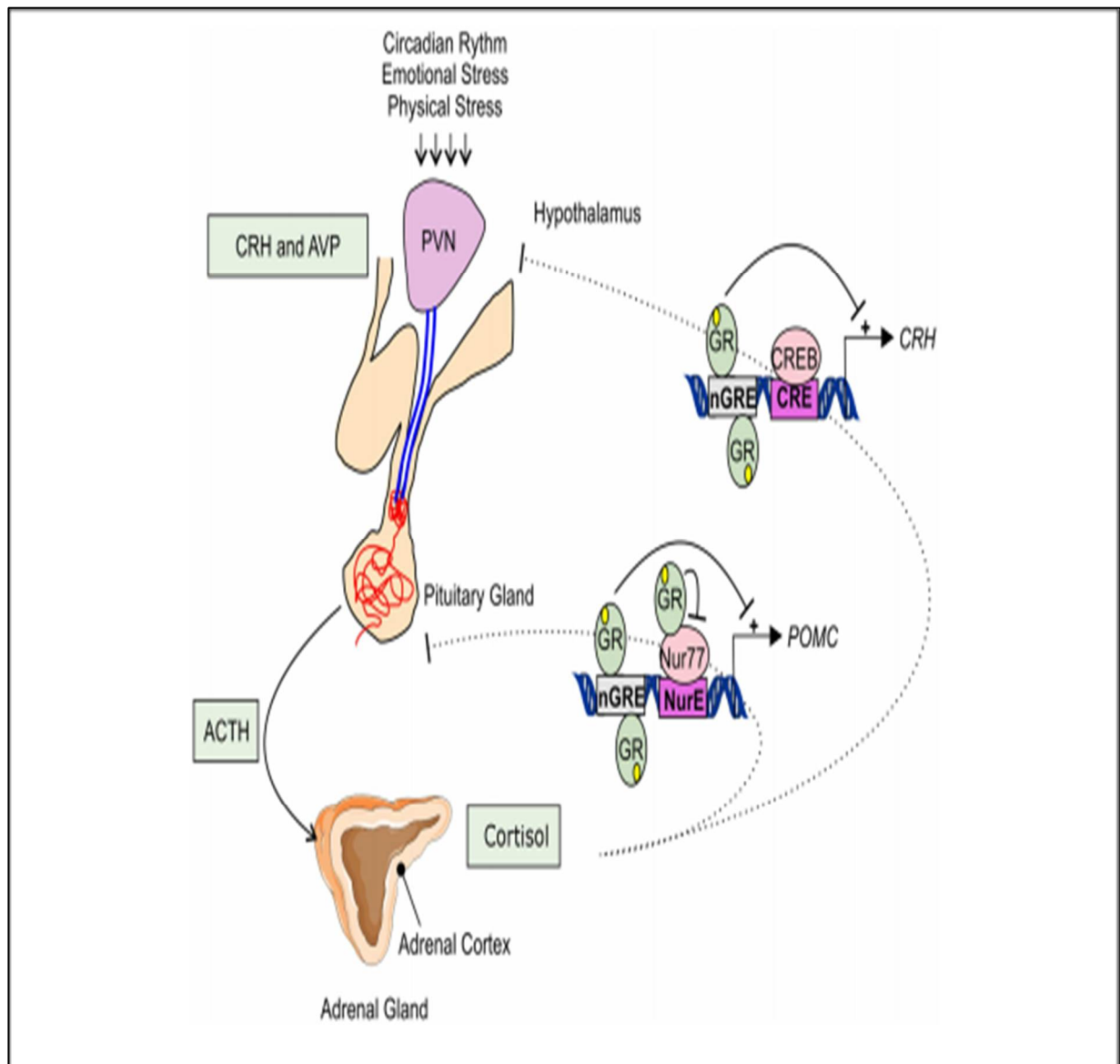


Figure 4 : Feedback négative par les GC [35].

Le cortisol régule négativement l'activité de l'axe HHS, par exemple en réprimant la transcription de la CRH et de la POMC en se liant à des éléments sensibles négatifs aux glucocorticoïdes (nGRE) ou en se liant au facteur de transcription Nur77 impliqué dans l'expression de la POMC.[35]

III. Effets physiologiques des GC :

1. Métabolisme énergétique

Glucides

Les GC sont une classe d'hormones qui est principalement responsable de la modulation du métabolisme des glucides et ayant une action hyperglycémisante. En principe, les GC mobilisent le glucose vers la circulation systémique [47]. Dans le foie, ils stimulent le processus de la néoglucogenèse qui conduit à la synthèse de glycogène en activant la phospho-énolpyruvate kinase (PEPCK) et la glucose-6-phosphatase (G6Pase); et inhibent la glycogène phosphorylase qui permet sa dégradation [47], [48]. En plus les GC potentialisent l'action d'autres hormones hyperglycémiques (par exemple, le glucagon, les catécholamines et l'hormone de croissance) sur la dégradation du glycogène, ce qui aboutit à la libération de glucose par les hépatocytes entraînent une élévation du glucose plasmatique qui, à son tour, favorise le dépôt de glycogène hépatique[47], [49]. L'augmentation de la gluconéogenèse/glycogenèse hépatique est due aux effets directs des glucocorticoïdes sur l'expression hépatique des gènes qui codent pour les enzymes nécessaires à la biosynthèse du glucose et du glycogène [49].

L'augmentation de l'azote urinaire après une augmentation des glucocorticoïdes est le résultat de la mobilisation des acides aminés des protéines et de leur dégradation ultérieure comme source de carbone pendant la gluconéogenèse [49].

Dans les tissus périphériques, les GC entraînent une hyperglycémie via l'inhibition de la captation et l'utilisation du glucose en agissant en tant qu'antagonistes de l'insuline afin de fournir davantage de glucose pour la formation de glycogène dans le foie [47], [49].

L'effet du cortisol sur la glycémie est encore renforcé par la dégradation accrue des triglycérides (TG) dans les tissus adipeux, qui fournissent de l'énergie et des substrats pour la gluconéogenèse [47].

Protéines

En plus d'induire une insulino-résistance dans les cellules musculaires, les glucocorticoïdes stimulent le catabolisme protéique dans les muscles, la peau et le tissu conjonctif [48].

Dans les conditions stressantes, les niveaux de GC circulants sont augmentés, ce qui diminue le taux de synthèse des protéines et augmente la protéolyse pour générer des acides aminés qui serviront de précurseurs à la gluconéogenèse hépatique [50].

Dans des conditions physiopathologiques, un excès de dégradation endogène (syndrome de Cushing) ou exogène (traitement médical prolongé) soutenu par GC peut entraîner une atrophie du muscle squelettique et une faiblesse musculaire[50] ; Ceci se traduit cliniquement par l'apparition de vergetures, l'amincissement de la peau, l'ostéoporose et l'amyotrophie.

Lipides

Dans le tissu adipeux les glucocorticoïdes augmentent la lipolyse et inhibent la synthèse des acides gras à longue chaîne, cela entraîne la libération dans le sang d'acides gras libres et de glycérol qui sera utilisé dans la néoglucogenèse. De ce fait, la cholestérolémie et la triglycéridémie sont augmentées [48], [51].

Cliniquement, l'excès de cortisol s'accompagne d'une redistribution du tissu adipeux au profit de la face, de la nuque et des creux sus-claviculaires, du tronc et de l'abdomen, réalisant la classique obésité facio-tronculaire observée dans le syndrome de Cushing, mais elle peut être générale surtout chez les enfants. Cette redistribution peut être expliquée par le fait que ces cellules sont plus riches en GR et en isoenzyme 1 de la 11bHSD (formant du cortisol à partir de la cortisone)[48], [49].

Ce phénomène serait dû à l'hyperinsulinisme induit par la sécrétion inappropriée de cortisol. En effet, l'hyperglycémie et la résistance périphérique à l'insuline entraînent une hypersécrétion de celle-ci et donc une lipogenèse importante [51].

2. Métabolisme hydroélectrolytique

Le cortisol active l'élimination urinaire de l'eau et augmente le seuil de sensibilité à son antagoniste : l'hormone antidiurétique (ADH) [52] , Ces deux actions se traduisent par une tendance polyuro-polydipsique très souvent rencontrée au cours du syndrome de Cushing.

Les GC induisent également une rétention hydrosodée et une perte de potassium, cet effet provient de la stimulation du récepteur minéralocorticoïde due à l'excès de glucocorticoïdes débordant l'effet protecteur de la 11b-HSD2 (qui se co-localise avec le récepteur de la minéralocorticoïde (MR) au niveau des canaux collecteurs rénaux[49], [53].

3. Action sur l'os et le métabolisme phospho-calcique

Les glucocorticoïdes diminuent la masse osseuse par une augmentation de la résorption osseuse et par une diminution de la formation de l'os , cette perte osseuse est un processus à multiples facettes [48], [49].

Les glucocorticoïdes réduisent le remodelage osseux en modulant directement la fonction des ostéoclastes, des ostéoblastes et des ostéocytes [49]. L'étude de la voie de signalisation receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) dans les ostéoclastes a permis de mieux comprendre comment ces cellules sont influencées par les signaux hormonaux et en particulier celui du cortisol ; trois molécules semblent avoir une importance particulière: le ligand du RANK (RANKL), le RANK lui-même et l'ostéoprotégérine (OPG). La liaison de RANK et RANKL favorise la résorption osseuse. OPG s'oppose à cette interaction. Les glucocorticoïdes inhiberaient l'expression d'OPG et activeraient au contraire RANK et RANKL [54].

Les GC augmentent l'excrétion rénale du calcium et diminuent l'absorption gastro-intestinale du calcium, entraînant une diminution de la calcémie. Une calcémie réduite entraîne une augmentation de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et les glucocorticoïdes augmentent la sensibilité à la PTH. L'action de la PTH stimule à son tour l'activité des ostéoclastes [55].

4. Système endocrinien

En plus des effets sur la sécrétion d'ACTH, les corticostéroïdes influencent l'action de plusieurs autres hormones [49].

La sécrétion spontanée de l'hormone de croissance est inhibée dans hypercorticisme entraînant un arrêt de la croissance chez l'enfant ; La réponse de la growth hormone (GH) à la GH-releasing hormone (GHRH), à l'arginine et à l'hypoglycémie est inhibée, peut-être par augmentation de la sécrétion de somatostatine. La synthèse d'insulin-like growth factor (IGF) 1 est diminuée [48], [56]. Un retard de croissance est observé avec un traitement prolongé aux glucocorticoïdes chez les enfants, Cette réponse est apparemment le résultat d'une diminution de la maturation des plaques épiphysaires et d'une diminution de la croissance des os longs [57].

Les glucocorticoïdes diminuent le fonctionnement thyroïdien, probablement par une action centrale sur la TRH, ainsi que par une diminution de l'activité de la désiodase, qui assure la conversion de T4 en T3 [56].

Les GC ont aussi une action centrale inhibitrice sur la pulsativité de la gonadotrophin releasing hormone (GnRH) et la sécrétion de follicle stimulating hormone (FSH) et de luteinizing hormone (LH). Le cortisol inhibe aussi directement le fonctionnement des cellules de Leydig. La synthèse des stéroïdes sexuels (estradiol et testostérone) et la fonction gonadotrope sont donc diminuées [56], [58].

Ces effets expliquent l'hypothyroïdie et l'hypogonadisme observés chez les patients atteints de syndrome de Cushing[48].

5. Système cardio vasculaire

Les principaux effets des corticostéroïdes sur le système cardiovasculaire résultent de leur influence sur le volume plasmatique, la rétention d'électrolytes, la synthèse d'épinéphrine et les taux d'angiotensine, qui ensemble permettent de maintenir une pression artérielle et un débit cardiaque normaux [49].

L'hypercortisolisme augmente une hypertension artérielle du fait que les glucocorticoïdes influencent de nombreux facteurs qui modulent la pression artérielle. Par exemple, ils augmentent la fraction de filtration et l'hypertension glomérulaire, ainsi que la synthèse de l'angiotensinogène et du peptide natriurétique auriculaire. Ils diminuent la synthèse des prostaglandines, ce qui entraîne une diminution de la vasodilatation, et augmentent simultanément la réactivité aux vasopresseurs. Ils modulent également le tonus vasculaire en diminuant l'expression des canaux potassiques activés par le calcium [49].

6. Action sur le système nerveux central et l'humeur

Les glucocorticoïdes jouent un rôle fondamental dans diverses fonctions du système nerveux central telles que le comportement, l'humeur, le cycle veille-sommeil, l'apprentissage et la mémoire [59], [60].

Les récepteurs stéroïdiens sont exprimés dans différentes zones du cerveau et leur rôle est lié à la régulation de diverses neurotransmissions, dont la sérotonine et la dopamine [61]. En particulier, dans le SNC, les glucocorticoïdes exercent leurs effets potentiels au niveau de l'hippocampe, une structure intimement impliquée dans le système limbique, qui fournit le traitement des informations émotionnelles et de la mémoire [62]. Diverses études montrent une corrélation entre des niveaux élevés de

cortisol endogène et une atrophie hippocampique entraînant des dommages et un dysfonctionnement cognitif[59], [63].

L'augmentation des glucocorticoïdes a sur le système nerveux des effets importants : les troubles psychiatriques sont retrouvés dans environ 50 % des cas d'hypercorticisme : irritabilité, dépression, états d'agitation, plus rarement états délirants. La mémoire et les fonctions cognitives peuvent aussi être affectées. Une atrophie cérébrale réversible est observée. Les insomnies sont très fréquentes et l'organisation du sommeil est altérée [59], [64].

7. Au niveau du tube digestif

Les GR sont exprimés dans toute la muqueuse digestive, les glucocorticoïdes modulent le transport ionique à travers des cellules épithéliales en augmentant l'absorption de sodium et d'eau et la sécrétion de potassium, le cortisol augmente également la sécrétion d'acide gastrique, tout en diminuant le taux de prolifération des cellules gastriques ; ce qui augmente le risque d'ulcération [49].

8. Effets hématologiques

Les corticostéroïdes augmentent la teneur en hémoglobine et en globules rouges du sang, éventuellement en retardant l'érythrophagocytose, cet effet est démontré par la survenue d'une polyglobulie dans la maladie de Cushing et d'une légère anémie normochrome dans la maladie d'Addison [49], [65].

Les corticostéroïdes affectent également les globules blancs circulants, Le traitement aux glucocorticoïdes entraîne une augmentation des leucocytes polymorphonucléaires dans le sang en raison d'une augmentation du taux d'entrée par la moelle et d'une diminution du taux d'élimination du compartiment vasculaire [49].

En revanche, le nombre de lymphocytes, d'éosinophiles, de monocytes et de basophiles diminue après l'administration de glucocorticoïdes. La diminution des

lymphocytes, des monocytes et des éosinophiles est généralement considérée comme une conséquence de la redistribution de ces cellules, bien que certains lymphocytes subissent également une apoptose induite par les glucocorticoïdes. Alors que la diminution des basophiles se produit par un mécanisme inconnu [49], [65].

9. Effets anti inflammatoires des GC

Les glucocorticoïdes vont inhiber les différentes phases de la réaction inflammatoire déclenchée par l'organisme en cas de lésion tissulaire, d'irritation ou d'invasion par un agent pathogène[49].

⊗ La première phase : vasculaire, a pour but de limiter la propagation de l'agent pathogène ; au cours de cette phase, on assiste à la vasodilatation des vaisseaux sanguins qui deviennent perméables avec la formation d'œdème et de stase sanguine, ainsi à la libération de facteurs chimiotactiques notamment par les leucocytes. Les glucocorticoïdes en limitant la vasodilatation et la perméabilité musculaire vont s'opposer à l'œdème et la douleur, ils vont également diminuer l'afflux de leucocytes et ainsi limiter l'auto-entretien de l'inflammation [49], [66].

Un effet majeur des glucocorticoïdes sur le processus inflammatoire est l'inhibition du recrutement des neutrophiles et des monocytes [67]. Les glucocorticoïdes atténuent la capacité des neutrophiles à adhérer aux cellules endothéliales capillaires par un double mécanisme : Ils bloquent l'augmentation normale de l'expression des molécules d'adhésion endothéliale (c'est-à-dire ELAM-1) et des molécules d'adhésion intercellulaire (c'est-à-dire ICAM-1), et ils induisent la lipocortine, un inhibiteur protéique de la phospholipase A₂ (PLA₂), la PLA₂ étant une enzyme impliquée dans la synthèse des prostaglandines, les glucocorticoïdes finissent par diminuer la synthèse et la libération des prostaglandines médiatrices de l'adhésion cellulaire [49].

⊗ La phase cellulaire, a pour but de détruire ces agents pathogènes, avec un afflux de cellules capables de phagocytose (polynucléaires et macrophages) et une dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles intervenant entre autre dans le déclenchement d'hypersensibilité immédiate (allergie), d'inflammation et dans le processus de cicatrisation. Les glucocorticoïdes interviennent lors de cette phase en réduisant la phagocytose et en stabilisant les lysosomes (diminuant ainsi la libération des enzymes hydrolytiques et de l'histamine) [49], [66], [68].

⊗ La phase de régénération et de cicatrisation comprend la synthèse de collagène par les fibroblastes. Les glucocorticoïdes diminuent la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène et ils vont également empêcher la libération des protéases, enzymes intervenants dans la cicatrisation[49], [66].

10. Actions immunosuppressives

Les GC ont de puissantes activités immunosuppressives médiées par une action sur presque tous les types de cellules, en particulier sur les cellules immunitaires [69]. Les GC induisent l'apoptose dans une variété de cellules immunitaires, y compris les thymocytes en développement ainsi que les cellules T circulantes et résidant dans les tissus, par l'intermédiaire des protéines pro-apoptotiques [70], [71]. Les GC favorisent également l'apoptose des cellules dendritiques (DC) [72]. De plus, les GC favorisent l'expansion des cellules T régulatrices immunosuppressives (Tregs) en régulant à la hausse l'expression de FoxP3, le régulateur principal des Tregs [73], [74]. De plus, les GC favorisent le passage de T helper 1 (Th1) à Th2 en régulant de manière différentielle l'apoptose des cellules Th1 et Th2 [75]–[77]

Les GC contrôlent également la fonction des cellules immunitaires innées, notamment les monocytes et les macrophages, afin de réguler l'homéostasie tissulaire [10]. Il a été démontré que les GC induisent la différenciation et favorisent la survie des macrophages anti-inflammatoires (M2), comme en témoigne l'expression induite

de la cytokine immunomodulatrice IL-10 ; Cet effet est médié par l'activation prolongée de la voie de la protéine kinase MAPK qui entraîne l'inhibition de l'activité des caspases et l'expression de gènes anti-apoptotiques [10]. D'autre part, les GC suppriment efficacement l'activation classique pro inflammatoire des macrophages (M1), comme en témoigne l'inhibition des cytokines pro inflammatoires TNF, interféron gamma ($\text{IFN}\gamma$) et IL-1 β [78], [79]. Les GC inhibent puissamment la différenciation des DC et leur capacité à stimuler les cellules T [80], [81].

La réaction immunitaire qui en résulte dans des conditions physiopathologiques dépend de l'équilibre entre les cellules effectrices qui favorisent l'inflammation et sa modulation par des mécanismes de régulation [82]. Dans ce contexte, les propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives discutées des GC sont nécessaires pour rétablir l'homéostasie après l'élimination réussie de l'agent nuisible, ce qui conduit finalement à la résolution de l'inflammation et à la réparation des tissus après des dommages tissulaires causés par une inflammation excessive [83].



Physiopathologie



Le syndrome de Cushing est causé par une exposition prolongée à des taux circulants élevés de cortisol, qui peut être d'origine endogène (c'est-à-dire spontané), ou bien exogène (iatrogène) dû à des doses pharmacologiques supraphysiologiques de glucocorticoïdes synthétiques [84].

Il existe plusieurs sous-types de syndrome de Cushing qui peuvent être divisés selon que la cause de l'augmentation de la sécrétion de cortisol est dépendante ou indépendante de l'ACTH [46], [84].

I. Le syndrome de Cushing ACTH dépendant

Dans cette forme, le cortex surrénalien a reçu une stimulation excessive du MC2R, entraînant une sécrétion inappropriée et pathologique de cortisol surrénalien [9]. Les deux sources de cet excès d'ACTH sont (a) un adénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH et (b) une sécrétion ectopique (non hypophysaire) d'ACTH, généralement due à une tumeur neuroendocrine (le carcinome pulmonaire à petites cellules ou les tumeurs carcinoïdes des poumons étant les plus courants) [9], [85]. Les adénomes hypophysaires sont de loin la cause la plus fréquente du syndrome de Cushing dépendant de l'ACTH et sont désignés sous le nom de maladie de Cushing [46].

1. La maladie de Cushing

La maladie de Cushing est principalement causée par une tumeur hypophysaire productrice d'ACTH ; l'hyperplasie hypophysaire due à une tumeur productrice de CRH est rare [86].

L'amplitude et la durée de la sécrétion d'ACTH sont augmentées entraînant une augmentation de l'ACTH plasmatique qui induit l'hyperplasie bilatérale des corticosurrénales et donc l'hypersécrétion de cortisol, de désoxycorticostérone et d'androgènes surrénaliens, responsables des manifestations cliniques du syndrome de Cushing [86], [87]. L'hypersécrétion du cortisol supprime, dans l'état normal, la sécrétion de CRH par l'hypothalamus et la sécrétion d'ACTH par les corticotrophes

hypophysaires. Mais il se trouve que l'axe corticotrope dans la maladie de Cushing est relativement résistant au feedback négatif par les glucocorticoïdes, en effet, le seuil du rétrocontrôle physiologique des glucocorticoïdes de l'adénome hypophysaire est élevée par rapport à celui des cellules corticotrophes hypophysaires normaux [86].

La maladie de Cushing peut faire partie d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1), due à des mutations du gène de la ménine ; il s'agit d'un syndrome rare, transmis de manière autosomique dominante, qui associe une hyperthyroïdie, des tumeurs endocrines et des adénomes hypophysaires dans 20 à 50 % des cas, la plupart de ces derniers sont somatotrophes ou lactotrophes, mais des adénomes corticotrophes ont été décrits dans 5-10% des cas [88], [89]. Des mutations de l'AIP (Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein) ont été rapportées dans des adénomes hypophysaires familiaux : le profil de sécrétion est généralement somatotrophe ou lactotrophe, mais de très rares cas de maladie de Cushing ont également été rapportés [88].

✓ **Remarques :**

Divers mécanismes cellulaires ont été proposés pour le développement des tumeurs sécrétant de l'ACTH. Il est généralement admis que les adénomes corticotrophes hypophysaires sont de nature clonale [87]. À cet égard, les mutations génétiques et épigénétiques des gènes suppresseurs de tumeurs présentent un grand intérêt en tant que mécanismes potentiels de la tumorigenèse [90]. Parmi les gènes signalés comme étant altérés dans les tumeurs corticotrophes figurent la cycline 1, la protéine d'interaction avec les récepteurs d'hydrocarbures aryliques (AIP : Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein), la protéine morphogénique osseuse 4 (BMP-4 : bone morphogenic protein-4), la cadhérine 1 (CDH1) et le suppresseur de la signalisation des cytokines 1 (SOCS1 : suppressor of cytokine signalling 1) [9], [90].

Un autre domaine d'intérêt concerne la résistance relative des tumeurs corticotrophes à l'inhibition par rétroaction négative des glucocorticoïdes [9] : Brg 1 est une protéine impliquée dans la rétroaction de l'expression de la POMC induite par

les glucocorticoïdes et elle est exprimée de manière inappropriée dans les tumeurs corticotrophes [91]. Un autre mécanisme possible intéressant concerne le rôle des œstrogènes dans le développement de la maladie de Cushing, d'ailleurs le sexe ratio féminin/masculin est élevé dans la maladie de Cushing et la majorité des cas masculins sont pré-pubères. Cela suggère que les œstrogènes peuvent avoir un rôle dans la pathogenèse de la maladie de Cushing [92]. Enfin, les polymorphismes des récepteurs des facteurs de croissance tels que FGFR4 (fibroblast growth factor receptor 4) peuvent également être impliqués dans les altérations de la croissance et de la sensibilité au rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes dans les adénomes corticotrophes [93].

2. Tumeurs ectopiques productrices d'ACTH

Une augmentation modérée à marquée de l'ACTH plasmatique produite ectopiquement par un carcinome pulmonaire (carcinome à petites cellules), un carcinoïde des bronches et de l'intestin antérieur, un thymome, des tumeurs des cellules des îlots pancréatiques, un carcinome médullaire de la thyroïde et un phéochromocytome stimule l'hyperplasie corticosurrénalienne bilatérale et la sécrétion de cortisol. L'excrétion urinaire de cortisol est élevée comme dans la maladie de Cushing. Ainsi, le cortisol plasmatique élevé supprime l'axe hypothalamo-hypophysaire de l'ACTH. En général, la sécrétion d'ACTH par une tumeur ectopique sécrétante d'ACTH n'est pas régulée par les glucocorticoïdes. L'état d'hypercortisolisme commence et progresse rapidement, mais les caractéristiques cushingoïdes sont absentes en cas de courte durée de la maladie [85], [86].

3. Syndrome de la CRH ectopique

La sécrétion de CRH par la tumeur non hypothalamique stimule l'hyperplasie des corticotrophes hypophysaires et l'hypersecretion d'ACTH. Autrement, le syndrome de CRH ectopique est similaire au syndrome d'ACTH ectopique [86].

II. Le syndrome de Cushing ACTH indépendant

Il existe deux types généraux de syndrome de Cushing indépendant de l'ACTH. Dans les deux types, l'activité glucocorticoïde circulante est augmentée sans stimulation par l'ACTH. Dans le syndrome de Cushing endogène indépendant de l'ACTH, la ou les glandes surrénales produisent du cortisol de manière autonome sans stimulation par l'ACTH. Ce syndrome est le plus souvent dû à un adénome corticosurrénalien bénin, mais il peut être dû à un carcinome corticosurrénalien ou à d'autres formes plus rares de maladie bilatérale des surrénales [94].

Dans le second type de syndrome de Cushing indépendant de l'ACTH, une activité glucocorticoïde excessive est produite par l'administration de glucocorticoïdes exogènes. La cause la plus fréquente est le traitement par glucocorticoïdes oraux (par exemple la prednisone) à des doses supraphysiologiques pour le traitement d'une grande variété de maladies inflammatoires et auto-immunes [95]. Il a également été démontré que d'autres voies de traitement aux glucocorticoïdes pouvaient provoquer un syndrome de Cushing exogène ou iatrogène, notamment les glucocorticoïdes intra-articulaires, intrathécaux, inhalés, épiduraux, et même topiques ou oculaires [96]–[99]. Les effets des glucocorticoïdes exogènes peuvent être exacerbés par des médicaments qui diminuent leur métabolisme, comme la thérapie antirétrovirale [100].

1. Adénome corticosurrénalien

Comme le montre la figure 6, la suppression à long terme de l'axe HHS due à l'augmentation de la sécrétion de cortisol par un adénome corticosurrénalien supprime la sécrétion de CRH hypothalamique et d'ACTH hypophysaire (rétroaction négative), et entraîne l'atrophie des corticotrophes hypophysaires ainsi des tissus corticosurrénaux normaux restants [9], [86]. Par conséquent, l'ablation d'un adénome surrénalien peut entraîner une diminution précipitée de la sécrétion de cortisol qui peut engager le pronostic vital en l'absence de traitement. Il faut parfois des mois pour que l'axe HHS se rétablisse, de sorte qu'un remplacement physiologique des glucocorticoïdes est nécessaire dans ce scénario[9].

2. Carcinome corticosurrénalien

Les corticosurrénalomes malins sécréteurs de cortisol entraînent un syndrome de Cushing indépendant de l'ACTH, entraînant un puissant effet feed-back négatif inhibant l'axe hypothalamo-hypophysaire, responsable ainsi d'une atrophie de la glande controlatérale.

Le carcinome corticosurrénalien produit généralement une quantité inefficace de stéroïdes surrénaliens par unité de poids, il produit donc des stéroïdes surrénaliens en excès, suffisants pour produire des caractéristiques cliniques, uniquement lorsque la taille du carcinome est importante[86].

✓ Altérations génétiques des glandes surrénales provoquant un excès de cortisol :

Plusieurs altérations génétiques des glandes surrénales ont été identifiées comme étant à l'origine d'une hypertrophie des surrénales ou d'une sécrétion excessive de cortisol à partir d'adénomes surrénaliens sécrétant du cortisol [89]. Par exemple, dans le syndrome de McCune-Albright, une mutation activatrice de la sous-unité de la protéine $G\alpha$ dans la glande surrénale conduit au développement du syndrome de Cushing tôt dans la vie. Dans le complexe de Carney, une mutation de PRKAR1A entraîne une altération de la régulation de la protéine kinase A (PKA) et, par conséquent, des nodules surrénaliens et un excès de cortisol [9].

La PKA est une kinase dépendante de l'AMPc qui est essentielle dans de nombreuses voies, y compris la signalisation et la régulation des glandes surrénales. La PKA est un complexe hétérotétramérique composé de deux sous-unités catalytiques et de deux sous-unités régulatrices. Dans la situation normale, l'ACTH se lie à MC2R et augmente les niveaux d'AMPc cytosolique, Cette augmentation de l'AMPc intracellulaire entraîne la liaison de la sous-unité régulatrice de la PKA et la libération de la sous-unité catalytique de la PKA (PRKACA), qui phosphoryle ensuite des cibles dans le cytoplasme et le noyau [9].

Des travaux récents ont identifié la mutation L206R de la PRKACA dans les adénomes surrénaliens sécrétant du cortisol [101], [102]. Cette mutation a été trouvée dans 35 à 69 % des adénomes sécrétant du cortisol qui ont été étudiés. La découverte de cette mutation pourrait avoir des implications considérables pour l'identification de la cause génétique d'autres formes du syndrome de Cushing [9].

3. Le syndrome de Cushing iatrogène

Les patients traités par des doses supraphysiologiques de glucocorticoïdes pour un certain nombre de maladies auto-immunes et inflammatoires peuvent présenter les signes et symptômes du syndrome de Cushing endogène [96]. La différence physiopathologique est évidente : ils présentent une suppression de la fonction hypothalamique et hypophysaire due à une rétroaction négative des glucocorticoïdes et une atrophie des surrénales en conséquence, c'est pourquoi le sevrage d'une corticothérapie à long terme peut s'avérer très difficile [9], [46].

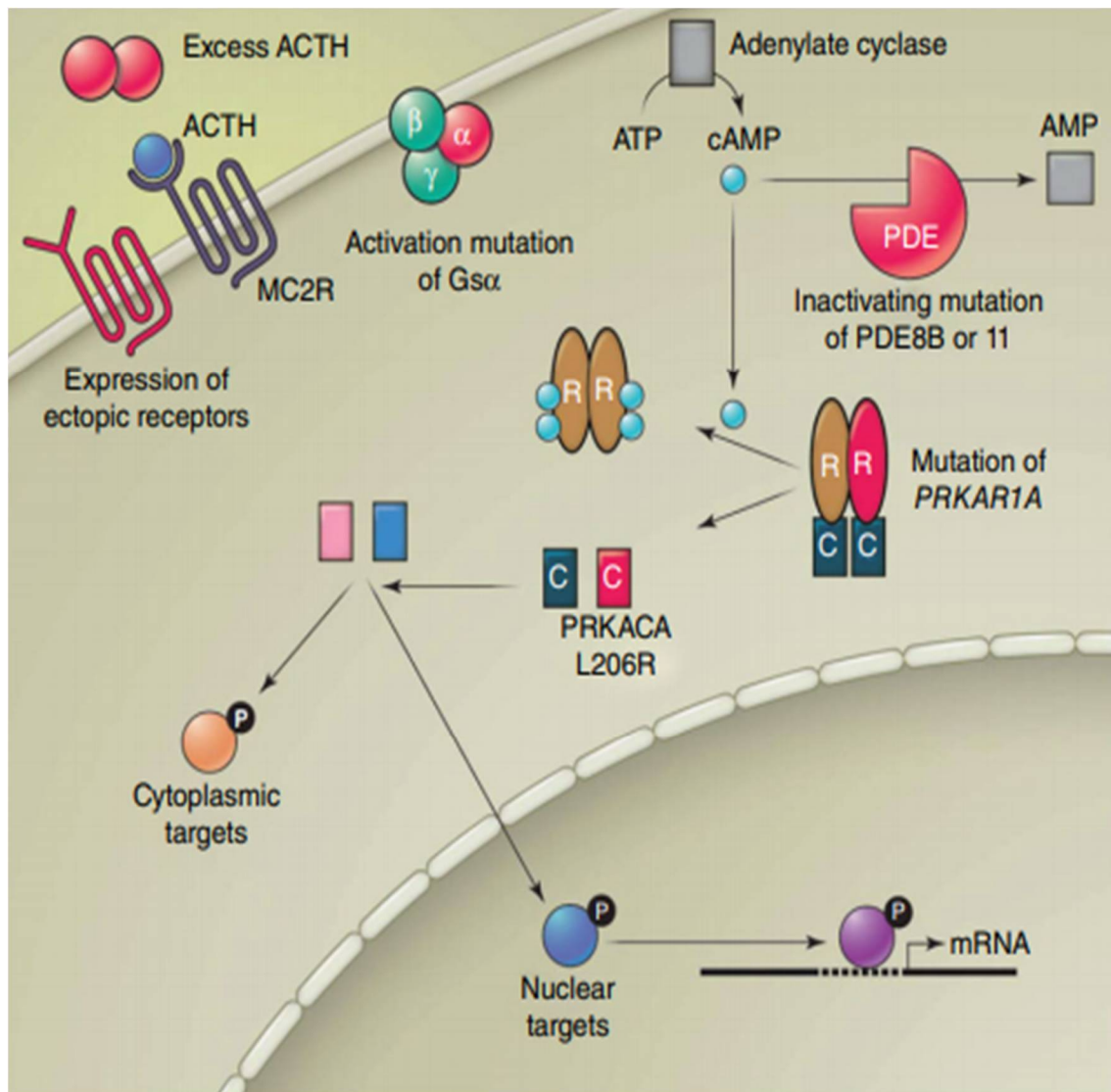


Figure 5 : Résumé des différentes voies conduisant à une augmentation de la prolifération et de la fonction des cellules synthétisant le cortisol dans le cortex surrénal [9], [102].

Les facteurs associés à une activité accrue sont indiqués en rouge et comprennent l'excès d'ACTH stimulant le MC2R , ainsi que d'autres causes indépendantes de l'ACTH incluent l'expression de récepteurs à d'autres sécrétagogues, une mutation activatrice de la sous-unité de la protéine Gs alpha, des mutations inactivatrices des phosphodiésthérases PDE8B ou 11, une mutation de PRKAR1A (complexe de Carney), et des mutations de la sous-unité catalytique PRKACA de la protéine kinase A [9].

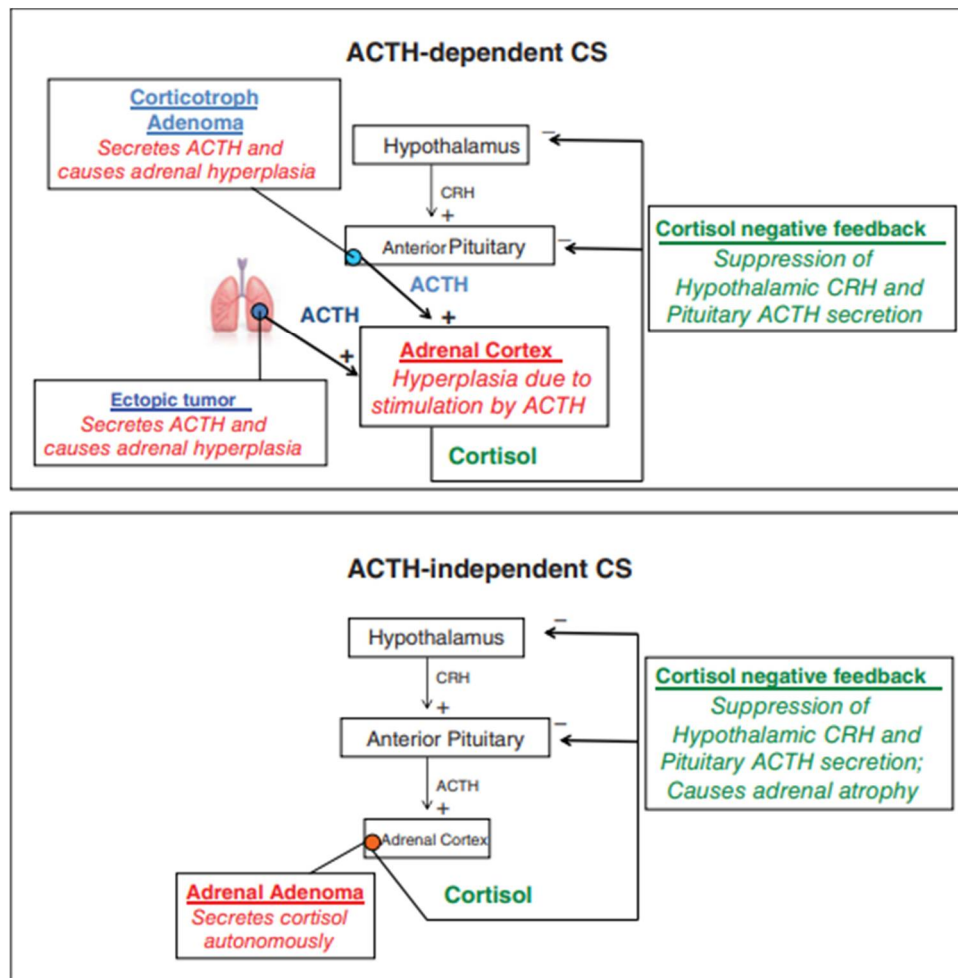


Figure 6 : Sous-types du syndrome de Cushing endogène [9].

Le syndrome de Cushing ACTH dépendant est généralement causé par un adénome corticotrope (hypophysaire) bénin sécrétant de l'ACTH. Plus rarement, une tumeur non hypophysaire (ectopique) peut synthétiser et libérer de l'ACTH. Dans un cas comme dans l'autre, le cortex surrénalien devient hyperplasique et l'augmentation de la rétroaction négative du cortisol supprime la libération de CRH hypothalamique et les corticotrophes de l'antéhypophyse, par ailleurs normaux. Dans le syndrome de Cushing ACTH indépendant, la cause est généralement un adénome bénin qui sécrète du cortisol de façon autonome. Cela supprime la libération de CRH et d'ACTH par rétroaction négative et entraîne l'atrophie des cellules corticosurrénales par ailleurs normales qui synthétisent le cortisol [9].



Matériels et méthodes



1. Type et cadre d'étude :

Notre travail se base sur une étude descriptive et rétrospective d'une série de 4 cas, vus au sein de l'unité de consultation d'endocrinologie pédiatrique assurée par Pr. Ahmed Gaouzi au service de pédiatrie P2 du centre hospitalier universitaire Avicenne à Rabat.

2. Les critères d'inclusions :

- Age < 16 ans
- Les enfants ayant un syndrome de cushing confirmé biologiquement
- Nous avons retenu uniquement les patients ayant un syndrome de cushing endogène

3. Les critères d'exclusion :

- Tout syndrome de cushing d'origine exogène
- Age > 16 ans

4. Les difficultés rencontrées :

- Certains dossiers incomplets
- Le manque de quelques notions importantes en ce qui concerne l'examen clinique et paraclinique des malades.
- La perte de suivi de certains malades : les patients ayant consulté juste pour un avis spécialisé, ou ayant poursuivis la prise en charge dans d'autre service (chirurgie, ...)

5. Considérations éthiques :

Le respect de l'anonymat ainsi que la confidentialité ont été pris en considération lors de la collecte des données, conformément aux règles de l'éthique médicale.

6. Recueil des données :

Le recueil des données a été effectué à l'aide de la fiche d'exploitation suivante :

I. Identité : âge, sexe, origine, fratrie, couverture sociale

II. Motif de consultation

III. Antécédents :

Médicaux : -personnels : prise de corticoïdes

Autres maladies associées

-familiaux : consanguinité

Cas similaires dans la famille

Histoire de malignité dans la famille.

Chirurgicaux :

IV. Histoire de la maladie :

- Les premiers signes fonctionnels :
 - Signes d'hypercorticisme : érythrose faciale, vergetures pourpres, obésité facio-tronculaire, acné...
 - Signes d'hyperandrogénie : pilosité pubienne, hirsutisme, modification des organes génitaux externes : hypertrophie du clitoris chez la fille et le pénis chez le garçon, voix grave ...
 - syndrome tumoral
 - Masse abdominale.
- Date d'apparition des signes fonctionnels.

V. Examen clinique :

• Examen général :

- Poids, taille (apprécier les dérivations standards), IMC (indice de masse corporelle)
- Tension artérielle (TA), température

- Œdème des membres inférieurs
- Obésité facio-tronculaire, bosse de bison, facies lunaire
- [Examen cutanéomuqueux](#) :
- Recherche des vergetures, acné, séborrhée, hirsutisme, ecchymoses, ainsi qu'une hyperpigmentation cutanée.
- [Examen abdominal](#) : recherche une masse abdominale, HSMG (hépatosplénomégalie).
- [Examen des organes génitaux externes](#) :
- Pilosité pubienne, hypertrophie du clitoris chez la fille et le pénis chez le garçon
- Examen cardiovasculaire, pleuro pulmonaire, aires ganglionnaires

VI. Examens complémentaires :

Biologie

- ✓ Confirmer l'hypersecretion de cortisol et s'orienter vers l'étiologie : cortisolémie de 8h, cortisol libre urinaire des 24h, ACTH, test de freinage minute à la dexaméthasone.
- ✓ Recherche d'une hyperandrogénie : SDHEA, testostérone, ...

Radiologie :

- ✓ Bilans demandés en fonction du contexte et de l'orientation étiologique

VII. Conduite à tenir

VIII. Evolution



Résultats



Observation N 1

I. Identité :

L'enfant M.J âgé de 15 ans (DN : 21/03/2005), de sexe masculin, aîné d'une fratrie de 2, originaire et habitant à Rabat, affilié au FAR

II. Motif de consultation :

Consulte pour prise de poids progressive

III. Antécédents

A/ ATCDs Personnels

Médicaux :

- Suivi pour lymphome de Burkitt à l'âge de 6 ans traité par chimiothérapie
- Vaccination à jour
- Pas de prise de corticothérapie au long cours
- Pas d'allergies médicamenteuse ou alimentaire connues.

Chirurgicaux :

- Amygdalectomie en 2008

B/ ATCDs Familiaux

- Issu d'un mariage non consanguin
- Aîné d'une fratrie de 2
- Pas de cas similaires dans la famille
- Pas d'histoire de malignité dans la famille.

IV. Histoire de la maladie :

L'Histoire de la maladie remonte à 7 mois par l'apparition de vergetures au niveau de l'abdomen et des cuisses avec amyotrophie et buffalo neck le tout évoluant dans un contexte de prise pondérale chiffré à 8 kg en 2 mois.

Par ailleurs, le patient rapporte des douleurs costales et lombo sacrées, modérées et non irradiantes et une notion de céphalées sans vomissements ni baisse de l'acuité visuelle.

V. Examen clinique :

- Examen général :

Patient conscient,

Apyrétique : Température : 37° , Pas d'œdème des membres inférieurs (OMI)

Poids = 108 kg, Taille = 1m62 (-1 DS), IMC = 36.5 kg/m²

- TA= 180/120 mmhg
- On note une obésité facio tronculaire avec bosse de bison
- Visage arrondi

- Examen cutanéomuqueux :

- Conjonctives normocolorées
- Présence de vergetures larges et pourpres au niveau de l'abdomen, des bras et des cuisses
- Pas d'acné
- Pas de séborrhée
- Pas d'hirsutisme
- Pas de fragilité capillaire ou d'ecchymoses
- Pas d'hyperpigmentation cutanée

- Examen cardiovasculaire :

TA= 180/120 mmhg

B1 et B2 bien perçus, pouls périphériques perçus de façon bilatérale et symétrique, pas de souffle cardiaque ou de bruit surajouté.

- [Examen Pleuropulmonaire :](#)

Inspection, auscultation et percussion normales, absence de signes de lutte.

- [Examen abdominal](#)

Abdomen souple indolore, pas de masse palpable, pas d'HSMG, pas de contact lombaire

- [Examens des seins :](#)

Pas de gynécomastie

- [Examen des organes génitaux externes \(OGE\) :](#)

Normal

- [Examen cervicale :](#)

Pas de goitre, pas d'ADP cervicale

- [Examen neurologique :](#)

Normal

Résumé clinique :

Patient âgé de 15 ans ayant comme antécédant un lymphome de burkitt traité par chimiothérapie, consulte pour une prise pondérale, chez qui l'examen objective un syndrome de cushing clinique.

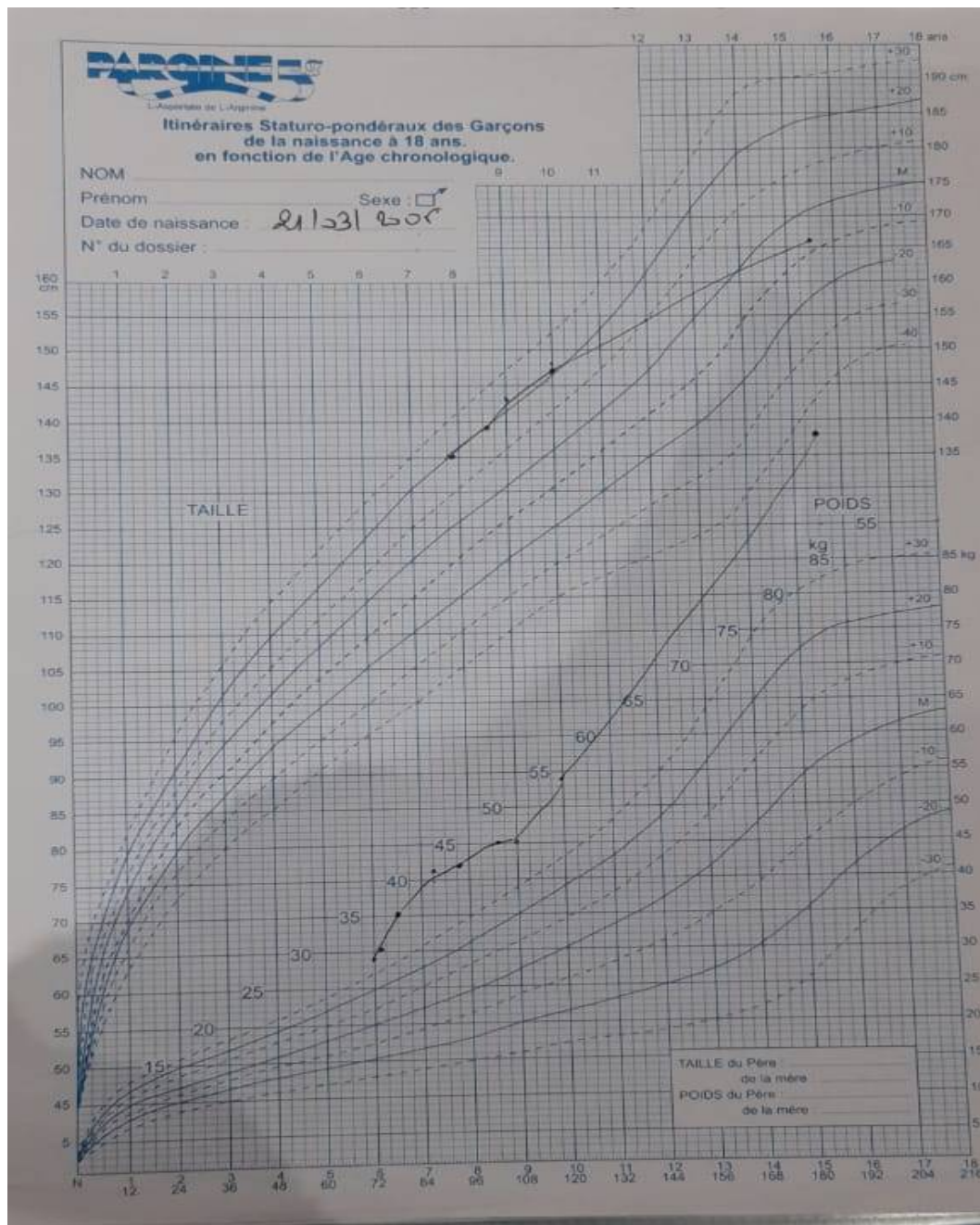


Figure 7 : Courbe de croissance du patient 1 depuis l'âge de 06ans.

Poids : l'enfant était toujours en surpoids qui s'est accentué dernièrement

Taille : l'enfant était à +2DS jusqu'à l'âge de 10ans où on note un ralentissement de la croissance staturale croisant la valeur moyenne à l'âge de 14ans et devenant à -1DS actuellement (retard statural dans le cadre de MC ?)

VI. Examens complémentaires :

1. Confirmer le syndrome de cushing + orientation étiologique :

- **Biologie**

- Dosage du CLU de 24 h avec créatininurie : **672 microgramme /24 h**
(VN < 120) (***3.5 fois la normale**) et créatininurie = **819 mg/l**
- Dosage du cortisol salivaire de 08 h du matin : **71 nmol/24h**
- Test de freinage minute : Cortisol de 08 h = 145 ng/ml (VN : 50-230)
- Cortisol 15h-17h : 145 ng/ml (VN : 30-140)
- Dosage de l'ACTH plasmatique : **45.7 ng/ml (N= 47 ng/ml)**
- ⇒ **En faveur d'un hypercorticisme ACTH dépendant**
- Test de freinage fort : **positif vu les résultats du CLU :**

Cortisol plasmatique (8h) : (VN : 50- 230)

J1 : 220 ng/ml

J2 : 160 ng/ml

J3 : 210 ng/ml

Cortisol libre urinaire (CLU) : (VN : inf à 120)

J1 : **520** micro g/24h

J2 : **850** micro g/24h

J3 : 94 micro g/24h

Cortisol salivaire : (VN : 1.2- 7.5)

J1 : 0H : 7.7 ng/ml 8H : 10.5

J2 : 0H : 1.5 ng/ml 8H : 2.3

J3 : 0H : 1.3 ng/ml 8H : 6.4

- Radiologie :

- IRM hypothalamo-hypophysaire avec injection de Gadolinium :
Microadénome antéhypophysaire paramédiane gauche mesurant actuellement 5.6*7.3 mm de grands axes en coupe coronale.

⇒ **Le test de freinage fort et l'IRM hypophysaire sont en faveur de maladie de cushing**

2. Evaluation des autres axes hypophysaires :

- Axe thyroïdien : TSH = 2.2 mUI/ml (VN : 0.2- 4.5); FT4 = 19.5 pmol/l (VN : 11-25) ; FT3 = 3.5 pmol/l (VN : 3-7)
- Axe gonadique : Testostérone = 2 ng/ml (VN : 2.5-10) ; FSH = 4.3 mUI/ml (VN : 1-9); LH= 1.5 mUI/ml (VN : 1-5)
- Axe somatotrope : IGF1 =380.60 ng/ml (VN : 115-498)
- Axe prolactinique : 295 microUI/ml (VN : 90- 380)

3. Evaluation du retentissement :

- Cardiovasculaire :

- HTA = 180/120 mmhg
- ECG: normal
- ETT: normal (FE = 60 %)

⇒ Le patient a présenté un pic hypertensif sans signes de souffrance viscérale ; Il a été mis sous trithérapie afin d'équilibrer sa tension artérielle : Aldactone ½ cp le matin, Amlor 1 cp le matin et Prezar 1 cp le soir avec une évolution favorable

- Métabolique :

- **Glycémie à jeun** = 0.88 g/l ; **HBA1C** = 4.5 %
- **Bilan lipidique** : TryG= 0.77 g/l ; CT = 2.15 g/l ; CHDL = 0.75 g/l ; CLDL = 1.14 g/l

- **Bilan hépatique** : ALAT = 53 UI/l ASAT = 18 UI/L GGT = 48 UI/L
(VN : 2- 42) PAL=64UI/L
- **Echographie abdominale** : Discrète stéatose hépatique

- **Osseux :**

- **Ostéodensitométrie** = ostéoporose (-3.5 DS)

T score moyen L1-L4 (-3.8) de la zone d'ostéoporose

T score moyen des 2 cols fémoraux (-0.1) dans la zone de normalité

- **Radiographie du rachis dorsal F/P** = Déminéralisation osseuse diffuse; discrète tassements vertébraux d'allure ostéoporotique intéressant les corps vertébraux de D4 ; D5 ; D9 et D11
- **Radiographie du Rachis lombaire F/P** : Déminéralisation osseuse diffuse ; Discret tassement du corps vertébral de L5 d'allure ostéoporotique.
- **TDM Lombaire C-**: Normal
- **IRM Médullaire** : évoquant des tassements vertébraux multiples étagés sans extension épidurale :

A l'étage cervico dorsale : présence d'un tassement vertébral étagé, cunéiforme, intéressant surtout les vertèbres dorsales, sans atteintes des murs postérieurs ni extension épidurale

A l'étage lombaire : il existe également des tassements vertébraux intéressant surtout L3-L4, et biconcave sans extension épidurale.

- **Hydroélectrolytique :**

- Na + = 143 mmol/l
- K+ = 4 mmol/l
- Vit D = 25.6 ng/ml (VN : 30-100)
- Calcémie = 99.1 mg/ml

- Phosphore = 38 mg/l
- Urée = 0.43 g/l
- Créatinine = 8 mg/l

4. Recherche des autres composantes de NEM 1 :

- PTH = 30.5 pg/mL Normal
- TDM Thoracique = Normal
- Glycémie à jeun = 0.88 g/l

En résumé :

Il s'agit d'un patient âgé de 15 ans, ayant comme ATCD un lymphome guéri, qui présente une maladie de Cushing sur micro adénome hypophysaire avec comme retentissement une HTA sous trithérapie et une ostéoporose sévère (-3 DS)

VII. Conduite à tenir :

Décision thérapeutique :

Adénomectomie par voie transsphénoïdale

Suite opératoire :

Simple, le patient n'a présenté aucune complication post-opératoire

Mis sous hydrocortisone

VIII. Evolution :

- Clinique :

Bonne évolution avec régression des signes cliniques et normalisation de la tension artérielle conduisant à l'arrêt de la trithérapie anti HTA.

Actuellement, le patient est sous : 1mg/j d'hydrocortisone.

- Biologique :

Bilans Biologiques	01 mois post op (janvier 2021)	03mois post op (mars 2021)	07mois post op (juin 2021)
CLU (micro g/ 24h)	_____	14	63 micro g/ 24h
ACTH	_____	19.3 ng/l (4.3 pmol/L)	_____
FT3 (pmoles/l)	5.6	5.6	_____
FT4 (pmoles/l)	22.5	16	15.5 pmoles/l
TSH us (micro UI/ml)	3.9	4.2	5.8 micro UI/ml
GH (micro UI/ml)	_____	0.55	_____
Cortisol : 8H-10H (ng/ml) 15H-17H (ng/ml)	23	35	110 ng/ml 18 ng/ml
Testostérone (ng/ml)	4.7	3.8	5.1 ng/ml
Prolactine (micro UI/ml)	350	450	390 micro UI/ml
FSH (m UI/ml)	2.4	2.9	4.7 m UI/ml
LH (m UI/ml)	1.1	0.6	4.8 m UI/ml
Glycémie à jeun (g/l)	_____	0.82	_____

HBA1C	_____	4.3 %	_____
Triglycérides (TG) (g/l)	_____	0.94	_____
CT (g/l)	_____	1.81	_____
HDLc (g/l)	_____	0.51	_____
LDLc (g/l)	_____	1.11	_____
Hémoglobine (g/dl)	_____	13.5	_____
Leucocytes	_____	7500/ mm3	_____
Plaquettes	_____	323 000 /mm3	_____
Na+ (mmol/l)	_____	141	_____
K+ (mmol/l)	_____	4.2	_____
Urée (g/l)	_____	0.18	_____
Créatinine (mg/L)	_____	5.9	_____

Tableau 1 : Evolution biologique post opératoire du patient 1

Observation N 2 :

I. Identité

K.S, fille âgée de 11mois (DN : 16/01/2002), unique de sa famille

II. Motif de consultation :

Consulte pour prise de poids

III. Antécédents :

A/ Personnels :

Médicaux :

Pas de notion de prise médicamenteuse (corticoïdes)

Vaccination à jour

Poids de naissance (PN)= 3000g

Allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois

Chirurgicaux : RAS

B/ Familiaux :

Issue d'un mariage non consanguin

Unique de sa famille

Pas de cas similaires dans la famille

Pas d'histoire de malignité dans la famille

IV. Histoire de la maladie :

Remonte à 04mois par la constatation d'une prise de poids progressive généralisée avec l'apparition des vergetures, ce qui a motivé la consultation chez un pédiatre libéral, puis adressée chez nous pour complément de prise en charge et avis spécialisé.

V. Examen clinique

- Examen général

Bon état général

Apyrétique

Poids= 12 Kg (+2DS) Taille= 66 cm (-2DS)

TA= 110/80 mmHg

Faciès lunaire

Pommettes soufflées

Double menton

Cou enfoncé, buffaloneck

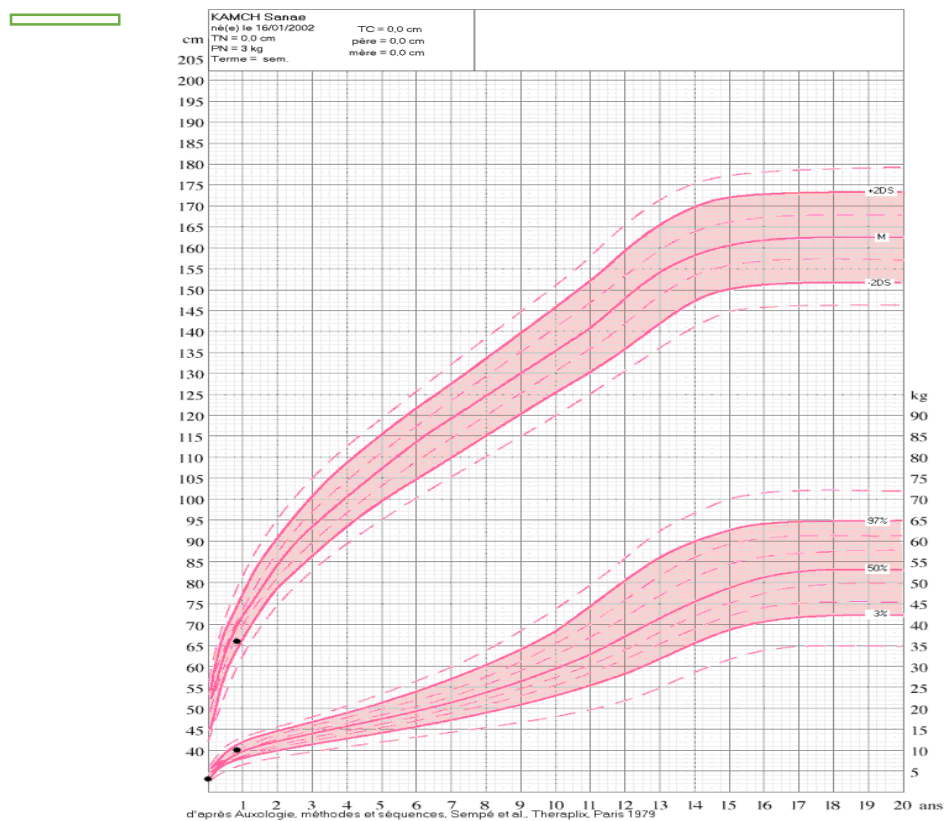


Figure 8 : Courbe de croissance de la patiente 2

- Examen cutanéomuqueux :

Conjonctives normocolorées

Vergetures pourpres : tronc, cuisses

Hirsutisme modéré : visage.

Pas d'acné

Pas de séborrhée

Pas d'hyperpigmentation cutanée

- Examen cardiovasculaire :

TA : 110/80 mmHg

B1 et B2 bien perçus, pouls périphériques perçus de façon bilatérale et symétrique, pas de souffle cardiaque ou de bruit surajouté.

- Examen Pleuropulmonaire :

Inspection, auscultation et percussion normales, absence de signes de lutte

- Examen des OGE

Pilosité pubienne

- Examen abdominal

Abdomen distendu, pas de masse décelable

Conclusion clinique

Patiente de 11 mois, sans antécédents particuliers, consulte pour prise pondérale, et chez qui l'examen objective un syndrome de cushing clinique avec des signes d'hyperandrogénie.



Figure 9 : Photos de la patiente 2

I. Examens complémentaires

1. Bilan biologique (hormonal)

-Cortisolémie de 8h : 400ng/ml

-Sécrétion d'androgènes :

SDHEA:0,35 Ug/ml (VN : 0,25- 1)

testostérone: 0. 35 ng/ml (VN : <0.6)

-17 OHP : 1,75 mg/l

2. Imagerie

- **Echographie abdominale :**

Présence au niveau de la loge surrénalienne Gauche d'une masse ovale bien limitée d'échostructure hypoéchogène homogène refoulant le rein en bas et mesurant 45x34mm.



Figure 10 : Echographie abdominale de la patiente 2

- TDM abdominopelvienne :

Masse surrénalienne gauche bien encapsulée sans signe d'extension locorégionale

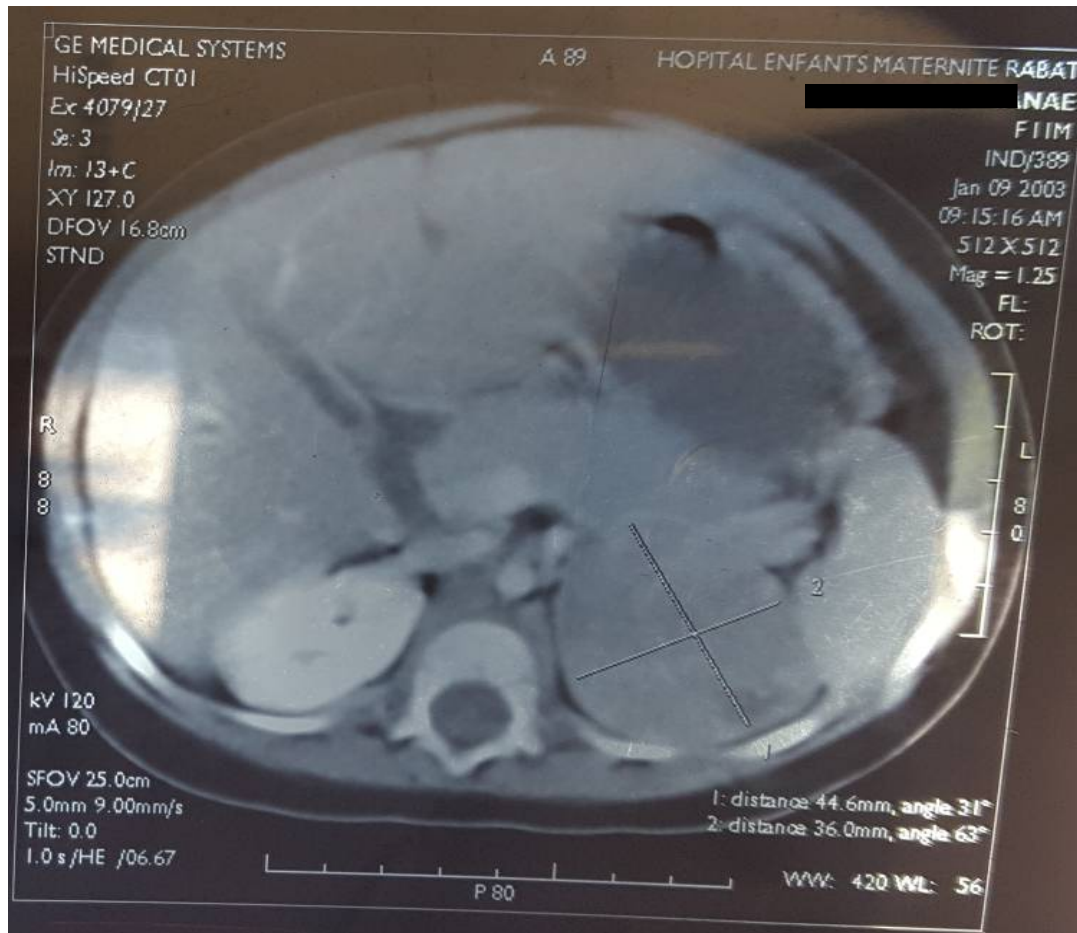


Figure 11 : TDM abdominale de la patiente 2

En résumé :

Il s'agit d'une patiente de 11mois, sans ATCDs notables, qui présente un syndrome de cushing sur une masse surrénalienne d'allure bénigne.

II. Conduite à tenir

Décision thérapeutique : Exérèse chirurgicale

- Surrénalectomie gauche
- Tumeur bien encapsulée de 5 cm de grand axe ; pas de métastases hépatiques, et pas d'envahissement des tissus mous adjacents.

Etude anatomopathologique : En faveur d'un corticosurrénalome sans signes histologiques de malignité.

Suites opératoires

- L'enfant a été mise hydrocortisone : 40 mg/m²/J IV à J0
20 mg/m²/J IV à J1 et J2

puis arrêt

- A J10 du post-opératoire : l'enfant a présenté 2 épisodes de crises convulsives tonico-cloniques généralisées avec fièvre et trouble de conscience, ayant nécessité son transfert en réanimation :
 - bilan infectieux : négatif
 - TDM cérébrale en faveur d'une thrombophlébite cérébrale.
 - la patiente est mise sous : héparine sodique
- + gardéнал
- + hydrocortisone (HC): 30 mg/m²/jr pendant 18jrs

Puis relai par Sintrom + HC 25 mg/m²/jr pendant 2semaines

puis 20mg/m²/jr Pd 1mois

puis dégression sur 4 mois.

III. Evolution

- Clinico-biologique

Recul	Taille	Poids	Cortisol	Oestradiol	Testo	SDHEA
2 mois Post-op	71 cm	10 kg	20 ng/ml (24- 230)	8,7 pg/ml	0,35 ng/ml (0,6)	<0,2 Ug/ml (0,25-1)
12 mois	82 cm	12 kg	379 nmol/l (N: 221-690)	—	0,4nmol/l (0,35-3,5)	<0,2Umol/l (0,3-8)

Tableau 2 : Evolution clinico-biologique post opératoire de la patiente 2

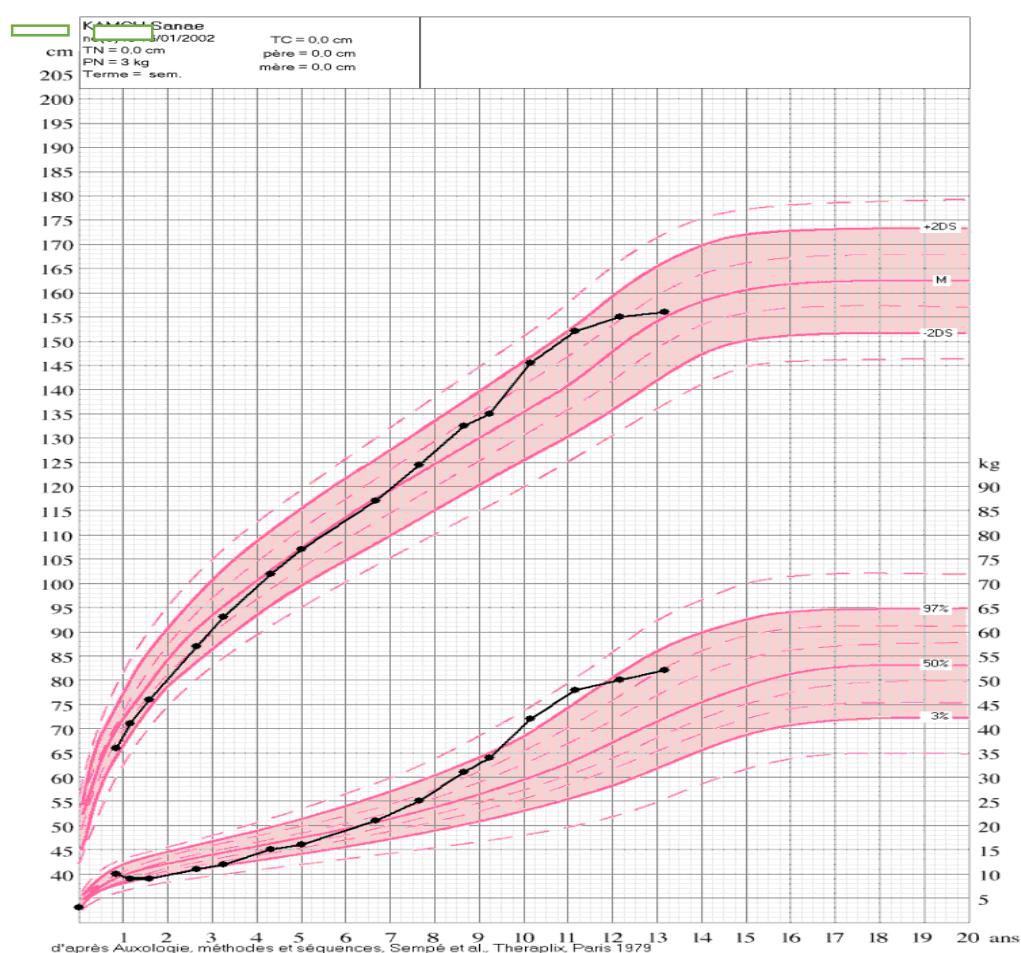


Figure 12 : Evolution de la courbe de croissance de la patiente 2

- Contrôle radiologique

-Echographie abdominale de contrôle faite à : 2 mois, 12 mois et 11ans post op : normaux

-TDM cérébrale faite 2 mois après la thrombophlébite cérébrale : hypodensité cérébelleuses bilatérale d'allure séquellaires.

- Recul = 13 ans



Figure 13 : Photo de la patiente 2 lors d'une consultation de contrôle à l'âge de 13ans

Age : 13ans et 10mois

Taille :156cm

Poids :52kg

S4 P4, ménarché

TA : 120/70 mmHg

Pas de signes d'hypercorticisme

Observation N 3 :

I. Identité

L'enfant B. K, âgée de deux ans et demi (DN : 11/8/2008), première d'une fratrie de deux, sans couverture sociale.

II. Motif de consultation :

Suspicion d'une puberté précoce

III. Antécédents

A/ Personnels :

Médicaux :

Pas de notion de prise médicamenteuse (corticoïdes)

Issue d'une grossesse non suivie et menée à terme

Vaccination à jour

Chirurgicaux : RAS

B/ Familiaux :

Issue d'un mariage non consanguin

Première d'une fratrie de deux

Pas de cas similaires dans la famille

Oncle décédé des suites d'une maladie néoplasique non précisée.

IV. Histoire de la maladie

Le début de la maladie remonterait à un an de sa consultation par l'apparition d'une pilosité pubienne triangulaire, un hirsutisme, une hypertrophie clitoridienne, raucité de la voix, une érythrose faciale fugace, ainsi qu'une acné à localisation dorsale supérieure. Pas de notion de douleurs abdominales. L'évolution s'est faite dans un contexte d'apyrexie et conservation de l'état général.

V. Examen clinique :

- Examen général :

Bon état général.

Apyrétique.

Poids : 18 kg (>3 DS) ; taille : 1m (+3 DS).

TA : 120/70 mmHg.

Voix rauque.

Nuque en bosse de bison.

Obésité facio-tronculaire avec comblement des espaces sus claviculaires.

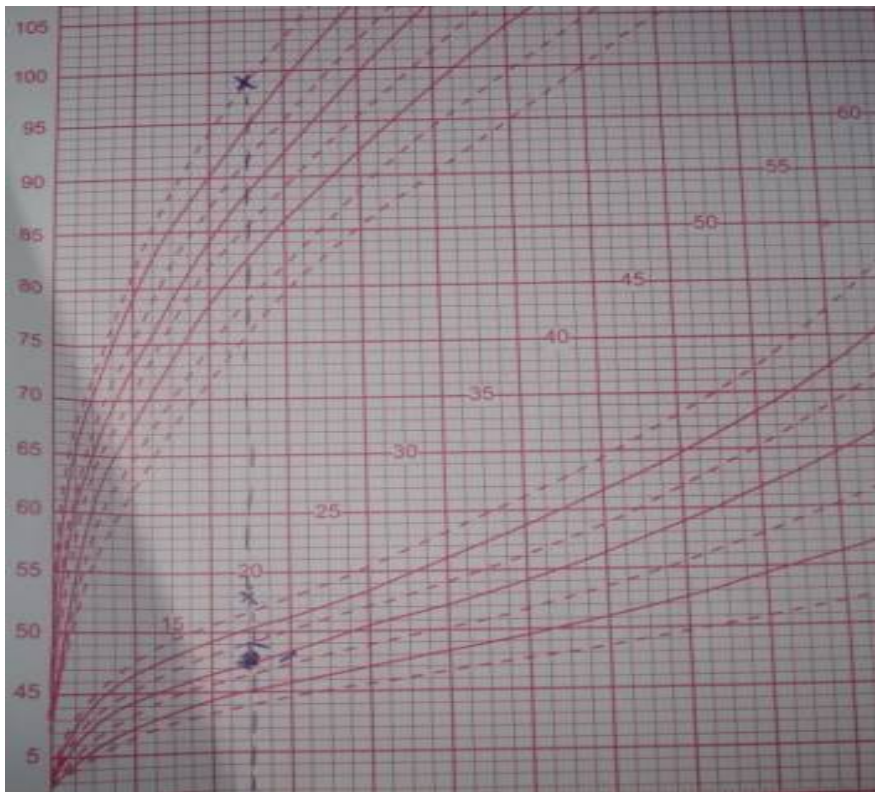


Figure 14 : Courbe de croissance de la patiente 3

- Examen cutané :

Pas d'ecchymoses ni de vergetures.

Lésions acnéiformes cicatrisées par endroits au niveau du dos.

Pilosité au niveau de membres inférieurs : hirsutisme.

Visage légèrement rouge et arrondi.

- [Examen des organes génitaux externes :](#)

Pilosité pubienne triangulaire stade 3 de Tanner.

Hypertrophie clitoridienne de 2 cm.

Petites et grandes lèvres présentes.

- [Examen abdominal :](#)

Abdomen souple sans sensibilité.

Pas de masse palpable ni de contact Lombaire.

Pas d'hépatosplénomégalie.

- [Examen cardiovasculaire :](#)

TA : 120/70 mmHg

B1 et B2 bien perçus, pouls périphériques perçus de façon bilatérale et symétrique, pas de souffle cardiaque ou de bruit surajouté.

- [Examen Pleuropulmonaire :](#)

Inspection, auscultation et percussion normales, absence de signes de lutte

- [Aires ganglionnaires](#) libres.

- Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Conclusion clinique :

Il s'agit d'une patiente âgée de deux ans et demi, sans antécédents pathologiques notables, admise pour suspicion d'une puberté précoce, et chez qui l'examen trouve des stigmates cliniques de syndrome de Cushing avec des signes de virilisation.



Figure 15 : Pilosité pubienne stade 3 de Tanner (patiente 3)



Figure 16 : Acné à localisation dorsale (patiente 3)

VI. Examens complémentaires :

1. Bilan biologique hormonal

- Testostérone: 5.68 ng/ml. (VN: 1, 56-8,75 ng/ml)
- S-DHEA : 8156 micro mol/L. **Très élevée.** (VN < 150)
- Le cortisol libre urinaire : **augmenté** (on n'a pas la valeur exacte)

2. Bilan radiologique :

- **Échographie abdominale :**

Processus tumoral surrénalien droit bien limitée de 30,3 *33,4 mm, tissulaire hétérogène avec fines calcifications

Foie, rate, reins et pancréas : normaux.

Absence d'adénopathies profondes ou d'épanchement péritonéal.



Figure 17 : Echographie abdominale de la patiente 3

• TDM abdominale :

Masse surrénalienne à droite de 31 mm, bien limitée, en contact avec la veine cave inférieure (VCI), le foie, se rehausse après injection du PC.

En résumé :

Il s'agit d'une patiente âgée de deux ans et demi, sans antécédents pathologiques notables, admise pour suspicion de puberté précoce et qui présente un syndrome de cushing confirmé biologiquement, associé à des signes de virilisation avec une augmentation des androgènes, et sur le plan radiologique des images en faveur d'un corticosurréalome droit.

VII. Conduite à tenir

Décision thérapeutique : Exérèse totale de la tumeur/ surrénalectomie droite

Compte rendu anatomopathologique :

➤ **Macroscopie :**

- Tumeur surrénalienne droite : Pièce de résection pesant 10g mesurant 4x3, 5x0, 8cm montrant une surrénale de 3x1x1 cm. A la coupe présence d'une tumeur d'aspect grisâtre remaniée par de la nécrose et de l'hémorragie. Encrage de la pièce.
- Adénopathie rétrocave et graisse périnéale : 03 fragments reçus mesurant entre 3mm et 0,5cm.

➤ **Microscopie :**

- L'analyse histologique des coupes réalisées au niveau de la masse a montré un parenchyme surrénalien massivement infiltré par un processus carcinomateux d'architecture diffuse. Les cellules tumorales étaient de grande taille à cytoplasme abondant tantôt clair tantôt éosinophiles (>25% des cellules tumorales). Les noyaux étaient manifestement anisocaryotiques parfois multilobés fortement nucléolés montrant quelques figures de mitoses atypiques (<2 mitoses/50 champs). Le stroma tumoral était grêle, ponctué de quelques éléments inflammatoires lymphocytaires. On note par endroits une effraction capsulaire par la tumeur.
- Les coupes réalisées n'ont montré qu'un seul des trois fragments correspondait à un parenchyme surrénalien de morphologie normal. Le 2ème fragment correspondait à un ganglion sympathique et le 3ème fragment était entièrement tumoral et correspondait à la prolifération sus-décrite. Le parenchyme ganglionnaire n'a pas été visualisé.

Conclusion :

- *Aspect morphologique compatible avec un Corticosurréalome malin.*
- *La limite d'exérèse chirurgicale est tumorale.*
- *Score de Weiss : 3.*

La patiente a été candidate d'une réunion multidisciplinaire pour discuter une éventuelle chimiothérapie complémentaire vu le score de Weiss à 3

Observations N 4 :

I. Identité :

Ilham âgée de 10 ans (DN : 16/02/1988), ainée d'une fratrie de 3.

II. Motif de consultation :

Douleur du flanc gauche + polyuro-polydipsie

III. Antécédents

A/ ATCDs Personnels

Médicaux :

- Pas de pathologie médicale connue
- Vaccination à jour
- Pas de corticothérapie au long cours
- Pas d'allergies médicamenteuse ou alimentaire connues.

Chirurgicaux : RAS

B/ ATCDs Familiaux

- Ainé d'une fratrie de 3
- Pas de cas similaires dans la famille
- Oncle opéré pour masse abdominale (non documenté)

IV. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à 07mois de sa consultation par l'apparition des douleurs du flanc gauche, d'intensité modérée, accompagnées des épisodes diarrhéiques (3 à 4 selles/j). Le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général et d'un syndrome polyuro-polydipsique.

V. Examen clinique :

• Examen général :

Apyrétique.

Poids :42 kg (+ 3 DS) ; Taille : 139 cm (M).

TA : Systolique : varie entre 130 et 160 mmHg

Diastolique : entre 60 et 90 mmHg

Patiente dyspnéique (dyspnée asthmatiforme) à l'admission

Œdème bilatéral des membres inférieurs (OMI)

Obésité facio-tronculaire avec comblement des espaces sus claviculaires.

Visage arrondi

- [Examen cutanéomuqueux](#)

Conjonctives normocolorées

Présence de vergetures larges et pourpres au niveau de l'abdomen, des bras et des cuisses

Présence d'une mélanodermie

Pas d'acné

Pas de séborrhée

Pas d'ecchymoses

Pas d'hirsutisme

- [Examen abdominal](#)

Abdomen souple indolore, pas de masse palpable, pas d'HSMG, pas de contact lombaire.

- [Examen cardiovasculaire :](#)

TA= 130-160 / 60-90 mmhg

B1 et B2 bien perçus, pouls périphériques perçus de façon bilatérale et symétrique, pas de souffle cardiaque ou de bruit surajouté.

- [Examen Pleuropulmonaire :](#)

Patiente dyspnéique, avec des sibilants à l'auscultation

- Aire ganglionnaires et orifices herniaires : libres
- Le reste de l'examen somatique est sans particularités.



Figure 18 : Photo de la patiente 4 montrant la mélanodermie et l'obésité facio-tronculaire



Figure 19 : Photo de la patiente 4 objectivant l'OMI

VI. Examens complémentaires

1. Biologie

Glycosurie, acétonurie

Hyperglycémie : 03 g/L

Cortisolurie **élevée** : 754 microgrammes/24h

Hypoprotidémie : 54 g/l

Hypokaliémie : 2.3 mmol/l

Hypocalcémie : 72 mg/l

TSH, T4, IGF1, STH: normaux

2. Radiologie

L'échographie et la TDM abdominale sont en faveur d'une tumeur aux dépens du pancréas ainsi qu'une hyperplasie bilatérale des surrénales.

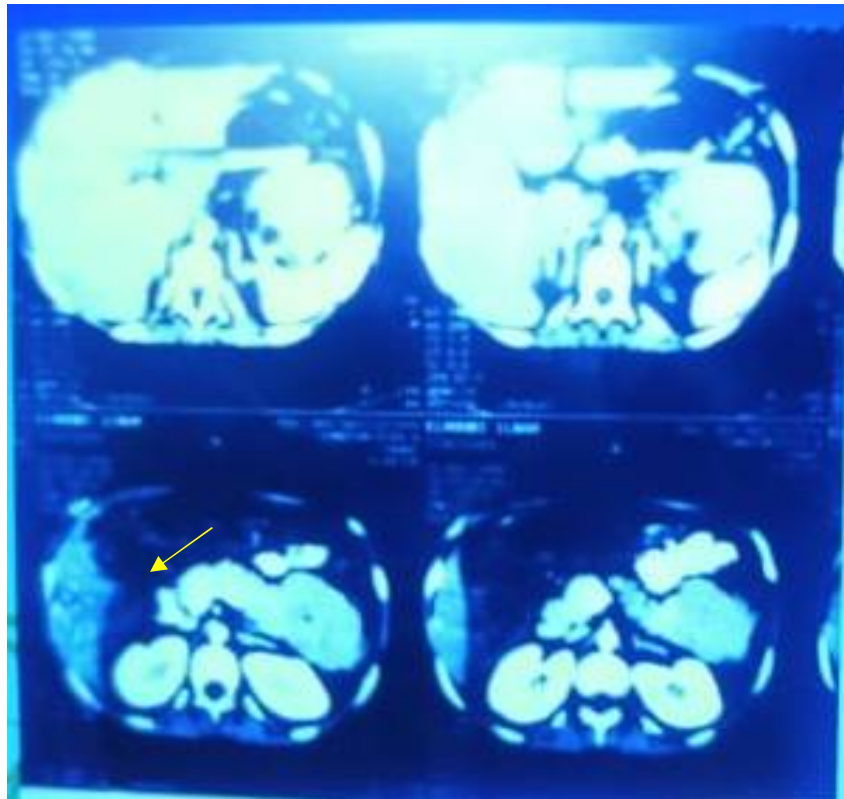


Figure 20 : TDM abdominale de la patiente 4

Résumé :

Il s'agit d'une patiente de 10ans sans ATCDs pathologiques notables, admise pour douleur du flanc gauche, chez qui l'examen trouve une patiente dyspnéique, avec une décompensation acidocétosique (DAC) et un syndrome de cushing confirmés biologiquement, ainsi qu'une masse pancréatique objectivée radiologiquement.

VII. Conduite à tenir :

- ✓ Moyens de réanimation : insuline, K⁺, Ca²⁺, ...
- ✓ Chirurgie avec examen anatomopathologique extemporané : splénopancréatectomie corporio-caudale.
- ✓ Examen anatomopathologique :
 - *Tumeur endocrine du pancréas*
 - *Effraction de la capsule*

- *Infiltration de la rate*
- *Malignité locale*
- *Tranche de section saine (resserve)*
- ✓ Suites opératoires immédiates : - Hyperglycémie
 - HTA
 - Pneumopathie
- ✓ La patiente a été transférée au CHOP (Centre Hospitalier d'Oncologie Pédiatrique) pour complément de prise en charge et suivi, où elle a bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante; suite à la décision prise en réunion multidisciplinaire incluant pédiatre, chirurgien et l'équipe d'oncologie pédiatrique. L'évolution fut marquée par le décès de la patiente.

Conclusion :

Patiente de 10ans, présente un syndrome de cushing avec mélanodermie secondaire à une sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur endocrine du pancréas, et ayant un retentissement métabolique (diabète), cardiovasculaire (HTA), et hydroélectrolytiques (hypokaliémie, hypocalcémie ...). La décision thérapeutique était la résection chirurgicale avec chimiothérapie complémentaire. L'évolution fut marquée par le décès de la patiente.



Discussion



I. Epidémiologie

1. Fréquence

Le syndrome de cushing est une entité rarement rencontrée surtout chez les enfants [103]. L'incidence globale est d'environ 2 à 5 nouveaux cas par million d'habitants par an, seuls environ 10 % des nouveaux cas annuels surviennent chez les enfants [104].

Comme pour le SC de l'adulte, la cause la plus fréquente est iatrogène, dû à l'administration de doses supraphysiologiques de glucocorticoïdes exogènes [105]. Le syndrome de Cushing endogène est rare chez les enfants et les adolescents et relativement peu fréquent chez les adultes, avec une incidence de 0,7 à 2,4 cas par million d'habitants par an dans la population générale (environ 10 % de ces cas sont diagnostiqués chez l'enfant) [106]–[108], en fait deux études menées au Danemark et en Espagne ont rapporté des incidences de CS endogène de 2 et 2,4 cas respectivement par million d'habitants et par an [109], [110].

étant donné que les données épidémiologiques chez les jeunes patients sont très limitées, une étude de cohorte nationale a été réalisé en Danemark incluant tous les citoyens danois âgés de 0 à 20 ans entre 1977 et 2012 afin d'examiner l'incidence, la prévalence et la morbidité hospitalière du SC chez les enfants et les adolescents, cette étude a identifié un total de 40 patients pédiatriques atteints de SC, ce qui donne une incidence annuelle de 0,89 cas/1 000 000 habitants[111].

Une étude menée à Casablanca portant sur 18 cas de CS chez les adolescents âgés de moins de 22ans (14ans – 22ans) au moment du diagnostic, colligés au service d'endocrinologie de CHU Ibn Rochd Casablanca entre 2002 et 2015, a trouvé une fréquence de 1.3 cas par an [112].

2. Prévalence des différentes étiologies de SC (figure 7)

La maladie de Cushing (MC) est la cause la plus fréquente de SC endogène chez les enfants et les adolescents après l'âge de 5 ans [113], [114] . Elle représente environ 75-80% de tous les cas pédiatriques de SC [113], [115], [116]. Ce chiffre est à comparer aux 49 à 71 % des cas de SC chez l'adulte [115], [116]. La grande majorité des cas pédiatriques de MC est causée par des microadénomes hypophysaires produisant de l'ACTH, les macroadénomes sont extrêmement rares, bien qu'ils aient été rapportés dans la littérature en association avec une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 [117]–[119].

Contrairement à ce qui est observé chez l'adulte où elle représente 15 % des syndromes de Cushing ACTH dépendants [120], la sécrétion ectopique d'ACTH est extrêmement rare dans le groupe d'âge pédiatrique où elle représente moins de 1 % des cas de syndrome de Cushing [103], [105].

Chez les enfants âgés de moins de 5 ans, la MC est extrêmement rare , alors que les causes surrénaliennes (adénome, carcinome corticosurrénalien ou hyperplasie surrénalienne bilatérale [maladie corticosurrénale nodulaire pigmentée primaire, hyperplasie surrénalienne macronodulaire et syndrome de McCune Albright]) sont les étiologies les plus fréquentes de SC dans ce groupe d'âge [121], [122]. La sécrétion autonome de cortisol par les glandes surrénales, ou syndrome de Cushing indépendant de l'ACTH, représente environ 15 % de tous les cas de syndrome de Cushing dans l'enfance [103], [108].

En Danemark, une étude de cohorte nationale incluant 40 patients de 0 à 20 ans a trouvé :

- 72.5% des cas de SC ACTH dépendants y compris :
 - 70% de maladie de Cushing et
 - 2.5% de sécrétion ectopique d'ACTH

- 27.5% des cas de SC ACTH indépendants y compris :

10 % des cas d'adénome unilatérale de la surrénale

10% d'hyperplasie bilatérale des surrénales

7.5% de carcinome corticosurrénalien [111]

Une étude menée au service d'endocrinologie de CHU Ibn Rochd de Casablanca portant sur 18 patients âgés de 14 à 22ans a confirmé la prédominance de la maladie de cushing dans la période prépubère [112].

Dans notre étude, parmi les 4 enfants, le diagnostic était comme suit : 1 cas de maladie de cushing, 1 cas de corticosurrénalome benin, 1 cas de corticosurrénalome malin, et 1 cas de syndrome de cushing secondaire à une sécrétion ectopique d'ACTH.

3. Age (figure 7)

Chez les enfants et les adolescents, l'âge moyen au moment du diagnostic du SC était de 13.8 ans selon l'étude danoise mentionnée précédemment.

Le moyen d'âge de survenue de SC dans l'enfance dépend de l'étiologie en cause, il est entre 12.3 et 14.1 ans en cas de maladie de cushing[105], [121], [123], estimé à 09.5 ans lorsqu'il s'agit de syndrome de cushing par sécrétion ectopique d'ACTH [105], et il peut survenir dans la petite enfance vers 03ans en moyenne lorsque c'est le carcinome surrénalien qui est en cause [108], [124], alors que le syndrome de Cushing dans le cadre de syndrome de McCune Albright se manifeste généralement très tôt dans la vie aux alentours de 01an mais peut être avant l'âge de 06mois (moyen d'âge est de 03mois dans certaines séries) [103], [125], [126].

Dans notre série, l'âge des patients variait entre 11mois et 15 ans avec une moyenne de 7,1 ans.

4. Sexe ratio

Comme chez les patients adultes, on observe chez les enfants atteints du syndrome de Cushing une prédominance de sexe féminin, qui diminue avec l'âge. Il peut même y avoir une prédominance masculine chez les enfants prépubères [103], [116], [119], [127].

Dans la longue série de l'expérience du « National Institutes of Health (NIH) » aux Etats-Unis, nous avons constaté que chez les enfants prépubères, le rapport Féminin/Masculin (F/M) était de 1/5 alors que chez les adolescents, ce rapport était de 3/1, ce qui indique qu'il y a eu un changement vers une prépondérance féminine après le début de la puberté et, par conséquent, le dimorphisme sexuel de l'incidence du syndrome de Cushing à l'âge adulte est clairement associé à la puberté [128]. L'explication de ce phénomène n'est pas claire, mais elle est peut-être dû à l'élévation du taux d'œstrogènes pendant la puberté chez les femmes et leur rôle potentiel dans la pathogenèse de la maladie de Cushing qui est l'étiologie la plus fréquente [92], [121] .

Une prédominance féminine a été rapportée dans notre étude, avec 3 filles pour 1 garçon ; soit un sexe ratio F/M de 0.75

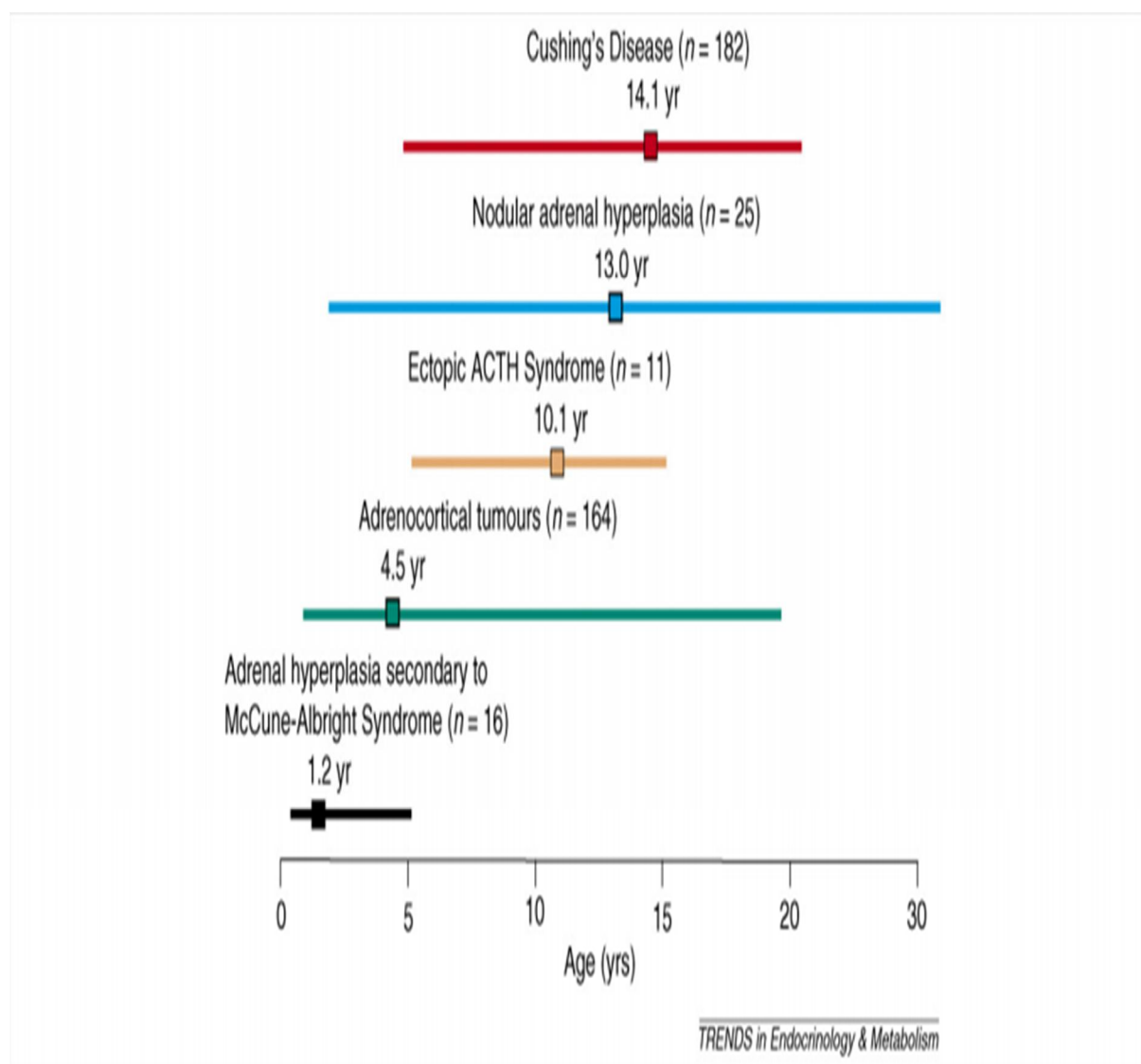


Figure 21 : Revue de la littérature incluant 398 cas (n= 398) de CS pédiatrique montrant la répartition des cas selon les différentes étiologies, ainsi les âges d'incidence maximale (encadrés) [105], [114]

II. Diagnostic Positif

1. Manifestations Clinique

Les enfants atteints de SC peuvent présenter un certain nombre de symptômes et de signes, qui peuvent varier en fonction de l'âge de l'enfant et de la cause du SC [105].

1.1. Signes d'hypercorticisme:

1.1.1. Croissance et métabolisme lipidique

- **Le retard de croissance** contrastant avec une **prise pondérale progressive** est l'un des indicateurs les plus fiables du SC chez les enfants, présent dans environ 90% des cas [105], [107], [113], [122], [129], [130]. En fait les glucocorticoïdes agissent directement sur les os longs de l'enfant en arrêtant le développement du cartilage épiphysaire. De plus, la suppression de la sécrétion et de l'action de l'hormone de croissance entraîne un ralentissement de la croissance somatique [103], [131].

- L'excès de cortisol s'accompagne d'une **redistribution du tissu adipeux**, réalisant une obésité facio-tronculaire qui est caractérisée par l'accumulation des graisses au niveau de la face (facies lunaire), du cou et des creux sus-claviculaires, du tronc, de l'abdomen, et de la région cervico-dorsale (buffalo neck ou bosse de bison). Mais il peut s'agir également d'une obésité générale [48], [49], [88], [132], [133].

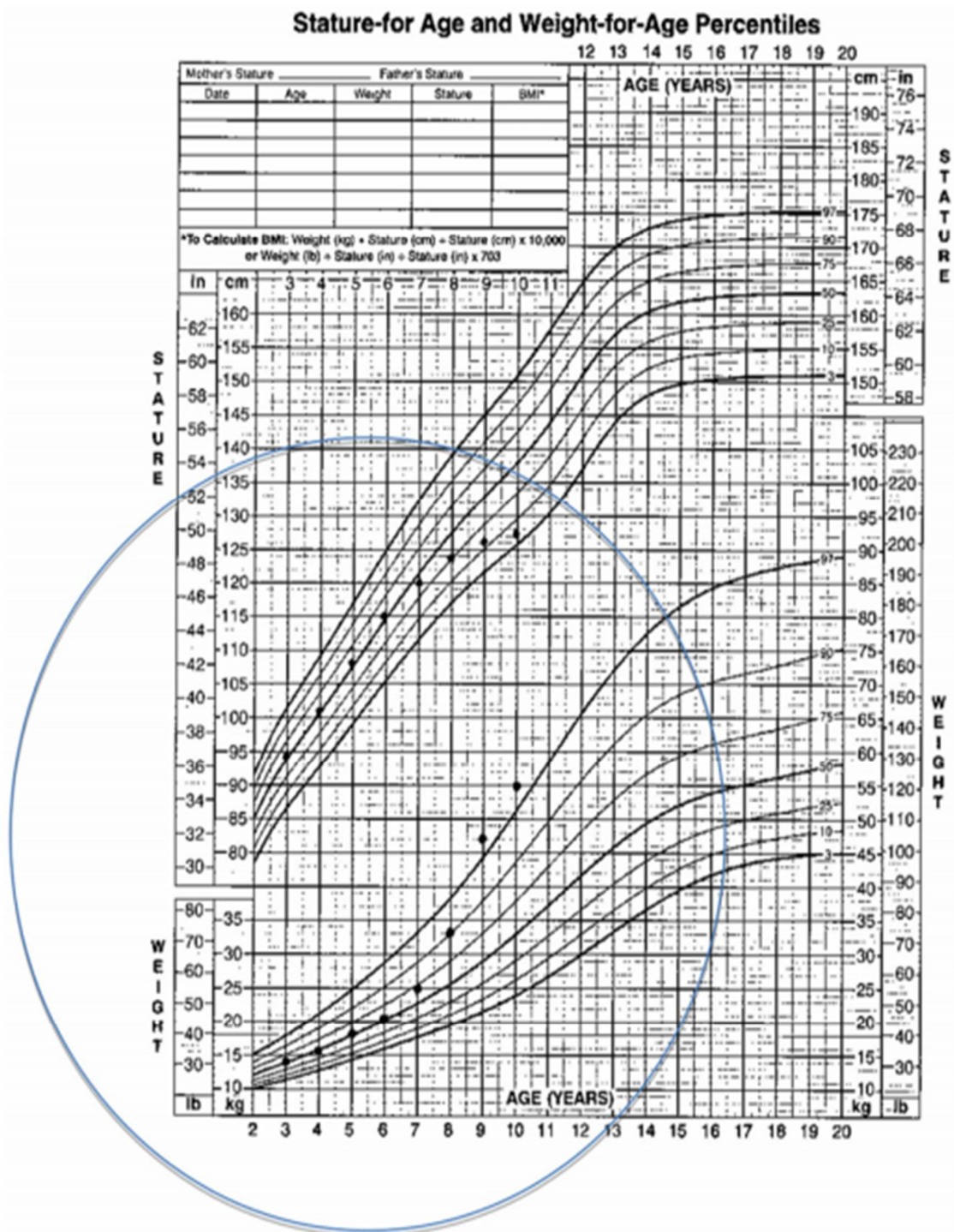


Figure 22 : Courbe de croissance typique d'un enfant atteint du syndrome de Cushing [103].

1.1.2. Manifestations cutanées

L'excès des glucocorticoïdes a un effet catabolique sur l'épiderme et le tissu conjonctif sous-jacent [46], ce qui explique les manifestations dermatologiques observées chez les enfants atteints du syndrome de Cushing, à savoir :

- **L'érythrose faciale** : évocatrice du syndrome de Cushing et retrouvée dans environ 25% des cas [103], [129], elle est due à une augmentation de la perfusion du visage sous l'influence d'un excès de glucocorticoïdes [134].
- **Les vergetures** : La fragilité cutanée associée à l'accumulation des graisses est responsable de l'apparition de vergetures larges et pourpres en particulier sur l'abdomen, les bras et la partie supérieure des cuisses [132]. Elles sont retrouvées dans environ 60% des cas pédiatriques du SC [113], [129]. Mais inhabituelles chez les enfants de moins de 7 ans [108]
- **Les ecchymoses** : survenant pour des traumatismes minimes (rencontrées chez environ 25% des cas de SC) ainsi une lenteur à la cicatrisation : dues à la fragilité cutanéocapillaire [88], [113], [121], [129], [132].
- **L'hyperpigmentation** : étant le résultat d'une augmentation de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) capable de se lier aux récepteurs hormonaux stimulant les mélanocytes, elle ne survient que chez les patients atteints d'une sécrétion ectopique de l'ACTH ou moins souvent chez ceux atteints de la maladie de Cushing. Ce signe est présent dans presque 14% des cas de SC [113], [121], [123], [135].
- **Acanthosis nigricans** : retrouvé chez 12% des cas pédiatrique de SC [113]. Il s'agit d'une plaque épaissie veloutée et hyperpigmentée qui se produit le plus souvent au niveau de la nuque et de l'aisselle, en raison de la résistance à l'insuline [103], [108], [136].
- **Des infections fongiques cutanées** peuvent être présentes et sont causées par la suppression immunitaire induite par le cortisol [136], [137]

1.1.3. Manifestations cardiovasculaire

- **L'hypertension artérielle** : selon plusieurs études, elle est présente chez la majorité des patients, avec une prévalence entre 47 et 75% [113], [128], [138].

- **Etat d'hypercoagulabilité** : il est montré que le syndrome de Cushing est associé à une hypercoagulabilité et à des événements thromboemboliques chez les adultes, mais les données concernant les patients pédiatriques font défaut [139]. Une étude a été réalisée sur un total de 171 patients pédiatriques traités pour le syndrome de Cushing au National Institutes of Health (NIH) Clinical Center entre 1997 et 2015, a identifiée 4 événements thromboemboliques cliniquement significatifs chez les enfants, et chez lesquels ils ont observé des niveaux élevés de FVIII procoagulant, d'antifibrinolytique A2AP et d'activité des anticoagulants protéine C, protéine S et ATIII [140].

1.1.4. Manifestations musculo-squelettiques

- L'excès de glucocorticoïdes a un effet catabolique sur les muscles squelettiques, L'augmentation de la perte de protéines et l'**atrophie** des fibres musculaires de type II sont associées à une **faiblesse musculaire** significative, avec une implication prédominante de la musculature proximale [132], [141], [142]. Contrairement à ce qui est observé chez les adultes, la faiblesse musculaire est rarement observée chez la population pédiatrique atteinte du syndrome de cushing, avec une prévalence d'environ 12% [103], [113], [123].

- L'hypercortisolisme de longue durée peut avoir un effet négatif sur la densité minérale osseuse diminuant ainsi la masse osseuse chez les enfants atteints, qui peuvent présenter une **ostéopénie**, voire une **ostéoporose**, conduisant à des **fractures pathologiques** [46], [143]–[145].

L'âge osseux des patients atteints du syndrome de Cushing peut être retardé en raison de l'hypercortisolisme de longue durée (11%des cas). Cependant, si un excès d'androgènes surrénaliens est présent, l'âge osseux peut même être avancé (8 % des

cas), ces derniers résultats étant cliniquement corrélés à un développement sexuel retardé et précoce, respectivement. La combinaison de l'effet retardateur de l'hypercortisolisme et de l'effet accélérateur des androgènes peut dans certains cas conduire à un âge osseux approprié à l'âge chronologique du patient (81%) [113], [128], [146].

1.1.5. Développement pubertaire

En ce qui concerne les troubles de la puberté, on peut diagnostiquer des **irrégularités menstruelles**, une **aménorrhée** et un **développement sexuel prématuré ou retardé**. Les jeunes enfants peuvent présenter un développement sexuel prématuré, une maturation épiphysaire accélérée et une virilisation (qui est définie comme une avancée inhabituelle du stade de la pilosité pubienne de Tanner par rapport au volume testiculaire ou au développement des seins) : en raison d'une augmentation de la sécrétion d'androgènes par les glandes surrénales. Tandis que les enfants plus âgés et les adolescents peuvent avoir une puberté retardée : en raison d'un hypogonadisme induit par les glucocorticoïdes [123], [146], [147]. Rarement, les garçons prépubères présentent une gynécomastie[122]. Dans leur analyse de 27 enfants atteints de la MC, Dupuis et al. ont conclu que de nombreux patients présentaient une puberté anormale et une virilisation excessive associées à une augmentation des androgènes surrénaliens, tandis que les patients pubères présentaient de faibles concentrations de gonadotrophines, ce qui suggère l'effet supprimeur de l'hypercortisolisme chronique induisant une altération du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique [147].

Les irrégularités menstruelles (y compris l'aménorrhée primaire et secondaire) sont retrouvées dans environ 78%. Un retard/ arrêt pubertaire est identifié entre 60% et 78%. Tandis que le développement des caractères sexuelles secondaires peut être précoce chez 38% et retardé chez 3% des enfants et adolescents atteints de SC [113], [128], [146].

1.1.6. Manifestations neuropsychiatriques et cognitives

- L'hypercortisolisme du SC, en plus d'un certain nombre d'autres symptômes, affecte également les changements d'humeur et peut provoquer plusieurs perturbations psychiatriques et psychologiques : une labilité émotionnelle le plus souvent, une dépression et/ou de l'anxiété et l'irritabilité. Mais ces problèmes sont moins fréquemment observés chez les enfants par rapport aux adultes [123], [148], [149].

D'autres conséquences plus rares ont été rapportées : des épisodes de manie, des troubles paniques, des idées suicidaires, des schizophrénies, des troubles obsessionnels compulsifs, et des troubles de l'estime de soi [148], [149]. Notamment dans une étude récente de Stratakis et son équipe, parue en 2016, retrouvant une augmentation des idées suicidaires chez ces enfants en rémission, dont un enfant ayant commis un passage à l'acte 5 ans après sa rémission suite à l'arrêt de ses traitements antidépresseurs [148].

- Ces effets sont associés à une réduction du volume apparent du cerveau objectivée dans l'étude de Merke, parue en 2005 ; onze enfants (âgés de 8 à 16ans) présentant une maladie de Cushing et 10 sujets témoins ont été étudiés. En comparaison avec les sujets témoins appariés sur l'âge, les enfants atteints d'une maladie de Cushing avaient un volume total cérébral significativement plus faible, de plus grands ventricules, et des volumes amygdaliens plus petits [106], [150].

- Dans les études évaluant les performances cognitives des enfants en rémission d'une maladie de Cushing, il a été constaté une diminution de la performance cognitive à l'école, même 1 an après le traitement chirurgical. Le syndrome de Cushing, en particulier chez les jeunes enfants, a été associé à de faibles scores psychosociaux, malgré l'amélioration 1 an après la guérison [151].

- Un certain degré de dysmorphophobie peut rester après la rémission de l'hypercortisolisme, avec une vision erronée de leur propre corps correspondant à la vision qu'ils ont de leurs séquelles [149], [152].

- Les troubles de sommeil et les perturbations de la mémoire sont rarement retrouvés chez la population pédiatrique [103].

1.1.7. Autres :

- **Fatigue** : présent entre 15% et 67% des cas selon les études [111], [119], [128].
- **Troubles du métabolisme glucidique**, avec risque accru de diabète sucré en terme de morbidité à long terme [122], [123].
- Altération des mécanismes de défense immunitaire avec augmentation du taux d'**infections** [88], [111].

1.2. Signes d'hyperandrogénie:

L'hypersécrétion d'androgènes est responsable de l'apparition d'un certain nombre de manifestations clinique, notamment **l'acné** (présente chez environ 47% des cas selon une étude portant sur 59 enfants et adolescents atteints de syndrome de cushing) [103], [113], [146], une **séborrhée** du visage et du cuir chevelu a également été identifiée [112], [149], **l'hirsutisme** (retrouvée chez 15% à 78% des patients selon des séries d'étude) [111], [113], [128], [133], ainsi des signes de **virilisation** ont été décrits [108], [119].

1.3. Syndrome tumoral hypophysaire:

Il constitue une complication grave des tumeurs hypophysaires par la menace neurologique et ophtalmologique qu'il engendre. Il se manifeste par des céphalées avec troubles visuels. En raison de la présence habituelle d'un microadénome chez les enfants, les manifestations visuelles sont extrêmement rares [122].

- **Céphalées** : présents chez environ 25% des cas de SC [123], [129], sa prévalence dans la maladie de cushing bascule entre 26% et 51% [121].
- **Les troubles visuels** : sont dus à la compression du chiasma optique, affectant le champ visuel, il touche d'abord les quadrants temporaux supérieurs, puis inférieurs réalisant alors la classique hémianopsie bitemporale[153].

Manifestations cliniques (%)	Savage et al. [131]	Devoe et al. [144]	Magiakou et al. [146]	Holst et al. [111]	Total	Notre étude
Prise pondérale	100	92	90	80	90-100	100 %
Retard de croissance	71	84	83	53	71-84	50 %
Vergetures	53	36	61	25	25-61	75 %
Ecchymoses		28	25	17.5	17.5-28	0 %
Hyperpigmentation			14		14	25 %
Acanthosis nigricans			12		12	
Hypertension	75	63	47	37.5	37.5-75	50 %
Fatigue musculaire			12	17.5	12-17.5	
Arrêt/ retard pubertaire		60	78		60-78	
Développement précoce des caractères sexuels secondaires			38		38	50 %
Retard du développement des caractères sexuels secondaires			3		3	
Troubles psychiatriques	41	44	19	15	15-44	
Troubles du sommeil			8		8	
Fatigue	58	67	44	15	15-67	50 %
Céphalées		26		7.5	7.5-26	25 %
Acné	41	46	47	15	15-47	25 %
Hirsutisme	53	46	78	15	15-78	50 %

Tableau 3 : Fréquence des signes cliniques chez les patients pédiatriques atteints du syndrome de Cushing

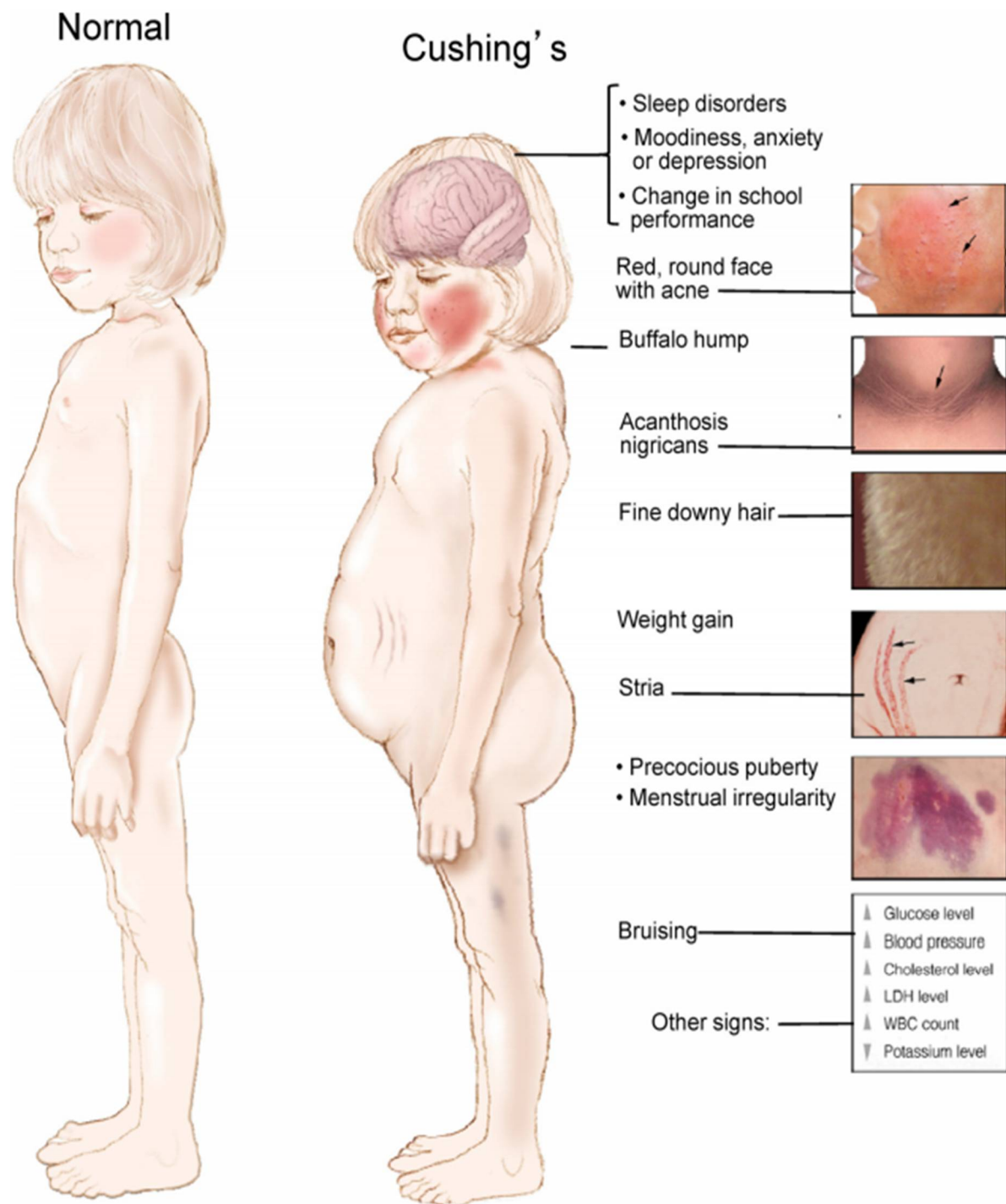


Figure 23 : Schéma récapitulatif des principaux caractéristiques cliniques chez les enfants atteints du syndrome de cushing [119].

2. Confirmation biologique

La première étape du diagnostic du syndrome de Cushing est la confirmation biochimique de l'hypercortisolisme suspecté cliniquement [154], [155]. Plusieurs bilans peuvent être utilisés à cette fin : le cortisol libre urinaire (CLU) de 24 heures, le cortisol salivaire, la cortisolémie de minuit, et le test de suppression à la dexaméthasone. Étant donné qu'aucun de ces tests n'a une précision diagnostique de 100 % et que chacun présente certaines limites, plusieurs tests sont généralement nécessaires pour confirmer l'hypercortisolisme [108], [121].

Avant de se lancer dans une évaluation biochimique pour confirmer le diagnostic du syndrome de Cushing, il est important d'exclure une cause iatrogène par la prise de glucocorticoïdes, car la forme exogène est plus fréquente que l'endogène [156]

2.1. Le cortisol libre urinaire (urines de 24h)

Considéré comme un excellent bilan de première intention pour la documentation du syndrome de Cushing [157]. Il permet la détermination de l'excrétion urinaire du cortisol libre (la fraction non liée qui est biologiquement active) sur 24 heures par méthode radio-immunologique [129], [157].

Chez l'enfant, le CLU doit toujours être corrigé en fonction de la surface corporelle ($\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{ h}$). La moyenne des valeurs du CLU sur 24 h sur deux ou trois jours consécutifs a fourni une meilleure précision qu'une mesure unique [154], [158]. Les valeurs normales se situent à $<70\ \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$ [159], [160] ou $<80\ \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$ [144] selon les différents auteurs.

Les principaux avantages sont le caractère non invasif et la possibilité de collecter les échantillons de 24 heures à domicile. Cependant, le prélèvement peut être difficile chez les enfants les plus jeunes [103], [121]. De plus, une augmentation physiologique de l'excrétion du CLU peut se produire chez les filles pendant la phase de péri-ménarche [161]. Des élévations faussement positives peuvent être provoquées

par des états de pseudo-cushing, notamment : l'activité physique, stress, anxiété, dépression, anorexie, obésité sévère, malnutrition, apport hydrique élevé et le mauvais contrôle du diabète [103], [108], [123]. À l'inverse, une collecte inadéquate des urines peut entraîner des taux de CLU faussement bas [103], [108], [162]. Et il est ininterprétable en cas d'insuffisance rénale [162]–[164].

La sensibilité de CLU analysée dans plusieurs grandes séries de patients pédiatriques présentant un syndrome de cushing du à diverses causes était inférieure à 90 % [92], [154], [158], cette investigation ne constitue donc pas à elle seule un outil de dépistage idéal.

Le syndrome de Cushing est peu probable en cas de niveaux normaux de CLU, sauf dans de rares cas de syndrome de Cushing cyclique [165]. Alors que des valeurs supérieures à trois ou quatre fois la limite supérieure de la normale permettent généralement de diagnostiquer un syndrome de Cushing [106], [162], [163].

Dans notre série, la confirmation biologique de l'hypercorticisme a été réalisée par dosage du CLU chez 3 de nos patients.

2.2. La cortisolémie de minuit

La cortisolémie matinale est peu informative du fait de larges chevauchements entre les valeurs normales et celles rencontrées dans le syndrome de Cushing. En revanche, du fait de la décroissance physiologique de la cortisolémie durant le nyctémère, la cortisolémie à minuit est très discriminative et constitue un excellent test diagnostique [166], [167].

Le dosage se fait par un prélèvement sanguin à l'aide d'un cathéter veineux qui doit être placé au moins deux heures avant le test ce qui nécessite une hospitalisation expliquant ainsi son utilisation limitée en pratique, malgré la sensibilité et la spécificité élevées qu'elles apportent pour le diagnostic du syndrome de cushing [108], [123].

Chez l'enfant endormi, le taux de cortisol sérique à minuit doit être <50 nmol / L ($<1,8$ µg / dl), bien que certains jeunes enfants puissent atteindre leur nadir de cortisol plus tôt que minuit [105], [114], [168].

Dans notre étude, le dosage plasmatique du cortisol a été réalisé chez 2 patients, montrant des taux élevés.

2.3. Dosage du cortisol salivaire

Le prélèvement nocturne de cortisol salivaire (au coucher ou à minuit) a récemment été proposé comme un moyen simple et précis de dépister l'hypercortisolisme chez les enfants. Des valeurs de cortisol salivaire >1 µg/dl au coucher et $>0,27$ µg/dl à minuit établissent le diagnostic de syndrome de Cushing dans presque tous les cas [169], [170].

La mesure nocturne du cortisol représente une méthode non invasive, facile et rentable. À ce jour, l'utilisation du cortisol salivaire chez les enfants n'a été évaluée que dans deux études comparant des patients pédiatriques atteints de la MC à des enfants en bonne santé [169] et à des témoins obèses [170], montrant une sensibilité (93-100 %) et une spécificité (95-100 %) élevées de ce test.

Le dosage du cortisol salivaire n'a été réalisé que chez un patient de notre série.

2.4. Test de freinage (Test de suppression à la dexaméthasone (DST))

Le diagnostic d'hypercortisolisme peut être posé sur la base de l'échec de la suppression du cortisol sérique à $<1,8$ µg/dl (<50 nmol/l) lors d'un test de suppression à la dexaméthasone appelé : test de freinage. Ce test n'a pas été évalué de manière extensive chez l'enfant et il est réalisé essentiellement par deux techniques[121], [123]:

- **Le freinage « minute »** (« overnight » des Anglo-Saxons) : consiste en l'administration de 25 µg/kg à 23 heures/minuit (dose maximale de 1 mg) avec prélèvement pour le cortisol sérique à 9 heures [171], [172].

• **Le freinage « faible »** de Liddle (appelé freinage « standard » dans l'Hexagone) : réalisé selon le schéma posologique des adultes (sauf si l'enfant pèse < 40 kg) : c'est-à-dire 0,5 mg de dexaméthasone toutes les 6 h soit un total de 2mg/j (à 09h00, 15h00, 21h00 et 03h00) pendant 48 h. Si l'enfant pèse < 40 kg, la dose est de 30 µg/kg par dose, max : 0,5 mg/dose [133], [146], [173]–[175]. Des valeurs de cortisol sérique < 1,8 µg/dL (mesurées après 48 h) excluent le SC avec une sensibilité de 97 à 100 % [154], [176].

Dans notre série, le test de freinage minute n'a été réalisé que chez un seul patient ayant une maladie de Cushing et s'est révélé négatif.

III. Diagnostic étiologique

A. Bilan hormonal à visée étiologique :

1. Explorations non invasives

1.1. Exploration statique

1.1.1. Le dosage de l'ACTH plasmatique

Une fois le diagnostic du syndrome de Cushing établi, il faut en déterminer la cause. Le dosage matinal de l'ACTH plasmatique en est la première étape de cet enquête étiologique visant à différencier les formes de SC dépendantes de l'ACTH de celles indépendantes de l'ACTH [106], [107], [176].

Un dosage immunoradiométrique est préférable à un dosage radio-immunologique, car il permet de mieux distinguer les taux d'ACTH faibles ou supprimés [177]. Pour éviter des résultats faussement faibles, les taux d'ACTH doivent être mesurés à plusieurs reprises, et les échantillons doivent être recueillis dans des tubes d'acide éthylènediamine-tétraacétique (EDTA) pré-réfrigérés, transportés dans un bain de glace et traités immédiatement [106].

Trois cas de figure se présentent :

- **ACTH faible ou indétectable** (< 5 ng/L) : signe l'ACTH indépendance ou hypercortisolisme est d'origine surrénalienne [176], [178]

- **ACTH normale voire élevée** (valeur normale : 10-50 ng/L) signe l'ACTH dépendance (maladie de Cushing ou sécrétion ectopique d'ACTH) [105], [154], [179].

La plus grande série utilisant l'ACTH matinale pour différencier les patients atteints de SC dépendant ou indépendant de l'ACTH a montré qu'un seuil de 29 pg/ml (6 pmol/L) avait une sensibilité de 70% et une spécificité de 100%, c'est-à-dire des taux d'hormone adrénocorticotrope supérieurs à 29 ng/l indiquent un SC ACTH dépendant avec une sensibilité (70 %) et une spécificité (100 %) selon l'étude de Batista et al [154]. En plus, l'ampleur de l'élévation de l'ACTH plasmatique peut avoir

une valeur diagnostique étiologique puisque les patients atteints du syndrome de l'ACTH ectopique ont souvent des niveaux d'ACTH plasmatique plus élevés que ceux atteints de la maladie de Cushing [146], [180], [181].

- Dans les rares cas où le taux d'ACTH est équivoque, c'est-à-dire à la fois trop bas pour orienter vers une origine hypophysaire ou tumorale, ou trop haut pour orienter vers une origine surrénalienne (compris généralement entre 5 et 15-20 pg/mL) il est recommandé de pratiquer un test de stimulation de l'ACTH par le CRH [164], [178].

Dans notre série, le dosage de l'ACTH plasmatique a été réalisé chez un seul patient montrant une valeur de 45.7ng/L ; l'IRM hypophysaire était en faveur d'un microadénome antéhypophysaire et le diagnostic du maladie de cushing a été confirmé.

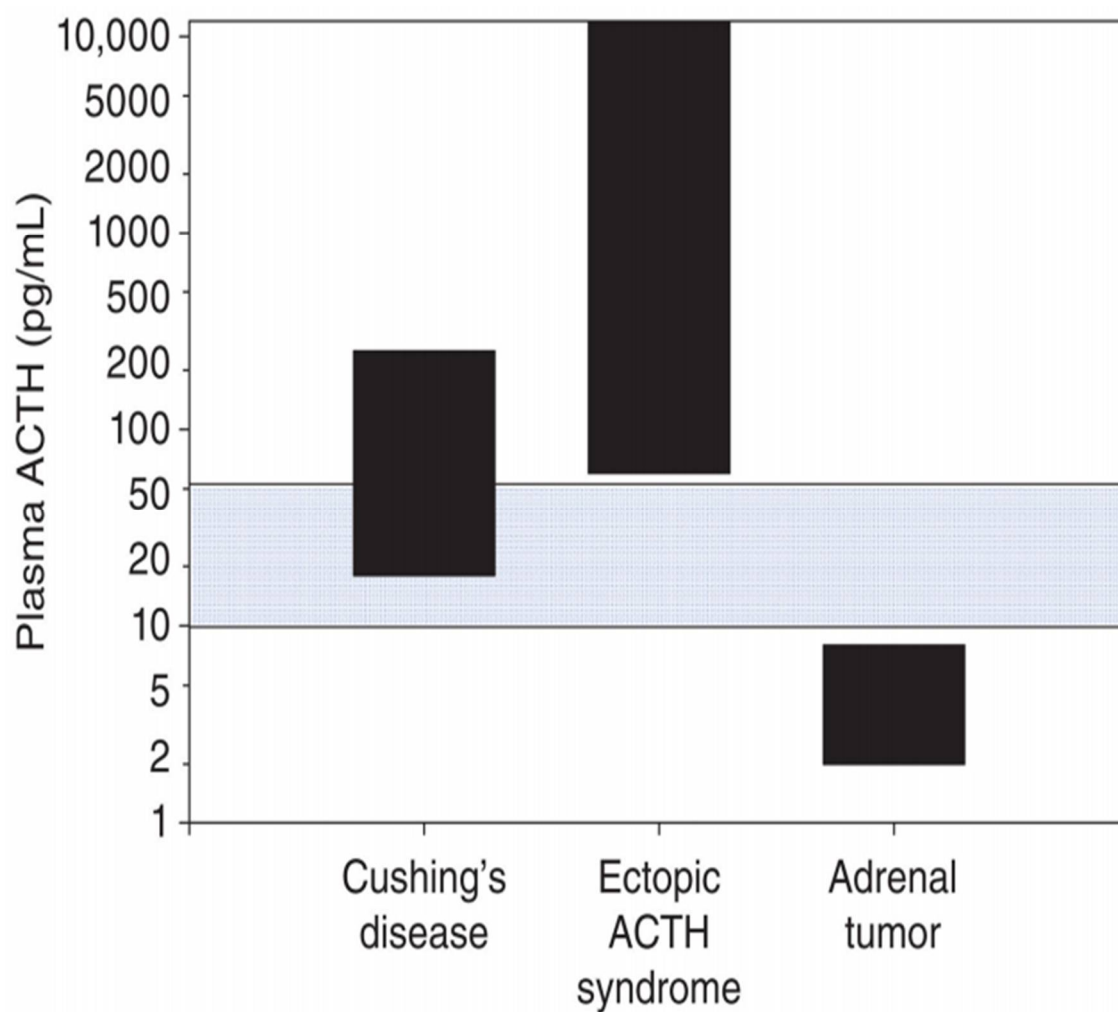


Figure 24 : Concentrations plasmatiques d'ACTH chez des patients présentant un syndrome de Cushing dépendant de l'ACTH (maladie de Cushing et ACTH ectopique) et un syndrome de Cushing indépendant de l'ACTH (tumeur surrénalienne) : Notez que l'ACTH plasmatique est souvent dans la fourchette de référence (en bleu) dans la maladie de Cushing et que, en moyenne, les patients atteints d'ACTH ectopique ont une ACTH plasmatique très élevée [46].

1.2. Epreuves dynamiques

1.2.1. Le test de freinage fort

Le but de ce test est de rechercher la dépendance hypophysaire de l'hypercorticisme ; c'est une procédure établie pour différencier la maladie de Cushing de la sécrétion ectopique d'ACTH et des causes surrénaliennes du SC [108], [182].

Il consiste, chez les patients pédiatriques, à administrer 80 à 120 µg/kg (dose maximale de 8 mg) de dexaméthasone en une seule dose à 23h00 ou en 4 doses divisées, chacune de 2 mg, pendant 48 heures [154], [171], [173]–[175], [179], [181], [183]–[185] avec dosage du CLU ou du cortisol plasmatique le deuxième jour de la prise de la dexaméthasone [123].

Les critères admis en faveur d'une maladie de Cushing sont un freinage du cortisol plasmatique supérieur à 50% (bien qu'une étude a montré qu'une suppression de 20 % du cortisol par rapport à la ligne de base avait une sensibilité et une spécificité de 97,5 % et 100 %,) et/ou du cortisol libre urinaire supérieur à 90% [103], [154], [186], [187].

Un certain nombre de précautions doivent être prises en considération pour l'interprétation de ce test :

- Environ 85 % des patients atteints de MC présenteront une suppression des valeurs sériques de cortisol, de CLU et de 17-hydroxystéroïde alors que 10 à 20% des maladies de Cushing ne «freinent» pas [103].
- moins de 10 % des patients présentant une sécrétion ectopique d'ACTH présenteront une suppression [103], [123].
- L'hypercorticisme des tumeurs carcinoïdes bien différenciées est freinable dans 20 à 40% des cas [188]–[190].
- Chez les enfants, le test de freinage fort peut induire des effets indésirables, tels qu'une hypertension ou une hyperglycémie transitoires [191].

Dans notre série, le test de freinage fort à la dexaméthasone a été réalisé chez un seul patient, il s'est révélé positif. L'imagerie a montré un microadénome hypophysaire.

1.2.2. Le test de stimulation à la CRH

Ce test permet de différencier la maladie de Cushing des sécrétions ectopiques d'ACTH étant donné qu'il a une valeur diagnostique égale ou même supérieure à celle du freinage fort pour différencier les deux diagnostics [192]–[194]. Il se base sur le fait que seules les cellules corticotropes sont stimulables, mais non les cellules tumorales ectopiques. Donc, dans la MC, l'adénome hypophysaire sécréteur d'ACTH donnerait une réponse exagérée à la CRH entraînant une réponse élevée en cortisol [163], [195].

Au cours de ce test, 1 µg de CRH/kg de poids corporel (dose maximale : 100 µg) est injecté par voie intra veineuse. Le sang est prélevé pour le dosage de l'ACTH et du cortisol 5 min avant et à 0, 15, 30, et 45 min après l'administration de CRH [122], [123]. Le critère de diagnostic de la MC est une augmentation moyenne de 20% par rapport à la ligne de base pour les valeurs de cortisol à 30 et 45 min, et une augmentation des concentrations moyennes d'ACTH d'au moins 35% par rapport à la valeur basale à 15 et 30 min après l'administration de CRH [103], [154], [172], [196]–[198].

Il est intéressant de noter que la population pédiatrique a présenté une réponse en cortisol plus exubérante que celle des adultes, ce qui renforce l'utilité du test CRH pour différencier la MC de sécrétion ectopique d'ACTH chez les enfants [196], [199].

Environ 85 % des patients atteints de la maladie de Cushing répondent au test à la CRH par une augmentation des taux plasmatiques d'ACTH et de cortisol, alors que plus de 95 % des patients présentant une production ectopique d'ACTH n'y répondent pas [103], [113], [192].

Le pouvoir diagnostique du test de freinage fort et du test à la CRH est renforcé lorsque les deux tests sont utilisés. Des résultats négatifs des deux tests excluent le diagnostic de la maladie de Cushing avec une précision diagnostique de plus de 98 % [103], [200].

Dans notre série, ce test n'a pas été réalisé.

1.2.3. Test à la métopirone (métyrapone)

La métopirone inhibe la 11-b-hydroxylase (enzyme responsable de la conversion du 11-désoxycortisol en cortisol) entraînant une diminution de la production de cortisol et une levée du rétrocontrôle négatif qu'il exerce, et stimule en retour la sécrétion d'ACTH permettant d'explorer la réserve hypophysaire. La métopirone est administrée à la dose de 15 mg/kg, avec une dose minimum de 250 mg toutes les 4 heures pendant 24 heures. Une réponse « explosive » de l'axe corticotrope est attendue dans la maladie de Cushing contrairement aux sécrétions ectopiques d'ACTH du fait de l'insensibilité attendue de ces tumeurs au rétrocontrôle des corticoïdes[164], [201].

C'est un test relativement simple mais pas aussi fiable que le test de suppression à la dexaméthasone. Il devient rapidement obsolète mais reste une option dans les cas où tous les autres tests mentionnés n'ont pas permis de poser un diagnostic. 80% des patients atteints de la maladie de Cushing ont des réponses normales ou accrues à la métyrapone (>5% au jour 2 ou 3 du test), alors que la plupart des patients atteints du syndrome d'ACTH ectopique ne répondent pas de cette manière [202].

Dans notre contexte, ce test n'a été réalisé chez aucun patient de notre série.

1.2.4. Test à la desmopressine

Utilisé chez des patients ayant un accès veineux extrêmement difficile. Une élévation franche de l'ACTH et du cortisol plasmatique est observée chez les patients présentant une maladie de Cushing du fait d'une expression accrue des récepteurs V3 dans les adénomes corticotropes[199].

Hypercorticisme	Syndrome de cushing ACTH dépendant		Syndrome de cushing ACTH indépendant
	Maladie de cushing	Sécrétion ectopique d'ACTH	
ACTH plasmatique	Normale ou élevée	Généralement très élevée	Faible ou indétectable
Test de freinage fort à la dexaméthasone	+	-	-
Test au CRH	+	-	-
Stimulation à la métopirone	+	-	-
Test à la despopressine	+	-	-

Tableau 4 : Tableau récapitulatif de résultats des tests hormonaux à visée étiologique

2. Explorations invasives

2.1. Le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs (CSPI)

Le cathétérisme bilatéral simultané du sinus pétreux inférieur permet de distinguer la MC du syndrome d'ACTH ectopique et aide à localiser le microadénome dans l'hypophyse [123]. Si le test est réalisé dans un centre expérimenté, la distinction entre la MC et le syndrome d'ACTH ectopique est proche de 100% [103]. Storr et al, dans leur analyse de 41 enfants atteints de MC, ont rapporté que le taux de guérison chez les patients ayant subi le CSPI en préopératoire était plus élevé (73%, 24/33) que chez ceux qui n'avaient pas subi la procédure [173].

Le CSPI préopératoire avec stimulation de la CRH (1 µg/kg, max 100 µg) a été suggéré chez les patients pédiatriques en cas d'IRM hypophysaire négative avec hypercortisolisme confirmé dépendant de l'ACTH [203]. Le BIPSS n'est généralement

pas nécessaire pour confirmer une tumeur hypophysaire chez les patients ayant une IRM positive et des caractéristiques biochimiques de MC, car l'incidence des incidentalomes chez les enfants est minime [204], [205]. La sécrétion ectopique d'ACTH chez les enfants est également extrêmement rare, de sorte que le but premier du CSPI est de fournir la localisation du microadénome en démontrant la latéralisation de la sécrétion d'ACTH [105], [121].

Il s'agit d'une technique hautement spécialisée qui doit être réalisée par des neuroradiologues interventionnels expérimentés avec une équipe d'opérateurs formés [156], [206]. Dans la majorité des cas, l'anesthésie générale (AG) n'est pas envisagée ; cependant, chez les plus jeunes enfants, l'AG peut être nécessaire [156], [179]. Dans l'étude de Dias et al. les enfants qui ont subi l'AG étaient âgés de 5,6 et 6,6 ans, et le CSPI, malgré la sédation, a donné des résultats valides [179].

Le test est réalisé par un prélèvement sanguin dans chaque sinus pétreux inférieur pour mesurer la concentration d'ACTH simultanément à un prélèvement veineux périphérique. Le prélèvement est effectué par des cathéters insérés dans la veine fémorale et avancés jusqu'aux sinus pétreux sous guidage fluoroscopique. L'ACTH est mesurée au départ et à 3, 5 et 10 min après l'administration de CRH (1 µg/kg, max 100 µg) [103], [123]. Comme il a été démontré que chaque patient pouvait avoir dans un sinus pétreux (gauche ou droit) un pourcentage beaucoup plus élevé d'ACTH totale [207], des échantillons de sang doivent être prélevés dans les deux sinus pétreux inférieurs pour éviter de poser un diagnostic erroné de sécrétion ectopique d'ACTH [208].

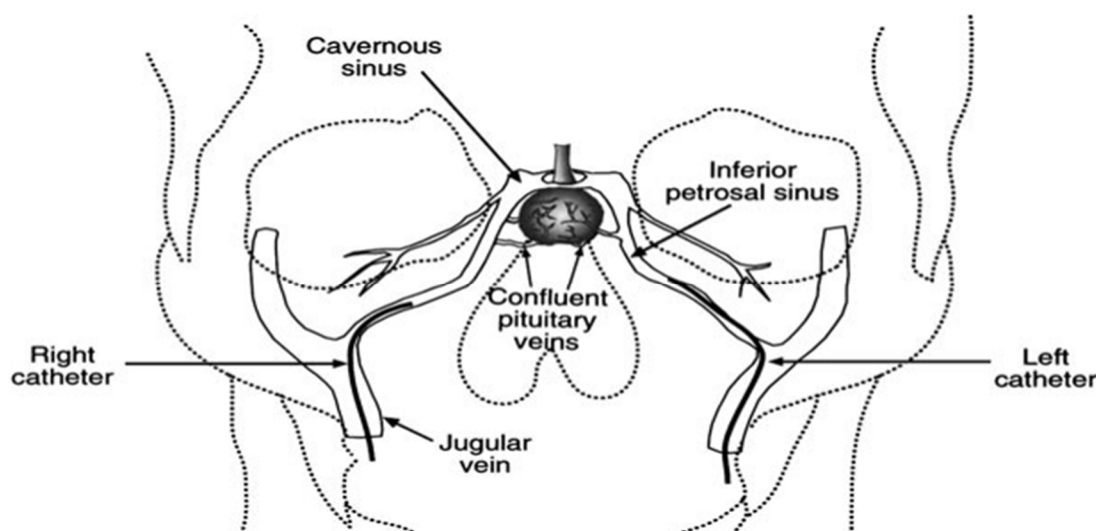


Figure 25 : Anatomie du drainage veineux de l'hypophyse par les sinus veineux pétreux inférieurs [131].

L'interprétation du test consiste à calculer le rapport entre la concentration d'ACTH dans le sinus (central) et l'échantillon périphérique [103]. Les patients atteints de MC présentent un gradient maximal central-périphérique ≥ 2 au départ ou un gradient central-périphérique ≥ 3 à tout moment après stimulation par CRH, alors qu'aucun gradient entre l'échantillon sinusal et périphérique n'est observé dans la sécrétion ectopique d'ACTH [103]. La latéralisation de la sécrétion d'ACTH est définie comme un gradient d'ACTH sinusal interpétrosal (IPSG) de $> 1,4$. L'IPSG est calculé en divisant la valeur d'ACTH la plus élevée du sinus pétreux inférieur (droite ou gauche) par la valeur au même moment dans le sinus controlatéral. Un IPSG $< 1,4$ suggère une lésion de la ligne médiane [209].

L'utilisation du CSPI pour la localisation d'un microadénome hypophysaire du côté droit ou gauche de l'hypophyse est controversée [209]. La précision des résultats de latéralisation après stimulation par CRH dans une grande méta-analyse était de 78% [162]. Les données publiées sur les résultats chez les enfants sont limitées. Les

données disponibles montrent que le CSPI a été utilisé pour prédire le côté du microadénome avec des résultats variables. Batista et al. ont récemment rapporté dans leur grande analyse de 94 enfants que la localisation d'un microadénome par le CSPI correspondait à la localisation chirurgicale dans seulement 58% des cas [203]. Après avoir exclu 22 lésions qui étaient soit centralisées, soit bilatérales, le pourcentage de latéralisation prédictive est passé à 70 % [203]. Contrairement à ce résultat, quatre autres analyses portant sur des groupes plus petits [117], [156], [179], [210] : 41, 27, 11 et 17 enfants, ont montré que le prélèvement d'ACTH donne une meilleure prédiction du site du microadénome que l'imagerie par résonance magnétique de l'hypophyse. La première [156] a montré que le CSPI a correctement prédit la position de la tumeur dans tous les cas (4) ; dans la deuxième [117] et la troisième [210] recherche, il y avait une concordance entre le résultat du CSPI et la position du microadénome lors de la chirurgie chez, respectivement, 81% (17/21) et 91% (10/11) des patients. La dernière étude a rapporté que chez 91% des patients, le CSPI a montré la position correcte de l'adénome hypophysaire [179].

La précision du test peut être limitée par certains facteurs :

- La durée de l'hypercortisolémie (la suppression des corticotropes normaux par une hypercortisolémie de longue durée confirme que toute ACTH mesurée est sécrétée par un tissu tumoral [hypophysaire ou ectopique]) [206] ;
- Différentes variantes anatomiques (lorsque le drainage veineux de l'hypophyse ne suit pas l'anatomie normale attendue, les résultats sont inexacts) [103], [123]
- Une tumeur ectopique productrice de CRH [103], [123].

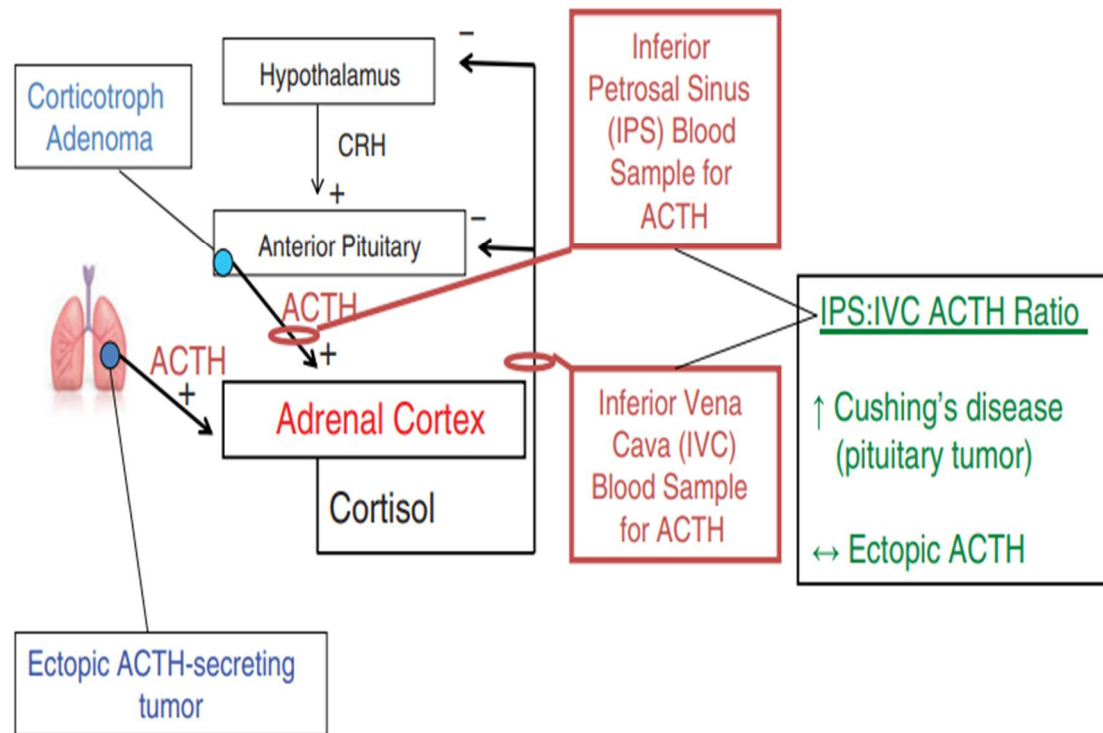


Figure 26 : CSPI pour différencier la MC et la sécrétion ectopique d'ACTH :

Si l'hypophyse est la source de l'excès d'ACTH, il y aura un gradient accru de concentration d'ACTH dans le sinus pétreux inférieur par rapport à l'échantillon périphérique de référence (généralement la veine cave inférieure (VCI)). Si l'ACTH provient d'une source non hypophysaire, la concentration d'ACTH dans le sinus ne sera pas significativement augmentée car l'excès de cortisol a supprimé la sécrétion de CRH ainsi que la sécrétion d'ACTH de l'hypophyse antérieure, par ailleurs non malade[9].

2.2. Le cathétérisme du sinus caverneux (CSC)

Le CSC a été proposé comme alternative du CSPI pour améliorer la précision diagnostique dans le diagnostic différentiel entre la MC et la sécrétion ectopique d'ACTH, ainsi la localisation des adénomes hypophysaires. Le CSC est une technique invasive, qui nécessite une anesthésie générale et une héparinisation. À ce jour, une seule petite étude a rapporté le CSC chez des patients pédiatriques, montrant une sensibilité de 100 % [211].

B. Investigations radiologiques

Il faut signaler, avant tout, que l'interprétation optimale des examens d'imagerie ne peut se concevoir en dehors d'une bonne intégration de l'ensemble des données cliniques et biologiques.

Le bilan radiologique à demander dépend de l'orientation diagnostique et de l'étiologie suspectée

1. Maladie de cushing

Elle résulte d'une sécrétion hypophysaire excessive et inappropriée d'ACTH, Il s'agit dans la majorité des cas d'un microadénome corticotrope sécrétant. Un bilan hormonal fait dans ce sens sera exigé afin de séparer la maladie de Cushing des autres causes d'hypercorticisme endogène [121].

1.1. La radiographie de la selle turcique :

Elle devrait être abandonnée compte tenu de la petite taille des adénomes corticotrope qui n'entraînent aucune déformation osseuse. En fait, plus de 95 % des tumeurs hypophysaires sécrétant de l'ACTH sont des microadénomes et par conséquent les radiographies de la selle turcique sont normales chez la majorité des patients (figure 12). Moins de 5 % d'entre eux ont une tumeur suffisamment importante (macroadénome) pour provoquer des modifications de la selle turcique, notamment un élargissement de la selle ou une érosion du plancher [113], [212].

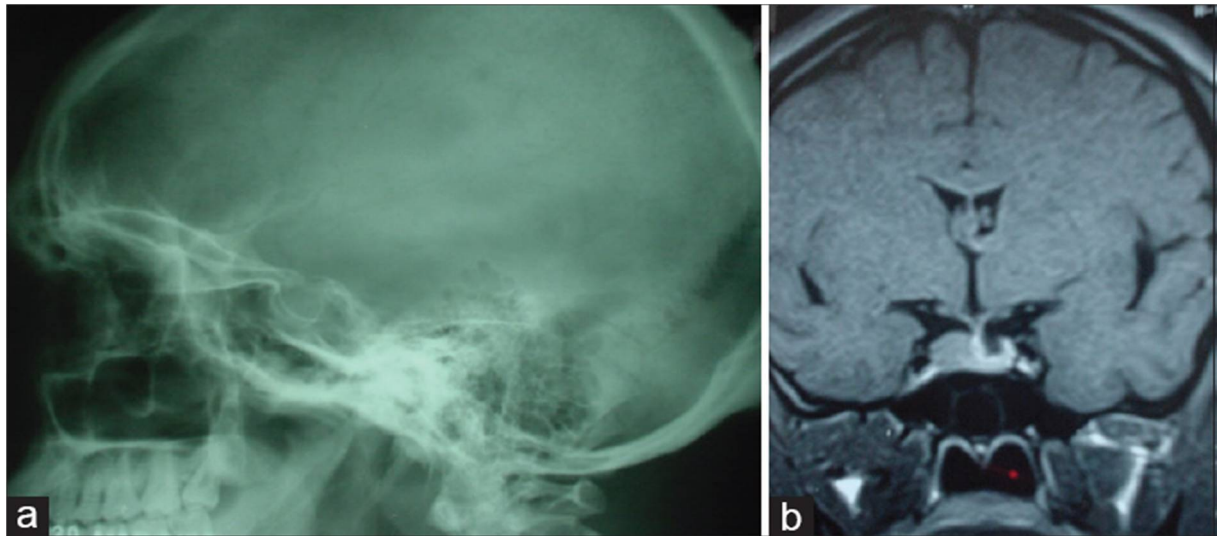


Figure 27 : (a) radiographie latérale de la selle turcique montrant une selle de taille normale ; et (b) IRM coronale pondérée en T1 avec contraste montrant un microadénome confiné à un lobe unilatéral de l'hypophyse [122].

1.2. La tomodensitométrie (TDM)

Actuellement, la place de la TDM dans l'exploration des adénomes corticotropes est réduite, elle ne sera réalisée que dans certaines situations, quand l'IRM est contre-indiquée ou non disponible. Moins de 30% des adénomes peuvent être vus par la TDM [213], [214].

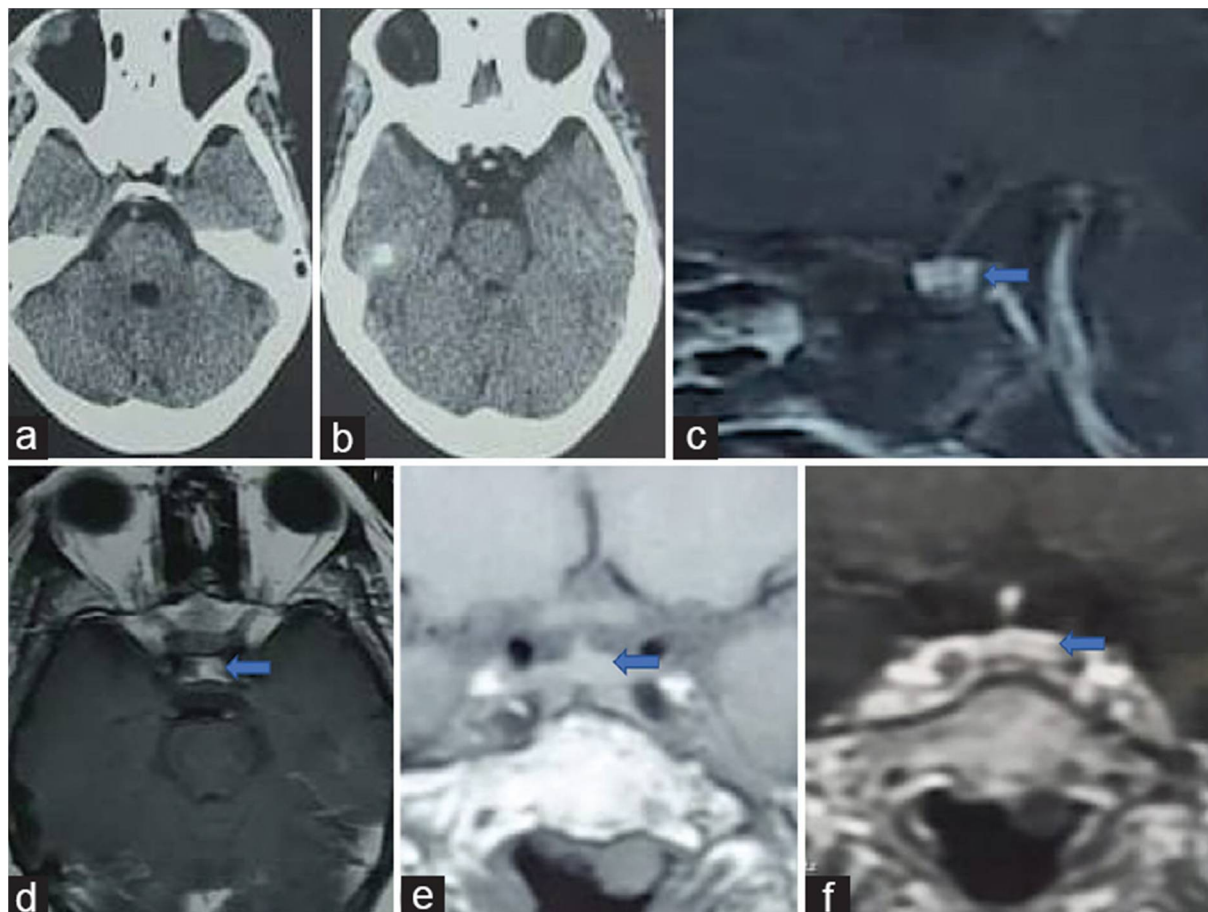


Figure 28 : imageries hypophysaires réalisées chez un enfant atteint de maladie de cushing.

(a et b) les tomodensitométries axiales ne montrent pas d'élargissement de la selle turcique ni de masse à l'intérieur de celle-ci ; (c) l'IRM sagittale avec contraste ; et (d) l'IRM axiale avec contraste montre un microadénome sellaire ; (e) Image coronale T1 sans contraste ; et (f) Image coronale pondérée T1 avec contraste montrant l'adénome occupant un lobe unilatéral avec une élévation du bord supérieur du lobe hypophysaire de ce côté et le pédoncule étant poussé vers le côté opposé [122]

1.3. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) hypophysaire

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est considérée comme la méthode d'imagerie de choix pour détecter les adénomes sécrétant de l'ACTH et qui a remplacé les autres techniques radiologiques utilisées pour la visualisation de l'hypophyse[121],

[215]. Elle ne doit être réalisée qu'après confirmation biochimique de l'ACTH dépendance de syndrome de cushing [216].

La MC chez la population pédiatrique est principalement causée par des microadénomes corticotropes, généralement d'un diamètre inférieur à 6 mm [121], [183]. Il est donc impératif que l'IRM hypophysaire soit réalisée avec des coupes fines (1-2 mm) et à haute résolution dans des centres spécialisés [108], [121]. L'examen comporte la réalisation des coupes coronales pondérées T1 et T2, complétées par des coupes coronales T1 avec injection de gadolinium, les plans sagittal et axial peuvent être réalisés surtout si on suspecte un macroadénome hypophysaire où les coupes sagittales deviennent indispensables pour bien évaluer l'extension et les rapports de la tumeur [122], [217]. Le choix des séquences utilisées est variable mais la plupart des équipes ont recours à des séquences en écho de spin [164], [218]. L'imagerie dynamique en IRM peut être intéressante lorsque les séquences T1 et T2 ne sont pas décisives ; les acquisitions sont réalisées rapidement après l'injection d'un bolus de gadolinium afin de capter les différentes phases d'imprégnation de l'hypophyse et du sinus caverneux par le produit de contraste. Le plan coronal est choisi pour l'exploration des microadénomes hypophysaires alors que le plan sagittal est adapté à l'étude du lobe postérieur et de la tige pituitaire [122], [185], [218]. L'acquisition volumique pondérée en T1 (fast spoiled grass [SPGR]) est une technique d'IRM plus récente et semble supérieure à l'IRM conventionnelle et à l'IRM dynamique à écho de spin avec contraste chez les patients pédiatriques atteints de la MC pour détecter les petits adénomes [219].

La sémiologie radiologique des adénomes corticotropes n'est pas différente des autres variétés d'adénomes hypophysaires : En séquences pondérées T1, les microadénomes corticotropes apparaissent généralement comme une lésion en hyposignal par rapport à l'hypophyse saine, l'utilisation du gadolinium augmente la sensibilité de l'IRM pour leur visualisation du fait d'une prise de contraste retardée par

rapport à l'hypophyse saine adjacente [121], [123], [156]. En séquence T2, l'adénome corticotrope se présente classiquement en hypersignal [220], cette séquence également offre une identification supplémentaire des composants kystiques [156].

Le détection des adénomes hypophysaires ,sur la base des séries les plus importantes et les plus récentes de patients pédiatriques atteints de la maladie de Cushing (avec plus de 20 enfants décrits dans chacune d'entre elles), l'IRM a correctement identifié un adénome hypophysaire chez seulement 16 à 71 % des patients [173], [174], [183], [219], [221]. Ce taux de visualisation relativement faible chez les enfants pourrait s'expliquer par la résolution spatiale limitée de l'IRM, c'est-à-dire que les petites lésions dans une petite hypophyse sont moins visibles [156].

Une comparaison des résultats de l'IRM chez les patients pédiatriques (n = 39) par rapport aux adultes (n = 66) atteints de la maladie de Cushing a été réalisée par Storr et al. L'IRM hypophysaire a mis en évidence moins de macroadénomes chez les patients pédiatriques (2 %) que chez les patients adultes (15 %). Les apparences étaient cohérentes avec un microadénome chez 55 % des patients pédiatriques contre 76 % des patients adultes. Le pourcentage de concordance de la position du microadénome par l'imagerie par rapport aux résultats du chirurgie trans-sphénoïdale était également plus faible chez les enfants (34 %) par rapport aux adultes (57 %) [121], [173]. Par conséquent, une IRM positive soutient le diagnostic de MC, mais la négativité de l'imagerie hypophysaire n'exclut pas le diagnostic ; dans la procédure standard, en l'absence de lésion hypophysaire à l'examen IRM, il est recommandé de réaliser un cathétérisme bilatéral des sinus pétreux inférieurs [121], [172].

*Dans notre série, l'IRM hypophysaire avec injection de Gadolinium a été réalisée chez un seul patient, objectivant un microadénome antéhypophysaire paramédiane gauche mesurant actuellement 5.6*7.3 mm de grands axes en coupe coronale.*

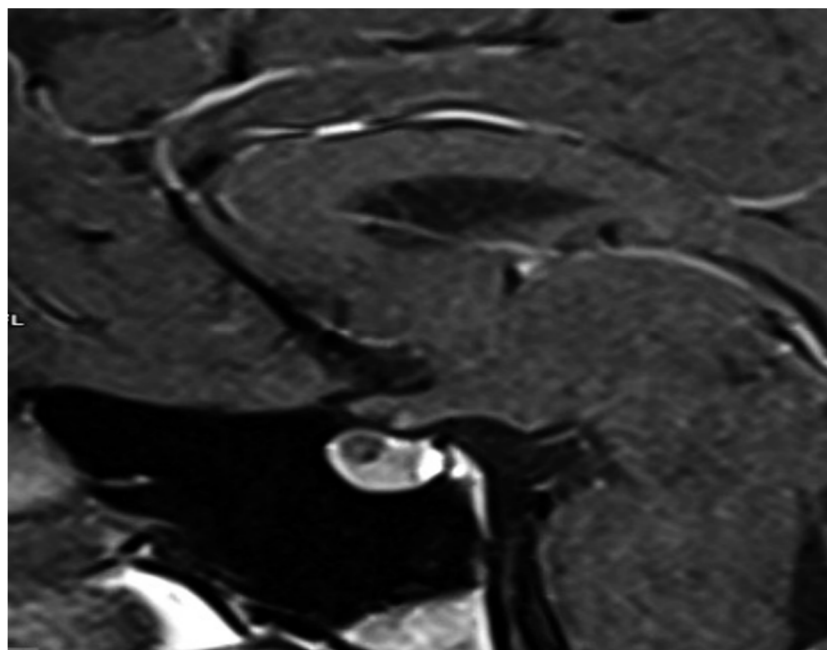


Figure 29 : IRM montrant un adénome hypophysaire. Plan sagittal. Image pondérée en T1 SE après injection de contraste[123].

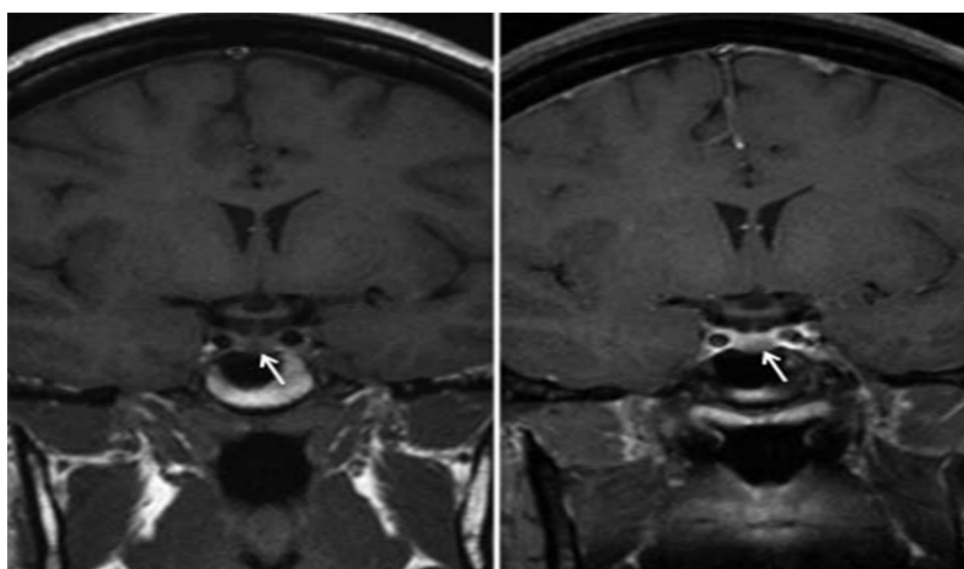


Figure 30 : Adénome corticotrope hypophysaire gauche chez un garçon de 8,8 ans atteint de maladie de Cushing. Image IRM coronale pondérée en T1 avant gadolinium (gauche) et après gadolinium (droite). Les flèches blanches indiquent l'adénome corticotrope, qui se rehausse généralement moins que l'hypophyse de fond après l'administration du contraste [156].

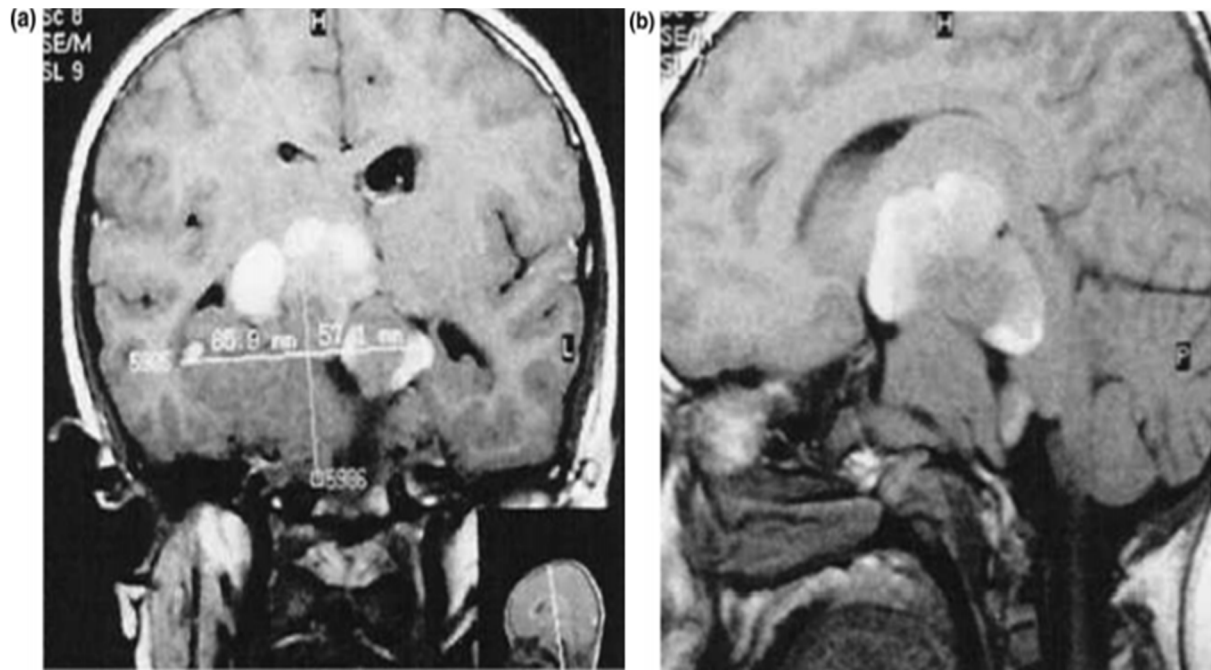


Figure 31 : IRM en coupe : coronale (a) ; sagittale (b) pondérée en T1, montrant un adénome hypophysaire géant chez un garçon de 16 ans [205].

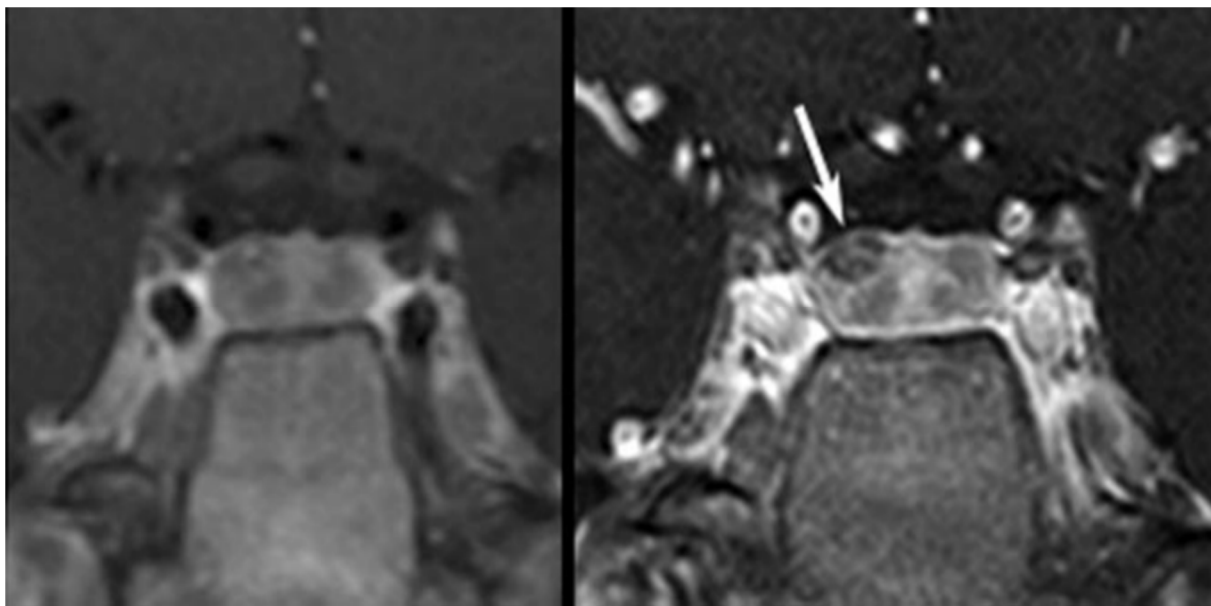


Figure 32 : IRM hypophysaire obtenue après contraste avec les techniques standard d'écho de spin (à gauche) et SPGR (à droite). Notez le microadénome sur le côté droit de la glande, au sommet du lobe antérieur, visible avec le SPGR, mais pas avec l'écho de spin [183].

2. Le syndrome de Cushing ACTH indépendant d'origine surrénalienne:

Lorsque l'ACTH-indépendance du syndrome de Cushing a été affirmée biologiquement, on a recours à l'imagerie pour déterminer l'existence de lésions surrénaliennes uni- ou bilatérales [105].

2.1. Echographie abdominale

Examen anodin, opérateur dépendant, actuellement d'orientation ou de débrouillage plus que de diagnostic en vue du développement des autres moyens d'imagerie[222]. C'est un examen important pour l'exploration de la région surrénalienne mais sa place est réduite en tant qu'examen de référence dans le syndrome de Cushing et dans l'exploration radiologique des tumeurs surrénaliennes, car elle ne permet pas de dépister de manière fiable des lésions plus petites [222]–[224].

A l'échographie, l'adénome se présente le plus fréquemment comme une masse ronde, homogène, hypoéchogène et bien limitée, de taille généralement < à 3cm, avec une hypovascularisation à l'examen Doppler couleur [224], [225]. Le corticosurréalome se présente sous la forme d'une masse volumineuse, généralement supérieure à 6 cm, les petites lésions peuvent présenter une échostructure homogène, tandis que les lésions plus grandes ont tendance à être plus hétérogènes par remaniements nécrotiques ou hémorragiques, des foyers échogènes intra-lésionnels dus à des calcifications peuvent également être observés, au Doppler couleur, cette lésion apparaît comme une masse hypervasculaire [224]–[226]. Dans des rares cas, le syndrome de cushing ACTH indépendant peut être dû à une hyperplasie surrénalienne qui peut être macronodulaire (ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH) présente par une hypertrophie massive des deux glandes surrénales), ou micronodulaire (Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) qui est plus difficile à diagnostiquer radiologiquement, car il est généralement associé à des glandes surrénales de taille normale, malgré la présence histologique d'une hyperplasie [103], [217].

Cet examen a été réalisé chez 2 de nos patients, dans le cadre du diagnostic devant la suspicion d'une cause surrénalienne du syndrome de cushing :

- *Patiente 2 : objective la présence au niveau de la loge surrénalienne Gauche d'une masse ovale bien limitée d'échostructure hypoéchogène homogène refoulant le rein en bas et mesurant 45x34mm.*
- *Patiente 3 : Processus tumoral surrénalien droit bien limitée de 30,3 *33,4 mm, tissulaire hétérogène avec fines calcifications.*

2.2. La TDM abdominale

Elle représente l'examen clé dans l'exploration morphologique des surrénales [223], [226]. . L'examen doit se faire en coupes fines (1-5mm), avant et après injection de produit de contraste, permettant ainsi d'obtenir un maximum de détails et d'apprécier la densité spontanée et injectée de la masse, et d'étudier la cinétique d'apparition et de disparition (« wash-out ») du produit de contraste [227], [228]. La réalisation de séquences tardives permettra d'éviter le problème posé par les adénomes pauvres en graisse (29% des cas selon la méta-analyse de BOLAND [96]) [229].

Au scanner non rehaussé, les adénomes sont généralement des lésions rondes ou ovales bien délimitées, homogènes, leur densité spontanée est faible (inférieures à 10 unités Hounsfield [HU]), en raison d'une teneur élevée en graisse [230], [231]. Le rehaussement de la densité après injection de produit de contraste est modéré et il existe un « wash-out » rapide de celui-ci [227]. 15 à 30% des adénomes surrénaliens sont pauvres en lipides et ont une densité supérieure à 10HU sur des images TDM sans injection, ce qui confirme l'importance d'injection de produit de contraste pour l'étude du « wash out » [224].

En matière de corticossurrénalome, la TDM révèle une masse classiquement volumineuse, de grand axe supérieur à 6cm (même si des carcinomes de plus petite taille (entre 3 et 6 cm) ont été décrits [232]), de densité spontanée >10 UH, habituellement hétérogène dû à la présence en intratumoral de zones hémorragiques, de nécroses ou de calcifications, ces dernières sont retrouvées dans près de 30% des cas [233], [234]. La prise de contraste est intense, plus importante en périphérie sous forme d'une fine couronne, et son élimination est retardée [227]. Dans ce contexte, la TDM injectée constitue également un excellent examen pour apprécier l'extension loco-régionale et à distance, permettant une stadification précise, en mettant en évidence les métastases ganglionnaires para-aortiques, hépatiques, pulmonaire, et osseuses ; et également un éventuel envahissement de la veine cave inférieure, rapportée dans 9 à 19% des cas [233], [235].

En cas de PPNAD, les glandes surrénales peuvent être modérément augmentées de volume ou même de taille normale ; contrairement à AIMAH où les surrénales sont massivement agrandies et ont généralement un contour nodulaire déformé, les nodules vont généralement de 0,1 à 5,5 cm et apparaissent hypodenses au scanner en raison d'une matrice riche en lipides [227].

Dans notre étude ; pour confirmer la cause surrénalienne du syndrome de cushing, 2 patients ont bénéficié d'une TDM abdominale, objectivant :

- *Chez la patiente 2 : Masse surrénalienne gauche bien encapsulée sans signe d'extension locorégionale*
- *Et chez la patiente 3 : Masse surrénalienne à droite de 31 mm, bien limitée, en contact avec la VCI, le foie, se rehausse après injection du PC.*

Le caractère bénin chez la patiente 2 et malin chez la patiente 3 a été confirmé à l'examen anatomopathologique.

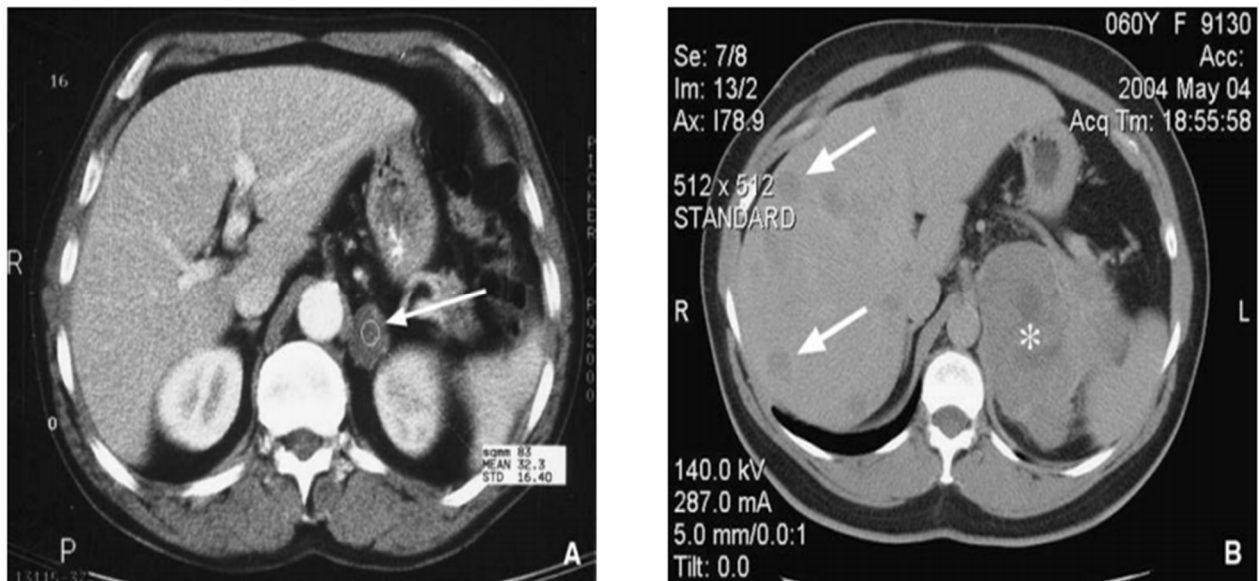


Figure 33 : A. TDM surrénalienne montrant un adénome corticosurrénalien gauche, homogène, bien limité, et hypodense après injection de produit de contraste (flèche) B. scanner montrant un carcinome primitif aux dépens de la surrénale gauche, sous forme d'une volumineuse lésion hétérogène, mal limitées, au contours imprécises (étoile) et associée à des lésions hépatiques métastatiques (flèches)[164]

2.3. Imagerie par résonnance magnétique (IRM)

Le plus souvent, l'IRM apporte peu de renseignements supplémentaires, et n'est donc pas indispensable en cas de syndrome de Cushing, mais Elle offre une alternative au scanner en cas de contre-indications (insuffisance rénale, allergie au produit de contraste ...) ou pour compléter des données ambiguës fournies par le scanner [164], [236].

En IRM, l'adénome se présente comme une lésion bien définie, ronde, bords nettes, homogène, en hyposignal sur les images pondérées en T1, et en iso ou hypersignal en comparaison au parenchyme hépatique sur les images pondérées en T2 [231]. L'imagerie par déplacement chimique identifiera facilement les adénomes riches en lipides avec perte de signal sur les séquences déphasées [237].

En cas de corticosurrénalome ; classiquement, la lésion est en iso ou hyposignal en comparaison au parenchyme hépatique en T1, et en hypersignal en T2, fortement hétérogène après injection de gadolinium [235]. En opposition de phase, une augmentation du signal est en faveur d'une masse maligne, tandis qu'une chute est en faveur de la bénignité. L'IRM reste néanmoins meilleure dans l'appréciation de l'extension loco-régionale et des différents rapports de la masse tumorale [233].

Les nodules surrénaliens sont en hyposignal sur les images pondérées en T1 et T2 en cas de PPNAD, alors qu'ils sont en hyposignal en T1 et iso ou hypersignal en T2 lorsqu'il s'agit d'AIMAH [217].

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'une IRM abdominale.

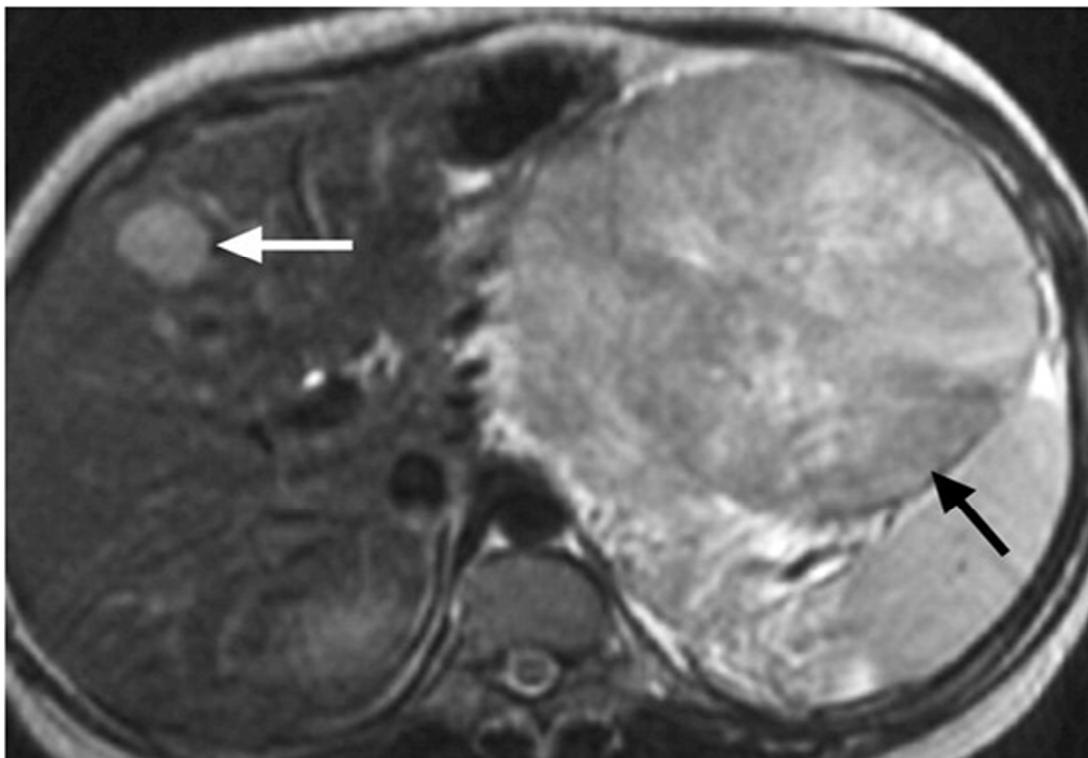


Figure 34 : Carcinome surrénalien chez une fillette de 11 ans atteinte du syndrome de Cushing avec signes de virilisation. L'image IRM pondérée en T2 par écho de spin montre un grand carcinome corticosurrénalien gauche (flèche noire) et une métastase hépatique (flèche blanche) [237].

2.4. La scintigraphie au iodométhyl-norcholestérol marqué à l'iode 131

Sa place est réduite dans l'exploration du syndrome de Cushing. Elle donne une information sur la fonctionnalité des lésions surrénaliennes : il s'agit d'une fixation unilatérale avec extinction controlatérale en cas d'adénome surrénalien ; une fixation bilatérale, tardive et faible, en cas d'hyperplasie surrénalienne d'origine hypophysaire ou par sécrétion ectopique d'ACTH ; Aucune fixation n'est observée en cas de carcinome corticosurrénalien [164], [236], [238].

2.5. PET scan (Tomodensitométrie par émission de positons)

C'est une technique associant tomographie et scintigraphie, le marqueur utilisé est le 18Ffluoro-2-désoxyglucose (18F-FDG), qui est un sucre modifié non métabolisable qui s'accumule en grande quantité dans les tissus à haute consommation d'énergie : les tumeurs et cancers principalement. Ses indications sont encore mal établies dans le cadre du syndrome de Cushing [164], [239].

3. Le syndrome de Cushing paranéoplasique

Lorsque la maladie de Cushing a été exclue par IRM hypophysaire ou prélèvement bilatéral du sinus pétreux inférieur, en cas de syndrome de Cushing ACTH-dépendant, une source ectopique de l'ACTH est recherchée, même si cette production ectopique survient rarement chez les jeunes enfants, représentant moins de 1 % des cas de SC chez les adolescents[181], [227].

Les tumeurs à l'origine d'une sécrétion ectopique d'ACTH peuvent se développer à partir de la quasi-totalité des organes ; il peut s'agir des tumeurs carcinoïdes des bronches, du pancréas ou du thymus ; carcinomes médullaires de la thyroïde, carcinome à petites cellules du poumon, phéochromocytomes ; et d'autres tumeurs neuroendocrines pancréatiques et gastro-intestinales. Les tumeurs ectopiques cosécrétrices ACTH/CRH sont également extrêmement rares chez les enfants et les

adolescents. Le diagnostic de cette condition est souvent manqué et est parfois confondu avec la MC en raison de l'effet de la CRH sur l'hypophyse [240].

En pédiatrie, les tumeurs qui provoquent le plus fréquemment un syndrome de sécrétion ectopique sont les neuroblastomes et les néoplasmes neuroendocriniens, tandis que chez les adolescents, ce sont des tumeurs carcinoïdes, à la fois sporadiques et dans le cadre de multiples malignités endocriniennes. Les sarcomes des tissus mous causant la sécrétion ectopique d'ACTH sont extrêmement rares [241].

Du fait de sa rareté chez les enfants, la sécrétion ectopique est peu documentée. More et al ont rapporté la plus grande série de cas de tumeurs sécrétant de l'ACTH chez l'enfant : 5 carcinoïde bronchique, 1 carcinoïde thymique, 1 de ganglion lymphatique médiastinal, 1 carcinome thymique, 1 sarcome d'Ewing et 1 tumeur épithéliale stromale du foie [181].

Les études d'imagerie anatomique (TDM et IRM) et fonctionnelle (scintigraphie à la somatostatine et PET) intéressant la région cervicale, thoracique, et abdominale et pelvienne, constituent la base de la localisation de la source d'ACTH dans le syndrome de Cushing ectopique [103], [217], [240].

La TDM en coupes minces du cou, du thorax et de l'abdomen avec injection de produit de contraste est réalisée en première intention chez tous les patients [181]. Les performances de la TDM dépendent du type et de la localisation de la tumeur ; elle peut facilement détecter la plupart des tumeurs thymiques et des carcinomes neuroendocrines pulmonaires à petites cellules, cependant, les carcinoïdes bronchiques sont petits, typiquement entre 3 et 15 mm et peuvent passer inaperçus à l'imagerie conventionnelle [120], [217], [242], [243]. La TDM abdominale détecte également la plupart des tumeurs neuroendocrines pancréatiques [244], [245] et de rares phéochromocytomes et paragangliomes sécrétant de l'ACTH [246]. Les cancers médullaires de la thyroïde sécrétant de l'ACTH sont facilement détectables par l'imagerie du cou ou de la thyroïde combinée à des mesures de calcitonine plasmatique [247].

L'IRM est utile pour résoudre les résultats équivoques de la TDM ou lorsque la TDM est négative et que le diagnostic est fortement suspecté, en particulier pour les tumeurs abdominales. Au niveau thoracique, L'IRM a une valeur limitée dans l'identification des carcinoïdes bronchiques, mais peut être utile dans l'imagerie du médiastin pour les lésions thymiques. Dans l'abdomen, l'IRM peut identifier de petites tumeurs des îlots de Langerhans du pancréas non visibles en TDM [217].

La scintigraphie à l'octréotide (analogue de la somatostatine) marqué à l'indium 111 peut être utilisée pour détecter des tumeurs neuroendocrines ectopiques sécrétant de l'ACTH lorsque la TDM et l'IRM ne parviennent pas à identifier la source. Elle est basée sur le principe que le pentétréotide se lie aux récepteurs de la somatostatine (sous-types 2 et 5) présents sur les membranes cellulaires de nombreux types de cellules tumorales neuroendocrines. La scintigraphie peut être utilisée pour localiser les tumeurs neuroendocrines gastro-entéropancréatiques (p. ex., carcinoïde intestinal), les tumeurs médullaires surrénales (p. ex., phéochromocytomes), les carcinoïdes bronchiques et le carcinome pulmonaire à petites cellules[227].

La tomographie par émission de positons (PET) a été proposée comme technique d'imagerie potentielle pour l'oncologie endocrinienne. Chez les patients atteints d'une sécrétion ectopique d'ACTH, la PET reste un outil d'imagerie complémentaire, à utiliser uniquement lorsque les autres techniques d'imagerie ne parviennent pas à caractériser la tumeur sécrétant de l'ACTH [85].

Dans notre contexte, chez notre patiente suspecte de syndrome de Cushing paranéoplasique, l'échographie et la TDM abdominale ont confirmé l'existence d'une tumeur du pancréas associée à une hyperplasie surrénalienne secondaire.

C. Analyse génétique chez les enfants atteints de syndrome de cushing

Bien que la plupart des cas de syndrome de cushing soient de nature sporadique, des mutations somatiques et germinales sont identifiées dans certains cas. Plusieurs anomalies génétiques associées au syndrome de cushing d'origine hypophysaire, surrénalienne et ectopique sont décrites ; ce qui explique l'utilité de l'analyse génétique dans certaines situations [2], [105].

Les étiologies génétiques connues du syndrome de Cushing chez les enfants sont les suivantes : [248]

1. Corticotropinome hypophysaire (maladie de cushing) :
 - a. *Ménine* [néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (**MEN-1**)] ;
 - b. Le gène de la protéine d'interaction avec le récepteur d'hydrocarbure aryle (*AIP*);
 - c. Majorité : inconnue ;
2. Hyperplasie surrénale :
 - a. *Menine* (MEN-1);
 - b. Gène codant pour la sous-unité stimulatrice alpha de la protéine G (*Gsa*) *GNAS* : [**Syndrome de McCune–Albright (MAS)**] : La triade classique du syndrome consiste en une dysplasie fibreuse polyostotique, une pigmentation de la peau café au lait et un dysfonctionnement endocrinien, fréquemment observé comme une puberté précoce, une hyperthyroïdie, une acromégalie, une hyperprolactinémie et un hypercortisolisme (9). La clinique inclue également des manifestations non endocriniennes telles que le dysfonctionnement hépatobiliaire et les maladies cardiaques [125], [217]).
 - c. *ARMC5* ;

- d. Protéine kinase, sous-unité catalytique dépendante de l'AMP cyclique (AMPc) (*PRKCA*);
 - e. Protéine kinase, gène régulateur de type 1 alpha dépendant de l'AMPc (*PRKAR1A* ; **Carney complex** : se caractérise par des lésions pigmentées de la peau et des muqueuses, de tumeurs endocrines (surrénales, testiculaires [cellules de Sertoli], hypophysaires somatotropes ou thyroïdiennes), ainsi de tumeurs non endocrines parmi lesquelles on retient surtout les myxomes de l'oreillette. Le syndrome de Cushing dans le complexe de Carney est indépendant de l'ACTH et dû au PPNAD[249]).
 - f. Le gène de la phosphodiesterase 11A (*PDE11A*);
 - g. Le gène de la phosphodiesterase 8B (*PDE8B*);
3. Cancer des surrénales :
- a. *P53* (**syndrome de Li-Fraumeni** : c'est une prédisposition génétique à la survenue de plusieurs cancers primitifs, secondaire à une mutation du gène TP53. Le corticosurrénalome malin est l'un des principaux cancers retrouvés dans ce syndrome, dans 3-10% des cas, au côté du reste de la panoplie : cancers du cerveau, du plexus choroïde, sarcomes, certaines leucémies et le cancer du sein précoce [233], [250]. Ainsi, la recherche de la mutation TP53 chez tout enfant présentant un corticosurrénalome malin est fortement recommandée [251], [252]) ;
 - b. *GNAS* (**MAS**);
 - c. *Menine* (**MEN-1**);
 - d. *IGF-II*, *H-19* et *CDKI* (**syndrome de Beckwith-Wiedemann** : associe une hyperplasie, des malformations congénitales et une prédisposition tumorale. On peut retrouver ainsi chez le nouveau-né ou le nourrisson une macroglossie, une

hémihypertrophie, une omphalocèle, un faciès caractéristique et une tendance à l'hypoglycémie en période néonatale. Ce syndrome expose à plusieurs tumeurs : corticosurrénalome malin, neuroblastome, hépatoblastome, néphroblastome et rhabdomyosarcome [253]);

- e. Polypose adénomateuse colii (*APC* ; **polypose adénomateuse familiale**).

Dans notre série, l'étude génétique n'a été réalisée chez aucun patient.

D. Autres éléments d'orientation étiologique

Il n'est pas possible de distinguer cliniquement les différentes causes de syndrome de Cushing. En revanche, la pigmentation cutanée, l'apparition récente d'un diabète et d'hypertension sont en faveur du syndrome de Cushing lié à un syndrome paranéoplasique. Alors d'une virilisation chez une fille ou une féminisation chez un garçon doivent évoquer la possibilité d'un carcinome surrénalien [124], [254].

Certains examens biologiques ont une valeur d'orientation à savoir :

- L'hypokaliémie avec alcalose métabolique est très évocatrice d'une sécrétion ectopique d'ACTH ; la gravité de l'hypercortisolisme dans ces cas conduit probablement à la saturation de la 11bhydroxystéroïde-dehydrogenase (11b-HSD2), qui inactive le cortisol dans le tubule rénal, permettant au cortisol d'agir comme un minéralocorticoïde. Le degré d'hypercortisolisme, mesuré par le cortisol libre urinaire (CLU), est en étroite corrélation avec le degré d'hypokaliémie [5], [162], [254]. *Ce qui concorde avec notre étude, où on note une hypokaliémie à 2.3 mmol/l et une Cortisolurie très élevée à 754 microgrammes/24h chez la patiente diagnostiquée d'une sécrétion ectopique d'ACTH.*

- Une élévation importante des précurseurs du cortisol (progestérone, 17-hydroxyprogestérone) et des androgènes (déhydroépiandrostérone (DHEA), SDHEA, androsténedione, testostérone) oriente vers un carcinome corticosurrénalien. En effet, de nombreuses enzymes sont défectueuses dans les carcinomes corticosurrénaux, conduisant à la diminution de production de certains stéroïdes et à l'accumulation de nombreux précurseurs [114], [216], [236]. *Élément également confirmé par notre étude, où le dosage de S-DHEA était très élevée (8156 micro mol/L) chez la patiente ayant un corticosurrénalome malin.*

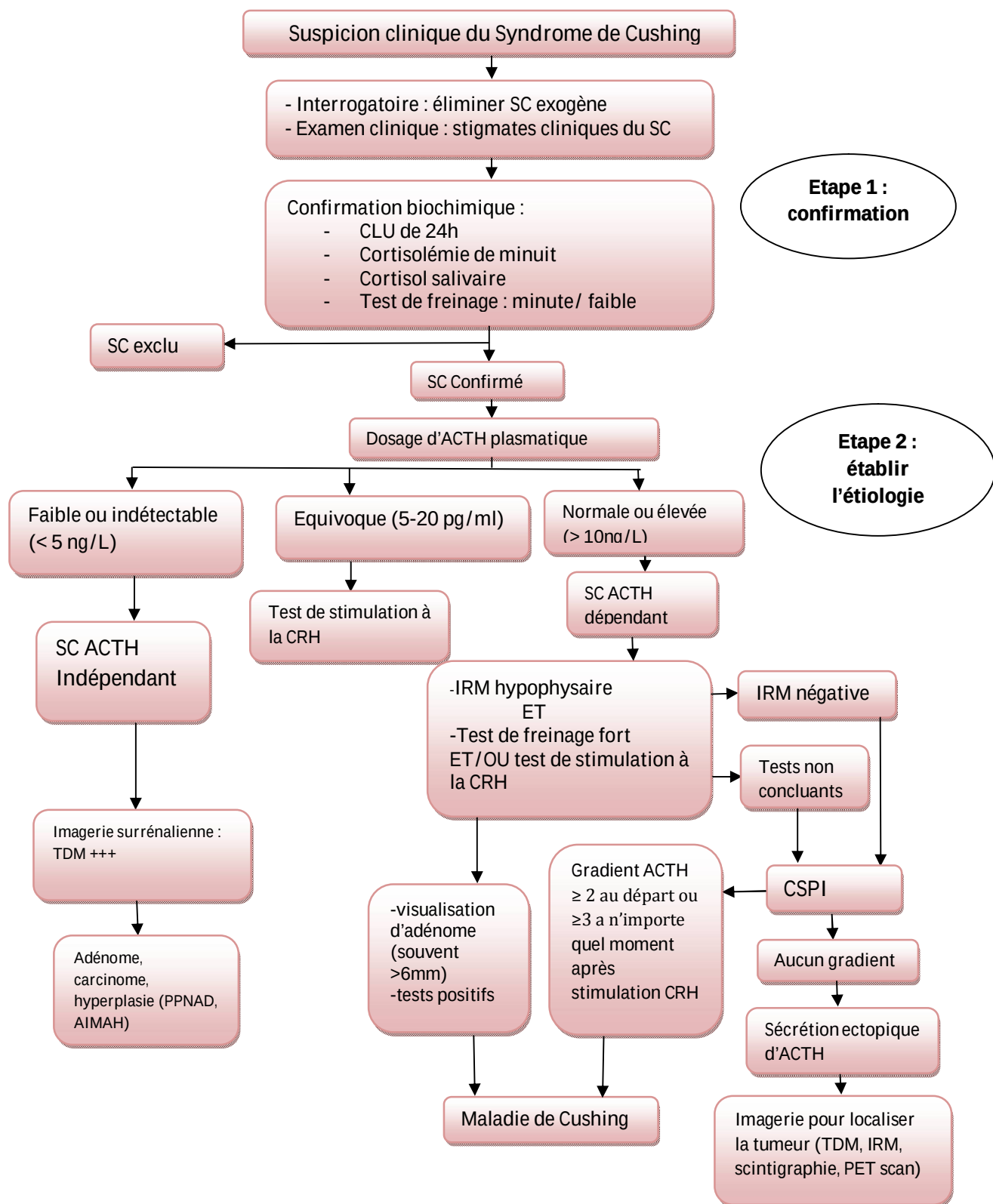


Figure 35 : Algorithme de diagnostic du syndrome de Cushing

IV. Diagnostic différentiel

Un examen clinique soigneux et le bilan hormonal cité ci-dessus permettent d'écarter plusieurs diagnostics.

1. Hypercorticisme iatrogène

Chez les enfants suspects de syndrome de Cushing endogène, l'ingestion ou l'administration de corticostéroïdes exogènes doit être exclue par une anamnèse minutieuse avant une évaluation biochimique. Le syndrome de Cushing iatrogène constitue la grande majorité des cas de syndrome de Cushing chez les jeunes enfants en raison de la prévalence élevée de maladies qui nécessitent l'utilisation chronique de corticostéroïdes telles que l'asthme bronchique, les maladies pulmonaires, les maladies hématologiques, les maladies rénales ou les maladies dermatologiques. Le bilan biologique montre un freinage du cortisol et de l'ACTH. [121], [132].

La cause la plus fréquente est le traitement par glucocorticoïdes oraux à des doses supraphysiologiques [95]. Il a également été démontré que d'autres voies de traitement aux glucocorticoïdes pouvaient provoquer un syndrome de Cushing exogène, notamment les glucocorticoïdes intra-articulaires, intrathécaux, inhalés, épiduraux, et même topiques ou oculaires [96]–[99].

2. Obésité

Elle prête peu à confusion. La topographie de la répartition des graisses et l'absence de signes cataboliques cutanés et musculaires permettent souvent de faire la distinction avec le syndrome de Cushing dès le stade de l'examen clinique. Le dosage du CLU des 24 heures est le plus souvent normal ou n'est discrètement élevé qu'en cas d'obésité massive ou androïde. De plus, le test de freinage minute par la dexaméthasone n'est pas influencé par l'excès pondéral [255], [256].

3. Pseudosyndrome de Cushing

Un état pseudo-Cushing peut être défini comme un groupe d'affections présentant certaines caractéristiques cliniques et des preuves biochimiques du syndrome de Cushing. Cependant, la résolution de la condition primaire entraîne la disparition des caractéristiques cushingoïdes et des anomalies biochimiques [162].

Etant donné que le stress est le principal stimulus physiologique de l'axe corticotrope, un stress chronique ou une dysrégulation des mécanismes d'adaptation au stress entraînent une activation du système nerveux sympathique et de l'axe corticotrope, induisant un hypercorticisme chronique fonctionnel *corticotrophin releasing hormone* (CRH)-dépendant [178]. C'est ce qui est observé au cours de certaines pathologies psychiatriques (dépression, anxiété, anorexie mentale, troubles compulsifs du comportement alimentaire), des maladies chroniques (maladie rénale chronique), de la malnutrition, ainsi qu'en cas d'exercice chronique intense [193], [194].

En cas de doute diagnostique, des tests permettant de distinguer les états de pseudo-cushing du syndrome de Cushing peuvent être effectués. L'un de ces tests est le test combiné dexaméthasone-CRH ; qui consiste en l'administration d'une faible dose de dexaméthasone (0,5mg ajustée en fonction du poids pour les enfants de moins de 70 kg en divisant la dose par 70 et en la multipliant par le poids de l'enfant) toutes les 6 heures pour 8 doses avant l'administration de CRH le matin suivant. Les taux d'ACTH et de cortisol sont mesurés au départ et toutes les 15 minutes pendant une heure après l'administration de CRH. Le patient dans un état de pseudo-cushing présentera des taux plasmatiques basaux de cortisol et d'ACTH faibles ou indétectables, et aura une réponse diminuée ou nulle à la stimulation par CRH. Les patients présentant un syndrome de Cushing auront des taux basaux de cortisol et d'ACTH plus élevés et auront également une valeur maximale plus importante avec la stimulation de CRH. Le critère utilisé pour le diagnostic de syndrome de Cushing est un taux de cortisol supérieur à 38 nmol/L (environ 1,4 ug/dl) 15 minutes après l'administration de CRH [223]

4. Syndrome de résistance généralisée aux glucocorticoïdes

Ce syndrome rare est secondaire à une mutation du gène du récepteur aux glucocorticoïdes, qui, le plus souvent, entraîne une diminution de l'affinité du récepteur pour son ligand. Typiquement, du fait de la résistance hypophysaire au cortisol, l'activité de l'axe corticotrope est désinhibée, ce qui entraîne un hypercorticisme biologique franc avec des concentrations plasmatiques d'ACTH normales ou élevées et qui contraste avec l'absence de signes cliniques d'hypercortisolisme. La stimulation surrénalienne chronique par l'ACTH est à l'origine d'une hyperandrogénie clinique par sécrétion excessive de DHEA associée à une hypertension artérielle par sécrétion excessive de déoxycorticostérone et saturation de l'enzyme 11b-hydroxystéroïde-déshydrogénase rénale par le cortisol. L'enquête familiale et l'analyse génomique permettent le diagnostic [193].

V. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge du syndrome de Cushing nécessite une équipe médicale multidisciplinaire incluant endocrinologue, radiologue, neurochirurgien, chirurgien viscéraliste et radiothérapeute.

Les buts thérapeutiques sont :

- Correction de l'hypercorticisme et la restauration de la fonction hypophyso-surrénalienne
- Prise en charge du retentissement de l'hypercorticisme
- Exérèse de la lésion tumorale primitive en cause
- Restauration éventuelle et le maintien d'un axe corticotrope normal suite à l'exérèse tumorale.
- La préservation et/ou la restauration de la fonction antéhypophysaire

1. Maladie de cushing

1.1. Traitement de première intention= Chirurgie hypophysaire :

La chirurgie transsphénoïdale avec microadénomectomie sélective est désormais le traitement de première intention reconnu de la MC tant chez l'adulte que chez l'enfant, en raison de la forte prévalence des microadénomes corticotropes [173], [197], [199], [257]. L'objectif de la procédure est l'ablation sélective du microadénome tout en préservant le tissu hypophysaire normal, ce qui est essentiel pour le développement et la qualité de vie de l'enfant [105], [156]. En cas de succès, cette approche permet une résection tumorale complète et une rémission de la maladie [121], [197]. Cependant, c'est une technique chirurgicale difficile nécessitant un neurochirurgien expérimenté et un centre spécialisé. Certains aspects techniques méritent d'être pris en considération, notamment l'anatomie de la région sellaire qui varie avec l'âge, et le fait que l'os sphénoïde, généralement solide à la naissance, subit une pneumatisation de l'âge de 2 ans jusqu'à l'adolescence, ce qui limite l'identification

des repères osseux nécessaires à une chirurgie sûre [258]. De plus, la distance inter-carotidienne est généralement plus courte chez les enfants âgés de moins de 7 ans que chez les adultes. Enfin, les patients pédiatriques atteints de lésions de la base du crâne, comme les tumeurs hypophysaires, présentent des variantes anatomiques spécifiques, notamment des distances narines-selle turcique et vomer-clivus plus courtes et des angles transsphénoïdaux plus petits [258].

La petite taille des adénomes sécrétant de l'ACTH et de la fosse hypophysaire chez les enfants ajoute une difficulté supplémentaire à la difficulté technique de la chirurgie transsphénoïdale [156].

1.1.1. Technique :

La chirurgie hypophysaire transsphénoïdale est réalisée classiquement par la technique traditionnelle : microscopique sous labiale. Plus récemment la technique endoscopique, utilisant la voie transnasale ou endonasale a été utilisée dans certains centres et, chez les patients adultes, elle a montré des taux équivalents de résection complète de la tumeur, des séjours hospitaliers plus courts, une diminution de l'inconfort du patient et des complications chirurgicales réduites ou équivalentes [121], [259], [260]. Chez les enfants, la voie endoscopique peut être préférable comme traitement de première intention et pour les lésions récurrentes, étant potentiellement avantageuse en termes d'efficacité et de sécurité avec une réduction du traumatisme chirurgical, de la perception de la douleur, des admissions en unité de soins intensifs pédiatriques, du besoin de transfusions sanguines, des déficiences de l'hypophyse antérieure et de l'incidence du diabète insipide [261]–[263]. Bien que l'expérience pédiatrique de la chirurgie transsphénoïdale endo-nasale soit limitée, des résultats préliminaires chez des enfants atteints de MC ont été rapportés et ont montré un excellent résultat [261]. Une série britannique de 6 enfants âgés de 11 à 17 ans a rapporté que la chirurgie transsphénoïdale endo-nasale endoscopique avait entraîné une rémission biochimique chez 5 d'entre eux, sans récurrence après un suivi moyen de

55 mois [261]. Dans une récente étude pédiatrique multicentrique menée en Italie et en Turquie, 4/5 patients atteints de la MC ont obtenu une rémission, l'un d'entre eux ayant dû subir à nouveau une intervention endoscopique [264].

1.1.2. Rémission :

Il n'existe pas de consensus international sur la définition de réussite de la chirurgie transsphénoïdale. Il est généralement admis que le terme de " rémission " est plus approprié que celui de " guérison ". La rémission est généralement définie comme des valeurs matinales de cortisol sérique $<5 \mu\text{g/dL}$ ($<138 \text{ nmol/L}$) ou de cortisol libre urinaire (CLU) $<28\text{-}56 \text{ nmol/jour}$ ($<10\text{-}20 \mu\text{g/jour}$) dans les 7 jours suivant une résection tumorale sélective [197].

Deux séries des patients pédiatriques atteints de la MC ont utilisé un critère strict de rémission, à savoir un cortisol sérique postopératoire $< 1 \text{ mg/dl}$ (28 nmol/l) [116] ou $< 1,8 \mu\text{g/dL}$ (50 nmol/L) [173] ont rapporté des taux de rémission de 100 et 69 % respectivement. D'autres séries ont rapporté des taux de rémission de 70 à 98 % [183], [265].

Une série personnelle allemande de 100 enfants atteints de la MC et opérés par voie transnasale a récemment été rapportée [199]. Sur une période de 30 ans, de 1980 à 2009, des taux de rémission de 100% de 1980 à 1995 et de 98% de 1996 à 2009 ont été atteints [185]. Dans une autre série italienne récente de 43 enfants atteints de MC, un taux de rémission de 72,1 % a été rapporté [266].

La rémission postopératoire initiale chez les enfants était associée à l'identification de l'adénome lors de la chirurgie et la rémission à long terme était corrélée à un âge plus jeune, à un adénome plus petit et à un niveau de cortisol sérique matinal $<1 \text{ mg/dl}$ (28 nmol/l) après la chirurgie [183]. Une rémission durable chez les enfants est observée chez les patients plus jeunes, avec une tumeur de plus petite taille et l'absence d'invasion du sinus caverneux ou de la dure-mère [183].

1.1.3. Complications :

Dans des mains expérimentées, la chirurgie transsphénoïdale semble avoir des complications minimales. Il peut s'agir d'un diabète insipide (DI) transitoire, d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), d'hypothyroïdie centrale, d'un déficit en hormone de croissance ou également d'hypogonadisme. Le diabète insipide permanent, l'hémorragie, la rhinorrhée avec fuite du liquide céphalo-rachidien, la lésion de la carotide interne, la paralysie des nerfs crâniens et les complications infectieuses (méningite, sinusite ...) sont des complications plus rares mais qui peuvent se produire plus fréquemment chez les patients ayant subi des interventions transsphénoïdales répétées [108], [113], [119]. Le taux de mortalité est extrêmement faible, à moins de 1%.

1.1.4. Rétablissement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) en post-opératoire :

En postopératoire immédiat, l'exérèse complète d'un adénome corticotrope s'accompagne généralement d'une insuffisance corticotrope profonde, liée au fait que les cellules hypophysaires corticotropes normales, freinées par l'hypercortisolisme, sont en inertie et incapables de reprendre leur sécrétion d'ACTH avant plusieurs mois. Ceci n'est pas une complication mais plutôt la conséquence attendue du traitement chirurgical, témoin d'une bonne exérèse et qui est associée à un risque moindre de récurrence [121], [164].

L'insuffisance surrénalienne (IS) qui suit l'ablation complète d'un adénome sécrétant de l'ACTH nécessite un remplacement physiologique des glucocorticoïdes par de l'hydrocortisone à raison de 8-12 mg/m²/jour, et peut persister pendant de nombreux mois [121]. Une étude récente du NIH a examiné les facteurs susceptibles d'influencer la durée de l'IS et la récupération de l'axe HHS [267]. Chez 102 patients pédiatriques atteints de la MC qui ont récupéré leur fonction surrénalienne après une rémission post-chirurgicale, le temps médian de récupération était de 12,3 mois avec

une fourchette de 3 à 35 mois. La seule variable biochimique au moment du diagnostic liée au temps de récupération était le CLU, pour laquelle des valeurs préopératoires plus élevées étaient associées à un intervalle plus long avant la récupération d'une fonction surrénalienne normale, évaluée par un test standard de stimulation de l'ACTH. Les rapports précédents sur les facteurs prédictifs de la récupération de l'axe HHS ont été contradictoires [268]. L'étude NIH a également signalé, pour la première fois dans la MC pédiatrique, une relation statistiquement significative entre un temps de récupération de l'axe HHS plus court et la probabilité de récurrence de la MC [267], comme cela avait été démontré chez les adultes [269].

Il est important de noter que la récurrence de la MC chez les adultes a été signalée jusqu'à 15 ans après une guérison chirurgicale apparente, même chez les personnes qui avaient des taux de cortisol postopératoires très bas ou indétectables [269]. Par conséquent, un suivi à vie des enfants traités pour une MC est essentiel.

Dans notre série, le seul patient ayant la maladie de Cushing a été traité chirurgicalement par voie transsphénoïdale ; avec la mise en place d'un traitement glucocorticoïde substitutif pour éviter l'insuffisance corticotrope suivant l'adénomectomie. Aucune complication post-opératoire n'a été identifiée. L'évolution a été marquée par la régression des signes cliniques et la normalisation de la tension artérielle, ainsi qu'une amélioration biologique avec normalisation de la cortisolurie, la cortisolémie et diminution du taux d'ACTH.

1.2. Traitement de deuxième intention :

Un échec de la chirurgie hypophysaire ou la récurrence tumorale après une rémission initiale peut être traité par : une seconde chirurgie hypophysaire, une radiothérapie hypophysaire (RT), un traitement médical à long terme pour contrôler l'hypercortisolémie, et/ou une surrénalectomie bilatérale. Le choix du traitement doit être individualisé pour chaque cas [122], [270].

1.2.1. Deuxième chirurgie hypophysaire :

La seconde chirurgie de l'hypophyse peut être proposée, mais uniquement si une cible identifiée et atteignable est mise en évidence. Elle est plus difficile et expose le patient à un taux de complications plus élevé [270], [271].

1.2.2. Radiothérapie hypophysaire (RT) :

La radiothérapie hypophysaire souvent utilisée chez l'adulte est généralement évitée chez l'enfant, en particulier chez les prépubères, en raison des complications de l'irradiation [108]. Cependant, c'est une option thérapeutique de deuxième intention efficace pour le traitement de la MC chez les enfants en cas d'échec de la chirurgie transsphénoïdale [105], [197].

La RT conventionnelle est administrée à une dose de 45-50 Gy sur une période de 6 semaines [108], et elle a prouvé un meilleur taux de guérison chez les enfants (50 à 100 %) contre 56 à 83 % chez les adultes et un délai d'action plus rapide (temps moyen de guérison : 0,75 à 2,86 ans) que chez l'adulte (intervalle : 1,5 à 5 ans) [270]. Cependant, des types novateurs de radiothérapie stéréotaxique sont désormais disponibles pour le traitement de la MC, notamment l'accélérateur linéaire de particules (LINAC), la radiochirurgie stéréotaxique (SR) Gamma Knife et la thérapie par faisceau de protons [108]. L'avantage supposé de la radiochirurgie est la possibilité d'utiliser une dose de radiation plus élevée ciblée sur la tumeur, avec une faible exposition au tissu hypophysaire normal et aux structures vasculaires et neurales environnantes [108], [119] ; une étude récente a rapporté une meilleure efficacité et un profil d'effets indésirables plus faible de la radiochirurgie stéréotaxique (SR) chez 24 patients pédiatriques atteints de MC, qui ont reçu cette modalité soit comme traitement de première intention (7 patients) soit après échec de la chirurgie hypophysaire. Un taux de rémission endocrinienne de 80% à un délai médian de 12 mois, et un contrôle tumoral dans 87,5% des cas ont été obtenus à un suivi médian de 46 mois. Des déficits hormonaux hypophysaires multiples d'apparition récente sont survenus chez 20,8 %

des patients à un intervalle médian de 18 mois, et une récurrence de la tumeur est survenue chez 21 % (4/24) des patients après un intervalle médian de 9,5 mois [272]

L'utilisation de l'irradiation hypophysaire chez les enfants et les adolescents soulève un certain nombre de préoccupations, car l'hypophyse est radiosensible et le tissu neural environnant n'a pas encore atteint sa pleine maturité. Les complications potentielles sont les suivantes : déficits neurocognitifs, neuropathies crâniennes, hypopituitarisme et tumeurs radio-induites [119], [122]. Il est important de savoir que la radiothérapie peut entraîner une neuropathie optique radio-induite et une cécité associée lorsque la dose reçue par la voie visuelle antérieure est supérieure à 8Gy [273].

Les enfants recevant une RT hypophysaire peuvent développer un déficit en hormone de croissance ainsi qu'un hypogonadisme avec ou sans autres déficits hormonaux antéhypophysaires, et nécessitent alors une évaluation étroite et régulière de la fonction hypophysaire [122], [156].

1.2.3. L'approche pharmacologique

La thérapie médicale est utilisée pour contrôler l'hypercortisolisme chez les enfants de mauvais état général qui ne sont pas aptes à la chirurgie/RT, chez les patients présentant des complications potentiellement mortelles de la MC, lors de la préparation à la chirurgie, ou comme thérapie de transition jusqu'à ce que les effets de la RT soient observés [119], [122], [156]. Cependant, l'expérience de l'utilisation de la thérapie médicale dans le traitement des enfants atteints de MC est très limitée [108].

Les agents médicaux permettant de contrôler l'hypercortisolémie sont répartis en 3 classes selon leurs modes d'action [108] :

- Action sur l'hypophyse par la modulation de la libération d'ACTH,
- L'inhibition de la stéroïdogénèse surrénalienne
- Et le blocage des récepteurs des glucocorticoïdes (GR).

a. Traitements à effets surrénaliens :

- [La métyrapone :](#)

La métyrapone bloque la synthèse du cortisol en inhibant la 11 β -hydroxylase, qui permet la conversion du 11 désoxycortisol en cortisol. Elle présente l'avantage d'un délai d'action et d'un effet anticortisolique rapides. Les effets indésirables sont dominés par l'hirsutisme (ou sa majoration) ; lié à la déviation de la synthèse des précurseurs du cortisol vers la voie des androgènes. En effet, la diminution relative du cortisol stimule la sécrétion d'ACTH, stimulant la production d'androgènes et de minéralocorticoïdes responsable, à côté de l'hirsutisme, d'une hypertension artérielle [46], [103], [270].

La métyrapone a été utilisée en toute sécurité chez des enfants en attente des résultats de la RT [274], la posologie recommandée est de 750-2250 mg/jour [275].

- [Kétoconazole :](#)

Le kétoconazole est un antifongique possédant des propriétés anti cortisoliques via l'altération de la stéroïdogénèse surrénalienne et gonadique en inhibant les enzymes de clivage des chaînes latérales, la 17,20-lyase et la 11- β hydroxylase [46], [121]. Le traitement par kétoconazole nécessite une surveillance de la fonction hépatique [275]. En plus de la toxicité hépatique, des effets secondaires gastro-intestinaux, et une gynécomastie sont possibles [46], [270].

Il existe des rapports anecdotiques chez les enfants, mais aucun essai définitif n'a été publié. Les principales indications du kétoconazole sont en attente d'une chirurgie

transsphénoïdale, après une chirurgie hypophysaire infructueuse, et pendant la période qui suit la RT et avant la normalisation du cortisol [121]. La dose est de 300 à 1200 mg/jour [131], [275].

- Etomidate :

L'étomidate est un anesthésiant dérivé imidazolé qui bloque la 11 β -hydroxylase. Le principal inconvénient de l'étomidate est son mode d'administration par voie intraveineuse exclusive. Son utilisation doit être réservée aux cas sévères d'hypercorticisme nécessitant un contrôle rapide et urgent. Il nécessite souvent l'adjonction précoce d'hydrocortisone pour éviter un passage en insuffisance surrénalienne [276].

Des perfusions intraveineuses d'étomidate administrées dans un environnement de soins intensifs à des doses allant de 1 à 3,5 mg/h ont été documentées comme étant efficaces pour supprimer l'hypercortisolémie chez trois patients pédiatriques atteints de la MC [277]–[279]. Dont un patient de sexe masculin âgé de 6,2 ans présentant une hypercortisolémie sévère et des complications potentiellement mortelles (insuffisance respiratoire, psychose sévère) de la MC chez qui le traitement par métyrapone et kétoconazole était inefficace ; l'administration intraveineuse d'étomidate avait réussi à faire baisser le taux de cortisol avant la réalisation d'une surrénalectomie bilatérale [277].

- Mitotane (op'-DDD) :

Le mitotane inhibe la biosynthèse des corticostéroïdes en bloquant l'action de la 11- β -hydroxylase et des enzymes de clivage de la chaîne latérale du cholestérol. Il agit également en détruisant les cellules corticosurrénales qui sécrètent le cortisol [103], [270].

Le mitotane a une action lente mais durable [46], nécessite donc généralement l'adjonction d'autres traitements tels que la métopirone ou le Kétoconazole afin d'obtenir un effet hypocortisolémiant plus rapide.

Les effets indésirables comprenaient des symptômes digestifs, une faiblesse et une IS, qui étaient dose-dépendants, rendant ce traitement largement inapproprié pour un traitement à long terme chez les enfants [280].

Un rapport français récent décrit le traitement de 9 patients pédiatriques atteints de la MC avec du mitotane à "faible dose" (titré à partir de 1 g/jour pour normaliser les niveaux de CLU). Après 12 mois de traitement, la vélocité de la taille et de l'IMC se sont améliorés de manière significative, avec des changements comparables à ceux observés chez 13 sujets appariés en rémission après une chirurgie transsphénoïdale [280].

b. Antagoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes :

- [La mifépristone](#)

La mifépristone qui est un antagoniste des récepteurs de la progestérone avec une activité antagoniste des récepteurs des glucocorticoïdes à des doses plus élevées. Elle a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis pour le traitement des adultes atteints de syndrome de Cushing afin de contrôler l'hyperglycémie [281]. Les études sur la mifépristone pour traiter les adultes atteints de SC montrent une amélioration des résultats cliniques, métaboliques et psychosociaux [281]. Les effets secondaires graves potentiels comprennent l'aggravation de l'hypertension, l'hypokaliémie et l'hyperplasie endométriale [119].

Il faut noter que les taux de cortisol restent inchangés ou peuvent augmenter pendant le traitement par la mifépristone et que, par conséquent, les mesures hormonales ne peuvent pas être utilisées pour guider le traitement médical ou pour diagnostiquer une insuffisance surrénale [46].

Il n'existe pas d'études pédiatriques substantielles sur la mifépristone [121].

c. Traitements à effets centraux :

- Agonistes dopaminergiques : La cabergoline

La cabergoline est un agoniste dopaminergique qui constitue le traitement de référence des prolactinomes. Son rôle dans le traitement de la MC a été débattu. Dans son étude, Pivonello a montré que le traitement à la cabergoline est efficace pour contrôler la sécrétion de cortisol pendant au moins 1 à 2 ans chez plus de 33% des patients de sa série (n=20) atteints de MC persistante après une chirurgie infructueuse [282]. Les effets indésirables qui peuvent survenir à l'usage de cette molécule : hypotension artérielle, asthénie et troubles digestifs [282].

Il n'existe pas d'études pédiatriques substantielles sur la cabergoline [121].

- Les analogues spécifiques de la somatostatine

Les cellules corticotropes des tumeurs possèdent à leur surface des récepteurs de la somatostatine (SSTR), principalement SSTR5 et SSTR2 [283]. Le sous-type 5 du SSTR est devenu une cible thérapeutique chez les patients atteints de la MC grâce à l'utilisation de l'analogue de la somatostatine, le pasiréotide, qui présente la plus grande affinité pour ce sous-type de récepteur [282], [284], [285]. Les deux sous-types: SSTR5 et SSTR2 ont été montrés comme étant impliqués dans la régulation de la libération d'ACTH [270]. Plusieurs études (dont un vaste essai clinique de phase III) ont prouvé que le pasiréotide entraîne une normalisation du cortisol urinaire chez 25 à 30 % des patients adultes atteints de la MC [284], [286]–[288]. L'utilisation du pasiréotide chez les enfants est limitée à des cas uniques et il n'existe aucune étude résumant les effets du traitement dans ce groupe de patients. Yordanova et al. décrivent une patiente chez qui on a diagnostiqué une MC à l'âge de 13,8 ans et qui a fait une rechute de la MC 6 ans après la chirurgie hypophysaire. La patiente a refusé la surrénalectomie bilatérale, et a été traitée par pasiréotide avec un bon contrôle de l'hypercortisolémie [289].

1.3. Dernier recours thérapeutique = La surrénalectomie bilatérale :

La surrénalectomie bilatérale est une option thérapeutique importante qui peut sauver la vie et qui doit être envisagée lorsque le traitement de première intention n'est pas disponible ou lorsque l'état clinique du patient ne permet pas de réaliser une chirurgie ou une radiothérapie hypophysaire, ou lorsque ces méthodes thérapeutiques sont réalisées mais elles ont échoué, ou encore lorsque le traitement médical ne parvient pas à contrôler l'hypercortisolémie [121], [197], [270]

Si elle est réalisée correctement, la surrénalectomie bilatérale apporte un soulagement immédiat de l'hypercortisolisme. Une approche laparoscopique est la méthode préférée car elle est associée à une morbidité réduite [270].

La surrénalectomie bilatérale présente certains inconvénients :

1. L'insuffisance surrénalienne complète et définitive qui résulte de ce geste nécessite un traitement substitutif à vie par des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes [122], [268] ;

2. elle n'élimine pas la cause sous-jacente de l'hypersecretion d'ACTH [121], [270];

3. la mortalité périopératoire est environ 3 fois plus élevée que celle de la chirurgie transphénoïdale (3 % vs. 1 %) [113], [270];

4. des récurrences peuvent (rarement) se produire (en raison de la croissance des tissus de repos surrénaliens) [113] ;

5. le risque de syndrome de Nelson (SN) : au cours duquel, la tumeur hypophysaire grossit et libère de l'ACTH par un mécanisme de rétroaction [122], ce syndrome se définit par la mise en évidence par IRM d'une hypertrophie macroscopique (>1 cm) de la tumeur corticotrope associée à des taux croissants d'ACTH provoquant une hyperpigmentation [290]. Par conséquent, après une surrénalectomie bilatérale, les patients pédiatriques doivent faire l'objet d'une

surveillance annuelle à long terme par IRM et d'une évaluation des valeurs plasmatiques de l'ACTH [121], [122], [268], [270].

Le SN semble être plus fréquent chez les enfants que chez les adultes (une incidence de 8-43% chez les adultes et de 25-75% chez les enfants) et nécessite souvent une chirurgie hypophysaire ou une RT[122], [270] .

Il existe des rapports anecdotiques de syndrome de Nelson après une surrénalectomie bilatérale chez des enfants atteints de la MC [289] mais peu de séries publiées ; Sur 6 enfants qui ont subi une surrénalectomie entre 8 et 17 ans, 4 ont développé un syndrome de Nelson à 2, 6, 10 et 12 ans après la surrénalectomie. Une revue de la littérature a montré que chez 37 patients atteints du syndrome de Nelson, l'âge moyen au moment du diagnostic de MC était de 12 ans, avec un intervalle moyen de 8,4 ans après la surrénalectomie [291]. Dans une étude antérieure, 31 patients âgés de 10 mois à 16 ans ont subi une surrénalectomie bilatérale pour une MC et une hyperpigmentation post-surrénalectomie a été signalée chez 18 patients avec un élargissement de la selle chez 8 patients (25 %) 1 à 5,5 ans après la surrénalectomie [292]. Par conséquent, le syndrome de Nelson est un risque réel dans la tranche d'âge pédiatrique et un suivi à vie est nécessaire. Le syndrome de Nelson, s'il se produit, doit être pris en charge conformément à la pratique endocrinienne actuelle chez l'adulte [197], [293].

2. Causes surrénaliennes:

2.1. Chirurgie surrénalienne : la Surrénalectomie

L'approche thérapeutique du syndrome de Cushing indépendant de l'ACTH est également chirurgicale. La surrénalectomie unilatérale ou bilatérale est le traitement recommandé, selon qu'une ou les deux surrénales sont affectées [113].

Cette procédure peut être réalisée par technique laparoscopique ou par laparotomie [294] :

- Laparotomie : plusieurs voies d'abord existent : antérieure, postéro-latérale ou lombotomie, et postérieure.

- Laparoscopie : par abord trans- ou rétropéritonéal. Elle offre l'avantage de réduire la durée d'hospitalisation, les douleurs postopératoires, la perte de sang peropératoire ; permettant alors une récupération plus rapide [295], [296]. Cette chirurgie doit être confiée à des équipes expérimentées à la cœliochirurgie et qui informeront le patient sur la possibilité de conversion en laparotomie en cas de difficulté opératoire [294]. Cependant, l'approche laparoscopique n'est pas indiquée en cas de tumeurs dépassant 10cm et surtout si la nature maligne est suspectée [296], [297].

Du fait de l'hypercortisolisme et du freinage de l'ACTH, la surrénale controlatérale est atrophique et il faut prévoir, dès l'exérèse, un traitement substitutif par hydrocortisone de cette insuffisance corticotrope ($12-15 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ 2 ou 3 fois par jour) jusqu'à ce que l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien se rétablisse ; alors qu'après une surrénalectomie bilatérale, les patients nécessitent un remplacement à vie par des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes (fludrocortisone 0,1-0,3 mg par jour)[103], [216], [294], [298] .

La technique opératoire varie en fonction de la taille et de la nature de la lésion :

✓ **Adénome corticosurrénalien bénin :**

Dans le cadre des adénomes unilatéraux sécrétant du cortisol, la surrénalectomie unilatérale laparoscopique est le traitement de choix [223], [299]. La laparotomie est recommandée en cas de suspicion de malignité [294].

✓ **PPNAD / AIMAH :**

En cas de maladie surrénalienne micronodulaire ou macronodulaire bilatérale, la surrénalectomie totale bilatérale est le traitement définitif de choix [127], [223], [248].

✓ **Corticosurrénalome malin :**

La voie coelioscopique est déconseillée en raison de la grande fragilité de ces tumeurs et du risque de rupture tumorale peropératoire. Les patients subissant surrénalectomie par laparoscopie pour corticosurrénalome malin ont des taux plus élevés de marges chirurgicales positives et de récidence locales que ceux qui ont subi une surrénalectomie ouverte ,néanmoins des séries pédiatriques ont rapporté que la laparoscopie a été effectué en toute sécurité pour des cas sélectionnés de corticosurrénalome ; la société européenne d'oncologie médicale affirme que la laparoscopie peut se faire sans aucun risque avec une meilleure efficacité chez les enfants ayant de petits corticosurrénalome sans signes préopératoires d'invasion [300]–[303].

Seule la résection chirurgicale radicale R0 peut prétendre au titre de traitement curatif, et l'abord chirurgical le plus recommandé, surtout chez l'enfant, reste la laparotomie antérieure. Le type de geste indiqué et de résection possible sont préalablement déterminés en se basant sur la stadification du corticosurrénalome. Ainsi, le stade I et II font l'objet d'une exérèse tumorale complète, le stade III fait appel en plus à un curage ganglionnaire, tandis que la chirurgie dans le stade IV est difficile et fait l'objet d'une discussion pluridisciplinaire [304], [305].

⇒ Dans notre série, la surrénalectomie unilatérale a été réalisée chez deux patientes dont l'imagerie a objectivé une masse surrénalienne ; l'examen anatomopathologique a confirmé le caractère bénin chez la patiente 2, et été en faveur d'un corticosurrénalome malin chez la patiente 3.

Il est intéressant de noter que les critères de malignité sont bien identifiés et le diagnostic histologique est relativement bien codifié chez les patients adultes. Cependant, en pédiatrie, ces critères restent discutés ; et c'est bien souvent l'évolution de la maladie qui donne des arguments sur le caractère malin ou bénin, d'où l'intérêt d'un suivi à long terme de ces patients [306].

Ainsi, les caractéristiques histopathologiques des corticosurrénalomes chez l'enfant ne permettent pas seules d'en prédire le pronostic. Les facteurs pronostiques sont essentiellement cliniques et à un moindre degré biologique, et ont été mis en évidence dans plusieurs études ; Wieneke et al. ont montré dans leur série rétrospective de 83 enfants, qu'une taille tumorale supérieure à 10,5cm, une masse supérieure à 400g, un envahissement des tissus mous adjacents ou de la veine cave, et la présence de critères histologiques de malignité (nécrose, atypies, augmentation de l'activité mitotique) étaient prédictifs de malignité et associés à un mauvais pronostic [307]. Dans la série reprenant 254 patients enregistrés dans l'IPACTR (International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry), les facteurs de bon pronostic étaient un âge inférieur à trois ans au moment du diagnostic, une tumeur de moins de 200g, la présence de signes de virilisation et la possibilité d'une exérèse chirurgicale complète avec normalisation postopératoire des dosages hormonaux [308].

2.2. Autres moyens thérapeutiques pour le traitement du corticosurrénalome malin avancé :

➤ Le mitotane (OP'DDD) :

Le mitotane ou op'DDD, est un dérivé d'un insecticide, qui possède une double action : il est capable de diminuer la sécrétion de cortisol et aussi d'exercer un certain effet anti-tumoral dans le SC en provoquant une nécrose de la corticale des surrénales [309].

Dans le contexte de corticosurrénalome malin, le mitotane est indiqué dans les stades avancés (III et IV), les situations de récurrence tumorale, patient inopérable ou maladie métastatique. Il peut être prescrit en association avec la chimiothérapie en situation néoadjuvante quand la tumeur est inopérable ou en adjuvant en cas de résection incomplète ou de rupture tumorale [305], [310].

Le mitotane ayant une demi-vie longue, une fenêtre thérapeutique étroite, ainsi qu'une toxicité importante, essentiellement neurologique et digestive, constitue donc une molécule difficile à utiliser, nécessitant un monitoring, en visant un taux entre 14-20 mg/ml. Il est à noter qu'à cause de la demi-vie longue du produit, l'obtention d'un taux sérique stable dans la fenêtre thérapeutique est laborieuse et prend souvent plusieurs mois, cette difficulté est en plus accablée d'une mauvaise observance thérapeutique en raison des forts effets secondaires entraînés [310].

➤ Chimiothérapie :

La chimiothérapie est l'un des traitements de base des formes évoluées ainsi que des formes métastatiques. Elle repose aujourd'hui essentiellement sur l'étoposide, la doxorubicine et la cisplatine (EDP) avec un taux de réponse pouvant atteindre les 50% [233].

Peu d'études ont été réalisées concernant l'impact de la chimiothérapie sur la survie et la progression du corticosurrénalome malin, surtout chez l'enfant, et la plupart des études réalisées incluaient le mitotane dans le protocole thérapeutique : il n'existe donc que peu de preuves attestant de l'efficacité réelle de la chimiothérapie seule [233], [311].

➤ Radiothérapie :

Malgré la radiorésistance connue du corticosurrénalome malin, la radiothérapie adjuvante du lit tumoral a été proposée et recommandée chez les patients adultes présentant une résection microscopiquement incomplète [312]–[314]. Dans la population pédiatrique, la radiothérapie n'a pas été étudiée pour la forte probabilité que les patients soient porteurs de mutations germinales de *TP53* et doit donc être évitée [315].

➤ Thérapie ciblée :

La thérapie ciblée est un domaine prometteur, encore à ses phases de début, qui souffre notamment d'un problème majeur ralentissant sa progression : le faible taux voire l'absence de patients n'ayant pas reçu de thérapeutiques préalables, et qui pour la plupart sont sous mitotane lors des tests thérapeutiques. Dans ce contexte, il est difficile d'évaluer la valeur ajoutée exacte de ces thérapies, dont le potentiel est le plus souvent ainsi camouflé [233].

3. Sécrétion ectopique d'ACTH :

Le traitement de choix des sécrétions ectopiques d'ACTH est, lorsqu'elle possible, **l'ablation chirurgicale** de la source d'ACTH, ce qui permet de contrôler l'hypercortisolisme [85], [181], [316], [317]. Cependant, la tumeur n'est pas toujours curable chirurgicalement du fait de son extension locale, régionale ou à distance (métastases). En effet, devant une tumeur évidente mais non extirpable, le traitement palliatif fera appel, selon la nature de celle-ci, à la **chimiothérapie** et/ou à la **radiothérapie** [85].

Lorsque le traitement étiologique n'est pas possible (tumeur occulte), un traitement symptomatique de l'hypercortisolisme doit être institué. Le plus souvent, par l'association d'**anticortisoliques** tels que le kétoconazole et la métyrapone, qui, en cas d'inefficacité et/ou d'intolérance, céderont la place à la **surrénalectomie bilatérale**[197], [318]. Les patients atteints d'une sécrétion ectopique d'ACTH occulte seront régulièrement suivis sur le plan morphologique (par la TDM ou l'IRM), parfois plusieurs années avant de pouvoir localiser et traiter la tumeur en cause [85].

Les **agonistes de la somatostatine** peuvent être utilisés, car certaines tumeurs productrices d'ACTH peuvent exprimer ces récepteurs, mais leur rôle reste celui d'un traitement adjuvant. Ils ont un effet antiprolifératif et antisécrétoire, mais avec un risque élevé de résistance au traitement à long terme [319], [320].

Le pronostic est déterminé par le type de tumeur impliquée, la sévérité de l'hypercortisolisme, ainsi la vitesse et l'efficacité avec lesquelles il est contrôlé [321]. Plusieurs études pédiatriques ont souligné que la gestion post-thérapeutique du syndrome de Cushing est un défi pour l'optimisation de la croissance et de la taille adulte finale [322], [323]. En outre, une proportion notable de patients sont restés hypertendus [138] et ont présenté une augmentation de la masse graisseuse viscérale [322], [323], une altération des fonctions cognitives et de la qualité de vie [151] après la guérison du syndrome de Cushing.

Dans notre série, la seule patiente présentant une sécrétion ectopique d'ACTH a bénéficié d'une spléno pancréatectomie corporio-caudale avec examen anatomopathologique extemporané qui était en faveur d'une tumeur endocrine du pancréas, la patiente a été transférée au CHOP pour chimiothérapie complémentaire et suivi. L'évolution fut marquée par le décès de la patiente.

Dans le cadre des tumeurs neuroendocrines du pancréas, il est intéressant de noter que :

- Pour une décision thérapeutique optimale, Il est recommandé d'effectuer un bilan d'extension comportant : le dosage de la chromogranine A (dont le taux est corrélé à l'importance du volume tumoral), une scanographie et/ ou IRM (qui sont les examens clés pour le diagnostic initial, le bilan d'extension, la recherche de complications et le suivi de ces tumeurs), la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (qui permet de réaliser une cartographie du corps-entier et de mettre en évidence des fixations en rapport avec des métastases intra et extra-abdominales). La scintigraphie osseuse ou l'imagerie cérébrale (TDM ou IRM) ne doivent être effectués qu'en présence de signes d'appel. Ainsi, la PET scan peut être utile dans les cas résécables pour une évaluation du corps entier [324].

- Les tumeurs neuroendocrines du pancréas sécrétant l'ACTH sont très rares et sont de mauvais pronostic [325], [326].

- Les directives du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommandent la résection chirurgicale comme traitement de 1^{ère} intention de la plupart des tumeurs neuroendocrines pancréatiques localisées ; à l'exception des patients présentant des comorbidités limitant le pronostic vital ou un risque chirurgical élevé. En outre, l'observation peut être appropriée pour les tumeurs de moins de 1 cm découvertes fortuitement, selon le site [324]. Le NCCN recommande ainsi, qu'avant la chirurgie, les symptômes d'excès hormonal soient traités avec de l'octréotide ou du lanréotide [324].

- En cas de maladie métastatique, il existe plusieurs possibilités thérapeutiques, telles que la chimiothérapie, les analogues de la somatostatine, la radiothérapie, les thérapies ciblées, et la radiologie interventionnelle ; la décision thérapeutique doit être individualisée pour chaque patient et planifiée par un groupe multidisciplinaire [327].



Conclusion



Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des symptômes secondaires à un excès chronique de glucocorticoïdes. Cette pathologie est considérée comme rare, et encore plus chez les enfants.

La maladie de Cushing représente la cause la plus fréquente du syndrome de Cushing endogène chez les enfants de plus de 5 ans, et il s'agit le plus souvent d'un microadénome hypophysaire.

La présentation clinique du syndrome de Cushing est variable. Elle est influencée par l'âge et le sexe ainsi que par la gravité et la durée de la maladie. Le retard de croissance staturale contrastant avec une prise pondérale progressive est l'un des indicateurs les plus fiables du syndrome de Cushing chez les enfants,

La première étape du diagnostic est la confirmation biochimique de l'hypercortisolisme suspecté cliniquement. Plusieurs bilans peuvent être utilisés à cette fin : le cortisol libre urinaire (CLU) de 24 heures, le cortisol salivaire, la cortisolémie de minuit, et le test de suppression à la dexaméthasone.

L'imagerie médicale à la recherche de l'étiologie du syndrome de Cushing ne doit intervenir qu'après l'appréciation de l'ACTH-dépendance ou de l'ACTH-indépendance de l'hypercorticisme ; qui est la première étape de l'enquête étiologique.

L'objectif principal du traitement est la restauration de la fonction hypophyso-surrénalienne par normalisation de la cortisolémie.

La résection chirurgicale de la source de l'excès de glucocorticoïdes (adénome hypophysaire, tumeur non hypophysaire sécrétant de l'ACTH ou tumeur(s) surrénalienne(s)) reste le traitement de première intention de toutes les formes du syndrome de Cushing.

Le diagnostic précoce, la prise en charge rapide et adéquate, et le suivi des patients à long terme sont indispensables pour réduire la morbidité et la mortalité chez ces patients et améliorer le pronostic.



Résumés



RESUME

Titre : syndrome de cushing chez l'enfant

Auteur : Houda EL HIOUY

Rapporteur : Pr. Ahmed GAOUZI

Mots clés : hypercorticisme, adénome hypophysaire, corticosurréalome, sécrétion ectopique, chirurgie transsphénoïdale.

Le syndrome de cushing est une entité rare surtout en pédiatrie. L'incidence globale est 2 à 5 nouveaux cas/ million d'habitants/ an, seuls 10 % des cas surviennent chez les enfants.

Notre travail vise à mettre en lumière les particularités de la MC et SC chez l'enfant, ainsi que la conduite à tenir adaptée à notre contexte, en tenant compte des données de la littérature

C'est une étude descriptive et rétrospective d'une série de 4 cas, vus au sein de service de pédiatrie P2 de l'Hôpital d'Enfants Rabat.

L'âge des patients variait entre 11mois et 15 ans avec une moyenne de 7.1 ans. Une prédominance féminine a été rapportée (3 filles pour 1 garçon).

Parmi ces 4 enfants, le diagnostic était comme suit : 1 cas de maladie de cushing, 1 cas de corticosurréalome benin, 1 cas de corticosurréalome malin, et 1 cas de SC secondaire à une sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur endocrine du pancréas.

Le diagnostic positif a reposé sur la clinique évocatrice d'un syndrome de Cushing, et une confirmation biologique par dosage du CLU (chez 3 patients), cortisol plasmatique (chez 2 patients). Le dosage du cortisol salivaire et freinage minute n'ont été réalisés que chez un patient.

L'exploration radiologique (IRM hypophysaire, l'échographie et TDM abdominales) a montré 1 cas de microadénome hypophysaire, 2 cas de masse surrénalienne unilatérale et 1 cas de tumeur pancréatique associée à une hyperplasie surrénalienne secondaire.

Sur le plan thérapeutique, le patient ayant le microadénome hypophysaire a été opéré par voie transsphénoïdale avec une bonne évolution clinico-biologique. Une surrénalectomie unilatérale a été effectuée chez les 2 patients ayant un corticosurréalome, dont une a présenté une thrombophlébite cérébrale post opératoire. Quant au cas de syndrome de Cushing paranéoplasique, la patiente a bénéficié d'une spléno pancréatectomie corporio-caudale.

ABSTRACT

Title: Cushing's syndrome in children

Author: Houda EL HIOUY

Supervisor: Pr. Ahmed GAOUZI

Key words: hypercorticism, pituitary adenoma, Adrenocortical carcinoma, ectopic secretion, transsphenoidal surgery.

Cushing's syndrome is a rarely encountered entity especially in the pediatric population. The overall incidence is approximately 2-5 new cases/million population/year, and only 10% of new cases annually occurs among children.

Our work aims to shed light on the particularities of Cushing's disease and Cushing's syndrome in children, as well as the management to be adapted in our context, while taking into account the literature data.

This is a descriptive and retrospective study of a series about 4 cases, seen in the pediatric endocrinology consultation unit at the P2 pediatric department of the Rabat Children's Hospital.

The age of the patients ranged from 11 months to 15 years with an average of 7.1 years. A female predominance was reported, with 3 girls for 1 boy.

Among these 4 children, the diagnosis was as follows: 1 case of Cushing's disease, 1 case of benign adrenocortical adenoma, 1 case of adrenocortical carcinoma, and 1 case of Cushing's syndrome secondary to ectopic secretion of ACTH by a pancreatic endocrine tumor.

The positive diagnosis was based on clinical findings suggestive of Cushing's syndrome, and biological confirmation of hypercorticism by dosage of CLU (performed for 3 patients), plasma cortisol (for 2 patients). Salivary cortisol and minute braking were performed for only one patient.

Radiological exploration (pituitary MRI, abdominal ultrasound and CT scan) showed 1 case of pituitary microadenoma, 2 cases of unilateral adrenal mass and 1 case of pancreatic tumor associated with secondary adrenal hyperplasia.

Therapeutically, the patient with the pituitary microadenoma was operated by transsphenoidal approach with a good clinico-biological evolution. A unilateral adrenalectomy was performed in the 2 patients with adrenocortical cancer, one of whom presented a postoperative cerebral thrombophlebitis. As for the case of paraneoplastic Cushing's syndrome, the patient benefited from corporal-caudal splenopancreatectomy.

ملخص

العنوان: متلازمة كوشينغ عند الاطفال

المؤلف: هدى الهبوي

المشرف: ذ. أحمد الكوزي

الكلمات الأساسية: فرط الكورتيزول - ورم غدي نخامي - ورم كظري قشري - إفراز خارج الغدة النخامية - جراحة عبر الوند

متلازمة كوشينغ هي حالة نادرة، خاصة لدى الأطفال. حيث يبلغ معدل الحدوث الإجمالي 2 إلى 5 حالات جديدة في المليون نسمة خلال السنة، إلا أن 10% فقط من الحالات الجديدة تسجل عند الأطفال.

تهدف دراستنا إلى إلقاء الضوء على خصوصيات مرض كوشينغ ومتلازمة كوشينغ لدى الأطفال، بالإضافة إلى الإجراءات التي يجب اتخاذها والملائمة لسياقنا، مع مراعاة البيانات الواردة في الأدبيات.

لقد قمنا بدراسة وصفية واستيعادية لسلسلة من 4 حالات، شوهدت على مستوى جناح التشخيص بقسم طب الأطفال 2 بمستشفى الأطفال بالرباط.

تراوحت أعمار المرضى من 11 شهر إلى 15 سنة بمتوسط 7.1 سنة. حيث تشكل الإناث النسبة الأكبر بمعدل 3 فتيات مقابل ذكر واحد.

من بين هؤلاء الأطفال الأربعة، كان التشخيص على النحو التالي: حالة واحدة من مرض كوشينغ، حالة واحدة من ورم قشر الكظر الحميد، حالة واحدة من سرطان قشر الكظر الخبيث، وحالة واحدة لمتلازمة كوشينغ ثانوية لإفراز هرمون ACTH خارج الغدة النخامية بواسطة ورم بالغدد الصماء في البنكرياس.

اعتمد التشخيص الإيجابي على المعطيات السريرية لمتلازمة كوشينغ، وتم التأكيد المخبري عن طريق فحص الكورتيزول الحر بالبول (تم اجراءه لثلاث مرضى)، والكورتيزول البلازمي (لدى مريضين). في حين تم إجراء فحص الكورتيزول اللعابي وتقنية الحد من افرازه لدقيقة لدى مريض واحد فقط.

أظهر الاستكشاف الإشعاعي (التصوير بالرنين المغناطيسي للغدة النخامية، فحص الموجات فوق الصوتية والتصوير المقطعي للبطن) حالة واحدة من ورم الغدة النخامية المجهرى، وحالتان من كتلة الغدة الكظرية أحادية الجانب وحالة واحدة من ورم البنكرياس مع تضخم ثانوي للغدة الكظرية.

فيما يخص العلاج، تم إجراء عملية جراحية عبر الوند للمريض المصاب بالورم الغدي النخامي حيث تم ملاحظة تحسن حالة المريض السريرية والبيولوجية. تم إجراء استئصال الغدة الكظرية من جانب واحد للمريضين المصابين بورم قشر الكظر، أحدهم أصيب بالتخثر الوريدي الدماغي بعد الجراحة. أما في حالة متلازمة كوشينغ الناجمة عن تنشؤ ورمي، فقد خضع المريض لعملية استئصال ذيل البنكرياس والطحال.



Bibliographie



- [1]. L. K. Nieman, « Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 173, n° 4, p. M33-M38, oct. 2015, doi: 10.1530/EJE-15-0464.
- [2]. J. M. Pappachan, C. Hariman, M. Edavalath, J. Waldron, et F. W. Hanna, « Cushing's syndrome: a practical approach to diagnosis and differential diagnoses », *J. Clin. Pathol.*, vol. 70, n° 4, p. 350-359, avr. 2017, doi: 10.1136/jclinpath-2016-203933.
- [3]. S. T. Sharma, L. K. Nieman, et R. A. Feelders, « Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management », *Clin. Epidemiol.*, vol. 7, p. 281-293, avr. 2015, doi: 10.2147/CLEP.S44336.
- [4]. L. F. Chan, H. L. Storr, A. B. Grossman, et M. O. Savage, « Pediatric Cushing's syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment », *Arq. Bras. Endocrinol. Amp Metabol.*, vol. 51, n° 8, p. 1261-1271, nov. 2007, doi: 10.1590/S0004-27302007000800012.
- [5]. J. R. Lindsay et L. K. Nieman, « Differential Diagnosis and Imaging in Cushing's Syndrome », *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 34, n° 2, p. 403-421, juin 2005, doi: 10.1016/j.ecl.2005.01.009.
- [6]. Y. Fulla, L. Guignat, M.-A. Dugué, G. Assié, et X. Bertagna, « Exploration biologique de la fonction corticotrope », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2009, n° 416, p. 35-48, nov. 2009, doi: 10.1016/S1773-035X(09)70249-7.
- [7]. V. C. Medvei, « The History of Cushing's Disease: A Controversial Tale », *J. R. Soc. Med.*, vol. 84, n° 6, p. 363-366, juin 1991, doi: 10.1177/014107689108400618.
- [8]. « Cushing syndrome | medical disorder », *Encyclopedia Britannica*. <https://www.britannica.com/science/Cushing-syndrome> (consulté le mars 29, 2021).
- [9]. H. Raff et T. Carroll, « Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care », *J. Physiol.*, vol. 593, n° 3, p. 493-506, 2015, doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.282871>.

- [10]. A. Ahmed, C. Schmidt, et T. Brunner, « Extra-Adrenal Glucocorticoid Synthesis in the Intestinal Mucosa: Between Immune Homeostasis and Immune Escape », *Front. Immunol.*, vol. 10, 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.01438.
- [11]. F. Spiga, J. J. Walker, J. R. Terry, et S. L. Lightman, « HPA Axis-Rhythms », in *Comprehensive Physiology*, American Cancer Society, 2014, p. 1273-1298. doi: 10.1002/cphy.c140003.
- [12]. N. Gallo-Payet et M.-C. Battista, « Steroidogenesis—Adrenal Cell Signal Transduction », in *Comprehensive Physiology*, American Cancer Society, 2014, p. 889-964. doi: 10.1002/cphy.c130050.
- [13]. W. L. Miller, « StAR Search—What We Know about How the Steroidogenic Acute Regulatory Protein Mediates Mitochondrial Cholesterol Import », *Mol. Endocrinol.*, vol. 21, n° 3, p. 589-601, mars 2007, doi: 10.1210/me.2006-0303.
- [14]. W. L. Miller, « Steroidogenic Enzymes », *Disord. Hum. Adrenal Cortex*, vol. 13, p. 1-18, 2008, doi: 10.1159/000134751.
- [15]. M. Noti, D. Sidler, et T. Brunner, « Extra-adrenal glucocorticoid synthesis in the intestinal epithelium: more than a drop in the ocean? », *Semin. Immunopathol.*, vol. 31, n° 2, p. 237-248, juill. 2009, doi: 10.1007/s00281-009-0159-2.
- [16]. I. Cima *et al.*, « Intestinal epithelial cells synthesize glucocorticoids and regulate T cell activation », *J. Exp. Med.*, vol. 200, n° 12, p. 1635-1646, déc. 2004, doi: 10.1084/jem.20031958.
- [17]. V. Laurent *et al.*, « Mortality in 7B2 null mice can be rescued by adrenalectomy: Involvement of dopamine in ACTH hypersecretion », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 99, n° 5, p. 3087-3092, mars 2002, doi: 10.1073/pnas.261715099.
- [18]. M. D. Taves, C. E. Gomez-Sanchez, et K. K. Soma, « Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: evidence for local synthesis, regulation, and function », *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.*, vol. 301, n° 1, p. E11-E24, mai 2011, doi: 10.1152/ajpendo.00100.2011.

- [19]. N. Hostettler *et al.*, « Local glucocorticoid production in the mouse lung is induced by immune cell stimulation », *Allergy*, vol. 67, n° 2, p. 227-234, févr. 2012, doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02749.x.
- [20]. H. M. Reichardt et G. Schütz, « Glucocorticoid signalling--multiple variations of a common theme », *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 146, n° 1-2, p. 1-6, nov. 1998, doi: 10.1016/s0303-7207(98)00208-1.
- [21]. G. Talabér, M. Jondal, et S. Okret, « Extra-adrenal glucocorticoid synthesis: immune regulation and aspects on local organ homeostasis », *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 380, n° 1-2, p. 89-98, nov. 2013, doi: 10.1016/j.mce.2013.05.007.
- [22]. C. E. Gomez-Sanchez, « Glucocorticoid Production and Regulation in Thymus: Of Mice and Birds », *Endocrinology*, vol. 150, n° 9, p. 3977-3979, sept. 2009, doi: 10.1210/en.2009-0615.
- [23]. M. S. Vacchio, V. Papadopoulos, et J. D. Ashwell, « Steroid production in the thymus: implications for thymocyte selection. », *J. Exp. Med.*, vol. 179, n° 6, p. 1835-1846, juin 1994, doi: 10.1084/jem.179.6.1835.
- [24]. G. Nikolakis et C. C. Zouboulis, « Skin and glucocorticoids: effects of local skin glucocorticoid impairment on skin homeostasis », *Exp. Dermatol.*, vol. 23, n° 11, p. 807-808, nov. 2014, doi: 10.1111/exd.12519.
- [25]. A. Slominski *et al.*, « Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions », *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 137, p. 107-123, sept. 2013, doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.006.
- [26]. C. Ap, O. Mj, S. Sg, C. G, J. C, et L. Hj, « Effects of minor laboratory procedures, adrenalectomy, social defeat or acute alcohol on regional brain concentrations of corticosterone. », *Brain Res.*, vol. 1238, p. 12-22, août 2008, doi: 10.1016/j.brainres.2008.08.009.
- [27]. Y. Takeda *et al.*, « Synthesis of corticosterone in the vascular wall », *Endocrinology*, vol. 135, n° 5, p. 2283-2286, nov. 1994, doi: 10.1210/endo.135.5.7956952.

- [28]. M. Mueller *et al.*, « The nuclear receptor LRH-1 critically regulates extra-adrenal glucocorticoid synthesis in the intestine », *J. Exp. Med.*, vol. 203, n° 9, p. 2057-2062, sept. 2006, doi: 10.1084/jem.20060357.
- [29]. M. Noti, N. Corazza, C. Mueller, B. Berger, et T. Brunner, « TNF suppresses acute intestinal inflammation by inducing local glucocorticoid synthesis », *J. Exp. Med.*, vol. 207, n° 5, p. 1057-1066, mai 2010, doi: 10.1084/jem.20090849.
- [30]. N. S. van Oers, D.-M. Su, A. Chidgey, et J. Dudakov, *New Insights into Thymic Functions during Stress, Aging, and in Disease Settings*. Frontiers Media SA, 2020.
- [31]. P. R. Mittelstadt, M. D. Taves, et J. D. Ashwell, « Cutting Edge: De Novo Glucocorticoid Synthesis by Thymic Epithelial Cells Regulates Antigen-Specific Thymocyte Selection », *J. Immunol.*, vol. 200, n° 6, p. 1988-1994, mars 2018, doi: 10.4049/jimmunol.1701328.
- [32]. T. S. Phan, V. M. Merk, et T. Brunner, « Extra-adrenal glucocorticoid synthesis at epithelial barriers », *Genes Immun.*, vol. 20, n° 8, Art. n° 8, nov. 2019, doi: 10.1038/s41435-019-0058-z.
- [33]. X. Qian, *Glucocorticoids: New Recognition of Our Familiar Friend*. BoD – Books on Demand, 2012.
- [34]. J. J. Walker, F. Spiga, R. Gupta, Z. Zhao, S. L. Lightman, et J. R. Terry, « Rapid intra-adrenal feedback regulation of glucocorticoid synthesis », *J. R. Soc. Interface*, vol. 12, n° 102, janv. 2015, doi: 10.1098/rsif.2014.0875.
- [35]. S. Timmermans, J. Souffriau, et C. Libert, « A General Introduction to Glucocorticoid Biology », *Front. Immunol.*, vol. 10, 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.01545.
- [36]. G. Talabér, M. Jondal, et S. Okret, « Extra-adrenal glucocorticoid synthesis: Immune regulation and aspects on local organ homeostasis », *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 380, n° 1-2, p. 89-98, nov. 2013, doi: 10.1016/j.mce.2013.05.007.
- [37]. F. Spiga, E. Zavala, J. J. Walker, Z. Zhao, J. R. Terry, et S. L. Lightman, « Dynamic responses of the adrenal steroidogenic regulatory network », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, juill. 2017, doi: 10.1073/pnas.1703779114.

- [38]. F. A. Antoni, « Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor », *Endocr. Rev.*, vol. 7, n° 4, p. 351-378, nov. 1986, doi: 10.1210/edrv-7-4-351.
- [39]. S. P. Malkoski et R. I. Dorin, « Composite glucocorticoid regulation at a functionally defined negative glucocorticoid response element of the human corticotropin-releasing hormone gene », *Mol. Endocrinol. Baltim. Md*, vol. 13, n° 10, p. 1629-1644, oct. 1999, doi: 10.1210/mend.13.10.0351.
- [40]. C. Martens, S. Bilodeau, M. Maira, Y. Gauthier, et J. Drouin, « Protein-protein interactions and transcriptional antagonism between the subfamily of NGFI-B/Nur77 orphan nuclear receptors and glucocorticoid receptor », *Mol. Endocrinol. Baltim. Md*, vol. 19, n° 4, p. 885-897, avr. 2005, doi: 10.1210/me.2004-0333.
- [41]. S. Bilodeau *et al.*, « Role of Brg1 and HDAC2 in GR trans-repression of the pituitary POMC gene and misexpression in Cushing disease », *Genes Dev.*, vol. 20, n° 20, p. 2871-2886, oct. 2006, doi: 10.1101/gad.1444606.
- [42]. S. Di, R. Malcher-Lopes, K. C. Halmos, et J. G. Tasker, « Nongenomic Glucocorticoid Inhibition via Endocannabinoid Release in the Hypothalamus: A Fast Feedback Mechanism », *J. Neurosci.*, vol. 23, n° 12, p. 4850-4857, juin 2003, doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-12-04850.2003.
- [43]. S. Di, M. M. Maxson, A. Franco, et J. G. Tasker, « Glucocorticoids regulate glutamate and GABA synapse-specific retrograde transmission via divergent nongenomic signaling pathways », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 29, n° 2, p. 393-401, janv. 2009, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4546-08.2009.
- [44]. G. L. Hammond, « Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action », *J. Endocrinol.*, vol. 230, n° 1, p. R13-25, juill. 2016, doi: 10.1530/JOE-16-0070.
- [45]. G. L. HAMMOND, C. L. SMITH, N. A. M. PATERSON, et W. J. SIBBALD, « A Role for Corticosteroid-Binding Globulin in Delivery of Cortisol to Activated Neutrophils* », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 71, n° 1, p. 34-39, juill. 1990, doi: 10.1210/jcem-71-1-34.

- [46]. H. Raff, S. T. Sharma, et L. K. Nieman, « Physiological Basis for the Etiology, Diagnosis, and Treatment of Adrenal Disorders: Cushing's Syndrome, Adrenal Insufficiency, and Congenital Adrenal Hyperplasia », in *Comprehensive Physiology*, R. Terjung, Éd. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2014, p. 739-769. doi: 10.1002/cphy.c130035.
- [47]. H. Ortsäter, Å. Sjöholm, et A. Rafacho, *Regulation of Glucocorticoid Receptor Signaling and the Diabetogenic Effects of Glucocorticoid Excess*. IntechOpen, 2012. doi: 10.5772/51759.
- [48]. B. Oudet, J. Rigabert, J. Young, et M.-L. Raffin-Sanson, « Physiologie et exploration des sécrétions de cortisol et d'androgènes par la surrénale », *EMC - Endocrinol. - Nutr.*, vol. 7, n° 2, p. 1-16, janv. 2010, doi: 10.1016/S1155-1941(10)43047-4.
- [49]. L. I. McKay et J. A. Cidlowski, « Physiologic and Pharmacologic Effects of Corticosteroids », *Holl.-Frei Cancer Med. 6th Ed.*, 2003, Consulté le: avr. 03, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13780/>
- [50]. T. Kuo, C. A. Harris, et J.-C. Wang, « Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle », *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 380, n° 1-2, p. 79-88, nov. 2013, doi: 10.1016/j.mce.2013.03.003.
- [51]. E. Akalestou, L. Genser, et G. A. Rutter, « Glucocorticoid Metabolism in Obesity and Following Weight Loss », *Front. Endocrinol.*, vol. 11, 2020, doi: 10.3389/fendo.2020.00059.
- [52]. J. C. Beck et E. E. McGarry, « PHYSIOLOGICAL IMPORTANCE OF CORTISOL », *Br. Med. Bull.*, vol. 18, n° 2, p. 134-140, mai 1962, doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a069954.
- [53]. S. G. Ruginsk, A. Lopes da Silva, R. R. Ventura, L. L. K. Elias, et J. Antunes-Rodrigues, « Central actions of glucocorticoids in the control of body fluid homeostasis: Review », *Braz. J. Med. Biol. Res.*, vol. 42, n° 1, p. 61-67, janv. 2009, doi: 10.1590/S0100-879X2009000100010.

- [54]. W. J. Boyle, W. S. Simonet, et D. L. Lacey, « Osteoclast differentiation and activation », *Nature*, vol. 423, n° 6937, p. 337-342, mai 2003, doi: 10.1038/nature01658.
- [55]. D. Patschan, K. Loddenkemper, et F. Buttgerit, « Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis », *Bone*, vol. 29, n° 6, p. 498-505, déc. 2001, doi: 10.1016/S8756-3282(01)00610-X.
- [56]. M. Marazuela, C. Cuerda, T. Lucas, A. Vicente, C. Blanco, et J. Estrada, « Anterior pituitary function after adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. », *Postgrad. Med. J.*, vol. 69, n° 813, p. 547-551, juill. 1993, doi: 10.1136/pgmj.69.813.547.
- [57]. A. W. Lucky, « Principles of the Use of Glucocorticosteroids in the Growing Child », *Pediatr. Dermatol.*, vol. 1, n° 3, p. 226-235, janv. 1984, doi: 10.1111/j.1525-1470.1984.tb01122.x.
- [58]. M. Sakakura, K. Takebe, et S. Nakagawa, « Inhibition of Luteinizing Hormone Secretion Induced by Synthetic LRH by Long-term Treatment with Glucocorticoids in Human Subjects », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 40, n° 5, p. 774-779, mai 1975, doi: 10.1210/jcem-40-5-774.
- [59]. M. Ciriaco *et al.*, « Corticosteroid-related central nervous system side effects », *J. Pharmacol. Pharmacother.*, vol. 4, n° 5, p. 94, 2013, doi: 10.4103/0976-500X.120975.
- [60]. P. Fietta, P. Fietta, et G. Delsante, « Central nervous system effects of natural and synthetic glucocorticoids: Natural and synthetic glucocorticoids », *Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 63, n° 5, p. 613-622, oct. 2009, doi: 10.1111/j.1440-1819.2009.02005.x.
- [61]. H. Schacke, « Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids », *Pharmacol. Ther.*, vol. 96, n° 1, p. 23-43, oct. 2002, doi: 10.1016/S0163-7258(02)00297-8.

- [62]. L. Fardet, I. Petersen, et I. Nazareth, « Suicidal Behavior and Severe Neuropsychiatric Disorders Following Glucocorticoid Therapy in Primary Care », *Am. J. Psychiatry*, vol. 169, n° 5, p. 491-497, mai 2012, doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11071009.
- [63]. L. J. Cass, « Complications of Corticotropin Therapy in Multiple Sclerosis », *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 197, n° 3, p. 173, juill. 1966, doi: 10.1001/jama.1966.03110030067027.
- [64]. O. M. Wolkowitz, H. Burke, E. S. Epel, et V. I. Reus, « Glucocorticoids: Mood, Memory, and Mechanisms », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1179, n° 1, p. 19-40, oct. 2009, doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04980.x.
- [65]. A. Videbaek, « GLUCOCORTICOIDS IN HAEMATOLOGY », *Acta Med. Scand.*, vol. 185, n° S500, p. 35-41, avr. 2009, doi: 10.1111/j.0954-6820.1969.tb16721.x.
- [66]. L. Jollin, « Glucocorticoïdes et pratique sportive: effets sur la prise alimentaire, la composition corporelle et différentes sécrétions hormonales », p. 219.
- [67]. J. E. Parrillo et A. S. Fauci, « Mechanisms of Glucocorticoid Action on Immune Processes », *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 19, n° 1, p. 179-201, avr. 1979, doi: 10.1146/annurev.pa.19.040179.001143.
- [68]. A. M. P. Saavedra-Delgado, K. P. Mathews, P. M. Pan, D. R. Kay, et M. L. Muilenberg, « Dose-response studies of the suppression of whole blood histamine and basophil counts by prednisone », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 66, n° 6, p. 464-471, déc. 1980, doi: 10.1016/0091-6749(80)90007-X.
- [69]. A. C. Liberman, M. L. Budziński, C. Sokn, R. P. Gobbini, A. Steininger, et E. Arzt, « Regulatory and Mechanistic Actions of Glucocorticoids on T and Inflammatory Cells », *Front. Endocrinol.*, vol. 9, 2018, doi: 10.3389/fendo.2018.00235.
- [70]. T. Brunner, D. Arnold, C. Wasem, S. Herren, et C. Frutschi, « Regulation of cell death and survival in intestinal intraepithelial lymphocytes », *Cell Death Differ.*, vol. 8, n° 7, p. 706-714, juill. 2001, doi: 10.1038/sj.cdd.4400854.

- [71]. P. R. Mittelstadt, M. D. Taves, et J. D. Ashwell, « Cutting Edge: De Novo Glucocorticoid Synthesis by Thymic Epithelial Cells Regulates Antigen-Specific Thymocyte Selection », *J. Immunol.*, vol. 200, n° 6, p. 1988-1994, mars 2018, doi: 10.4049/jimmunol.1701328.
- [72]. U. Baschant et J. Tuckermann, « The role of the glucocorticoid receptor in inflammation and immunity », *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 120, n° 2-3, p. 69-75, mai 2010, doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.058.
- [73]. X. Chen, J. J. Oppenheim, R. T. Winkler-Pickett, J. R. Ortaldo, et O. M. Z. Howard, « Glucocorticoid amplifies IL-2-dependent expansion of functional FoxP3+CD4+CD25+ T regulatory cells in vivo and enhances their capacity to suppress EAE », *Eur. J. Immunol.*, vol. 36, n° 8, p. 2139-2149, 2006, doi: <https://doi.org/10.1002/eji.200635873>.
- [74]. E. Ugor *et al.*, « Glucocorticoid hormone treatment enhances the cytokine production of regulatory T cells by upregulation of Foxp3 expression », *Immunobiology*, vol. 223, n° 4, p. 422-431, avr. 2018, doi: 10.1016/j.imbio.2017.10.010.
- [75]. J. D. Ashwell, F. W. M. Lu, et M. S. Vacchio, « Glucocorticoids in T Cell Development and Function », *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 18, n° 1, p. 309-345, avr. 2000, doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.309.
- [76]. F. Ramírez, « Glucocorticoids Induce a TH2 Response *In Vitro* », *Dev. Immunol.*, vol. 6, n° 3-4, p. 233-243, 1998, doi: 10.1155/1998/73401.
- [77]. A. C. Liberman, J. Druker, D. Refojo, F. Holsboer, et E. Arzt, « Glucocorticoids inhibit GATA-3 phosphorylation and activity in T cells », *FASEB J.*, vol. 23, n° 5, p. 1558-1571, 2009, doi: <https://doi.org/10.1096/fj.08-121236>.
- [78]. J. Ehrchen *et al.*, « Glucocorticoids induce differentiation of a specifically activated, anti-inflammatory subtype of human monocytes », *Blood*, vol. 109, n° 3, p. 1265-1274, oct. 2006, doi: 10.1182/blood-2006-02-001115.
- [79]. Y. Chinenov, M. Coppo, R. Gupte, M. A. Sacta, et I. Rogatsky, « Glucocorticoid receptor coordinates transcription factor-dominated regulatory network in macrophages », *BMC Genomics*, vol. 15, n° 1, p. 656, août 2014, doi: 10.1186/1471-2164-15-656.

- [80]. L. Chen, M. S. Hasni, M. Jondal, et K. Yakimchuk, « Modification of anti-tumor immunity by tolerogenic dendritic cells », *Autoimmunity*, vol. 50, n° 6, p. 370-376, août 2017, doi: 10.1080/08916934.2017.1344837.
- [81]. A. M. Woltman, J. W. de Fijter, S. W. Kamberling, L. C. Paul, M. R. Daha, et C. van Kooten, « The effect of calcineurin inhibitors and corticosteroids on the differentiation of human dendritic cells », *Eur. J. Immunol.*, vol. 30, n° 7, p. 1807-1812, juill. 2000, doi: 10.1002/1521-4141(200007)30:7<1807::AID-IMMU1807>3.0.CO;2-N.
- [82]. P. R. de Souza *et al.*, « Adrenal-Derived Hormones Differentially Modulate Intestinal Immunity in Experimental Colitis », *Mediators Inflamm.*, vol. 2016, p. e4936370, juin 2016, doi: 10.1155/2016/4936370.
- [83]. A. E. Coutinho et K. E. Chapman, « The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights », *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 335, n° 1, p. 2-13, mars 2011, doi: 10.1016/j.mce.2010.04.005.
- [84]. « Cushing Syndrome - StatPearls - NCBI Bookshelf ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470218/> (consulté le mai 09, 2021).
- [85]. A. M. Isidori et A. Lenzi, « Ectopic ACTH syndrome », *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, vol. 51, n° 8, p. 1217-1225, nov. 2007, doi: 10.1590/S0004-27302007000800007.
- [86]. Y. Miyachi, « Pathophysiology and diagnosis of Cushing's syndrome », *Biomed. Pharmacother.*, vol. 54, p. 113s-117s, juin 2000, doi: 10.1016/S0753-3322(00)80026-8.
- [87]. L. Guignat, G. Assie, X. Bertagna, et J. Bertherat, « Adénome corticotrope », *Presse Médicale*, vol. 38, n° 1, p. 125-132, janv. 2009, doi: 10.1016/j.lpm.2008.10.008.
- [88]. F. Castinetti, I. Morange, B. Conte-Devolx, et T. Brue, « Cushing's disease », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 7, n° 1, p. 41, 2012, doi: 10.1186/1750-1172-7-41.

- [89]. M. Yaneva, S. Vandeva, S. Zacharieva, A. F. Daly, et A. Beckers, « Genetics of Cushing's Syndrome », *Neuroendocrinology*, vol. 92, n° Suppl. 1, p. 6-10, 2010, doi: 10.1159/000314215.
- [90]. Y. Zhou, X. Zhang, et A. Klibanski, « Genetic and epigenetic mutations of tumor suppressive genes in sporadic pituitary adenoma », *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 386, n° 0, p. 16-33, avr. 2014, doi: 10.1016/j.mce.2013.09.006.
- [91]. S. Bilodeau *et al.*, « Role of Brg1 and HDAC2 in GR trans-repression of the pituitary POMC gene and misexpression in Cushing disease », *Genes Dev.*, vol. 20, n° 20, p. 2871-2886, oct. 2006, doi: 10.1101/gad.1444606.
- [92]. H. L. Storr, A. M. Isidori, J. P. Monson, G. M. Besser, A. B. Grossman, et M. O. Savage, « Prepubertal Cushing's Disease Is More Common in Males, But There Is No Increase in Severity at Diagnosis », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, n° 8, p. 3818-3820, août 2004, doi: 10.1210/jc.2003-031531.
- [93]. T. Nakano-Tateno *et al.*, « FGFR4 Polymorphic Variants Modulate Phenotypic Features of Cushing Disease », *Mol. Endocrinol.*, vol. 28, n° 4, p. 525-533, avr. 2014, doi: 10.1210/me.2013-1412.
- [94]. T. B. Carroll et J. W. Findling, « Cushing's syndrome of nonpituitary causes »:, *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, vol. 16, n° 4, p. 308-315, août 2009, doi: 10.1097/MED.0b013e32832d8950.
- [95]. C. Stahn et F. Buttgereit, « Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids », *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, vol. 4, n° 10, p. 525-533, oct. 2008, doi: 10.1038/ncprheum0898.
- [96]. R. L. Hopkins et M. C. Leinung, « Exogenous Cushing's Syndrome and Glucocorticoid Withdrawal », *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 34, n° 2, p. 371-384, juin 2005, doi: 10.1016/j.ecl.2005.01.013.
- [97]. M. Y.-M. Chiang, M. Sarkar, J. M. Koppens, J. Milles, et P. Shah, « Exogenous Cushing's syndrome and topical ocular steroids », *Eye*, vol. 20, n° 6, p. 725-727, juin 2006, doi: 10.1038/sj.eye.6701956.

- [98]. G. Abraham, « Exogenous Cushing's Syndrome Induced by Surreptitious Topical Glucocorticosteroid Overdose in Infants with Diaper Dermatitis », *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 20, n° 11, janv. 2007, doi: 10.1515/JPEM.2007.20.11.1169.
- [99]. C. Christensson, A. Thorén, et B. Lindberg, « Safety of Inhaled Budesonide: Clinical Manifestations of Systemic Corticosteroid-Related Adverse Effects », *Drug Saf.*, vol. 31, n° 11, p. 965-988, 2008, doi: 10.2165/00002018-200831110-00002.
- [100]. N. Valin, N. De Castro, V. Garrait, A. Bergeron, C. Bouche, et J. M. Molina, « Iatrogenic Cushing's Syndrome in HIV-Infected Patients Receiving Ritonavir and Inhaled Fluticasone: Description of 4 New Cases and Review of the Literature », *J. Int. Assoc. Physicians AIDS Care*, vol. 8, n° 2, p. 113-121, mars 2009, doi: 10.1177/1545109709332019.
- [101]. T. J. Giordano, « Pinpointing a hotspot in adrenal Cushing syndrome », *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 10, n° 8, p. 447-448, août 2014, doi: 10.1038/nrendo.2014.89.
- [102]. L. S. Kirschner, « A unified cause for adrenal Cushing's syndrome », *Science*, vol. 344, n° 6186, p. 804-805, mai 2014, doi: 10.1126/science.1254901.
- [103]. C. A. Stratakis, « Cushing Syndrome in Pediatrics », *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 41, n° 4, p. 793-803, déc. 2012, doi: 10.1016/j.ecl.2012.08.002.
- [104]. K. Dutta et H. Dutta, « Cushing's syndrome in a child », *J. Pediatr. Surg. Case Rep.*, vol. 65, p. 101749, févr. 2021, doi: 10.1016/j.epsc.2020.101749.
- [105]. L. F. Chan, H. L. Storr, A. B. Grossman, et M. O. Savage, « Pediatric Cushing's syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment », *Arq. Bras. Endocrinol. Amp Metabol.*, vol. 51, n° 8, p. 1261-1271, nov. 2007, doi: 10.1590/S0004-27302007000800012.
- [106]. J. Newell-Price, X. Bertagna, A. B. Grossman, et L. K. Nieman, « Cushing's syndrome », *The Lancet*, vol. 367, n° 9522, p. 1605-1617, mai 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)68699-6.
- [107]. R. Felders, S. Sharma, et L. Nieman, « Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management », *Clin. Epidemiol.*, p. 281, avr. 2015, doi: 10.2147/CLEP.S44336.

- [108]. M. B. Lodish, M. F. Keil, et C. A. Stratakis, « CUSHING SYNDROME IN PEDIATRICS », *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 47, n° 2, p. 451-462, juin 2018, doi: 10.1016/j.ecl.2018.02.008.
- [109]. J. Lindholm *et al.*, « Incidence and Late Prognosis of Cushing's Syndrome: A Population-Based Study ¹ », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, n° 1, p. 117-123, janv. 2001, doi: 10.1210/jcem.86.1.7093.
- [110]. J. Etxabe et J. A. Vazquez, « Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 40, n° 4, p. 479-484, 1994, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x>.
- [111]. J. M. Holst *et al.*, « Cushing's syndrome in children and adolescents: a Danish nationwide population-based cohort study », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 176, n° 5, p. 567-574, mai 2017, doi: 10.1530/EJE-16-0843.
- [112]. N. E. Haraj, S. El Aziz, et A. Chadli, « Le syndrome de cushing chez l'adolescent: à propos de 18 patients », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 22, déc. 2015, doi: 10.11604/pamj.2015.22.347.8135.
- [113]. A. Magiakou et G. P. Chrousos, « Cushing's syndrome in children and adolescents: Current diagnostic and therapeutic strategies », *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 25, n° 2, p. 181-194, févr. 2002, doi: 10.1007/BF03343985.
- [114]. H. L. Storr, L. F. Chan, A. B. Grossman, et M. O. Savage, « Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances », *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 18, n° 4, p. 167-174, mai 2007, doi: 10.1016/j.tem.2007.03.005.
- [115]. A. Weber *et al.*, « Investigation, management and therapeutic outcome in 12 cases of childhood and adolescent Cushing's syndrome », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 43, n° 1, p. 19-28, juill. 1995, doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01888.x.
- [116]. M. A. Magiakou *et al.*, « Cushing's Syndrome in Children and Adolescents -- Presentation, Diagnosis, and Therapy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 331, n° 10, p. 629-636, sept. 1994, doi: 10.1056/NEJM199409083311002.

- [117]. H. L. Storr *et al.*, « Factors influencing cure by transsphenoidal selective adenomectomy in paediatric Cushing's disease », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 152, n° 6, Art. n° 6, juin 2005, doi: 10.1530/eje.1.01921.
- [118]. C. A. Stratakis *et al.*, « Pituitary Macroadenoma in a 5-Year-Old: An Early Expression of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1¹ », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 85, n° 12, p. 4776-4780, déc. 2000, doi: 10.1210/jcem.85.12.7064.
- [119]. M. F. Keil, « Quality of Life and Other Outcomes in Children Treated for Cushing Syndrome », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, n° 7, p. 2667-2678, juill. 2013, doi: 10.1210/jc.2013-1123.
- [120]. A. M. Isidori *et al.*, « The Ectopic Adrenocorticotropin Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, Management, and Long-Term Follow-Up », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, n° 2, p. 371-377, févr. 2006, doi: 10.1210/jc.2005-1542.
- [121]. R. Ferrigno *et al.*, « Paediatric Cushing's disease: Epidemiology, pathogenesis, clinical management and outcome », *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, janv. 2021, doi: 10.1007/s11154-021-09626-4.
- [122]. S. Nayak, P. Dabadghao, P. Dixit, V. Dwivedi, A. K. Srivastava, et S. Behari, « Cushing's Disease in Children: A Review », *Neurol. India*, vol. 68, n° 7, p. 52, janv. 2020, doi: 10.4103/0028-3886.287677.
- [123]. K. Pasternak-Pietrzak, E. Moszczyńska, E. Jurkiewicz, et M. Szalecki, « Paediatric Cushing's disease - a literature review of epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, and diagnostics », *Endokrynol. Pol.*, vol. 71, n° 1, p. 87-95, 2020, doi: 10.5603/EP.a2019.0040.
- [124]. E. Michalkiewicz *et al.*, « Clinical and Outcome Characteristics of Children With Adrenocortical Tumors: A Report From the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry », *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, n° 5, p. 838-845, mars 2004, doi: 10.1200/JCO.2004.08.085.
- [125]. R. J. Brown, M. H. Kelly, et M. T. Collins, « Cushing Syndrome in the McCune-Albright Syndrome », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, n° 4, p. 1508-1515, avr. 2010, doi: 10.1210/jc.2009-2321.

- [126]. « pnds_syndrome_de_cushing_version_web_051208.pdf ». Consulté le: mai 17, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/pnds_syndrome_de_cushing_version_web_051208.pdf
- [127]. H. L. Storr *et al.*, « Clinical features, diagnosis, treatment and molecular studies in paediatric Cushing's syndrome due to primary nodular adrenocortical hyperplasia », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 61, n° 5, p. 553-559, nov. 2004, doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02124.x.
- [128]. G. Mastorakos et C. Kanaka-Gantenbein, « 9 Cushing's Syndrome in Children and Adolescents », p. 13.
- [129]. J. Klein, P. Vuguin, et S. Hyman, « Cushing Syndrome », *Pediatr. Rev.*, vol. 35, n° 9, p. 405-407, sept. 2014, doi: 10.1542/pir.35-9-405.
- [130]. J. E. Greening *et al.*, « Linear growth and body mass index in pediatric patients with Cushing's disease or simple obesity », *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 29, n° 10, p. 885-887, nov. 2006, doi: 10.1007/BF03349191.
- [131]. M. O. Savage *et al.*, « Cushing's Disease in Childhood: Presentation, Investigation, Treatment and Long-Term Outcome », *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 55, n° 1, p. 24-30, 2001, doi: 10.1159/000063459.
- [132]. L. Alkhuder et H. Mawlawi, « Infantile Iatrogenic Cushing Syndrome due to Topical Steroids », *Case Rep. Pediatr.*, vol. 2019, p. e2652961, déc. 2019, doi: 10.1155/2019/2652961.
- [133]. P.-Y. Hsu *et al.*, « Cushing's Disease in Children: Report of Three Cases », *Pediatr. Neonatol.*, vol. 51, n° 5, p. 303-307, oct. 2010, doi: 10.1016/S1875-9572(10)60059-9.
- [134]. A. Afshari *et al.*, « Facial Plethora: Modern Technology for Quantifying an Ancient Clinical Sign and Its Use in Cushing Syndrome », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, n° 10, p. 3928-3933, oct. 2015, doi: 10.1210/jc.2015-2497.
- [135]. « Symptomes syndrome de cushing - symptomes physiques du syndrome de cushing | Cushing Infos ». <http://www.sfendocrino.org/cushing-infos/symptome.php> (consulté le mai 23, 2021).

- [136]. C. A. Stratakis, « SKIN MANIFESTATIONS OF CUSHING'S SYNDROME », *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, vol. 17, n° 3, p. 283-286, sept. 2016, doi: 10.1007/s11154-016-9399-3.
- [137]. C. Stratakis, G. Mastorakos, N. Mitsiades, C. Mitsiades, et G. Chrousos, « Skin manifestations of Cushing disease in children and adolescents before and after the resolution of hypercortisolemia. », *Pediatr. Dermatol.*, vol. 15, n° 4, p. 253-258, juill. 1998, doi: 10.1046/j.1525-1470.1998.1998015253.x.
- [138]. M. B. Lodish *et al.*, « Blood Pressure in Pediatric Patients with Cushing Syndrome », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, n° 6, p. 2002-2008, juin 2009, doi: 10.1210/jc.2008-2694.
- [139]. R. van der Pas *et al.*, « The hypercoagulable state in Cushing's disease is associated with increased levels of procoagulant factors and impaired fibrinolysis, but is not reversible after short-term biochemical remission induced by medical therapy », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, n° 4, p. 1303-1310, avr. 2012, doi: 10.1210/jc.2011-2753.
- [140]. L. Birdwell *et al.*, « Coagulation Profile Dynamics in Pediatric Patients with Cushing Syndrome: A Prospective, Observational Comparative Study », *J. Pediatr.*, vol. 177, p. 227-231, oct. 2016, doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.087.
- [141]. S. Mandel, « Steroid myopathy: Insidious cause of muscle weakness », *Postgrad. Med.*, vol. 72, n° 5, p. 207-215, nov. 1982, doi: 10.1080/00325481.1982.11716260.
- [142]. M. Rebuffé-Scrive, M. Krotkiewski, J. Elfverson, et P. Björntorp, « Muscle and Adipose Tissue Morphology and Metabolism in Cushing's Syndrome* », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 67, n° 6, p. 1122-1128, déc. 1988, doi: 10.1210/jcem-67-6-1122.
- [143]. V. Abad *et al.*, « Glucocorticoid Excess During Adolescence Leads to a Major Persistent Deficit in Bone Mass and an Increase in Central Body Fat », *J. Bone Miner. Res.*, vol. 16, n° 10, p. 1879-1885, oct. 2001, doi: 10.1359/jbmr.2001.16.10.1879.

- [144]. D. J. Devoe *et al.*, « Long-Term Outcome in Children and Adolescents after Transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease ¹ », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 82, n° 10, p. 3196-3202, oct. 1997, doi: 10.1210/jcem.82.10.4290.
- [145]. G. M. Leong, L. B. Mercado-Asis, J. C. Reynolds, S. C. Hill, E. H. Oldfield, et G. P. Chrousos, « The effect of Cushing's disease on bone mineral density, body composition, growth, and puberty: a report of an identical adolescent twin pair. », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 81, n° 5, p. 1905-1911, mai 1996, doi: 10.1210/jcem.81.5.8626856.
- [146]. M. A. Magiakou *et al.*, « Cushing's Syndrome in Children and Adolescents -- Presentation, Diagnosis, and Therapy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 331, n° 10, p. 629-636, sept. 1994, doi: 10.1056/NEJM199409083311002.
- [147]. C. C. Dupuis *et al.*, « Abnormal puberty in paediatric Cushing's disease: relationship with adrenal androgen, sex hormone binding globulin and gonadotrophin concentrations », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 66, n° 6, p. 838-843, juin 2007, doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02822.x.
- [148]. M. F. Keil, A. Zametkin, C. Ryder, M. Lodish, et C. A. Stratakis, « Cases of Psychiatric Morbidity in Pediatric Patients After Remission of Cushing Syndrome », *Pediatrics*, vol. 137, n° 4, p. e20152234, avr. 2016, doi: 10.1542/peds.2015-2234.
- [149]. A. Lavielle *et al.*, « Séquelles cognitives de la maladie de Cushing: étude MEMOCUSH », *Ann. Endocrinol.*, vol. 79, n° 4, p. 246, sept. 2018, doi: 10.1016/j.ando.2018.06.144.
- [150]. D. P. Merke *et al.*, « Children Experience Cognitive Decline Despite Reversal of Brain Atrophy One Year After Resolution of Cushing Syndrome », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, n° 5, p. 2531-2536, mai 2005, doi: 10.1210/jc.2004-2488.
- [151]. M. F. Keil, D. P. Merke, R. Gandhi, E. A. Wiggs, K. Obunse, et C. A. Stratakis, « Quality of life in children and adolescents 1-year after cure of Cushing syndrome: a prospective study », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 71, n° 3, p. 326-333, sept. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03515.x.

- [152]. J. Tiemensma *et al.*, « Drawings Reflect a New Dimension of the Psychological Impact of Long-Term Remission of Cushing's Syndrome », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, n° 9, p. 3123-3131, sept. 2012, doi: 10.1210/jc.2012-1235.
- [153]. J. Lawrence F. Kirk, R. B. Hash, H. P. Katner, et T. Jones, « Cushing's Disease: Clinical Manifestations and Diagnostic Evaluation », *Am. Fam. Physician*, vol. 62, n° 5, p. 1119-1127, sept. 2000.
- [154]. D. L. Batista, J. Riar, M. Keil, et C. A. Stratakis, « Diagnostic Tests for Children Who Are Referred for the Investigation of Cushing Syndrome », *PEDIATRICS*, vol. 120, n° 3, p. e575-e586, sept. 2007, doi: 10.1542/peds.2006-2402.
- [155]. S. R. Bornstein, « Adrenocortical Tumors: Recent Advances in Basic Concepts and Clinical Management », *Ann. Intern. Med.*, vol. 130, n° 9, p. 759, mai 1999, doi: 10.7326/0003-4819-130-9-199905040-00017.
- [156]. H. L. Storr et M. O. Savage, « MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Paediatric Cushing's disease », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 173, n° 1, p. R35-R45, juill. 2015, doi: 10.1530/EJE-15-0013.
- [157]. B. E. P. Murphy et C. Jachan, « Clinical Evaluation of Urinary Cortisol Determinations by Competitive Protein-Binding Radioassay », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 28, n° 3, p. 343-348, mars 1968, doi: 10.1210/jcem-28-3-343.
- [158]. L. Shapiro *et al.*, « Investigation for Paediatric Cushing's Syndrome Using Twenty-Four-Hour Urinary Free Cortisol Determination », *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 86, n° 1, p. 21-26, 2016, doi: 10.1159/000446913.
- [159]. M. T. Gomez, S. Malozowski, J. Winterer, N. C. Vamvakopoulos, et G. P. Chrousos, « Urinary free cortisol values in normal children and adolescents », *J. Pediatr.*, vol. 118, n° 2, p. 256-258, févr. 1991, doi: 10.1016/S0022-3476(05)80496-2.
- [160]. M. A. Magiakou, G. Mastorakos, et G. P. Chrousos, « Cushing Syndrome », in *Diseases of the Pituitary: Diagnosis and Treatment*, M. E. Wierman, Éd. Totowa, NJ: Humana Press, 1997, p. 179-202. doi: 10.1007/978-1-4612-3954-3_9.

- [161]. R. S. Legro, H. M. Lin, L. M. Demers, et T. Lloyd, « Urinary Free Cortisol Increases in Adolescent Caucasian Females during Perimenarche », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, n° 1, p. 215-219, janv. 2003, doi: 10.1210/jc.2002-020256.
- [162]. J. Newell-Price, P. Trainer, M. Besser, et A. Grossman, « The Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome and Pseudo-Cushing's States », *Endocr. Rev.*, vol. 19, n° 5, p. 647-672, oct. 1998, doi: 10.1210/edrv.19.5.0346.
- [163]. L. K. Nieman *et al.*, « The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, n° 5, p. 1526-1540, mai 2008, doi: 10.1210/jc.2008-0125.
- [164]. A. Tabarin, D. Collet, F. San Galli, J.-P. Maire, et H. Loiseau, « Syndrome de Cushing », *EMC - Endocrinol. - Nutr.*, vol. 3, n° 3, p. 1-19, janv. 2006, doi: 10.1016/S1155-1941(06)40170-0.
- [165]. G. Arnaldi *et al.*, « Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, n° 12, p. 5593-5602, déc. 2003, doi: 10.1210/jc.2003-030871.
- [166]. J. Newell-Price, P. Trainer, L. Perry, J. Wass, A. Grossman, et M. Besser, « A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 43, n° 5, p. 545-550, nov. 1995, doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb02918.x.
- [167]. D. A. Papanicolaou, J. A. Yanovski, G. B. Cutler, G. P. Chrousos, et L. K. Nieman, « A Single Midnight Serum Cortisol Measurement Distinguishes Cushing's Syndrome from Pseudo-Cushing States ¹ », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 83, n° 4, p. 1163-1167, avr. 1998, doi: 10.1210/jcem.83.4.4733.
- [168]. M. O. Savage et H. L. Storr, « Pediatric Cushing's disease: Management Issues », *Indian J. Endocrinol. Metab.*, vol. 16, n° Suppl 2, p. S171-S175, déc. 2012, doi: 10.4103/2230-8210.104032.

- [169]. R. I. Gafni, D. A. Papanicolaou, et L. K. Nieman, « Nighttime salivary cortisol measurement as a simple, noninvasive, outpatient screening test for Cushing's syndrome in children and adolescents », *J. Pediatr.*, vol. 137, n° 1, p. 30-35, juill. 2000, doi: 10.1067/mpd.2000.106226.
- [170]. C. E. Martinelli, S. L. Sader, E. B. Oliveira, J. C. Daneluzzi, et A. C. Moreira, « Salivary cortisol for screening of Cushing's syndrome in children: Salivary cortisol in children with Cushing's syndrome », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 51, n° 1, p. 67-71, juill. 1999, doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00749.x.
- [171]. S. W. Bickler, T. J. McMahon, J. R. Campbell, S. Mandel, J. H. Piatt, et M. W. Harrison, « Preoperative diagnostic evaluation of children with Cushing's syndrome », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 29, n° 5, p. 671-676, mai 1994, doi: 10.1016/0022-3468(94)90738-2.
- [172]. A. Wędrychowicz, B. Hull, K. Tyrawa, A. Kalicka-Kasperczyk, G. Zieliński, et J. Starzyk, « Cushing disease in children and adolescents – assessment of the clinical course, diagnostic process, and effects of the treatment – experience from a single paediatric centre », *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.*, vol. 25, n° 3, p. 127-143, 2019, doi: 10.5114/pedm.2019.87179.
- [173]. H. L. Storr *et al.*, « Comparisons in the epidemiology, diagnostic features and cure rate by transsphenoidal surgery between paediatric and adult-onset Cushing's disease », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 164, n° 5, p. 667-674, mai 2011, doi: 10.1530/EJE-10-1120.
- [174]. N. S. Shah *et al.*, « Cushing Disease in Children and Adolescents: Twenty Years' Experience in A Tertiary Care Center in India », *Endocr. Pract.*, vol. 17, n° 3, p. 369-376, mai 2011, doi: 10.4158/EP10143.OR.
- [175]. M. Güemes *et al.*, « Management of Cushing syndrome in children and adolescents: experience of a single tertiary centre », *Eur. J. Pediatr.*, vol. 175, n° 7, p. 967-976, juill. 2016, doi: 10.1007/s00431-016-2727-5.

- [176]. F. Guaraldi et R. Salvatori, « Cushing Syndrome: Maybe Not So Uncommon of an Endocrine Disease », *J. Am. Board Fam. Med.*, vol. 25, n° 2, p. 199-208, mars 2012, doi: 10.3122/jabfm.2012.02.110227.
- [177]. F. P. Giraldi, C. Invitti, F. Cavagnini, et the Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, « The corticotropin-releasing hormone test in the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: A reappraisal: CRH test in Cushing's syndrome », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 54, n° 5, p. 601-607, mai 2001, doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01258.x.
- [178]. P. Faure, D. Monneret, M. Martinie, et O. Chabre, « Le défi du diagnostic du syndrome de Cushing », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 23, n° 2, p. 63-70, avr. 2008, doi: 10.1016/j.immbio.2007.12.001.
- [179]. R. P. Dias *et al.*, « Diagnosis, management and therapeutic outcome in prepubertal Cushing's disease », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 162, n° 3, p. 603-609, mars 2010, doi: 10.1530/EJE-09-0509.
- [180]. « Kamilaris T., Chrousos G.P. Adrenal diseases. In: Moore W.T., Eastman R. (Eds.), Diagnostic endocrinology. B.C. Decker Inc., Toronto, 1989, p. 79. », 1989.
- [181]. J. More *et al.*, « Ectopic ACTH Syndrome in Children and Adolescents », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, n° 5, p. 1213-1222, mai 2011, doi: 10.1210/jc.2010-2276.
- [182]. G. W. Liddle, « Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 20, p. 1539-1560, déc. 1960, doi: 10.1210/jcem-20-12-1539.
- [183]. R. R. Lonser, J. J. Wind, L. K. Nieman, R. J. Weil, H. L. DeVroom, et E. H. Oldfield, « Outcome of Surgical Treatment of 200 Children With Cushing's Disease », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, n° 3, p. 892-901, mars 2013, doi: 10.1210/jc.2012-3604.

- [184]. B. Cirak, S. Palaoglu, et N. Akalan, « Clinical and Therapeutic Properties of Cushing's Disease in Childhood », *Pediatr. Neurosurg.*, vol. 31, n° 1, p. 12-15, 1999, doi: 10.1159/000028825.
- [185]. N. K. Das *et al.*, « Surgical management of pediatric Cushing's disease », *Surg. Neurol.*, vol. 67, n° 3, p. 251-257, mars 2007, doi: 10.1016/j.surneu.2006.05.067.
- [186]. « Diagnostic Approach to Cushing Disease », *Medscape*. <http://www.medscape.com/viewarticle/566308> (consulté le juin 06, 2021).
- [187]. P. C. Avgerinos, « The Metyrapone and Dexamethasone Suppression Tests for the Differential Diagnosis of the Adrenocorticotropin-Dependent Cushing Syndrome: A Comparison », *Ann. Intern. Med.*, vol. 121, n° 5, p. 318, sept. 1994, doi: 10.7326/0003-4819-121-5-199409010-00002.
- [188]. F. P. Giraldi, P. Putignano, et F. Cavagnini, « Cushing's syndrome », *The Lancet*, vol. 357, n° 9274, p. 2138, juin 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(00)05212-0.
- [189]. S. Valletta *et al.*, « Syndrome de Cushing révélateur d'un carcinome neuroendocrine bronchique: intérêt de la scintigraphie à l'octréotide », *Rev. Médecine Interne*, vol. 18, n° 2, p. 138-143, févr. 1997, doi: 10.1016/S0248-8663(97)84680-2.
- [190]. I. Hernández *et al.*, « Ectopic ACTH-secreting syndrome: a single center experience report with a high prevalence of occult tumor », *Arch. Med. Res.*, vol. 37, n° 8, p. 976-980, nov. 2006, doi: 10.1016/j.arcmed.2006.05.015.
- [191]. R. Dias, H. L. Storr, L. A. Perry, A. M. Isidori, A. B. Grossman, et M. O. Savage, « The Discriminatory Value of the Low-Dose Dexamethasone Suppression Test in the Investigation of Paediatric Cushing's Syndrome », *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 65, n° 3, p. 159-162, 2006, doi: 10.1159/000091830.
- [192]. R. Gilbert et E. M. Lim, « The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline », *Clin. Biochem. Rev.*, vol. 29, n° 3, p. 103-106, nov. 2008.
- [193]. O. Chabre, « The difficulties of pseudo-Cushing's syndrome (or "non-neoplastic hypercortisolism") », *Ann. Endocrinol.*, vol. 79, n° 3, p. 138-145, juin 2018, doi: 10.1016/j.ando.2018.04.017.

- [194]. J. W. Findling et H. Raff, « DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome) », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 176, n° 5, p. R205-R216, mai 2017, doi: 10.1530/EJE-16-0946.
- [195]. C. J. Peters, H. L. Storr, A. B. Grossman, et M. O. Savage, « The role of corticotrophin-releasing hormone in the diagnosis of Cushing's syndrome », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 155, n° suppl_1, p. S93-S98, nov. 2006, doi: 10.1530/eje.1.02238.
- [196]. H. L. Storr *et al.*, « Comparisons in the epidemiology, diagnostic features and cure rate by transsphenoidal surgery between paediatric and adult-onset Cushing's disease », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 164, n° 5, p. 667-674, mai 2011, doi: 10.1530/EJE-10-1120.
- [197]. L. K. Nieman *et al.*, « Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, n° 8, p. 2807-2831, août 2015, doi: 10.1210/jc.2015-1818.
- [198]. D. L. Batista, E. H. Oldfield, M. F. Keil, et C. A. Stratakis, « Postoperative Testing to Predict Recurrent Cushing Disease in Children », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, n° 8, p. 2757-2765, août 2009, doi: 10.1210/jc.2009-0302.
- [199]. P. A. Crock, D. K. Lüdecke, U. J. Knappe, et W. Saeger, « A personal series of 100 children operated for Cushing's disease (CD): optimizing minimally invasive diagnosis and transnasal surgery to achieve nearly 100% remission including reoperations », *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 31, n° 9, p. 1023-1031, sept. 2018, doi: 10.1515/jpem-2018-0262.
- [200]. L. K. Nieman, « The Ovine Corticotropin-Releasing Hormone Stimulation Test and the Dexamethasone Suppression Test in the Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome », *Ann. Intern. Med.*, vol. 105, n° 6, p. 862, déc. 1986, doi: 10.7326/0003-4819-105-6-862.
- [201]. « Orth D, Kovacs W. The Adrenal cortex. In: Wilson, Foster, Kronenberg, Larsen, editors. Williams textbook of endocrinology. Saunders, 9th Ed; 1998. p. 517-664. », 1998.

- [202]. W. E. de Lange, W. J. Sluiter, J. J. Pratt, et H. Doorenbos, « Plasma 11-deoxycortisol, androstenedione, testosterone and ACTH in comparison with the urinary excretion of tetrahydro-11-deoxycortisol as indices of the pituitary-adrenal response to oral metyrapone », *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, vol. 93, n° 4, p. 488-494, avr. 1980, doi: 10.1530/acta.0.0930488.
- [203]. D. Batista *et al.*, « An Assessment of Petrosal Sinus Sampling for Localization of Pituitary Microadenomas in Children with Cushing Disease », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, n° 1, p. 221-224, janv. 2006, doi: 10.1210/jc.2005-1096.
- [204]. A. M. Abunimer *et al.*, « Transsphenoidal Approaches for Microsurgical Resection of Pituitary Adenomas in Pediatric Patients », *World Neurosurg.*, vol. 123, p. e186-e193, mars 2019, doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.117.
- [205]. P. Pandey, B. K. Ojha, et A. K. Mahapatra, « Pediatric pituitary adenoma: a series of 42 patients », *J. Clin. Neurosci.*, vol. 12, n° 2, p. 124-127, févr. 2005, doi: 10.1016/j.jocn.2004.10.003.
- [206]. S. A. Sheth, S. K. Bourne, N. A. Tritos, et B. Swearingen, « Neurosurgical Treatment of Cushing Disease », *Neurosurg. Clin. N. Am.*, vol. 23, n° 4, p. 639-651, oct. 2012, doi: 10.1016/j.nec.2012.06.006.
- [207]. J. J. Wind, R. R. Lonser, L. K. Nieman, H. L. DeVroom, R. Chang, et E. H. Oldfield, « The Lateralization Accuracy of Inferior Petrosal Sinus Sampling in 501 Patients With Cushing's Disease », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, n° 6, p. 2285-2293, juin 2013, doi: 10.1210/jc.2012-3943.
- [208]. B. Zampetti, E. Grossrubatscher, P. D. Ciaramella, E. Boccardi, et P. Loli, « Bilateral inferior petrosal sinus sampling », *Endocr. Connect.*, vol. 5, n° 4, p. R12-R25, juill. 2016, doi: 10.1530/EC-16-0029.
- [209]. E. H. Oldfield *et al.*, « Petrosal Sinus Sampling with and without Corticotropin-Releasing Hormone for the Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome », *N. Engl. J. Med.*, vol. 325, n° 13, p. 897-905, sept. 1991, doi: 10.1056/NEJM199109263251301.

- [210]. A. Lienhardt *et al.*, « Relative Contributions of Inferior Petrosal Sinus Sampling and Pituitary Imaging in the Investigation of Children and Adolescents with ACTH-Dependent Cushing's Syndrome », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, n° 12, p. 5711-5714, déc. 2001, doi: 10.1210/jcem.86.12.8086.
- [211]. N. Gazioglu *et al.*, « Neurosurgical treatment of Cushing disease in pediatric patients: case series and review of literature », *Childs Nerv. Syst.*, vol. 35, n° 11, p. 2127-2132, nov. 2019, doi: 10.1007/s00381-018-4013-5.
- [212]. R. A. Reeves et M. Parekh, « Pituitary Gland Imaging », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Consulté le: juin 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555989/>
- [213]. S. C. Saris *et al.*, « Cushing syndrome: pituitary CT scanning. », *Radiology*, vol. 162, n° 3, p. 775-777, mars 1987, doi: 10.1148/radiology.162.3.3809493.
- [214]. V. Chaudhary et S. Bano, « Imaging of the pituitary: Recent advances », *Indian J. Endocrinol. Metab.*, vol. 15, n° Suppl3, p. S216-S223, sept. 2011, doi: 10.4103/2230-8210.84871.
- [215]. I. N. Chowdhury, N. Sinaii, E. H. Oldfield, N. Patronas, et L. K. Nieman, « A change in pituitary magnetic resonance imaging protocol detects ACTH-secreting tumours in patients with previously negative results », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 72, n° 4, p. 502-506, avr. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03646.x.
- [216]. A. Lacroix, R. A. Feelders, C. A. Stratakis, et L. K. Nieman, « Cushing's syndrome », *The Lancet*, vol. 386, n° 9996, p. 913-927, août 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1.
- [217]. A. Sahdev, R. H. Reznek, J. Evanson, et A. B. Grossman, « Imaging in Cushing's syndrome », *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, vol. 51, p. 1319-1328, nov. 2007, doi: 10.1590/S0004-27302007000800018.
- [218]. F. Bonneville, JF. Bonneville, et P. Chanson, « Médecine Clinique endocrinologie & diabète | IRM de l'hypophyse chez l'adulte ». <https://www.mced.fr/archives/mced/92/irm-de-lhypophyse-chez-ladulte.html> (consulté le juin 16, 2021).

- [219]. D. Batista *et al.*, « Detection of Adrenocorticotropin-Secreting Pituitary Adenomas by Magnetic Resonance Imaging in Children and Adolescents with Cushing Disease », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, n° 9, p. 5134-5140, sept. 2005, doi: 10.1210/jc.2004-1778.
- [220]. J.-F. Bonneville, F. Bonneville, et F. Cattin, « Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas », *Eur. Radiol.*, vol. 15, n° 3, p. 543-548, mars 2005, doi: 10.1007/s00330-004-2531-x.
- [221]. A. S. Kanter *et al.*, « Single-center experience with pediatric Cushing's disease », *J. Neurosurg. Pediatr.*, vol. 103, n° 5, p. 413-420, nov. 2005, doi: 10.3171/ped.2005.103.5.0413.
- [222]. Y.-L. Wan, « Ultrasonography of the Adrenal Gland », *J. Med. Ultrasound*, vol. 15, n° 4, p. 213-227, 2007, doi: 10.1016/S0929-6441(08)60039-9.
- [223]. C. A. Stratakis, « Diagnosis and clinical genetics of Cushing syndrome in pediatrics », *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 45, n° 2, p. 311-328, juin 2016, doi: 10.1016/j.ecl.2016.01.006.
- [224]. D. Albano *et al.*, « Imaging features of adrenal masses », *Insights Imaging*, vol. 10, n° 1, p. 1, janv. 2019, doi: 10.1186/s13244-019-0688-8.
- [225]. J. Fan *et al.*, « Ultrasound Imaging in the Diagnosis of Benign and Suspicious Adrenal Lesions », *Med. Sci. Monit.*, vol. 20, p. 2132-2141, nov. 2014, doi: 10.12659/MSM.890800.
- [226]. A. F. Little, « Adrenal Gland and Renal Sonography », *World J. Surg.*, vol. 24, n° 2, p. 171-182, févr. 2000, doi: 10.1007/s002689910030.
- [227]. N. A. Wagner-Bartak *et al.*, « Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation », *Am. J. Roentgenol.*, vol. 209, n° 1, p. 19-32, juill. 2017, doi: 10.2214/AJR.16.17290.
- [228]. C. Oliver, « Syndrome de Cushing », *EMC - Traité Médecine AKOS*, vol. 4, n° 1, p. 1-7, janv. 2009, doi: 10.1016/S1634-6939(09)49741-2.

- [229]. G. W. Boland, M. J. Lee, G. S. Gazelle, E. F. Halpern, M. M. McNicholas, et P. R. Mueller, « Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. », *Am. J. Roentgenol.*, vol. 171, n° 1, p. 201-204, juill. 1998, doi: 10.2214/ajr.171.1.9648789.
- [230]. E. M. Caoili *et al.*, « Adrenal Masses: Characterization with Combined Unenhanced and Delayed Enhanced CT », *Radiology*, vol. 222, n° 3, p. 629-633, mars 2002, doi: 10.1148/radiol.2223010766.
- [231]. M. A. Blake, C. G. Cronin, et G. W. Boland, « Adrenal Imaging », *Am. J. Roentgenol.*, vol. 194, n° 6, p. 1450-1460, juin 2010, doi: 10.2214/AJR.10.4547.
- [232]. G. Mansmann, J. Lau, E. Balk, M. Rothberg, Y. Miyachi, et S. R. Bornstein, « The Clinically Inapparent Adrenal Mass: Update in Diagnosis and Management », *Endocr. Rev.*, vol. 25, n° 2, p. 309-340, avr. 2004, doi: 10.1210/er.2002-0031.
- [233]. T. Else *et al.*, « Adrenocortical Carcinoma », *Endocr. Rev.*, vol. 35, n° 2, p. 282-326, avr. 2014, doi: 10.1210/er.2013-1029.
- [234]. B. L. Paton *et al.*, « Outcomes of adrenal cortical carcinoma in the United States », *Surgery*, vol. 140, n° 6, p. 914-920, déc. 2006, doi: 10.1016/j.surg.2006.07.035.
- [235]. N. Bharwani *et al.*, « Adrenocortical Carcinoma: The Range of Appearances on CT and MRI », *Am. J. Roentgenol.*, vol. 196, n° 6, p. W706-W714, juin 2011, doi: 10.2214/AJR.10.5540.
- [236]. P. Mongiat-Artus, C. Miquel, P. Meria, A. Hernigou, et J.-M. Duclos, « Tumeurs sécrétantes de la corticosurrénale », *Ann. Urol.*, vol. 38, n° 4, p. 148-172, août 2004, doi: 10.1016/j.anuro.2004.05.001.
- [237]. A. G. Rockall *et al.*, « CT and MR Imaging of the Adrenal Glands in ACTH-independent Cushing Syndrome », *RadioGraphics*, vol. 24, n° 2, p. 435-452, mars 2004, doi: 10.1148/rg.242035092.
- [238]. M. Nakajo, Y. Nakabeppu, R. Yonekura, S. Iwashita, et T. Goto, « The role of adrenocortical scintigraphy in the evaluation of unilateral incidentally discovered adrenal and juxtaadrenal masses », *Ann. Nucl. Med.*, vol. 7, n° 3, p. 157-166, sept. 1993, doi: 10.1007/BF03164960.

- [239]. D. Patel *et al.*, « FDG PET/CT Scan and Functional Adrenal Tumors: A Pilot Study for Lateralization », *World J. Surg.*, vol. 40, n° 3, p. 683-689, mars 2016, doi: 10.1007/s00268-015-3242-y.
- [240]. A. S. Karageorgiadis *et al.*, « Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone and Corticotropin-Releasing Hormone Co-Secreting Tumors in Children and Adolescents Causing Cushing Syndrome: A Diagnostic Dilemma and How to Solve It », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, n° 1, p. 141-148, janv. 2015, doi: 10.1210/jc.2014-2945.
- [241]. V. Di Ruscio *et al.*, « Ectopic ACTH Secretion in a Child With Metastatic Ewing's Sarcoma: A Case Report », *Front. Oncol.*, vol. 10, 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.00574.
- [242]. P. A. Sookur *et al.*, « Imaging in covert ectopic ACTH secretion: a CT pictorial review », *Eur. Radiol.*, vol. 19, n° 5, p. 1069-1078, mai 2009, doi: 10.1007/s00330-008-1274-5.
- [243]. M. S. Zemskova *et al.*, « Utility of Various Functional and Anatomic Imaging Modalities for Detection of Ectopic Adrenocorticotropin-Secreting Tumors », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, n° 3, p. 1207-1219, mars 2010, doi: 10.1210/jc.2009-2282.
- [244]. R. T. Jensen *et al.*, « ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes », *Neuroendocrinology*, vol. 95, n° 2, p. 98-119, 2012, doi: 10.1159/000335591.
- [245]. A. Sundin *et al.*, « ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging », *Neuroendocrinology*, vol. 105, n° 3, p. 212-244, 2017, doi: 10.1159/000471879.
- [246]. A. M. Isidori *et al.*, « Conventional and Nuclear Medicine Imaging in Ectopic Cushing's Syndrome: A Systematic Review », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, n° 9, p. 3231-3244, sept. 2015, doi: 10.1210/JC.2015-1589.

- [247]. S. L.-S. Barbosa *et al.*, « Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone-Syndrome in Medullary Carcinoma of the Thyroid: A Retrospective Analysis and Review of the Literature », *Thyroid*, vol. 15, n° 6, p. 618-623, juin 2005, doi: 10.1089/thy.2005.15.618.
- [248]. M. Lodish, « Cushing's syndrome in childhood: update on genetics, treatment, and outcomes », *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, vol. 22, n° 1, p. 48-54, févr. 2015, doi: 10.1097/MED.0000000000000127.
- [249]. R. Correa, P. Salpea, et C. A. Stratakis, « Carney complex: an update », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 173, n° 4, p. M85-M97, oct. 2015, doi: 10.1530/EJE-15-0209.
- [250]. G. Bougeard *et al.*, « Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families », *J. Med. Genet.*, vol. 45, n° 8, p. 535-538, mai 2008, doi: 10.1136/jmg.2008.057570.
- [251]. A. Chompret *et al.*, « Sensitivity and predictive value of criteria for p53germline mutation screening », *J. Med. Genet.*, vol. 38, n° 1, p. 43-47, janv. 2001, doi: 10.1136/jmg.38.1.43.
- [252]. A. Chompret *et al.*, « P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals », *Br. J. Cancer*, vol. 82, n° 12, p. 1932-1937, juin 2000, doi: 10.1054/bjoc.2000.1167.
- [253]. C. Shuman, J. B. Beckwith, et R. Weksberg, « Beckwith-Wiedemann Syndrome », in *GeneReviews®*, M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, G. Mirzaa, et A. Amemiya, Éd. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Consulté le: juin 22, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1394/>
- [254]. S. Zaman *et al.*, « A rare cause of severe Cushing's syndrome », *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.*, vol. 2020, mars 2020, doi: 10.1530/EDM-20-0011.
- [255]. M. Baretić, « Case Report: Differentiating Obesity from Subclinical Cushing's Syndrome », *J Diabetes Metab*, p. 4, 2013.
- [256]. Pieter Cohen, MD, and Michael Hochman MD, MPH, « Slow Medicine: Distinguishing Cushing's From Obesity », juin 15, 2017.

<https://www.medpagetoday.com/opinion/slowmedicine/66049> (consulté le juin 25, 2021).

- [257]. S. M. Joshi *et al.*, « Cushing's Disease in Children and Adolescents: 20 Years of Experience in a Single Neurosurgical Center », *Neurosurgery*, vol. 57, n° 2, p. 281-285, août 2005, doi: 10.1227/01.NEU.0000166580.94215.53.
- [258]. A. C. Marino, D. G. Taylor, B. Desai, et J. A. Jane, « Surgery for Pediatric Pituitary Adenomas », *Neurosurg. Clin. N. Am.*, vol. 30, n° 4, p. 465-471, oct. 2019, doi: 10.1016/j.nec.2019.05.008.
- [259]. J. K. Goudakos, K. D. Markou, et C. Georgalas, « Endoscopic versus microscopic trans-sphenoidal pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis: Endoscopic pituitary surgery », *Clin. Otolaryngol.*, vol. 36, n° 3, p. 212-220, juin 2011, doi: 10.1111/j.1749-4486.2011.02331.x.
- [260]. T. R. DeKlotz, S. H. Chia, W. Lu, K. H. Makambi, E. Aulisi, et Z. Deeb, « Meta-analysis of endoscopic versus sublabial pituitary surgery », *The Laryngoscope*, vol. 122, n° 3, p. 511-518, mars 2012, doi: 10.1002/lary.22479.
- [261]. H. L. Storr *et al.*, « Endonasal endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: early experience and outcome in paediatric Cushing's disease », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 80, n° 2, p. 270-276, févr. 2014, doi: 10.1111/cen.12275.
- [262]. L. Massimi *et al.*, « Quality of postoperative course in children: endoscopic endonasal surgery versus sublabial microsurgery », *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 153, n° 4, p. 843-849, avr. 2011, doi: 10.1007/s00701-010-0929-6.
- [263]. S. Chivukula, M. Koutourousiou, C. H. Snyderman, J. C. Fernandez-Miranda, P. A. Gardner, et E. C. Tyler-Kabara, « Endoscopic endonasal skull base surgery in the pediatric population: Clinical article », *J. Neurosurg. Pediatr.*, vol. 11, n° 3, p. 227-241, mars 2013, doi: 10.3171/2012.10.PEDS12160.
- [264]. D. Locatelli *et al.*, « Transsphenoidal surgery for pituitary adenomas in pediatric patients: a multicentric retrospective study », *Childs Nerv. Syst.*, vol. 35, n° 11, p. 2119-2126, nov. 2019, doi: 10.1007/s00381-019-04179-z.

- [265]. E. H. Dyer, T. Civit, A. Visot, O. Delalande, et P. Derome, « Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenomas in Children », *Neurosurgery*, vol. 34, n° 2, p. 207-212, févr. 1994, doi: 10.1227/00006123-199402000-00001.
- [266]. L. R. Barzaghi, M. Losa, J. F. Capitanio, L. Albano, G. Weber, et P. Mortini, « Pediatric Pituitary Adenomas: Early and Long-Term Surgical Outcome in a Series of 85 Consecutive Patients », *Clin. Neurosurg.*, vol. 85, n° 1, p. 65-73, juill. 2019, doi: 10.1093/neuros/nyy204.
- [267]. Tatsi C, Neely M, Flippo C, Bompou ME, Keil M, Stratakis CA, « Recovery of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in paediatric Cushing disease », juill. 2020, doi: 10.1111/cen.14300.
- [268]. R. Pivonello, M. De Leo, A. Cozzolino, et A. Colao, « The Treatment of Cushing's Disease », *Endocr. Rev.*, vol. 36, n° 4, p. 385-486, août 2015, doi: 10.1210/er.2013-1048.
- [269]. K. I. Alexandraki *et al.*, « Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 168, n° 4, p. 639-648, avr. 2013, doi: 10.1530/EJE-12-0921.
- [270]. K. Pasternak-Pietrzak, E. Moszczyńska, et M. Szalecki, « Treatment challenges in pediatric Cushing's disease: Review of the literature with particular emphasis on predictive factors for the disease recurrence », *Endocrine*, vol. 66, n° 2, p. 125-136, nov. 2019, doi: 10.1007/s12020-019-02036-2.
- [271]. M. Locatelli, M. L. Vance, et E. R. Laws, « Clinical review: the strategy of immediate reoperation for transsphenoidal surgery for Cushing's disease », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, n° 9, p. 5478-5482, sept. 2005, doi: 10.1210/jc.2004-2436.
- [272]. A. Shrivastava *et al.*, « Outcomes After Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery in Pediatric Patients with Cushing Disease or Acromegaly: A Multi-Institutional Study », *World Neurosurg.*, vol. 125, p. e1104-e1113, mai 2019, doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.252.

- [273]. J. A. Leavitt, S. L. Stafford, M. J. Link, et B. E. Pollock, « Long-term evaluation of radiation-induced optic neuropathy after single-fraction stereotactic radiosurgery », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 87, n° 3, p. 524-527, nov. 2013, doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.2047.
- [274]. H. L. Storr *et al.*, « Clinical and endocrine responses to pituitary radiotherapy in pediatric Cushing's disease: an effective second-line treatment », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, n° 1, p. 34-37, janv. 2003, doi: 10.1210/jc.2002-021032.
- [275]. F. Castinetti, I. Morange, P. Jaquet, B. Conte-Devolx, et T. Brue, « Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 158, n° 1, p. 91-99, janv. 2008, doi: 10.1530/EJE-07-0514.
- [276]. V. A. Preda, J. Sen, N. Karavitaki, et A. B. Grossman, « Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 167, n° 2, p. 137-143, août 2012, doi: 10.1530/EJE-12-0274.
- [277]. J. E. Greening *et al.*, « Efficient short-term control of hypercortisolaemia by low-dose etomidate in severe paediatric Cushing's disease », *Horm. Res.*, vol. 64, n° 3, p. 140-143, 2005, doi: 10.1159/000088587.
- [278]. L. F. Chan *et al.*, « Use of Intravenous Etomidate to Control Acute Psychosis Induced by the Hypercortisolaemia in Severe Paediatric Cushing's Disease », *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 75, n° 6, p. 441-446, 2011, doi: 10.1159/000324419.
- [279]. N. Mettauer et J. Brierley, « A novel use of etomidate for intentional adrenal suppression to control severe hypercortisolemia in childhood », *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.*, vol. 10, n° 3, p. e37-40, mai 2009, doi: 10.1097/PCC.0b013e318198b096.
- [280]. E. Motte *et al.*, « Mitotane (op'DDD) restores growth and puberty in nine children with Cushing's disease », *Endocr. Connect.*, vol. 7, n° 12, p. 1280-1287, oct. 2018, doi: 10.1530/EC-18-0215.

- [281]. M. Fleseriu *et al.*, « Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, n° 6, p. 2039-2049, juin 2012, doi: 10.1210/jc.2011-3350.
- [282]. R. Pivonello *et al.*, « The Medical Treatment of Cushing's Disease: Effectiveness of Chronic Treatment with the Dopamine Agonist Cabergoline in Patients Unsuccessfully Treated by Surgery », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, n° 1, p. 223-230, janv. 2009, doi: 10.1210/jc.2008-1533.
- [283]. C. de Bruin *et al.*, « Coexpression of dopamine and somatostatin receptor subtypes in corticotroph adenomas », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, n° 4, p. 1118-1124, avr. 2009, doi: 10.1210/jc.2008-2101.
- [284]. M. Boscaro *et al.*, « Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, n° 1, p. 115-122, janv. 2009, doi: 10.1210/jc.2008-1008.
- [285]. R. A. Feelders *et al.*, « Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, n° 19, p. 1846-1848, mai 2010, doi: 10.1056/NEJMc1000094.
- [286]. R. Pivonello *et al.*, « Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, n° 5, p. 2452-2462, mai 2004, doi: 10.1210/jc.2003-030837.
- [287]. A. Colao *et al.*, « A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, n° 10, p. 914-924, mars 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1105743.
- [288]. F. Ceccato, C. Scaroni, et M. Boscaro, « Clinical use of pasireotide for Cushing's disease in adults », *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 11, p. 425-434, mars 2015, doi: 10.2147/TCRM.S37314.

- [289]. G. Yordanova *et al.*, « Long-term outcomes of children treated for Cushing's disease: a single center experience », *Pituitary*, vol. 19, n° 6, p. 612-624, déc. 2016, doi: 10.1007/s11102-016-0756-8.
- [290]. T. M. Barber, E. Adams, O. Ansorge, J. V. Byrne, N. Karavitaki, et J. A. H. Wass, « Nelson's syndrome », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 163, n° 4, p. 495-507, oct. 2010, doi: 10.1530/EJE-10-0466.
- [291]. C. G. Thomas, A. T. Smith, M. Benson, et J. Griffith, « Nelson's syndrome after Cushing's disease in childhood: a continuing problem », *Surgery*, vol. 96, n° 6, p. 1067-1077, déc. 1984.
- [292]. N. J. Hopwood et F. M. Kenny, « Incidence of Nelson's syndrome after adrenalectomy for Cushing's disease in children: results of a nationwide survey », *Am. J. Dis. Child.* 1960, vol. 131, n° 12, p. 1353-1356, déc. 1977, doi: 10.1001/archpedi.1977.02120250035005.
- [293]. A. Fountas *et al.*, « Outcomes of Patients with Nelson's Syndrome after Primary Treatment: A Multicenter Study from 13 UK Pituitary Centers », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 105, n° 5, p. dgz200, mai 2020, doi: 10.1210/clinem/dgz200.
- [294]. M. Uludağ, N. Aygün, et A. İşgör, « Surgical Indications and Techniques for Adrenalectomy », *Med. Bull. Sisli Etfal Hosp.*, vol. 54, n° 1, p. 8-22, mars 2020, doi: 10.14744/SEMB.2019.05578.
- [295]. M. Raffaelli, C. De Crea, et R. Bellantone, « Laparoscopic adrenalectomy », *Gland Surg.*, vol. 8, n° Suppl 1, p. S41-S52, juill. 2019, doi: 10.21037/gs.2019.06.07.
- [296]. A. Madani et J. A. Lee, « Surgical Approaches to the Adrenal Gland », *Surg. Clin. North Am.*, vol. 99, n° 4, p. 773-791, août 2019, doi: 10.1016/j.suc.2019.04.013.
- [297]. L. H. Thompson, E. Nordenström, M. Almquist, H. Jacobsson, et A. Bergenfelz, « Risk factors for complications after adrenalectomy: results from a comprehensive national database », *Langenbecks Arch. Surg.*, vol. 402, n° 2, p. 315-322, mars 2017, doi: 10.1007/s00423-016-1535-8.

- [298]. M. Lodish, S. V. Dunn, N. Sinaii, M. F. Keil, et C. A. Stratakis, « Recovery of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Children and Adolescents after Surgical Cure of Cushing's Disease », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, n° 5, p. 1483-1491, mai 2012, doi: 10.1210/jc.2011-2325.
- [299]. M. A. Nehs et D. T. Ruan, « Minimally invasive adrenal surgery: an update », *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, vol. 18, n° 3, p. 193-197, juin 2011, doi: 10.1097/MED.0b013e32834693bf.
- [300]. A. D. Malkan, A. H. P. Loh, et J. A. Sandoval, « Minimally invasive surgery in the management of abdominal tumors in children », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 49, n° 7, p. 1171-1176, juill. 2014, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.04.010.
- [301]. T. Gelas, D. Frappaz, P. Berlier, P. D. Mouriquand, et P.-Y. Mure, « Mini-invasive surgery for adrenocortical carcinoma in children: is it safe? », *Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 30, n° 4, p. 288-290, mai 2013, doi: 10.3109/08880018.2013.771389.
- [302]. Y. Heloury, M. Muthucumaru, G. Panabokke, W. Cheng, C. Kimber, et M. D. Leclair, « Minimally invasive adrenalectomy in children », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 47, n° 2, p. 415-421, févr. 2012, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.08.003.
- [303]. R. B. Nerli, M. N. Reddy, A. Guntaka, S. Patil, et M. Hiremath, « Laparoscopic adrenalectomy for adrenal masses in children », *J. Pediatr. Urol.*, vol. 7, n° 2, p. 182-186, avr. 2011, doi: 10.1016/j.jpuro.2010.04.006.
- [304]. M. Fassnacht *et al.*, « Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification », *Cancer*, vol. 115, n° 2, p. 243-250, janv. 2009, doi: 10.1002/cncr.24030.
- [305]. R. C. Ribeiro, E. M. Pinto, G. P. Zambetti, et C. Rodriguez-Galindo, « The International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry initiative: contributions to clinical, biological, and treatment advances in pediatric adrenocortical tumors », *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 351, n° 1, p. 37-43, mars 2012, doi: 10.1016/j.mce.2011.10.015.

- [306]. M. Labbassen, A. Zaioua, S. Maazouz, et C. Guettari, « Corticosurrenalome chez l'enfant : à propos d'un cas », *Ann. Endocrinol.*, vol. 75, n° 5-6, p. 482, oct. 2014, doi: 10.1016/j.ando.2014.07.721.
- [307]. J. A. Wieneke, L. D. R. Thompson, et C. S. Heffess, « Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients », *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 27, n° 7, p. 867-881, juill. 2003, doi: 10.1097/00000478-200307000-00001.
- [308]. E. Michalkiewicz *et al.*, « Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 22, n° 5, p. 838-845, mars 2004, doi: 10.1200/JCO.2004.08.085.
- [309]. P. D. Oddie, B. B. Albert, P. L. Hofman, C. Jefferies, S. Laughton, et P. J. Carter, « Mitotane in the treatment of childhood adrenocortical carcinoma: a potent endocrine disruptor », *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.*, vol. 2018, p. 18-0059, août 2018, doi: 10.1530/EDM-18-0059.
- [310]. R. M. Paragliola, F. Torino, G. Papi, P. Locantore, A. Pontecorvi, et S. M. Corsello, « Role of Mitotane in Adrenocortical Carcinoma – Review and State of the art », *Eur. Endocrinol.*, vol. 14, n° 2, p. 62-66, sept. 2018, doi: 10.17925/EE.2018.14.2.62.
- [311]. J. A. Sutter et A. Grimberg, « Adrenocortical Tumors and Hyperplasias in Childhood - Etiology, Genetics, Clinical Presentation and Therapy », *Pediatr. Endocrinol. Rev. PER*, vol. 4, n° 1, p. 32-39, sept. 2006.
- [312]. M. Fassnacht *et al.*, « European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 179, n° 4, p. G1-G46, oct. 2018, doi: 10.1530/EJE-18-0608.
- [313]. Z. Wang *et al.*, « Clinical characteristics and prognosis of adrenocortical tumors in children », *Pediatr. Surg. Int.*, vol. 35, n° 3, p. 365-371, mars 2019, doi: 10.1007/s00383-018-4409-z.

- [314]. B. Polat *et al.*, « Radiotherapy in adrenocortical carcinoma », *Cancer*, vol. 115, n° 13, p. 2816-2823, juill. 2009, doi: 10.1002/cncr.24331.
- [315]. E. Miele *et al.*, « Clinical, Genetic, and Prognostic Features of Adrenocortical Tumors in Children: A 10-Year Single-Center Experience », *Front. Oncol.*, vol. 0, 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.554388.
- [316]. M. Doi, T. Sugiyama, H. Izumiyama, T. Yoshimoto, et Y. Hirata, « Clinical features and management of ectopic ACTH syndrome at a single institute in Japan », *Endocr. J.*, vol. 57, n° 12, p. 1061-1069, 2010, doi: 10.1507/endocrj.K10E-265.
- [317]. L. R. Salgado *et al.*, « Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 155, n° 5, p. 725-733, nov. 2006, doi: 10.1530/eje.1.02278.
- [318]. D. Ferone et M. Albertelli, « Ectopic Cushing and Other Paraneoplastic Syndromes in Thoracic Neuroendocrine Tumors », *Thorac. Surg. Clin.*, vol. 24, n° 3, p. 277-283, août 2014, doi: 10.1016/j.thorsurg.2014.05.002.
- [319]. R. Pivonello, D. Ferone, S. W. J. Lamberts, et A. Colao, « Cabergoline plus lanreotide for ectopic Cushing's syndrome », *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, n° 23, p. 2457-2458, juin 2005, doi: 10.1056/NEJM200506093522322.
- [320]. V. Di Ruscio *et al.*, « Ectopic ACTH Secretion in a Child With Metastatic Ewing's Sarcoma: A Case Report », *Front. Oncol.*, vol. 0, 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.00574.
- [321]. M. Araujo Castro, N. Palacios García, J. Aller Pardo, C. Izquierdo Alvarez, L. Armengod Grao, et J. Estrada García, « Ectopic Cushing syndrome: Report of 9 cases », *Endocrinol. Diabetes Nutr. Engl. Ed*, vol. 65, n° 5, p. 255-264, mai 2018, doi: 10.1016/j.endien.2018.05.006.
- [322]. J. H. Davies *et al.*, « Final adult height and body mass index after cure of paediatric Cushing's disease », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 62, n° 4, p. 466-472, avr. 2005, doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02244.x.

- [323]. G. M. Leong *et al.*, « Effects of Child- and Adolescent-Onset Endogenous Cushing Syndrome on Bone Mass, Body Composition, and Growth: A 7-Year Prospective Study Into Young Adulthood », *J. Bone Miner. Res.*, vol. 22, n° 1, p. 110-118, 2007, doi: 10.1359/jbmr.061010.
- [324]. Evan S Ong, MD, MS, « Neuroendocrine Tumors Guidelines: Initial Evaluation, Grading and Staging, Gastrointestinal and Pulmonary Carcinoid Tumors », juin 2021, Consulté le: sept. 01, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/2500010-overview#a6>
- [325]. M. Hayat, U. Bhatti, M. H. Hayat, et M. Bhatti, « Cushing's Syndrome Secondary to Pancreatic Carcinoid Tumor: 1318 », *Off. J. Am. Coll. Gastroenterol. ACG*, vol. 113, p. S756, oct. 2018.
- [326]. C. H. Boustani, X. Von Buttlar, J. Zaemes, B. Motazedi, N. Sarna, et D. Moore, « S1526 Pancreatic Neuroendocrine Tumor: A Rare Cause of Cushing's Syndrome », *Off. J. Am. Coll. Gastroenterol. ACG*, vol. 115, p. S771, oct. 2020, doi: 10.14309/01.ajg.0000708152.19975.91.
- [327]. V. Ciaravino *et al.*, « Imaging presentation of pancreatic neuroendocrine neoplasms », *Insights Imaging*, vol. 9, n° 6, Art. n° 6, déc. 2018, doi: 10.1007/s13244-018-0658-6.

Serment d' Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 350

سنة : 2021

متلازمة كوشينغ عند الأطفال

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة هدى الهوي

المزودة في 12 أكتوبر 1995 بسلا

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : فرط الكورتيزول؛ ورم غدي نخامي؛ ورم كظري قشري؛ إفراز خارج الغدة النخامية؛ جراحة عبر الوتد

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد العالي بنتهيلة

مشرف

أستاذ في طب الأطفال

السيد أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

عضو

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

عضو

السيدة أسماء مداغري علوي

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيدة زينب إيمان

أستاذة في طب الأطفال