

UNIVERSITE MOHAMMED V- RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT –

ANNEE:2015

THESE N°:184

LA MALADIE DE CUSHING :
QUELLE PRISE EN CHARGE ?
« RÉSULTATS ET FACTEURS PRÉDICTIFS »
THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. OUMAIMA ALAIKA
Née le 02 Mai 1991 à Kénitra.
Interne du CHU Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Adénome hypophysaire- Chirurgie trans-sphénoïdale- Échec -
Récidive-Facteurs prédictifs.

JURY

Mr. A. CHRAIBI

Professeur d'Endocrinologie et maladies métaboliques.

Mme. H. IRAQI

Professeur d'Endocrinologie et maladies métaboliques.

Mme.N.CHERRADI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr.Y.ARKHA

Professeur de Neurochirurgie

Mme .M.FIKRI

Professeur de Radiologie.

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
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 étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSaid Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACoubi Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSouda Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –*Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSouda Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 Pr. CHRAIBI Chafiq
 Pr. DAOUDI Rajae
 Pr. DEHAYNI Mohamed*
 Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 Pr. FELLAT Rokaya
 Pr. GHAFIR Driss*
 Pr. JIDDANE Mohamed
 Pr. TAGHY Ahmed
 Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
 Pr. BEN RAIS Nozha
 Pr. CAOUI Malika
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL AOUAD Rajae
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. MOUDENE Ahmed*
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BRAHMI Rida Slimane
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. EL ABBADI Najia
 Pr. HANINE Ahmed*
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir

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

Radiothérapie
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie *Inspecteur du SS*
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique

Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur ERSM**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. MOHAMMADI Mohamed
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. CHAOUIR Souad*
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Noureddine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. OUAHABI Hamid*
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neurologie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. EZZAITOUNI Fatima
 Pr. LAZRAK Khalid*
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*
 Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Traumatologie Orthopédie
 Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR 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. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
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. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie

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. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NATLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie

Pr. RHOUE Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
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. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*

Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 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. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 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. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
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
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie

Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 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. MELHAOUY 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*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 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
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015



Dédicaces



Je dédie cette thèse ...

A ma très chère Mère :

« Saadia Diabi »

*A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon
existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois
le meilleur de moi-même.*

*Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse,
dévouement et perfection.*

Tu étais toujours ce refuge qui me prodigue sérénité, soutien et conseil.

Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours

*Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans limite
et dépassent toute description.*

*J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalisera à travers moi en
concrétisant le fruit de tes sacrifices.*

*A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et de mon respect les
plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi une fille à la
hauteur de ton espérance.*

*Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé et bonheur
pour que notre vie soit illuminée pour toujours.*

A mon très cher Père :

« Hassan Alaïka »

*Dont la vie est l'exemple du courage, du dévouement, de l'honnêteté, de
la persévérance, du sacrifice et de la militance.*

*Tu m'as appris comment affronter la vie, et c'est grâce à ton
enseignement des valeurs et du devoir que j'ai pu m'accomplir.
En ce jour, ta fille espère réaliser l'un de tes plus grands rêves, et
couronner tes années de sacrifice et d'espoir.*

*Tu es toujours présent dans mon cœur, tu étais et tu resteras mon
premier Exemple.*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude
à ton égard.*

*Pour tous tes encouragements et pour le réconfort qui n'ont cessé de
m'épauler.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su
exprimer avec les mots.*

*Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé et bonheur
pour que notre vie soit illuminée de ta présence pour toujours.*

A mes très chères sœurs :

« Yousra et Soha »

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et
de tendresse envers vous.*

*Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouverez dans cette
dédicace l'expression de mon affection pour vous.*

*Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur,
de santé et de prospérité.*

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A ma grande mère Mahjouba Chbani,

Je te dédie mon travail –ci qui traduit mes remerciements

Pour ton soutien et tes prières sincères

Que dieu t'accorde santé et sérénité.

A la mémoire de mes grands parents Abdessalam Alaiqa,

Abbess Diabi et Fatima Sami

Que dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.

A mes oncles et mes tantes ,A mes cousins et cousines

A tous les membres de ma famille

Alaïka & Diabi , petits et grands.

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, vos encouragements, et votre affection.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.

Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.

A ma promotion de médecine 2008, A ma promotion d'internat 2013,

A tous et toutes mes cher (e)s ami(e)s,

*A tous mes collègues de la faculté de médecine et de pharmacie de
Rabat.*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes tendres pensées, vous êtes pour moi des amis sur qui je
peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je
vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

Remerciements



ô 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.

*A mon maître et Président de jury,
Monsieur le professeur Abdelmjid Chraïbi*

*Professeur d'Endocrinologie, Diabétologie
Et maladies métaboliques*

*Par votre compétence, votre profond savoir et par
La clarté de votre enseignement, vous avez donné à
La médecine ses lettres de noblesse.*

*Je vous remercie chaleureusement d'avoir aimablement
accepté De présider le jury de ma thèse.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail, mes
Sincères remerciements et toute la reconnaissance
Que je vous témoigne.*

A mon maitre, rapporteur de thèse

Madame le professeur Hinde Iraqi

Professeur d'Endocrinologie, Diabétologie

Et maladies métaboliques.

*Je tiens à vous remercier infiniment de m'avoir fait
Confiance pour l'élaboration de ce travail.*

*Vous m'avez prodigué tant de précieux conseils et
Directives, et ce malgré vos innombrables tâches,*

Je vous suis très reconnaissante.

J'ai été marquée et touchée profondément

Par vos qualités humaines et personnelles,

Votre dynamisme et votre modestie Qui n'ont d'égal que

Votre compétence professionnelle.

Puisse ce travail être pour moi l'occasion de vous

Exprimer ma gratitude et mon dévouement.

A mon maitre et juge de thèse
Madame le professeur Nadia Cherradi
Professeur d 'Anatomie pathologique.

Je suis très reconnaissante de la spontanéité
Et la gentillesse avec lesquelles vous avez accepté de
Juger mon travail.
C'est un grand honneur pour moi de vous voir siéger
Parmi mon jury de thèse.
Veuillez accepter l'expression de ma vive
Gratitude et de ma haute considération.

A mon maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur Yasser Arkha
Professeur de Neurochirurgie.

Vous avez aimablement accepté de juger mon travail

Et

Je suis très sensible à cet honneur que vous me faites

Votre simplicité, votre amabilité et votre modestie

Sont à l'origine de mon admiration.

Veillez trouver dans ce travail l'expression

De ma profonde gratitude et ma respectueuse considération.

A mon maitre et juge de thèse
Madame le professeur Meriem Fikri
Professeur de Radiologie.

Je vous remercie très sincèrement pour
L'honneur que vous me faites en siégeant parmi
Mon jury de thèse.

Je suis particulièrement touchée par votre accueil
Et votre sympathie.

Ayez l'assurance de ma grande estime et mon admiration.

*A mon très cher professeur Mohamed Adnaoui le doyen de la
faculté de médecine et de pharmacie de Rabat*

Et

*A tous et toutes mes chers professeurs de la faculté de médecine
et de pharmacie de Rabat en particulier :*

Pr N.Hajjaj ; Pr M.Jidane ; Pr Y.bjijou

Pr O.chokairi ; Pr T.dakka

Pr A.Redha ; Pr M.L.Bouchikhi ; Pr A.Alaoui Mdaghri

Pr R.Massrouri ; Pr F.Ettaib

Pr M.Faroudi ; Pr R.Chkoff ; Pr A.Kharbach

*Permettez-moi de vous remercier et vous reconnaître ce que
je suis aujourd'hui.*

*Je suis le fruit de votre enseignement pédagogique reflet de
votre compétence*

professionnelle, de votre charité et de vos qualités humaines.

*Veuillez accepter à travers ce travail l'expression de mes
respects les plus profonds*

et de mes hautes considérations.

« Teachers open the door ,but you must enter by yourself »

*-
-chinese proverb-*

A Dr Fatima.Zahra Benbouchta

*Je t'exprime toute ma reconnaissance pour ta sympathie,
ton aide inestimable et tes conseils.*

*Puisse ce travail te témoigner de mes sincères
remerciements et de ma profonde gratitude.*

*A tous les médecins et personnel paramédical du service
d'Endocrinologie-CHU*

*Ibn sina-Rabat, du service de Neurochirurgie de l'hôpital des
spécialités de Rabat
et du laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital des
spécialités de Rabat.*

*J'ai toujours été accueillie chaleureusement et j'ai toujours
pu compter sur votre aide pour accomplir ce travail.*

*Je vous exprime ma reconnaissance pour votre implication
et votre soutien.*

*Au laboratoire de Bio statistique, de Recherche Clinique et
d'Epidémiologie*

En particulier :

Pr R. Razine et Dr N. Bennani

*Permettez moi de vous exprimer ma sincère reconnaissance
pour votre accueil chaleureux dans le laboratoire ,ainsi que
pour le soutien que vous m'aviez procuré lors de ma
recherche, votre disponibilité et votre collaboration.*

*A tout le corps administratif de la faculté de médecine et de
pharmacie de Rabat.*

Merci pour votre soutien et pour vos encouragements.

*Mes remerciements à toute personne ayant contribué de près ou
de loin à la réalisation de ce travail et que j'ai omis de citer.*



SOMMAIRE



INTRODUCTION.....	1
PARTIE 1 : CONSIDERATIONS THEORIQUES.....	4
I-Epidémiologie	5
II-Physiopathologie de la maladie de Cushing	6
III-Diagnostic positif de la maladie de Cushing	9
1-le diagnostic clinique de l'hypercorticisme	9
2-le diagnostic biologique de l'hypercorticisme	13
3-la mise en évidence de l'ACTH-dépendance de l'hypercorticisme ..	18
4-la mise en évidence de l'origine hypophysaire de la sécrétion inappropriée d'ACTH	19
IV-Diagnostic différentiel de la maladie de Cushing	25
V-Complications	27
VI-Traitement	32
VI-1) Buts	32
VI-2)Moyens thérapeutiques	32
VI-3)Indications	40
VII- Suivi et évolution	43
VIII-Maladie de Cushing et Grossesse	46
IX-Maladie de Cushing chez l'enfant	48
PARTIE 2 : MATERIEL ET METHODES	50
I-MATERIEL	51
1-critères d'inclusion.....	51
2- critères d'exclusion	51

II-METHODES	52
III-ANALYSE STATISTIQUE.....	58
PARTIE 3 : RESULTATS	59
1-Epidémiologie :	60
2-Profil clinique :	61
3- Profil paraclinique :	66
4- Profil thérapeutique :	71
5- Suivi :.....	74
6- Evolution après la prise en charge initiale :	77
7- Traitement complémentaire des cas ECHECS IMMEDIATS :.....	79
8- Evolution à long terme :	80
8-1-Récidive.....	80
8-2- Syndrome de NELSON	82
9- Comparaison entre groupe ECHEC IMMEDIAT et groupe SUCCES IMMEDIAT	83
PARTIE 4 : DISCUSSION.....	87
I-EPIDEMIOLOGIE :	88
II-DIAGNOSTIC POSITIF DE LA MALADIE DE CUSHING :	91
1-le diagnostic clinique de l'hypercorticisme	91
2-le diagnostic biologique de l'hypercorticisme	95
3-la mise en évidence de l'ACTH-dépendance de l'hypercorticisme ..	96
4-la mise en évidence de l'origine hypophysaire de la sécrétion inappropriée d'ACTH.....	97
III-COMPLICATIONS :	102

IV-TRAITEMENT :	106
IV-1-Chirurgie trans-sphénoïdale: Traitement de 1ère intention.....	106
IV-2-Chirurgie hypophysaire et le cas d'IRM hypophysaire négative	107
IV-3-Alternatives en cas d'échec de la chirurgie trans-sphénoïdale....	108
V-SUIVI ET EVOLUTION APRES LA CHIRURGIE	
TRANS-SPHENOIDALE (FACTEURS PREDICTIFS):	115
V-1-Echec immédiat	115
V-2- Récidive :	116
V-3-Facteurs prédictifs d'échec immédiat, de rémission prolongée et de récurrence: une question controversée.	121
VI-MALADIE DE CUSHING ET GROSSESSE :	128
VII-PRONOSTIC :	130
VIII- LIMITES DE NOTRE ETUDE :	131
IX-PROPOSITIONS :	132
CONCLUSION	135

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : Adrenocorticotrophin hormone

AV : Acuité visuelle

BMI: Body Mass Index

CBG: Corticosteroid binding globulin

CRH : Corticotrophin releasing hormone

CV: Champ visuel

E2: Oestradiol

FLU: Cortisol libre urinaire

FO : Fond d’œil

FSH : Follicular-stimulating hormone

Gàj : Glycémie à jeun

GH : Growth hormone

HCG : Human Chorionic Gonadotropin

HTA : Hypertension artérielle

IGF1 : Insulin-like Growth Factor-1

IHC : Immuno-histo-chimie

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM HH : Imagerie par résonnance magnétique hypothalamo-hypophysaire

LH: Hormone lutéinisante

LH-RH: Luteinizing hormone releasing hormone

LPH: lipotrophin hormone

NEM: Néoplasie endocrinienne multiple

POMC : Pro-opio-mélanocortine

PRL: Prolactine

TDM : Tomodensitométrie

TSH: Thyréostimuline hormone



INTRODUCTION



La maladie de Cushing est une maladie rare et la cause la plus fréquente des hypercorticismes endogènes.

L'origine hypophysaire de la maladie de Cushing a été évoquée pour la première fois par Harvey Cushing, neurochirurgien, en 1932. 83 ans après cette publication princeps, la maladie de Cushing continue de susciter de nombreuses réflexions et n'a pas encore livré tous ses secrets.

Sa pathogénie n'est pas encore clairement expliquée et, en pratique médicale, elle constitue une entité bien particulière pour les endocrinologues, biologistes, radiologues et neurochirurgiens.

Son diagnostic étiologique est parsemé d'embûches à l'origine de nombreuses controverses sur la gestion idéale des investigations paracliniques.

Les objectifs du traitement sont de faire disparaître les manifestations cliniques de l'excès de glucocorticoïdes afin d'éviter les complications qui en découlent et de restaurer un fonctionnement normal de l'axe corticotrope, tout en préservant les autres lignées hypophysaires.

La chirurgie hypophysaire demeure le seul moyen d'accéder à cet objectif de guérison « parfaite », mais elle ne permet malheureusement pas toujours de l'atteindre.

De nombreux travaux ont montré des résultats très variables en terme de rémission et de récurrence après la chirurgie trans-sphénoïdale, ces dernières survenant parfois très tardivement, malgré une rémission initiale apparente.

Plusieurs études se sont attachées à identifier des facteurs biologiques prédictifs de récurrence ultérieure, mais cette question reste actuellement débattue et aucun consensus n'a pu être établi.

Nous avons voulu à travers ce travail évaluer, à la lumière des nouveautés diagnostiques et thérapeutiques, la prise en charge de la maladie de Cushing

dans notre contexte et dans un deuxième temps d'essayer de dégager les facteurs cliniques, morphologiques et biologiques permettant de prédire d'une manière précoce un échec immédiat ou une récurrence ultérieure. Ceci afin de proposer des points à améliorer dans la prise en charge des patients présentant une maladie de Cushing.

Pour répondre à cet objectif, nous avons recruté rétrospectivement les données cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des 10 cas de maladie de Cushing qui ont été colligés au Service d'Endocrinologie Diabétologie et Nutrition du CHU Ibn Sina de Rabat sur une période de 10 ans (de mars 2004 au juillet 2014) et puis, on a confronté nos résultats statistiques aux données actuelles de la littérature.



CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES



I-EPIDEMIOLOGIE :

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations cliniques secondaires à un excès chronique en hormones glucocorticoïdes. Il a été décrit par Harvey Cushing pour la première fois en 1932 chez une femme jeune . Il est dit endogène quand il correspond à une hypersécrétion non freinable de glucocorticoïdes [1].

Selon l'ACTH dépendance, on distingue 2 types de syndrome de Cushing endogène : Syndrome de Cushing ACTH-dépendant et Syndrome de Cushing ACTH-indépendant.

La maladie de Cushing est définie comme un syndrome de Cushing ACTH-dépendant due à une surproduction par un adénome hypophysaire de l'ACTH responsable d'une hyperplasie surrénalienne avec production excessive du cortisol, de désoxycorticostérone et d'androgènes d'origine surrénalienne.

La maladie de Cushing est la plus fréquente des causes endogènes du syndrome de Cushing de l'adulte (tableau 1). C'est une maladie rare avec une incidence d'environ 1 cas par million d'habitants par an, selon la cohorte de Liège et Banbury en 2011[2]. Elle survient préférentiellement chez la femme (sex ratio F/H de 3/1 à 10/1), entre 20 et 40 ans.

Tableau 1 : Prévalence relative des étiologies du syndrome de Cushing de l'adulte [3].

Etiologie	Prévalence relative (%)
Syndrome de Cushing ACTH-dépendant	80
Maladie de Cushing	65-70
Sécrétion ectopique d'ACTH	10-15
Sécrétion ectopique de CRH	<1
Syndrome de Cushing ACTH-indépendant	20
Adénome cortisolique	15
Carcinome primitif	5
Hyperplasie et dysplasie primitive	1-2

II-PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE CUSHING :

1) Axe corticotrope dans la maladie de Cushing :

Il est maintenant bien établi que la maladie de Cushing est liée à une hypersécrétion d'ACTH d'origine hypophysaire.

La POMC est le précurseur protéique de l'ACTH qui subit dans la cellule corticotrope une maturation sous l'action des enzymes convertases. L'ACTH est parmi les produits de maturation de la POMC qui agit sur la corticosurrénale. Son excès dans la maladie de Cushing conduit à une hypersécrétion de cortisol, de désoxycorticostérone et d'androgènes surrénaliens. Cette hypersécrétion chronique de cortisol est due à la résistance de l'adénome corticotrope plus ou moins marquée au rétrocontrôle physiologique du cortisol(Fig.1). Cette résistance explique la perte du freinage à la dexaméthasone utilisée pour l'exploration hormonale à visée diagnostique [4].

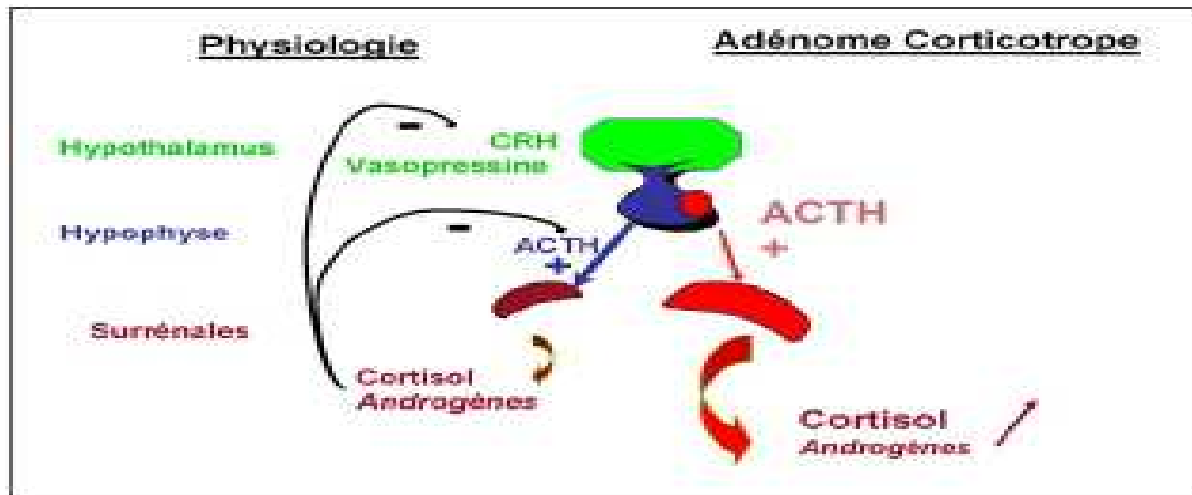


Figure 1 : Axe corticotrope et physiopathologie de la maladie de Cushing [4].

2) Histologie :

Les adénomes corticotropes représentent 10 à 15 % des adénomes hypophysaires. L'adénome corticotrope se présente classiquement en microscopie optique avec une architecture cordonale de cellules denses. La richesse en éléments granulaires explique le caractère basophile. Par immunohistochimie, il réagit avec les anticorps anti-ACTH ou des anticorps dirigés contre d'autres produits de la maturation de la POMC : anti -bêta-endorphine, bêta-LPH [5].

3) Caractéristiques biologiques :

Les cellules des adénomes hypophysaires corticotropes sont plus proches des cellules corticotropes normales que les cellules des tumeurs responsables du syndrome de Cushing paranéoplasique. Ainsi, elles gardent le plus souvent une certaine sensibilité au freinage par les glucocorticoïdes à fortes doses (moindre que celle des cellules corticotropes normales, mais meilleure que celles des

cellules des tumeurs ectopiques sécrétant de l'ACTH) et une sensibilité à la stimulation par la CRH ou la desmopressine. Ces réponses sont à la base des tests diagnostiques [6].

4) Causes génétiques de la maladie de Cushing :

Si on ne connaît pas les mécanismes physiopathogéniques de la maladie de Cushing dans sa présentation sporadique classique, on sait en revanche que la maladie de Cushing peut survenir dans certains syndromes familiaux rares, comme dans les NEM1 (de transmission autosomique dominante) qui associent des tumeurs parathyroïdiennes, pancréatiques et hypophysaires. Ces dernières, survenant dans 15 à 50 % des cas, sont le plus souvent des adénomes à prolactine, somatotropes ou non fonctionnels. Plus rarement, des maladies de Cushing ont été décrites (environ 5 %) [7].

5) Anomalies moléculaires rapportées dans la maladie de Cushing :

Les mécanismes moléculaires du développement d'un adénome hypophysaire corticotrope restent méconnus. Le défaut de sensibilité aux glucocorticoïdes (par rapport à des cellules normales) des adénomes hypophysaires corticotropes a pu être rattaché aux anomalies suivantes :

- Perte d'un allèle du gène du récepteur aux glucocorticoïdes [8].
- Elévation du taux de l'enzyme 11βHSD2 qui inactive le cortisol [9].
- Défaut d'expression de deux protéines BrG1 et HDAC2, impliquées dans la signalisation du récepteur aux glucocorticoïdes [10].

III-DIAGNOSTIC POSITIF DE LA MALADIE DE CUSHING :

Le diagnostic de la maladie de Cushing comporte plusieurs étapes successives :

- L'évocation du syndrome de Cushing sur des données cliniques.
- La confirmation biologique de l'hypercorticisme .
- La mise en évidence de l'ACTH-dépendance de l'hypercorticisme .
- La mise en évidence de l'origine hypophysaire de la sécrétion

inappropriée d'ACTH.

1-Le diagnostic clinique de l'hypercorticisme :

La maladie de Cushing se manifeste cliniquement par un syndrome de Cushing qui reflète l'hypercorticisme endogène associé à la présence d'un syndrome tumoral hypophysaire qui a une grande valeur orientant vers l'origine hypophysaire.

1-1-Aspects cliniques du syndrome de Cushing :

Le syndrome de Cushing comporte de nombreux symptômes non spécifiques tels que les troubles psychiatriques, l'obésité« abdominale », l'hypertension artérielle et les troubles de la glycorégulation.

Les symptômes cutanés, musculaires et osseux, reflets de l'activité catabolique et anti anabolique du cortisol, sont les plus spécifiques et doivent être recherchés car leur présence renforce considérablement la probabilité du syndrome de Cushing [1].

Nous décrivons le tableau clinique classique tel qu'il peut être rencontré chez une femme d'âge moyen.

a-Anomalies morphologiques :

Elles permettent d'évoquer le diagnostic dès l'inspection (Fig. 2).

Ces anomalies sont acquises et peuvent être différenciées des aspects « Cushingoïdes » constitutionnels par la comparaison avec des photographies anciennes du patient.

La prise pondérale est le symptôme le plus fréquent. Elle survient en l'absence de modification des habitudes alimentaires et est peu sensible à la restriction calorique. Cette **obésité** a une topographie **faciotronculaire** caractéristique. Le visage devient arrondi, bouffi avec un comblement de l'espace préauriculaire et des creux sus-claviculaires [1].



Figure 2. Faciès caractéristique bouffi érythrosique du syndrome de Cushing. [Photographie prise chez une patiente du service atteinte de la maladie de Cushing].

Au niveau de la nuque, l'accumulation du tissu adipeux donne un aspect en « **bosse de bison** » et dans le territoire splanchnique, elle est responsable d'une augmentation du tour de taille. Enfin, cette répartition singulière des graisses contraste avec **une amyotrophie** des racines des membres.

Les symptômes secondaires à l'effet catabolique et anti anabolique des glucocorticoïdes sont très spécifiques du syndrome de Cushing.

L'amyotrophie prédomine au niveau des racines des membres et de la sangle abdominale. Elle est responsable d'une fatigabilité lors de la montée. L'aspect grêle des membres inférieurs contraste avec l'adiposité faciotronculaire et l'abdomen protubérant par relâchement de la sangle abdominale.

Parfois plus discrète, l'amyotrophie est recherchée par la palpation du quadriceps crural et grâce à la manœuvre du tabouret [1].

Manifestations cutanées : la peau du visage est **érythrosique** avec des télangiectasies. L'atrophie cutanée est visible et palpable au niveau de la face dorsale des mains. Elle s'associe à une fragilité cutanéocapillaire, responsable d'une lenteur à la cicatrisation et **d'ecchymoses** survenant pour des traumatismes minimes. **Les vergetures** cutanées sont caractéristiques(Fig.3) : larges, pourpres, de disposition horizontale sur les flancs et à la racine des membres ou radiaire en région mammaire et périombilicale [1].



Figure 3. Vergetures caractéristiques du syndrome de Cushing.
[Photographie prise chez une patiente du service atteinte de la
maladie de Cushing].

b-Autres anomalies :

Un trouble des fonctions gonadiques est très fréquent chez la femme avec **oligo-aménorrhée** et dysovulation , chez l'homme on observe une diminution de la libido voire une dysfonction érectile[11].

L'augmentation des androgènes surrénaliens est responsable chez la femme **de séborrhée, d'acné, d'hirsutisme, de chute de cheveux**, voire de véritables signes de virilisation (voix grave, hypertrophie clitoridienne) [11].

Une **mélanodermie** liée à une sécrétion excessive de peptides corticotropes (mélanocortine) est également possible dans le cadre de la maladie de Cushing [1].

1-2-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 des troubles visuels :

-Les céphalées : typiquement frontales ou orbitaires, résistantes aux antalgiques habituels, peuvent être présentes même en cas de microadénome, par mise en tension du diaphragme sellaire.

-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), puis nasaux inférieurs et enfin supérieurs[12].

La fréquence du syndrome tumoral hypophysaire est variable, selon la littérature, il est présent dans 10 à 50% des cas des maladies de Cushing [13-14]. SELVAIS [13-15] a trouvé une prévalence de 23%, dont 30% sont des macroadénomes et 10% des microadénomes, VALETTE [13-16] rapporte une prévalence de 18%, tous ont été des macroadénomes hypophysaires corticotropes.

2-Le diagnostic biologique de l'hypercorticisme :

2-1-Le cortisol libre urinaire (urines de 24 heures) :

Considéré comme l'exploration la plus performante pour le diagnostic biologique de l'hypercorticisme, il est mesuré dans les urines des 24 heures par méthode radio-immunologique. Il peut suffire au diagnostic du syndrome de Cushing lorsqu'il est supérieur à 4 fois la normale [1].

Il existe néanmoins de rares faux positifs (3%) ou de faux négatifs (10%) qui incitent à prendre des précautions dans l'interprétation des résultats, qui sont [1-11-17-18-19-20]:

-Liés au terrain : le FLU des 24heures peut être modérément élevé en cas d'obésité (4% des cas), d'un éthyisme (40% des cas), lors d'un traitement par la

digoxine ou par carbamazépine, lors des états dépressifs ,de stress et de diurèse excessive. Il est ininterprétable en cas d'insuffisance rénale.

- Liés à la variabilité de la sécrétion cortisolique.

- D'ordre technique : en dehors des problèmes de spécificité des anticorps utilisés, les urines contiennent de nombreux composants (pour la plupart non identifiés) susceptibles d'interférer avec le dosage urinaire.

Le principal obstacle réside dans la difficulté d'obtenir un recueil complet des urines des 24h : la mesure simultanée de la créatininurie est impérative pour valider l'intégralité du recueil urinaire.

Ce dosage a une sensibilité de 95% et une spécificité de 98% [11-19-21].

2-2-Étude du rythme nycthéméral du cortisol :

La sécrétion d'ACTH et de cortisol suit un rythme nycthéméral (Fig.4): elle atteint son maximum le matin entre 6 et 8 h, puis décroît jusqu'au soir où elle est minimale [22].

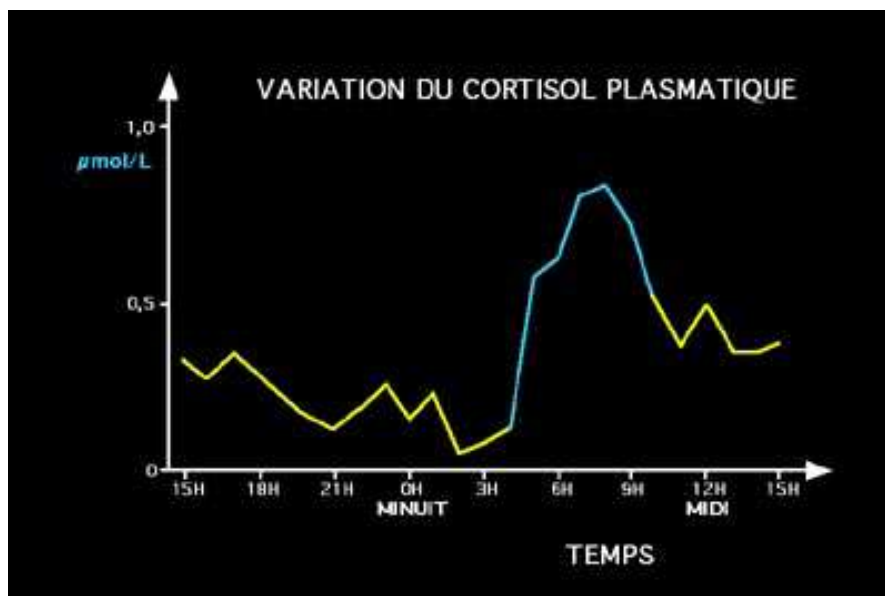


Figure 4 : Le rythme nycthéméral du cortisol plasmatique[22].

Ainsi, la sécrétion nyctémérale du cortisol est intacte lorsque le cortisol diminue d'au moins 50 % entre 8 heures et 16 heures. Le rythme nyctéméral de la sécrétion du cortisol est toujours perturbé dans le syndrome de Cushing [6-23-24-25]. Le meilleur test consiste à mesurer la concentration du cortisol à minuit durant le sommeil du patient (ce qui nécessite en général une hospitalisation). Il permet le diagnostic du syndrome de Cushing avec une sensibilité de 98 % pour un seuil à 18 ng/mL et une spécificité de 83%.

2-3- Dosage du cortisol salivaire :

La concentration du cortisol, mesurée dans la salive est en corrélation avec celle du cortisol non lié aux protéines du sérum et permet une exploration fiable de la fonction surrénalienne. Cette mesure qui évite le stress lié à la ponction veineuse, est grandement facilitée par l'utilisation de dispositifs de recueil à domicile (salivette). Une concentration à 23 heures supérieure à 1,3 ng/mL (ou 3,6 nmol/L) a une excellente valeur diagnostique en faveur d'un syndrome de Cushing [24-25-26-27]. Alors que s'elle est inférieure à ce seuil, elle permet de l'exclure avec une fiabilité de 99 %. Le dosage du cortisol salivaire est un des meilleurs tests pour le dépistage du syndrome de Cushing.

2-4- Tests de freinage :

2.4.1) Le freinage minute (le test de Nugent) :

C'est un test effectué avec une faible dose de dexaméthasone (1 mg le plus souvent) administrée en une prise unique à 23 heures. Elle est suivie d'une mesure du cortisol sérique le lendemain matin entre 7 et 8 heures. Lors d'une réponse physiologique (test positif) une diminution du cortisol sérique au dessous de 18 ng/mL est observée [24-28]. En revanche, au cours d'un

syndrome de Cushing le cortisol sérique à 8 heures reste supérieur à 100 ng/mL [24] (sensibilité supérieure à 95 %).

Lors d'un freinage partiel (cortisol entre 18 et 100 ng/mL), un test standard doit alors être effectué (Fig.5) [6-24-28-30]. Afin d'éviter les faux positifs, il faut connaître les traitements qui accélèrent le catabolisme de la dexaméthasone. Ce sont les oestroprogestatifs et les inducteurs du cytochrome P450 (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital). Ces traitements doivent être arrêtés environ une semaine avant d'effectuer le test.

2.4.2) Le freinage faible (le test standard de Liddle) :

Il consiste à administrer la dexaméthasone à la dose de 0,5 mg toutes les 6 heures, pendant deux jours consécutifs avec mesure du FLU j0 et j2 et de la cortisolémie 6h après la dernière prise ou du cortisol salivaire .Le FLU doit normalement chuter au dessous de 10ug/j le 2^{ème} jour du test, et la cortisolémie 6h après la dernière prise de dexaméthasone doit être < 18ng/ml or cette dernière reste > 18 ng/mL dans le syndrome de Cushing, avec une sensibilité et une spécificité du test d'environ 70 % [24-28-30].

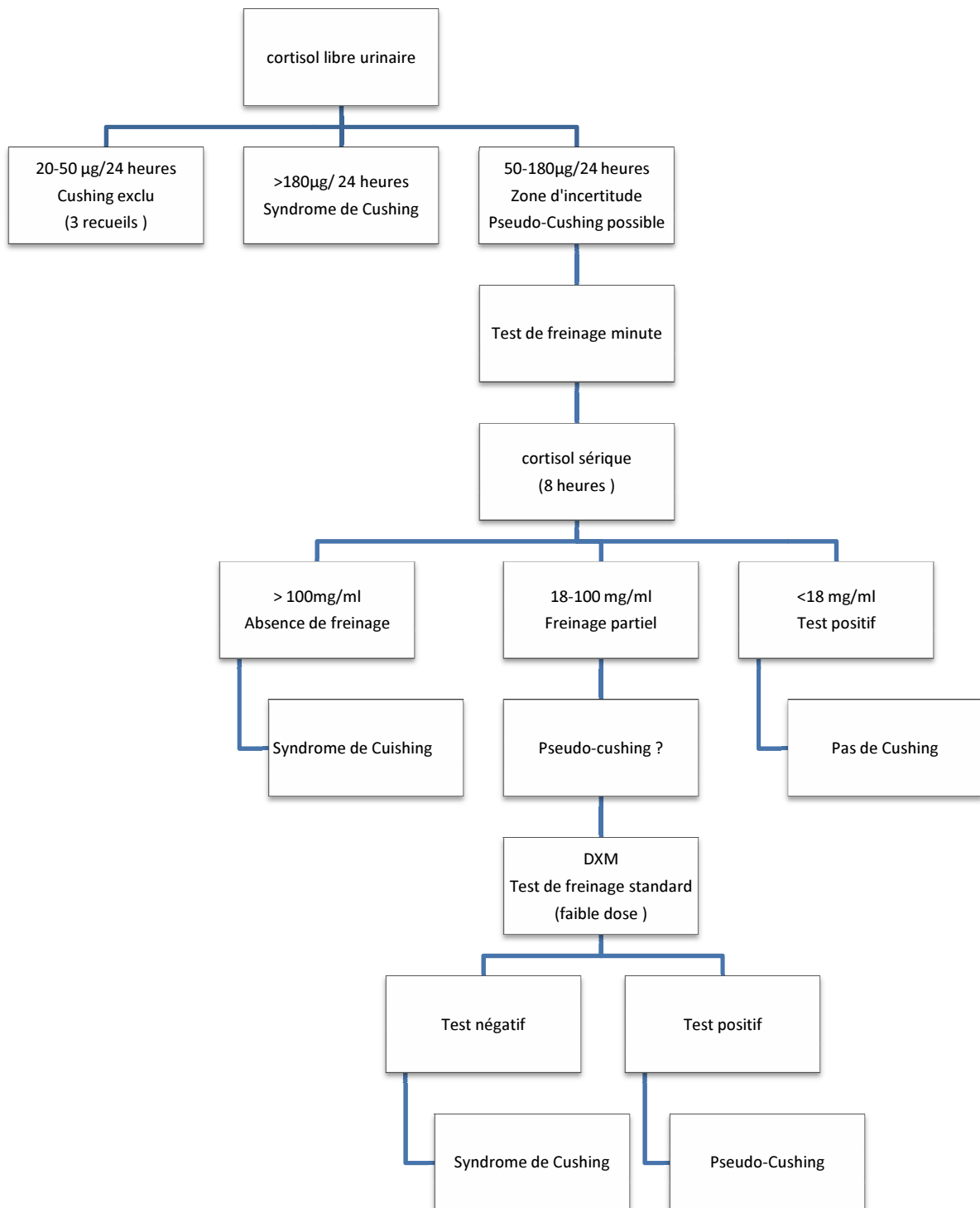


Figure 5 : Stratégie de la démonstration d'un hypercorticisme [6-24-28-30].

3-La mise en évidence de l'ACTH-dépendance de l'hypercorticisme :

La mesure de la concentration plasmatique d'ACTH(le matin) permet le plus souvent de confirmer l'ACTH dépendance quand elle est supérieure à 20 pg/mL.

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, le test au CRH, qui n'est pas utilisé ici dans son indication la plus commune a un intérêt(Fig.6). En effet, un hypercorticisme dépendant de l'ACTH avec un taux d'ACTH relativement bas sera le plus souvent en faveur d'une maladie de Cushing avec une bonne réponse au CRH. En revanche, les rares Cushing surrénaliens avec discrète sécrétion surrénalienne d'ACTH, comme dans certaines hyperplasies surrénaliennes macro nodulaires bilatérales, ne sont pas sensibles au CRH [31].

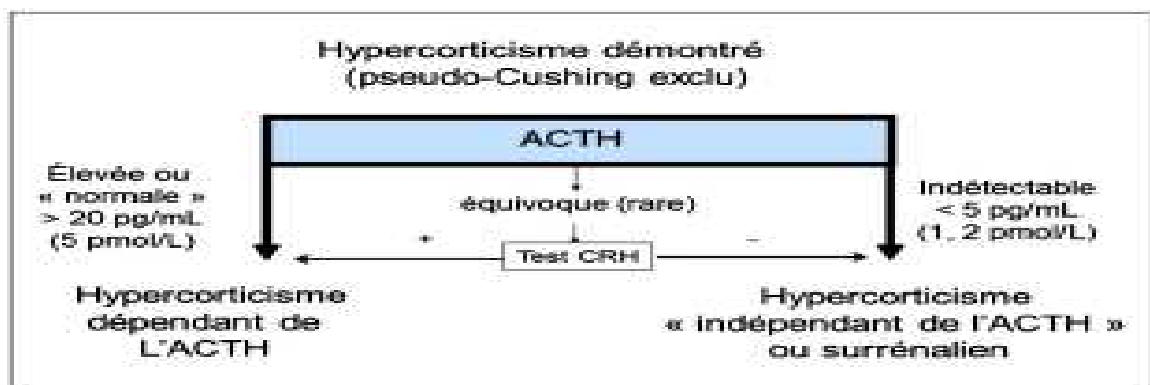


Figure 6 : Algorithme illustrant la mise en évidence de l'ACTH-dépendance [31].

4-La mise en évidence de l'origine hypophysaire de la sécrétion inappropriée d'ACTH :

Une fois l'ACTH dépendance prouvée, la question est de distinguer une maladie de Cushing et un Cushing ectopique.

Trois types d'explorations sont envisageables : les tests dynamiques, les imageries et enfin la recherche d'un gradient hypophysaire de sécrétion d'ACTH, réservée aux cas difficiles.

4-1- Tests dynamiques :

a)Le freinage fort :

Il consiste en l'administration de 2 mg de dexaméthasone toutes les 6 heures pendant 48h avec dosage du FLU ou du cortisol plasmatique le deuxième jour de la prise de la dexaméthasone.

Les critères admis en faveur d'une maladie de Cushing sont un freinage du cortisol plasmatique supérieur à 50% et/ou du cortisol libre urinaire supérieur à 90% [32-33].

b) Le test à la CRH :

Il est sans doute le plus discriminant : une stimulation de la sécrétion de cortisol de plus de 14 % a une sensibilité de 85 % et une spécificité de 100 % pour différencier une maladie de Cushing d'un Cushing ectopique. Pour une stimulation de l'ACTH de plus de 105 % du taux de base les sensibilité et spécificité sont de 70% et 100 %[34].

c) Le test de stimulation par les analogues de la vasopressine :

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 [35-36].

d) Le test de stimulation par la métopirone :

La métopirone qui inhibe la 11-b-hydroxylase (enzyme responsable de la conversion du 11-désoxycortisol en cortisol), stimule en retour la sécrétion d'ACTH permettant d'explorer la réserve hypophysaire. Au cours du test, l'élévation de l'ACTH et du 11-désoxycortisol (composé S) plaide en faveur d'une maladie de Cushing [24].

e) L'Analyse des produits de maturation de la POMC :

Des études chromatographiques menées dès 1971 dans des extraits de tumeurs ectopiques à l'origine d'un syndrome de Cushing paranéoplasique ont mis en évidence une immunoréactivité d'**ACTH de haut poids moléculaire** [37]. Ces données, confirmées par des études moléculaires, attestent de la maturation qualitativement normale de la POMC, dans la plupart des adénomes corticotropes hypophysaires contrairement à ce qui est observé dans les tumeurs neuroendocrines non hypophysaires. L'analyse dans un même prélèvement de la concentration de LPH et d'ACTH est l'approche la plus anciennement utilisée pour apprécier la maturation de la POMC [37].

Ainsi, en dehors de l'insuffisance rénale, la dissociation du **rapport LPH/ACTH** (> 5) plaide en faveur d'une sécrétion ectopique d'ACTH. Récemment, la mise au point d'immunodosages permettant de doser **les précurseurs de l'ACTH, POMC et pro-ACTH** a mis en évidence

l'augmentation très significative de la concentration circulante de ces précurseurs chez les patients présentant une sécrétion ectopique d'ACTH [38]. On constate cependant un chevauchement entre les résultats obtenus chez les patients présentant une sécrétion ectopique d'ACTH et ceux présentant une maladie de Cushing . Dans l'étude de Raffin-Sanson et coll. [37], l'élévation de la concentration de la POMC est corrélée à l'agressivité de la tumeur et des valeurs non discriminatives sont observées dans les tumeurs carcinoïdes typiques (celles qui posent les problèmes diagnostiques), ce qui souligne les limites de cette approche.

4-2- Imagerie :

a) L'imagerie hypophysaire :

L'IRM hypophysaire en séquence T1, T2, T1 + gadolinium, T1 séquences dynamiques en coupes sagittales, coronales +/- axiales constitue le meilleur examen pour identifier un adénome hypophysaire. Cet examen permet d'évaluer la taille de l'adénome s'il est visible, ses rapports avec les structures adjacentes et la pneumatisation du sinus sphénoïdal qui peut conditionner la tactique opératoire.

En séquence T2, l'adénome corticotrope se présente classiquement en hypersignal (Fig. 7).

En séquence T1, il apparaît comme une image hypo intense, encore mieux visible après injection de produit de contraste (Fig.8). Mais l'adénome n'apparaît parfois que sur les clichés dynamiques . Il peut par ailleurs être intéressant de réaliser des séquences tardives, cette tumeur se réhaussant typiquement tardivement par rapport au tissu hypophysaire sain [38].



Figure 7 : IRM hypophysaire en coupe coronale T2 : image en hyper signal.

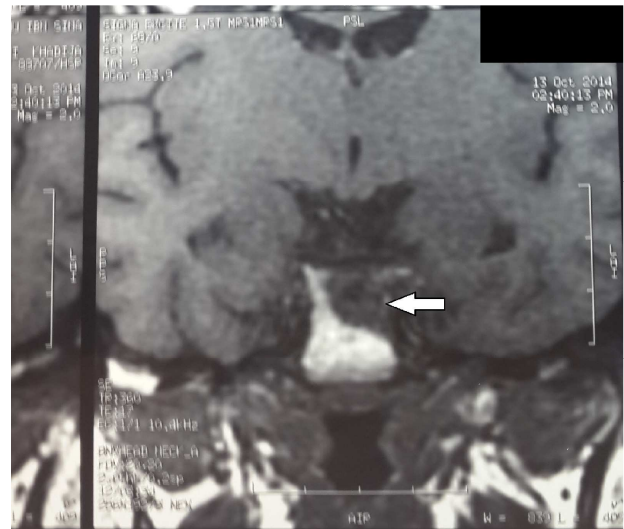


Figure 8 : IRM hypophysaire en coupe coronale T1+gadolinium : image en hypo signal.

Avec cette technique, l'adénome hypophysaire est visible dans près de 65 à 70 % des cas (50% micro adénome, 10% macroadénome (Fig.9)).

Chez un tiers des patients, l'IRM sera négative.

Dans ce cas, sera discutée la réalisation d'un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs, que nous détaillerons plus loin.

Enfin, la spécificité de cet examen n'est pas parfaite, avec la possibilité d'incidentalome hypophysaire, classiquement, chez près de 10% des sujets normaux [42].

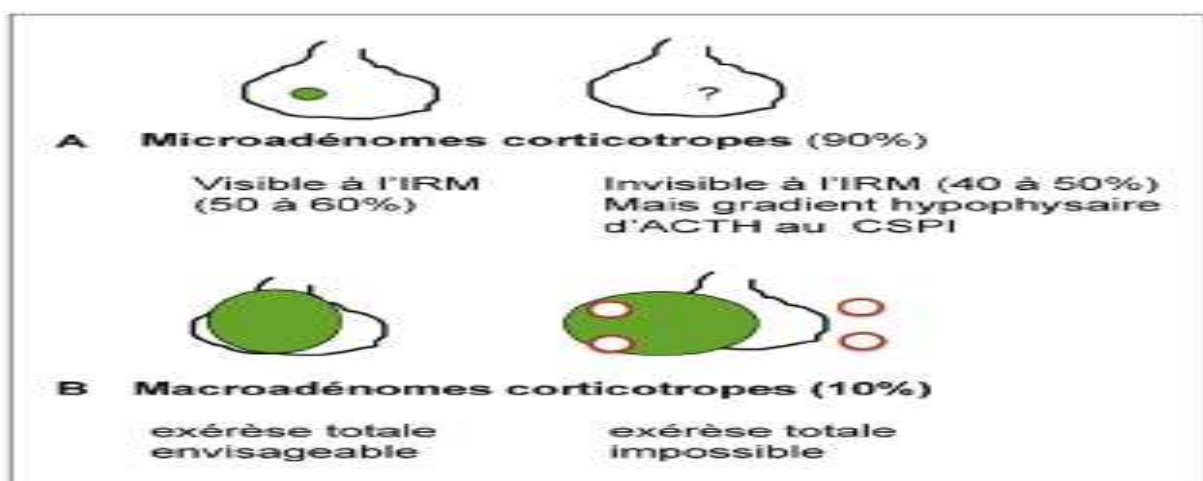


Figure 9 : Maladie de Cushing : adénome hypophysaire corticotrope (CSPI : cathétérisme des sinus pétreux inférieurs) [39].

b) L'imagerie des tumeurs extra-hypophysaires :

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne reste l'examen de référence. La TDM thoracique sera toujours pathologique dans les carcinomes pulmonaires à petites cellules et reste l'examen le plus performant pour détecter les tumeurs carcinoïdes bronchiques et thymiques. La TDM abdominale est également

performante pour le diagnostic des phéochromocytomes, et des métastases hépatiques de tumeurs endocrines digestives ou bronchiques [40].

4-3- Le cathétérisme bilatéral des sinus pétreux inférieurs :

Cette intervention consiste à prélever simultanément un échantillon sanguin dans une veine périphérique et dans les deux sinus pétreux inférieurs, à toute proximité de la glande hypophysaire, qui drainent le sang veineux d'origine hypophysaire. Des prélèvements sont réalisés en base et après stimulation en général par la CRH, afin d'y doser l'ACTH plasmatique et bien souvent la prolactine, qui sert de témoin de la bonne cathétérisation [38].

L'objectif de cette technique est d'identifier, avec un maximum de certitude, l'origine hypophysaire (ou a contrario non hypophysaire) d'une hypersécrétion d'ACTH. On établit le rapport d'ACTH centro/périphérique de base et après stimulation. On admet que dans la maladie de Cushing ce rapport est > 2 en base et > 3 après stimulation. A noter que ce test ne permet pas d'assurer la localisation droite ou gauche de l'adénome en cas d'IRM normale [38].

La stratégie d'exploration pour le diagnostic de la maladie de Cushing devant un hypercorticisme ACTH-dépendant est la suivante [41-42]:

-En cas de tests dynamiques concordants (freination forte et CRH) et d'image d'adénome nette à l'IRM hypophysaire (> 6 mm), le diagnostic est posé.

-Dans tous les autres cas, en l'absence de néoplasie évidente, le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs doit être discuté.

IV-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA MALADIE DE CUSHING :

1) Pseudo-Cushing :

Les hypercorticismes d'entraînement se rencontrent lors de l'intoxication alcoolique chronique, du surpoids, du syndrome d'apnée du sommeil, du diabète non insulino-dépendant, de l'hypertension artérielle chronique primitive, du syndrome des ovaires polykystiques ou de dépression [24]. Le tableau clinique est moins prononcé que celui d'un authentique syndrome de Cushing. La concentration du cortisol libre urinaire se trouve généralement comprise entre 50 et 100 µg/24 heures [43].

2) Cushing iatrogène :

Les formes iatrogènes se rencontrent à la suite des corticothérapies prolongées à doses supraphysiologiques facilement diagnostiquées (en dehors des administrations « occultes » par exemple sous forme de crèmes dermatologiques) [43].

3) Syndromes de Cushing ACTH-dépendants en dehors de la maladie de Cushing :

Ce sont les sécrétions ectopiques d'ACTH (Fig.10) avec le plus souvent des tableaux à symptomatologie franche, d'installation rapide [43].

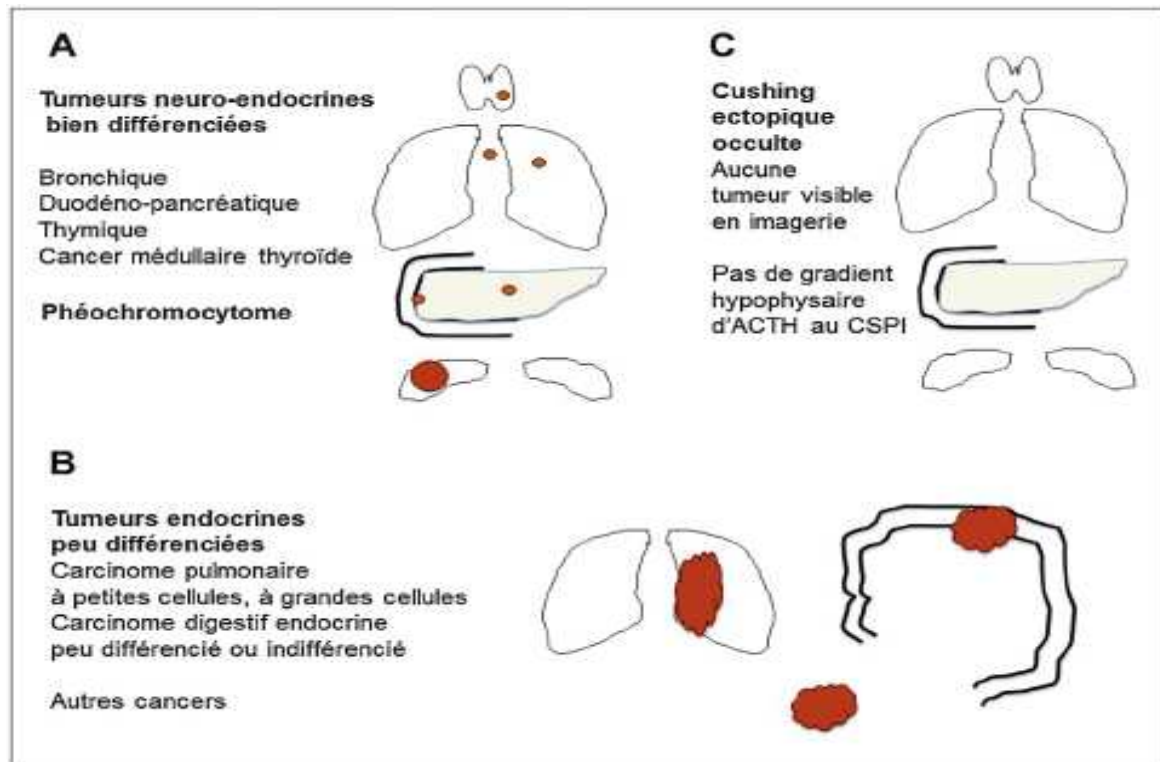


Figure 10 : Syndrome de Cushing paranéoplasique : Sécrétion tumorale ectopique d'ACTH par une tumeur endocrine différenciée (A), peu différenciée (B) ou occulte (C). [43].

4) Syndromes de Cushing ACTH-indépendants ou surrénaliens :

Les syndromes de Cushing surrénaliens regroupent plusieurs pathologies : tumeur corticosurrénalienne unilatérale qui peut être bénigne (adénome), ou maligne (corticosurrénalome), hyperplasie bilatérale qui est soit macro- soit micronodulaire (Fig.11).

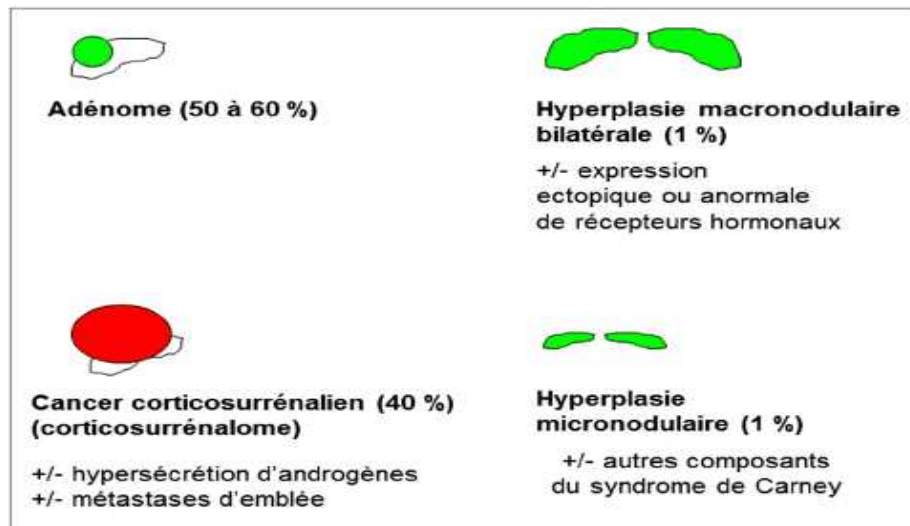


Figure 11 : Syndromes de Cushing surrénaliens [43].

V-COMPLICATIONS :

V-1- Complications systémiques (générales) :

V-1-1-Complications métaboliques :

a) Diabète :

La maladie de Cushing est diabéto-gène du fait de l'insulinorésistance générée par l'effet stimulant des glucocorticoïdes sur la néoglucogénèse et la glycogénolyse hépatique [44].

b) Dyslipidémie :

La perturbation du bilan lipidique est souvent associée au diabète, sous forme d'hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hypoHDLémie, augmentant ainsi le risque cardiovasculaire global des patients atteints de la maladie de Cushing [44].

c) Hypokaliémie :

Elle est expliquée par le fait que le cortisol peut se lier et activer le récepteur rénal des minéralocorticoïdes, entraînant un syndrome d'excès apparent des minéralocorticoïdes avec hypokaliémie par fuite rénale [1].

V-1-2- Complications cardiovasculaires :

a) Hypertension artérielle :

Les complications cardiovasculaires se résument habituellement à une hypertension artérielle en général modérée, mais qui peut se compliquer dans certains cas d'une cardiopathie avec insuffisance ventriculaire gauche. Sa prévalence, selon la littérature [13-11-45], est autour de 70% des cas du syndrome de Cushing quelle que soit son étiologie.

b) Complications thromboemboliques :

Les perturbations de la crase sanguine concourent à l'augmentation du risque d'accidents thromboemboliques artériels et veineux dans les hypercorticismes par une hypercoagulabilité et une inhibition du système fibrinolytique [44].

Les accidents thromboemboliques sont rapportés chez 10 à 20% des patients présentant un syndrome de Cushing, quelle que soit son étiologie [46].

V-1-3- Complications infectieuses :

Le risque de survenue des infections à long terme dans les états d'hypercorticisme est accru (notamment les infections urinaires, bronchopulmonaires et mycoses cutanées). Elles sont expliquées par l'action

immunosuppressive et anti inflammatoire du cortisol à des taux élevés supra physiologiques [47].

V-1-4-Complications osseuses :

L'expression de l'atteinte osseuse peut être limitée à des douleurs lombaires d'horaire mécanique. Des fractures pathologiques, costales ou des tassements vertébraux peuvent survenir chez les patients âgés ou lorsque l'hypercorticisme est intense.

L'ostéopénie a une grande valeur diagnostique chez les patients jeunes et doit être recherchée par l'ostéodensitométrie [48].

V-1-5-Troubles gonadiques (l'axe gonadotrope) :

L'hypercorticisme peut induire un hypogonadisme hypo gonadotrope ou un syndrome des ovaires poly kystiques responsables d'infertilité, d'une aménorrhée secondaire (80%) chez la femme et d'une baisse de la libido (90%), d'une dysfonction érectile et d'une atrophie testiculaire chez l'homme[49].

V-1-6- Retentissement sur les autres axes hypothalamo-hypophysaires :

a) Axe lactotrope :

Une hyperprolactinémie modérée est retrouvée chez 25% des patients porteurs d'une maladie de Cushing probablement expliquée par la présence de cellules lactotropes [53] ou liée au rôle antidopaminergique de la beta endorphine sécrétée par l'adénome qui agirait par une action paracrine sur l'hypophyse péritumorale[51].

Dans le cas d'un macroadénome, cette hyperprolactinémie est expliquée par la compression de la tige pituitaire par l'adénome, levant l'inhibition de la sécrétion de prolactine par la dopamine (hyperprolactinémie de déconnexion)[52].

b) Axe thyroïdote :

La concentration sérique de TSH est en général diminuée probablement par un effet direct des glucocorticoïdes au niveau hypophysaire et hypothalamique. Les taux de T3 sont diminués par une inhibition de la conversion périphérique de la thyroxine (T4) par les glucocorticoïdes. Les taux de T4 libre sont normaux. Les patients sont cliniquement en euthyroïdie [50]. Aucune corrélation n'est apparue entre les valeurs de la cortisolémie et de la thyroïdémie libre [53].

c) Axe somatotrope :

Par l'effet inhibiteur du cortisol sur les structures centrales de l'axe somatotrope, on note une diminution de la concentration de GH plasmatique. La concentration plasmatique d'IGF-I est généralement normale, mais sa bioactivité est diminuée. Il en résulte une insuffisance somatotrope qui perdure parfois plusieurs mois, en particulier chez l'enfant, après la cure de l'hypercorticisme [44].

V-1-7-Troubles psychiques :

L'hypercorticisme peut aggraver ou révéler un trouble psychiatrique latent antérieur, des troubles du sommeil. Des symptômes de dépression et des troubles anxieux sont rencontrés chez environ la moitié des patients. Exceptionnellement, le tableau psychiatrique est aigu (psychose hallucinatoire, tendance suicidaire) et régresse de manière spectaculaire avec la disparition de l'hypercorticisme [44].

V-2-Complications locales :

V-2-1-L'hypertension intracrânienne et le pronostic visuel :

En cas de macroadénome, l'expansion suprasellaire est responsable de troubles visuels par compression du chiasma optique, affectant le champ visuel. Lorsque le champ maculaire est atteint, l'acuité visuelle diminue. L'examen du fond d'oeil peut montrer une pâleur papillaire voire une atrophie optique qui signe l'ancienneté de la compression, et minimise les chances de récupération [12].

V-2-2-L'apoplexie :

L'apoplexie hypophysaire est un événement rare défini par la survenue d'un remaniement nécrotico-hémorragique au sein d'un adénome hypophysaire. Tous les adénomes peuvent être concernés.

Le mode de survenue de l'apoplexie d'un adénome corticotrope peut être asymptomatique [54] ou sous forme d'exacerbation d'hypercorticisme spontanément régressif expliqué par l'hypothèse de libération massive d'ACTH lors du remaniement hypophysaire [55].

L'apoplexie adénomateuse est considérée comme une urgence, sa fréquence reste rare. Le plus souvent, le tableau est aigu associant des céphalées brutales et des troubles visuels. Plus rarement, le remaniement, même massif, peut être asymptomatique, mais l'existence d'au moins un déficit antéhypophysaire est quasi constante, le déficit gonadotrope étant le plus fréquent [55].

L'apoplexie adénomateuse peut être inaugurale ou compliquer un adénome connu, l'urgence est endocrinienne imposant la mise en route d'un traitement substitutif par hémisuccinate d'hydrocortisone et des mesures de réanimation [54].

VI-TRAITEMENT :

L'arsenal thérapeutique de la maladie de Cushing est fait des moyens qui peuvent être chirurgicaux, pharmacologiques ou radiothérapiques à visée hypophysaire ou surrénalienne, utilisés seuls ou en association.

VI-1-Buts:

- Exérèse de la lésion tumorale primitive tout en préservant l'hypophyse adjacente normale.
- Correction de l'hypercorticisme et prise en charge du retentissement (diabète, HTA ...).
- Restauration éventuelle et le maintien d'un axe corticotrope normal suite à l'exérèse tumorale.
- Respect ou rétablissement de la fonction antéhypophysaire normale.

VI-2-Moyens thérapeutiques :

VI-2-1- La chirurgie :

Elle est envisageable après une préparation médicale pour contrôler l'hypertension artérielle, le diabète et éradiquer les foyers infectieux. Ainsi en fonction de l'importance de l'hypercorticisme, un traitement préopératoire par les anticortisoliques peut être proposé pour limiter la morbidité postopératoire liée à l'imprégnation cortisolique [50].

a) La chirurgie hypophysaire :

La chirurgie hypophysaire demeure le seul traitement permettant d'atteindre un objectif de guérison « parfaite », en conservant les autres

fonctions hypophysaires normales. Cependant, en pratique, les problématiques soulevées par l'indication chirurgicale sont multiples [38] :

- Le doute sur le succès de la chirurgie si le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs est en faveur de l'existence d'un adénome, mais que celui-ci n'est pas localisé.
- La morbidité de la chirurgie
- et enfin le taux de récurrence élevé probablement lié à l'invasivité potentielle de l'adénome.

Il existe deux voies d'abord des régions sellaire et suprasellaire : voie haute (transcrânienne) ou basse (voie transphénoïdale).

La microchirurgie hypophysaire par voie transphénoïdale reste actuellement la technique de choix du traitement de la maladie de Cushing or la voie haute est indiquée en cas d'abord transphénoïdal difficile (sinus phénoïdaux ossifiés ou rétrécis), d'adénome volumineux et si l'expansion supérieure de la tumeur n'est pas accessible par voie basse [56].

b) La surrénalectomie bilatérale :

Elle doit être envisagée chez les patients qui ne sont pas améliorés par la chirurgie trans-phénoïdale, avec un syndrome de Cushing sévère très symptomatique, non contrôlé par un éventuel traitement médical et nécessitant un contrôle rapide de l'hypercorticisme, ou chez ceux qui souhaitent éviter le risque d'hypopituitarisme associé à la radiothérapie [57].

L'abord laparoscopique a permis une diminution de la morbidité et de la durée d'hospitalisation [58]. Le risque de la surrénalectomie bilatérale est le développement d'un syndrome de Nelson (progression tumorale d'un adénome corticotrope laissé en place, initialement décrit comme l'association d'un

macroadénome et de taux élevés d'ACTH). Sa prévalence est d'environ 25 % des patients, principalement dans les 2 à 3 ans suivant la surrénalectomie bilatérale [59-60]. De plus, celle-ci pose le problème de l'insuffisance surrénale périphérique définitive nécessitant un traitement substitutif en gluco- et minéralocorticoïdes à vie et une éducation des patients pour prévenir toute décompensation aigue [58].

VI-2-2- L'approche pharmacologique :

A côté des classiques stratégies surrénaliennes, basées sur la cytotoxicité corticosurrénalienne (mitotane) ou l'inhibition de la stéroïdogénèse (métopirone, kétoconazole, étomidate), se dessine une stratégie hypophysaire. L'expression des récepteurs dopaminergiques D2 et somatostatinerigiques SST5 par un certain nombre d'adénomes corticotropes est à la base d'essais thérapeutiques avec la cabergoline ou l'analogue de la somatostatine (pasiréotide).

a) Traitements à effets surrénaliens :

1) Métopirone :

La métopirone inhibe la 11 β -hydroxylase, et par ce biais réduit les concentrations du cortisol. Elle présente l'avantage d'un délai d'action rapide et d'une tolérance globalement bonne. Il existe un risque d'insuffisance surrénale et de majoration de l'hirsutisme lié au mécanisme de bloc enzymatique induit par ce médicament, engendrant une augmentation de la sécrétion d'ACTH et donc d'androgènes. Par ailleurs, le pseudo-hyperaldostéronisme induit par l'augmentation des précurseurs à action minéralocorticoïde peut entraîner une aggravation de l'hypertension artérielle et une hypokaliémie, même si ces effets sont dose-dépendants [38].

2) Kétoconazole :

Le kétoconazole est un antifongique possédant des propriétés anti-cortisoliques via l'inhibition du cytochrome P450_{11 β} (side chain cleavage) porteur de l'activité 20-22 lyase, de la 11 β -hydroxylase, et de la 17 α -hydroxylase. Le principal effet secondaire, bien que rare, est le risque d'hépatite fulminante, qui survient dans 1/15000 cas. Une augmentation modérée des transaminases est fréquente (5 à 10 % des cas) en début de traitement ou lors de l'augmentation de posologie, elle ne nécessite pas d'adaptation du traitement si l'augmentation reste limitée à 2-3 fois la normale.

Enfin, le Kétoconazole peut être à l'origine de douleurs abdominales, de gynécomastie ou d'irrégularités menstruelles [38].

3) Etomidate :

L'étomidate est un anesthésiant dérivé imidazolé qui inhibe le cytochrome P450_{11 β} porteur de l'activité 20-22 lyase, et 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 avec inefficacité ou impossibilité d'utilisation d'autres anti-cortisoliques en phase aiguë ou dans le but de contrôler rapidement l'hypercorticisme avant surrénalectomie bilatérale. Il nécessite souvent l'adjonction précoce d'hydrocortisone pour éviter un passage en insuffisance surrénalienne [61].

4) Mitotane (op'-DDD) :

Le mitotane présente surtout des effets atrophiants surrénaliens, en plus d'un effet inhibiteur de la stéroïdogénèse. L'efficacité est retardée, de plusieurs

semaines en général, et 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 secondaires sont variables, généralement dose- dépendants : troubles digestifs (diarrhée, nausées) et troubles neurologiques (paresthésies, vertiges, confusion). Sur le plan biologique, l'utilisation du mitotane peut entraîner une augmentation du LDL-cholestérol, des triglycérides, une cholestase, des troubles hématologiques. Par ailleurs, des cas d'insuffisance thyroïdienne ont été décrits. Le risque d'insuffisance surrénalienne doit également être pris en compte avec 72% des patients traités par mitotane pour la maladie de Cushing semblent contrôlés [38].

b) Antagoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes : La mifépristone (RU 486).

La mifépristone est un antagoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes, en plus de son action anti-progestéronémique. Le mécanisme d'action de ce traitement est à l'origine d'une augmentation des concentrations d'ACTH et de cortisol plasmatique, ce qui rend impossible leur utilisation dans la surveillance et l'adaptation du traitement. Le risque d'hypokaliémie est majeur, lié à une fixation du cortisol en excès sur les récepteurs aux minéralocorticoïdes, ou à une stimulation directe de la sécrétion d'aldostérone par l'ACTH en excès. Par ailleurs, le second risque est celui d'une insuffisance surrénalienne, qui est difficile à confirmer biologiquement [38].

c) Traitements à effets centraux :

1) Agonistes dopaminergiques :

La cabergoline (Dostinex®) est un agoniste dopaminergique qui constitue le traitement de référence des prolactinomes. Ainsi, L'équipe de Pivonello avait déjà démontré l'expression des récepteurs dopaminergiques D2 dans 80 % des

20 adénomes hypophysaires corticotropes étudiés et une efficacité du traitement par la cabergoline dans la normalisation de la sécrétion de cortisol dans 40 % des cas, arguant aussi de son possible effet thérapeutique dans la maladie de Cushing [62].

Les effets indésirables qui peuvent survenir à l'usage de cette molécule : hypotension artérielle, asthénie et troubles digestifs . On soulignera que plusieurs travaux portant sur le traitement dopaminergique administré dans le cadre de la maladie de Parkinson ont rapporté un risque de valvulopathie [63], cependant dans les indications « endocrinologiques », les doses utilisées sont très inférieures et le risque semble bien moindre. Une surveillance échographique annuelle est cependant justifiée en cas de traitement prolongé à forte dose.

2) Agonistes somatostatinerigiques et SOM 230 :

Une nouvelle molécule, le pasiréotide (SOM 230), cible les récepteurs somatostatinerigiques de type 2 et surtout 5, exprimés préférentiellement par les adénomes hypophysaires corticotropes.

Dans un essai clinique multicentrique portant sur 162 patients présentant une maladie de Cushing persistante ou récidivante, on observait une normalisation du FLU chez 15 % des patients ayant reçu 1200 µg/j, et chez 26 % des patients ayant reçu 1800 µg/j à 6 mois. Le principal effet secondaire est l'apparition d'épisodes d'hyperglycémie ou d'un diabète induit ou aggravé dans 50 à 75 % des cas [64-65].

d) L'association d'anticortisoliques :

L'association d'anticortisoliques périphériques est réservée aux cas très sévères, et est indiquée comme traitement d'attente pour avoir une normalisation rapide de l'hypercorticisme, avec un arrêt progressif suivant la normalisation. L'association des 3 anticortisoliques (métopirone, kétoconazole et mitotane) a ainsi été décrite avec une bonne efficacité dans 4 cas de maladie de Cushing, avec une durée moyenne de trithérapie de 3 mois, puis maintien du mitotane en monothérapie. Tous les patients ont bénéficié d'un traitement par hydrocortisone et tous ont présenté une majoration initiale de l'hypokaliémie [66].

L'association de pasiréotide, cabergoline et kétoconazole a été décrite par le groupe de Rotterdam, permettant une normalisation de l'hypercorticisme dans 88 % des cas (sur 17 patients) [67].

Tableau 2 : ci-dessous résume les différentes caractéristiques des molécules de l'arsenal pharmacologique du traitement de la maladie de Cushing [61] :

<u>Nom</u>	<u>Dose initiale</u>	<u>Titration</u>	<u>Dose journalière maximale</u>	<u>Surveillance efficacité/ tolérance</u>	<u>Effets secondaires</u>	<u>Efficacité antisécrétoire</u>
<u>Kétoconazole (Nizoral)</u>	200 mg : 1 à 3 fois par jour	400 mg tous les 1-2 jours	1 600 mg en 4 prises	-FLU -Bilan hépatique	-Gastro-intestinaux -Cytolyse hépatique, Hépatite fulminante -Gynécomastie -Dysménorrhée	Bonne 50-80 % Délai d'action rapide
<u>Métyrapone (Métopirone)</u>	250 mg : 3 fois par jour	500 mg à 1 000 mg	6 000 mg	-FLU -Tension artérielle -kaliémie	-Gastro-intestinaux, -cutanés, -céphalées, vertiges, -hirsutisme - HTA, -hypokaliémie, -insuffisance surrénale (7%)	Élevée : 75-80 % Délai d'action rapide, cas rapportés pendant la grossesse.

<u>Mitotane (Lysodren)</u>	500 mg : 1 à 3 fois par jour	1 500 mg tous les 3-6 jours	9000 mg	-FLU -Mitotanémie (> 8,5 mg/l) -Bilan hépatique, lipidique, - NFS -Contraception efficace	-Digestifs, -neurologiques (vertiges, paresthésies) -dyslipidémie, -cholestase, -hématologiques (anémie, neutropénie) -Insuffisance surrénale++	Élevée : 60-80 % Délai d'action retardé (plusieurs semaines)
<u>LCI699</u>	5 mg : 2 fois par jour		10 mg : 2 fois par jour	-FLU -kaliémie	-Hypokaliémie, -Asthénie -nausées -céphalées	Études en cours (bonnes)
<u>Étomidate</u>	Perfusion : 0,1-0,3 mg/h Bolus IV : 0,2-0,6 mg/kg	0,1-0,3 mg après quelques heures	3-4 mg/h	-FLU -Surveillance en soins intensifs : TA, SaO2s	-Insuffisance surrénale -Sédation, -hypotension	Élevée Action très rapide (12-24 h)
<u>Cabergoline (Dostinex)</u>	1 mg par semaine	1 mg par mois	7 mg par semaine	-FLU -Échographie cardiaque	-Digestifs, -somnolence, -hypotension	Bonne : 25-40 %
<u>Pasiréotide (SOM230)</u>	600 µg SC, 2 fois par jour		900 µg SC, 2 fois par jour	-FLU -Glycémie	-Hyperglycémie, diabète -Gastro- intestinaux, -céphalées, -asthénie, -hypotension	Moyenne : 26 %
<u>Mifépristone</u>	200 à 400 mg par jour		1 200 mg par Jour	-ACTH et cortisol ininterprétables -Clinique : recherche d'hypotension, asthénie -kaliémie	-Hypokaliémie (> 33 %) -Insuffisance surrénalienne (16 %) -Épisodes d'hypertension -Hyperplasie endométriale	Élevée : 85 % Délai d'action rapide

VI-2-3- La radiothérapie hypophysaire :

La radiothérapie hypophysaire photonique bénéficie des techniques stéréotaxiques, dont on attend une efficacité au moins égale et des effets indésirables à long terme peut-être moindres que les techniques d'irradiation classique (la radiothérapie conventionnelle).

Une des limites de la radiothérapie est un délai d'action long, de 2 à 5 ans, qui impose un traitement d'attente. Le taux de succès atteint à terme 83 % dans certaines séries [68], mais plafonne le plus souvent à 50-60 % dans les 3 à 5 ans pour la plupart des séries utilisant les techniques classiques[69]. Ce taux ne semble pas se modifier avec les techniques récentes, dont l'effet semble peut-être un peu plus rapide : avec la radiochirurgie Gamma Knife 54 % de contrôle à 13 mois [73]. Par ailleurs, avec cette thérapie ciblée ,20% des patients risquent de développer une insuffisance antéhypophysaire, (par rapport à plus de 50 % des cas après la radiothérapie classique), qui reste en général partielle. Ce risque augmente avec le délai depuis le traitement [71].

En ce qui concerne les effets secondaires de la radiothérapie classique, le risque d'apparition des tumeurs cérébrales radio-induites est d'environ 1 à 2 %, le risque relatif au décès par accident vasculaire cérébral est de 4 %, le risque de détérioration des fonctions cognitives reste hypothétique (la maladie de Cushing étant elle-même responsable de troubles cognitifs parfois irréversibles) [72].

VI-3-Indications :

À côté de la chirurgie hypophysaire transsphénoïdale, qui reste le traitement de première ligne, beaucoup d'autres approches sont proposées, pour prendre en charge les échecs, les récurrences, et les contre-indications de cette chirurgie.

VI-3-1- La chirurgie hypophysaire en 1^{ère} intention :

Elle reste le traitement de 1^{ère} ligne à proposer de principe chez les patients atteints de la maladie de Cushing. Elle est envisageable par plusieurs équipes même en cas d'IRM négative avec l'origine hypophysaire du syndrome de Cushing affirmée par le cathétérisme bilatéral des sinus pétreux inférieurs [1].

En ce qui concerne le geste chirurgical, celui-ci est techniquement plus difficile lorsque l'hypophyse apparaît initialement normale. En effet, plus l'adénome est petit, moins l'espace entre les 2 carotides internes est important, rendant le risque de saignement veineux peropératoire plus grand [73].

Lorsque l'adénome n'est pas visible lors de l'ouverture de la dure-mère, toute la glande doit faire l'objet d'incisions parallèles en série, constituant une « exploration sellaire ». Si après exploration, l'adénome est trouvé, le geste idéal est « l'adénomectomie sélective », si non il est recommandé de réaliser une « hémihypophysectomie » sur la base du gradient intersinusal trouvé lors du cathétérisme des sinus pétreux inférieurs, s'il est supérieur ou égal à 1,4 [74-75].

Une exploration méticuleuse de la selle turcique, par un chirurgien expert, permet l'identification d'un microadénome intrasellaire dans 85 à 90 % des cas [76].

L'hypophysectomie partielle est grevée d'un taux plus important d'insuffisance antéhypophysaire et de diabète insipide par rapport à l'adénomectomie. Les patients présentant une maladie de Cushing à imagerie négative bénéficient le plus souvent d'une chirurgie élargie et plus agressive et semblent donc être les plus touchés par ces complications [73-77].

VI-3-2- Les alternatives à la chirurgie hypophysaire en 1^{ère}

intention :

-En cas d'IRM hypophysaire négative, quelques équipes optent dans un 1^{er} temps pour un traitement par les anticortisoliques avec une surveillance radiologique(IRM) de l'hypophyse afin d'intervenir dès qu'un adénome devient clairement visible [1].

-Un traitement anticortisolique par kétoconazole a également été proposé chez les sujets très âgés (contre indication à la chirurgie hypophysaire liée au terrain) [1].

-La radiothérapie en 1^{ère} intention a peu d'adeptes ,mais elle est parfois discutée en cas de mauvais état général, et lorsqu'il existe un macro adénome invasif inaccessible à un abord chirurgical loin des voies optiques [1].

-La surrénalectomie bilatérale en 1^{ère} intention n'est généralement envisagée que dans d'exceptionnels cas sévères de la maladie de Cushing non contrôlée par un éventuel traitement médical et nécessitant un contrôle rapide de l'hypercorticisme (surrénalectomie bilatérale de sauvetage), chez des patients avec une IRM hypophysaire négative et chez ceux qui souhaitent éviter le risque d'hypopituitarisme associé à la radiothérapie [57].

VI-3-3- Le traitement des échecs de la chirurgie hypophysaire :

En cas d'échec chirurgical, une deuxième intervention 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 [78].

Un traitement médical anticortisolique au long cours ou une surrénalectomie bilatérale avec une surveillance régulière par IRM hypophysaire

peuvent également être envisagés comme une alternative d'échec de la chirurgie hypophysaire première [1].

En cas de reliquat de petite taille distant du chiasma optique après une chirurgie de décompression pour les macro adénomes corticotropes invasifs et inextirpables, une radiothérapie hypophysaire associée à des anticortisoliques en attendant qu'elle soit efficace peut être discutée[1].

VII- SUIVI ET EVOLUTION :

VII-1-Suivi :

Il est recommandé, dans le cadre du suivi des patients opérés (chirurgie hypophysaire) pour la maladie de Cushing ,de réaliser [38-47-79-80] :

1-Dans le post opératoire immédiat (max j7):

*Un dosage du cortisol de 8h vu que l'insuffisance corticotrope semble être un facteur prédictif de rémission prolongée.

*Une exploration hormonale des autres axes hypothalamohypophysaires pour objectiver un éventuel déficit post opératoire.

2-Dans les 3mois du post opératoire :

* un suivi clinique : par la recherche des signes d'insuffisance antéhypophysaire et d'une régression des signes d'hypercorticisme.

* un suivi biologique : par la réalisation d'un FLU.

* un suivi morphologique : par une IRM hypophysaire à la recherche d'un résidu tumoral hypophysaire.

3- Annuellement :

* un suivi morphologique : par une IRM hypophysaire à la recherche d'une récurrence tumorale.

VII-2-Evolution :

VII-2-1-Evolution spontanée :

le syndrome de Cushing est spontanément d'évolution fatale en dehors de tout traitement. la mortalité est alors de 50%, 5ans après le diagnostic .c'est pour cette raison qu'un traitement efficace réduisant l'hypercorticisme doit être entrepris rapidement [50].

VII-2-2- Succès immédiat de la chirurgie hypophysaire :

Le succès chirurgical s'accompagne le plus souvent d'une insuffisance corticotrope, qui nécessite la mise en place d'un traitement substitutif glucocorticoïde, parfois pendant des années. Cependant chez la majorité des patients, la restauration d'une fonction hypophysosurrénalienne normale survient par la suite [50].

VII-2-3-Echec immédiat de la chirurgie hypophysaire :

Les causes d'échecs immédiats ,en dehors de l'inexpérience du chirurgien , sont difficiles à déterminer : la non visualisation peropératoire par le chirurgien de la totalité de la selle turcique ou de l'adénome ,la présence d'un adénome ectopique ,l'exérèse incomplète ou plus rarement il peut s'agir d'une éventuelle hyperplasie des cellules corticotropes sans adénome .Par ailleurs ,l'absence de mise en évidence d'adénome corticotrope à l'examen histologique de la pièce

opératoire est un élément de pronostic post opératoire immédiat moins favorable[50-81].

VII-2-4-Récidive après un succès chirurgical immédiat :

A ce jour, il n'y a pas de consensus établi pour définir des critères communs de rémission et de récidive. Ceci permettrait d'expliquer la variabilité des taux de récurrence décrits dans la littérature ; par ailleurs, les durées du suivi sont variables et il semblerait que les taux de récurrence augmentent avec le temps [38].

Ainsi, le risque de récidive initialement estimé à environ 10 % des cas a été reconsidéré depuis la publication d'études récentes avec un suivi post-opératoire prolongé : les données actuelles sont ainsi plutôt en faveur d'un taux de récidive de 20 à 25 % des cas, parfois jusqu'à 15 à 20 ans après la chirurgie hypophysaire [82-83-84].

VII-2-5-Syndrome de Nelson :

La surrénalectomie bilatérale est une option très efficace pour le traitement des patients présentant une maladie de Cushing : ce traitement conduit cependant à une insuffisance surrénalienne et se trouve associé au risque de développer une tumeur hypophysaire potentiellement agressive, comme l'a décrit Nelson en 1958, avec une incidence entre 8 à 43% [85-86].

Le diagnostic du syndrome de Nelson devrait être posé chez tout patient ayant eu une surrénalectomie bilatérale pour une maladie de Cushing et présentant au moins un des critères suivants : une masse hypophysaire ; un taux plasmatique d'ACTH supérieur à 500 ng/L ou une augmentation de plus de 30 % de l'ACTH [85].

Le syndrome de Nelson devrait être redéfini aujourd'hui, probablement par l'évaluation de la progression tumorale corticotrope (PTC) à l'IRM hypophysaire. La PTC se produit le plus souvent tôt dans le suivi. Des facteurs prédictifs ont pu être identifiés tels que le jeune âge, l'existence d'adénome hypophysaire avant la surrénalectomie bilatérale, l'adénome agressif et l'absence de radiothérapie prophylactique. Cela indique une radiothérapie prophylactique et une surveillance morphologique (IRM hypophysaire) plus rapprochée de ces patients [85-86].

VIII-MALADIE DE CUSHING ET GROSSESSE :

Le syndrome de Cushing entraînant habituellement un hypogonadisme, la survenue d'une grossesse au cours d'un hypercorticisme évolutif est rare. Plus d'une centaine d'observations ont cependant été publiées [87-88].

Le diagnostic du syndrome de Cushing est parfois difficile, et l'hypercorticisme pose très souvent des problèmes thérapeutiques délicats. La morbidité voire la mortalité maternelle (HTA, diabète, prééclampsie) et fœtale(prématurité, retard de croissance intra-utérin) est élevée au cours du syndrome de Cushing, justifiant une contraception efficace chez une femme en période d'activité génitale présentant une maladie de Cushing non contrôlée [88].

Le diagnostic d'hypercorticisme au cours de la grossesse est difficile à évoquer, certains signes étant attribués à tort à la grossesse ou à une toxémie. Il faut rechercher des signes plus spécifiques : virilisme et/ou signes d'hypercatabolisme protidique. Le diagnostic positif se fait essentiellement sur le dosage du cortisol libre urinaire, du cortisol salivaire à 20 heures et 24 heures. Ces dosages sont préférables à celui du cortisol plasmatique qui est augmenté

par le doublement du taux de CBG (seule la fraction libre du cortisol passant dans l'urine et la salive). Dans certains cas le test de freinage par la dexaméthasone à dose faible peut être utile, mais la suppression de la sécrétion endogène du cortisol par la dexaméthasone n'est pas toujours normale au cours de la grossesse [88].

Le diagnostic étiologique repose principalement sur le dosage d'ACTH plasmatique et la testostérone libre ainsi que les données de l'échographie surrénalienne et surtout de l'IRM surrénalienne et/ou hypophysaire sans injection de Gadolinium [88].

L'étiologie du syndrome de Cushing diagnostiqué lors de la grossesse est particulière. En dehors de la grossesse, la maladie de Cushing est la cause principale chez l'adulte (70 %). Au cours de la grossesse, les tumeurs de la surrénale sont plus fréquentes (> 55 % des cas). Dans la série des patientes suivie à l'hôpital Cochin [89], une relative prépondérance des corticosurrénalomes malins est même observée. Cette observation suggère un rôle particulier de certaines hormones comme les IGFs, l'HCG ou la progestérone dans le développement de ces tumeurs surrénaliennes pendant la grossesse.

Le traitement de l'hypercorticisme de la femme enceinte s'effectue en centre spécialisé et nécessite une prise en charge multidisciplinaire conjointe d'une équipe d'endocrinologues, d'obstétriciens, de chirurgiens spécialisés dans la chirurgie endocrine ou hypophysaire [88].

Les indications sont en fonction du terme, de l'étiologie, de l'évolutivité de l'hypercorticisme, de la réponse au traitement symptomatique. Ce dernier est souvent un élément majeur de la prise en charge et peut dans certaines formes peu évolutives de maladie de Cushing être le seul traitement réalisé durant la

grossesse. Dans la maladie de Cushing avec adénome hypophysaire visualisé, l'adénomectomie par voie transsphénoïdale se discute surtout en début de grossesse [88-89].

Les anticortisoliques peuvent être utilisés en cas d'hypercorticisme chez la femme enceinte en privilégiant la métopirone au kétoconazole tout en excluant l'aminoglutéthimide et le mitotane qui sont formellement contre-indiqués en raison de leurs tératogénicités. Une réanimation doit être prévue pour le nouveau-né, en raison des risques rares d'hypoglycémie et d'insuffisance surrénalienne et surtout de la fréquente prématurité et des risques qui y sont associés [88].

Une grossesse au décours d'un syndrome de Cushing est à éviter vu les risques materno-fœtaux. Elle peut être à l'origine d'une récurrence ou de l'évolutivité d'un adénome corticotrope. Un traitement par le mitotane contre-indique une grossesse jusqu'à constatation d'une mitotanémie effondrée. Ce médicament étant stocké dans le tissu adipeux, son élimination peut demander plusieurs mois. Il est donc souvent recommandé d'attendre 6 à 12 mois après l'arrêt du traitement avant la mise en route d'une grossesse [88].

IX-MALADIE DE CUSHING CHEZ L'ENFANT :

Les formes de l'enfant méritent d'être connues car le retard du diagnostic semble plus important que chez l'adulte. Le ralentissement de la croissance staturale associé à une prise pondérale paradoxale est le symptôme le plus constant et le plus précoce. L'âge osseux radiologique est le plus souvent équivalent à l'âge chronologique, mais peut être avancé témoin d'une maturation précoce induite par les androgènes surrénaliens [90].

La fragilité cutanée, la tendance ecchymotique et l'amyotrophie semblent moins fréquentes que chez l'adulte [12].

Un retard pubertaire contrastant avec une pilosité pubienne développée doit également faire évoquer le diagnostic. Alternativement, en cas de sécrétion d'androgènes surrénaliens, on peut constater une pseudo puberté précoce avec acné et virilisme pilaire [12].

Quant au traitement de la maladie de Cushing diagnostiquée chez l'enfant, la plupart des équipes préconisent la même démarche thérapeutique que chez l'adulte à savoir la chirurgie hypophysaire en 1^{ère} intention. Or, les résultats de la chirurgie hypophysaire semblent être pour certaines équipes moins satisfaisants que chez l'adulte. Ainsi les séquelles d'un geste chirurgical étendu sur ce terrain en croissance inciteront à éviter de réaliser une hypophysectomie totale quand l'exploration sellaie per opératoire s'avère négative [1].



MATERIEL

ET METHODES



I- MATERIEL :

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective portant sur 10 patientes atteintes de la maladie de Cushing au service d'endocrinologie et de diabétologie de l'hôpital Ibn Sina au CHU de Rabat durant la période de mars 2004 à juillet 2014, et dont le suivi a été assuré au sein du même service.

1-Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans notre étude les patients ayant eu :

- 1-Cliniquement : les signes d'hypercorticisme $\pm$ associés aux signes d'hyperandrogénie et/ou au syndrome tumoral hypophysaire.
- 2-Biologiquement : un FLU (ug/24H) élevé.
- 3-Radiologiquement : une IRM hypophysaire négative ou objectivant un micro ou macro adénome hypophysaire infiltrant ou non.
- 4- Un suivi clinique, biologique et radiologique assuré au moins au bout de 3mois après le traitement initial reçu.

2- Critères d'exclusion :

Ont été exclus de notre étude :

- 1-Les patients avec un FLU normal.
- 2-Les patients avec un diagnostic incertain (un syndrome paranéoplasique n'a pas pu être éliminé).
- 3-Les patients perdus de vue après leur avoir proposé un traitement chirurgical.
- 4-Les patients traités et non suivis.

II- METHODES :

Le recrutement des données des dossiers a été réalisé grâce à une fiche d'exploitation préétablie convenablement aux objectifs de notre étude.

Les données de la fiche d'exploitation ont été colligées à partir des dossiers médicaux des patients selon le plan suivant :

- 1-Evaluation clinique et biologique initiale.
- 2-Evaluation morphologique initiale.
- 3-Evaluation du retentissement et complications.
- 4-La prise en charge initiale.
- 5-Suivi
- 6-Evolution à court et à long terme.

Fiche d'exploitation

Nom :

N°dossier :

Prénom :

Age :

Sexe :

Origine :

ATCDS :

***Personnels :**

-prise de corticoides /progestatifs /carbamazépine : depuis.....

-Diabète :**oui/non** sous..... depuis.....

-HTA :**oui/non** sous.....depuis.....

-Dyslipidémie :**oui/non** sous.....depuis.....

***Retard du diagnostic :**

***Personnels et familiaux :** NEM 1 // Autres adénomes hypophysaires.

HDM :

-Début :

-Signes cliniques :

***Syndrome de Cushing morphologique :**

***Aménorrhée :**

***Syndrome tumoral hypophysaire :** céphalées / troubles visuels.

***Troubles psychiatriques :** syndrome dépressif, insomnie, anxiété...

Examen clinique :

-Poids : Taille : IMC : Tour de taille : Pression artérielle :

-Syndrome de Cushing clinique :

*Obésité faciotronculaire : **oui/non**. *Bosse de bison : **oui/non**

*Signes cataboliques (érythrose faciale/ecchymose/vergetures) :

syndrome de Cushing franc ou pas.

*Signes d'hyper androgénie (acné, hyperséborrhée, hirsutisme) :

syndrome de Cushing pur ou impur.

*Golfes frontaux : **oui/non** *Chute de cheveux : **oui/non**

*Mélanodermie : **oui /non**

Diagnostic positif :

*Bilan biologique :

-FLU:

-Cortisol de minuit :

-ACTH :

-Freinage minute :

-Freinage faible :

*Bilan morphologique :

-IRM HH : (-) / micro adénome / macro adénome $\leq 15\text{mm}$ / macro adénome $\geq 15\text{mm}$

-TDM surrénalienne :

(-) / Hypertrophie bilatérale des surrénales/ adénome surrénalien

Diagnostic différentiel :(en cas d'IRM-)

-Freinage fort :

-TDM TAP :

Retentissement :

*Bilan endocrânien :

-AV :

-FO :

-CV :

*Bilan endocrinien :

-TSH: T4 :

-FSH : LH : E2 : Testostérone :

-PRL :

Bilan des complications :

*Cardiovasculaires :

-Pression artérielle (systolique/diastolique) : /

-ECG :

*Métabolique :

- K⁺:

-Gàj : HBA1c :

-Cholestérol Total : LDL: HDL: Triglycérides:

*Osseux: (Ostéodensitométrie) :

*Infectieux:

Traitement:

*Traitement par kétoconazole: **Oui/Non**

-Dose administrée/jour : 300 mg // 600mg

-Indication d'administration :-Préparation préopératoire

-Contre indication à la chirurgie

-IRM HH négative

-Tolérance:

-Bilan hépatique(ASAT/ALAT):

-Insuffisance surrénalienne :

*Chirurgie :

-Date de chirurgie :

-Voie transphénoïdale // Voie haute //Surrénalectomie bilatérale:

-Lieu (HSR/HIS):

-Opérateur :

-Examen Anatomopathologique :

-IHC :

-Complications liées à la chirurgie hypophysaire (Rhinorrhée, méningite) :

Oui/non

*Radiothérapie (conventionnelle ou GAMMAKNIFE) :

Suivi post op immédiat :

*Cortisol de 8h :

*TSH : T4 :

*FSH: LH: E2: Testostérone :

*PRL:

Suivi à 3 mois:

*Clinique :

-Régression du syndrome de Cushing :**oui/non**

-Régression du syndrome tumoral :**oui/non.**

-Retour des couches : **oui/non.**

-Apparition d'un syndrome d'insuffisance antéhypophysaire :**oui/non**

-Apparition d'un syndrome polyuropolydipsique :**oui/non**

*Biologique :

-FLU:

-Cortisol de 8h :

*Morphologique:

-IRM HH:

*Evolution au bout de 3mois :1-Succès immédiat //2-Echec immédiat.

*Complément thérapeutique (en cas d'échec immédiat) :

-0-Refus du patient

-1-Traitement médical (kétoconazole) : ↑dose

-2-2ème chirurgie : voie transphénoïdale // voie haute // Surrénalectomie bilatérale.

-3-Radiothérapie Gammaknife:

*Evolution après le 2ème traitement :

1-Mauvaise réponse //

2-Bonne réponse

*Récidive : oui/non

-Nombre de récurrences :

*Récidive N° :

-Délai de Récidive :

-Clinique :

-FLU :

-IRM HH :

-Traitement proposé :

-Evolution

III- ANALYSE STATISTIQUE :

- Les données recueillies des fiches d'exploitation ont été transposées sur un tableau de type Excel.

-Nous avons ensuite attribué des « valeurs étiquettes » aux paramètres étudiés.

-Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de médiane avec l'intervalle interquartile.

-Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquence (%).

-Pour la comparaison des variables qualitatives entre les deux groupes Guérison et Echec (pourcentages), nous avons utilisé le test χ^2 et le test exact de Fisher quand les conditions d'application du test χ^2 n'étaient pas respectées.

-Pour la comparaison des variables quantitatives (médianes) entre les deux groupes Guérison et Echec, nous avons utilisé le test de Mann-Whitney.

-Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

-L'analyse statistique a ainsi pu être réalisée à l'aide du logiciel SPSS 13.0.



RESULTATS



1-EPIDEMIOLOGIE :

1-1) Effectif :

Durant la période de mars 2004 à juillet 2014, 10 dossiers ont été exploitables parmi 18 (4 non trouvés dans les archives et 4 non exploitables).

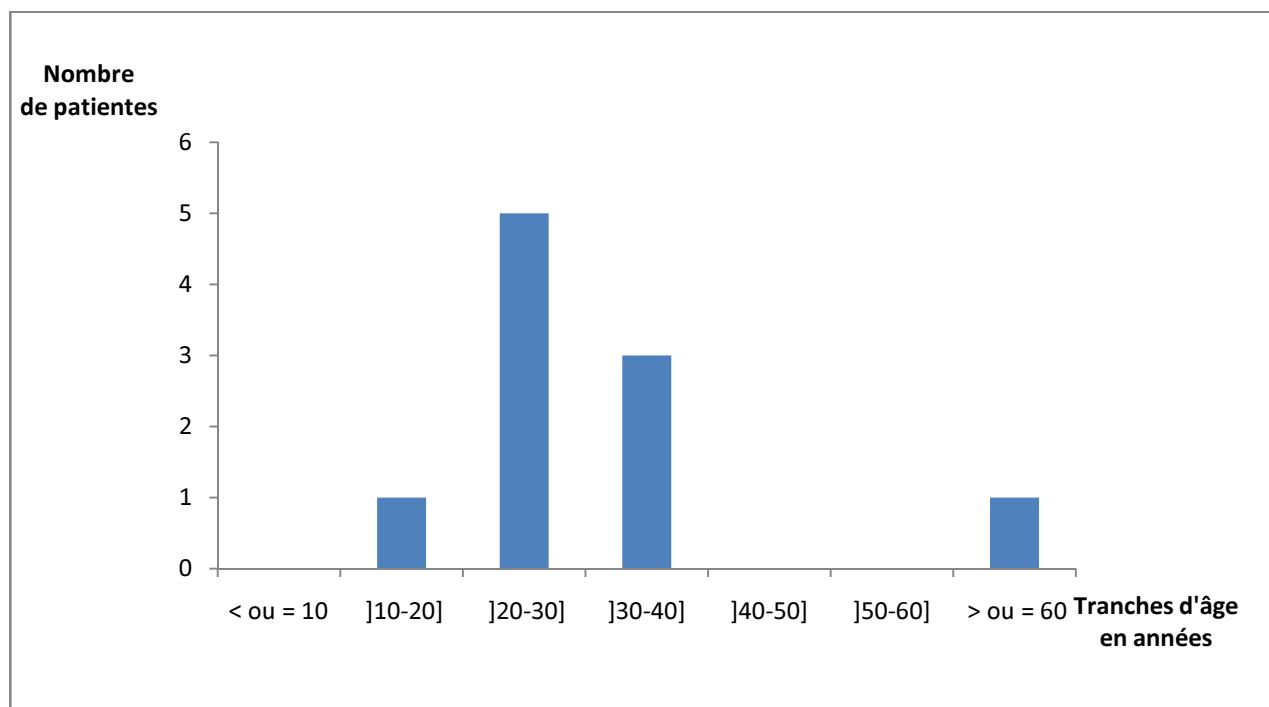
1-2) Sexe :

Notre série est composée de 10 femmes.

1-3) Age des patientes :

La médiane d'âge des patientes de notre série est de **27.5 ans** avec un intervalle interquartile [**24-35.75**] et âges extrêmes **de 18 et 64 ans**.

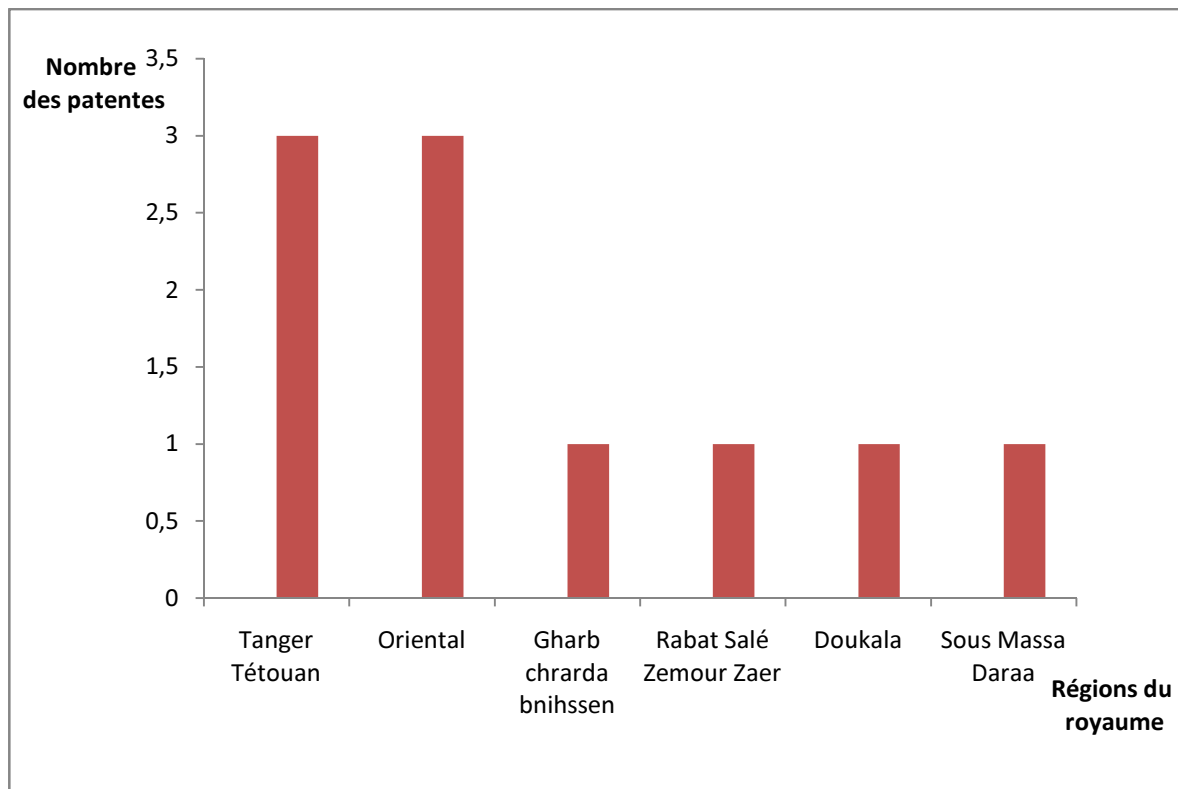
Figure 1 : Répartition des patientes de notre série selon les tranches d'âge.



1-4) Origine des patientes :

- 3 patientes soit 30% sont originaires de la région de Tanger-Tétouan.
- 3 patientes soit 30% de la région Oriental.
- et 4 patientes respectivement des régions suivantes : Gharb-sous massa
-Rabat Salé-Doukala.

Figure 2 : Répartition des patientes de notre série selon les régions du royaume (origine).



2-PROFIL CLINIQUE :

2-1) Les antécédents :

Aucune des patientes de notre série n'a présenté un antécédent de prise de prostaglandines ou de carbamazépine.

Une patiente a eu un antécédent de prise des corticoïdes injectables pendant 15 ans pour une pathologie rhumatismale.

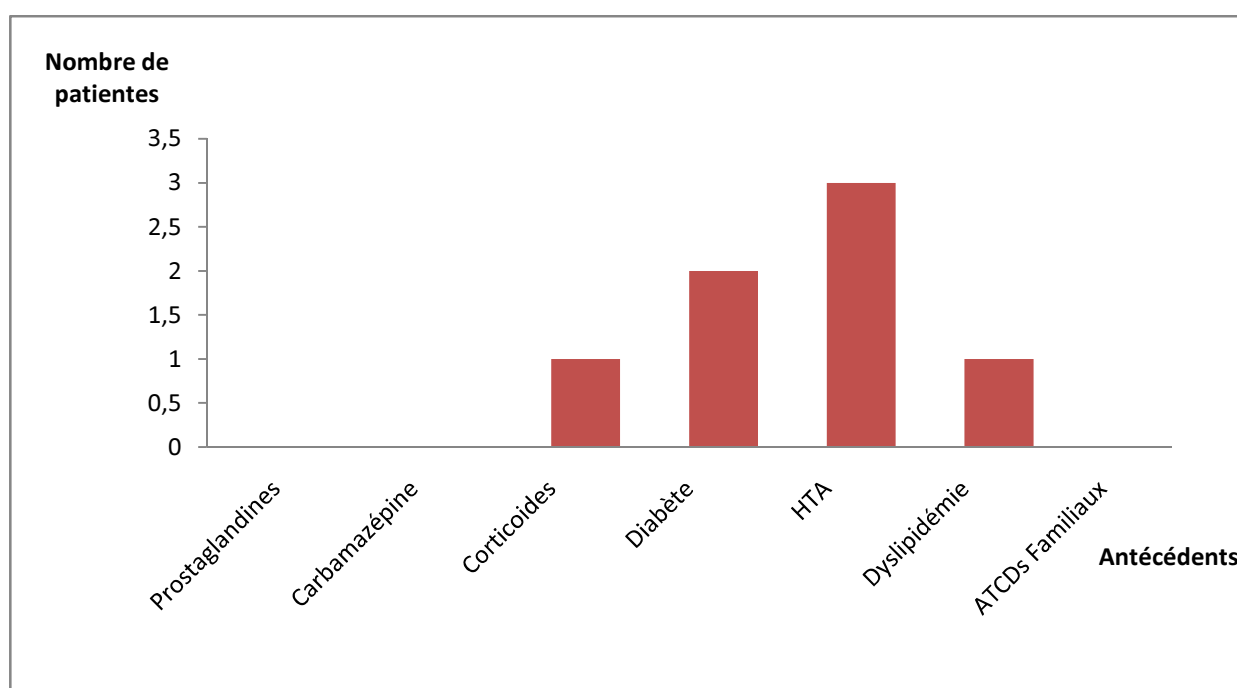
2 patientes ont présenté un antécédent de diabète connu évoluant depuis 10 ans chez une et depuis 1 an chez l'autre.

3 patientes ont présenté un antécédent d' HTA connu évoluant respectivement pour des durées d' 1an, 6ans et 10 ans.

Une dyslipidémie a été retrouvée chez une seule patiente évoluant depuis 6ans.

Aucun antécédent personnel ou familial type NEM1 ou de pathologie hypophysaire tumorale n'a été retrouvé.

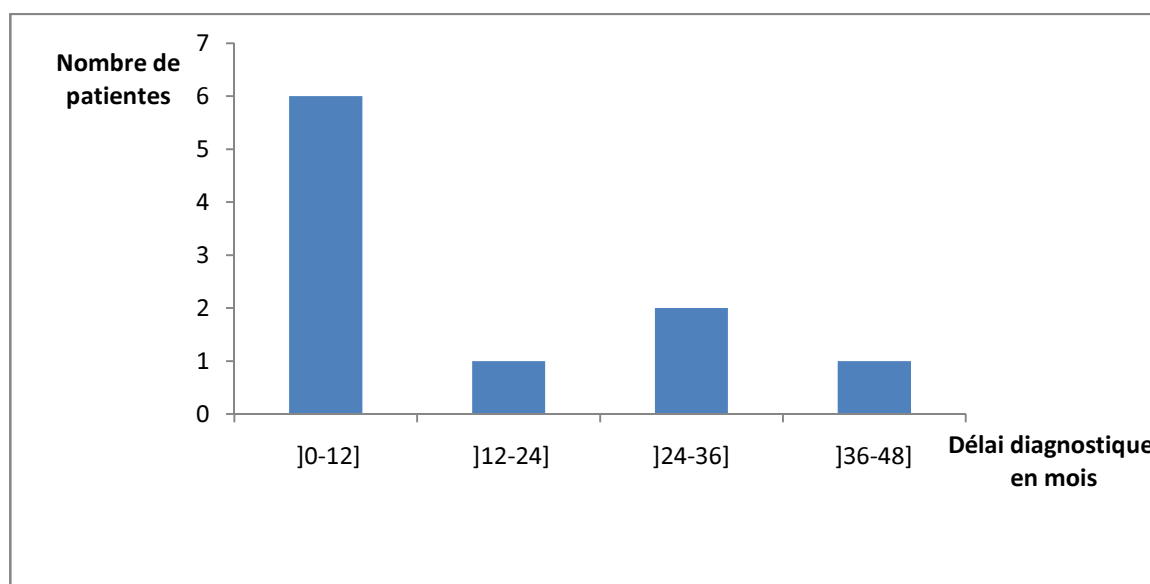
Figure 3: Histogramme illustrant la répartition des patientes de notre série selon les antécédents étudiés.



2-2) Le délai diagnostique :

La médiane du délai diagnostique a été de 12 mois avec un intervalle interquartile de 5 à 36 mois, un minimum de 2mois et un maximum de 48 mois.

Figure 4: Histogramme montrant la répartition des patientes selon le délai diagnostique (intervalles en mois).



2-3) Les signes fonctionnels :

Les signes fonctionnels de la maladie de Cushing ont été recherchés dans les dossiers et notés en pourcentage dans le tableau suivant.

Fréquence des signes fonctionnels chez les patientes de notre série.

Signes fonctionnels		Nombre de patients	Pourcentage %
Syndrome de Cushing		10	100%
Aménorrhée		6	60%
Syndrome Tumoral hypophysaire	Céphalées	2	20%
	Troubles visuels	3	30%

2-4) Les signes physiques :

a) l'Indice de masse corporelle :

L'IMC moyen a été de $27,83 \text{ kg/m}^2 \pm 2$ avec un maximum de 31 et un minimum de 24 kg/m^2 .

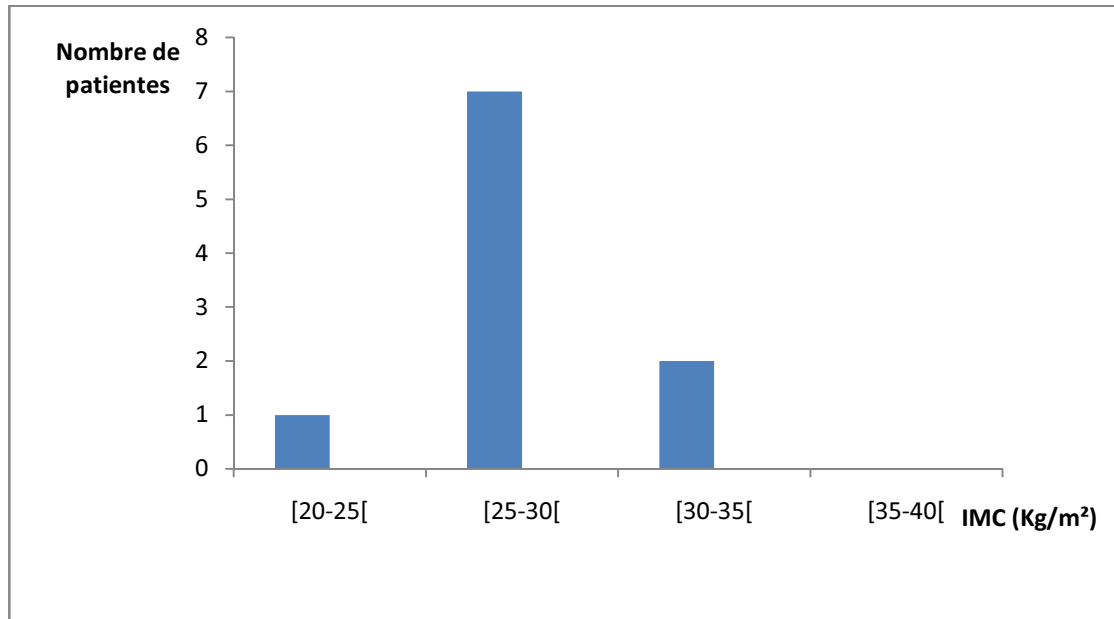


Figure 5 : Histogramme montrant la répartition des patientes selon l'IMC (Kg/m^2).

b) Signes d'hypercorticisme :

Les signes d'hypercorticisme ont été présents chez 100% des patientes avec les fréquences suivantes (voir tableau ci-dessous).

Fréquence des signes d'hypercorticisme chez les patientes de notre série.

Signes d'hypercorticisme		Nombre des patients	Pourcentage %
Obésité faciotronculaire		10	100%
Bosse de bison		10	100%
Signes d'hyper-catabolisme	Vergetures	7	70%
	Amyotrophie	6	60%
	Ecchymoses	4	40%
	Erythrose faciale	10	100%

c) Signes d'hyper androgénie :

Les signes d'hyper androgénie ont été présents chez 8 patientes de notre série aux fréquences variables (voir tableau ci-dessous).

Fréquence des signes d'hyper androgénie chez les patientes de notre série.

Signes d'hyper-androgénie	Nombre de patients	Pourcentage %
Acné	2	20%
Hirsutisme	7	70%
hyper séborrhée	1	10%
Chute de cheveux	4	40%

d) Mélanodermie :

La mélanodermie a été retrouvée chez une seule patiente parmi les 10.

3- PROFIL PARACLINIQUE :

3-1) Bilan à visée diagnostic positif :

a) Bilan biologique :

a-1) Explorations statiques :

-**FLU (ug/24h)** : la médiane est 473,4 à intervalle interquartile [326-1475,25] avec un maximum de 5704 et un minimum de 217.

- **ACTH (ng/l)** : son dosage du matin a été réalisé chez 3 patientes. Il a été augmenté respectivement à 2, 5 et 8 fois la normale.

-**Le cortisol de minuit** : effectué et rompu chez 2 patientes de notre série.

a-2) Explorations dynamiques :

-**Freinage minute** : réalisé chez 3 patientes et positif chez une seule.

-**Freinage faible** : il n'a été réalisé chez aucune patiente de notre série.

b) Imagerie :

b-1) IRM hypothalamo hypophysaire :

Réalisée chez toutes les patientes de notre série.

Les résultats ont été comme suit :

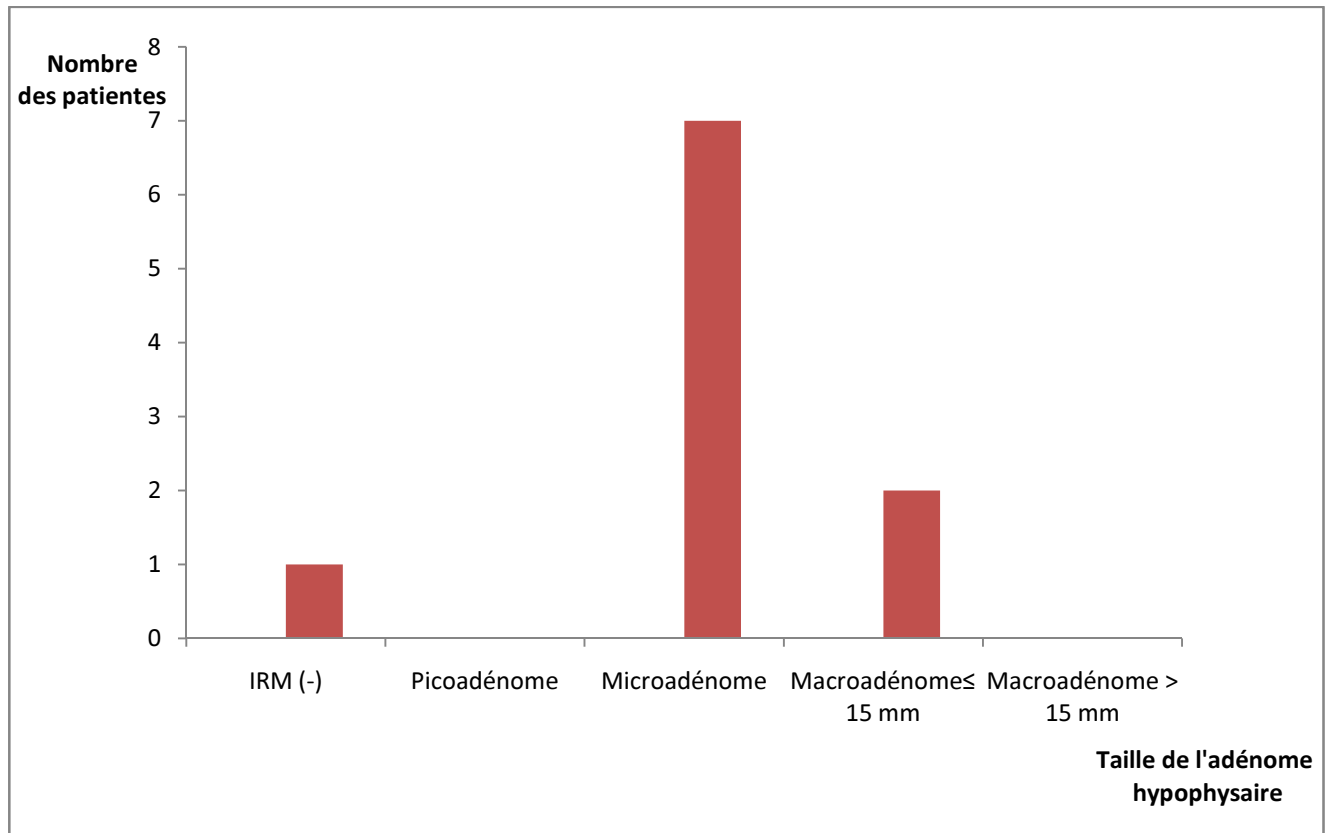
-IRM négative chez une seule patiente.

-Aucun pico adénome n'a été noté.

-Un micro adénome hypophysaire non infiltrant chez 7 patientes.

-Deux macro adénomes hypophysaires mesurant respectivement 11 et 15 mm chez 2 patientes dont un est infiltrant.

Figure 6 : Histogramme illustrant les résultats de l'IRM hypothalamo hypophysaire dans notre série.



b-2) TDM surrénalienne :

Réalisée chez 9 patientes dont 3 sont revenues négatives et 6 ont objectivé une hypertrophie bilatérale des surrénales.

3-2) Bilan à visée diagnostic différentiel :

a) TDM Thoraco abdomino pelvienne : aucune n'a été réalisée.

b) Freinage fort : réalisé chez 2 patientes dont un est revenu positif.

3-3) Bilan du retentissement et complications :

a) Retentissement endocrinien :

Évalué par la réalisation d'un bilan ophtalmologique à savoir la mesure de l'acuité visuelle, l'évaluation du champ visuel et l'examen du Fond d'œil chez 8 patientes de notre série.

Les résultats ont été comme suit :

- La baisse de l'acuité visuelle a été notée chez 2 patientes soit 25%.
- Le Fond d'œil a objectivé un œdème papillaire chez 2 patientes soit 25%.
- Le champ visuel a été normal chez les 8 patientes soit 100%.

b) Retentissement endocrinien :

Évalué par l'exploration hormonale des autres axes hypothalamo-hypophysaires chez toutes les patientes de notre série.

Les résultats ont été les suivants (voir tableau ci-dessous) :

	Normale	Diminuée	Augmentée	Total des patients
TSH	70%	30%	0%	10
T4	90%	10%	0%	10
FSH	90%	10%	0%	10
LH	70%	30%	0%	10
E2	71,5%	28 ,5%	0%	7
TESTOSTERONE	100%	0%	0%	1
PRL	33,3%	0%	33,3%	9

c) Complications métaboliques et cardiovasculaires :

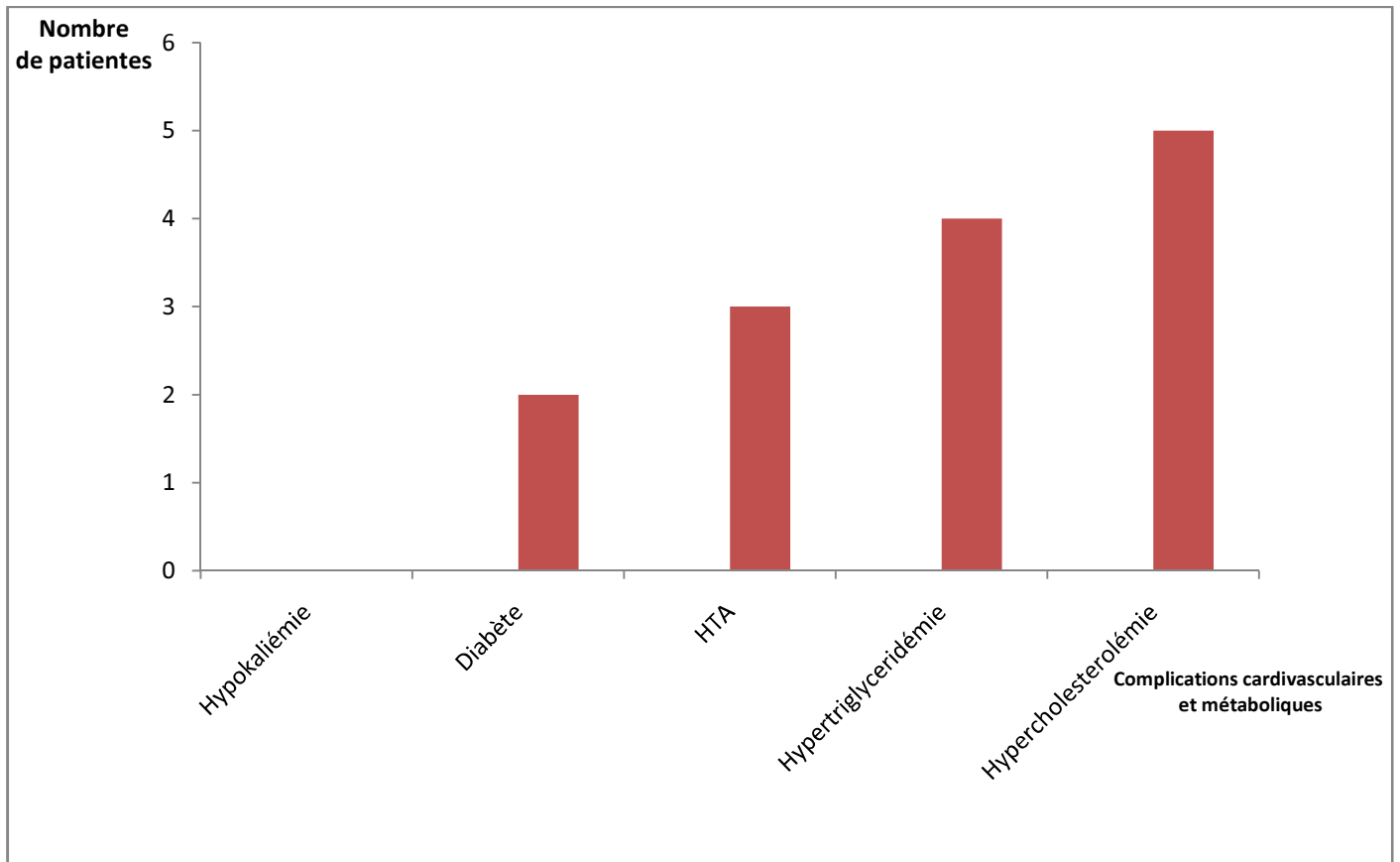
c-1) Plan cardiovasculaire :

- La Pression artérielle systolique moyenne des patientes a été $14 \text{ cm Hg} \pm 2,1$ avec un maximum de 18 et un minimum de 11.
- La Pression artérielle diastolique moyenne des patientes a été $8,4 \text{ cm Hg} \pm 1,2$ avec un maximum de 10 et un minimum de 9.
- Ainsi l'examen des patientes a objectivé une HTA Grade I chez 2 patientes et une HTA Grade II chez une patiente.
- L'ECG a été pathologique chez une seule patiente montrant les signes d'hypertrophie ventriculaire gauche.

c-2) Plan métabolique :

- la kaliémie a été normale chez les 10 patientes de notre série.
- la glycémie à jeun et HbA1c ont été élevés respectivement à 2,27/14.6% et 1,27/7% chez 2 patientes de notre série.
- l'hypercholestérolémie a été notée chez 5 patientes de notre série avec un maximum de 2,8g/l et un minimum de 2,25 g/l.
- l'hypertriglycéridémie a été notée chez 4 patientes de notre série avec un maximum de 2,61 g/l et un minimum de 1,57 g/l.

Figure 7 : Histogramme illustrant les complications cardiovasculaires et métaboliques chez les patientes de notre série.



d) Complications osseuses :

L'ostéodensitométrie, réalisée chez 3 patientes de notre série a objectivé une ostéoporose.

e) Complications infectieuses :

Le bilan infectieux (NFS, CRP) a été négatif chez les 10 patientes de notre série.

4-PROFIL THERAPEUTIQUE :

4-1) Délai de prise en charge :

-Estimé à partir du délai entre la date du 1^{er} bilan et la date de début du traitement initial proposé.

-En moyenne, il a été de 3 mois avec un maximum de 6mois et demi et un minimum d'un mois.

4-2) Traitement médical à base de kétoconazole :

Il a été proposé pour 6 patientes de notre série devant les indications suivantes :

-Chez 5 patientes, le kétoconazole a été administré à raison de 600 mg/j pendant 6mois pour préparation à la chirurgie.

- Chez une patiente, le kétoconazole a été administré à raison de 300mg/j pendant 6mois comme thérapie initiale vu IRM HH négative.

-Aucun effet indésirable (cytolyse hépatique, insuffisance surrénalienne) n'a été noté chez les 6 patientes ayant reçu le Kétoconazole.

4-3) Traitement chirurgical initial :

Proposé chez 9 patientes de notre série soit 90%.

4-3-1) la chirurgie hypophysaire :

Elle a été proposée initialement chez 7 patientes de notre série soit 70%.

a) Voie d'abord :

6 patientes ont été opérées par la voie transphénoïdale et une patiente par la voie transcrânienne haute pour motif non mentionné sur le dossier.

b) Lieu de chirurgie :

L'hôpital des spécialités de Rabat (HSR) pour les 7 patientes.

c) Geste opératoire :

Parmi les dossiers des 7 patientes opérées, trois dossiers ont pu être trouvés aux archives de neurochirurgie -HSR- dont la consultation des comptes rendus opératoires a montré comme geste opératoire : exérèse tumorale.

d) Anatomopathologie et Immunohistochimie :

La consultation des comptes rendus anatomopathologiques et des études immuno histochimiques trouvés des 5 patientes parmi les 7 initialement opérées a montré :

-Anatomopathologie :

* un adénome hypophysaire pour les 5.

-Immunohistochimie :

* un seul adénome mono exprimant (exprime le seul récepteur d'ACTH)

*un adénome multi exprimant(exprime plus d'un récepteur d'ACTH) chez 4 patientes dont un exprime les 6 récepteurs(ACTH+ ,FSH+ ,LH+, GH+, TSH+, PRL+),deux expriment 3 récepteurs sur 6 (ACTH+ ,FSH+ , PRL+/// LH+, GH++, PRL+) et un exprime 2 récepteurs sur 6 (ACTH+,FSH+).

e) Complications post-opératoires liées à la chirurgie :

Aucune complication à type de rhinorrhée, méningite ou diabète insipide n'a été notée dans les suites opératoires des 7 patientes.

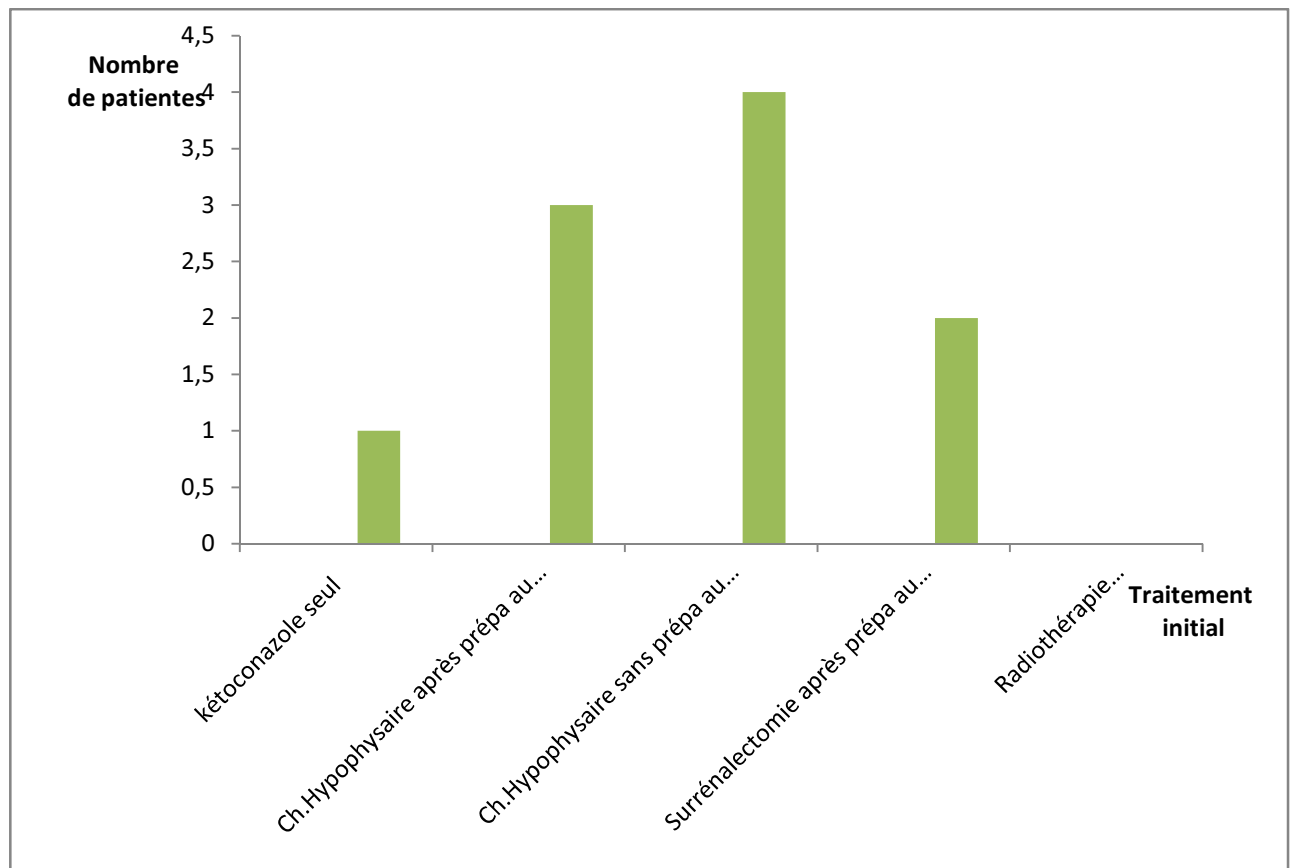
4-3-2) la surrénalectomie bilatérale :

Cette chirurgie a été réalisée chez 2 patientes (parmi les 9 opérées initialement) à l'hôpital Ibn Sina Rabat (en raison de sinus sphénoïdaux cloisonnés chez une patiente et ossifiés chez l'autre).

4-4) La radiothérapie conventionnelle et la radio-chirurgie (Gamma knife) :

Elles n'ont été proposées chez aucune des patientes comme traitement initial.

Figure 8 : Histogramme illustrant les différentes thérapies initiales proposées chez les patientes de notre série.



5-SUIVI :

5.1) Suivi post opératoire immédiat :

-Assuré par le dosage du cortisol de 8H du post opératoire immédiat avant la prise d'Hydrocortisone et la réalisation d'une exploration hormonale des autres axes hypothalamo-hypophysaires à la recherche systématique d'un déficit antéhypophysaire postopératoire.

-Ces dosages ont été accessibles chez une patiente parmi les 7 patientes ayant eu une chirurgie hypophysaire. (les dossiers des 6 restants ont été introuvables aux archives de Neurochirurgie-HSR-).

-Les résultats ont été les suivants :

Le cortisol de 8H du post opératoire immédiat avant la prise d'Hydrocortisone a été de 12,7ug/dl considéré normal ainsi que l'exploration hormonale des autres axes hypothalamo-hypophysaires est revenue normale chez cette patiente(D.M).

5.2) Suivi à 3 mois :

Effectué chez 6 patientes parmi les 9 patientes opérées (soit 1 avec une surrénalectomie bilatérale et 5 avec une chirurgie hypophysaire).

a) Suivi clinique :

- La régression du syndrome de Cushing a été notée chez les 6 patientes opérées et suivies.

- Le retour des couches a été noté chez une seule patiente (ayant bénéficié d'une surrénalectomie bilatérale) parmi les 6 patientes qui ont présenté une aménorrhée soit 16,7%.

- La régression du syndrome tumoral hypophysaire a été notée chez les 2 patientes qui l'ont présenté initialement et ayant eu une chirurgie hypophysaire transphénoïdale soit 100%.

- Aucune des patientes opérées suivies n'a présenté un syndrome d'insuffisance antéhypophysaire.

- Le syndrome polyuropolydipsique a été noté chez une seule patiente parmi les 6 patientes opérées suivies soit 16,7%.

b) Suivi biologique :

- **FLU (ug/24h) :** parmi les 5 opérées suivies (chirurgie hypophysaire), une patiente a toujours gardé un FLU élevé à 217 ug/24h et 4 autres patientes ont normalisé leur FLU.

-Exploration des autres axes hypothalamo-hypophysaires: a été demandée chez 2 patientes parmi les 5 opérées suivies (ayant eu une chirurgie hypophysaire) et qui est revenue normale.

c) Suivi morphologique :

- **IRM HH :** a objectivé un résidu tumoral hypophysaire chez une seule patiente sur les 4 patientes ayant eu une IRM HH de contrôle parmi les 5 opérées suivies (ayant eu une chirurgie hypophysaire).

5.3) Suivi à 6 mois :

Effectué chez les 2 patientes suivantes :

-Une patiente ayant bénéficié d'une chirurgie hypophysaire haute et dont l'évolution à 6mois a été marquée par la régression du syndrome de Cushing clinique et un FLU normalisé à 44 ug/24h (par rapport à un FLU initial de 331 ug/24h).

- La seule patiente de notre série ayant eu une IRM HH (-) qui a bénéficié d'un traitement médical initial à base de Kétoconazole pendant 6 mois et dont l'évolution a été comme suit :

*Plan clinique : régression du syndrome de Cushing et du syndrome tumoral hypophysaire.

*Plan biologique : FLU (à 6mois)=420 ug/24h (/ FLU initial de 217ug/24h)

*Plan morphologique : IRM HH (à 6mois) a objectivé un micro adénome de 6mm non infiltrant (/IRM HH initiale était négative).

6- EVOLUTION APRES LA PRISE EN CHARGE INITIALE :

L'évolution de chaque patiente de notre série a été qualifiée d'échec immédiat ou de succès immédiat au bout de 3mois/6mois du suivi en considérant les critères suivants :

- 1-La régression de la symptomatologie clinique.
- 2-La normalisation du FLU.
- 3-L'absence de résidu tumoral hypophysaire à l'IRM HH de contrôle.

Pour les patientes ayant bénéficié d'une surrénalectomie bilatérale, ces critères ne sont pas applicables et elles ont été considérées en succès initial.

Ainsi le profil évolutif des patientes de notre série a été comme suit (voir tableau ci-dessous) :

	Paramètres initiaux	Traitement reçu	Suivi à 3 mois/6mois	Evolution
Patiente n°1(AB)	IRM :Macro≤15mm Infiltrant. FLU :339.5	Ch.Hypo./VTS sans Prépa. au KETO	IRM : Résidu FLU :217	ECHEC IMMEDIAT
Patiente n°2(HH)	IRM :Micro FLU :600	Ch.Hypo./VTS sans Prépa. au KETO	IRM : (-) FLU :78	SUCCESS IMMEDIAT
Patiente n°3(DM)	IRM :Micro FLU :312	Ch.Hypo./VTS + Prépa. au KETO	IRM : (-) FLU :83	SUCCESS IMMEDIAT
Patiente n°4(GF)	IRM :Micro FLU :1887	Ch.Hypo./VTS + Prépa. au KETO	IRM : NF FLU :34	SUCCESS IMMEDIAT
Patiente n°5(AK)	IRM :Micro FLU :5704	Ch.Hypo./VTS sans Prépa. au KETO	IRM : (-) FLU :normal	SUCCESS IMMEDIAT
Patiente n°6(HF)	IRM :Macro≤15mm FLU :578	Ch.Hypo./VTS + Prépa. au KETO	IRM :NF FLU :20	SUCCESS IMMEDIAT
Patiente n°7(EM)	IRM :Micro FLU :331	Ch.Hypo./VH sans Prépa. au KETO	IRM :NF FLU :44	SUCCESS IMMEDIAT
Patiente n°8(KM)	IRM :Micro FLU :368.8	Surr.bilatérale +Prépa au KETO	IRM :NA FLU :NA (PDV)	SUCCESS IMMEDIAT
Patiente n°9(ZK)	IRM :Micro FLU :1338	Surr.bilatérale +Prépa au KETO	IRM :NA FLU :NA	SUCCESS IMMEDIAT
Patiente n°10(OK)	IRM : (-) FLU :217	TTT médical au KETO seul	IRM :Micro 6mm FLU :420	ECHEC IMMEDIAT

Macro : macro adénome// **Micro** : micro adénome
Ch.hypo : chirurgie hypophysaire// **surr** : surrénalectomie
VTs : voie transphénoïdale//**VH** : voie haute
Prépa au KETO : préparation au Kétoconazole
NA : non applicable / **NF** : non fait// **PDV** : perdue de vue//**FLU** : en ug/24h

Ainsi , dans notre série ,le taux d'échec immédiat après la prise en charge initiale (tout type de traitement confondu) a été de 20% et le taux d'échec immédiat post chirurgie hypophysaire a été de 14.3%.

7-TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE DES CAS ECHECS IMMEDIATS :

	Paramètres initiaux	Traitement initial	Suivi à 3 mois /6mois	Evolution initiale	Traitement complémentaire 1	Evolution 1	Traitement complémentaire 2	Evolution 2
Patiente n°1	IRM :Macro≤15mm Infiltrant. FLU :339.5 ug/24h	-Ch.Hypo./VTS sans Prépa. au KETO -IHC : adénome multi exprimant (3+/6 avec récepteurs ACTH/FSH/PR L)	IRM : Résidu FLU :217 Ug/24h	ECHEC IMMEDIATE	-Gamma Knife(une séance) -cabergoline (1mg/semaine pendant 3mois)	BONNE REPONSE (en cours) -Retour des couches à 3 semaines de prise de cabergoline post GammaKnife -un contrôle est prévu dans 3mois.	-	-
Patiente n°10	IRM : (-) FLU :217ug/24h	TTT médical au KETO seul	IRM :Micro 6mm FLU :420 Ug/24h	ECHEC IMMEDIATE.	TTT médical au KETO seul en doublant la dose à 600mg/j pendant 6mois.	MAUVAISE REPONSE -clinique :↑ sd tm/apparition de chute de cheveux (golfes frontaux). -IRM :Micro 5,7mm	- Ch.Hypo./VTS - IHC :adénome multi exprimant (5+/6 avec récepteur de TSH -)	PDV (considérée en rémission)

Macro : macro adénome// **Micro** : micro adénome

Ch.hypo : chirurgie hypophysaire

VTS : voie transphénoïdale// **VH** : voie haute//**sd. tm** : syndrome tumoral

Prépa au KETO : préparation au Kétoconazole

PDV : perdue de vue.

8-EVOLUTION A LONG TERME :

8.1) Récidive :

La récurrence est survenue chez 2 patientes parmi les 7 ayant eu initialement une chirurgie hypophysaire (un taux de récurrence de 28,6%) (voir tableau ci-dessous).

	Paramètres Initiaux	Traitement initial	Evolution initiale	Délai de Récidive	Caractéristiques de la Récidive	Traitement initial	Evolution	Traitement complémentaire	Evolution
Patiente n°5 (AK)	-Micro -FLU=5704	VTS sans Prépa au KETO en 2006	SUCCES IMMEDIAT -IRM (-) -FLU : normal --cortisol de 8h PPI :NT -IHC : Multirecpt. (ACTH,FSH)	3 ans	*A 20 SA. *Micro 5mm Non. Infiltrant *FLU=460	VTS (après accouchement et après 3 semaines de KETO) en 2009	ECHEC PRECOCE IMMEDIAT à une semaine du post-opératoire (FLU↑) --cortisol de 8h PPI :NT -IHC : Multirecpt. (ACTH,FSH,GH)	Surrénalectomie bilatérale (2010) après préparation au Keto +Radiothérapie HH (2011) (patiente refuse la reprise chirurgicale hypophysaire)	Eucorticisme clinique biologique au contrôle de 3mois (2011)
Patiente n°3 (DM)	-Micro 4mm -FLU=312	VTS +Prépa au KETO	SUCCES IMMEDIAT -IRM (-) -FLU : 83 -cortisol de 8h PPI : 12,7ug/dl -IHC : Monorecpt. (ACTH)	3 ans	*Sd de Cushing *Micro 6.6mm Non infiltrant. *FLU=465	KETOCONAZOLE	*↑ TRT pour cytolyse hépatique *IRM : même image	GammaKnife ou chirurgie.hypophysaire puis Gammaknife (09/2014)	*Refus de chirurgie *Gammaknife prévue *Aucune suite

Macro : macro adénome// **Micro** : micro adénome
Ch.hypo : chirurgie hypophysaire// **TRT** : traitement
VTS : voie transphénoïdale// **VH** : voie haute//**FLU** : en ug/24h
Prépa au KETO : préparation au Kétoconazole
Monorecpt. : Mono récepteur // **Multirecpt.** : Multi récepteur
PDV : perdue de vue.

8.2) Syndrome de NELSON :

Le syndrome de NELSON a été observé chez une patiente parmi les 2 patientes ayant eu initialement une surrénalectomie bilatérale (l'autre patiente a été perdue de vue). (voir tableau ci-dessous).

	Paramètres initiaux	Traitement initial	Evolution initiale	Délai d'apparition	Caractéristiques	Traitement 1	Evolution 1	Traitement 2	Evolution 2	Traitement 3	Evolution 3
Patiente n°9 (ZK)	-Micro 5mm -FLU=1338	Surr.bilat+P répa au KETO (2004) Pour sinus partiellement ossifiés.	SUCCESS IMMEDIATE -Bonne évolution clinique -IRM :NA -FLU :NA	6 ans (2010)	-Réapparition du synd.Cushing -Apparition du synd.tumoral -Mélanodermie -IRM :Micro 7mm -ACTH :79ng/l	Chirurgie hypophy-saire Refusée (2010)	En 2011 -IRM : Macro 18 mm infiltrant	Radiothérapie externe ou Gknife proposées Non faites	En 2013 -↑clinique -IRM : Macro 20 mm infiltrant	Chirurgie hypophy-saire /VTS. (03/2014)	BONNE REPONSE -IRM de 3 mois : (-) -IHC : multiRecpt t (6 recept)

Macro : macro adénome// **Micro** : micro adénome

Ch.hypo : chirurgie hypophysaire// **NA** : non applicable.// **Synd.** :syndrome

VTS : voie transphénoïdale// **VH** : voie haute // **Surr.bilat.** : surrénalectomie bilatérale.

Prépa au KETO : préparation au Kétoconazole

Monorecpt. : Mono récepteur // **Multirecpt.** : Multi récepteur// **PDV** : perdue de vue.

9- COMPARAISON ENTRE GROUPE ECHEC IMMEDIAT ET GROUPE SUCCES IMMEDIAT:

9.1) Comparaison concernant la clinique :

La corrélation a été étudiée entre le syndrome de Cushing clinique complet ou pas (le caractère complet est en considérant la présence combinée des deux signes cataboliques : amyotrophie et vergetures) et l'évolution après la prise en charge initiale ECHEC IMMEDIAT ou SUCCES IMMEDIAT, les résultats sont illustrés dans le tableau suivant :

		Evolution initiale		P
		SUCCES IMMEDIAT	ECHEC IMMEDIAT	
Syndrome de Cushing clinique	Complet	1(50%)	1 (50%)	0,65
	Incomplet	5 (100%)	0(0%)	

9.2) Comparaison concernant le FLU :

La corrélation a été étudiée entre le FLU et l'évolution après la prise en charge initiale ECHEC IMMEDIAT ou SUCCES IMMEDIAT, les résultats sont illustrés dans le tableau suivant :

		Evolution initiale		P
		SUCCES IMMEDIAT(6)	ECHEC IMMEDIAT(1)	
FLU	Médiane	1568,7	339,5	0,4

9.3) Comparaison concernant la taille de l'adénome hypophysaire :

La corrélation a été étudiée entre la taille de l'adénome hypophysaire mesurée à l'IRM HH et l'évolution après la prise en charge initiale ECHEC IMMEDIAT ou SUCCES IMMEDIAT, les résultats sont illustrés dans le tableau suivant :

		Evolution initiale		P
		SUCCES IMMEDIAT	ECHEC IMMEDIAT	
Taille de l'adénome hypophysaire à l'IRM HH.	Négative	0 (0%)	0 (0%)	0,06
	Micro adénome	5 (100%)	0 (0%)	
	Macro adénome	1 (50%)	1 (50%)	

9.4) Comparaison concernant la préparation préopératoire au kétoconazole:

La corrélation a été étudiée entre la préparation préopératoire (à la chirurgie hypophysaire ou la surrénalectomie bilatérale) au kétoconazole ou non et l'évolution après la prise en charge initiale ECHEC IMMEDIAT ou SUCCES IMMEDIAT, les résultats sont illustrés dans le tableau suivant :

		Evolution initiale		P
		SUCCES IMMEDIAT	ECHEC IMMEDIAT	
Préparation préopératoire au Kétoconazole	OUI	3 (100%)	0(0%)	0,45
	NON	3 (75%)	1 (25%)	

9.5) Comparaison concernant le geste opératoire :

Cette comparaison n'a pas été possible vu que sur les 9 dossiers des patientes ayant eu une chirurgie hypophysaire (initialement chez 7 et traitement complémentaire chez 2) que 3 dossiers ont été trouvés où c'est mentionné comme geste opératoire : Exérèse tumorale.

9.6) Comparaison concernant le cortisol de 8h postopératoire immédiat:

La patiente ayant eu le cortisol de 8h post-opératoire immédiat après la chirurgie hypophysaire de 12,7 ug/dl, a présenté un succès initial au bout de 3mois du suivi avec le profil suivant.(voir tableau ci-dessous).

	Paramètres initiaux	Traitement initial	Evolution initiale	Délai d'apparition	Caractéristiques	Traitement 1	Evolution 1	Traitement 2	Evolution 2
Patiente n°3 (DM)	-Micro 4mm -FLU=312 Ug/24h	VTS +Prépa au KETO	SUCCES IMMEDIAT -IRM (-) -FLU : 83 -cortisol de 8h PPI : 12,7ug/dl -IHC :mono recept(ACTH)	3 ans (Récidive)	*Synd. de Cushing *Micro 6.6mm Non infiltrant. *FLU=465 Ug/24h	Ttt par KETO	*↑ TRT pour cytolysé hépatique *IRM : même image	GammaKnife ou chirurgie hypophysaire puis Gammaknife (09/2014)	*Refus de chirurgie *Gamma-knife prévue *Aucune suite

Macro : macro adénome// **Micro** : micro adénome

Ch.hypo : chirurgie hypophysaire//**synd.** : syndrome

VTS : voie transphénoïdale// **Surr.bilat.** : surrénalectomie bilatérale.// **Ttt** :traitement.

Prépa au KETO : préparation au Kétoconazole // **PPI** : post opératoire immédiat.

Monorecpt. : Mono récepteur // **Multirecpt.** : Multi récepteur// **PDV** : perdue de vue.

9.7) Comparaison concernant L'immunohistochimie :

Pour un total de 5 patientes ayant eu une immuno histochimie accessible parmi les 7 ayant reçu initialement une chirurgie hypophysaire, les résultats ont été comme suit. (voir tableau ci-dessous).

		Evolution initiale		P
		SUCCE IMMEDIAT	ECHEC IMMEDIAT	
Immunohistochimie	Mono exprimant	1(100%)	0(0%)	0,06
	Multi exprimant	3(75%)	1(25%)	

Par ailleurs, on a pu avoir les immuno histochimies pour les deux patientes suivantes (ayant eu la chirurgie hypophysaire comme traitement complémentaire) et qui sont revenues en faveur d'un adénome hypophysaire **multi exprimant** :

*Pour la patiente (N°9 ZK) ayant eu une chirurgie transphénoïdale 9ans plus tard pour un syndrome de Nelson (après surrénalectomie bilatérale initiale) et qui a présenté un succès immédiat lors du suivi de 3mois.

*Pour la patiente (N°10 OK) ayant reçu initialement un traitement médical seul à base de kétoconazole 300mg/j pendant 6 mois (IRM -), puis a présenté un échappement complété par le même traitement médical (double dose). L'échappement à ce dernier, au bout de 6mois, a abouti à la réalisation d'une chirurgie transphénoïdale comme 3ème traitement complémentaire dont l'évolution au bout de 3mois a été considérée un succès immédiat (Perdue de vue).



DISCUSSION



I-EPIDEMIOLOGIE :

1-Fréquence :

La maladie de Cushing est la plus fréquente (65-70%) des causes endogènes du syndrome de Cushing de l'adulte .Une étude menée en Espagne a évalué l'incidence à 2,4 cas par million d'habitants et par an [91].C'est une maladie rare avec une incidence environ 1 cas par million d'habitants par an selon la cohorte de Liège et Banbury en 2011[2].

Durant une période de 10 ans (de mars 2004 à juillet 2014), nous avons recensé 10 cas de maladie de Cushing hospitalisés au Service d'Endocrinologie de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat, ce qui représente 1 cas en moyenne par an.

Ces données restent discutables et ne reflètent pas exactement la fréquence de la maladie de Cushing vu que 4 dossiers étiquetés « maladie de Cushing » sur le registre ont été introuvables dans les archives et 4 autres n'ont pu être exploités.

2- Sexe :

La prédominance féminine dans la maladie de Cushing est retrouvée dans plusieurs séries de la littérature. Dans une étude menée en Espagne, le sex ratio F/H varie de 3/1à10/1 [91] et dans une autre étude menée en France ; 86,7% des patients (parmi 60) étaient des femmes [38].

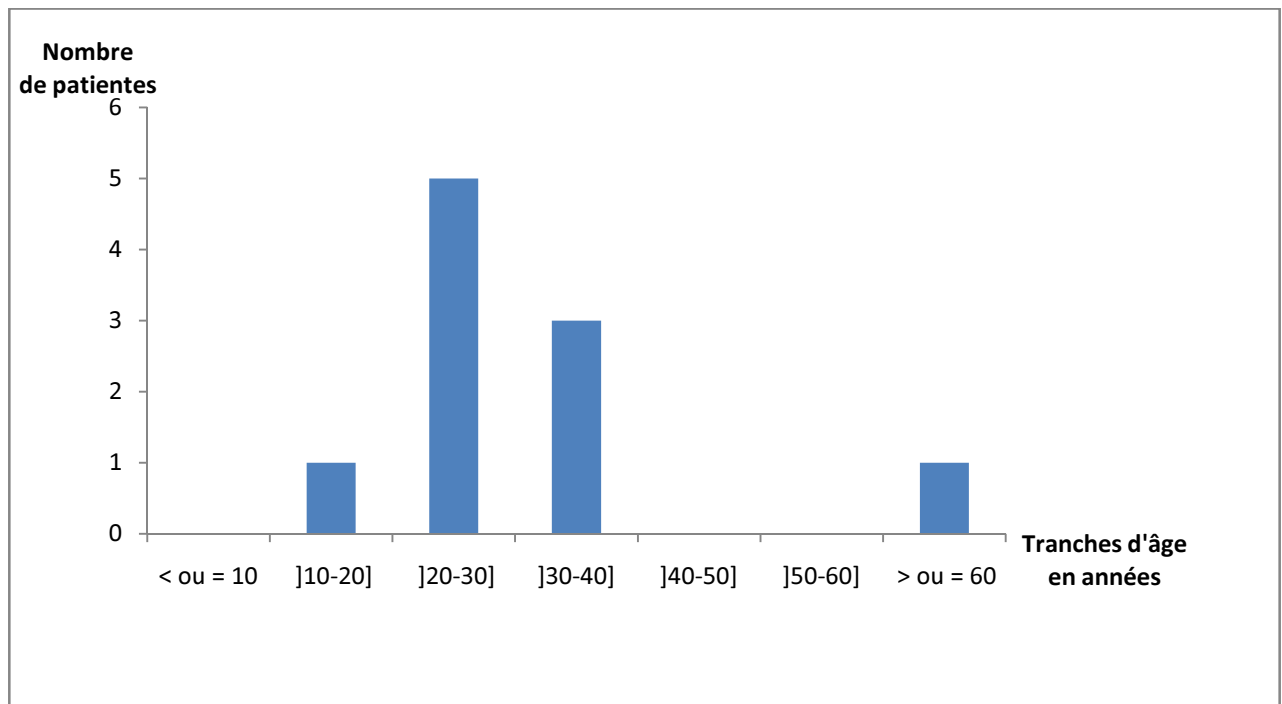
Notre série est composée de 10 femmes. Ce qui concorde avec la prédominance féminine de la littérature.

3- Age des patientes :

La maladie de Cushing est généralement une maladie de l'adulte jeune entre 20-50 ans [91] ,dans une autre étude[38], l'âge moyen a été de $34,3 \pm 12,9$ ans et dans les cohortes de Liège et Banbury [2], l' âge moyen a été de 43 ans.

De façon similaire, la médiane d'âge des patientes de notre série, a été de **27.5 ans** avec un intervalle interquartile [**24-35.75**] et âges extrêmes **de 18 et 64 ans** avec 8 patientes sur 10 avaient entre 20 et 40 ans au moment du diagnostic (Fig.1)

Figure 1 : Histogramme montrant la répartition des patientes de notre série selon les tranches d'âge



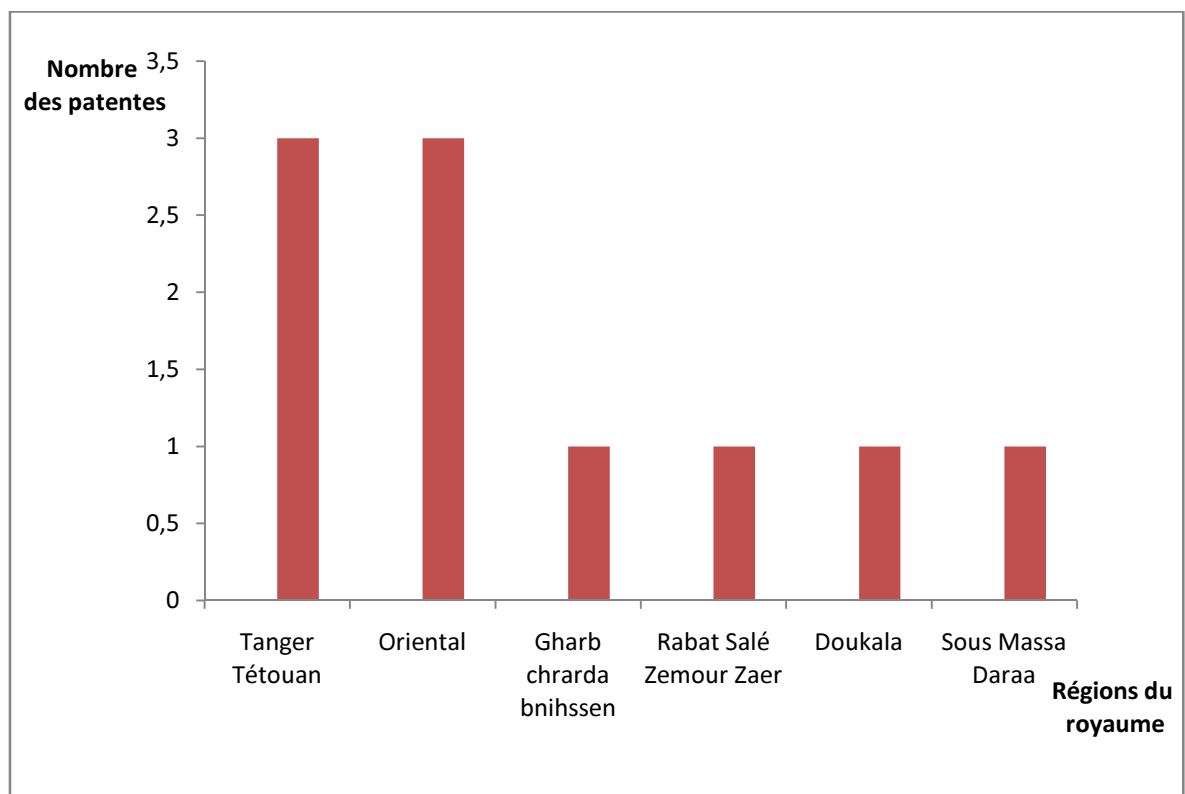
4-Origine des patientes :

Dans notre série, nos patientes sont majoritairement originaires des régions Tanger-Tétouan et l'Oriental respectivement à 30% chacune(Fig.2).

Ceci pourrait être expliqué par :

- Le fait que les cas de ces régions sont systématiquement référés au CHU Ibn Sina Rabat.
- Ou par une prédisposition génétique des habitants de ces régions à développer la maladie de Cushing, mais aucune étude similaire faite dans notre contexte n'a traité cette donnée pour pouvoir comparer et déduire des résultats statistiquement significatifs.

Figure 2 : Répartition des patientes de notre série selon les régions du royaume (origine).



II-DIAGNOSTIC POSITIF DE LA MALADIE DE CUSHING :

1-Le diagnostic clinique de l'hypercorticisme :

Le profil clinique des patientes de notre série a été étudié en recrutant les données suivantes à savoir : les antécédents, le délai diagnostique, les signes fonctionnels et les signes physiques.

a) Antécédents :

- La maladie de Cushing peut entrer dans le cadre de NEM1 comme dans une étude [38] où un antécédent personnel de NEM1 a été retrouvé chez 2 patientes. Une image pancréatique hyper vasculaire a été retrouvée chez 2 sœurs avec maladie de Cushing de la même série (avec recherche NEM1 négative) [38].

-Dans notre série : aucun antécédent personnel ou familial type NEM1 ou autre pathologie tumorale hypophysaire n'a été noté.

-Trois patientes de notre série ont présenté des maladies métaboliques (diabète, HTA, dyslipidémie) diagnostiquées avant la maladie de Cushing. Ces 3 pathologies sont en évolution constante de part le monde et au Maroc, les estimations sont de 7,29% ,40% et 35% [93]. Il n'y a pas de données marocaines sur le sujet.

-Seul le suivi pourra faire la part des choses entre l'origine essentielle ou secondaire de ces pathologies. En effet, pour rester uniciste on pourrait relier ces 3 maladies métaboliques à l'hypercorticisme. Par ailleurs, la durée d'évolution de ces antécédents qui a été de 6ans en moyenne conforterait un retard diagnostique soulignant l'intérêt d'évoquer un hypercorticisme endogène (syndrome de Cushing) devant la survenue précoce et parfois isolée de ces complications.

-On note un antécédent de prise de corticoïdes injectables, pendant 15 ans pour une pathologie rhumatismale chez une patiente pour qui le diagnostic de la maladie de Cushing a été fait 4 années après l'arrêt de la corticothérapie. Une ostéoporose lombaire, est retrouvée chez cette patiente de notre série âgée de 64 ans au moment du diagnostic.

b) Le délai diagnostique :

Le délai entre le début de la symptomatologie et le diagnostic varie selon la littérature entre 1 et 6ans [41-69-77].

-Il est de 2ans en moyenne selon la cohorte de Liège et Banbury[2] et dans une étude précédente menée dans notre service[94] , il a été en moyenne de 3,5 ans ± 3 (3ans-13ans).

-Dans notre série : la médiane a été 1an (5-36mois) avec un minimum de 2 mois et un maximum de 48 mois.

Cette latence diagnostique pourrait être expliquée par la non spécificité de la symptomatologie clinique, la difficulté socioéconomique d'accès aux services spécialisés, la lenteur d'évolution des adénomes hypophysaires et surtout par la **symptomatologie banalisée et tolérée** par les patients.

c) Les signes fonctionnels:

	Syndrome de Cushing morphologique	Aménorrhée	Syndrome tumoral hypophysaire
Notre série	100%	60%	50% Céphalées :20% Troubles visuels :30%
Etude précédente [94]	100%	89,5%	67,9% Céphalées :67,9% Troubles visuels :16%
Série SELVAIS [15]	100%	70%	23%
Série VALETTE [16]	100%	80%	18%

On note dans notre série comparativement aux séries de SELVAIS et VALETTE moins d'aménorrhée et plus de syndrome tumoral hypophysaire, ce fait pourrait être expliqué par la faiblesse de notre échantillon (biais d'échantillon) ou par le délai diagnostique plus long dans notre série.

d) Les signes physiques :

1) BMI au diagnostic :

	Moyenne du BMI (kg/m2)	Ecart Type (kg/m2)	Minimum/Maximum (kg/m2)	Le statut pondéral majoritaire
Notre série(Maroc)	27,8	2	24/31	Surpoids (70%)
Série de Brame- Lemaître (France)[38]	29,4	5,25	20/48,3	Surpoids (40,8%)
Etude précédente (Maroc)[94]	29	4	21,3/37	Obésité modérée (40,6%)

Les différences notées s'expliquent par les prévalences différentes du statut pondéral (surpoids 46,8% /55% ,obésité 16,4%/25%) respectivement en fonction des pays (Maroc,France)[92].

2) Signes d'hypercorticisme :

	Obésité facio-tronculaire	Signes cataboliques			
		Vergetures	Amyotrophie	Ecchymoses	Erythrose faciale
Notre série	100%	70%	60%	40%	100%
Etude précédente[94]	84,2%	77,5%	77,1%	48,1%	92,3%
Série SELVAIS[15]	66,6%	62%	61,9%	61%	52,3%
Série VALETTE[16]	80%	40%	-	42%	86%

Nos résultats concordent avec les résultats des autres séries pour tous les signes à l'exception de l'obésité faciotronculaire et de l'érythrose faciale retrouvées chez toutes nos patientes, légèrement supérieures aux autres séries. Ce qui pourrait être expliqué par le retard diagnostique noté chez la plupart de nos patientes (1 an chez 6 patientes) permettant ainsi de développer le tableau clinique complet.

3) Signes d'hyper androgénie :

Ils sont d'intensité variable allant d'une simple séborrhée, d'acné, d'hirsutisme aux véritables signes de virilisation (golfes frontaux, voix grave, hypertrophie clitoridienne).

	Signes d'hyper androgénie			
	Acné	hirsutisme	hyper séborrhée	Chute de cheveux
Notre série	20%	70%	10%	40%
Etude précédente [94].	38,1%	81,8%	38,1	-
Série VALETTE [16].	20%	50%	20%	-
Série Maïter [95].	40%	-	40%	-

Nos résultats obtenus sont concordants avec les données des autres séries.

4) Mélanodermie :

- Dans une étude [12], il a été trouvé un pourcentage de 20% (1cas/5) concernant les patientes atteintes de maladie de Cushing. VALETTE [13-16] rapporte une prévalence plus basse, de 4% des cas de maladie de Cushing.

-Notre série : la mélanodermie a été retrouvée chez une seule patiente (soit 10%).

2- Le diagnostic biologique de l'hypercorticisme :

2.1) Le cortisol libre urinaire (urines de 24 heures) :

Dans notre série, la médiane du FLU (ug/24h) est 473,4 à intervalle interquartile [326-1475,25] avec un maximum de 5704 et un minimum de 217 ug/24h. Il s'agit des valeurs largement supérieures à 4 fois la normale permettant la confirmation biologique aisée de l'hypercorticisme même si la créatininurie n'a pas été faite concomitamment au FLU.

2.2) Le cycle nycthémeral du cortisol:

L'étude du rythme nycthémeral du cortisol ne semble pas être plus informative que la simple mesure du cortisol de minuit. Cette dernière permet le diagnostic du syndrome de Cushing avec une sensibilité de 98 % pour un seuil à 18 ng/mL et une spécificité de 83% [43-44].

Dans notre série, le cortisol de minuit a été effectué et rompu chez 2 patientes seulement. Dans les autres cas, le diagnostic a été retenu sur la clinique, le FLU et l'IRM hypophysaire.

2.3) Le dosage du cortisol salivaire :

Au Maroc, le dosage du cortisol salivaire n'est pas réalisé. Il serait utile d'avoir ce test simple et utile pour le dépistage.

2.4) Les tests de freinage :

2.4.1) Le freinage minute

Dans notre série, le freinage minute à la dexaméthasone a été réalisé chez 3 patientes et positif chez une seule. Ceci va dans le sens du manque de spécificité rapporté par la littérature (lié à l'obésité, maladie intercurrente sévère, artéfacts liés au test...) [50].

2.4.2) Le freinage faible :

Le test de freinage faible n'a été réalisé chez aucune patiente de notre série.

3-La mise en évidence de l'ACTH-dépendance de l'hypercorticisme :

Elle repose essentiellement sur le dosage de l'ACTH (pg/ml) le matin. Dans notre série, ce dosage a été réalisé chez 3 patientes seulement. Il a été

augmenté respectivement à 2, 5 et 8 fois la normale. Ce test est peu utilisé dans notre contexte de part la labilité du test lorsqu'il n'est pas réalisé immédiatement et que les laboratoires locaux ne proposent pas ce dosage.

4-La mise en évidence de l'origine hypophysaire de la sécrétion

Inappropriée d'ACTH :

4.1) Les tests dynamiques :

a) Le test de freinage fort :

De nombreuses publications témoignent de l'imperfection du test de freinage fort à la dexaméthasone dans cette indication (distinguer la maladie de Cushing d'une sécrétion ectopique d'ACTH). Environ 20 % des cas de maladie de Cushing ne « freinent » apparemment pas selon les critères classiques et l'excrétion urinaire du FLU peut diminuer de plus de 50 % chez 12 à 40 % des patients présentant une sécrétion ectopique d'ACTH [94]. Ceci est plus particulièrement le fait des tumeurs carcinoïdes qui peuvent être équipées de récepteurs fonctionnels aux corticoïdes [44].

Il a été tenté de rechercher de nouveaux critères d'analyse du test de freinage fort dans une étude incluant 94 cas de maladie de Cushing et 10 cas de sécrétion ectopique d'ACTH (dont la nature histologique n'est pas précisée). Il a apparu que le seuil de freination relative (Δ %) offrant une spécificité de 100 % (c'est-à-dire excluant formellement une sécrétion ectopique d'ACTH) est de 90 % pour le FLU [90-96].

En utilisant ces critères, la sensibilité du test pour le diagnostic de maladie de Cushing n'est cependant que de 69 %.

Dans notre série, le freinage fort a été réalisé chez 2 patientes dont un est revenu positif.

b) Le test à la CRH :

Dans notre série, le test à la CRH n'a été fait chez aucune de nos patientes. Il n'est pas toujours pratiqué selon les équipes et son utilité est retrouvée dans les diagnostics équivoques.

c) Le test à la vasopressine :

Dans notre série, le test à la vasopressine n'a été fait chez aucune de nos patientes.

d) Le test à la métopirone :

Dans notre série, le test à la métopirone n'a été fait chez aucune de nos patientes.

4.2) L'imagerie :

a) L'imagerie hypophysaire (IRM) :

L'IRM hypophysaire doit être réalisée en coupes coronales, sagittales et éventuellement axiales, en séquence T1, T2, sans injection puis clichés dynamiques après injection avec acquisitions à un temps précoce pour mettre en évidence un défaut de prise de contraste de l'adénome et à un temps tardif pour révéler une prise de contraste retardée [38].

Avec cette technique, l'adénome est visible dans près de 65 à 70 % des cas (50% microadénome, 10% macroadénome). Chez un tiers des patients, l'IRM sera négative, selon les données de la littérature [41].

Deux éléments rendent l'identification radiologique des adénomes corticotropes délicate [90] :

— D'une part leur petite taille : dans les grandes séries, le diamètre moyen est de l'ordre de 4 à 5 mm et des lésions de moins d'un mm ont été décrites. Pour la plupart des auteurs, la petite taille des adénomes est le principal élément conditionnant leur visibilité en IRM.

L'absence de différence de diamètre entre les microadénomes corticotropes visibles et invisibles en préopératoire a cependant été notée dans certaines séries. Ceci laisse supposer que d'autres facteurs puissent intervenir telles que la capacité à capter ou retenir le produit de contraste ou certaines particularités histologiques.

Dans de très rares cas, l'adénome ne sera pas identifiable du fait d'une situation ectopique de l'adénome (tige pituitaire, sinus caverneux, sinus sphénoïdal ou d'une exceptionnelle hyperplasie non adénomateuse des cellules corticotropes [90].

—D'autre part la fréquence des lésions hypophysaires non sécrétantes (adénomateuses ou d'une autre nature) de petite taille (< 5 mm) dans la population générale qui atteint jusqu'à 27 % des sujets de certaines séries nécropsiques [90]. Mis à part les kystes de la poche de Rathke, potentiellement reconnaissables par leur position médiane et leur signal caractéristique en IRM, ces lésions(« incidentalomes »hypophysaires) peuvent constituer un leurre parfait et en imposer radiologiquement pour un adénome corticotrope dans un contexte de syndrome de Cushing [97]. L'étude, méthodologiquement, menée par Hall et coll.[97] chez 70 sujets féminins et 30 sujets masculins jeunes, indemnes d'endocrinopathie, révèle l'existence de lésions IRM d'aspect compatible avec un microadénome corticotrope chez au moins 10 % d'entre eux. Ceci explique vraisemblablement la fréquence des faux positifs de l'imagerie

hypophysaire tant dans la maladie de Cushing que dans le syndrome de Cushing paranéoplasique [90].

Deux préceptes se dégagent donc de ces études : la négativité de l'imagerie hypophysaire n'exclut pas le diagnostic de maladie de Cushing. Celui-ci repose donc pour une part importante sur les données biologiques et leur confrontation avec les données de l'imagerie. À l'inverse, la positivité de l'IRM n'affirme pas la maladie de Cushing.

Si le diagnostic est vraisemblable devant un tableau clinico-biologique cohérent et une image hypophysaire irréfutable (> à 5 mm) [97], il convient de garder à l'esprit la possibilité de faux positifs d'autant plus prévalents que la taille de l'image décroît [90].

Dans notre série, l'IRM hypophysaire a été réalisée chez toutes les patientes de notre série ,révélant un micro adénome hypophysaire non infiltrant chez 7 patientes (soit 70%),un macro adénome chez 2 patientes(soit 20%) dont un est infiltrant et revenue négative chez une seule patiente(10%) dont l'IRM hypophysaire de contrôle effectuée 6mois plus tard a permis de visualiser un micro adénome de 6mm(pendant ce temps, la patiente a reçu un traitement médical à base de Kétoconazole).

b) L'imagerie surrénalienne(TDM) :

Normalement, La TDM surrénalienne est indiquée comme outil essentiel du diagnostic étiologique des différentes pathologies surrénaliennes responsables d'hypercorticisme « indépendant de l'ACTH» [43].

Or, dans notre contexte , la TDM surrénalienne est demandée en corollaire avec l'IRM hypophysaire pour conforter l'origine hypophysaire du syndrome de

Cushing en éliminant une image franche en faveur de l'origine surrénalienne d'hypercorticisme, et devant la non disponibilité du dosage d'ACTH.

Dans notre série, la TDM surrénalienne a été réalisée chez 9 patientes dont 3 ont été négatives et 6 ont objectivé une hypertrophie bilatérale des surrénales.

c)L'imagerie des tumeurs extra-hypophysaires :

Dans notre contexte, la TDM TAP (thoraco-abdomino-pelvienne) est demandée devant un syndrome de Cushing ACTH-dépendant que lorsque l'IRM hypophysaire est négative pour rechercher des tumeurs extra hypophysaires éventuellement responsables d'une sécrétion ectopique d'ACTH.

Dans notre série, aucune TDM TAP n'a été réalisée (y compris la patiente ayant eu initialement l'IRM hypophysaire négative).

4.3) Cathétérisme bilatéral des sinus pétreux inférieurs(CBSPI) :

Il est indiqué en dernier lieu après qu'une recherche des origines hypophysaire (IRM) et ectopique (TDM TAP , Echographie cervicale, marqueurs tumoraux) du syndrome de Cushing ACTH-dépendant est revenue négative[44].

Il s'agit d'une exploration techniquement difficile, coûteuse en matériel et en personnel médical (neuroradiologue et anesthésiste experts) et paramédical, relativement longue (de 1 à 3 h) et qui reste invasive. Le risque de complications est très faible et peu sévère dans les séries récentes [98], même si des complications dramatiques ont été rapportées antérieurement [98]. Le taux de succès de cette technique est très opérateur dépendant, elle est à réserver à des équipes neuroradiologiques expertes.

Le CBSPI a une sensibilité et spécificité supérieures à 95 % pour le diagnostic de l'origine hypophysaire de la sécrétion d'ACTH. Ses performances sont moindres pour prédire la latéralisation (86 % lorsque la vascularisation est symétrique et les cathéters en position identique [99]), qui reste une donnée utile au neurochirurien.

Dans notre contexte, le cathétérisme bilatéral des sinus pétreux inférieurs n'est pas réalisé.

III-COMPLICATIONS :

III-1- Complications systémiques (générales) :

1) Complications métaboliques :

a) Diabète :

Nous illustrons dans le tableau ci-dessous les résultats des études récentes de prévalence de diabète dans des séries de cas de maladie de Cushing :

	Diabète	Hérédité diabétique	HTA	Dyslipidémie
Série de 100 cas [100].	58,5%	75%	72%	52%
Série de 15 cas [101].	52 ,7%	72%	60%	50%
Série de 18 cas [102].	55 ,5%	80% (chez Dbt) 62,5%(chez NN Dbt)	70%(chez Dbt) 75%(chez NN Dbt)	60%(chez Dbt) 12,5%(chez NN Dbt)
Série de 296 cas [2].	33%	-	76%	-
Série de 42 cas [94].	40%	-	57,1%	50%
Série de 10 cas (Notre série)	20%	10%	30%	50%

***Dbt** :diabétiques // ***NN Dbt** :non diabétiques.

Ainsi, la prévalence élevée du diabète sucré au cours de la maladie de Cushing impose un suivi rigoureux avec un dépistage précoce des autres facteurs de risque athérogènes (HTA, dyslipidémie) qui sont souvent associés afin d'améliorer la prise en charge et de prévenir les complications surtout cardiovasculaires qui peuvent engager le pronostic vital.

b) Dyslipidémie :

La perturbation du bilan lipidique est souvent associée au diabète (tableau ci-dessus) augmentant ainsi le risque cardiovasculaire global des patients atteints de la maladie de Cushing.

c) Hypokaliémie :

L'alcalose hypokaliémique est rare dans la maladie de Cushing (<10%) contrairement au syndrome paranéoplasique où elle est fréquente (>85%)[103]. Dans notre série, aucune des 10 patientes n'a présenté une hypokaliémie.

2) Complications cardiovasculaires :

2.1) Hypertension artérielle :

Sa prévalence selon la littérature [13-45], est autour de 70% des cas de syndrome de Cushing quelle que soit son étiologie.

Les résultats de SELVAIS [13-15] confirment ceux de la littérature avec une prévalence de 76,1% pour les cas de maladie de Cushing, alors que dans la série de VALETTE [13-16] la prévalence est plus basse : 52% des cas de maladie de Cushing ont présenté une HTA.

Dans notre série, une HTA a été notée chez 30% des patientes.

2.2) Complications thromboemboliques :

Les accidents thromboemboliques sont rapportés chez 10 à 20% des patients présentant un syndrome de Cushing, quelle que soit son étiologie [46]. Dans notre série, aucune complication thromboembolique n'a été notée.

3) Complications infectieuses :

Dans notre série, le bilan infectieux clinique et paraclinique (NFS, CRP) est revenu normal chez toutes nos patientes.

4) Complications osseuses :

Selon série de SELVAIS [13-15], l'ostéoporose a été notée dans 50% des cas de maladie de Cushing,

Dans notre série, l'ostéodensitométrie a été réalisée chez 30% de nos patientes objectivant une ostéoporose.

5) Troubles gonadiques:

Une aménorrhée secondaire a été notée chez 70% des cas de maladie de Cushing selon SELVAIS et chez 80% selon VALETTE [1].

Dans notre série, on a noté une aménorrhée secondaire chez 60% de nos patientes, ce qui est légèrement inférieure aux autres séries probablement lié à la faiblesse de notre échantillon.

6) Retentissement sur les autres axes hypothalamo-hypophysaires :

6.1) Axe lactotrope :

Une hyperprolactinémie modérée est retrouvée chez 25% des patients porteurs d'une maladie de Cushing [51].

Dans notre série, une hyperprolactinémie a été notée chez 3 patientes parmi 9 ayant eu le dosage de prolactine (soit 33,3%).

6.2)Axe gonadotrope :

Les taux plasmatiques de LH et la FSH sont diminués de base et après stimulation par la LHRH secondairement à l'hypercorticisme [50].

Dans notre série, on a noté un hypogonadisme hypo gonadotrope (LH, E2 bas) chez 30% des patientes.

6.3)Axe thyroïdienne :

D'après Gsponer, 8% de ses patients atteints de la maladie de Cushing ont présenté une insuffisance thyroïdienne [104].

Dans notre série, la TSH a été basse chez 3 patientes (30%), dont une patiente avec T4 basse également faisant le diagnostic d'une insuffisance thyroïdienne .

6.4) Axe somatotrope :

Il n'y avait pas d'enfant dans notre série de cas.

7) Troubles psychiques :

Au cours de la maladie de Cushing, SONINO [105] a noté une dépression sévère chez 54% des patients. Dans notre série, nous n'avons noté aucun trouble psychiatrique.

III-2-Complications locales :

a)L'hypertension intracrânienne et le pronostic visuel :

Dans la série de SELVAIS [13-15], le bilan ophtalmologique a objectivé une compression du chiasma optique dans 3 cas de macro adénome corticotrope à expansion suprasellaire, de même que dans la série de VALETTE [13-16], où une compression du chiasma optique a été présente dans tous les cas de macroadénomes corticotropes.

SLAOUI [13] a rapporté dans 2 cas de macroadénomes corticotropes une hypertension intracrânienne avec un scotome unilatéral, et a objectivé une extension infrasellaire chez un patient. Ce dernier a présenté un effondrement du plancher sellaie et un envahissement du sinus sphénoïdal responsable d'une perturbation du champ visuel avec baisse de l'acuité visuelle.

Dans notre série, le champ visuel a été normal chez les 8 patientes ayant bénéficié de l'examen. Un œdème papillaire observé au fond d'oeil avec une baisse de l'acuité visuelle a été notée chez 2 patientes (toutes les 2 avaient un **micro adénome**) soit 25%.

b) Apoplexie :

Aucun cas d'apoplexie n'a été noté dans notre série.

IV-TRAITEMENT :

IV-1- Chirurgie trans-sphénoïdale: Traitement de 1ère intention :

La chirurgie demeure la première option thérapeutique permettant d'atteindre un objectif de guérison parfaite, en conservant les autres fonctions hypophysaires normales. Selon la littérature, dans la majorité des cas (98%), l'abord chirurgical des adénomes hypophysaires est transphénoïdal. L'abord intracrânien (voie haute) trouve son indication en cas de volumineux adénomes

ou difficultés techniques de la voie basse (sinus sphénoïdaux rétrécis ou ossifiés) [38].

Les suites opératoires peuvent être marquées par la survenue des complications suivantes : rhinorrhée cérébrospinale(3%)[57],complications infectieuses(méningite 0,4à2%[57],sinusite 1%[57-106]) et diabète insipide(9,5% [107] et 2,1% [108]).

Dans notre série, la chirurgie hypophysaire a été réalisée initialement chez 7 patientes de notre série soit 70%, dont 6 patientes ayant eu la voie transphénoïdale. Avec aucune complication postopératoire immédiate (rhinorrhée cérébrospinale, méningite, diabète insipide) n'a été notée chez ces patientes. Quant à les 3 autres patientes, deux ont eu une surrénalectomie bilatérale initiale (pour sinus sphénoïdaux ossifiés chez une et cloisonnés chez l'autre) et une patiente a reçu initialement un traitement médical à base de Kétoconazole (vu son IRM hypophysaire négative).

IV-2-Chirurgie hypophysaire et le cas d'IRM hypophysaire négative :

Une exploration sellaire de la selle turcique en cas d'IRM hypophysaire négative, par un chirurgien expert, permet l'identification d'un microadénome intrasellaire dans 85 à 90 % des cas [76].

Dans la série de Sun et al., en 2012, comprenant 119 patients dont 24 avec IRM négative, un adénome hypophysaire était trouvé dans 83,3 % des cas lorsque l'imagerie était négative contre 93,6 % lorsque celle-ci était positive [109].

De ce fait, la « normalité » de l'IRM ne doit pas être un obstacle à la prise en charge neurochirurgicale. Il est préférable par ailleurs, dans la mesure du possible, que le neurochirurgien dispose d'un examen anatomopathologique

extemporané des pièces opératoires suspectes d'être adénomateuses afin de compléter son geste.

Dans notre série, il y'avait une seule patiente ayant eu initialement une IRM hypophysaire négative avec FLU=217ug/24h et chez qui on a proposé un traitement médical à base de Kétoconazole pendant 6 mois (300mg/j) avec un échappement .En effet, l'IRM hypophysaire après 6 mois a montré un micro adénome de 6mm avec le FLU qui a doublé à 420 ug/24h. L'attitude thérapeutique ultérieure a été de prolonger le traitement par Kétoconazole pendant 6mois en doublant la dose quotidienne (600mg/j). L'évolution a été marquée par une aggravation clinique avec la même image à l'IRM hypophysaire. La patiente a alors été opérée par voie transphénoïdale. L'IHC a montré un adénome exprimant les 5 récepteurs (ACTH, FSH,LH,PRL,GH) avec TSH(-).

La patiente a été considérée en rémission et perdue de vue .En cas de récurrence de la symptomatologie en attendant une deuxième chirurgie et /ou une radiothérapie éventuelles, un traitement par cabergoline pourrait être envisagé vu l'expression positive du récepteur à la prolactine.

IV-3- Alternatives en cas d'échec de la chirurgie trans-sphénoïdale :

En cas d'échec chirurgical, plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées à savoir la radiothérapie hypophysaire ou la surrénalectomie bilatérale. Toutefois, les traitements médicaux anticortisoliques restent au centre de la prise en charge et constituent une précieuse alternative thérapeutique.

a) Deuxième intervention chirurgicale hypophysaire :

En cas d'échec chirurgical (échec immédiat ou récurrence), une deuxième intervention peut être proposée si une cible identifiée et atteignable est mise en évidence. Une rémission est obtenue chez 37 à 77 % des patients en cas de réintervention, mais avec un risque de déficit antéhypophysaire plus élevé [57-110]. Une nouvelle intervention précoce, dans les 72 heures, a été proposée par Locatelli, trouvant un taux de rémission de 67 % au terme des 2 interventions [78].

Cependant, un délai de 4 à 6 semaines pour réintervenir est recommandé dans le consensus sur la prise en charge de la maladie de Cushing [69].

Dans notre série, une deuxième chirurgie hypophysaire a été proposée chez 2 patientes ayant présenté une récurrence 3ans après la 1ère chirurgie. Ce deuxième acte opératoire a été effectué en post partum chez la 1^{ère} patiente avec un échec précoce immédiat à une semaine du postopératoire et refusé chez l'autre.

2) Traitement médical:

Dans le cadre de l'approche pharmacologique de la maladie de Cushing dans notre série, seuls le kétoconazole (anticortisolique à effet surrénalien) et la cabergoline (agoniste dopaminergique : anticortisolique à effet hypophysaire) ont pu être utilisés.

2-1) Kétoconazole (Nizoral®)

Le kétoconazole inhibe la synthèse du cortisol, via l'inhibition du cytochrome P450_{11β} (side chain cleavage) porteur de l'activité 20-22 lyase, de la 11β-hydroxylase, et de la 17α-hydroxylase[38].

Son efficacité à long terme est discutée vu que des phénomènes d'échappement ont été décrits alors que d'autres équipes ont rapporté des résultats satisfaisants. Son utilisation se trouve limitée par le risque de survenue d'hépatite cytolytique [50].

Le kétoconazole peut être utilisé dans la maladie de Cushing pour deux indications :

1-En cas d'IRM hypophysaire négative, quelques équipes optent dans un 1er temps pour un traitement par les anticortisoliques avec une surveillance radiologique(IRM) de l'hypophyse afin d'intervenir dès lors qu'un adénome devient clairement visible[1] . Une étude française multicentrique portant sur 136 patients avec maladie de Cushing mis initialement sous traitement par kétoconazole a montré que 25% des patients ont présenté une image évocatrice de résidu ou d'adénome après un délai moyen de 25 mois de traitement, alors que leur IRM était considérée comme normale initialement. Aucun facteur prédictif d'efficacité n'a pu être mis en évidence [111].

2-Comme préparation à la chirurgie (hypophysaire ou surrénalienne) permettant de réduire les effets d'imprégnation cortisonique à savoir les problèmes de cicatrisation postopératoires et la morbi-mortalité péri opératoire qui est importante (5 à 10 %) liée aux infections, hémorragies et complications thromboemboliques [112]. A préciser qu'il n'y a aucun consensus quant à la durée de la préparation à la chirurgie (vu que la durée nécessaire pour atteindre l'eucorticisme est variable d'un sujet à l'autre).

Dans notre série :

-le kétoconazole a été proposé pour 6 patientes devant les indications suivantes :

***Chez 5 patientes, le kétoconazole a été administré à raison de 600 mg/j pendant 6 mois en préparation à la chirurgie.(3 avant la chirurgie hypophysaire et 2 avant la surrénalectomie bilatérale)**

*** Chez une patiente, le kétoconazole a été administré initialement à raison de 300mg/j pendant 6mois comme thérapie initiale vu IRM hypophysaire négative.**

-Aucun effet indésirable (cytolyse hépatique, insuffisance surrénalienne) n’a été noté chez les 6 patientes ayant reçu le Kétoconazole.

- Ce produit pose surtout un problème d’accessibilité (coût et disponibilité aléatoire dans notre pays).

2-2) Agonistes dopaminergiques (cabergoline) :

Pivonello et ses collaborateurs se sont intéressés à l’expression des récepteurs dopaminergiques et leur fonction dans une série de 20 adénomes corticotropes. Ainsi, le récepteur dopaminergique D2 se trouve exprimé dans 80% des cas. In vivo, un traitement de 3 mois par cabergoline (initié à la dose de 1 mg par semaine et augmenté si nécessaire jusqu’à une dose maximale de 3 mg par semaine selon les résultats du cortisol libre urinaire des 24 heures) a entraîné une diminution significative de la cortisolurie dans 60 % des cas et une normalisation dans 40 % des cas. L’ensemble des adénomes sensibles à la cabergoline exprimaient le récepteur D2, alors que les adénomes résistants, à l’exception d’un seul, ne l’exprimaient pas [113].

Par ailleurs, Pivonello a tenté d’identifier les patients potentiellement répondeurs à un traitement par agonistes dopaminergiques en essayant d’établir une corrélation entre l’expression de D2 et le profil clinique, biologique et radiologique de ces patients. Il a ainsi pu établir une corrélation significative

entre l'expression de D2 et les adénomes dérivant de la zone intermédiaire de l'hypophyse, qui présentent par ailleurs la meilleure réponse initiale au traitement par cabergoline. Ces adénomes semblent associés sur le plan histologique à la présence de tissu neural hypophysaire et/ou de fibres nerveuses dans ou à proximité de la tumeur, à la présence de cellules lactotropes ou encore à une hyperplasie des cellules corticotropes. Sur le plan clinique, ils semblent être associés à un âge plus jeune, à une durée d'évolution plus longue, à une certaine résistance à la dexaméthasone et au test de stimulation par le test au CRH, et enfin à une hyperprolactinémie[113].

Une étude récente [114] a testé l'efficacité de la cabergoline chez 20 patients opérés d'un adénome corticotrope après échec de la chirurgie transphénoïdale. La posologie initiale était de 1 mg/semaine avec augmentation progressive à raison de 1 mg/mois jusqu'à 7 mg/semaine ou normalisation du CLU. A 3 mois, le CLU était normalisé chez 10 patients ; à 18-24 mois, 8 patients (avec une dose moyenne de 3,5mg/semaine) conservaient une valeur normale de CLU. Deux patients ont présenté un échappement (à 12 et 18 mois), phénomène qui demeure mal expliqué. La tolérance est généralement bonne ; dans cette étude, deux patients ont dû arrêter leur traitement pour hypotension artérielle sévère.

L'ensemble de ces données suggère que le traitement par la cabergoline pourrait avoir une place dans la prise en charge de la maladie de Cushing, mais le profil des patients répondeurs reste à définir.

Dans notre série, le traitement à base de cabergoline (1mg/semaine) pendant 3mois a été prescrit chez une seule patiente comme traitement complémentaire après échec immédiat (au bout de 3mois) de la chirurgie transphénoïdale initiale (IHC :ACTH +FSH+PRL+) ,en association à la

radiothérapie Gamma Knife. L'évolution actuelle a été marquée par le retour des couches à 3 semaines de prise de cabergoline (traitement en cours).

Ici, l'efficacité du traitement à la cabergoline est testée à l'aveugle sans recherche préalable des récepteurs dopaminergiques D2 à l'étude immuno histo chimique.

3) Radiothérapie hypophysaire :

Plus récemment s'est développée la radiothérapie par protons : une étude menée sur 33 patients porteurs d'un adénome corticotrope en échec de la chirurgie a montré des résultats similaires aux autres techniques (radiothérapie conventionnelle, radiochirurgie GammaKnife) : 52 % de contrôle à 18 mois avec une morbidité semble-t-il moindre jusqu'à 63 mois de suivi [115].

Le tableau ci dessous résume les principaux résultats de quelques études évaluant l'efficacité des différentes radiothérapies :

Etude	Type de Radiothérapie	Nombre	Durée de suivi	Critère d'évaluation	Taux de rémission (%) + délai
Colin et al, [38]	Stéréotaxique	12	4 à 102 mois	Cycle	75 %
2002 [116]	Fractionnée			cortisol, CLU et freinage DXM normaux	9 – 102 mois (médiane : 29 mois)
Hoybye et al 2001 [117]	Gamma knife	89	17 ans	Rémission clinique	83 %
Castinetti et coll, 2009 [118]	Gamma knife	18	94 mois (60-144)	CLU normal et freinage DXM low dose normal	50 % 28 mois moyenne
Jagannathan et coll, 2007 [70]	Gamma knife	90	45 mois (12-132)	CLU normal	54 % 13 mois moyenne
Petit et al 2008 [115]	Protons	33	62 mois (20-136)	CLU normal ≥ 3 mois	52 % 18 m (5-49)

Dans notre série, la radiochirurgie (Gamma KNIFE) n'a été envisagée comme traitement initial chez aucune de nos patientes. Elle a été proposée comme traitement complémentaire chez 2 patientes. Une seule en a bénéficié(en 2015) après échec immédiat (au bout de 3mois) de la chirurgie transphénoïdale (en association avec la cabergoline). La seconde patiente ayant présenté une récurrence de la maladie 3ans après la chirurgie transphénoïdale première a été perdue de vue.

4) Surrénalectomie bilatérale :

Devant l'échec de la chirurgie hypophysaire et dans le but de préserver le pronostic vital et le reste de la fonction hypophysaire, la surrénalectomie bilatérale reste la seule alternative [119]. Elle peut être indiquée également en cas de d'impossibilité ou de refus de la chirurgie hypophysaire.

Elle est à l'origine d'une insuffisance surrénalienne post opératoire immédiate substituée systématiquement à vie [119].

Le risque d'apparition d'un syndrome de Nelson (actuellement nommé syndrome de progression tumorale corticotrope) reste inéluctable avec une incidence de 8 à 43%[85] d'où la nécessité d'une surveillance (ACTH,IRM) même en cas d'adénome corticotrope non visible.

La radiothérapie hypophysaire complémentaire à visée prophylactique est souvent indiquée après une surrénalectomie bilatérale surtout en cas d'adénome hypophysaire volumineux et invasif [120].

Le contrôle définitif de l'hypercorticisme d'après la littérature est assuré cliniquement dans 100% des cas et après exploration hormonale dans 99% des cas [121].

Dans notre série :

***La surrénalectomie bilatérale sans radiothérapie hypophysaire prophylactique a été réalisée initialement chez 2 patientes (parmi les 9 opérées initialement) à l'hôpital Ibn Sina de Rabat (en raison de sinus sphénoïdaux cloisonnés chez une patiente et ossifiés chez l'autre) avec bonne évolution clinico-biologique dans les suites opératoires.**

***Une de ces 2 patientes a développé un syndrome de Nelson 6ans plus tard et l'autre a été perdue de vue.**

***La surrénalectomie bilatérale avec radiothérapie hypophysaire prophylactique complémentaire a été effectuée (2011) chez une seule patiente pour une récurrence survenant 3ans après la chirurgie transphénoïdale (patiente ayant refusé une 2ème reprise transphénoïdale) puis la patiente a été perdue de vue.**

V-SUIVI ET EVOLUTION APRES LA CHIRURGIE HYPOPHYSAIRE TRANSPHENOIDALE (FACTEURS PREDICTIFS) :

V-1-Echec immédiat :

Le taux de succès de la chirurgie hypophysaire est excellent lorsqu'on considère la période postopératoire immédiate. L'eucorticisme ou l'insuffisance corticotrope sont atteints dans 66 à 88% des cas selon les séries dans les 3 mois qui suivent l'exérèse d'un adénome. Ces très bons résultats ne peuvent être obtenus que si l'intervention a été effectuée par un chirurgien expérimenté à la chirurgie hypophysaire (centres très spécialisés)[50].

STEVENAERT a abordé plusieurs raisons pouvant expliquer l'échec immédiat de la microchirurgie des adénomes corticotropes (parfois à un taux

relativement plus élevé par rapport à la littérature) en dehors de l'inexpérience du chirurgien à savoir [81] :

- *Une exérèse incomplète
- *Une tumeur microscopique non détectée
- *La présence d'un adénome hypophysaire ectopique
- *La présence d'adénomes multiples
- *Une éventuelle hyperplasie des cellules corticotropes sans adénomes
- *Des erreurs de diagnostic.

Dans notre série, le taux d'échec immédiat après la chirurgie transphénoïdale initiale a été de 14,3%(1/7).ce qui concorde avec les données de la littérature.

V-2-Récidive :

En 2007, une revue de 18 séries publiées entre 1995 et 2007 et comprenant chacune au moins 40 patients a recensé les résultats de 3047 patients [125]. Cette revue a dressé un bilan des résultats de la chirurgie hypophysaire « moderne » : chez les patients ayant bénéficié de cette chirurgie en première intention, les résultats ont été les suivants : un taux de rémission de 69 à 98 % (moyenne 83 %), de récidive de 5 à 11,5 % (moyenne 8 %) survenant 2,3 à 7,2 ans après la chirurgie (jusqu'à 10 ans)[38].

Sur les séries publiées depuis lors, ceux-ci sont comparables entre 65 et 86 % en cas d'adénomectomie sélective, et d'environ 68 % en cas de geste opératoire plus large [84-122-123]. Tritos, en 2011, sur une revue de 31 séries retrouve des taux de rémission allant de 68,5 à 98 % [57].

Les taux de rémission semblent donc comparables que l'IRM montre ou non un adénome hypophysaire, mais aux dépens d'une chirurgie souvent plus

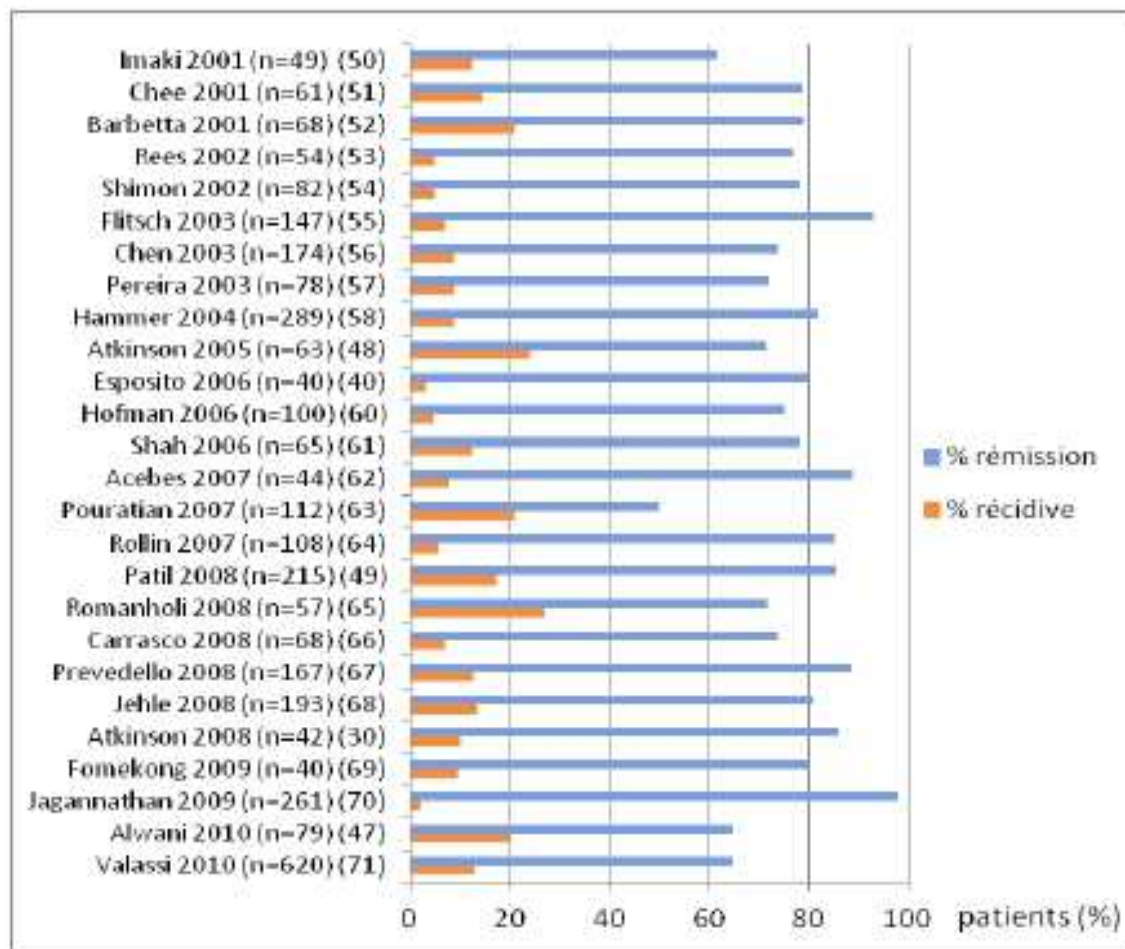
étendue lorsque l'IRM est négative, avec réalisation d'une hypophysectomie partielle [77-124].

Les taux de récurrence de 5 à 11,5 %, initialement décrits, semblent en réalité plus élevés de 20 à 25 % [125], entre 5 et 10 ans postopératoires [60-132-136], avec un délai de récurrence allant de 6 à 240 mois.

BRAME-LEMAITRE et ses collaborateurs [38] ont dressé en 2012 un état des lieux des publications des 11 années précédentes: les résultats de la chirurgie trans-sphénoïdale décrits dans 26 études concernant 40 à 620 patients suivis 1 à 360 mois après la chirurgie(Fig.3).

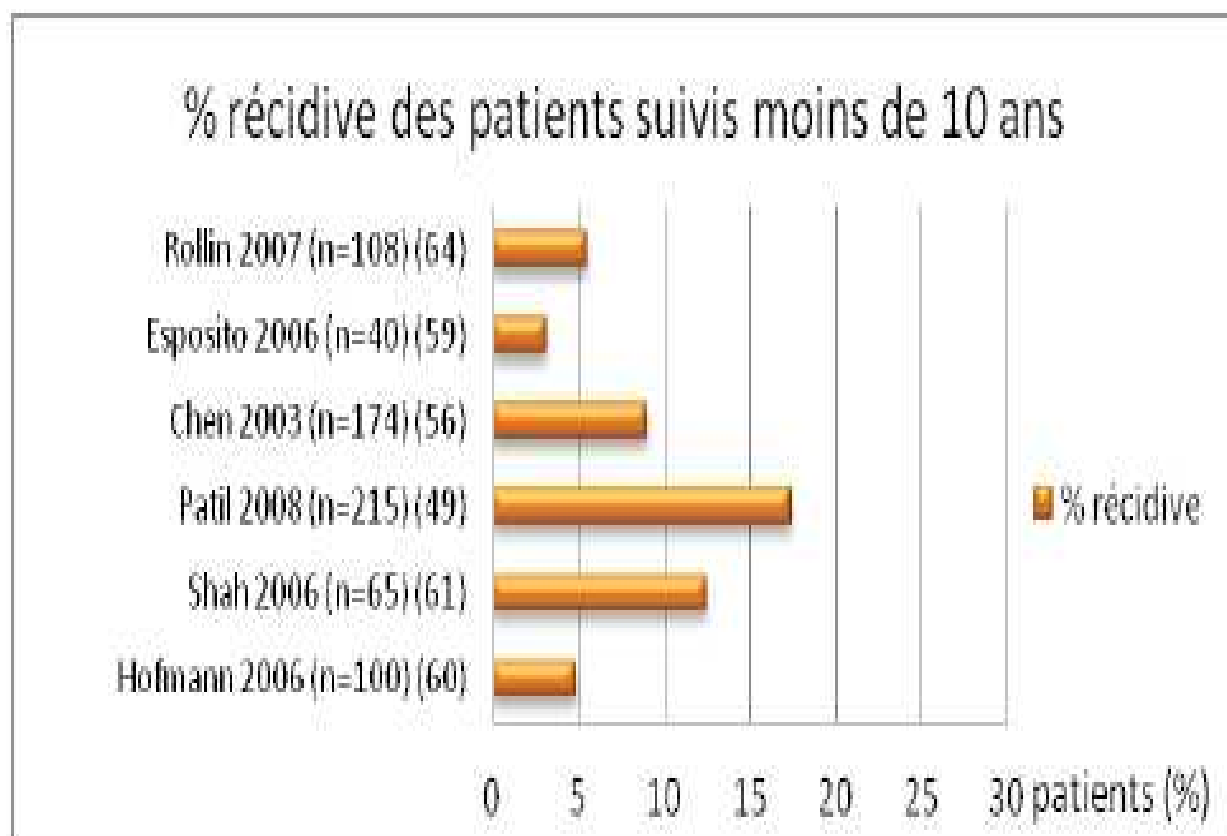
Les taux de rémission post-opératoire s'étendent de 50 à 98 % et les taux de récurrence de 2 à 26,8 %, survenant 2 à 240 mois après l'intervention.

Figure 3 : Taux de rémission post-opératoire et de récurrence au long cours décrits dans 26 études menées entre 2001 et 2010 [38].

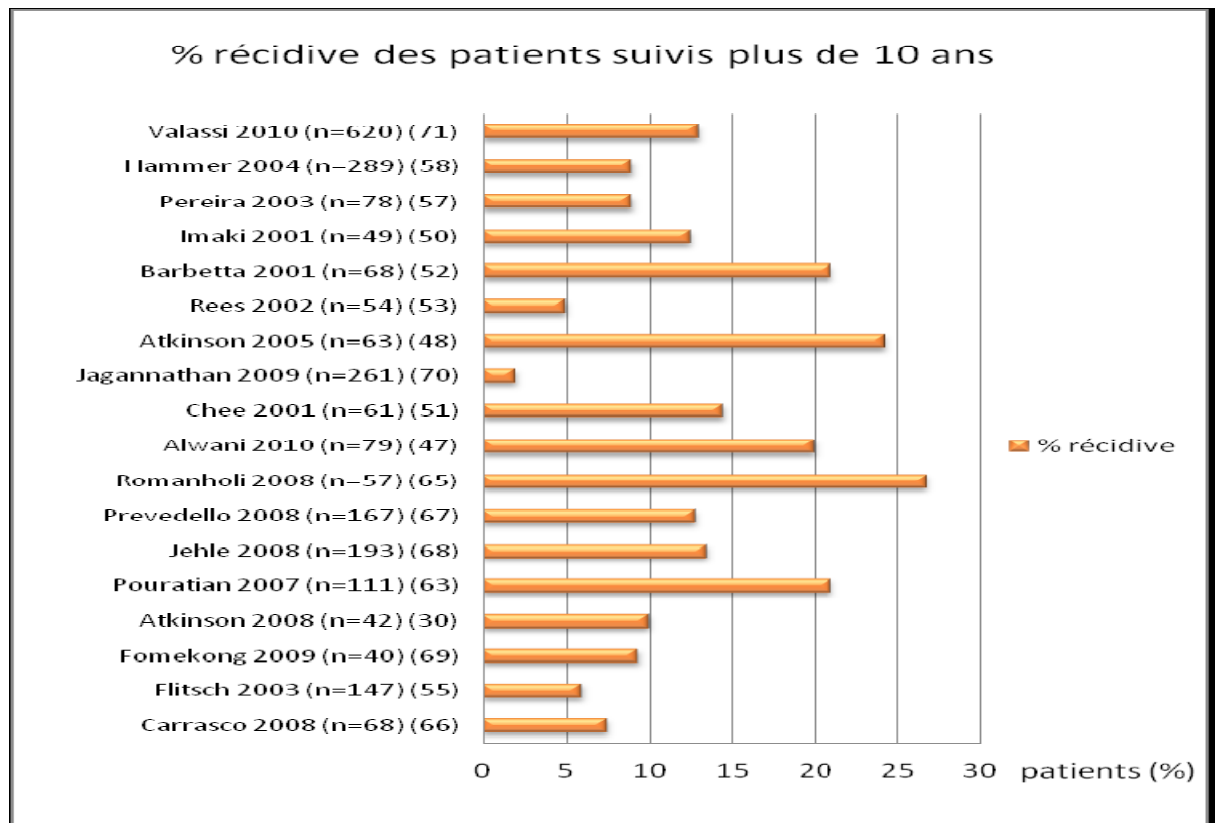


Par ailleurs, il apparaît clairement après analyse de ces mêmes travaux que les récurrences augmentent avec le temps : en effet les études avec une durée de suivi des patients inférieure à

10 ans rapportent des taux de récurrence moindres que pour les patients suivis plus de 10 ans (Fig.4 et 5) [38].



Figures 4 : Représentation des taux de récurrence après chirurgie trans-sphénoïdale dans les études comportant une durée de suivi inférieure à 10 ans [38].



Figures 5 : Représentation des taux de récidive après chirurgie trans-sphénoïdale dans les études comportant une durée de suivi supérieure à 10 ans [38].

Dans notre série, la récidive est survenue, chez 2 patientes parmi les 7 ayant eu initialement une chirurgie hypophysaire (un taux de récidive 28,6%), 3ans après un succès immédiat (à 3mois du post opératoire).

V-3-Facteurs prédictifs d'échec immédiat, de rémission prolongée et de récurrence: une question controversée.

1) Facteurs prédictifs d'échec immédiat :

Ce groupe de patients est défini en considérant les critères suivants : en post chirurgie hypophysaire initiale (dans les 3mois du suivi) : la persistance de la symptomatologie clinique associée à la persistance d'un FLU élevé et/ou la présence de résidu tumoral à l'IRM hypophysaire de contrôle.

Nos résultats ont objectivé un taux d'échec immédiat de la chirurgie hypophysaire de 14.3% (1/7) légèrement inférieur aux données de la littérature (17 % dans l'étude de BRAME-LEMAITRE [38] ; 20,5 % dans les travaux de Bou Khalil[126]).

Nous avons tenté d'identifier un certain nombre de facteurs prédictifs d'échec immédiat, mais on a été limité par la faiblesse de notre échantillon (1 échec immédiat/ 7 ayant eu la chirurgie transphénoïdale première).

Sur le plan clinique : **le sexe, les antécédents, l'âge au moment de l'intervention** ne semble pas influencer le pronostic post-opératoire précoce. Dans l'étude de BRAME-LEMAITRE [38], il a été trouvé une proportion significativement augmentée d'hommes en échec de la chirurgie, ce qui n'est pas décrit dans la littérature sans mise en évidence de facteur confondant pouvant expliquer cette prépondérance masculine. Notre cas d'échec immédiat a été une jeune de 18 ans sans antécédent pathologique notable.

Sur le plan biologique, **la sévérité initiale de l'hypercorticisme**, rapportée au FLU/24h, n'est pas apparue comme un facteur prédictif d'échec immédiat de la chirurgie hypophysaire. Notre cas d'échec immédiat avait un FLU=339.5 ug /24h par rapport à une médiane de 473,4 ug/24h.

Sur le plan morphologique, le résultat de l'IRM hypophysaire (concernant **la visualisation d'un adénome ou non**) ne semble pas influencer le résultat post-opératoire immédiat, ce qui corrobore les données récentes de la littérature [127]. En effet, notre cas d'échec immédiat s'agit d'un **macro adénome** de 11mm latéralisé à droite infiltrant le sinus caverneux droit, ce qui rejoint les données publiées où les taux de rémission immédiate sont plus bas dans les macroadénomes [82-125].

Une **exérèse plus large** de la lésion de type hypophysectomie partielle serait donc probablement associée à un meilleur pronostic post-opératoire en dépit de l'augmentation du risque de déficit des autres lignées hypophysaires selon l'étude de BRAME-LEMAITRE [38]. Cette donnée n'a pas pu être évaluée vu son inaccessibilité dans notre série (seuls 3 comptes rendus opératoires ont pu être trouvés et seule la mention exérèse tumorale a figuré comme geste opératoire, sans autre détail).

Enfin, une **immunohistochimie** en faveur d'un adénome hypophysaire **multi exprimant** (comme c'est le cas ici) ne semble pas significativement influencer le résultat post opératoire immédiat (sur les 6 succès immédiats restants : 1 mono exprimant (ACTH+) et 5 multi exprimant)

La question qui se pose ici est : peut-on incriminer **l'absence de préparation préopératoire anticortisolique** comme facteur prédictif d'échec immédiat ? En effet, cette préparation est censée « faciliter » les conditions opératoires en limitant notamment les saignements lors de l'intervention. Il semble que non, comme l'atteste l'étude de BRAME-LEMAITRE [38] où 60 % des patients du groupe échec précoce ont reçu cette préparation versus 53,3 % des patients de la cohorte totale.

Notre cas d'échec immédiat n'a pas été préparé au kétoconazole. Sur les 6 cas de succès immédiats : 50% ont été préparé au kétoconazole. Ainsi, en l'absence de données nouvelles, l'absence de préparation préopératoire anticortisolique ne peut être significativement incriminée comme facteur prédictif d'échec immédiat.

2) Facteurs prédictifs de rémission prolongée

a) Cortisol de 8 heures post-opératoire

Il est bien rapporté par plusieurs équipes qu'une augmentation du risque de récurrence avec l'élévation des taux de cortisol plasmatique de 8heures et un taux indétectable ($<1 \mu\text{g/dl}$) semblerait significativement associé à une rémission prolongée[79].

Selon l'étude de BRAME-LEMAITRE [38], un taux de cortisol plasmatique de 8 heures postopératoire indétectable ($< 1\mu\text{g/dl}$) a été associé à un risque de récurrence de 5 % seulement à 68 +/- 61,1mois. Lorsque le cortisol est > 1 et $< 3 \mu\text{g/dl}$, on observait 22,2 % de récurrence, ce qui n'a pas été négligeable pour des taux de cortisol qui apparaissaient pourtant peu élevés. Enfin, pour un cortisol au-delà de $3 \mu\text{g/dl}$ le risque de récurrence a été de 54,5 %.

Les travaux d'Atkinson vont dans le même sens : sur 45 patients suivis en moyenne 9,6 ans, 10 ont récidivé, dont 2 qui présentaient un cortisol de 8 heures post-opératoire indétectable, soit 4,4 % [128].

Ces propos doivent toutefois être modérés car une rémission prolongée est tout à fait possible avec un cortisol de 8 heures post-opératoire détectable et à contrario un cortisol indétectable n'exclut pas une récurrence ultérieure, simplement le risque semble bien moindre.

Dans notre série, le cortisol de 8h postopératoire immédiat a été réalisé et détectable (12,7ug/dl) chez une patiente (N°3 DM) qui a présenté un succès immédiat et une récurrence 3ans plus tard .

Ceci rejoint les résultats sus élargis.

Sur le plan physiopathologique, ce cortisol indétectable traduit bien l'ablation la plus complète possible des cellules adénomateuses associée à la « sidération » des cellules corticotropes normales, après de longs mois d'hypercorticisme. La persistance d'un cortisol post-opératoire détectable serait plus volontiers associée à la persistance de tissu résiduel adénomateux[38].

b) Durée de l'inertie corticotrope :

La durée de l'inertie corticotrope est définie comme le temps pendant lequel les patients ont nécessité un traitement par hydrocortisone en post opératoire.

Dans l'étude de BRAME-LEMAITRE [38], La durée de l'inertie combinée à la profondeur de l'insuffisance corticotrope (cortisol indétectable), est apparue comme un facteur prédictif de rémission prolongée en analyse bivariée. En effet, il a été observé dans cette cohorte, parmi les patients qui ont présenté une inertie complète (cortisol de 8h post opératoire immédiat<3ug/dl) au départ mais de courte durée, la survenue de récurrences.

Cependant, la présence d'une inertie à un moment du suivi ne suffit pas. Il faut y intégrer la notion de durée. Une durée d'inertie prolongée est donc un facteur de bon pronostic. Ceci apparaît logique sur le plan physiopathologique ; en effet, une récupération rapide de la fonction corticotrope pourrait témoigner de la reviviscence rapide de cellules adénomateuses résiduelles, qui se présenteraient, sous la forme de cordons en périphérie de l'adénome. Il est

également probable que le fait de retirer toutes les cellules corticotropes, qu'elles soient physiologiques ou adénomateuses, empêche la formation d'un nouvel adénome dans le futur, et pourrait se traduire par une inertie prolongée [38].

Peu d'études ont évoqué ce phénomène d'« inertie ». La large étude multicentrique européenne de Bochicchio avait également soulevé le fait qu'un besoin prolongé en hydrocortisone était un facteur de rémission sur le long terme [129]. En effet, la probabilité de récidiver cinq ans après l'intervention était de 47 % si aucune substitution n'était nécessaire, de 24 % si celle-ci avait pu être prescrite moins d'un an et 3 % si la substitution était prise pendant plus d'un an.

Notre série a une durée de suivi trop courte pour pouvoir étudier ce paramètre.

3) Facteurs prédictifs de récurrence :

Dans le cadre de détermination des facteurs prédictifs de récurrence chez les patients ayant eu une chirurgie hypophysaire initiale pour leurs adénomes corticotropes, l'étude de BRAME-LEMAITRE [38] a conclu que :

***L'âge, le sexe, la taille de l'adénome, la présence ou non d'une image à l'IRM, l'étendue de la résection** ne semblent pas influencer le pronostic à long terme.

*Sur le plan biologique, **la sévérité de l'hypercorticisme** au moment du diagnostic de la maladie de Cushing, corrélée au FLU/24h, était associée à un risque de récurrence sur le long terme. Cette donnée a déjà été évoquée dans la littérature mais demeure mal expliquée.

*Un **résultat anatomopathologique négatif** est bien corrélé à un risque de récurrence ultérieure, ce qui est bien décrit dans la littérature [130]. En effet, l'absence de confirmation histopathologique témoigne bien de l'absence d'exérèse ou d'une ablation incomplète de l'adénome.

* Les patients qui ont récidivé présentaient plus volontiers **une stimulation significative lors des tests de stimulation à la vasopressine et au CRH** (fait constaté).

Dans notre série, nous avons noté 2 cas de récurrence parmi 7 patientes ayant eu initialement une chirurgie transphénoïdale soit un taux de 28,6% survenant après un délai de 3ans :

*L'IRM hypophysaire a montré un micro adénome dans les 2 cas.

*Le FLU a été de 312ug/24h dans le 1^{er} cas et 5470 ug/24h dans le 2^{ème}.

*L'examen anatomopathologique a été positif dans les 2 cas, avec l'étude immunohistochimique revenue en faveur d'un adénome hypophysaire multiexprimant (les 6 récepteurs) dans le 1^{er} cas et mono exprimant (ACTH+) dans le 2^{ème} cas (par ailleurs, la récurrence du 1^{er} cas est survenue à 20 SA de grossesse).

Ainsi, même s'il semble que ces patientes présentent les facteurs suscités, nous n'avons pas pu évaluer statistiquement ces facteurs prédictifs de récurrence vu la faiblesse de notre échantillon.

4) Evolution des récurrences en fonction du temps et durée de suivi :

La majorité des récurrences (9 sur 11 récurrences) sont survenues dans les 6 premières années de suivi dans l'étude de BRAME-LEMAITRE[38]. Cependant, il existe des récurrences très tardives, jusqu'à 19 ans après la chirurgie hypophysaire, nécessitant un suivi très prolongé et probablement à vie de ces

patients. Dans la littérature, il n'est pas décrit de période particulière favorisant la réapparition des récurrences, mais il y a bien une augmentation des taux de récurrence avec le temps, confortant l'idée de la nécessité de ce suivi à vie [38-47].

On notera toutefois les résultats de la méta-analyse de Kelly [125], menée sur plus de 3000 patients, avec des taux de récurrence de 5 à 11,5 % survenant 2,3 à 7,2ans après la chirurgie. On peut donc peut-être considérer qu'il existe une période initiale un peu plus « sensible », les 6 à 7 premières années après la chirurgie, nécessitant un suivi rapproché sans toutefois perdre de vue par la suite ces patients.

5) Facteurs prédictifs et précoces de la récurrence :

L'étude de BRAME-LEMAITRE [38] a montré que bien avant la récurrence avérée(définie par l'augmentation du FLU/24h), il existait des anomalies biologiques plus fines.

En effet, chez 7 des 11 patients qui ont récidivé, des anomalies biologiques autres que l'élévation du CLU/24h sont survenues 22,3 mois (4-65 mois) plus tôt que la récurrence avérée : élévation du cortisol de 00h ,le test de Nugent pathologique et stimulation lors des tests dynamiques.

Dans notre série, les 2 patientes ayant récidivé ont consulté d'elles même 3ans plus tard suite à leur aggravation clinique, ainsi le FLU/24h a été demandé pour confirmer la récurrence or, les marqueurs précoces de récurrence sus cités restent loin de notre pratique courante.

VI-MALADIE DE CUSHING ET GROSSESSE :

La survenue d'une grossesse au cours d'un syndrome de Cushing est une entité exceptionnelle du fait de l'aménorrhée et l'infertilité induite par l'hypercorticisme. Le développement d'une grossesse dans ce contexte est accompagné d'une importante morbidité et mortalité périnatales et pose un problème de prise en charge [130].

Une centaine de cas de grossesse et maladie de Cushing ont été publiés. Il a été déduit qu'il existe un lien entre la sévérité de l'hypercorticisme et la survenue d'une grossesse. Le contrôle de l'hypersécrétion de cortisol pendant la grossesse limite la survenue et l'importance des complications maternofoetales [130].

Toujours dans le cadre de la maladie de Cushing ,la grossesse peut être à l'origine d'une récurrence ou de l'évolutivité de l' adénome corticotrope [88].

Dans notre série : nous rapportons le cas d'une patiente qui a présenté une récurrence à 20 SA de grossesse 3ans après la chirurgie transphénoïdale initiale :
Patiente n°5 (AK) âgée de 27 ans originaire de Taourirt :

- Antécédents : Diabète et HTA évoluant depuis 1 mois
- Clinique : un syndrome de Cushing clinique avec syndrome tumoral hypophysaire (céphalées+brouillard visuel) remontant à 2 mois.
- Le FLU a été élevé à 5704 ug/24h.
- IRM hypophysaire a montré : micro adénome latéralisé à gauche.
- La patiente a eu une chirurgie transphénoïdale sans préparation au Kétoconazole en 2006.

- L'évolution au bout de 3mois a été jugée de succès immédiat : IRM(-) et FLU : normal avec à l'immunohistochimie un adénome hypophysaire multi exprimant (ACTH+, FSH+).
- La patiente revient 3ans plus tard à 20 SA de grossesse pour une récurrence de la maladie de Cushing avec IRM hypophysaire : micro adénome de 5mm non Infiltrant et FLU=460 ug/24h
- Elle a été reprise chirurgicalement par voie transphénoïdale après accouchement et après 3 semaines de préparation au Kétoconazole en 2009, et elle a présenté un échec précoce à une semaine du post opératoire (FLU↑). La 2^{ème} immunohistochimie a décrit un adénome hypophysaire multi exprimant (ACTH+, FSH+, GH+).
- Après avoir refusé une 3ème chirurgie transphénoïdale, la patiente a bénéficié en 2011 d'une surrénalectomie bilatérale (après préparation au kétoconazole pendant 3mois) avec une radiothérapie hypophysaire prophylactique.
- A 3mois du contrôle la patiente a présenté un eucorticisme clinico biologique et depuis, elle est perdue de vue.

De là, plusieurs points sont à souligner :

1-La nécessité d'une contraception efficace chez une femme en âge de procréer couvrant au moins les 3-5ans du post opératoire ou le risque de récurrence est accru d'autant plus majoré par la grossesse.

2-Sensibiliser les patients quant au risque de récurrence et la nécessité d'un suivi régulier et rapproché au moins durant les 3ans post opératoires.

3-Un échec de chirurgie trans-sphénoïdale à 2 reprises chez la même patiente soulève l'étendue de l'exérèse de la lésion comme probable facteur déterminant du pronostic post opératoire.

VII-PRONOSTIC :

Un hypercorticisme chronique qu'elle que soit son origine est une condition sévère avec un fort taux de morbidité et de mortalité. Comme indiqué dans des séries plus anciennes, la mortalité est très élevée pour une majorité de patients non traités [47].

Les complications cardiovasculaires sont les causes prédominantes, suivies par les infections et le suicide [47].

Aujourd'hui, les complications cardiovasculaires et psychiatriques demeurent les principales complications mortelles [47].

Le pronostic final du syndrome de Cushing se trouve lié à la gravité de l'état de l' hypercorticisme et l'agressivité de la tumeur responsable [47].

La survie à cinq ans des maladies de Cushing est de 50 %. Le risque de décès persiste même après normalisation hormonale du fait des séquelles de l'imprégnation cortisolique prolongée [2].

Le potentiel de croissance de la tumeur hypophysaire peut être un autre déterminant du pronostic final. En effet, de rares cas de guérison spontanée de la maladie de Cushing ont été signalés, dont on pense que c'est le résultat d'un infarctus et / ou la calcification de la tumeur de l'hypophyse (apoplexie). Chez une minorité des patients, la croissance de la tumeur semble être stimulée par la surrénalectomie bilatérale totale, pour aboutir finalement à un syndrome de Nelson (entité rare et imprévisible). Cette évolution est un autre argument pour

que l'hypophyse soit la première cible lors de la planification des stratégies thérapeutiques dans la maladie de Cushing [47].

VIII- LIMITES DE NOTRE ETUDE :

Nous nous sommes heurtés dans notre travail à certaines difficultés qui ont limité l'étude et l'exploitabilité des dossiers des cas de maladie de Cushing, notamment :

- 1-Dossiers marqués sur le registre non retrouvés dans les archives.
- 2-Le manque de certaines données indispensables pour le diagnostic positif : FLU, IRMHH..
- 3-La difficulté de récupérer certaines données postopératoires indispensables pour répondre à l'objectif de notre travail (biologie post opératoire, comptes rendus opératoires, anatomopathologie..).
- 4-La perte de vue des patients après indication initiale du traitement chirurgical.
- 5-Le manque d'un suivi d'évolution régulier, homogène et standardisé à tous les patients traités ce qui constitue un biais de suivi.
- 6-L'injoignabilité des patients perdus de vue pour un éventuel contact par manque de recrutement d'informations personnelles (adresse, N°tel....).

Nous avons eu enfin une population hospitalière, entièrement prise en charge et suivie au CHU de Rabat, ce qui peut constituer un biais de sélection.

IX-PROPOSITIONS :

En considérant les limites de l'étude et les difficultés rencontrées, nous avons identifié plusieurs points afin d'améliorer la prise en charge des patients suivis pour maladie de Cushing au CHU de Rabat :

POUR LES ENDOCRINOLOGUES :

- Noter dans les dossiers de façon exhaustive tous les renseignements cliniques (le délai diagnostique, les antécédents ,les signes fonctionnels et physiques) et paracliniques (le FLU, l'ACTH, les tests dynamiques, l'imagerie hypophysaire et surrénalienne) relatifs à la pathologie. Garder aussi le contact du patient (mails, téléphone, adresse).
- Réaliser une fiche type pour les patients présentant une maladie de Cushing (se référer à la fiche d'exploitation de notre thèse par exemple)
- Garder dans les dossiers une photocopie des documents sources (bilans hormonaux, ECG, ostéodensitométrie, ...) ainsi qu'une copie du CD de l'imagerie si disponible.
- Archiver les dossiers de ces maladies rares dans un endroit dédié dans le service d'endocrinologie (voire informatiser ces dossiers précieux « base de données informatisée »).

POUR LES NEURO CHIRURGIENS :

- Préciser les étapes des actes réalisés dans les comptes rendus opératoires et en donner une copie à l'endocrinologue.
- Réaliser le cortisol de 8h à J1 du post opératoire comme il est recommandé dans la littérature (analyse à faire dans le service de neurochirurgie ou de réanimation).
- Réaliser l'immunohistochimie de façon systématique vu qu'il y a des adénomes multi exprimants et des traitements associés potentiels.
- Maintenir la collaboration Endocrinologue-Neurochirurgien quant au suivi régulier et homogène des patients opérés pour la maladie de Cushing en élaborant un protocole de suivi codifié.
- Envisager une approche globale du patient en tenant un seul dossier médical unifié (rassemblant toutes les données de la prise en charge pré et post opératoires ,le suivi avec éventuellement le devenir final).

POUR LES NEURO RADIOLOGUES:

- Les inciter à se perfectionner pour la réalisation du cathétérisme bilatéral des sinus pétreux inférieurs (tout en rappelant qu'il s'agit d'un examen tributaire d'un appareillage coûteux).

POUR LES ANATOMOPATHOLOGISTES:

- Nous proposons la recherche des récepteurs dopaminergiques D2 lors de l'étude immunohistochimique des adénomes corticotropes étant donné la cabergoline (nouveau traitement médical) est efficace dans 40% des adénomes corticotropes exprimant ces récepteurs.

POUR TOUS LES PROFESSIONNELS IMPLIQUÉS:

- Mettre en place des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire afin de discuter les dossiers des patients avant la chirurgie (endocrinologues, neurochirurgiens, neuroradiologues, anesthésistes, ...) et après la chirurgie (endocrinologues, neurochirurgiens, neuroradiologues, anesthésistes, anatomo pathologistes, ...) pour discuter les résultats.
- Revoir le circuit du patient (hospitalisations dans les services d'endocrinologie puis de neurochirurgie et enfin évaluation en service d'endocrinologie avant la sortie du patient, demandes d'IRM, ...)
- Réaliser un document simple à remettre aux patients en français, en arabe dialectal et en amazigh expliquant la maladie, la prise en charge, les risques et l'intérêt du suivi à vie de ces patients.



CONCLUSION



La maladie de Cushing constitue une entité bien particulière dont la prise en charge nécessite une étroite collaboration entre endocrinologues, neuroradiologues, neurochirurgiens, biologistes et anatomopathologistes.

La chirurgie hypophysaire occupe une place primordiale, puisqu'il s'agit du seul traitement permettant d'atteindre un objectif de guérison « parfaite », au prix souvent d'un risque de déficit des autres lignées hypophysaires, dont le patient doit être informé.

En cas d'échec, une reprise chirurgicale doit être systématiquement discutée. Par la suite, plusieurs options thérapeutiques sont possibles, radiothérapie, traitements médicaux ou surrénalectomie bilatérale, qui doivent être discutées au cas par cas.

L'identification de facteurs prédictifs consensuels de rémission prolongée reste difficile à établir, étant donnée la faiblesse de notre échantillon et l'absence, dans notre contexte, de prescription de quelques examens plus sensibles et plus spécifiques permettant de dégager des facteurs morphologiques et biologiques pré et postopératoires prédictifs d'échec et de récurrence. Notre travail a permis d'émettre des propositions pour améliorer la prise en charge dans notre contexte à la lumière des actualités en passant en revue les différentes études internationales récentes menées dans ce sens :

-Bien que la maladie de Cushing est rare, et l'hypercorticisme endogène en général, il faut en penser devant la survenue des complications tel que le diabète et l'HTA (qui font la morbidité de la maladie de Cushing) chez l'adulte jeune permettant ainsi un diagnostic précoce et un meilleur pronostic (dépistage par FLU).

-le diagnostic positif de la maladie de Cushing doit être confirmé en considérant les paramètres suivants : la fréquence d'incidentalome hypophysaire

qui peut constituer un leurre radiologique dans un contexte de syndrome de Cushing ; l'accessibilité difficile au dosage d'ACTH qui signe l'ACTH dépendance de l'hypercorticisme ; la non pratique du cathétérisme des sinus pétreux inférieurs en cas d'IRM hypophysaire négative (qui pose le diagnostic certain dans 95% des cas [61]).

- La normalité de l'IRM hypophysaire ne doit pas être un obstacle à la prise en charge neurochirurgicale étant donné que l'exploration « sellaire » peropératoire de l'hypophyse permet l'identification d'un microadénome intrasellaire dans 85 à 90 % des cas [61].

- Au stade thérapeutique, la chirurgie hypophysaire reste le gold standard de la prise en charge sauf si contre indication ou refus qui doit être discuté et négocié avec les patients en expliquant la faisabilité du geste transphénoïdal et son taux de succès .

- l'intérêt de l'effet de la préparation au kétoconazole à la chirurgie sur la morbi-mortalité péri-opératoire due à la l'imprégnation cortisonique doit nous inciter à pallier au problème de la non disponibilité du produit.

- Pour les patients candidats à la surrénalectomie bilatérale, il faut les sensibiliser quant à l'intérêt de la radiothérapie prophylactique et d'un suivi régulier morphologique par IRM hypophysaire (le risque de survenue du syndrome de Nelson (8à43%)).

Ainsi, le taux élevé d'échec de la chirurgie hypophysaire, la non disponibilité des anticortisoliques de synthèse et le bas niveau socio-économique de nos patients qui porte souvent préjudice au suivi régulier de ces derniers, rendent très difficile la gestion de cette affection reconnue délicate et complexe par les grandes équipes internationales de référence.

Enfin, à l'instar des avancées des dix dernières années concernant la maladie de Cushing en Europe qui ont été marquée par la création du registre européen des syndromes de Cushing en 2010 (réseau regroupant 36 centres dans 23 pays), on espère instaurer un registre national regroupant tous les cas du royaume voire maghrébin collectant les données des différents centres de la région maghrébine. Ceci nous permettra de mieux appréhender la présentation clinique et l'épidémiologie de la maladie de Cushing , de tester l'efficacité des nouvelles molécules (Cabergoline et Pasireotide) à grande échelle et d'identifier les facteurs déterminants de la bonne prise en charge via des études locales et contextualisées.



RÉSUMÉS



RESUME :

Titre de la Thèse : « la maladie de Cushing : quelle prise en charge ? » Résultats et facteurs prédictifs.

Auteur : Oumaima Alaïka

Mots-clés : Adénome hypophysaire- Chirurgie hypophysaire- Echec -Récidive-Facteurs prédictifs.

Objectifs : évaluer la prise en charge de la maladie de Cushing dans notre contexte et identifier les facteurs prédictifs d'échec immédiat et de récurrence.

Matériel et Méthodes : On a mené une étude rétrospective concernant les 10 patients présentant la maladie de Cushing colligés au service d'Endocrinologie - Diabétologie et Nutrition à l'hôpital Ibn Sina de Rabat entre mars 2004 et juillet 2014.

Résultats : Notre série se compose de 10 femmes avec une médiane d'âge de 27,5 ans à un intervalle interquartile [24-35.75ans]. Le diagnostic positif a reposé sur la clinique évocatrice d'un syndrome de Cushing, le dosage du cortisol libre urinaire (FLU) dont la médiane a été de 473,4 ug/24h et l'exploration morphologique par IRM hypophysaire qui a montré un micro adénome dans 7 cas, un macro adénome dans 2 cas et dans un cas a été négative.

La prise en charge a consisté chez 7 cas en une chirurgie hypophysaire de 1ère intention. Chez 2 patientes, une surrénalectomie bilatérale a été indiquée en 1ère intention avec un syndrome de Nelson apparu chez un cas. Pour le seul cas d'IRM hypophysaire négative, le traitement de 1ère intention a été médical à base de kétoconazole pendant 6 mois.

Après la chirurgie hypophysaire première, le taux d'échec immédiat a été de 14,3% et le taux de récurrence (survenant après un délai moyen de 3ans) a été de 28,5%.

L'analyse statistique des 2 groupes d'échec immédiat et de succès immédiat après la chirurgie hypophysaire première n'a permis de dégager aucun critère prédictif des résultats thérapeutiques ni d'évaluer la validité des facteurs prédictifs du pronostic postopératoire déjà évoqués par d'autres études.

Conclusion : Ainsi nos résultats illustrent les limites et la difficulté dans notre contexte de prendre en charge la maladie de Cushing nécessitant une discussion pluri disciplinaire avant la chirurgie hypophysaire première et la nécessité de réaliser le lendemain de l'intervention un cortisol de 8H notamment.

SUMMARY:

Title of thesis : "Cushing's disease : what kind of management?" Results and predictive factors.

Author: Oumaima Alaika

Keywords: Pituitary adenoma-pituitary surgery-Failure- Recurrence - Predictive factors.

Objectives : To evaluate the management of Cushing 's disease in our context and identify predictive factors of immediate failure and recurrence .

Material and Methods : we carried out a retrospective study concerning the 10 patients with Cushing's disease treated in the service of Endocrinology - Diabetes and Nutrition at Ibn Sina Hospital in Rabat in the period between March 2004 and July 2014.The data were collected by a predetermined operating form.

Results: Our series consisted of 10 women with the age median was 27.5 years and interquartile interval [24-35.75ans].The diagnosis was based on clinical evocative of Cushing 's syndrome, on the measurement of urinary free cortisol (FLU) which the median was 473,4 ug / 24h and on the imaging investigation (MRI of pituitary) which showed 7 cases of pituitary micro adenoma , 2 cases of pituitary macro adenoma and in one case was negative.

The management consisted in 7 cases, on pituitary surgery in the first intention. The bilateral adrenalectomy was indicated in the first intention in 2 cases, with Nelson's syndrome appeared in one case. For the only case of a negative MRI of pituitary, the treatment of the first intention was medical based on administration of ketoconazole for 6 months .

After the pituitary surgery of first intention, the immediate failure rate was 14.3 % and the recurrence rate (occurring after a mean period of 3 years) was 28.5% .The statistical analysis of the 2 groups immediate failure and immediate success after the pituitary surgery in the first intention didn't allow to deduct a predictive criterion of treatment outcome,nor did it assess the validity of the predictive factors of postoperative prognosis already mentioned by other studies.

Conclusion : Thus our results illustrate the limitations and difficulties in our context to manage the Cushing's disease requires a multi disciplinary discussion before proposing the pituitary surgery in the first intention and a necessity of measurement of serum cortisol (8H) postoperatively.

ملخص :

عنوان الأطروحة : "مرض كوشينغ: أي تكفل؟" نتائج و عوامل تنبؤية (حول 10 حالات في مصلحة الغدد الصماء - السكري والتغذية في مستشفى ابن سينا في الرباط)

الكاتبة : أميمة اعليقة

كلمات البحث: الورم النخامي - جراحة نخامية - الفشل - المعاودة - العوامل التنبؤية.

الأهداف: تقييم علاج مرض كوشينغ لدينا وتحديد العوامل التنبؤية بالفشل الفوري و المعاودة..

مرضى و مناهج : أجرينا دراسة استرجاعية تهم 10 مرضى كوشينغ بمصلحة الغدد الصماء - السكري والتغذية في مستشفى ابن سينا بالرباط بين مارس 2004 و يوليو 2014 والبيانات المحصل عليها (من خلال جديدة محددة سلفا) قد تم تحليلها ومناقشتها ثم مقارنتها مع المعلومات المتوفرة في المقالات المنشورة المتعلقة بهذا الميدان.

النتائج: تتكون مجموعتنا من 10 نساء مع القيمة الوسطية للعمر 27.5 سنة مع مجال الاغلبية متراوح بين [24- 35.75] واستند التشخيص الإيجابي على أعراض سريرية موحية لتتادركوشينغ , و على معايرة الكورتيزول الحر البولي حيث بلغت القيمة الوسطية 473.4 ميكروغرام /24 ساعة , و على الكشف الإشعاعي المعتمد على التصوير بالرنين المغناطيسي للغدة النخامية , حيث كشف هذا الأخير عن ورم نخامي مجهري عند 7 حالات و ورما متضخما لدى حالتين ولم يكشف عن أي ورم نخامي في حالة واحدة.

على مستوى العلاج , تم إجراء عملية نخامية كعلاج أولي لسبع حالات, و بالنسبة لحالتين تم إستئصال الغدتين الكظريتين كعلاج أولي مع ظهور تتادرنيلسون في حالة واحدة . و بالنسبة للمريضة التي لم يكشف عن ورم نخامي خضعت لعلاج طبي أولي معتمدا على الكورتيزول لمدة 6 أشهر .

بعد جراحة نخامية أولية , كان معدل الفشل الفوري 14.3% وكان معدل المعاودة (التي حدثت بعد فترة متوسطة تبلغ 3 سنوات) 28.5%..

وقد أسفر التحليل الإحصائي الذي أجريناه على مجموعتي الفشل الفوري والنجاح الفوري بعد جراحة نخامية أولية عن عدم وجود أي معيار سريري، بيولوجي أو إشعاعي يبنينا مسبقا بنتائج العلاج ولم يسمح لنا من تقييم مدى صحة العوامل التنبؤية بعد العملية الجراحية النخامية التي سبق ذكرها في الدراسات الأخرى (عدم الكشف عن كورتيزول فوري 8 ساعات بعد العملية أثناء المعايرة , ومدة النقص الدائي في مادة الكورتيزول) ,

وهكذا توضح نتائجنا محدودة و صعوبة التكفل بمرض كوشينغ المتطلب لمناقشة متعددة التخصصات قبل الجراحة النخامية الأولية وضرورة فحص كورتيزول 8 ساعات لليوم بعد العملية.

الخلاصة: ارتفاع معدل فشل جراحة الغدة النخامية، وعدم توفر مضادات الكورتيزول وتردي المستوى الاجتماعي والاقتصادي للمرضى الذي غالبا ما يحول دون التتبع المنتظم للمرضى , كلها عوامل تجعل من الصعب جدا تدبير علاج هذا المرض المعروف بحساسيته و تعقيداته لدى الفرق الطبية الدولية الكبرى. ولقد قدمت مقترحات لتحسين التكفل بالمرض لدينا لا سيما من خلال الاجتماعات التشاورية المتعددة التخصصات



BIBLIOGRAPHIE



1. Tabarin A, Collet D, San Galli F, Maire JP, Loiseau H :Syndrome de Cushing. EMC (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-015-B-10, 2006.
2. Valassi E, Santos A, et al. The European Registry on Cushing's syndrome:a 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. EurJ Endocrinol 2011;165:383–92.
- 3.Tabarin A. La maladie de Cushing. John Libbey Eurotext. 2000.
- 4.Laurence Guignat, Guillaume Assie, Xavier Bertagna, Jérôme Bertherat : Adénome corticotrope : tome 38 - janvier 2009.
5. Bertagna X, Raux-Demay MC, Guilhaume B,Luton JP. Cushing's disease. In "the Pituitary"(Shlomo Melmed, éditeur) Blackwell Science 1995; 478-545.
6. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X,Cavagnini F, Chrousos GP et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin EndocrinolMetab 2003;88:5593-602.
7. Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. J. Clin.Endocrinol. Metab. 2002;87(2):457-65.
8. Reimondo G, Allasino B, Bovio S, Paccotti P, Angeli A, Terzolo M. Evaluation of the effectiveness of midnight serum cortisol in the diagnostic procedures for Cushing's syndrome. Eur. J. Endocrinol. 2005;153(6):803-9.
9. Gatta B, Chabre O, Cortet C, Martinie M, Corcuff J-B, Roger P, et al. Reevaluation of the combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone test for differentiation of mild Cushing's disease from pseudo-Cushing's syndrome. J. Clin.Endocrinol. Metab. 2007;92(11):4290-3.103
10. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr. Rev. 1998 ;19(5):647-72.

- 11.** Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet* 2001;357:783–91.
- 12.** Raffas.H ,Belmajdoub GH. Syndrome de Cushing : A propos de 8 cas dans un service de medecine interne à l'hôpital militaire d'instruction mohamed V Thèse pour l'obtention du Doctorat en Médecine. Rabat, n°138, 2008.
- 13.** Slaoui B, Marouane F.Syndrome de Cushing: clinique, paraclinique et attitude thérapeutique (A propos de 21 cas)Thèse pour l'obtention du Doctorat en Médecine. Rabat, n°57, 2003.
- 14.** Reitmeyer M, Vance ML, Laws ER.The neorosurgical management of Cushing's disease.*Molecular and cellular Endocrinology*, 197, 2002; p: 73-79.
- 15.** Selvais PL, Donckier JE, MeierTableau clinique actuel de la maladie de Cushing. *Louvain Méd.*, 116 (8) ,1997 ;p : 293-299.
- 16.** Valette-Kasic S, Mugnier.Facteurs prédictifs de guérison de la maladie de Cushing après chirurgie hypophysaire.*Rev Fr Endocrinol Clin*, 40, 1999 ; p: 3-5.
- 17.** Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK:Cushing's syndrome. *The lancet*, vol 367, May 13, 2006; p: 1605-17.
- 18.** Reimondo G, et al.Laboratory differentiation of Cushing's syndrome.*Clin Chim Acta* (2007), doi: 10.1016/j.cca.2007.10.036
- 19.** Tabarin A.Les pièges de l'exploration diagnostique dans le syndrome de Cushing.*Immunoanal Biol Spéc*, 10, 1995 ; p : 270-278.
- 20.** Drouin A, Nahoul K.:Actualités des investigations biologiques pour le diagnostic du syndrome de Cushing.*Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 20, 2005 ; p : 86-91.
- 21.** Marie Simard, MD.The Biochemical Investigation of Cushing's syndrome.*Neurosurg Focus*, 4 (16), 2004 (medscape.com/view article/474901)
- 22.** <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/MMbioch/POLY.Chp.4.14.html>

23. Invitti C, Giraldi F, deMartin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:440–8.
24. Orth D, Kovacs W. The Adrenal cortex. In: Wilson, Foster, Kronenberg, Larsen, editors. *Williams textbook of endocrinology*. Saunders, 9th Ed; 1998. p. 517–664.
25. Raff H, Findling J. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 2003;138:980–91.
26. Papanicolaou D, Yanovski J, Cutler G, Chrousos G, Nieman L. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1163–7.
27. Raff H, Raff J, Findling J. Late night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2681–6.
28. Yvonne Fullaa*, Laurence Guignatb, Marie-Annick Duguéa, Guillaume Assié b, Xavier Bertagnab :Exploration biologique de la fonction corticotrope// REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - NOVEMBRE 2009 - N°416
29. M.B. Elamin, M.H. Murad, R. Mullan, D. Erickson, K. Harris, S. Nadeem, et al., Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: A systematic review and metaanalyses, *J Clin Endocrinol Metab* 93 (2008) 1553e1562.
30. L.K. Nieman, B.M. Biller, J.W. Findling, J. Newell-Price, M.O. Savage, P.M. Stewart, et al., The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 93 (5) (2008) 1526e1540.
31. Bounaud M. A propos de l'exploration fonctionnelle des corticosurrénales. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée* 2003;18:25–7.
32. Bradley A, et al. Diagnostic Approach to Cushing's disease. *Neurosurg Focus*, 23 (3), 2007; E1 (medscape.com/viewarticle/566308)

- 33.** Angeli A, Atkinson AB, et al. :Diagnosis and complication of Cushing syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 2003; p: 5593-602.
- 34.** Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM et al. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1640-5.
- 35.** Malerbi DA, Fragoso MC, Vieira Filho AH, Brenilha EM, and Mendonca BB. Cortisol and adrenocorticotropin response to desmopressin in women with Cushing's disease compared with depressive illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 :2233-7.
- 36.** Dahia PL, Ahmed-Shuaib A, Jacobs RA, Chew SL, Honegger J, Fahlbusch R, Besser GM, and Grossman AB. Vasopressin receptor expression and mutation analysis in corticotropin-secreting tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 :1768-71.
- 37.** Raffin-Sanson ML, Massias JF, Dumont C, Raux-Demay MC, Proeschel MF, Luton JP, and Bertagna X. High plasma pro-opiomelanocortin in aggressive adrenocorticotropin-secreting tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 4272-7.
- 38.** Brame –Lemaitre :prise en charge chirurgicale des adénomes corticotropes : resultats, facteurs predictifs (a propos de 60 observations)/thèse de médecine CHU-LILE-France-2012.
- 39.** Findling JW, Kehoe ME, Raff H. Identification of patients with Cushing's disease with negative pituitary adrenocorticotropin gradients during inferior petrosal sinus sampling: prolactin as an index of pituitary venous effluent. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(12):6005-9.

40. Zemskova MS, Gundabolu B, Sinaii N, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M et al. Utility of various functional and anatomic imaging modalities for detection of ectopic adreno-corticotropin-secreting tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1207-19.
41. HAS. Programme National de Diagnostic et de Soins (PNDS). 2008.
42. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al.:The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(5):1526-40.
43. A. Drouin *, K. Nahoul:Current biological investigations of Cushing's syndrome diagnosis *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 20 (2005) Science Direct
- 44.Syndromes de Cushing : physiopathologie,étiologie et principes thérapeutiques/43: 376–392(2014) Elsevier Masson SAS.
45. De Matos LL, Trufelli DC, Das Neves-Pereira JC, Danel C, Riquet M :Cushing's syndrome secondary to bronchopulmonary carcinoid tumor: Report of two cases and literature review. *Lung Cancer*,53, 2006; p: 381-386.
46. Shibli-Rahhal A, Van Beek M, Schlechte Janet A.Cushing's syndrome. *Clinics in Dermatology*, vol 24, 2006; p: 260-265.
- 47.Cushing's disease :Xavier Bertagna, MD, PhD *, Laurence Guignat, MD, Lionel Groussin, MD, PhD,Jerome Bertherat, MD, PhD(2009)
48. Haute Autorité de santé, Bertagna X, Bertherat J, Bouvattier C, Brue T, Chabre O et al.Syndrome de Cushing : protocole national de diagnostic et de soins; 2008,
49. Louiset E, Duparc C, Young J, Renouf S, TetsiNomigni M, Boutelet I et al. Intraadrenalcorticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *New Engl J Med* 2013;369:2115-25.

50. Mosnier-Pudar H, Guilhaume B, Billaud L, Thomopoulos P, Bertagna X, Luton J-P : Syndrome de Cushing. *Encycl. Méd. Chir (Paris-France). Endocrinologie-Nutrition*, 10-015-B-10, 1994
51. Dewailly D, Colet-Rudelly C, Lemaire C, Gillot-Longelin C: Hyperprolactinémies // <http://WWWemcconsulte.com//10466//Hyperprolactinémie>.
52. Brue T, Delemer B, et les membres du groupe de travail de la SFE pour le consensus sur les hyperprolactinémies. Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies – Consensus d’experts de la Société française d’endocrinologie (SFE). *Ann Endocrinol (Paris)* 2007 68 : e8–e14
53. Trainer P.J, Lawri H.S, Verhelst J. transsphenoidal resection in Cushing’s disease : undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment . *Clin . Endocrinol* 1993 ; 38: 73-78
54. Apoplexie adénomateuse : mode de guérison spontanée d’une maladie de Cushing (à propos d’un cas) F. Amghar*, M. Benkacem CHU IbnSina, Rabat, Maroc // <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2012.07.196>.
55. Exacerbation d’un hypercorticisme à la faveur d’une apoplexie hypophysaire révélant une maladie de Cushing : S. Thilmany (Dr) *, A.C. Le Guillou (Dr) , J. Bourry , C. Cortet-Rudelli (Dr) : CHRU de Lille, hôpital Huriez, Lille. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2014.07.538>
56. Derome P.J, Visot A : La chirurgie des adénomes hypophysaires / *La Revue du praticien (Paris)* 1996, 46 : 1515-9
57. Tritos NA, Biller BMK, Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 279-89.
58. Smith PW, Turza KC, Carter CO, Vance ML, Laws ER, Hanks JB. Bilateral adrenalectomy for refractory Cushing disease: a safe and definitive therapy. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 1059-64.

- 59.** Assié G, Bahurel H, Coste J, Silvera S, Kujas M, Dugué M A, et al. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's Disease: A reappraisal of Nelson's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:172-9.
- 60.** Barber TM, Adams E, Ansorge O, Byrne JV, Karavitaki N, Wass JAH. Nelson's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;163:495-507.
- 61.** M. Philippon, F. Castinetti, , T. Brue, Maladie de Cushing à imagerie négative chez l'adulte Cushing's disease with negative imaging in adults: *Annales d'Endocrinologie* 74 (2013) S23-S32
- 62.** Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, et al. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2452-62.
- 63.** Steiger M, Jost W, Grandas F, Van Camp G. Risk of valvular heart disease associated with the use of dopamine agonists in Parkinson's disease: a systematic review. *J Neural Transm.* 2009;116(2):179-91.
- 64.** Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, Glusman JE, Petersenn S, Reincke M, 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* 2009;94:115-22.
- 65.** Colao A, Petersenn S, Newell- Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, et al. A 12- month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012;366:914-24.
- 66.** Kamenický P, Droumaguet C, Salenave S, Blanchard A, Jublanc C, Gautier J F, et al. Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH- dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2796-804.
- 67.** Feelders RA, De Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1846-8.

- 68.** Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallón R, Millan I, Díez S, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N. Engl. J. Med.* 1997 16;336(3):172-7.
- 69.** Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(7):2454-62.
- 70.** Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma Knife surgery for Cushing's disease. *J. Neurosurg.* 2007;106(6):980-7.
- 71.** Radiotherapy and radiosurgery of pituitary adenomas :Frédéric Castinetti, Thierry Brue (janvier 2009)Doi : 10.1016/j.lpm.2008.09.012
- 72.** Tooze A, Gittoes NJ, Jones CA, Toogood AA. Neurocognitive consequences of surgery and radiotherapy for tumours of the pituitary. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:503-11.
- 73.** Buchfelder M. Surgical approach to corticotroph adenomas poorly visible at preoperative imaging. Symposium 2, ECE 2013.
- 74.** Barker FG 2nd, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000:mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4709-19.
- 75.** Buchfelder M, Schlaffer S. Pituitary surgery for Cushing's disease. *Neuroendocrinology* 2010;92(Suppl 1):102-6.
- 76.** Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long- term results. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6348-57.
- 77.** Salenave S, Gatta B, Pecher S, San- Galli F, Visot A, Lasjaunias P, et al. Pituitary magnetic resonance imaging findings do not influence surgical outcome in adrenocorticotropin- secreting microadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3371-6.

- 78.** Locatelli M, Vance ML, Laws ER. Clinical review: the strategy of immediate reoperation for transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5478-82.
- 79.** Cortisolémie postopératoire indétectable et inertie corticotrope prolongée : facteurs prédictifs de rémission prolongée après traitement chirurgical des adénomes corticotropes : L. Lemaître-Brame, J.-L. Wemeau : CHRU de Lille, Lille, France (2012); <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2012.07.233>
- 80.** Suivi de la maladie de Cushing opérée : cortisol et test couplé dexaméthasone-desmopressine Publié le 13 novembre 2014 : Frédéric CASTINETTI (SFE/Marseille) : D'après Le Marc Hadour P et al., CO 8.
- 81.** Stevenaert A, Perrin G, Martin D, Beckers A : Maladie de Cushing et adénome corticotrope : Résultats de la microchirurgie. *Neurochirurgie* 2002;48(2-3) :234-265.
- 82.** Alwani RA, de Herder WW, van Aken MO, van den Berge JH, Delwel EJ, Dallenga AHG, et al. Biochemical predictors of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease. *Neuroendocrinology*. 2010;91(2):169-78.
- 83.** Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, McCance DR, Sheridan B. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2005;63(5):549-59.
- 84.** Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008;93(2):358-62.
- 85.** Syndrome de Nelson : Quelle prise en charge thérapeutique ? (2012) Amal Mjabber*, Siham El Aziz , CHU Ibn-Rochd, Casablanca, Maroc [doi:10.1016/j.ando.2012.03.012](http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2012.03.012)
- 86.** Le Syndrome De Nelson Aujourd'hui : G. Assié, H. Bahurel , hôpital Cochin, Paris. Congrès de la SFE (2004).

- 87.** Buescher M. Cushing's Syndrome in Pregnancy. *The Endocrinologist* 1996 ; 6 : 357-361.
- 88.** J. Bertherat, L. Billaud, B. Guilhaume: Pathologie de l'axe corticotrope et grossesse *Ann. Endocrinol.*, 2002 ; 63, 5, 452-456 © Masson, Paris, 2002
- 89.** Guilhaume B, Sanson ML, Billaud L, Bertagna X, Laudat MH, Luton JP. Cushing's syndrome and pregnancy : aetiologies and prognosis in twenty- two patients. *Eur J Med* 1992 ; 1 (2) : 83-9.
- 90.** A. Tabarin : Pièges diagnostiques de la maladie de Cushing : *Annales d'Endocrinologie*, 2000 ; 61, 3, 224-236, Paris, 2000
- 91.** Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1994;40(4):479-84.
- 92.** IDF 2013: Atlas, The 6th Edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
- 93.** World Health organization-NCD Country Profiles, 2011.
- 94.** Ouriemchi W, Chraïbi A: évaluation de la prise en charge de la maladie de Cushing au service d'Endocrinologie-CHU Ibn Sina (a propos de 42 cas)/these de medecine 2006 .
- 95.** Maiter D : Le syndrome de Cushing : un défi pour le médecin généraliste / *Louvain Med.* 2001. 120 : 15-21
- 96.** Flack MR, Oldfield EH, Cutler Jr GB, Zweig MH, Malley JD, Chrousos GP, Loriaux DL, and Nieman LK. Urine free cortisol in the high-dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 211-7.
- 97.** Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, and Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers : occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 817-20.

- 98.**Le fournier V, Gatta B, Martinie M, Vasdev A,Tabarin A, Bessou P et al. One transient neurological complication (sixth nerve palsy) in 166 consecutive inferior petrosal sinus samplings for the etiological diagnosis of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3401-2.
- 99.**Lefournier V, Martinie M, Vasdev A, Bessou P, Passagia JG, Labat-Moleur F. Accuracy of bilateral inferior petrosal or cavernous sinuses sampling in predicting the lateralization of Cushing's disease pituitary microadenoma: influence of catheter position and anatomy of venous drainage. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:196-203.
- 100.** S. Belkacem , M. Semrouni Prévalence du diabète sucré et l'hypertension artérielle dans la maladie de Cushing (à propos de 100 cas) Service d'endocrinologie /Algérie/ <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2013.07.752>
- 101.**A. Oulahiane, G. Belmejdoub : Les aspects métaboliques du syndrome de Cushing :Service d'endocrinologie- diabétologie hopital militaire d'instruction Mohammed V,Rabat, Maroc(P 213-SFD-2012).
- 102.**N. Sebaitre, A. Chraïbi : Le diabète au cours de la maladie de Cushing :Service d'endocrinologie ; diabétologie Ibn Sina, Rabat, Maroc.(P156-SFD-2012).
- 103.**TABARIN A : Diagnostic du syndrome de Cushing/Médecine Thérapeutique Endocrinologie et Reproduction.Vol.1 N°1,55-74,Mai-Juin 1999,Diagnostic
- 104.**GSPONER J TRIBOLET N DERUAZ J.P: Diagnosis,treatment and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses.Retrospective analysis of 313 patients Midicine 1999,78(4) :236-269.
- 105.** Sonino N, Fava GA, Fallo F, Raffi AR, Boscaro M.Major depression associated with Cushing's disease [abstract].Endocrine Society Meeting, 77th Annual, 1995; p:2, p:168.
- 106.** Patronas N, Bulakbasi N, Stratakis CA, Lafferty A, Oldfi eldEH, Doppman J, et al. Spoiled gradient recalled acquisition in the steady state technique is

superior to conventional postcontrast spin echo technique for magnetic resonance imaging detection of adrenocorticotropin- secreting pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1565-9.

107. Krakoff J, Koch CA, Calis KA, Alexander RH, Nieman LK.:Use of a parenteral propylene glycol- containing etomidate pre paration for the long- term management of ectopic Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4104-8.

108.Perrin G Martin D Beckers A : Maladie de Cushing et adénome corticotrope :Résultats de la microchirurgie.Neurochirurgie 2002,48(2-3) :234-265.

109. Sun Y, Sun Q, Fan C, Shen J, Zhao W, Guo Y, et al. Diagnosis and therapy for Cushing's disease with negative dynamic MRI fi nding: a single- centre experience. Clin Endocrinol(Oxf) 2012;76:868-76.

110. Hofmann BM, Hlavac M, Kreutzer J, Grabenbauer G, Fahlbusch R. Surgical treatment of recurrent Cushing's disease. Neurosurgery 2006;58:1108-18.

111.F. Castinetti , M. Muller , P. Kamenicky , P. Giraud :Effets du kétoconazole dans la maladie de Cushing : une étude rétrospective multicentrique française sur 136 patients(Doi : 10.1016/j.ando.2013.07.127)

112. N. Ainceur , D. Meskine :Maladie de Cushing et complications Thromboemboliques :service d'endocrinologie bologhine Ibn Ziri, Alger (P453-SFE-2014).

113.F. Illouz, S. Dubois-Ginouves : Utilisation de la cabergoline dans la maladie de Cushing non contrôlée .Ann. Endocrinol., 2006 ; 67, 4 : 353-356 (Angers).

114. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A :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. 2009;94(1):223-30.

- 115.** Petit JH, Biller BMK, Yock TI, Swearingen B, Coen JJ, Chapman P, et al. Proton stereotactic radiotherapy for persistent adrenocorticotropin-producing adenomas. *J. Clin.Endocrinol. Metab.* 2008;93(2):393-9.
- 116.** Colin P, Delemer B, Nakib I, Caron J, Bazin A, Bernard MH, et al. [Unsuccessful surgery of Cushing's disease. Role and efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy]. *Neurochirurgie.* 2002;48(2-3 Pt 2):285-93.
- 117.** Höybye C, Grenbäck E, Rähn T, Degerblad M, Thorén M, Hulting AL:Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow-up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2001;49(2):284-291; discussion 291-292.
- 118.** Castinetti F, Nagai M, Morange I, Dufour H, Caron P, Chanson P, et al. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*2009;94(9):3400-7.
- 119.** I. Ben Nacef*, M. Chihaoui : Place de la surrénalectomie bilatérale dans le traitement de la maladie de Cushing/Service d'endocrinologie, hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie(P093-SFE-2012)
- 120.** <http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article191//>.
- 121.** CHAPUIS Y. : la surrénalectomie bilatérale dans le traitement de la maladie de Cushing/ *Rev Franc.Endocrinol.Clin*,1998,39,3(mai-juin) :269-275
- 122.** Hlavac M, Martinez R, Buchfelder M, Müller OA, Fahlbusch R. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years. *J Neurosurg* 2008;108:9-18.
- 123.** Testa RM, Albiger N, Occhi G, Sanguin F, Scanarini M, Berlucchi S, et al. The usefulness of combined biochemical tests in the diagnosis of Cushing's disease with negative pituitary magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol* 2007;156:241-8.

- 124.** Starke RM, Reames DL, Chen CJ, Laws ER, Jane JA Jr:Endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing disease: techniques,outcomes, and predictors of remission. *Neurosurgery* 2013;72:240-7; discussion 247.
- 125.** Kelly DF. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a review of success rates, remission predictors, management of failed surgery, and Nelson's Syndrome. *Neurosurg Focus* 2007;23(3):E5.
- 126.** Bou Khalil R, Baudry C, Guignat L, Carrasco C, Guibourdenche J, Gaillard S, et al.Sequential hormonal changes in 21 patients with recurrent Cushing's disease after successful pituitary surgery. *Eur. J. Endocrinol.*2011;165:729-37.
- 127.** San-Galli F, Visot A, Lasjaunias P et al. Pituitary magnetic resonance imaging findings do not influence surgical outcome in adrenocorticotropin-secreting microadenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006 ;69(7):3371-6.
- 128.** Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*1995;80(11):3114-20.
- 129.** Pouratian N, Prevedello DM, Jagannathan J, Lopes MB, Vance ML, Laws ER Jr.Outcomes and management of patients with Cushing's disease without pathological confirmation of tumor resection after transsphenoidal surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*2007;92(9):3383-8.
- 130.** L. Nduwayo , A. Laoufia :Grossesse survenue chez deux patientes ayant une maladie de Cushing insuffisamment contrôlée Centre hospitalier Geneviève de Gaulle-Anthonioz, Saint-Dizier, France (P2-497-SFE-2013-Paris) <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2013.07.647>
- 131.**Tabarin A, Bardet S, Hamoir E et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus.*Ann Endocrinol (Paris)* 2008;69:487-500.

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, honneur et les mobiles 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'imposera 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.*

*Déclaration de Genève,
1948*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

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

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية؛
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه؛
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضه في الأول؛
- وأن لا أفشي الأسرار المعمودة 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 الصحية بصريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد؛
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسم بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

مرض كوشينغ: أي تكفل؟ "نتائج و عوامل تنبؤية" أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : أميمة اعليقة

المزودة في: 02 ماي 1991 بالقنيطرة
طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مرض كوشينغ-ورم نخامي-جراحة نخامية-فشل-معاودة-عوامل تنبؤية.
تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد : عبد المجيد الشرايبي

أستاذ في علم الغدد و أمراض الأيض

السيدة: هند العراقي

أستاذة في علم الغدد و أمراض الأيض

السيدة: نادية الشرايبي

أستاذة في علم التشريح الدقيق

السيد: ياسر أرخا

أستاذ في جراحة الدماغ

السيدة: مريم فكري

أستاذة في علم الأشعة