



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2021

Thèse N° 167

Le syndrome de Cushing : Expérience du service d'Endocrinologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 15/10/2021

PAR

Mlle. **Fatima Zahra EL JAAFARI**

Née le 03 Octobre 1994 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Syndrome de Cushing endogène - Épidémiologie - Présentation clinique
Explorations biologiques et radiologiques - Analyse anatomopathologique
Traitement - Évolution et suivi

JURY

Mme. **G. EL MGHARI TABIB**

Professeur d'Endocrinologie et Maladies métaboliques

PRESIDENT

Mme. **N. EL ANSARI**

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

RAPPORTEUR

M. **S. MOUDOUNI**

Professeur d'Urologie

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ
عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي ۗ إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي
مِنَ الْمُسْلِمِينَ



صدق الله العظيم

سورة الاحقاف، الآية 15

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّا أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)

Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité. Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillofaciale	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HOCAR Ouafa	Dermatologie

AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAKMICH MohamedAmine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie

BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhou r	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillofaciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique

EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie-clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

	Thoracique		
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgiemaxillo faciale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio vasculaire	EL-QADIRY Raby	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique

AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgieréparatrice etplastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie- virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie

DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie- pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio- organique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie- mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRÊTÉE LE 01/02/2021



DEDICACES





Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse ...



Le Tout Puissant, de m'avoir donné la santé, le courage et la force nécessaire de mener à bout ce travail. Qui m'a inspiré et m'a guidé dans le bon chemin. Je Lui dois ce que je suis devenue.

J'implore Dieu afin qu'il me guide sur le droit chemin tout en m'accordant son aide, du recours et de l'assistance.

Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.

Aux meilleurs parents du monde,

À ceux qui m'ont donné la vie, à ceux qui m'ont toujours tout donné sans jamais rien compter, Les mots se font pauvres et impuissants pour vous exprimer ce que je ressens en écrivant ces quelques lignes. Ce travail est le fruit de vos efforts, des longues années de sacrifices auxquels vous avez consentis, Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices que vous avez enduré pour mon bien être, Je ne trouverais jamais assez de mots pour vous exprimer toute ma gratitude et mon affection.

Puisse Allah Le Tout Puissant vous préserve du mal, vous comble de santé, de bonheur et vous accorde une longue et heureuse vie.

وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْهُمَا
كَمَا رَبَّيْنِي فِي صَغِيرًا
سورة الاحزاب 24

À MON TRÈS CHER PÈRE ABDELLAH EL JAAFARI,

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude, ma reconnaissance, mon respect, mon amour éternel, et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire et le meilleur de tous les pères. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Tu as été et tu seras toujours pour moi un exemple par tes qualités humaines, et ta persévérance. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et tes hautes valeurs.

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit, te protège de tout mal, et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin.

Je t'aime PAPA...

À MA TRÈS CHÈRE MÈRE MAIMOUNA ESSKALE,

Tu représentes pour moi la source inépuisable de tendresse de patience, de sacrifice et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, amour, gratitude et reconnaissance pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Ta force et ton courage étaient et seront toujours ma plus grande inspiration. Sans toi je ne saurais arriver où je suis. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, bonheur et longue vie pour que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Je t'aime MAMAN...

A MA DEFUNTE GRAND-MÈRE RKIA ESSKALE,

Aucune parole ne peut être dite à ta juste valeur pour exprimer mon amour.

Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers toi. Tu as été une mère d'une grande tendresse, une confidente, et une conseillère. Tes prières et tes sacrifices m'ont toujours comblé. En ce jour j'espère réaliser, chère grand-mère, et douce créature un de tes rêves.

Puisse Dieu tout puissant te procurer Alfirmaws Alaâla et puisse Dieu me donner la force pour te rendre un minimum de ce que je te dois.

Je t'aime très chère Grand-mère...

A MES CHERS FRÈRES ET SŒURS, MOHAMED, AHMED, LATIFA ET MARIA,

Je suis très heureuse de pouvoir vous présenter par ce travail le témoignage de mon profond amour. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Aucune dédicace ne peut exprimer la gratitude et la profondeur des sentiments fraternels d'amour et d'attachement que j'éprouve à votre égard. Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu de vous protéger, et de vous préserver de grandes réussites dans votre vie personnelle et professionnelle.

A MES NEVEUX JAD ET ANIR,

Que ce travail soit le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Je vous aime très fort. Puisse dieu vous procurer bonheur, prospérité, et grand succès.

A MES GRANDS-PARENTS. A TOUTE LA FAMILLE EL JAAFARI ET ESSKALE, ONCLES ET TANTES, COUSINS ET COUSINES PATERNELS ET MATERNELS,

Que cette thèse soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Vous trouverez dans ce travail, l'expression de mon amour, en vous souhaitant beaucoup de bonheur.

**A MES TRÈS CHÈRES AMIES, SOUKAINA, SOUHAILA, YASMINE,
KOUKIE, WIDAD, SAFAE,**

A tout ce qu'on a passé ensemble, aux sentiments d'amours qui nous unissent. Merci pour les heures de fous rires, de joie, de folie. Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. Merci d'avoir été là à tous les instants. En témoignage de l'amitié qui nous a unies et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail. Que Dieu nous apporte bonheur et succès.

**À MES AMIES ET COLLÈGUES DE LA FMPM YOSRA EL HILALI,
KAOUTAR EL KASSIMI, SAFIA ECHRIF, LAMIA EL FEHMI, NASSIMA
KADRI, HANNA EL QANNA, WISSAL EL QANNA,**

A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

**AUX COMBATTANTS DE LA 1^{ère} PROMOTION DES INTERNES
D'AGADIR, ET AUX COMBATTANTS DE LA 18^{ème} PROMOTION DES
INTERNES DE MARRAKECH**

A TOUS LES AMIAGIENS ET AMIMIENS

Je ne peux trouver les mots corrects et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, des sœurs et des amis sur lesquels je peux compter. Vous êtes ma deuxième famille, qui ne cesse de grandir et dont je suis fière d'y appartenir. Merci chers amis pour ce joli parcours que nous avons réalisé ensemble, vous étiez ma famille aux moments où je ne pouvais pas être avec mes proches. Je vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de réussite.

**A DR RUDY, DR LUDWINE, DR DOUALI, DR EL GHARROUDI, DR
ISMAL, RESIDENTS AU SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE DU CHU DE
MARRAKECH**

Je vous remercie infiniment pour votre soutien, vos conseils judicieux et votre aide précieuse que vous m'avez réservé à chaque moment que j'en avais besoin, pour mener à bien cette thèse.

Merci infiniment.

**A DR RAFI, DR ROLLY, A TOUS LES RESIDENTS, ET A TOUT LE
PERSONNEL AU SEIN DU SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE DU CHU DE
MARRAKECH**

*Merci à vous tous pour le soutien et l'aide que vous m'avez apporté. Veuillez
accepter mes plus respectueuses salutations.*

***A tous ceux qui nous ont aidé, de près ou de loin, à l'élaboration de ce
travail.***

A tous mes enseignants tout au long de mes études

A tous les médecins dignes de ce nom

A tous ceux qui m'aiment et que j'aime

A tous ceux à qui ma réussite tient à cœur

***A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis
involontairement de citer***

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur

*Que cette thèse, qui vous est dédiée, soit le gâge de mes profonds sentiments de
respect, de remerciements et l'expression de mes sincères souhaits de bonheur.*



REMERCIEMENTS



À MON MAITRE ET PRESIDENT DE THÈSE :

PROFESSEUR GHIZLANE EL MGHARI TABIB

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant aimablement de présider notre jury. Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué et serviable, et d'une femme dont la présence rassure. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

À MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :

PROFESSEUR NAWAL EL ANSARI

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqués et nous servent d'exemple. Je vous remercie vivement d'avoir dirigé ce travail sans ne jamais épargner aucun effort pour me guider dans le chemin sinueux de la recherche. Je serais toujours reconnaissante pour votre simplicité et votre patience. Veuillez accepter, cher maitre, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

À MON MAITRE ET JUGE DE THÈSE :

PROFESSEUR SAID MOHAMMED MOUDOUNI

C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. De votre enseignement brillant et précieux, nous gardons les meilleurs souvenirs. Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de la profession. Qu'il soit permis de présenter à travers ce travail, le témoignage de mon grand respect et de ma profonde considération.



LISTE DES ILLUSTRATIONS



Liste des figures

Figure 1: Axe corticotrope.

Figure 2: [19] Différences entre l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) chez les patients normaux et ceux atteints de syndrome de Cushing. A : axe HHS normal. B : ACTH-dépendant (maladie de Cushing). C: ACTH-indépendant. D: Syndrome de Cushing d'origine ectopique.

Figure 3: [23] Pathogénèse des maladies osseuses en cas d'hypercorticisme. BMD : densité minérale osseuse ; CD : maladie de Cushing ; FSH : hormone folliculo-stimulante ; GH : hormone de croissance ; IGF-1 : facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 ; LH : hormone lutéinisante ; OPG : ostéoprotégérine ; PTH : hormone parathyroïdienne ; RANKL : activateur du récepteur du facteur nucléaire-kappa B-ligand.

Figure 4: [28] Les principaux sites d'action des glucocorticoïdes chez l'homme, en mettant en évidence certaines conséquences d'excès de glucocorticoïdes. CNS : système nerveux central; FSH : hormone folliculo-stimulante ; GH : hormone de croissance; GI tract : tractus gastro-intestinal; LH : hormone lutéinisante ; TSH : hormone stimulant la thyroïde.

Figure 5: Répartition des femmes et des hommes parmi les patients présentant un hypercorticisme

Figure 6: Répartition des patients selon la tranche d'âge.

Figure 7: Les manifestations cliniques du syndrome de Cushing chez les patients de notre série.

Figure 8: Erythrose faciale, obésité facio-tronculaire, bosse de bison, acanthosis nigricans, vergetures pourpres au niveau de la racine du membre supérieur droit, chez un patient présentant un syndrome de Cushing

Figure 9: Gynécomastie bilatérale, obésité et vergetures abdominales pourpres, et un micropénis chez un patient présentant le syndrome de Cushing.

Figure 10: Taux d'ACTH chez les patients de notre série.

Figure 11: IRM hypophysaire en SE T1 en coupe sagittale : macroadénome corticotrope de 11.4*7mm, exerçant en bas un scaloping sur le plancher sellaire, et responsable d'un bombement du diaphragme sellaire, avec refoulement de la tige pituitaire, et compression de la post-hypophyse.

Figure 12: IRM hypophysaire en coupe coronale: microadénome corticotrope latéralisé à gauche de 3.3*2.4mm.

Figure 13: Pourcentage de microadénome et macroadénome hypophysaire dans les cas de maladie de Cushing

Figure 14 : Coupe axiale d'une TDM abdominale, avec injection du produit de contraste montrant une lésion nodulaire au niveau du bras interne de la surrénale gauche, mesurant 9*12.5 mm et dont la densité spontanée est de 2 Unités de Hounsfield (UH) (-10 UH) évoquant un adénome.

Figure 15: Coupe axiale (a) et coronale (b) d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne, avec injection du produit de contraste montrant une masse surrénalienne gauche (corticosurréalome) de 129*150*150 mm.

Figure 16: Coupe axiale d'une TDM abdominale avec injection du produit de contraste montrant une hyperplasie de la surrénale droite avec une densité spontanée <10UH.

Figure 17: Répartition des patients selon les résultats de la TDM surrénalienne.

Figure 18: Champs visuel de l'œil droit montrant l'aspect d'une atteinte opto-chiasmatique.

Figure 19: Répartition des patients selon l'étiologie

Figure 20: Répartition des patients ayant bénéficié d'une chirurgie trans-sphénoïdale, selon les résultats anatomopathologiques et immunohistochimiques

Figure 21: Répartition des patients opérés d'un syndrome de Cushing d'origine surrénalienne en fonction des résultats anatomopathologiques.

Figure 22: IRM hypophysaire à 7 mois d'une adénomectomie trans-sphénoïdale, rapportant une absence de résidu tumoral décelable avec thrombose totale de la CI

Figure 23:TDM abdominale à 1 an d'une surrénalectomie gauche, résection du rein, splénectomie et résection de la queue du pancréas, rapportant une absence de résidu tumoral

Figure 24: Faciès typique d'un syndrome de Cushing : Erythrose faciale, obésité facio-tronculaire, visage bouffi, et comblement des creux sus-claviculaires.

Figure 25: Vergetures pourpres chez deux patientes atteintes de la maladie de Cushing.

Figure 26: Acanthosis nigricans du cou et bosse de bison chez une patiente atteinte de la maladie de Cushing.

Figure 27 : Folliculite du dos et mycose axillaire deux patients atteints de maladie de Cushing.

Figure 28: [69] Arbre décisionnel. Algorithme de diagnostic positif du syndrome de Cushing. CLU : cortisol libre urinaire ; CRH : corticotropin-releasing hormone

Figure 29: [12] Etiologies du syndrome de Cushing endogène

Figure 30: IRM cérébrale, Coupe coronale en T1 + gadolinium : Micro-adénome hypophysaire droit

Figure 31: [2] Coupe axiale d'une TDM thoracique avec injection du produitde contraste chez une femme de 55 ans atteinte d'un syndrome de Cushing dépendant ACTH-dépendant et d'une

sécrétion ectopique d'ACTH résultant d'un cancer du poumon à petites cellules : nodule pulmonaire spiculé du lobe supérieur gauche (flèche) qui s'est avéré pathologiquement être un carcinome à petites cellules.

Figure 32: [12] Syndrome de Cushing paranéoplasique; sécrétion tumorale ectopique d'ACTH par une tumeur endocrine différenciée (A), peu différenciée (B) ou occulte (C). ACTH : adrenocorticotrop hormone ; CSPI : cathétérisme des sinus pétreux inférieurs.

Figure 33: [132] Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine. A. Une heure : fixation physiologique (rate, foie, reins, vessie, glande thyroïde, vésicule biliaire, côlon). Absence de fixation de l'aire hypophysaire. Discrète captation du traceur en regard de la base pulmonaire droite. B. Quatre heures : aspect identique des fixations physiologiques du radiotracteur. C. Vingt-quatre heures : hyperfixation modérée en regard de D11–D12–L4. D. TEMP/TDM : nodule pulmonaire mesurant 20*15 mm

Figure 34: [2] A: TDM surrénalienne coupe axiale avec injection du PDC, montrant un nodule ovoïde (flèche) apparaissant dans la glande surrénale gauche qui s'est avéré être un adénome surrénalien B : IRM surrénalienne coupe axiale pondérée en T1, montrant une grande masse surrénalienne droite hétérogène (flèche) avec des zones centrales représentant une nécrose hémorragique intra tumorale (corticosurréalome).

Figure 35: [162,163] A: Scintigraphie au noriodocholestérol: forte fixation du traceur par la tumeur pararénale, en faveur d'un adénome surrénalien. B: Scintigraphie au noriodocholestérol couplée au scanner : fixation localisée à la masse surrénalienne inférieure gauche, en faveur d'une tumeur corticosurrénalienne

Figure 36: [29] Outils du diagnostic étiologique du syndrome de Cushing: adrenocorticotroph hormone (ACTH)-dépendance, ACTH plasmatique plus ou moins test au corticotropin-releasing hormone (CRH). IRM: imagerie par résonance magnétique ; TEP-FDG : tomographie par émission de positrons au fluorodésoxyglucose

Figure 37: Chirurgie par voie trans-sphénoïdale: A. Voie sous-labiale sous microscope opératoire .B. Voie endoscopique endonasale

Figure 38: [28] L'adénomectomie et son effet sur le axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. (A) Avant le traitement (B) Après l'élimination de l'adénome.

Figure 39: Chirurgie par voie d'abord intra-cranienne

Figure 40: [179] Sites d'action des inhibiteurs de la stéroïdogénèse.

Figure 41: [179] Traitements de la maladie de Cushing ; ciblant l'hypophyse, ciblant les surrénales, ciblant les récepteurs des glucocorticoïdes

Figure 42: [231] Surrénalectomie coelioscopique.

Liste des tableaux

Tableau 1: Tableau récapitulatif du suivi des patients de notre série.

Tableau 2: Comparaison entre la prévalence des étiologies du syndrome de Cushing dans différentes études et dans notre série.

Tableau 3: Comparaison entre le sexe et l'âge moyen présents dans le syndrome de Cushing dans différentes études et dans notre série.

Tableau 4: Comparaison de la prévalence des manifestations cliniques du syndrome de Cushing entre la littérature et notre série.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

MC	:	Maladie de Cushing
ACTH	:	Adrenocorticotrophic hormone
ADH	:	Hormone antidiurétique
CLU	:	Cortisol libre urinaire
CRH	:	Corticotropin-releasing hormone
CBG	:	Cortisol binding globulin
CRF	:	Corticotropin-releasing factor
Axe HHS	:	Axe hypothamo-hypophyso-surrénalien
ODM	:	Densité minérale / Densitométrie osseuse
DXM	:	Déxaméthasone
AC	:	Anticorps
HTA	:	Hypertension artérielle
AVCI	:	Accident vasculaire cérébrale ischémique
IEC	:	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IRM	:	Imagerie par resonance magnétique
TDM	:	Tomodensitométrie
UH	:	Unité Hounsfield
PDC	:	Produit de contraste
HDL	:	High density lipoprotein
LDL	:	Low density lipoprotein
FSH	:	Follicular-stimulating hormone
LH	:	Hormone lutéinisante
LH-RH	:	Luteinizing hormone releasing hormone
GHRH	:	GH-releasing hormone
GH	:	Growth hormone
IGF1	:	Insuline growth factor type 1
GnRH	:	Gonadotropin releasing hormone
TRH	:	Thyrotropin releasing hormone

T3	:	Triiodothyronine
T4	:	Thyroxine
TSH	:	Thyréostimuline hormone
MSH	:	Mélanostimuline hormone
dDAVP	:	Desmopressine
POMC	:	Pro-opiomélanocortine
VIP	:	Peptide vasoactif intestinal
HCG	:	Gonadotrophine chorionique humaine
Facteur VIII	:	Facteur anti hémophilique A
HC	:	Hydrocortisone
5-HIAA	:	Acide 5-hydroxyindol-acétique
CBSPI	:	Cathétérisme bilatérale des sinus pétreux inférieurs
EB3D	:	Echographie de gradient 3D
SRS	:	Récepteurs à la somatostatine
PET	:	Tomographie par émission de positron
FDG	:	Fluorodésoxyglucose
CCS	:	Cancer cortico-surrénalien
HAS	:	Haute autorité de santé
PNDS	:	Protocoles nationaux de diagnostic et de soins
OP'DDD	:	Orthopara'-dichloro-diphényl-dichloréthane
GGT	:	Gamma glutamyl transférase
GR	:	Glucocorticoidereceptor
PNN	:	Polynucléaires neutrophiles
VCI	:	Veine cave inférieure
ADO	:	Anti diabétiques oraux
HGI	:	Hypoglycemie insulinique
CPCP	:	Carcinome à petites cellules du poumon



PLAN



INTRODUCTION	01
RAPPEL PHYSIOLOGIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE	04
I. Rappel physiologique	05
II. Rappel physiopathologique	06
MATERIELS ET METHODES D'ETUDE	14
I. Période et type d'étude	15
II. Les critères d'inclusion	15
III. Les critères d'exclusion	15
IV. Méthodologie	15
V. Analyse descriptive	15
VI. Considération éthique	16
RESULTATS	17
I. Epidémiologie	18
1. Sexe	18
2. Âge	18
II. Profil clinique	19
1. Circonstance de découverte	19
2. Tableau clinique	19
III. Profil paraclinique	23
1. Explorations paracliniques de confirmation	23
2. Explorations paracliniques de localisation	24
3. Explorations paracliniques de retentissement	30
IV. Diagnostic étiologique du syndrome de Cushing	31
V. Traitement	32
1. Maladie de Cushing	32
2. Syndrome de Cushing d'origine surrénalienne	32
3. Syndrome de Cushing ectopique	33

4. Syndrome de Cushing sans cause décelable	33
VI. Analyse histologique	34
1. Dans les adénomes hypophysaires	34
2. Dans les causes d'origine surrénaliennes	34
3. Dans le syndrome de Cushing sans cause identifiée :	35
VII. Suivi et évolution	35
1. Maladie de Cushing	35
2. Syndrome de Cushing d'origine surrénalienne	37
3. Syndrome de Cushing ectopique	37
4. Syndrome de Cushing sans cause décelable	38
DISCUSSION	39
I. Epidémiologie	40
II. Circonstances de découverte	43
III. Diagnostic	44
IV. Manifestations cliniques	45
V. Diagnostic biologique	56
VI. Diagnostic étiologique	65
VII. Diagnostic différentiel	86
VIII. Traitement et évolution	88
IX. Limites de l'étude	114
X. Recommandations	114
CONCLUSION	115
RESUMES	118
ANNEXE	125
BIBLIOGRAPHIE	129



INTRODUCTION



Les pathologies endocriniennes représentent une préoccupation majeure pour la santé mondiale, elles affectent enfants et adultes, tout en représentant un coût énorme lié aux soins primaires, aux soins hospitaliers et aux traitements. Non traitées, elles entraînent l'invalidité, la perte de productivité et la mort prématurée.

Le présent travail se focalisera sur le syndrome de Cushing ou hypercorticisme comme objet d'étude.

Pour ce fait, rappelons que le syndrome de Cushing endogène traduit l'ensemble des manifestations cliniques dues à l'exposition chronique à un excès endogène de glucocorticoïdes, qui peuvent correspondre à plusieurs types d'anomalies de l'hypophyse ou de la surrénale, ou être la conséquence d'une sécrétion de l'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH) d'origine extra-hypophysaire dans le cadre des syndromes paranéoplasiques [1].

Le syndrome de Cushing peut s'associer à de nombreuses comorbidités, telles que l'hypertension artérielle, le diabète, les pathologies cardiovasculaires, les infections et autres ; ainsi que des complications graves telles qu'une surmortalité élevée, d'où l'intérêt d'un diagnostic et d'une prise en charge précoce pour limiter sa progression, et diminuer la morbidité et le taux de mortalité [3].

L'attitude thérapeutique devant un syndrome de Cushing varie en fonction de l'étiologie. Le traitement est essentiellement chirurgical, par résection chirurgicale de la tumeur ou tissu anormal. Si la chirurgie n'est pas possible ou s'il y a une maladie récurrente ou métastatique, un traitement médical (ou une surrénalectomie bilatérale) s'impose, pour normaliser les taux de cortisol [3].

Le suivi à court ou à long terme est jugé indispensable, afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement et d'éviter les complications et les récives qui s'en suivent.

Le travail, qui fait l'objet de cette thèse, est une étude rétrospective et descriptive qui a porté sur les cas de syndrome de Cushing observés au service d'Endocrinologie et Maladies

Le syndrome de Cushing :

Expérience du service d'Endocrinologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

Métaboliques du CHU Mohamed VI de MARRAKECH, durant la période s'étalant entre Janvier 2014 et Octobre 2020.

L'objectif de ce travail est:

- D'analyser les caractéristiques cliniques et paracliniques du syndrome de Cushing.
- D'identifier les particularités relatives au Cushing ACTH dépendant et ACTH indépendant.

Au terme de cette étude, le profil épidémiologique, clinique, biologique, radiologique, étiologique et le suivi du syndrome de Cushing au service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques du CHU Mohammed VI de MARRAKECH cité lors des années mentionnées sera décrit. Aussi, une analyse des différents paramètres en comparaison avec les données de la littérature à l'échelle nationale et internationale sera établie.



*RAPPEL PHYSIOLOGIQUE
ET PHYSIOPATHOLOGIQUE*



I. Rappel physiologique :

L'axe corticotrope est constitué des neurones hypothalamiques à corticolibérine (CRH), des cellules corticotropes de l'antéhypophyse, et de la corticosurrénale.

Il joue un rôle important dans le maintien du métabolisme intermédiaire au cours du cycle circadien et dans les réactions de défense en réponse au stress.

La sécrétion de la CRH est pulsatile soumise à un rythme circadien, stimulant la sécrétion et la synthèse de l'ACTH par stimulation directe de l'expression du gène de la pro-opio-mélanocortine (POMC).

Le cortisol est le produit final de la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par le cortex surrénalien en réponse à l'action de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). [23]

La corticosurrénale sécrète 3 types d'hormones stéroïdes à partir du cholestérol :

Les glucocorticoïdes (zone fasciculée) : cortisol.

Les minéralocorticoïdes (zone glomérule) : aldostérone.

Les androgènes (zone réticulée) : déhydroépiandrostérone (DHA), SDHA.

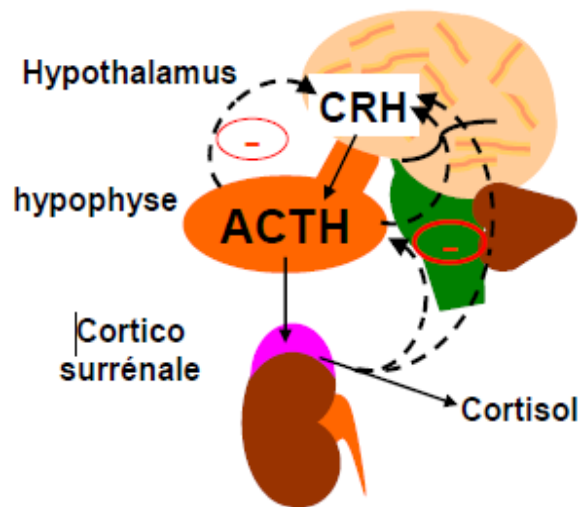


Figure 1: Axe corticotrope.

II. Rappel physiopathologique :

Le syndrome de Cushing est subdivisé en deux grandes entités:

- Le syndrome de Cushing ACTH-dépendant : où les surrénales sont stimulées par une sécrétion excessive et inappropriée d'ACTH. Les deux sources de cet excès d'ACTH sont un adénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH et une sécrétion ectopique (non hypophysaire) d'ACTH, généralement due à une tumeur neuroendocrine. Les adénomes hypophysaires sont de loin la cause la plus fréquente du syndrome de Cushing ACTH-dépendant et sont appelés maladie de Cushing [24,25].
- Le syndrome de Cushing ACTH-indépendant : l'anomalie est primitivement surrénalienne, les glandes surrénales produisent du cortisol de manière autonome sans stimulation par l'ACTH, et l'hypercorticisme par rétrocontrôle négatif, supprime la sécrétion de CRH et d'ACTH. Ceci est le plus souvent dû à un adénome corticosurrénalien bénin, mais peut-être dû aussi à un carcinome corticosurrénalien ou à d'autres formes plus rares de maladie surrénalienne bilatérale comme l'hyperplasie macronodulaire bilatérale qui correspond à des lésions bilatérales volumineuses et bénignes associées à un cortex

internodulaire non atrophique, ou micronodulaire qui est caractérisée par la présence de nodules corticaux, de couleur brune, associés à une atrophie du cortex surrénalien internodulaire [26,29,70].

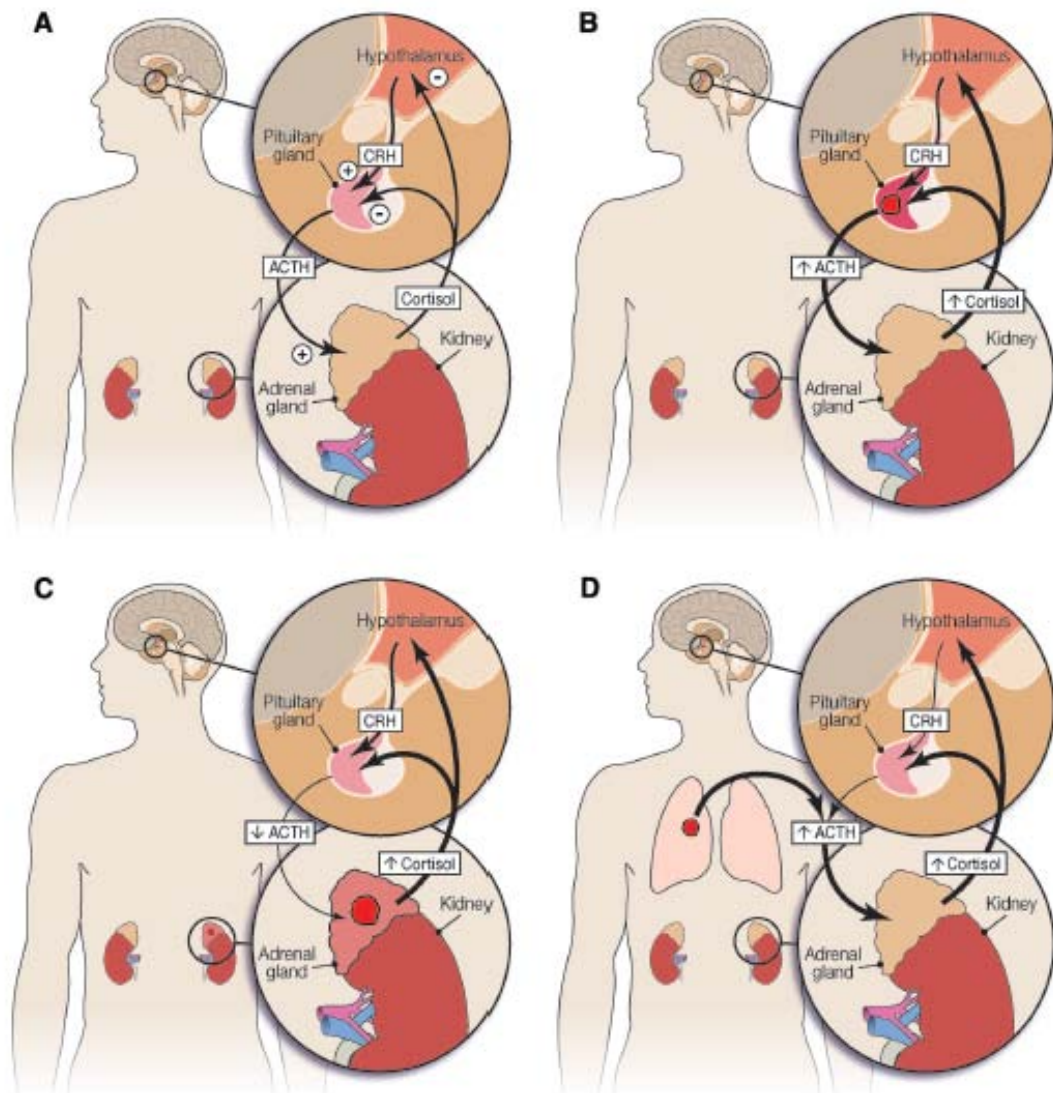


Figure 2: [19] Différences entre l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) chez les patients normaux et ceux atteints de syndrome de Cushing. A : axe HHS normal. B : ACTH-dépendant (maladie de Cushing). C : ACTH-indépendant. D : syndrome de Cushing d'origine ectopique.

1. L'excès d'hormones corticotropes :

Il est responsable dans la maladie de Cushing de l'apparition d'une mélanodermie qui est due à une augmentation de la sécrétion de l'hormone mélanotrope (MSH) ainsi qu'à l'action mélanodermisante propre de l'ACTH. C'est un élément qui est souvent présent dans le cadre du syndrome de Cushing ectopique qui est lié à une sécrétion mélanocorticotrope ectopique [10,46].

2. L'hypercortisolisme :

Les conséquences d'un excès en cortisol est visible sur les divers métabolismes.

➤ **Le métabolisme glucidique, protidique, et lipidique:**

Le cortisol augmente la glycémie par son action sur le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides, pouvant induire un diabète chez les sujets prédisposés. Au niveau hépatique, il stimule le dépôt de glycogène en augmentant la néoglycogénèse avec une insulino-résistance périphérique [37].

Le cortisol a également un pouvoir sur d'autres hormones, y compris les catécholamines et le glucagon induisant une résistance à l'insuline et une élévation de la glycémie [38].

Il favorise aussi le catabolisme protidique, induisant une mobilisation des acides aminés à partir des muscles, des ganglions, du thymus, des os et de la peau, ce qui se traduit cliniquement par l'apparition de vergetures, l'amincissement de la peau, l'ostéoporose et l'amyotrophie [39].

Dans le tissu adipeux, la lipolyse est activée, ce qui induit la libération d'acides gras libres dans la circulation. Une augmentation du cholestérol total circulant et des triglycérides est donc observée, mais le taux de cholestérol HDL chute [40].

Le cortisol stimule la différenciation adipocytaire en favorisant l'adipogenèse, induisant un excès du tissu adipeux qui s'accompagne d'une redistribution au profit de la face, de la

nuque et des creux sus-claviculaires, du tronc et de l'abdomen, réalisant la classique obésité facio-tronculaire [41].

➤ **Peau, muscle et tissu conjonctif :**

En plus d'induire une résistance à l'insuline dans les tissus musculaires, le cortisol provoque également des changements cataboliques dans les muscles, la peau et le tissu conjonctif. Dans la peau et le tissu conjonctif, il inhibe la division cellulaire épidermique et la synthèse de l'ADN et réduit la synthèse et la production du collagène. [36]

Dans le muscle, il provoque l'amyotrophie, qui semble être spécifique pour les fibres musculaires de type II (phasiques) [28].

➤ **Os et métabolisme phospho-calcique :**

Le cortisol inhibe la fonction des ostéoblastes en stimulant la résorption osseuse et en inhibant l'ostéogénèse, ce qui explique l'ostéopénie et l'ostéoporose qui touchent particulièrement le squelette axial [32].

L'hypercortisolisme s'est également avéré capable de ralentir le pic de masse osseuse normale chez les patients en croissance, contribuant à une augmentation des fractures ostéoporotiques, même à long terme, après la rémission chez les jeunes « guéris » du syndrome de Cushing [30].

Il active aussi l'élimination urinaire de l'eau et augmente le seuil de sensibilité à l'ADH (hormone antidiurétique), qui se traduisent par une tendance polyuro polydypsique retrouvée au cours du syndrome de Cushing.

L'hypercortisolisme favorise la rétention du sodium et l'élimination du potassium, et diminue l'absorption digestive du calcium en s'opposant à l'action de la vitamine D et en augmentant la calciurie. [28]

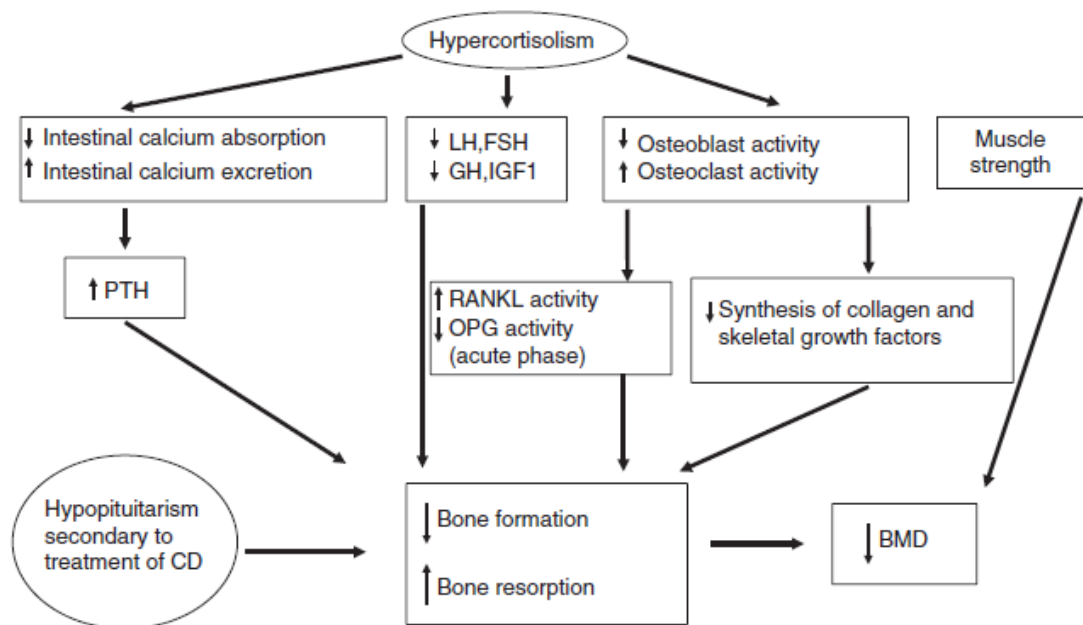


Figure 3 : [23] Pathogenèse des maladies osseuses en cas d'hypercortisolisme. BMD : densité minérale osseuse ; CD : maladie de Cushing ; FSH : hormone folliculo-stimulante ; GH : hormone de croissance ; IGF-1 : facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 ; LH : hormone lutéinisante ; OPG : ostéoprotégérine ; PTH : hormone parathyroïdienne ; RANKL : activateur du récepteur du facteur nucléaire-kappa B-ligand.

➤ **Equilibre hydroélectrolytique et contrôle de la pression artérielle :**

Le cortisol augmente la pression artérielle par divers mécanismes impliquant des actions sur les reins et le système vasculaire.

Au niveau des muscles lisses, il augmente la sensibilité aux agents vasopresseurs tels que les catécholamines et l'angiotensine II tout en réduisant la dilatation endothéliale [33].

La synthèse de l'angiotensinogène est augmentée par le cortisol [34].

Dans le rein, le cortisol peut agir sur le néphron distal et provoquer une rétention de sodium et une perte de potassium. Par ailleurs dans le néphron, il augmente le taux de filtration glomérulaire, le transport du sodium épithélial tubulaire proximal, le transport et l'évacuation de l'eau [35].

➤ **Système immunitaire et action anti-inflammatoire :**

Les glucocorticoïdes ont une action inhibitrice sur le système immunitaire et le processus inflammatoire. Une involution du tissu lymphoïde et la lymphopénie avec une susceptibilité accrue à l'infection se produisent dans la phase active du syndrome de Cushing [23].

La synthèse des immunoglobulines et des cytokines est inhibée. Les glucocorticoïdes bloquent l'action du facteur de transcription nuclear factor kappa B (NFkB) dans les lymphocytes et l'apoptose des lymphocytes est favorisée. Concernant les polynucléaires, les glucocorticoïdes inhibent la différenciation des monocytes en macrophâges, ainsi que leur activité cytotoxique et de phagocytose. Ils réduisent la réaction inflammatoire locale en empêchant l'action de l'histamine et des activateurs du plasminogène. Par ailleurs, les glucocorticoïdes stimulent l'érythropoïèse et la thrombopoïèse. Toutes ces actions rendent les patients atteints de syndrome de Cushing particulièrement sensibles aux infections, notamment aux infections opportunistes.[29]

➤ **Sur le système nerveux central et l'humeur :**

Les troubles psychiatriques sont retrouvés dans environ 50 % des cas d'hypercorticisme : irritabilité, dépression, états d'agitation, plus rarement états délirants. La mémoire et les fonctions cognitives peuvent aussi être affectées. Une atrophie cérébrale réversible est observée. Les insomnies sont très fréquentes et l'organisation du sommeil altérée. [29]

L'hippocampe, l'amygdale et le cortex cérébral, des structures importantes impliquées dans la fonction cognitive et émotionnelle, sont très riches en récepteurs de glucocorticoïdes. Ce sont donc des régions particulièrement vulnérables aux excès de cortisol. La pathogenèse de la perte de volume cérébral induite par des taux élevés de glucocorticoïdes est probablement due à de multiples facteurs, notamment la mort cellulaire induite par les glucocorticoïdes, l'interférence avec les processus de transmission et de métabolisme neuronaux, et une diminution de la teneur en eau du cerveau [31].

L'altération de la qualité de vie qui caractérise le syndrome de Cushing peut persister même après guérison de la maladie.

Dans l'œil, les glucocorticoïdes augmentent la synthèse de l'humeur aqueuse et la pression intraoculaire [29].

➤ **Effets endocriniens:**

Un excès de glucocorticoïdes entraîne un arrêt de la croissance chez l'enfant. La réponse de la growth hormone (GH) à la GH-releasing hormone (GHRH), à l'arginine et à l'hypoglycémie est inhibée [45]. La synthèse d'insulin-like growth factor(IGF) 1 est diminuée. Les glucocorticoïdes diminuent le fonctionnement thyroïdien, probablement par une action centrale sur la TRH, ainsi que par une diminution de l'activité de la désiodase, qui assure la conversion de T4 en T3 [29].

Ils ont aussi une action centrale inhibitrice sur la pulsativité de la gonadotrophin releasing hormone (GnRH) et la sécrétion de la FSH et de la LH. Le cortisol inhibe aussi directement le fonctionnement des cellules de Leydig. La synthèse des stéroïdes sexuels (estradiol et testostérone) et la fonction gonadotrope sont donc diminuées [29].

Ces effets expliquent l'hypothyroïdie centrale et l'hypogonadisme hypogonadotrope observés chez les patients atteints de syndrome de Cushing. Chez la femme, on note des irrégularités menstruelles, un hirsutisme, et dans les deux sexes une diminution de la libido et de la fertilité.

➤ ***Au niveau du tube digestif :***

Le tractus digestif est moins touché, généralement en raison d'une hyperacidité avec une pepsine élevée, l'ulcère gastrique est encouru.

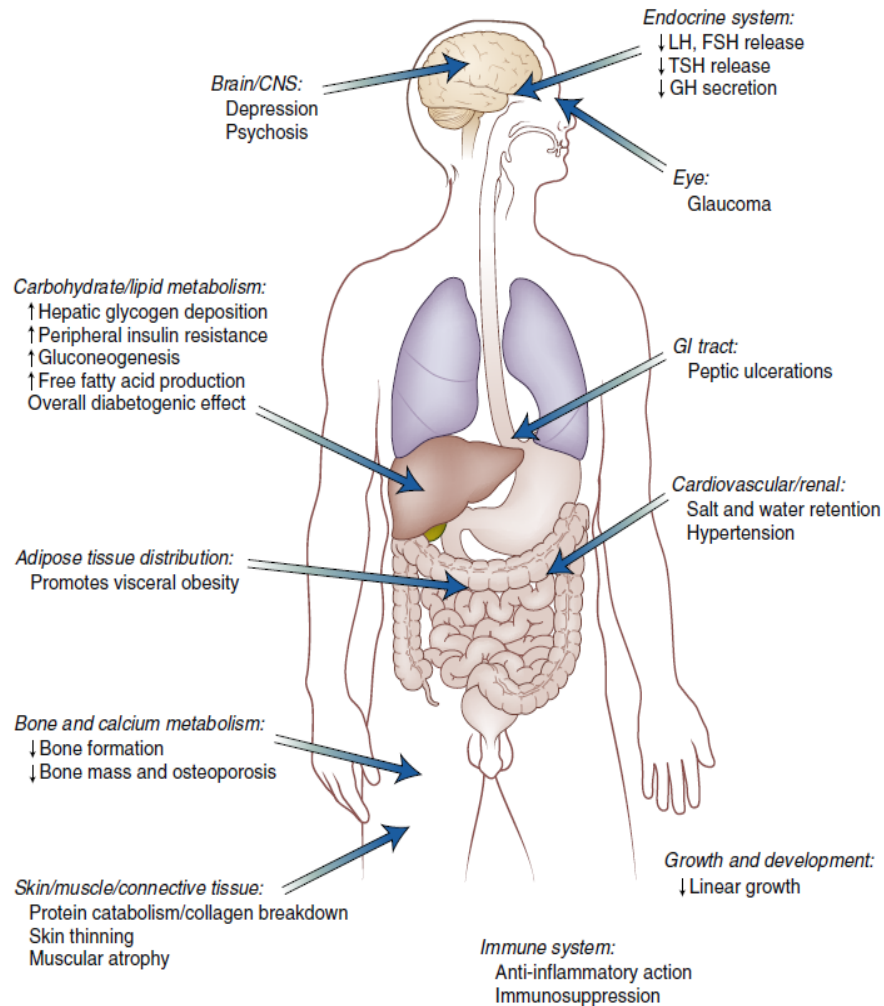


Figure 4: [28] Les principaux sites d'action des glucocorticoïdes chez l'homme, en mettant en évidence certaines conséquences d'excès de glucocorticoïdes. CNS : système nerveux central; FSH : hormone folliculo-stimulante ; GH : hormone de croissance; GI tract : tractus gastro-intestinal; LH : hormone lutéinisante ; TSH : hormone stimulant la thyroïde.



MATÉRIELS ET MÉTHODES



I. Période et type d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive portant sur tous les malades présentant un syndrome de Cushing, hospitalisés au sein du service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques du CHU Mohamed VI de Marrakech sur une période de 6 ans allant de Janvier 2014 jusqu'à Octobre 2020 soit un total de 34 patients.

II. Les critères d'inclusion :

Nous avons retenu les patients hospitalisés dans le service pour lesquels le syndrome de Cushing a été confirmé sur des critères cliniques et biologiques et chez qui l'étiologie a été identifiée ou non.

III. Les critères d'exclusion :

Nous avons exclu les patients ayant un syndrome de Cushing exogène.

IV. Méthodologie :

- L'exploitation a été réalisée à partir des dossiers archivés des patients suivis au service.
- Des appels téléphoniques ont été effectués pour le besoin d'information de suivi dans certains cas.

V. Analyse descriptive :

Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives des patients ont été analysées rétrospectivement à partir des dossiers médicaux et sur la base d'une fiche d'exploitation préalablement établie (fiche en annexe).

Nos données ont été saisies à l'aide du logiciel Microsoft Office Word 2010. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2016 Les résultats sont exprimés en pourcentage et en moyenne.

Les données exploitées sont les suivantes :

- Cliniques
- Biologiques : de confirmation, de localisation, et de retentissement
- Morphologiques : radiologiques et anatomopathologiques
- Evolution et suivi

Le syndrome de Cushing ou hypercorticisme a été classé selon la valeur de l'ACTH :

- Une cause ACTH indépendante surrénalienne.
- Une cause ACTH dépendante :
 - Hypophysaire ou maladie de Cushing
 - Ectopique ou paranéoplasique

VI. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthique relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.



RESULTATS



I. Epidémiologie :

1. Sexe :

Notre série comporte 34 patients porteurs d'un hypercorticisme, nous avons noté une large prédominance féminine (fig 5), avec un sex-ratio de 4/10.

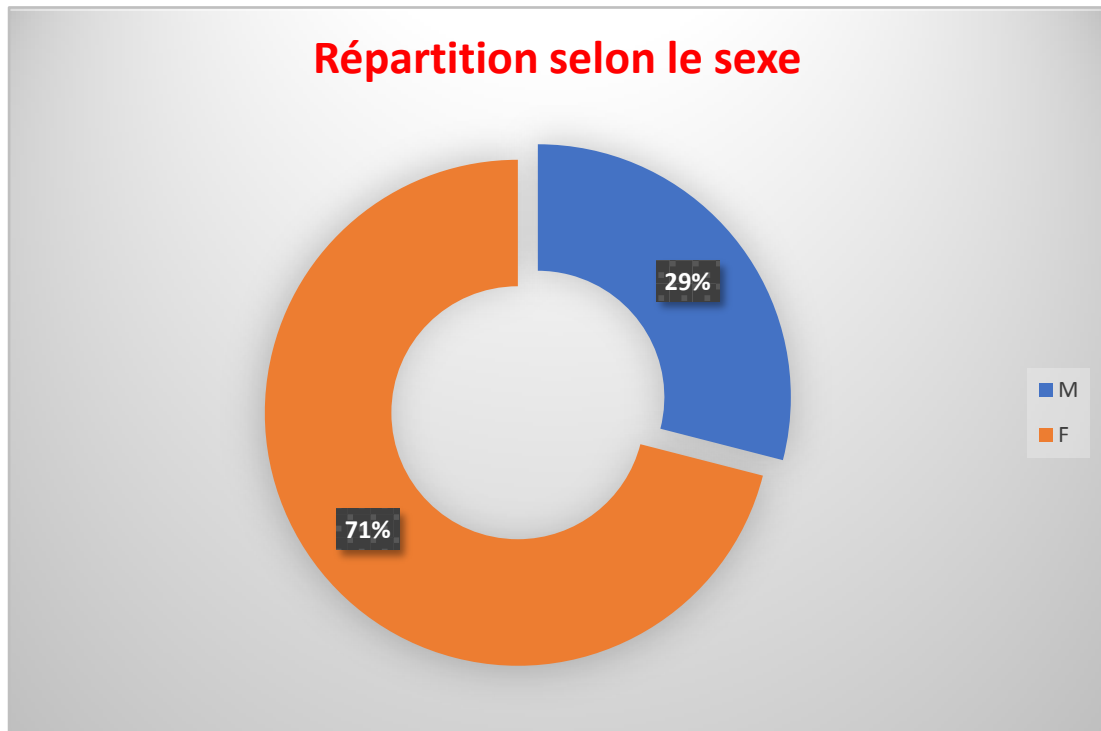


Figure 5 : Répartition des femmes et des hommes parmi les patients présentant un hypercorticisme.

2. Âge:

L'âge moyen des patients de notre série est de 29.2 ans, avec des extrêmes allant de 16 à 69 ans.

La tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 20 et 40 ans (fig6).

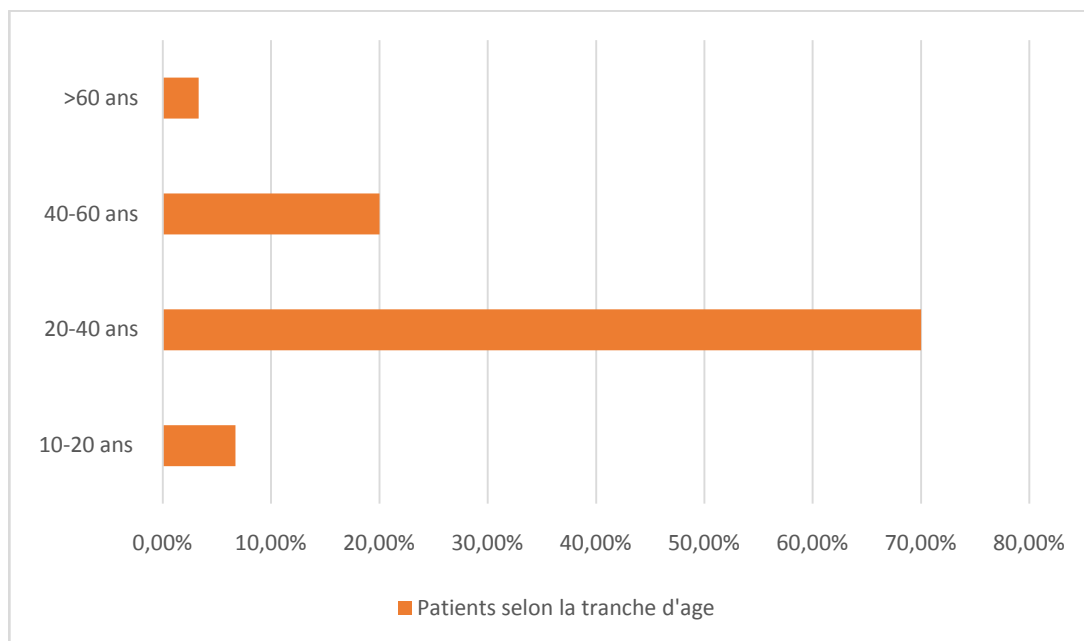


Figure 6: Répartition des patients selon la tranche d'âge.

II. Profil clinique :

1. Circonstances de découverte :

Le principal signe révélateur chez les patients de notre série est la prise pondérale.

Parmi les 34 patients, 18 ont consulté pour une prise pondérale récente (soit 53%), alors qu'un hirsutisme important était révélateur d'un syndrome de Cushing dans 11 cas (soit 32%), l'aménorrhée secondaire a été retrouvée chez 10 patientes (soit 29%), et les céphalées chez 12 patients (soit 35%).

2. Tableau Clinique:

2.1. Signes cliniques d'hypercorticisme :

Ils ont été retrouvés chez 24 des patients de notre série, soit une prévalence de 71%

✓ *L'obésité facio-tronculaire :*

La distribution facio-tronculaire des graisses a été identifiée chez 19 de nos patients (soit 59%).

✓ *Les manifestations cutanées :*

- L'érythrose faciale : est retrouvée chez 12 patients (soit 35%).
- Les vergetures pourpres : ont été notés chez 21 patients de notre série, siégeant surtout au niveau du tronc et des cuisses, (soit 62%).
- L'acanthosis nigricans : 5 cas ont été notés, soit 15%.
- La mélanodermie : est retrouvée chez 3 patients (surtout au niveau des membres), soit 9%
- Les ecchymoses : 1 patient sur 34 a présenté des ecchymoses au niveau des mains et des avant-bras, survenus après un microtraumatisme, soit 3% des cas
- L'amyotrophie des racines des membres : prédominant au niveau proximal, retrouvée chez 1 patient (soit 3%)

✓ *Les manifestations cardio-vasculaires :*

- L'hypertension artérielle : 8 patients sur 34 ont présenté une HTA (soit 23%).
- Aucun cas de thrombose veineuse n'a été noté.

✓ *Les manifestations osseuses :*

Les douleurs osseuses : sont retrouvées chez 3 patients (soit 9%).

✓ *Les manifestations gonadiques:*

- L'aménorrhée a été rapportée dans 10 cas, soit une prévalence de 29.5%, et une oligo spanioménorrhée dans 5 cas, soit une prévalence de 15%.
- Un micropénis a été retrouvé chez 2 patients soit 6%.
- Une gynécomastie bilatérale chez un seul patient, soit 3%.
- Une baisse de la libido avec dysfonction érectile a été retrouvée chez un seul patient, soit 3%.

✓ *Les infections cutanées :*

Elles ont été notées chez 8 patients, soit 23.5% des patients, à type de mycoses au niveau des grands plis, de pustules et de folliculite.

2.2. Les signes d'hyperandrogénie :

- 11 patients sur 34 ont rapporté un hirsutisme siégeant surtout au niveau du visage (32%), ainsi qu'une acné retrouvée chez 13 patients (38%).
- Aucun cas d'hypertrophie clitoridienne n'a été noté.

2.3. Le syndrome tumoral ou syndrome endocrânien :

Composé de céphalées et de troubles visuels, est présent chez 12 patients (35%).

2.4. Autres manifestations cliniques :

- ✓ Un diabète déséquilibré retrouvé chez 9 patients, soit 26%.
- ✓ 2 cas de troubles de l'humeur ont été notés, soit 6%.
- ✓ Aucun cas de lithiase rénale n'a été rapporté.

Le syndrome de Cushing :

Expérience du service d'Endocrinologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

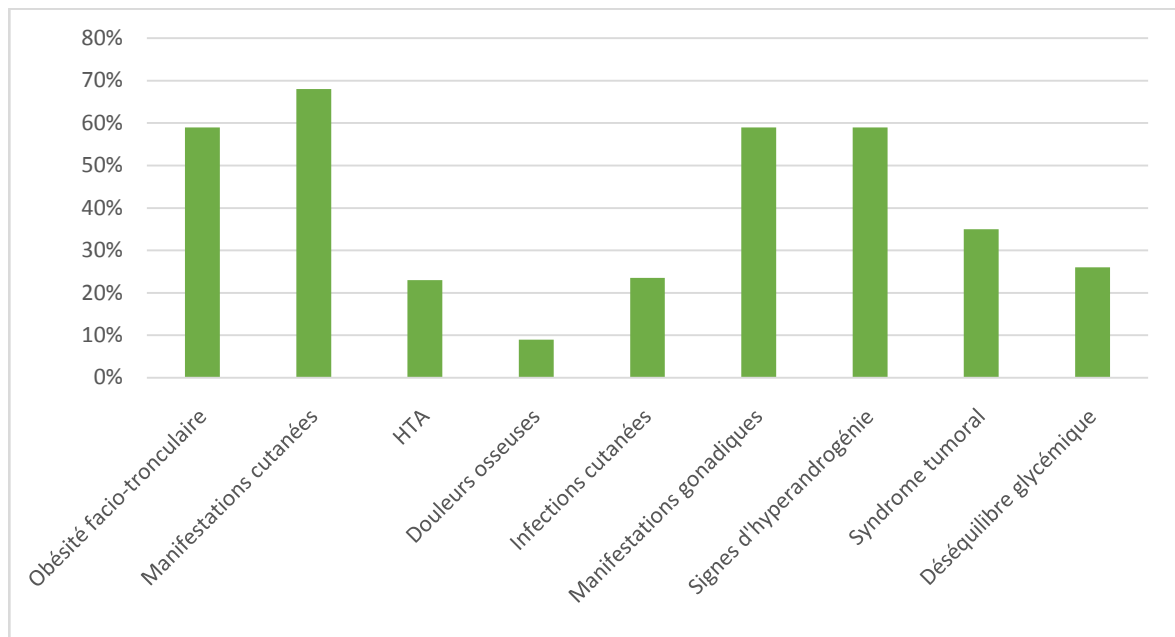


Figure 7 : Les manifestations cliniques du syndrome de Cushing chez les patients de notre série.



Figure 8 : Erythrose faciale, obésité facio-tronculaire, bosse de bison, acanthosis nigricans, et vergetures pourpres au niveau de la racine du membre supérieur droit, chez un patient présentant un syndrome de Cushing.



Figure 9 : Gynécomastie bilatérale, obésité et vergetures abdominales pourpres, et un micropénis chez un patient présentant le syndrome de Cushing.

III. Profil paraclinique :

Il comporte les explorations paracliniques de confirmation, de localisation, ainsi que celles du retentissement.

1. Explorations paracliniques de confirmation :

1.1. Freinage minute à la Dexaméthasone :

Consiste en l'administration par voie orale d'1mg de dexaméthasone entre 23 h 00 et minuit, et le cortisol plasmatique est mesuré le lendemain matin entre 08h00 et 09h00. Le seuil de cortisolémie après freinage est de 1,8 µg/dl chez un sujet normal.

Il a été réalisé en première intention chez 22 patients de notre série, et s'est révélé négatif avec une moyenne de 14.2 µg/dl.

1.2. Cortisol libre urinaire de 24h (CLU de 24h) :

Il s'agit d'une collecte des urines de 24h, validée par une créatininurie, avec dosage du cortisol non conjugué urinaire. Il est positif, s'il est supérieur à 3 ou 4 fois la limite supérieure de la normale. Il venait en seconde intention, et a été réalisé chez 25 patients de notre série, avec une valeur moyenne à 4.7 fois la normale.

1.3. Cortisolémie de minuit :

Le prélèvement du cortisol de minuit, a été réalisé chez 2 patients, revenant à 9 et 17 μ g/dl, soit une valeur supérieure à 7,5 μ g/dl, témoin d'une perturbation du cycle du cortisol.

2. Explorations paracliniques de localisation :

2.1. Dosage de l'ACTH :

Effectué chez 21 patients, revenant élevé chez 13 patients avec une valeur moyenne de 112.6 pg/ml, normal dans 6 cas, et diminué chez 2 patients.

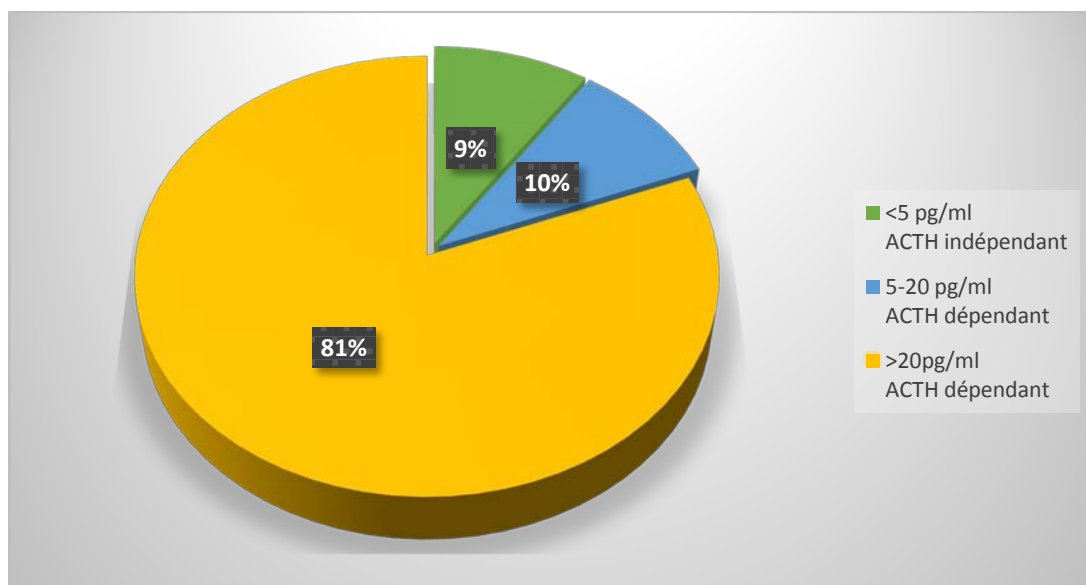


Figure 10 : Taux d'ACTH chez les patients de notre série.

2.2. Le test de freinage fort à la dexaméthasone :

Le syndrome de Cushing :

Expérience du service d'Endocrinologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

Il consiste en l'administration de 2mg de dexaméthasone strictement toutes les 6 heures, ou 8 mg per os en une seule prise à minuit ou encore de 4 à 7 mg en intraveineux et le cortisol plasmatique ou le CLU est mesuré à 48 heures après la prise de la dexaméthasone.

Il a été réalisé dans un but de distinguer une maladie de Cushing d'une sécrétion ectopique d'ACTH dans trois cas de notre série, en faveur d'une maladie de Cushing dans les 3 cas avec des valeurs de la cortisolémie entre 4 et 52 μ g/dl.

2.3. IRM hypophysaire :

Elle a été réalisée chaque fois que l'ACTH dépendance était prouvée ou suspectée ; on retrouvait une image d'adénome hypophysaire dans 71% des cas, qui faisait en moyenne 12 mm. Un microadénome (fig12) a été retrouvé dans 65% des cas, et un macroadénome a été identifié (fig11) dans 35% des cas.



Figure 11 : IRM hypophysaire en SE T1 en coupe sagittale : macro adénome corticotrope de 11,4*7mm, exerçant en bas un scaloping sur le plancher sellaire, et responsable d'un bombement du diaphragme sellaire, avec refoulement de la tige pituitaire, et compression de la post hypophyse.

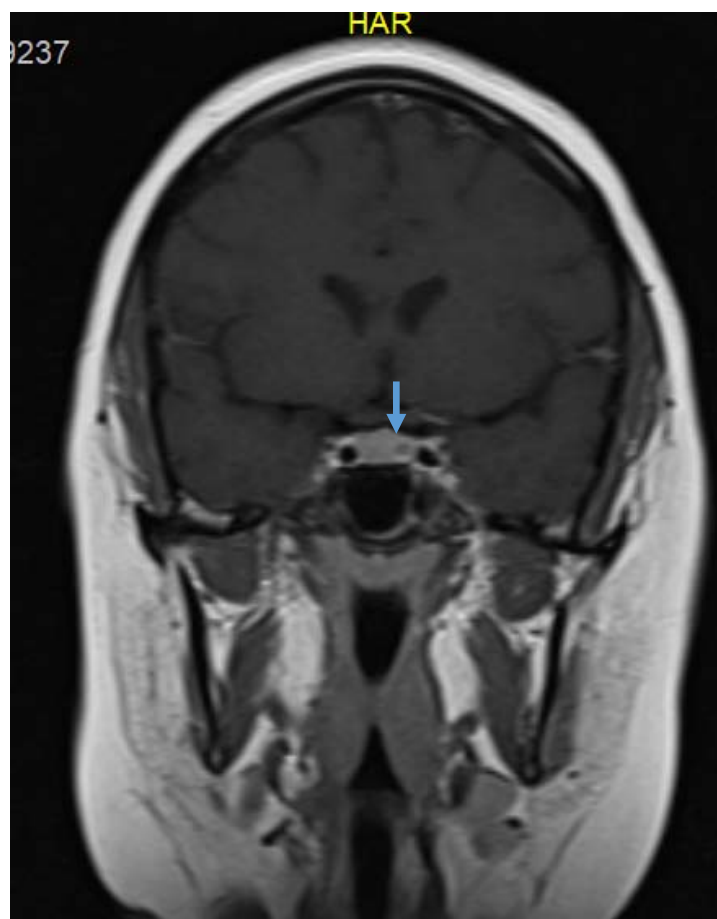


Figure 12: IRM hypophysaire en coupe coronale: microadénome corticotrope latéralisé à gauche de 3.3*2.4mm.

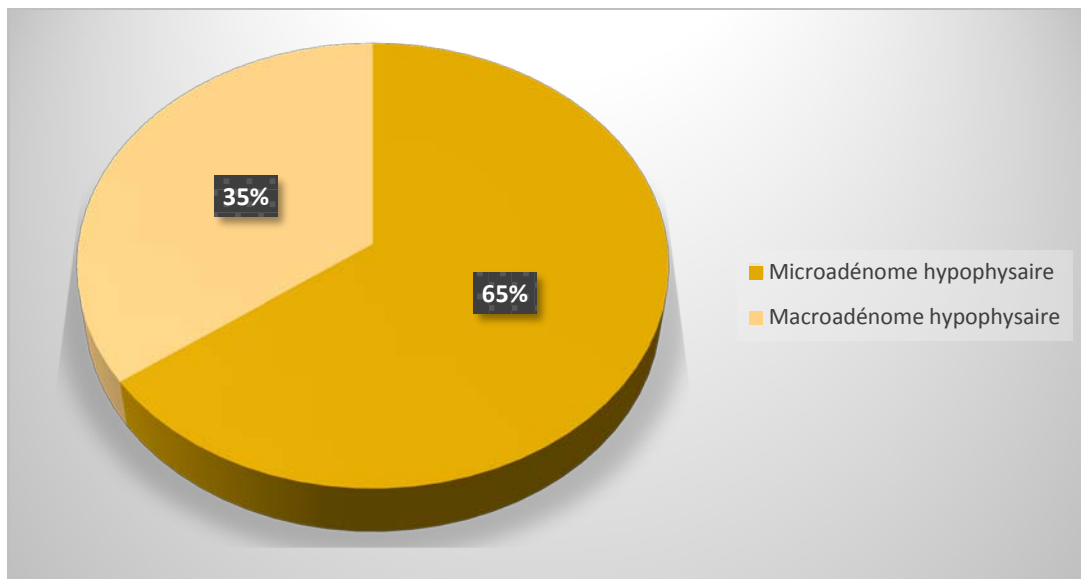


Figure 13: Pourcentage de microadénome et macroadénome hypophysaire dans les cas de maladie de Cushing.

2.4. TDM surrénalienne :

Elle a été réalisée chez 16 patients:

- Dans le syndrome de Cushing d'origine surrénalienne : 9 cas de masses surrénaliennes ont été retrouvées, dont 4 en rapport avec un corticosurréalome (fig15), et 5 avec un adénome surrénalien (fig14).
- Dans la maladie de Cushing: la TDM surrénalienne avait montré dans 1 cas une hyperplasie macronodulaire des surrénales (fig12).
- Dans le syndrome de Cushing sans cause décelable: la TDM surrénalienne avait révélé 1 cas d'hyperplasie macronodulaire des surrénales.

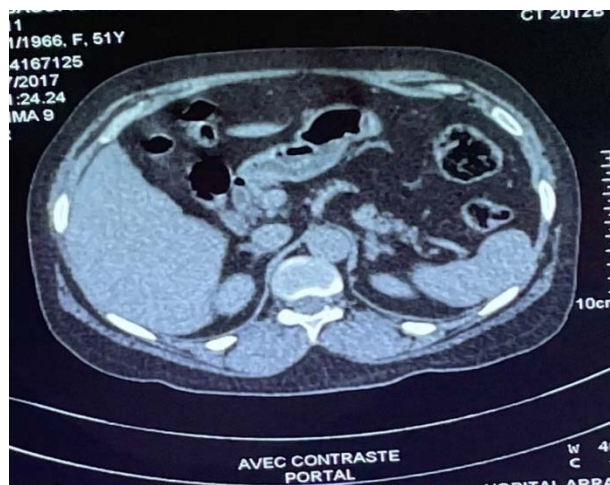


Figure 14: Coupe axiale d'une TDM abdominale, avec injection du produit de contraste montrant une lésion nodulaire au niveau du bras interne de la surrénale gauche, mesurant 9*12.5 mm et dont la densité spontanée est de 2 UH (-10 UH) évoquant un adénome.

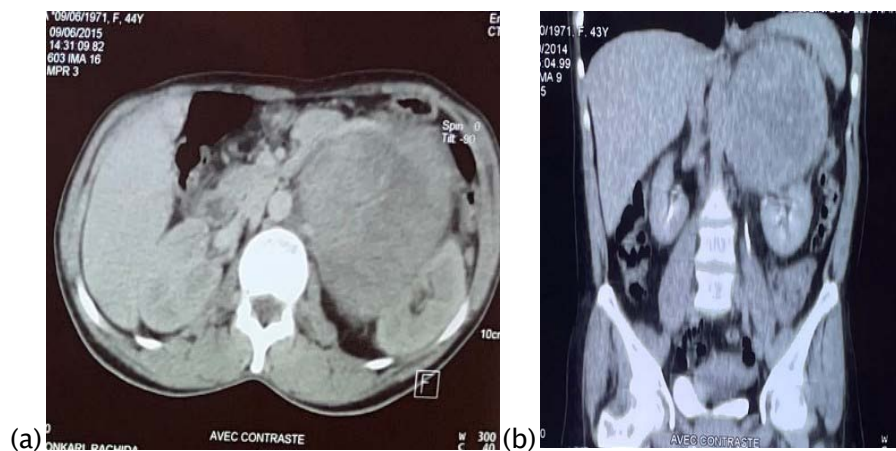


Figure 15: Coupe axiale (a) et coronale (b) d'une TDM thoraco-abdomino-pelviennne, avec injection du produit de contraste montrant une masse surrénalienne gauche (corticosurréalome) de 129*150*150 mm.

Le syndrome de Cushing :

Expérience du service d'Endocrinologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

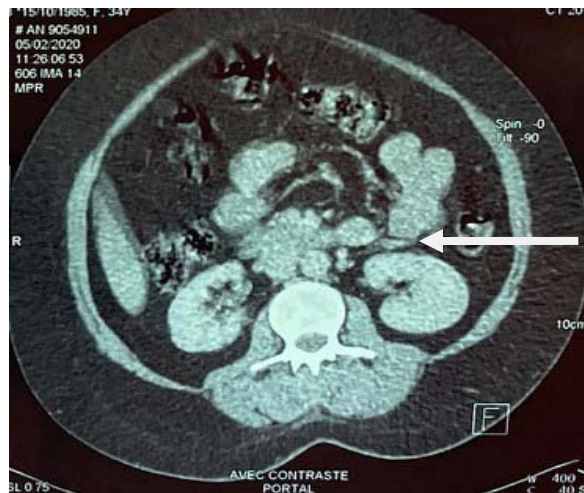


Figure 16: Coupe axiale d'une TDM abdominale avec injection du produit de contraste montrant une hyperplasie de la surrénale droite avec une densité spontanée <10UH.

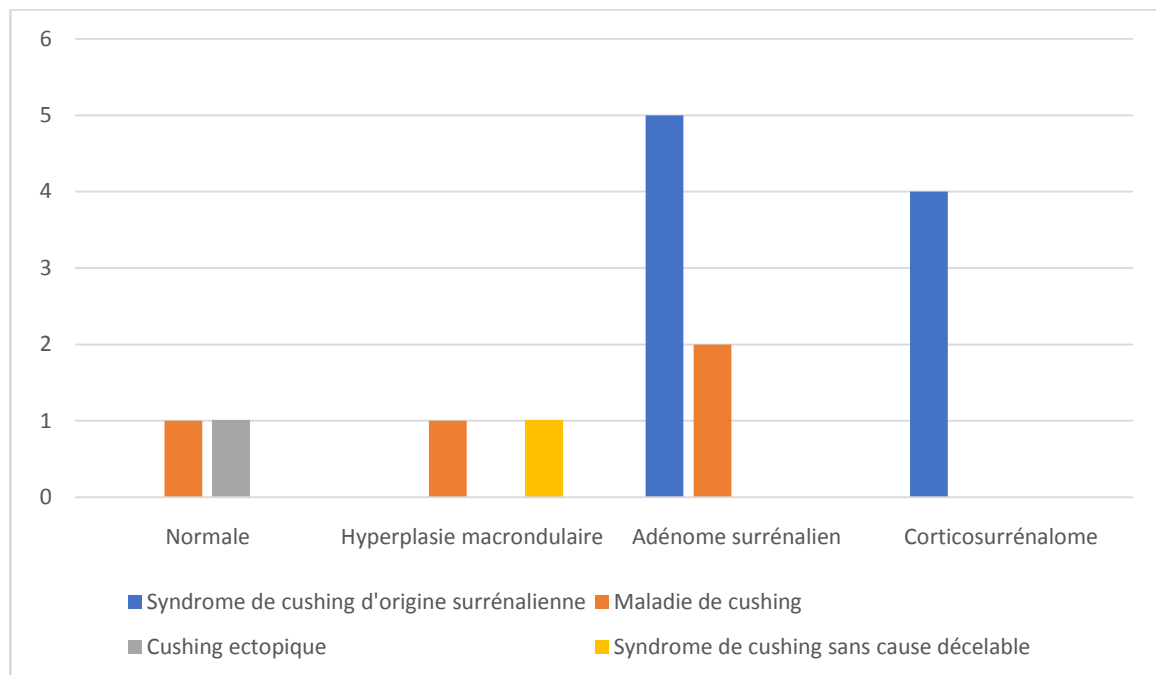


Figure 17: Répartition des patients selon les résultats de la TDM surrénalienne.

3. Explorations paracliniques de retentissement :

3.1. Explorations des axes anté-hypophysaires :

Elles ont été réalisées chez 16 patients de notre série, 7 sont revenues normales, un déficit gonadotrope a été retrouvé chez 5 patients, et une insuffisance thyroïdienne a été retrouvée chez 4 patients.

3.2. Exploration ophtalmologique :

Elle a concernée 9 patients porteurs d'une maladie de Cushing :

- Etude du champ visuel : 4 sont revenus sans anomalie et 5 pathologiques rapportant dans 2 cas un syndrome opto-chiasmatique avancé, dans un cas une légère amputation du quadrant temporal de l'œil droit et dans l'autre cas un rétrécissement centrique des isoptères.
- Examen du fond de l'œil : mettant en évidence un cas d'atteinte rétinienne.

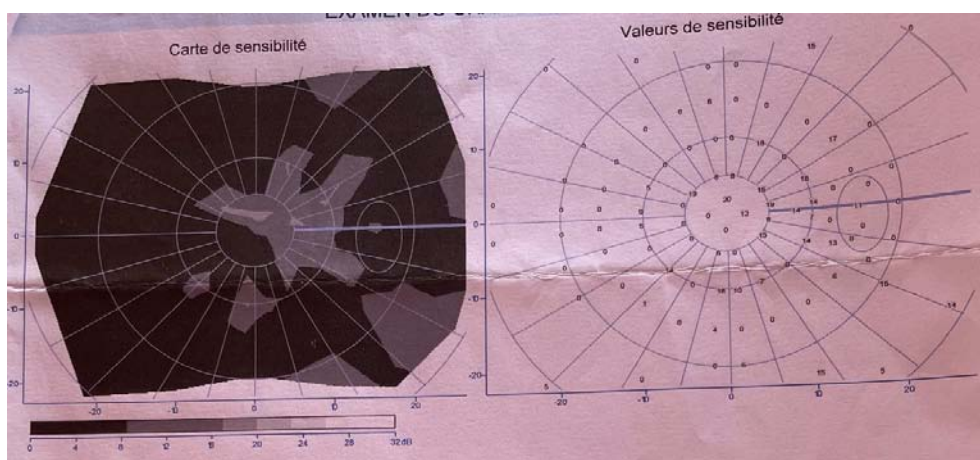


Figure 18: Champs visuel de l'œil droit montrant l'aspect d'une atteinte opto-chiasmatique.

3.3. Explorations métaboliques :

➤ **Bilan glycémique :**

Le diabète a été découvert chez 14% des patients de notre étude, alors que le pré-diabète n'a été découvert que chez 5% des patients.

➤ **Bilan lipidique :**

10 cas de dyslipidémie ont été retrouvés dans notre série.

➤ **Bilan phospho-calcique :**

12 cas de déficit en vitamine D ont été retrouvés dans notre série avec une ostéopénie à l'ostéodensitométrie chez 9 patients.

IV. Diagnostic étiologique du syndrome de Cushing:

Il a été diagnostiqué dans notre série : 18 cas de maladie de Cushing (soit 53%), 7 cas d'adénome cortisolique (soit 20%) , 4 cas de corticosurréalome (soit 12%) , 1 cas de Cushing ectopique (soit 3%) , et 4 cas chez qui l'étiologie du syndrome de Cushing n'a pas été déterminée (soit 12%).

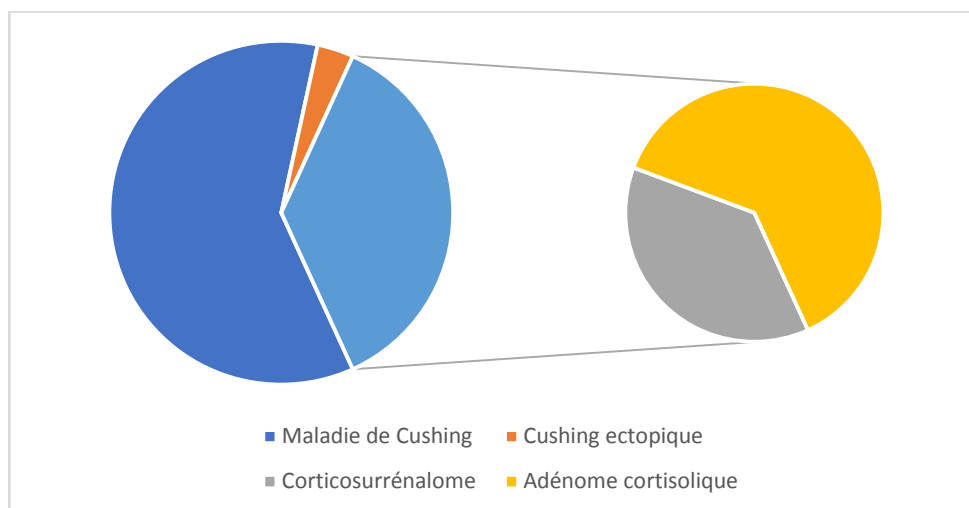


Figure 19 : Répartition des patients selon l'étiologie.

V. Traitement :

1. Maladie de Cushing :

1.1. Traitement chirurgical :

Essentiellement par chirurgie hypophysaire ou adénomectomie, par voie trans-sphénoïdale, réalisée chez 17 patients de notre série.

Une surrénalectomie bilatérale seule a été indiquée chez un seul patient.

Les suites opératoires étaient simples dans 63.2% des cas, la première complication retrouvée était le diabète insipide, dans 14.3% des cas, mais il n'était que transitoire.

1.2. Traitement médical et radiothérapie :

N'ont pas été indiqués chez nos patients.

2. Traitement du syndrome de Cushing d'origine surrénalienne :

2.1. Traitement chirurgical :

Il a consisté en une surrénalectomie unilatérale chez 6 patients, présentant dans 4 cas un adénome corticosurrénalien, dans 2 cas un corticosurréalome, et une surrénalectomie bilatérale dans un seul cas d'adénome corticosurrénalien.

Une surrénalectomie associée à une résection du rein et de la queue du pancréas, et une splénectomie ont été réalisées chez un seul patient de notre série présentant un corticosurréalome.

Les suites opératoires étaient simples.

2.2. Le traitement médical et radiothérapie :

N'ont pas été indiqués chez nos patients.

3. Syndrome de Cushing par sécrétion ectopique d'ACTH :

3.1. Traitement chirurgical :

Une surrénalectomie bilatérale a été réalisée chez le seul patient de notre série présentant le syndrome de Cushing ectopique.

3.2. Traitement médical et radiothérapie :

Une préparation par anticortisoliques à base de Kétoconazole a été faite chez 1 patient, avec une surveillance du bilan hépatique.

La radiothérapie n'a pas été indiquée chez ce patient.

4. Syndrome de Cushing sans cause décelable :

4.1. Traitement chirurgical :

Une surrénalectomie unilatérale a été indiquée dans un cas d'hypercorticisme de cause indéterminée.

Les suites opératoires étaient simples.

4.2. Traitement médical et radiothérapie :

Un traitement par le Kétoconazole a été indiqué chez les 2 patients présentant un syndrome de Cushing sans cause décelable.

La radiothérapie n'a pas été indiquée chez nos 2 patients.

VI. Analyse histologique :

1. Dans les adénomes hypophysaires :

Les études anatomopathologiques et immunohistochimiques ont été récupérées par 8 patients, et ont retrouvé 6 cas d'adénome hypophysaire corticotrope exprimant l'anticorps anti- ACTH, 2 cas d'adénome hypophysaire exprimants en plus de l'anticorps anti-ATCH, l'anticorps anti-GH et l'anticorps anti-prolactine. Un seul adénome corticotrope était agressif avec un Ki67 a 5%.

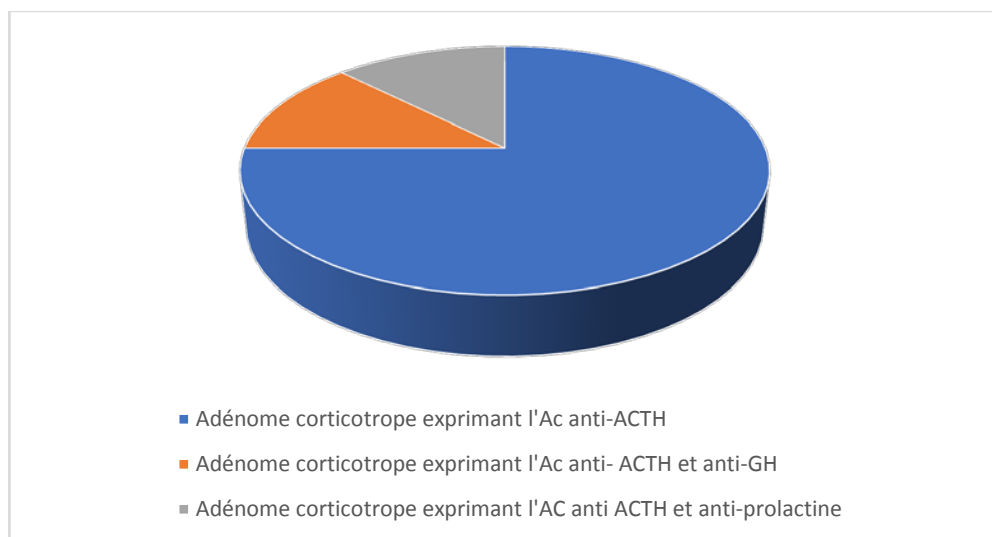


Figure 20 : Répartition des patients ayant bénéficié d'une chirurgie transphénoïdale, selon les résultats anatomopathologiques et immunohistochimiques.

2. Dans les causes d'origine surrénaliennes :

L'étude anatomopathologie chez 7 patients de notre série, a révélé 4 cas d'adénomes surrénaliens sans signes de malignité, ainsi que 3 cas de corticosurréalomes avec dans un cas un score de Weiss à 7, et un autre cas un grade 3 de Furhman et un score de Weiss à 9.

Chez le patient ayant bénéficié de la surrénalectomie bilatérale, l'étude anatomopathologique a mis en évidence une hyperplasie diffuse de la couche réticulée.

3. Dans le syndrome de Cushing sans cause identifiée :

L'examen anatomopathologique a mis en évidence un aspect morphologique en faveur d'une hyperplasie corticosurrénalienne macro nodulaire.

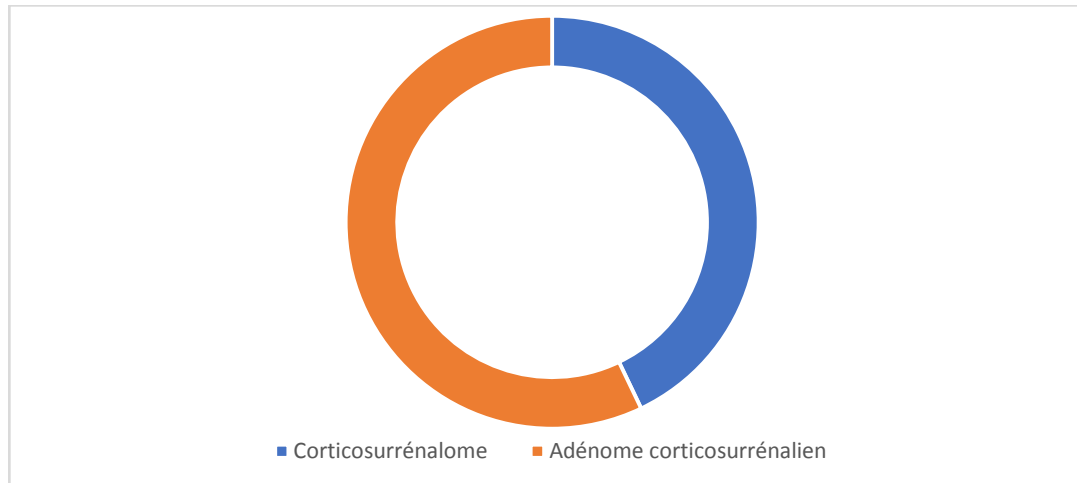


Figure 21 : Répartition des patients opérés d'un syndrome de Cushing d'origine surrénalienne en fonction des résultats anatomopathologiques.

VII. Suivi et évolution :

Sur les 34 patients de notre série, 25 patients ont bénéficié d'un suivi régulier en consultation d'Endocrinologie (soit 73.5%).

La durée de suivi de nos patients variait de 1 mois à 4 ans.

1. Maladie de Cushing :

13 Patients se sont présentés en consultation de suivi post-opératoire, qui a retrouvé :

- Un taux de réussite de 69.3% qui a été marqué :
 - Cliniquement par : une perte pondérale chez 6 patients, l'amélioration des céphalées chez 4 patients, la reprise du cycle menstruel chez 3 patientes, la diminution de l'hirsutisme chez 1 patients, la normalisation des chiffres tensionnel chez 2 patients, et une amélioration des lombalgies chez 1 patient.

Le syndrome de Cushing :

Expérience du service d'Endocrinologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

- Sur le plan paraclinique par : la baisse du CLU chez 6 patients, un freinage minute à la dexaméthasone positif chez 2 patients, et une IRM hypophysaire sans anomalie chez 2 patients.
 - Un taux d'échec de 30.7% du traitement entrepris marqué :
- Cliniquement par : une prise de poids chez 3 patients, la survenue du diabète chez 1 patient, la persistance de l'HTA chez 1 patient.
- Sur le plan paraclinique par : la persistance du CLU et de l'ACTH élevés, ainsi que de l'adénome hypophysaire à l'IRM cérébrale chez 6 patients.
- Une reprise de l'acte chirurgical hypophysaire a été décidée, avec amélioration des signes clinico-paracliniques chez 25% des patients, et échec chez 8.3%, chez qui une surrénalectomie bilatérale a été réalisée avec mise sous Hydrocortisone à vie.

Pour la maladie de Cushing traitée par surrénalectomie bilatérale, on a noté la régression des signes cliniques d'hypercorticisme avec perte de poids, et la survenue d'une insuffisance surrénalienne clinique et paraclinique, substituée par Hydrocortisone.

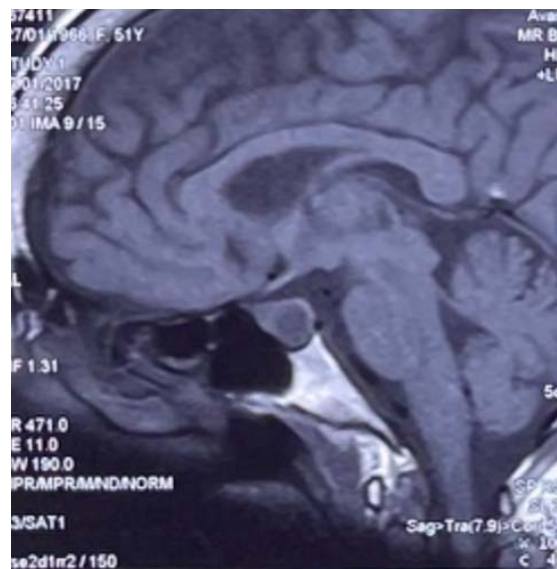


Figure 22 : IRM hypophysaire à 7 mois d'une adénomectomie trans-sphénoïdale, rapportant une absence de résidu tumoral décelable.

2. Syndrome de Cushing d'origine surrénalienne :

2.1. Adénome cortisolique :

6 patients ont bénéficié d'un suivi, avec un taux de réussite à 100% :

- Cliniquement : une normalisation des chiffres tensionnels chez 2 patients, une perte pondérale chez un seul patient, une diminution de l'hyperandrogénie et une reprise du cycle menstruel chez une patiente.
- Sur le plan paraclinique : une baisse du CLU chez un patient, et la présence à la TDM abdominale d'un reliquat surrénalien de 10 mm de grand axe chez un seul patient.

2.2. Corticosurréalome :

3 patients ont bénéficié d'un suivi, avec une guérison dans les 3 cas.



Figure 23 : TDM abdominale à 1 an d'une surrénalectomie gauche, résection du rein, splenectomie et résection de la queue du pancréas, rapportant une absence de résidu tumoral.

3. Syndrome de Cushing ectopique :

Le patient ayant bénéficié d'une surrénalectomie bilatérale a été perdu de vue après le geste opératoire.

4. Syndrome de Cushing sans cause décelable :

2 patients ont été suivis, et chez qui l'examen clinique a mis en évidence une perte de poids, avec régression des signes d'hypercorticisme, et une tension artérielle contrôlée.

Tableau I : Tableau récapitulatif du suivi des patients de notre série.

<i>Diagnostic</i>	Nombre de cas	Suivi
Maladie de Cushing	9	Réussite : avec 7 cas de perte de poids, 4 cas de résolution des céphalées, 3 cas de reprise du cycle menstruel, 1 cas de diminution de l'hirsutisme, 1 cas de TA contrôlée, 1 cas de régression des signes de l'hypercorticisme, 1 cas d'amélioration des lombalgies, 6 cas de baisse du CLU, 2 cas de positivité du freinage minute, et 2 cas d'IRM sans anomalie
	4	Echec : avec 3 cas de prise de poids, 1 cas de survenue de diabète, 1 cas de persistance d'HTA, 6 cas de persistance du CLU et de l'ACTH élevés, avec persistance d'un adénome hypophysaire à l'IRM
Adénome cortico-surrénalien	6	2 cas de TA contrôlée, 1 cas de perte de poids, 1 cas de régression des signes d'hyperandrogénie, 1 cas de reprise du cycle menstruel, 1 cas de baisse du CLU, et 1 cas de reliquat surrénalien de 10 mm dur la TDM abdominale.
Corticosurréalome	3	Guérison : avec 1 cas de normalisation des chiffres tensionnels, 1 cas de survenue d'AVCI, 1 cas d'amélioration des lombalgies et des signes d'hyperandrogénie, 2 cas de freinage positif, et 1 cas de TDM abdominale sans anomalie
Syndrome de Cushing ectopique	1	Perdu de vue
Syndrome de Cushing sans cause décelable	2	Guérison : avec régression du syndrome cushinoïde, avec normalisation des chiffres tensionnels



DISCUSSION



I. Epidemiologie du syndrome de Cushing :

1. Fréquence :

Le syndrome de Cushing décrit la première fois par HARVEY W. Cushing dans la première partie du 20^{ème} siècle [2], est une affection rare. Son incidence est estimée selon une étude faite au Danemark [4], entre 1.2 et 1.7 cas par million d'individus par an, selon Delivanis, D. A.*et al.* [5] entre 0.2 et 5 cas par million par an, selon Valassiet *al.* [6] de 0.7 à 2.4 cas par million par an, et selon Tabarin*et al.* [7] entre 1 et 10 cas par million par an.

Une étude faite en Nouvelle Zeeland [8] durant une période de 45 ans, sur un échantillon de 253 patients a estimé l'incidence du syndrome de Cushing endogène à 1-8 cas par million par an.

Le taux d'incidence du syndrome de Cushing a été estimé entre 39,5 et 48,6 cas par million par an, par une étude faite aux Etats Unis [9].

Une étude menée à Rabat, a mis en évidence une incidence de 0.8 et 5 cas par an [10,231].

Par ordre de fréquence, la maladie de Cushing représente plus de 75% des causes de syndromede Cushing, puis l'origine surrénalienne avec 15%, et s'en suit la sécrétion ectopique d'ACTH avec 10% des cas [4,5,14,18,19,20 ,21]. L'hypercorticismes lié à une sécrétion tumorale de CRH (corticotropin releasing hormone) est exceptionnellement décrit.

Ces chiffres semblent largement sous-estimés, car seuls les hypercorticismes très évidents sont identifiés et répertoriés.

La prédominance de l'étiologie centrale par rapport aux autres étiologies des syndromes de Cushing est retrouvée dans notre série dans 53% des cas, suivie par les causes surrénaliennes qui sont retrouvées dans 32% des cas et le syndrome de Cushing ectopique qui n'est retrouvé que dans 3% des cas.

Tableau II : Comparaison entre la prévalence des étiologies du syndrome de Cushing dans différentes études et dans notre série.

Etiologie	Auteur	Nb de cas en %
Maladie de Cushing	LINDHOLM <i>et al.</i> [4]	60%
	Delivanis, D. A. <i>et al.</i> [5]	70%
	Daniel, E. <i>et al.</i> [20]	70%
	Lacroix, A. <i>et al.</i> [17]	60%
	Guaraldi, F. <i>rt al.</i> [19]	70%
	Munir, A. <i>et al.</i> [18]	80%
	Haute Autorité de santé [14]	70%
	Notre série	53%
Syndrome de Cushing d'origine surrénalienne	LINDHOLM <i>et al.</i> [4]	28.9%
	Delivanis, D. A. <i>et al.</i> [5]	20%
	Daniel, E. <i>et al.</i> [20]	20%
	Lacroix, A. <i>et al.</i> [17]	20%
	Guaraldi, F. <i>rt al.</i> [19]	20%
	Munir, A. <i>et al.</i> [18]	20%
	Haute Autorité de santé [14]	15%
	Notre série	32%
Syndrome de Cushing ectopique	LINDHOLM <i>et al.</i> [4]	3.6%
	Delivanis, D. A. <i>et al.</i> [5]	10%
	Daniel, E. <i>et al.</i> [20]	10%
	Lacroix, A. <i>et al.</i> [17]	20%
	Guaraldi, F. <i>rt al.</i> [19]	<10%
	Haute Autorité de santé [14]	10-15%
Notre série	3%	

2. Sexe et âge:

Une nette prédominance féminine dans le syndrome de Cushing a été présentée dans différentes séries de la littérature, avec un sex-ratio autour de 0.3. [2,4,5,6,17]

Dans notre série le sex-ratio est estimé à 4/10 soit 0.4.

En regard de la littérature, l'âge de survenue du syndrome de Cushing dans les deux sexes varie entre 35 et 41 ans [4,13,17,21,22].

L'âge moyen dans notre série est de 29.2 ans, avec des extrêmes de 16 à 69 ans.

Tableau III : Comparaison entre le sexe et l'âge moyen présents dans le syndrome de Cushing dans différentes études et dans notre série.

Auteur	Sexe	Âgemoyen
Wagner-Bartak, N. A et al.[2]	0.3	
LINDHOLM.et al. [4]	0.3	41.4 ans
Boscaro, M. et al.[13]		25-50 ans
Lacroix, A. et al. [17]	0.3	41.4 ans
Benassila, FZ.[21]		34 ans
Juszczak, A.et al. [22]		35 ans
Notre série	0.4	29.2 ans

II. Circonstances de découverte :

- Le principal signe révélateur du syndrome de Cushing selon la littérature est la prise pondérale ou l'obésité proprement dite qui a été retrouvée dans 55% des cas dans la série de Ross, E. [42], et dans 95% des cas dans deux autres séries [44, 46]. Chez les patients de notre série la prise pondérale a aussi été le principal signe ayant motivé la consultation de 53% des patients.
- L'hirsutisme causant une gêne et un désagrément esthétique est le motif de consultation chez 80% des patients selon la littérature [42,1]. Un pourcentage plus élevé que celui retrouvé dans notre série, et qui n'est que de 32%.
- Une aménorrhée a constitué le motif de consultation chez 29% patientes de notre série, par contre un dérèglement du cycle menstruel a été le motif de consultation chez 56% des patientes de la série de Valassi, E.[6], et chez 80% des patients selon d'autres études[44,42].
- Les céphalées ont été un signe révélateur chez 35% des patients de notre série, et autour de 45% des cas dans la littérature [47,42].
- Dans certaines populations : Le diabète de type 2 faisant partie du syndrome métabolique, l'HTA chez les sujets jeunes ou résistante aux traitements, les psychoses atypiques ou résistantes, ou l'ostéoporose sans cause apparente, ainsi que des formes occultes ou asymptomatiques, ont pu mettre en évidence un syndrome de Cushing, chose pour laquelle les recommandations de l'HAS du PNDS de 2008 suggèrent d'effectuer un dépistage afin qu'elles soient déterminées [14].

III. Diagnostic :

Le syndrome de Cushing peut être difficile à diagnostiquer en raison de sa variable symptomatologie et signes cliniques, dont la plupart sont fréquents dans la population générale [48].

Il est essentiel d'éliminer par une anamnèse bien orientée, une prise de corticothérapie au long cours, par voie orale, injectable, cutanée, inhalée, ou en infiltration.

Lorsque le syndrome de Cushing est cliniquement suspecté, la confirmation biologique de l'hypercorticisme par des tests de dépistage est nécessaire avant de chercher l'étiologie en cause de cet excès en cortisol.

Après la confirmation du diagnostic de syndrome de Cushing, vient l'étape qui consiste à déterminer si une sécrétion excessive d'ACTH en est la cause. Les niveaux d'ACTH sont mesurés pour identifier les sous-types du syndrome de Cushing, qu'il soit dépendant de l'ACTH ou ACTH indépendant [2,49,50,51].

Une fois le sous-type du syndrome de Cushing est déterminé, l'imagerie permet d'identifier les causes exactes.[2 ,52,53,54]

La confirmation de l'origine hypophysaire de la sécrétion d'ACTH repose sur un ensemble d'investigations biologiques et radiologiques permettant de différencier une sécrétion ectopique d'une origine hypophysaire.

Une TDM surrénalienne est indiquée lorsque l'ACTH-indépendance est confirmée, pour retrouver une éventuelle tumeur sécrétante.

IV. Manifestations cliniques :

1. Les signes de l'hypercorticisme :

Les manifestations cliniques classiques du syndrome de Cushing : obésité centripète, faciès lunaire, hirsutisme et érythrose faciale sont bien connus depuis les descriptions initiales de Cushing en 1912 et 1932. Cependant, ce tableau clinique classique n'est pas toujours présent, et un degré de suspicion élevé est requis dans de nombreux cas. [28]

➤ **Prise pondérale et obésité :**

La prise de poids et l'obésité sont les signes les plus retrouvés dans le syndrome de Cushing. Elles ont été observées chez 95% patient, avec une distribution facio-tronculaire des graisses caractérisée par leur accumulation au niveau de la face donnant l'aspect de faciès lunaire, du cou, des creux sus-claviculaires et de la région cervico-dorsale aspect de bosse de bison, en épargnant les extrémités [44,46]

Selon la littérature une obésité facio-tronculaire a été retrouvée à une prévalence allant de 55 à 66,6% [42,55].

Tous ces résultats sont en accord avec ceux de notre série puisque ce signe était présent chez 59% de nos patients.

➤ **Les manifestations cutanées :**

Dans le syndrome de Cushing la peau est fine, fragile, pouvant se déchirer pour des traumatismes minimes, se couvrir d'ecchymoses, d'hématomes, ou de vergetures pourpres et larges, au niveau des lombes, des flancs, des aisselles mais aussi des seins, des racines des membres, ou encore au niveau du visage prendre une coloration rougeâtre, parsemée de télangiectasies. Les plaies cicatrisent lentement, nécessitant parfois des greffes cutanées. [56,11]

Elles sont fréquentes et évocatrices du syndrome de Cushing, et représentent 73% pour Valassi, E. [11], 62% pour Boscaro [13], et ont été présentes chez 68% des cas de notre série.

– **L'érythrose faciale :**

Elle est dûe à l'amincissement de l'épiderme et du tissu conjonctif sous-jacent. Retrouvée chez 94% des patients de la série de ROSS [42], et chez 90% pour Newell-Price J [44], alors qu'elle n'a été retrouvée que chez 35% des patients de notre série.



Figure 24 : Faciès typique d'un syndrome de Cushing : érythrose faciale, obésité facio-tronculaire, visage bouffi, comblement des creux sus-claviculaires.

– **Les vergetures pourpres :**

Les vergetures observées sur l'abdomen, et les racines des membres varient en largeur et en longueur et sont le résultat de l'atrophie des cicatrices secondaires à des déchirures dermiques. La couleur pourpre caractéristique des stries résulte de la translucidité de la peau, ce qui rend les structures vasculaires sous-jacentes plus visibles. [57,58]

Elles ont été observées chez 56% des cas selon ROSS [42], et entre 34 et 85% des cas pour Agata Juszcak. [22]

Dans notre série les vergetures pourpres ont été présentes chez 62% des patients.



Figure 25 : Vergetures pourpres chez deux patientes atteintes de la maladie de Cushing.

– L'acanthosis nigricans :

C'est un épaissement et une pigmentation de la peau qui se développe généralement au niveau des plis.

Stratakis rapporte 27.7% cassouffrants de la Maladie de Cushing. [58]

Dans notre série 15% des patients avaient un acanthosis nigricans.



Figure 26 : Acanthosis nigricans du cou et bosses de bison chez une patiente atteinte de la maladie de Cushing.

– La mélanodermie :

Elle est définie comme une hyperpigmentation cutanée, due à un excès en mélanine, et qui oriente vers une origine hypothalamo-hypophysaire ou vers un syndrome de Cushing paranéoplasique.

Elle a été retrouvée dans 16.6% des cas de maladie de Cushing selon Stratakis [58], et a été retrouvée chez 9% des patients de notre série.

– **Les ecchymoses :**

Elles résultent de la fragilité cutané-capillaire, et siègent souvent au niveau des mains, des avant-bras et des jambes.

Newell-Price J [44] a retrouvé 65% cas d'ecchymoses dues au syndrome de Cushing, alors que dans notre série on ne les a objectivés que chez 3% des cas en rapport avec des microtraumatismes.

– **L'amyotrophie des racines des membres :**

Conséquence de l'effet catabolique des glucocorticoïdes sur le muscle squelettique [57], responsable d'une fatigabilité musculaire et prédominante au niveau proximal.

Retrouvée dans environ 60% des cas selon la littérature [11,44]; mais dans notre série elle n'a été retrouvée que chez 3% des patients.

➤ **Les manifestations cardio-vasculaires :**

– **L'hypertension artérielle :**

L'hypertension dans le syndrome de Cushing résulte de l'interaction entre plusieurs mécanismes physiopathologiques régulant la volémie, la résistance vasculaire périphérique et le débit cardiaque, qui sont tous augmentés dans cet état [60,61].

Elle est généralement modérée, mais peut parfois être sévère et responsable d'une insuffisance cardiaque, induisant une augmentation du risque cardiovasculaire, qui peut persister même après la normalisation de la cortisolémie [56]

Selon la littérature [56,59,62,63], elle est présente chez la majorité des patients, avec une prévalence autour de 80% des cas de syndrome de Cushing quelle que soit son étiologie. Dans notre série l'HTA n'a été retrouvée que chez 23% des patients.

➤ **Evènements thrombo-emboliques :**

Les glucocorticoïdes augmentent la synthèse de nombreux facteurs de coagulation, stimulant notamment la production du facteur von Willebrand et du facteur VIII, responsable d'un état prothrombotique [11].

Dans la série de Van Zaane [64] 1.9 % patients atteints du syndrome de Cushing signalent des évènements thromboemboliques, et dans celle de Stuijver 7.8% ont été notés [43].

Aucun évènement thrombo-embolique n'a été signalé dans notre série.

➤ **Les manifestations osseuses :**

La prévalence des maladies osseuses, principalement l'ostéoporose caractérisée par une fragilité osseuse secondaire à la baisse de la masse osseuse, est élevée et souvent sous-estimée chez les patients atteints du syndrome de Cushing. [65]

Environ 30 à 50 % des patients atteints du syndrome de Cushing souffrent de fractures, en particulier de fractures vertébrales. [6]

En plus de l'ostéoporose, l'arthrose et l'ostéonécrose ont rarement été rapportés chez les patients atteints d'hypercortisolisme endogène. [66,67]

Khanine V [85] a rapporté 40 et 98% de cas de syndrome de Cushing présentant une ostéoporose, les fractures sont retrouvées dans 16 à 40% des cas, et les tassements vertébraux dans 16 à 20% des cas.

Dans notre série 9% des patients ont rapporté des douleurs osseuses, et aucun cas d'ostéoporose, de fractures ou de tassement vertébral n'a été noté.

➤ **Les manifestations gonadiques :**

Le degré de l'atteinte gonadique fonctionnelle est proportionnel à l'intensité de l'hypercorticisme. Il est responsable d'une suppression de la fonction gonadotrope chez la femme avec spanioménorrhée s'il est modéré et oligo aménorrhée et troubles de l'ovulation voir

infertilité s'il est sévère. Chez l'homme, l'hypercorticisme est responsable d'un hypogonadisme hypogonadotrope avec effondrement de la sécrétion de la testostérone non compensée par l'augmentation des œstrogènes surrénaliens, d'où la baisse de la libido, une impuissance et dysfonction érectile voire atrophie testiculaire si sévère. [69]

Une irrégularité du cycle menstruel a été notée chez 56% des patientes selon Valassi [6] et 80% des patientes selon Newell [44], par contre une baisse de la libido a été notée chez 47% selon Valassi et 90% selon Newell.

Selon la littérature une aménorrhée, une oligoménorrhée ou une irrégularité du cycle menstruel sont survenues dans 84 % des cas de femmes préménopausées. La plupart de ces femmes ont été suivies pour infertilité pendant le développement du syndrome de Cushing. [42]

Dans notre série les manifestations gonadiques ont été présentes chez 59% des patients, avec une aménorrhée dans 29% des patientes, une oligospanioménorrhée dans 15% des cas. Un micopenis a été retrouvé chez 2 patients et une gynecomastie ainsi qu'une baisse de la libido chez un seul patient.

➤ **Les manifestations infectieuses :**

La fréquence des infections est plus élevée en raison de l'inhibition de la fonction immunitaire. Les infections sont les plus courantes, et une attention particulière doit être portée à la possibilité d'agents pathogènes opportunistes, en particulier en cas d'hypercortisolisme sévère. Entre 14 et 25% patients ont été noté par Juszczak. [22]

Dans notre série 23.5% cas de manifestations infectieuses ont été notées.



Figure 27 : Folliculite du dos et mycose axillaire deux patients atteints de maladie de Cushing.

2. Les signes d'hyperandrogénie :

L'hirsutisme est le plus souvent limité à la face ou associé à une hypertrichose plus fréquente chez les femmes, ainsi qu'une acné. [70]

L'hirsutisme sévère, la calvitie temporale, la raucité de la voix, la masculinisation de la corpulence et l'hypertrophie clitoridienne sont presque exclusivement observés chez les femmes avec carcinome surrénalien et résultent d'une production excessive de précurseurs des androgènes par la tumeur [57].

ROSS [42] a rapporté 81% cas d'hirsutisme et 21% cas d'acné, alors que Juszcak [22] a rapporté entre 56 à 81% cas d'hirsutisme et entre 19 à 64% cas d'acné. Dans notre série 32% cas ont présenté un hirsutisme tandis que 38% des cas ont présenté une acné.

3. Le syndrome tumoral ou syndrome endocrânien :

Il s'agit d'une complication grave des tumeurs hypophysaires avec une menace neurologique et ophtalmologique, présent dans 10 à 50% des cas de maladie de Cushing [71].

Une étude [55] a rapporté 23% cas de syndrome tumoral, répartis en macroadénomes dans 30% des cas et microadénomes dans 10% des cas, VALETTE [72] a rapporté 18% cas de syndrome tumoral en rapport avec des macroadénomes.

ROSS a noté 47% cas rapportants des céphalées seules. [42]

Dans notre série, nous avons noté 35% cas rapportants un syndrome tumoral fait de céphalées associées à des troubles visuels.

En cas de macroadénome, l'expansion suprasellaire est responsable de troubles visuels par compression du chiasma optique, affectant le champ visuel dont le déficit est habituellement asymétrique ; il touche d'abord les quadrants temporaux supérieurs, puis inférieurs (réalisant alors la classique hémianopsie bitemporale), puis nasaux inférieurs et enfin supérieurs. Lorsque le champ maculaire est atteint, l'acuité visuelle diminue. Des déficits d'autres types peuvent s'observer : hémianopsie latérale homonyme par compression postérieure (au départ de la bandelette optique) par exemple. 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 [73].

4. Autres manifestations cliniques :

➤ **Troubles du métabolisme glucidique:**

Le syndrome de Cushing est caractérisé par une résistance à l'insuline et une hyperinsulinémie. L'intolérance au glucose est évidente chez 20 % à 30 % et le diabète sucré s'est manifesté chez 30 à 40 % des patients. [74,75]

Juszczak [22] a rapporté entre 43 et 50% de cas de diabète/ intolérance de glucose chez des patients atteints de syndrome de Cushing.

Un diabète est retrouvé dans la littérature chez 50 % des patients et des troubles de la tolérance glucidique dans 9 à 65 % des cas [76,77,78].

Dans notre série le diabète a été retrouvé chez 26% des patients.

➤ **Lithiase rénale :**

La pathogenèse de la lithiase rénale dans le syndrome de Cushing n'a pas été totalement élucidée. Elle peut en partie résulter d'une hypercalciurie. [23]

L'augmentation de l'excrétion urinaire d'acide urique et de cystine est un facteur supplémentaire favorisant la lithiase rénale, et peut être la conséquence d'un excès de glucocorticoïdes. [84]

Dans une série mettant en évidence le rôle des différents facteurs lithogènes connus chez les patients atteints d'hypercortisolisme, l'hypertension artérielle et l'excrétion urinaire excessive d'acide urique se sont avérées être des facteurs de risque indépendants pour la survenue d'une lithiase rénale [83].

La lithiase rénale est plus fréquente chez les hommes. Les calculs rénaux sont présents dans environ 50 % de tous les patients, mais ne sont généralement pas apparents cliniquement. [82]

Dans notre série aucun cas de lithiase rénale n'a été noté.

➤ **Troubles de l'humeur :**

Les symptômes psychiatriques comme l'insomnie, la dépression, l'anxiété, l'irritabilité, les épisodes paranoïaques et les tentatives de suicide ou les attaques de panique sont présents chez plus de la moitié des patients présentant le syndrome de Cushing. [79,80]

Le syndrome de Cushing :

Expérience du service d'Endocrinologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

L'insomnie survient précocement, et peut être due à la perte du rythme circadien du cortisol, avec une variation diurne du cortisol sérique subséquent a une élévations de ces concentrations pendant le sommeil. [81]

La dépression a été retrouvée entre 26 à 70% des cas de syndrome de Cushing dans la littérature [6,13,46].

Dans notre série 6% des patients ont rapporté des troubles de l'humeur.

Tableau IV : Comparaison de la prévalence des manifestations cliniques du syndrome de Cushing entre la littérature et notre série.

Manifestations cliniques	Prévalence dans la littérature en %	Prévalence dans notre série en %
Prise de poids et obésité	55-95	59
Vergetures pourpres	34-85	62
Amyotrophie des membres	60	3
Ecchymoses	65	3
Acné	19-64	38
Hirsutisme	56-81	32
Troubles du cycle menstruel	56-80	15
HTA	80	23
Manifestations thrombo-emboliques	1.9-7.0	0
Ostéoporose/ Fracture	16-90	26.5
Manifestations infectieuses	14-25	23.5
Diabète/intolérance au glucose	20-50	26
Lithiase rénale	50	0
Troubles de l'humeur	26-70	6
Syndrome tumoral	50	35

V. Diagnostic biologique :

1. Bilan biologique spécifique :

1.1. Examens de première intention :

Le diagnostic de l'hypercorticisme doit être réalisé dans des conditions contrôlées, en évitant les situations de stress ou pathologiques pouvant créer une activation non spécifique de l'axe hypophyso-surrénalien. Trois mesures de base ont des performances diagnostiques essentiellement équivalentes et peuvent être utilisées alternativement, selon la disponibilité locale. [86]

Eventuellement en ambulatoire si le patient est compliant, sont l'un et/ou l'autre des examens suivants : [14]

- 2 à 3 mesures du cortisol libre urinaire des 24 heures avec créatininurie.
- Un freinage minute (dexaméthasone 1 mg *per os* à minuit et dosage du cortisol plasmatique à 8 heures le lendemain matin).
- 2 à 3 mesures du cortisol salivaire nocturne ou cortisolémie de minuit.

Le plus raisonnable est d'adopter l'approche de pas à pas plutôt qu'une combinaison des 3 tests [90] ; en présence de résultats normaux mais de suspicion clinique élevée, l'un des 2 autres tests doit être utilisé, en gardant à l'esprit que chaque test est important, de sorte que le choix des tests doit être individualisé pour chaque patient, afin de minimiser les faux positifs et résultats faux négatifs. [92]

Il conviendra d'abord d'éliminer : [14]

- Un syndrome de Cushing iatrogène, en recherchant la prise :
 - De médicaments et préparations pouvant contenir des corticoïdes (quelle que soit la voie d'administration), éventuellement associés à la prise d'un inhibiteur enzymatique du

cytochrome P450 comme l'itraconazole, l'eritonavir qui peuvent majorer la biodisponibilité des corticoïdes.

- De progestatifs à fortes doses (acétate de mégestrol ou demédroxyprogestérone).
- De tétracosactide (corticostimuline de synthèse).
- Un pseudo-syndrome de Cushing, terme qui regroupe les situations cliniques dans lesquelles les patients présentent d'une part des symptômes cliniques compatibles avec un syndrome de Cushing et d'autre part des anomalies biologiques d'hypercortisolisme, en dehors de tout syndrome de Cushing « organique ». Les causes de pseudo syndrome de Cushing incluent essentiellement l'alcoolisme, des maladies psychiatriques, le stress.

a. Cortisol libre urinaire (CLU) des 24 heures :

La mesure du cortisol libre urinaire est dotée d'avantages tels que sa simplicité et sa capacité à fournir une mesure intégrée de cortisol pendant 24 h. [87]

Elle présente une sensibilité de 95 à 100% et une spécificité de 94-98%. En raison de la possibilité de recueil d'urine inexacts et variabilité de la sécrétion du cortisol de jour en jour, trois échantillons d'urine de 24 h recueillies en ambulatoire sont généralement nécessaires. [13]

En plus des résultats du test, il est important de confirmer que le volume des urines de 24 heures et la clairance de la créatinine du patient sont normales, pour garantir des résultats précis, car le CLU de 24h n'est pas fiable chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et ayant une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min ; [89] de plus, le CLU est faussement élevé chez les patients avec diurèse supérieure à 5 L d'urine par jour.[89]

La mesure du CLU de 24h peut être suffisante pour le diagnostic du syndrome de Cushing lorsqu'elle est supérieure à 3 ou 4 fois la limite supérieure de la normale. Trois tests normaux peuvent exclure le syndrome de Cushing, une légère augmentation du cortisol libre urinaire est non spécifique. [2]

Tielmans [73] a démontré par une étude de la sensibilité et la spécificité du rapport CLU/Créatininurie sur les urines émises le matin au réveil, chez des patients hospitalisés présentant un syndrome de Cushing et des patients obèses. Cette procédure aussi performante que la mesure du CLU/24h, constituerait donc une alternative de choix pour le dépistage ambulatoire.

Les patients atteints du syndrome de Cushing se distinguent presque parfaitement des personnes normales, à condition que le prélèvement d'urine soit précis et que le laboratoire ait vérifié sa valeur normale chez un grand nombre de personnes normales (généralement moins de 250 nmol/24 h). [91]

Dans notre série, le CLU de 24h a été réalisé chez 25 patients, avec une élévation significative chez tous les patients avec une valeur moyenne à 4.7 fois la normale, ce qui confère à une sensibilité absolue.

Invitti [93] a noté que le CLU était normal chez 9% des patients ayant une maladie de Cushing, dans 15% des cas de tumeurs surrénaliennes et dans 10% des cas de sécrétion ectopique d'ACTH.

b. Freinage minute à la dexaméthasone :

Il s'agit d'un test d'une grande simplicité facilement réalisable en ambulatoire, par l'administration par voie orale d'un milligramme de dexaméthasone entre 23 h 00 et minuit, le cortisol plasmatique est mesuré le lendemain matin entre 08h00 et 09h00. Chez les sujets normaux, les valeurs de cortisol sérique seront supprimées en dessous d'une limite définie (établi par chaque laboratoire, et en fonction de la méthode de dosage) [90–91].

Le seuil de cortisolémie après freinage offrant la meilleure sensibilité diagnostique (95%) et spécificité (80%) est de 1,8 µg/dl (50 nmol/L) [94].

Dans notre série, ce test a été réalisé chez 22 patients et il s'est révélé négatif, ce qui approuve sa sensibilité.

c. Mesure du cortisol à minuit :

Le rythme circadien normal du cortisol est rompu dans le syndrome de Cushing. [16] Après une hospitalisation de 48 heures, un seul taux de cortisol plasmatique pendant le sommeil à minuit inférieure à 50 nmol/l soit 1.8µg/dl permet d'éliminer le syndrome de Cushing, alors qu'une valeur supérieure à 207 nmol/l soit 7.5 µg/dl l'affirme [96], avec une spécificité de 83 à 96%. Les niveaux inférieurs à ceci excluent la condition. [94]

Le cortisol salivaire nocturne, est une alternative au cortisol plasmatique nocturne, avec une sensibilité légèrement inférieure. Les échantillons sont faciles à obtenir, même en ambulatoire [16], la sensibilité et la spécificité dans le diagnostic sont de 86% et 100 %. [98,99]

Leur dosage permet d'étudier le cycle nyctéméral du cortisol, physiologiquement minimal en milieu de nuit vers minuit, alors qu'en cas de syndrome de Cushing, ce nadir est perdu [94].

Une étude [95,97] a comparé les résultats du cortisol à minuit observés chez 240 patients présentant un syndrome de Cushing, et a révélé que la cortisolémie à minuit est inférieure à 205 nmol/l chez 22 patients présentant un pseudo-syndrome de Cushing, et qu'elle en est supérieure chez 96% des patients présentant la maladie de Cushing.

Cette étude a démontré que la cortisolémie de minuit est plus pertinente que l'analyse du rythme nyctéméral du cortisol évalué à partir de plusieurs prélèvements sanguins matinaux et vespéraux. [10,95,97]

Dans notre série, la cortisolémie de minuit a été réalisée chez 2 patients chez qui elle a démontré une perturbation du cycle nyctéméral du cortisol avec une valeur supérieure à 7.5µg/dl, confirmant ainsi le diagnostic du syndrome de Cushing.

1.2. Examens de seconde intention :

Ils sont utiles si le doute persiste entre un authentique syndrome de Cushing et un hypercorticisme fonctionnel, autrement nommé pseudo-syndrome de Cushing, comme chez les patients dépressifs ou alcooliques chroniques. [11]

Les examens conseillés en seconde intention sont la répétition d'un ou de plusieurs examens de première ligne et, si nécessaire, l'un et/ou l'autre des tests suivants [14]:

- Un freinage faible (dexaméthasone, 0,5 mg/ 6 h x 48 h, à partir de 8 h) sur la cortisolurie des 24 h le deuxième jour et/ou la cortisolémie à 8 h en fin de test ;
- Une étude du rythme nycthéméral de la cortisolémie et/ou du cortisol salivaire ;
- Un test à la desmopressine et un test couplé dexaméthasone-CRH peuvent se discuter en cas de doute persistant.

En cas de doute, ou devant des signes cliniques nouveaux ou bien en cas de suspicion de syndrome de Cushing intermittent, il faut savoir répéter les explorations quelques semaines, mois ou années plus tard.

À noter que ces derniers tests ne sont utiles que pour le diagnostic différentiel pseudo-syndrome de Cushing et maladie de Cushing, mais ne sont pas discriminants pour le diagnostic différentiel pseudo-syndrome de Cushing et syndrome de Cushing par sécrétion ectopique d'ACTH ou les syndromes de Cushing d'origines surrénaliennes. Sont en faveur d'un syndrome de Cushing [11] :

Une anomalie des examens de première ligne (avec les mêmes seuils que précédemment);

- Après freinage faible, une cortisolémie supérieure à 50 nmol/ L (1.8 µg/dL) ou une cortisolurie supérieure à 27 nmol/24 h (10 mg/24 h) ;
- Une augmentation de l'ACTH après desmopressine de plus de 5,9 pmol/L (27 pg/mL) ;

- Après Dex-CRH, une cortisolémie supérieure à 38 nmol/L (14 ng/mL) ou mieux supérieure à 70 nmol/L (25 ng/mL) ou encore un ACTH supérieur à 5,9 pmol/L (27 pg/mL) à 15 minutes.

Aucun de ces tests n'a été réalisé pour nos patients.

1.3. Perturbations endocriniennes :

En dehors de l'hypogonadisme fonctionnel, il convient de citer diverses anomalies endocriniennes engendrées par l'hypercortisolisme ou en cas de macro-adénome [29,63]:

- L'hyperprolactinémie de déconnexion
 - La diminution de la concentration de *growth hormone* (GH) plasmatique en réponse aux stimuli de l'axe somatotrope associée à la concentration plasmatique d'insulin-like growth factor-1 (IGF-1) généralement normale, mais dont la bioactivité est diminuée,
 - L'euthyroid sick syndrome, qui associe, selon l'intensité, l'hypercortisolisme à une baisse isolée de la concentration de T3 par inhibition de la 5- désiodase périphérique ou à une baisse des concentrations de T3, T4 et thyroid stimulation hormone (TSH) par inhibition centrale de l'axe thyroïdote.
- Le déficit en vitamine D

Dans notre série, 5 cas d'hypogonadisme hypogonadotrope ont été notés, ainsi que 4 cas d'insuffisance thyroïdote et 12 cas de déficit en vitamine D.

2. Bilan biologique non spécifique:

- **La formule leucocytaire :** Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles associée à une relative lympho- et éosinopénie est classique, et augmente la suspicion d'un hypercorticisme endogène [29].

➤ **Le potassium plasmatique** : [16,28]

Une sécrétion ectopique d'ACTH est généralement associée avec des concentrations circulantes de cortisol plus élevées dans la maladie de Cushing. Ceux-ci submergent la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase enzyme de type II, permettant au cortisol d'agir comme minéralocorticoïde dans le rein. L'hypokaliémie est donc plus fréquente dans la sécrétion ectopique d'ACTH, mais est également présent chez 10 % des patients avec la maladie de Cushing.

Les patients atteints du syndrome de Cushing ectopique ont habituellement des taux plus élevés de sécrétion de cortisol. Le cortisol sature l'enzyme 11 β HSD2 protectrice des reins, entraînant une hypertension aux mineralocorticoides induite par le cortisol.

- **Les réserves alcalines** : une alcalose hypokaliémique est due à des hypercortisolismes intenses, et est très évocatrice d'une sécrétion ectopique d'ACTH, elle a été décrite dans 50% des cas de syndrome de Cushing [63].
- **La calciurie** : Une hypercalciurie isolée peut également être rencontrée, et peut causer des lithiases rénales.
- **Le bilan lipidique** : Dans l'hypercortisolisme, il y a une augmentation de lipoprotéines circulantes de très basse densité et lipoprotéines de basse densité, mais pas les lipoprotéines de haute densité, avec pour conséquence élévation des taux de triglycérides totaux et de cholestérol. . [29,63]

Dans notre série :

- Le diabète a été découvert chez 14% des patients, alors que le pré-diabète n'a été découvert que chez 5% des patients.
- 29.5% de cas de dyslipidémie ont été retrouvés.

3. Cas particuliers :

- Chez la femme enceinte, le diagnostic positif se fait essentiellement sur le dosage de la cortisolurie sur 24 heures et du cortisol salivaire à minuit. Ces dosages sont préférables à celui de la cortisolémie qui est augmentée du fait du doublement du taux de la protéine porteuse du cortisol, la transcortine ou CBG (corticoid binding globulin), alors que seule la fraction libre du cortisol passe dans l'urine et la salive. Lorsque la cortisolurie et le cortisol salivaire nocturne sont très élevés (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale pour la cortisolurie), le diagnostic de syndrome de Cushing peut être retenu [11,14].
- Chez les patients épileptiques, sous traitement, la clairance rénale de la dexaméthasone est augmentée, il est alors recommandé de mesurer le cortisol salivaire ou plasmatique de minuit [14].
- En cas d'insuffisance rénale sévère, il est recommandé de recourir au freinage minute plutôt que le CLU comme test de dépistage [164].

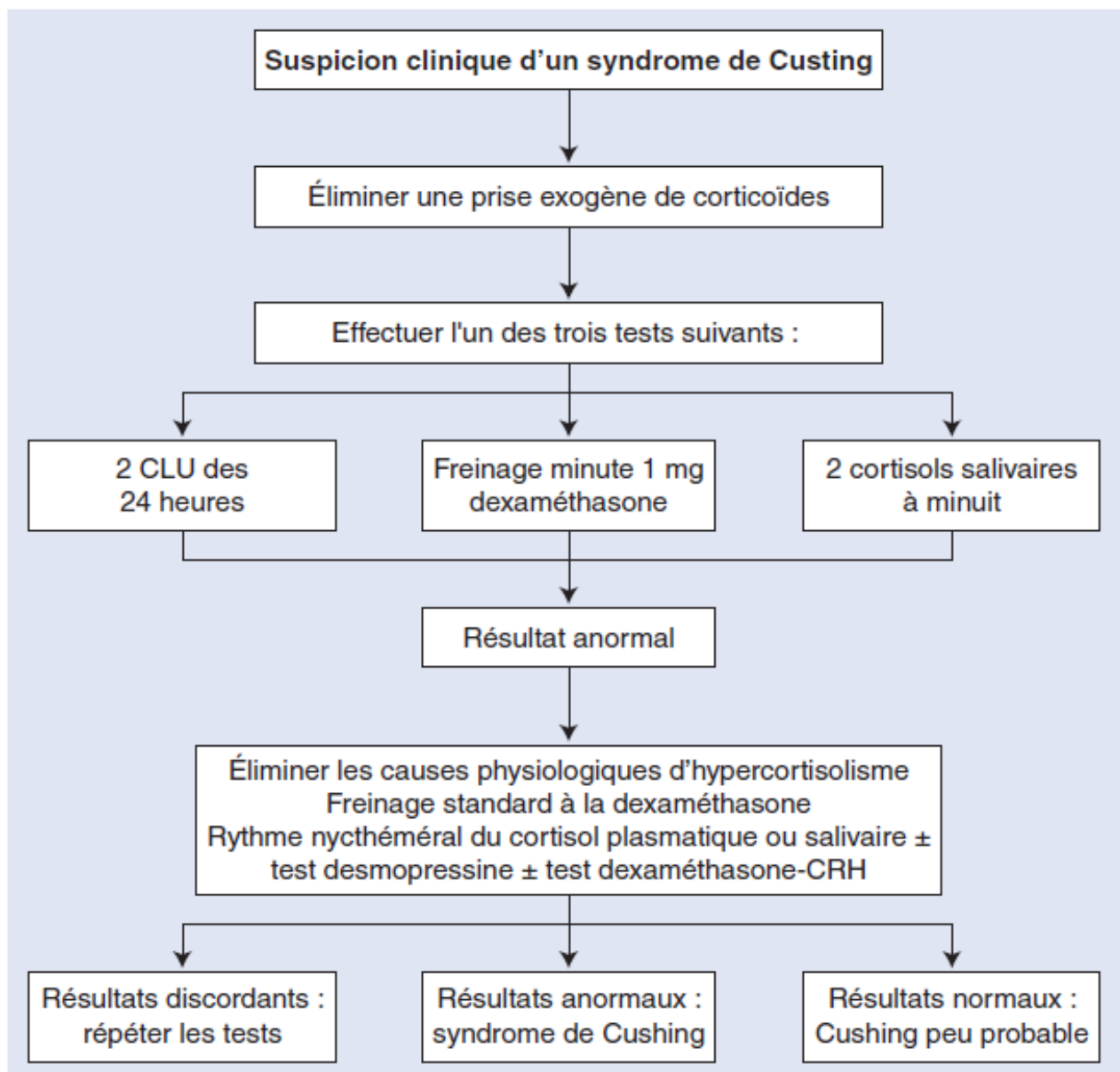


Figure 28 :[69] Arbre décisionnel. Algorithme de diagnostic positif du syndrome de Cushing.CLU

: cortisol libre urinaire ; CRH :corticotropin-releasing hormone

VI. Diagnostic étiologique :

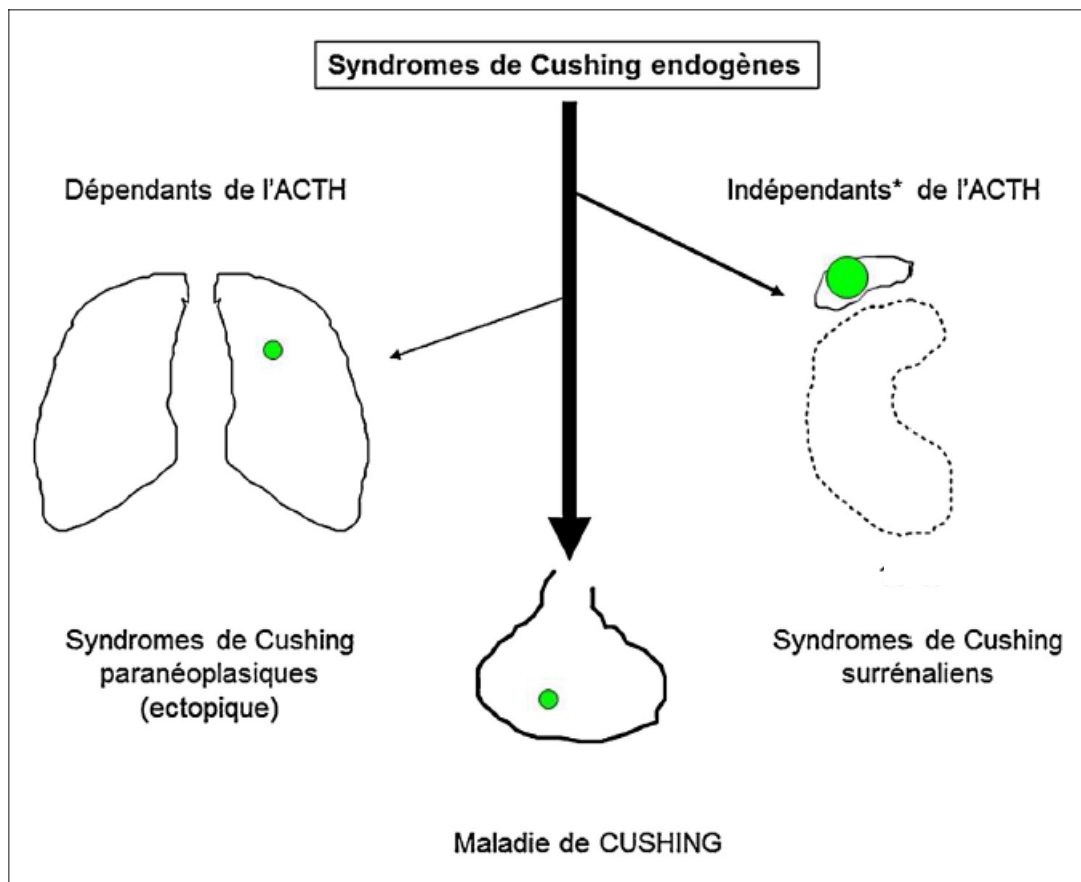


Figure 29 : [12] Etiologies du syndrome de Cushing endogène.

1. Explorations biologiques de localisation :

Une fois le diagnostic du syndrome de Cushing établi, il faut en déterminer la cause. Le dosage de l'ACTH plasmatique en est la première étape : il permet de déterminer si l'origine de l'hypercortisolisme est ACTH indépendante (surrénalienne) ou ACTH dépendante, en utilisant une évaluation fine de la fonction corticotrope de base ; puis, en cas de Cushing ACTH-dépendant, pour distinguer la maladie de Cushing du syndrome ACTH ectopique, utilisant à la fois l'évaluation dynamique fine de la fonction corticotrope et l'imagerie. [1]

1.1. Dosage plasmatique de l'ACTH :

L'ACTH se dégrade rapidement ; pour éviter d'obtenir des résultats faussement bas, les échantillons doivent être manipulés avec soin, centrifugés à froid immédiatement après l'échantillonnage et « flash-congelés » avant le stockage pour un dosage ultérieur.

Trois cas de figure se présentent, les plus fréquents étant les deux premiers [16,28,63] :

- ACTH indétectable (< 5 pg/mL) : hypercortisolisme d'origine surrénalienne ;
- ACTH normale voire élevée (> 20 pg/mL) : maladie de Cushing ou sécrétion ectopique d'ACTH;
- Plus rarement les taux d'ACTH sont équivoques : $5 \text{ pg/mL} < \text{ACTH} < 20 \text{ pg/mL}$. Dans cette situation, il est recommandé de pratiquer un test de stimulation de l'ACTH par le CRH. Une réponse de l'ACTH d'amplitude supérieure à 50 % du taux de base permet d'éliminer l'hypercortisolisme d'origine primitivement surrénalienne, l'absence de réponse est, en revanche, en faveur d'une origine surrénalienne.

Les taux circulants d'ACTH plasmatique dans la maladie de Cushing et la sécrétion ectopique d'ACTH se chevauchent considérablement et ne sont pas utiles pour la discrimination entre les deux.

Selon la littérature [102,103,104], le taux plasmatique d'ACTH est de 25 à 200 % supérieur au seuil physiologique dans la maladie de Cushing, et les taux d'ACTH dans presque tous les syndromes de Cushing surrénaliens sont indétectables, alors que lorsque la concentration d'ACTH est très élevée, elle oriente directement vers les formes ectopiques ou paranéoplasiques.

1.2. Le test de freinage fort à la dexaméthasone :

Le but de ce test est de différencier la maladie de Cushing du syndrome de Cushing ectopique chez les patients ayant le syndrome de Cushing ACTH dépendant.

Dans la forme la plus courante du test, la dexaméthasone, 2 mg, est administrée strictement toutes les 6 heures, ou 8 mg per os en une seule prise à minuit ou encore de 4 à 7 mg en intraveineux et le cortisol plasmatique ou le CLU est mesuré à la à 48 heures après la prise de la dexaméthasone. [16,28,100]

Les tumeurs causant la maladie de Cushing conservent généralement une certaine réactivité aux effets supresseurs des glucocorticoïdes, alors que les tumeurs causant la sécrétion ectopique d'ACTH ne le font généralement pas. C'est la raison pour laquelle le test de freinage fort à la dexaméthasone est réalisé. [63,87]

Chez environ 80% des patients atteints de la maladie de Cushing, le cortisol est réduit à moins de 50% du niveau basal et/ou le cortisol libre urinaire réduit à moins de 90%. [105,106]

Cependant 10 à 20% des maladies de Cushing ne « freinent » pas.

Il atteint une sensibilité de 70% et une spécificité de 100%. Associé à la stimulation CRH, ce test est le plus utile pour distinguer la maladie de Cushing du syndrome de Cushing ectopique. [107]

Selon CHALENDAR [47] le freinage fort était négatif chez tous les patients présentant des tumeurs et aucun cas de faux positif n'a été noté.

Le test de freinage fort à la dexaméthasone a été réalisé chez trois cas de notre série, qui s'est révélé positif, et en faveur d'une sécrétion hypophysaire dans les 3 cas.

1.3. Test de stimulation hypophysaire par la corticolibérine CRH :

Chez les sujets normaux, la CRH produit une élévation de l'ACTH et du cortisol de 15 à 20%. [69,90]

Cette réponse est exagérée dans la maladie de Cushing, après injection de 100 µg de CRH (1 µg/kg) par voie intraveineuse, suivie du dosage du taux plasmatique d'ACTH 15 à 30 minutes après. Une augmentation de l'ACTH est observée avec des valeurs supérieures à 50 % et

un cortisol supérieur à 20 % par rapport aux valeurs de base, alors que la réponse est faible ou nulle dans les sécrétions ectopiques d'ACTH. [90,108]

Il est nécessaire que le test soit réalisé en phase d'hypercortisolisme, un traitement préalable par anticortisoliens peut laisser persister une sécrétion résiduelle des cellules corticotropes saines qui vont répondre à la stimulation par le CRF. [69]

La spécificité de ce test est excellente (>90 %). Une réponse rend très vraisemblable le diagnostic de maladie de Cushing, d'autant plus que la réponse est intense.

En revanche, la sensibilité du test est moins satisfaisante (de l'ordre de 80 %) et l'absence de réponse à la CRH ne permet pas de conclure. Plusieurs groupes ont insisté sur les performances de l'analyse combinatoire des tests de freinage à la dexaméthasone et à la CRH. [69, 90,108]

Ce test n'a pas été réalisé dans notre série.

1.4. Test de stimulation à la desmopressine :

La desmopressine (dDAVP) est un agoniste des récepteurs V2 rénaux de la vasopressine qui présente une affinité faible pour les récepteurs V1 vasculaires et V3 hypophysaires. [1]

Contrairement aux sujets sains, elle entraîne une stimulation corticotrope en cas d'adénome hypophysaire du fait d'une surexpression des récepteurs V3 et V2. Cependant, ces récepteurs V3 sont aussi observés dans les tumeurs ectopiques [110], et ce test y est positif dans 30 à 50 % des cas, ce qui le rend peu discriminant.

1.5. Le cathétérisme bilatéral des sinus pétreux inférieurs (CBSPI) :

Le CBSPI peut permettre de mettre en évidence un gradient d'ACTH entre les veines situées à proximité de l'hypophyse et la périphérie. La procédure est couplée à l'injection de CRH afin de stimuler une sécrétion par un adénome. [14]

Il s'agit d'une procédure invasive, techniquement difficile et qui présente un risque faible mais non nul d'accidents neurologiques sévères [1].

Des prélèvements d'échantillons sanguins sont réalisés dans une veine fémorale et dans les deux sinus pétreux inférieurs qui drainent le sang veineux d'origine hypophysaire avant et après injection de CRH aux temps T 0, 2, 5 et 10 minutes. Ces prélèvements permettent de doser l'ACTH et d'établir un gradient centro-périphérique de concentration d'ACTH. [110,111]

Sur les prélèvements sans stimulation, un gradient d'ACTH centro-périphérique inférieur à 1,4 dans les sécrétions ectopiques d'ACTH et supérieur à 2 dans la maladie de Cushing peuvent être retenus. La stimulation par le CRH permet de faire un diagnostic de maladie de Cushing dans 100 % des cas si le gradient est supérieur ou égal à 3. [114]

Le CBSPI a un peu perdu sa valeur, vu qu'il a une faible précision à prédire la latéralisation du microadénome, et est moins fiable pour identifier le site de l'adénome trouvé à la chirurgie que l'imagerie par résonance magnétique. [112]

1.6. Les marqueurs tumoraux :

Certaines tumeurs responsables d'une sécrétion ectopique d'ACTH ont un marqueur tumoral performant, qui doit être dosé au moindre doute, comme [14] :

- _ Les phéochromocytomes (dérivés méthoxylés urinaires) ;
- _ Les cancers médullaires de la thyroïde (calcitonine) ;
- _ Les gastrinomes (gastrinémie).

D'autres marqueurs tumoraux peuvent être dosés dans des situations particulières : chromogranine A, 5-HIAA urinaires, sous-unité alpha des glycoprotéines, sous unité b libre de l'hCG, antigène carcinoembryonnaire, éolase neurone spécifique, VIP, glucagon, taux plasmatiques de pro-opiomélanocortine (POMC) et de ses dérivés.

2. Explorations radiologiques :

La Tomodensitométrie surrénalienne à coupes fines avec et sans injection du produit de contraste (TDM) ou l'imagerie IRM ont révolutionné l'investigation du syndrome de Cushing

[110,113]. Cependant, il est essentiel que les résultats de toute technique d'imagerie soient interprétés parallèlement aux résultats biologiques. [28]

2.1. En situation d'ACTH dépendance :

a. IRM hypophysaire :

L'IRM est l'examen de choix en cas de syndrome de Cushing ACTH-dépendant. [10]

Elle constitue un outil diagnostique extrêmement fiable et sensible pour l'exploration suprasellaire. Elle permet aussi le diagnostic positif, l'évaluation de la taille de l'adénome, qu'il soit microadénome (<1cm) voire picroadénome (≤ 3 mm) , la proximité des sinus caverneux , et la recherche des complications d'un macroadénome (>1cm) dont elle établit le bilan d'extension indispensable pour les choix thérapeutiques. [14,121]

L'adénome hypophysaire apparait comme une image interstellaire en hypo-, iso- ou hypersignal en pondération T1 et T2 ; il est souvent mieux détecté et parfois uniquement visible après injection de gadolinium. [122,124]

Elle est plus performante que la TDM dans la détection et le bilan d'extension des tumeurs sellaires, mais la TDM garde quelques indications. Elle permet une étude morphologique excellente par sa précision et la possibilité de coupes multiplanaires, et offre une analyse précise des rapports de la lésion avec les structures avoisinantes. [10,14]

L'IRM a amélioré les possibilités de visualisation des adénomes corticotropes par rapport à la TDM. La sensibilité de l'IRM est estimée à 77% avec des extrêmes de 19% à 92%, contre 50% pour la TDM. [123]

Cependant, les adénomes sécrétant l'ACTH ne sont pas correctement identifiés par l'IRM dans environ 30 à 50 % des cas. En effet, les adénomes mesurant < 5 mm, sont fréquemment localisés dans la partie centrale ou ventrale de l'hypophyse, et présentent des caractéristiques de signal similaires à celles du parenchyme hypophysaire normal, entraînant souvent des faux négatifs [93,115,116].

Plusieurs études récentes ont été réalisées dans le but de mieux localiser la sécrétion d'ACTH par les micro-adénomes, en utilisant des séquences IRM spécifiques [117,120].

Sur l'IRM standard à la séquence en pondération T1 sans et avec injection de gadolinium et T2 avec coupes fines coronales et sagittales, la lésion responsable de la Maladie de Cushing apparaît généralement comme une zone focale avec un moindre rehaussement après administration du produit de contraste par rapport à l'hypophyse normale. Des détails sont essentiels et doivent être atteints par l'utilisation de fines coupes (2-3 mm ou moins), sans espace intermédiaire. L'imagerie post-contraste est importante, car le contraste maximal adénome-hypophyse normal après injection de gadolinium peut se produire dans certains cas en quelques secondes et ne dure que quelques minutes, ce qui améliore la sensibilité de l'IRM pour la détection des micro-adénomes. Cependant, les séquences dynamiques peuvent également être associées à une incidence plus élevée de résultats faussement positifs [120].

La séquence écho de gradient 3D pondérée en T1 (ED3D) se caractérise par un contraste supérieur des tissus mous et permet une détection améliorée des petits adénomes hypophysaires. Il a été rapporté que (ED3D) améliorerait considérablement la résolution de l'imagerie et le diagnostic des micro-adénomes sécrétant l'ACTH, avec une sensibilité supérieure à la séquence dynamique [118,119].

Dans notre série, L'IRM retrouvait une lésion dans 71% des cas, avec un micro adénome dans 65% des cas, et un macro-adénome dans 35% des cas.

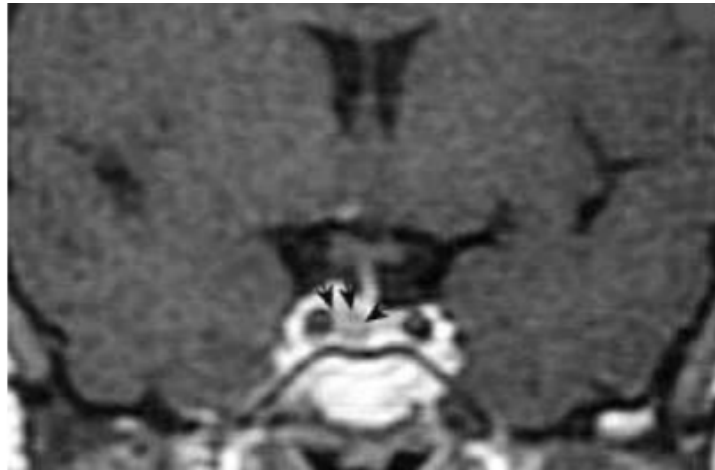


Figure 30: IRM cérébrale, Coupe coronale en T1 + gadolinium : Micro-adénome hypophysaire droit.

b. Scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien :

Il est utile pour détecter une tumeur endocrine sécrétant l'ACTH.

En cas de négativité du scanner, une IRM thoracoabdomino-pelvienne peut être utile.

▪ **Au niveau cervico-thoracique :**

La TDM thoracique avec injection du produit de contraste a pour objectif de visualiser les tumeurs intrathoraciques qui pourraient être la source de la sécrétion de l'ACTH vu que le thorax est la région la plus prédisposée à contenir les tumeurs ayant une sécrétion ectopique d'ACTH [19, 128]. Le carcinome pulmonaire à petites cellules est présent dans environ 20 à 50 % de ces cas. Les autres tumeurs thoraciques, telles que le carcinome bronchique et thymiques, ainsi que le carcinome médullaire de la thyroïde, peuvent également sécréter de l'ACTH. [127]

La localisation de la source ectopique d'ACTH peut être difficile et peut être retardée pendant des mois à des années, avec pour conséquence une augmentation de la morbidité et la mortalité. [2,14]

Plusieurs études ont décrit l'utilité du prélèvement des artères pulmonaires sélective avec mesure du taux d'ACTH pour la localisation et confirmation de la production ectopique d'ACTH

par le carcinome bronchique à petites cellules lorsque le diagnostic n'a pu être confirmé par modalités non invasives [125,126]. Bien que l'IRM thoracique ait une valeur limitée dans la détection de carcinoïdes bronchiques, elle pourrait être utile dans le diagnostic de lésions médiastinales telles que les tumeurs thymiques. [14]

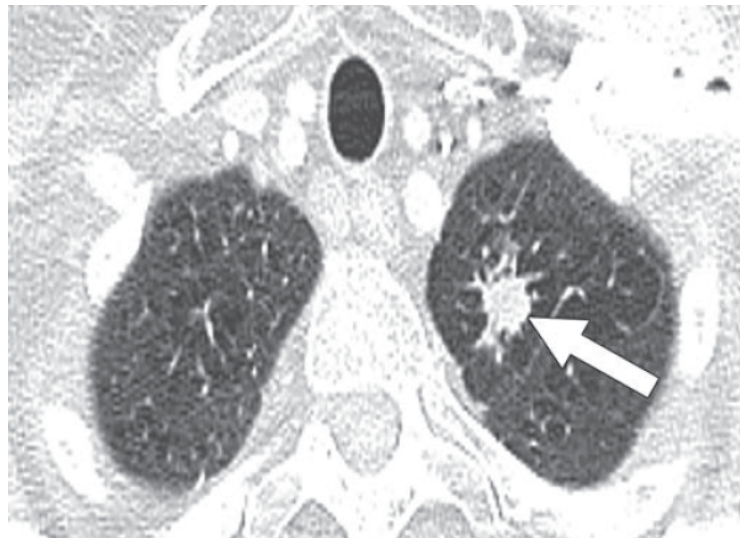


Figure 31 : [2] Coupe axiale d'une TDM thoracique avec injection du produit de contraste chez une femme de 55 ans atteinte d'un syndrome de Cushing dépendant ACTH-dépendant et d'une sécrétion ectopique d'ACTH résultant d'un cancer du poumon à petites cellules : nodule pulmonaire spiculé du lobe supérieur gauche (flèche) qui s'est avéré pathologiquement être un carcinome à petites cellules.

▪ **Au niveau abdomino-pelvien :**

Après exclusion des tumeurs intrathoraciques de sécrétion d'ACTH, la TDM ou IRM abdominale est effectuée pour évaluer la présence de tumeur intra-abdominale sécrétant de l'ACTH [2].

Ces tumeurs comprennent les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques. Il s'agit le plus souvent des tumeurs des îlots du pancréas et des tumeurs gastro-intestinales et phéochromocytomes [19, 63].

Les tumeurs des îlots du pancréas sont généralement petites et réhaussent intensément dans la phase artérielle précoce, sans oublier l'intérêt des marqueurs tumoraux et du profil

hormonal. Les carcinomes intestinaux sont suspectés lorsqu'une masse mésentérique calcifiée est vue. Ces tumeurs peuvent être associées à une atteinte vasculaire et ischémie mésentérique. [14,128]

Le prélèvement veineux sélectif peut aider à localiser les tumeurs endocrines occultes et comprend les prélèvements transhépatique, intestinale, pancréatique, et prélèvement veineux portal. Certains cas peuvent nécessiter une confirmation par biopsie guidée par l'imagerie lorsqu'un acte chirurgicale est planifié [129, 130].

Il existe un nombre de sécrétions ectopiques d'ACTH confirmés sans image pathologique décelable, ils sont alors qualifiés « d'occulte », et s'avèrent, lors du suivi, être des tumeurs carcinoïdes bronchiques. [128]

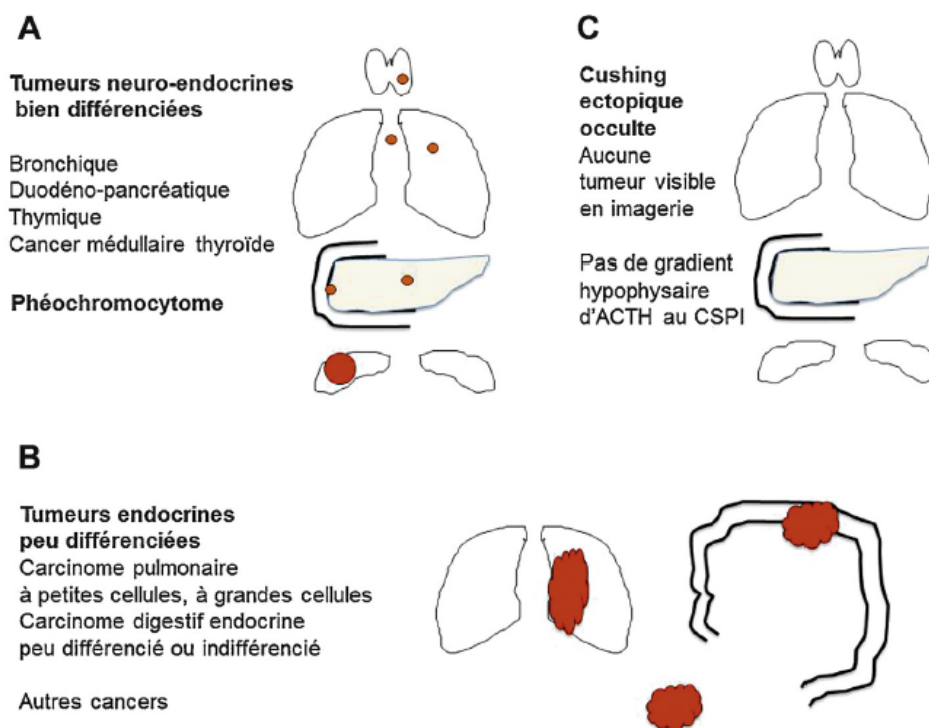


Figure 32 : [12] Syndrome de Cushing paranéoplasique; sécrétion tumorale ectopique d'ACTH par une tumeur endocrine différenciée (A), peu différenciée (B) ou occulte (C). ACTH : adrenocorticotrop hormone ; CSPI : cathétérisme des sinus pétreux inférieurs.

Le syndrome de Cushing :

Expérience du service d'Endocrinologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

c. Scintigraphie aux analogues de la somatostatine : Octreoscan :

Elle permet, rarement, d'identifier une tumeur non vue par une imagerie conventionnelle de qualité et comporte des faux positifs. Une confrontation multidisciplinaire est indispensable pour optimiser la recherche d'une tumeur endocrine. [14,131]

Cependant, un examen minutieux peut aider à identifier et localiser une tumeur endocrine avec sécrétion ectopique d'ACTH lors du diagnostic de syndrome de Cushing ou dans le suivi. [132,134]

Dans le diagnostic étiologique du syndrome de Cushing paranéoplasique, la scintigraphie aux analogues de la somatostatine a permis de visualiser des tumeurs en cause dans plusieurs cas rapportés dans la littérature [135].

Les récepteurs de la somatostatine (sst 1 à 5) ont été identifiés sur de nombreuses cellules d'origine neuro-endocrine. Le sous-type 2 (sst 2) est le récepteur principal ciblé par la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS). [140,141]

Le principe de la SRS repose sur la fixation d'un analogue de la somatostatine marqué avec un radioélément.

L'objectif est de cibler le plus spécifiquement la tumeur et d'obtenir une affinité maximale pour le ou les sst de la tumeur. L'analogue marqué le plus utilisé est l'octréotide [139,142]. L'affinité pour l'octréotide est forte pour le sous-type 2, faible pour les sous-types 3 et 5 et nulle pour les sous-types 1 et 4. La majorité des tumeurs endocrines et leurs métastases expriment des récepteurs de la somatostatine de sous-type 2 et peuvent être visualisées par l'octréotide marqué [143].

La SRS est un examen sensible et spécifique, aussi bien dans la détection des tumeurs primitives, non visualisées par l'imagerie conventionnelle, que dans la détection des métastases, elle modifie ainsi le stade tumoral et la stratégie chirurgicale initialement décidée dans 25 % des cas, l'octréotide peut aussi être utilisé comme traitement symptomatique pour les tumeurs

inextricables. La scintigraphie à l'octréotide marqué aurait alors dans ce cas une valeur pronostique [137,138,144,145].

La sensibilité globale de la SRS varie de 82 à 95 %. En effet, la sensibilité dépend de la taille de la tumeur, de la présence et de la densité des récepteurs de la somatostatine de types 2 et 5 à sa surface, de l'hétérogénéité de l'expression de ces récepteurs dans le temps et selon les sites chez un même patient [146]. La spécificité est moindre car l'octréotide peut se fixer sur certaines lésions inflammatoires ou granulomateuses [147].

L'existence d'une fixation ne doit pas être considérée comme spécifique d'une tumeur, et certaines tumeurs peuvent être méconnues pour trois raisons : soit elles sont masquées par un organe fixant physiologiquement (foie, rate, rein, tube digestif mal préparé), soit elles n'expriment pas de récepteurs de la somatostatine, soit leur densité est trop faible comme dans les carcinomes neuroendocrines indifférenciés. [134,140,141]

Dans la stratégie diagnostique des syndromes de Cushing paranéoplasiques, la scintigraphie aux analogues de la somatostatine reste donc à évaluer par rapport aux examens radiologiques très spécialisés [136].

La place du PET scan n'a fait l'objet que d'un nombre très limité d'études. Les données actuelles suggèrent un rôle mineur du 18 fluoro-desoxyglucose dans l'imagerie des tumeurs endocrines bien différenciées. Les études concernant le PET scan s'orientent actuellement vers un éventuel impact pronostique du PET-FDG comme marqueur d'activité métabolique de ces tumeurs [133,148].

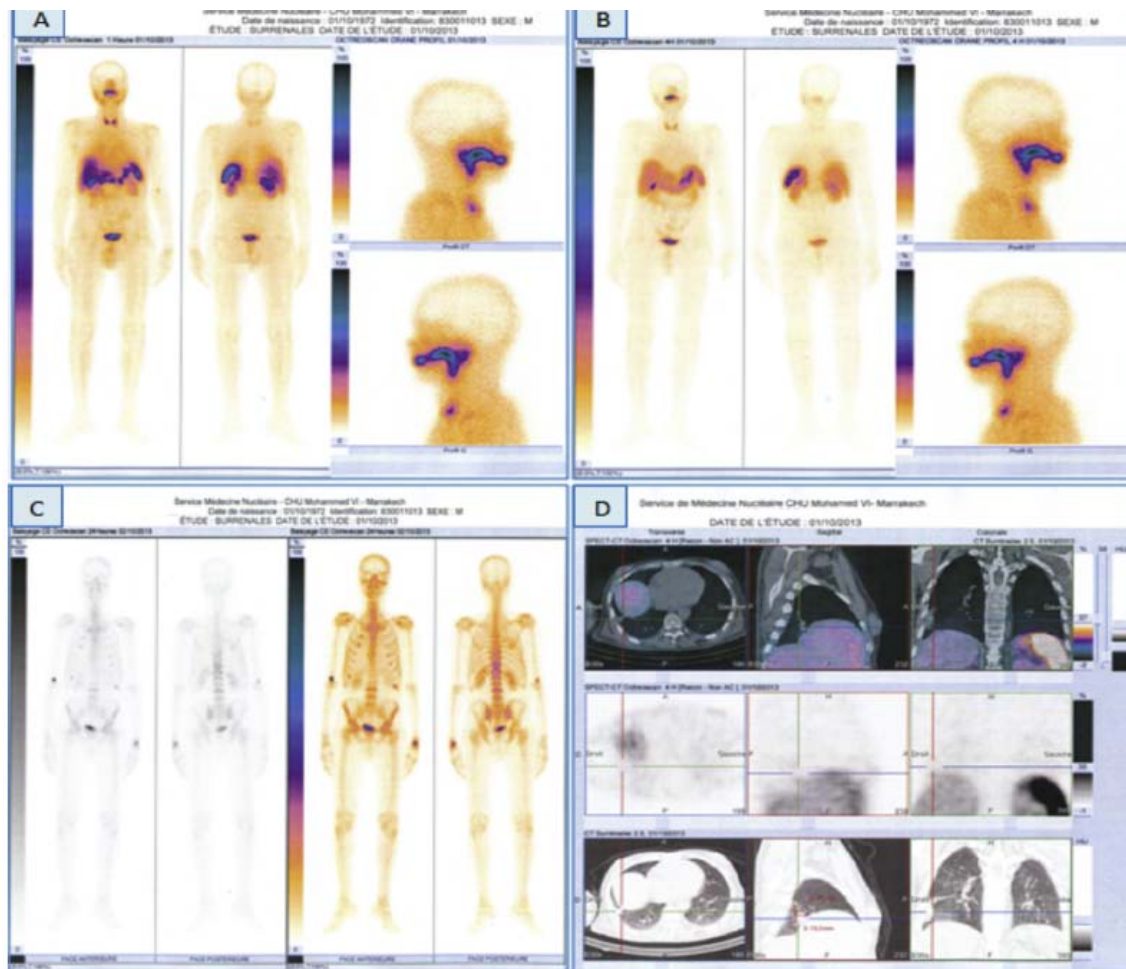


Figure 33 : [132] Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine. A. Une heure : fixation physiologique (rate, foie, reins, vessie, glandethyroïde, vésicule biliaire, côlon). Absence de fixation de l'aire hypophysaire. Discrète captation du traceur en regard de la base pulmonaire droite. B. Quatre heures : aspect identique des fixations physiologiques du radiotracer. C. Vingt-quatre heures :hyperfixation modérée en regard de D11-D12-L4. D. TEMP/TDM : nodule pulmonaire mesurant 20*15 mm.

L'octréoscan n'a pas été réalisé pour le patient présentant le syndrome de Cushing ectopique dans notre série pour non disponibilité du traceur.

d. Cathétérisme bilatéral des sinus pétreux inférieurs (CBSPI)

Il est indiqué lorsque les autres examens ne sont pas concluants, mais aussi dans le cadre de la maladie de Cushing pour le diagnostic de latéralité ou encore pour affirmer la maladie de Cushing chez des patients n'ayant pas de lésion hypophysaire formellement identifiée à l'IRM ou ayant des tests discordants non évocateurs de maladie de Cushing.

C'est un examen dont nous ne disposons pas dans notre pratique.

2.2. En situation d'ACTH-indépendance :

L'imagerie surrénalienne n'est pas nécessaire pour les patients atteints du syndrome de Cushing ACTH-dépendant, mais est indispensable dans l'exploration du syndrome de Cushing ACTH-indépendant [92].

a. TDM surrénalienne :

Le scanner des surrénales est la technique de choix de l'exploration des surrénales et il est indispensable dans les syndromes de Cushing ACTH-indépendant. Il permet le diagnostic étiologique des différentes pathologies surrénaliennes responsables d'hypercorticisme ACTH-indépendant. [2,14]

La TDM est réalisée en coupes fines (1 à 5 mm) et permet de visualiser une éventuelle tumeur surrénalienne, que ce soit un adénome ou une tumeur maligne, d'identifier une hyperplasie, mais aussi de rapporter l'uni- ou la bilatéralité de l'atteinte. [130]

L'injection intraveineuse de produit de contraste iodé permet d'étudier la prise de contraste, la cinétique de lavage afin de mieux caractériser les lésions surrénaliennes et d'en analyser les limites et les rapports aux organes adjacents. [44]

Environ 70 % des adénomes surrénaliens sont riches en lipides (cholestérol, acides gras et gras), contrairement à la grande majorité des lésions malignes qui ne le sont pas [153]. La teneur intracellulaire en lipides de la plupart des adénomes diminue l'atténuation

tomodensitométrie de la lésion, permettant de différencier des non adénomes après injection du produit de contraste.

Une densité spontanée basse, inférieure ou égale à 10 UH a une sensibilité de 71 à 80 %, et une spécificité de 98 % pour le diagnostic d'adénome corticosurrénalien. Un pourcentage de lavage (wash-out) absolu (densité précoce [1 mn]-densité tardive [10 mn]/densité précoce [1 mn]-densité spontanée) supérieur à 60 % ou relatif (densité précoce [1 mn]-densité tardive [10 mn]/densité précoce [1 mn]) supérieur à 50 % est en faveur d'un adénome. [130]

L'adénome surrénalien se présente sous forme d'une masse unique, arrondie ou ovale bien limitée, homogène de taille généralement < 5cm [7,101], avec atrophie de la glande controlatérale dans 50% des cas [150]. Rarement, il peut apparaître hétérogène par remaniements nécrotico-hémorragiques ou hyalins. La prise de contraste iodée est faible ou absente.

Les cancers corticosurrénaux (CCS) ont en général un contenu lipidique faible, un signal hétérogène, une prise de contraste intense et un lavage tardif.

Dans le corticosurréalome, la TDM révèle une masse volumineuse, de taille > 6cm dans près de 90% des cas, encapsulée et arrondie à contours irréguliers, avec des calcifications dans 20 à 30%, d'aspect hétérogène avec des plages hypodenses de nécrose pour les plus volumineuses [101,151,152].

Dans l'hyperplasie macronodulaire, les surrénales sont volumineuses et comportent de multiples macronodules.

Dans les hyperplasies micronodulaires pigmentées, les surrénales peuvent être de taille normale, comporter de micronodules multiples voire des macronodules.

Dans de rares cas, il peut être difficile de faire la part entre hyperplasie macronodulaire bilatérale et adénomes bilatéraux, une scintigraphie au noriodocholésterol est alors utile pour orienter la thérapeutique.

Dans notre série, elle a montré 4 cas corticosurrénales, 7 d'adénomes surrénaux, et 1 cas d'hyperplasie macronodulaire des surrénales.

b. Echographie abdominale :

Le statut de l'échographie abdominale comme examen de référence dans le syndrome de Cushing a été réduit, et il est rarement utilisé pour l'exploration radiologique des tumeurs surrénales. Il n'est sensible qu'aux lésions >2 à 3 cm. [10]

A l'échographie, l'adénome se présente le plus fréquemment comme une masse ronde, homogène et bien limitée, de taille généralement < à 3cm ; le corticosurrénales, sous forme d'une masse volumineuse pouvant dépasser 10 cm de diamètre, d'échostructure le plus souvent hétérogène (par remaniements nécrotiques ou hémorragiques), avec extension tumorale fréquente vers la veine rénale et la veine cave inférieure, d'où l'intérêt de la pratique d'un examen doppler. [149,150]

Dans notre série l'échographie abdominale a mise en évidence 3 cas de corticosurrénales.

c. IRM surrénales :

Elle est réalisée en complément de la TDM, elle est plus précise en matière de bilan d'extension locorégionale en cas de cancer invasif [7,150]. Elle a des performances assez similaires au scanner pour explorer les surrénales. [130]

L'IRM est utile dans l'imagerie des glandes surrénales en raison de ses caractéristiques tissulaires [2,153].

Lorsque les glandes surrénales sont normales, elles présentent un signal faible à intermédiaire en T1 et similaire ou légèrement inférieur en T2 par rapport au foie [130,154].

L'adénome apparaît habituellement comme une lésion bien définie, ronde ou ovoïde à bords lisses, homogène, avec un signal relativement faible en T1 et un signal iso intense en T2

par rapport au foie, avec une prise de contraste précoce uniforme. Il peut contenir des zones de nécrose, une dégénérescence kystique et des zones hémorragiques [153].

Une perte de signal de plus de 11,2 % sur la séquence en phase d'opposition permet une précision de 100% dans la distinction des adénomes des tumeurs métastatiques des surrénales [155,156].

Il n'y a essentiellement aucune différence dans la capacité de la tomodensitométrie et de l'IRM dans le diagnostic des adénomes surrénaux riches en lipides ; cependant, la tomodensitométrie est considérée comme supérieure dans le diagnostic des adénomes pauvres en lipides non détectés par l'IRM [130].

Le corticosurréalome a une intensité de signal hétérogène en raison des zones de nécrose et d'hémorragie. L'imagerie pondérée en T1 est généralement en iso- hyposignal par rapport au foie, mais il peut y'avoir des zones en hypersignal T1 en raison d'une hémorragie. L'imagerie pondérée en T2 est généralement en hypersignal par rapport au foie avec une hétérogénéité et un signal plus intense dans les régions nécrotiques [64].

Selon la littérature, la sensibilité dans la différenciation entre les masses bénignes et malignes varie entre 81 et 89%, et la spécificité entre 92 et 99% [157,159].

On s'est contenté dans notre étude de réaliser que la TDM surrénalienne, l'IRM surrénalienne n'a pas été faite.

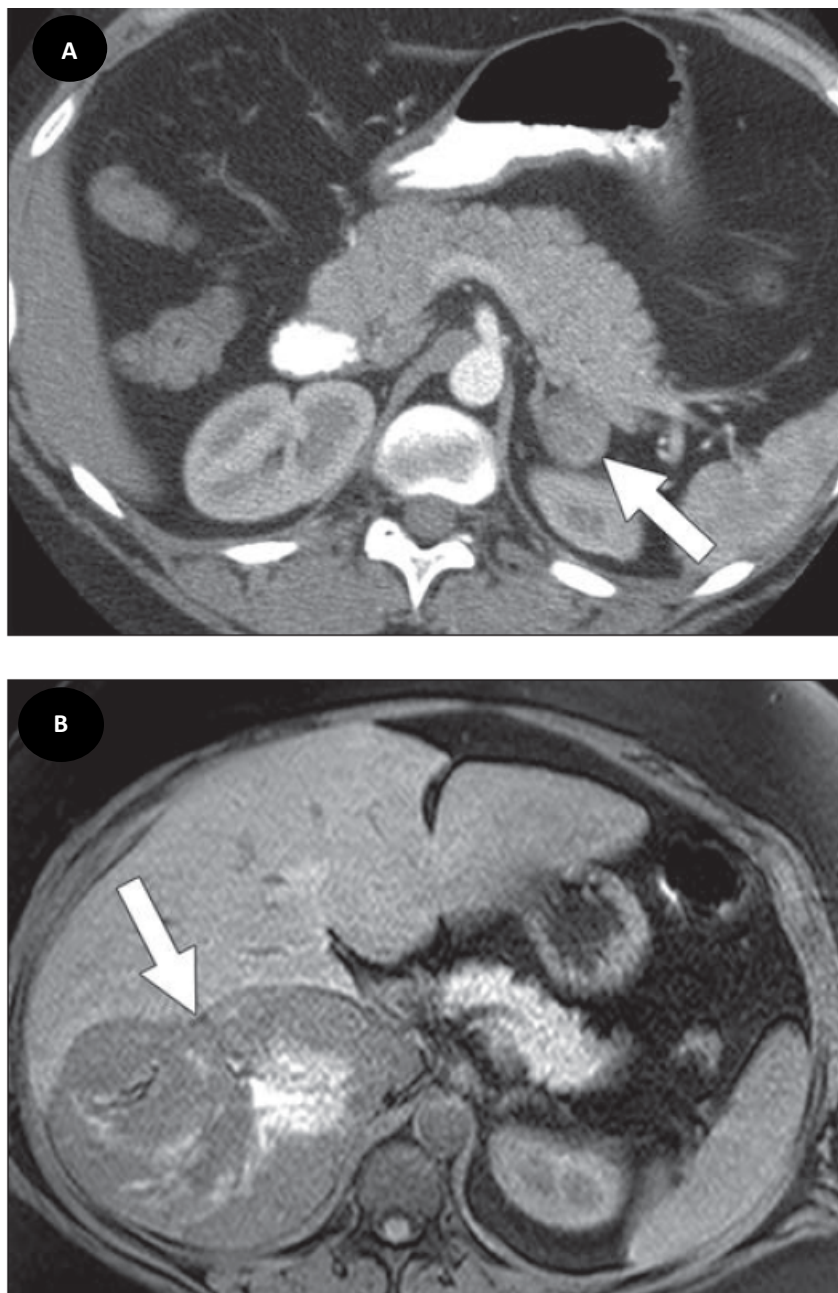


Figure 34 :[2]

A : TDM surrénalienne coupe axiale avec injection du PDC, montrant un nodule ovoïde (flèche) apparaissant dans la glande surrénale gauche qui s'est avéré être un adénome surrénalien.

B : IRM surrénalienne coupe axiale pondérée en T1, montrant une grande masse surrénalienne droite hétérogène (flèche) avec des zones centrales représentant une nécrose-hémorragique intra tumorale (corticosurréalome).

d. La scintigraphie au noriodocholestérol :

La scintigraphie des corticosurrénales au noriodocholestérol, apporte une aide au diagnostic étiologique du syndrome de Cushing ACTH indépendant.

Le ^{131}I -6 β -iodométhyl-19-norcholestérol est un analogue du cholestérol capté par les cellules des trois zones des corticosurrénales : glomérulée, fasciculée et réticulée, qui sécrètent respectivement à partir du cholestérol : minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes et androgènes.

[160]

Elle permet d'objectiver le caractère hyperfonctionnel des surrénales qui sont fixantes.

En cas de syndrome de Cushing ACTH-indépendant en présence ou en absence de tumeurs évidentes au scanner, elle permet de préciser si les glandes surrénales sont impliquées dans le syndrome de Cushing. [161]

L'hyperfixation est bilatérale en cas d'hyperplasie bilatérale des surrénales.

L'hyperfixation est unilatérale et extinctive en cas d'adénome surrénalien, vu que la surrénale controlatérale est mise au repos par la baisse du taux d'ACTH.

En cas de corticosurrénalome malin on observe souvent une absence de fixation.

Cet examen n'a pas été indiqué chez nos patients.

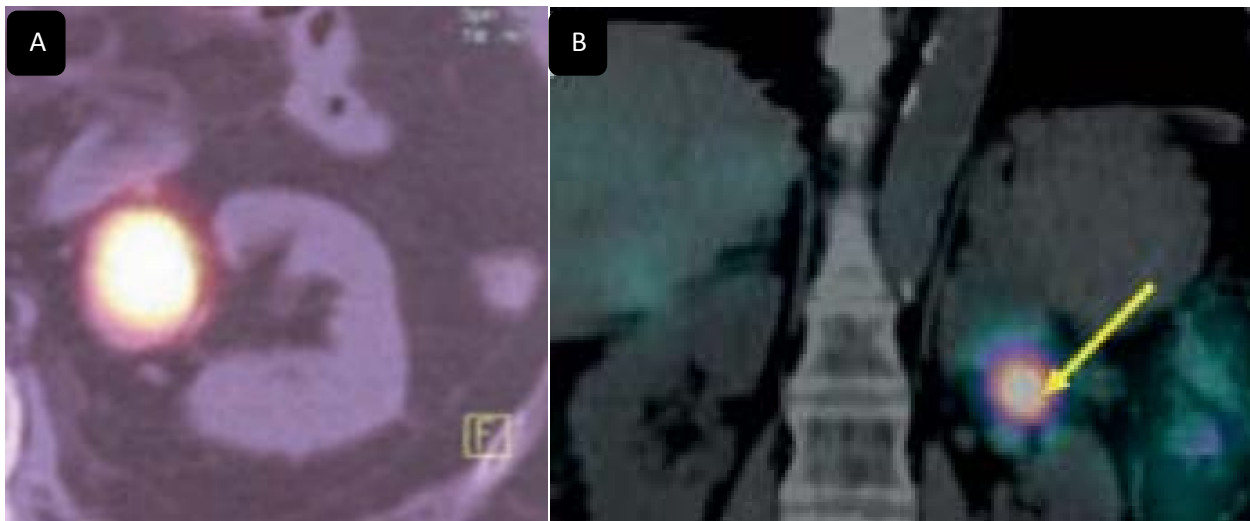


Figure 35 :[162,163]

A : Scintigraphie au noriodocholestérol: forte fixation du traceur par la tumeur pararénale, en faveur d'un adénome surrénalien.

B : Scintigraphie au noriodocholestérol couplée au scanner : fixation localisée à la masse surrénalienne inférieure gauche, en faveur d'une tumeur corticosurrénalienne.

e. TEP (tomodensitométrie par émission de positons) au 18F-FDG (fluorodéoxyglucose) :

Une absence de fixation est en faveur de la bénignité, tandis qu'une fixation intense est en faveur de la malignité. Il existe des faux positifs, c'est-à-dire les lésions surrénaliennes bénignes (sécrétantes ou non) fixant modérément le FDG. Dans le cadre d'une tumeur corticosurrénalienne suspecte d'être un cancer corticosurrénalien, la TEP au 18F-FDG participe au bilan d'extension de cette lésion avant une décision thérapeutique. [14]

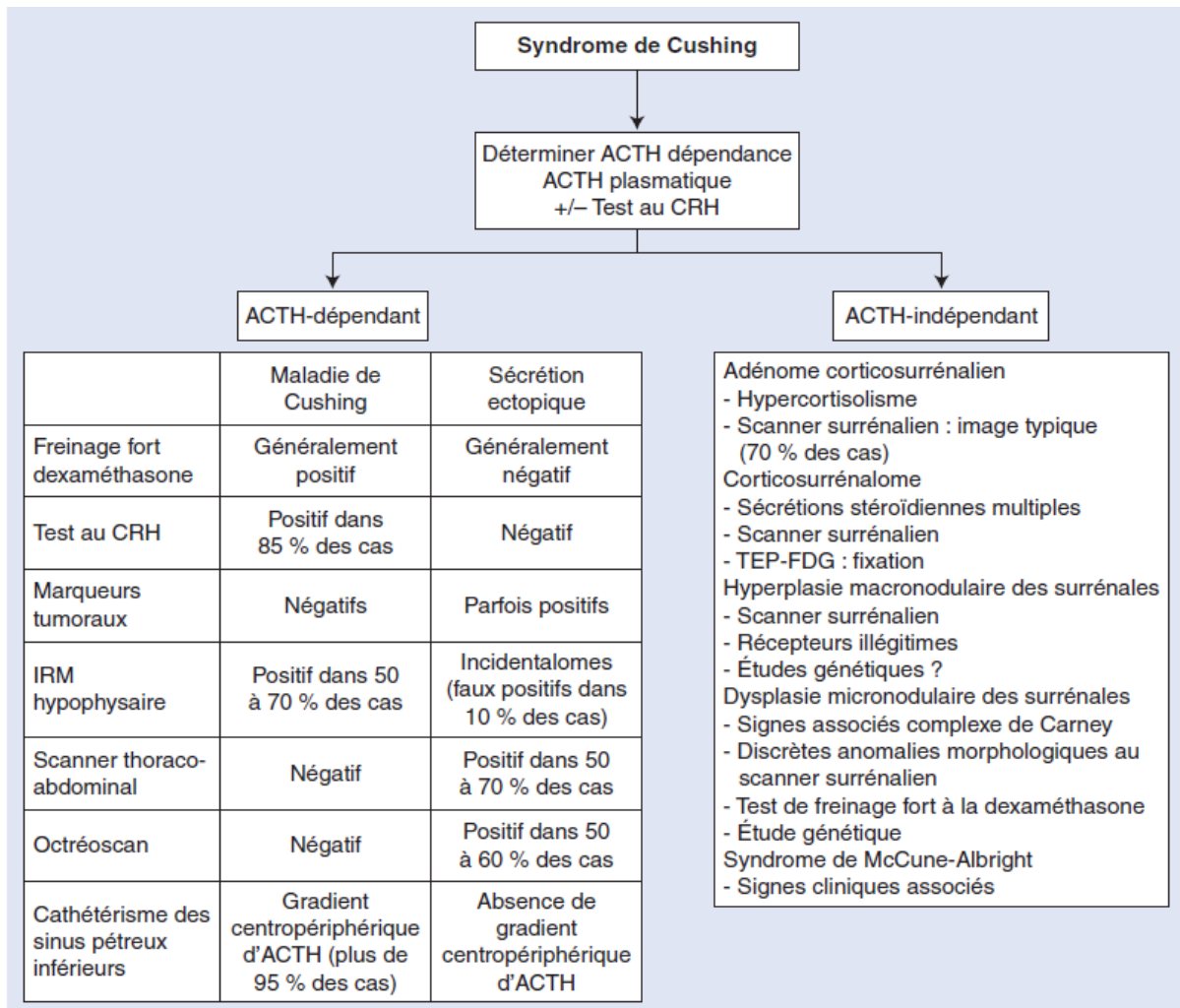


Figure 36: [29] Outils du diagnostic étiologique du syndrome de Cushing : adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-dépendance, ACTH plasmatique plus ou moins test au corticotropin-releasing hormone (CRH). IRM : imagerie par résonance magnétique ; TEP-FDG : tomographie par émission de positrons au fluorodésoxyglucose.

VII. Diagnostic différentiel :

1. Le pseudo-syndrome de Cushing :

Le terme « pseudo-syndrome de Cushing » ou hypercorticisme fonctionnel, regroupe différentes situations pathologiques qui sont associées à un hypercortisolisme ACTH dépendant modéré, qui n'est pas en rapport avec une tumeur sécrétant de l'ACTH, mais avec une stimulation de la sécrétion de CRH et/ou d'AVP par l'hypothalamus, en rapport avec l'activation de différents réseaux neuronaux[168].

- Le principal stimulus physiologique de l'axe corticotrope est le stress, qu'il soit de certaines situations aiguës telles que l'infarctus du myocarde, une intervention chirurgicale, etc. Un stress chronique ou une dérégulation des mécanismes d'adaptation au stress environnemental sont susceptibles d'entraîner un hypercorticisme biologique chronique fonctionnel [177].
- Les patients présentant une dépression sévère ont souvent des signes biologiques d'hypercortisolisme. L'origine est probablement hypothalamique, voire supra-hypothalamique. Seuls les cas occasionnels où la dépression sévère coexiste avec des symptômes d'hypercortisolisme (obésité, HTA, intolérance aux hydrates de carbone) peuvent être confondus avec un véritable syndrome de Cushing associé à une dépression secondaire. [29,174]
- L'éthylisme chronique induit des manifestations clinique similaires à celles rencontrées au cours du syndrome de Cushing, dues à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien par le biais de la stimulation de production de CRH. Le sevrage en alcool permet, en quelques jours, une normalisation des signes cliniques et hormonaux [69].

- L'anorexie mentale est associée à de multiples modifications neuro-endocrines dont l'hypercortisolisme. Classiquement, on retrouve une élévation du CLU des 24 heures et une absence de réponse au test de freination à faible dose, sans signe clinique d'hypercortisolisme. La prise de poids fait disparaître les signes biologiques de l'hypercortisolisme. [1,11]
- L'obésité prête peu à confusion. La topographie de la répartition des graisses et l'absence de signes cataboliques cutanés et musculaires permettent souvent de faire la distinction avec le syndrome de Cushing dès le stade de l'examen clinique. La relation entre la sécrétion de cortisol et le syndrome métabolique est complexe : les patients atteints du syndrome de Cushing présentent des signes qui appartiennent au syndrome métabolique, y compris l'obésité centrale, l'hypertension, intolérance au glucose ou diabète et dyslipidémie. Elle induit une accélération du métabolisme du cortisol, d'où l'élévation de la production de cortisol et de ses métabolites urinaires [176].
- Les patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse présentent un maintien du rythme diurne mais des taux élevés de cortisol avec résistance à la dexaméthasone et des niveaux non supprimés d'ACTH [175]. De toute évidence, chez ces patients, les taux de cortisol urinaire ont peu de valeur. [101,168]

2. Syndrome de résistance généralisée au cortisol :

Ce syndrome rare est secondaire à une mutation du gène du récepteur aux glucocorticoïdes qui, le plus souvent, entraîne une diminution de l'affinité du récepteur pour son ligand. [167]

Du fait de la résistance hypophysaire au cortisol, il ne présente pas de signes métaboliques ou cataboliques du syndrome de Cushing, mais peut montrer des signes liés à une hyperandrogénie ou un excès de minéralocorticoïdes, par la désinhibition de l'activité de l'axe corticotrope et la stimulation surrénalienne par l'ACTH, qui induit une sécrétion excessive

de DHEA associée à une hypertension artérielle par sécrétion excessive de désoxycorticostérone. [171]

Les explorations biologiques peuvent objectiver une augmentation de la cortisolurie et un freinage insuffisant mais le rythme nyctéméral du cortisol est préservé.

L'enquête familiale et l'analyse génomique sont donc importantes pour le diagnostic.

VIII. Traitement et évolution :

1. Traitement :

Le traitement doit être discuté dans le cadre d'une prise en charge par une équipe médicale multidisciplinaire comprenant des endocrinologues, des radiologues, des neurochirurgiens, des urologues, des viscéralistes et des radiothérapeutes.

Dans la mesure du possible, la chirurgie, quelle qu'en soit l'étiologie, constitue une option thérapeutique de première intention visant à une guérison définitive et à la résolution de l'hypercortisolisme et de ses conséquences cliniques. Cependant, l'approche du patient atteint du syndrome de Cushing est individuelle, de sorte que la radiothérapie ou même la thérapie médicale en tant que traitement de première intention pourraient être appropriées en fonction de l'étiologie, de l'état clinique et du choix personnel du patient.

Les objectifs du traitement sont de corriger l'hypercorticisme clinique et biologique afin de restaurer la fonction hypophyso-surrénalienne, et d'éviter les récurrences et complications.[14]

La morbidité et la mortalité lorsque l'hypercortisolisme chronique est non traité exigent la rapidité de la prise en charge chez les patients atteints du syndrome de Cushing. [86]

1.1. Maladie de Cushing :

a. Traitement chirurgical :

➤ Par voie trans-sphénoïdale :

L'exérèse chirurgicale par voie trans-sphénoïdale est le traitement de choix et de première intention de l'adénome hypophysaire corticotrope, et est considérée comme une

procédure sûre. Elle utilise le corridor aérien ménagé par la nature au niveau de l'étage antérieur, qui conduit, à travers le sinus sphénoïdal, au plancher sellaire. [12,14]

Elle doit être réalisée par un neurochirurgien expert en chirurgie hypophysaire, même si l'adénome n'est pas clairement visualisé sur l'IRM, mais peut être orientée par le CBSPI, ce qui permet un taux de rémission de 75 %.[44]

L'exploration du contenu sellaire doit être complète et minutieuse quels que soient les résultats de l'imagerie préopératoire. Plusieurs auteurs ont clairement démontré que l'œil du chirurgien est bien meilleur que celle de l'IRM et que le succès de la chirurgie ne diffère pas selon les résultats de l'IRM [178].

La selle turcique est classiquement abordée dans la plupart des cas par voie rhino-pharyngée. Elle est en fait la voie de choix dans la chirurgie des adénomes hypophysaires, vu qu'elle respecte les éléments anatomiques intracrâniens, car l'ouverture de la dure-mère ne se fait que sur son feuillet profond. La couche superficielle de la dure-mère qui représente le diaphragme de la selle turcique qui la sépare du cerveau reste intact. [179,183]

Une préparation préopératoire est importante pour prévenir une insuffisance cortisolique post opératoire ou une infection, par l'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone et d'une antibiothérapie de 24 heures.

L'exérèse chirurgicale se fait selon 3 manières: [86,179]

- Soit une adénectomie totale : si l'adénome est bien distinct de l'hypophyse saine.
- Soit une adénectomie élargie : si les limites entre l'adénome et l'hypophyse non tumorale ne sont pas très nettes.
- Soit une adénectomie partielle : quand l'adénome est très adhérent aux structures avoisinantes, comme les parois du sinus caverneux ou de la dure mère.

Lorsqu'aucun adénome n'est découvert, l'hypophysectomie subtotale, réséquant environ 80 % de l'hypophyse et laissant en place un moignon pituitaire attaché à la tige hypophysaire est indiquée. La chirurgie trans-sphénoïdale offre le potentiel d'une micro adénectomie de l'adénome corticotrope en cause, laissant intacte la fonction hypophysaire restante. [14,44]

Les limites de cette chirurgie sont l'exérèse complète d'un adénome envahissant largement le sinus caverneux et entourant la carotide. Ce problème est plus fréquent dans les macroadénomes, qui ne représentent que moins de 10% des adénomes corticotropes.

Elle permet de contrôler l'hypersécrétion dans 65 à 90 % des microadénomes et dans moins de 65 % des macroadénomes. Le risque de récurrence, peut survenir jusqu'à des dizaines d'années après l'intervention initiale, s'établit entre 20 et 25 %, et 40 à 50 % des patients requièrent un traitement supplémentaire. [184,185,186]

En postopératoire immédiat, l'exérèse complète d'un adénome corticotrope s'accompagne généralement en cas de succès chirurgical d'une insuffisance corticotrope profonde qui nécessite la mise en place d'un traitement glucocorticoïde substitutif pendant plusieurs mois. Elle est liée au fait que les cellules hypophysaires corticotropes normales, freinées par l'hypercortisolisme, sont en inertie donc incapables de reprendre leur sécrétion d'ACTH avant plusieurs mois, et cela est témoin d'une bonne exérèse associée à un risque moindre de récurrence.

Les complications de la chirurgie trans-sphénoïdale sont rares : [7,12,158]

- Rhinorrhée avec fuite du liquide céphalo-rachidien : Elle survient dans environ 3% des cas.
- Méningite : Rare grâce à l'antibiothérapie péri-opératoire et se voit dans 0,4 à 2% des cas.
- Insuffisance anté-hypophysaire : Les déficits gonadotrope et somatotrope sont les plus fréquents. Elle est plus fréquente après traitement d'un macroadénome.

Le syndrome de Cushing :

Expérience du service d'Endocrinologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

- Le diabète insipide : Survient si la chirurgie réalise une lésion de la post-hypophyse. Il se manifeste par une polyurie hypotonique qui survient dans les 12 ou 24h du postopératoire, et il est rarement permanent nécessitant l'hormonothérapie substitutive à vie. Ces complications hormonales nécessitent que le suivi post-opératoire immédiat se fasse en coordination étroite avec une équipe endocrinologique
- Les complications hormonales nécessitent que le suivi post-opératoire immédiat se fasse en coordination étroite avec une équipe endocrinologique: Elles sont rares, et à type de phlébites ou de thromboses vasculaires avec risque de décès.
- La mortalité : Estimée entre 0 à 2%. Elle survient à la suite d'hémorragie, d'infarctus du myocarde, d'embolie pulmonaire ou d'une méningite.

Dans notre série la chirurgie par voie trans-sphénoïdale a été réalisée chez 17 patients de notre série, avec des suites opératoires qui étaient simples dans 63.2% des cas.

Le diabète insipide, était la seule complication retrouvée dans notre série, chez 14.3% des cas, mais était transitoire.

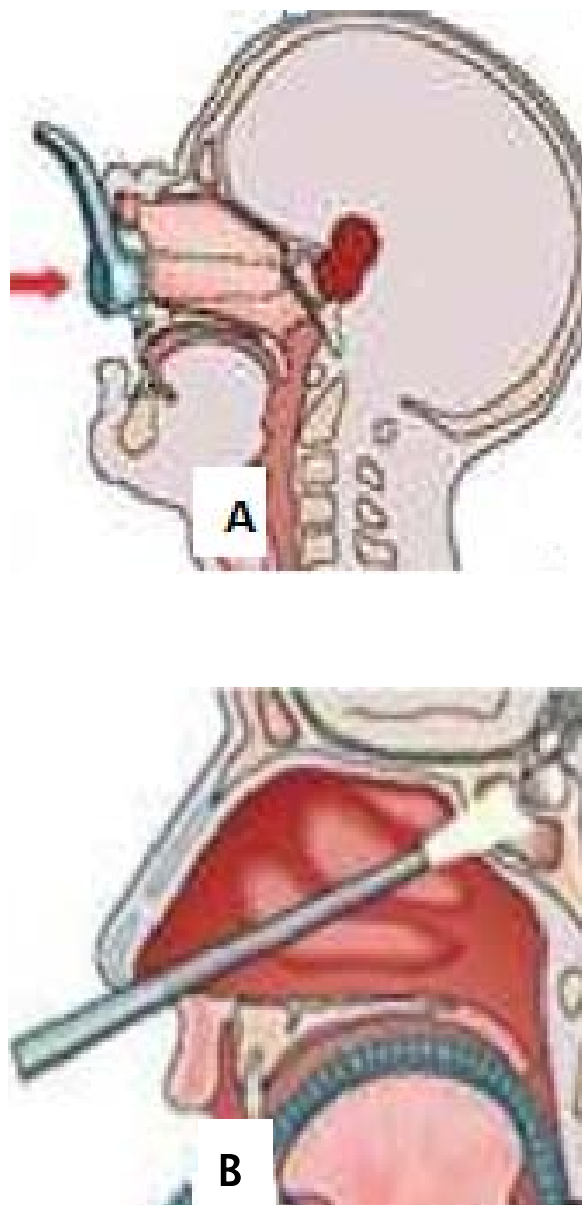


Figure 37: Chirurgie par voie trans-sphénoïdale: A. Voie sous-labiale sous microscope opératoire. B. Voie endoscopique endonasale.

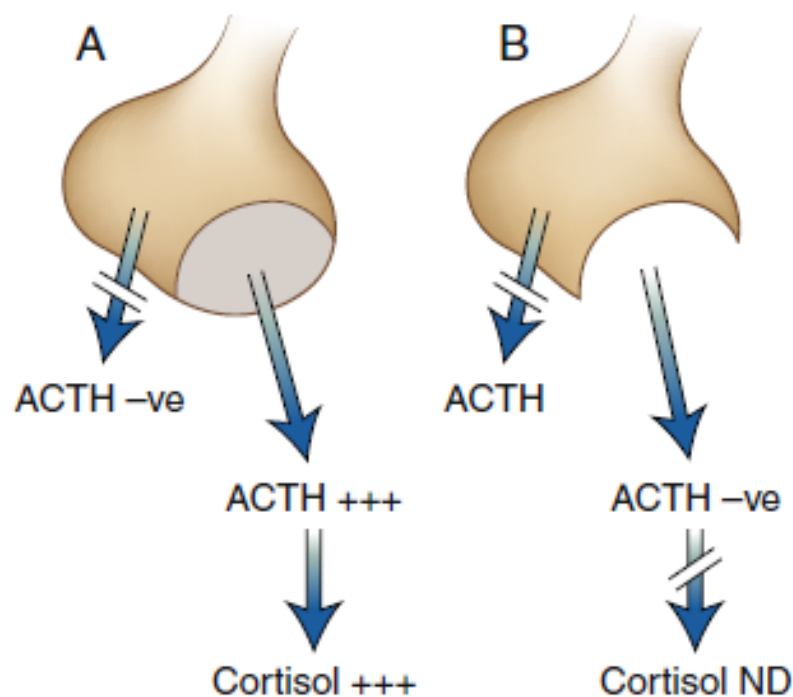


Figure 38: [28] L'adénomectomie et son effet sur l'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien. (A) Avant le traitement (B) Après l'élimination de l'adénome.

➤ **Par voie intra-cranienne:**

La voie haute ou intracranienne cherche à aborder directement la région opto-chiasmatique en franchissant la dure-mère et soulevant le lobe frontal.

Les indications de la voie intracrânienne sont devenues rares, et réalisée seulement sur les volumineux adénomes, les expansions latéro-sellaires inaccessibles à une voie d'abord trans-sphénoïdale, les portions supra et intra sellaire de l'adénome qui sont séparées par un collet étroit, et en cas de persistance d'un résidu tumoral après abord par voie basse [180,181].

Elle n'a été réalisée chez aucun patient de notre série.

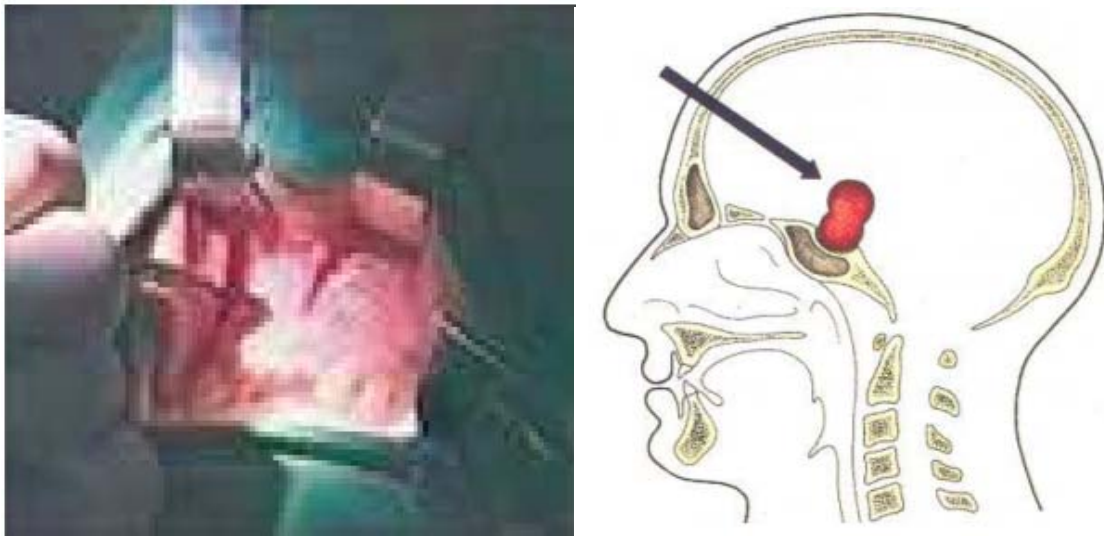


Figure 39 : Chirurgie par voie d'abord intra-cranienne.

➤ **La surrénalectomie bilatérale :**

L'indication de la surrénalectomie bilatérale reste réservée aux cas d'échec ou de contre-indication à la chirurgie hypophysaire.

Elle permet de supprimer immédiatement la production de cortisol [182].

La voie d'abord est abdominale, par double lombotomie, ou trans/rétro-péritonéale par laparoscopie ou coelioscopie.

Il y a deux principaux sujets de préoccupation après surrénalectomie totale bilatérale pour maladie de Cushing : crises Addisoniennes et syndrome de Nelson (développement d'un macro-adénome corticotrope hypophysaire plus de dix ans après le geste, avec mélanodermie et ACTH très élevée). Après la surrénalectomie laparoscopique bilatérale, la prise des glucocorticoïdes oraux et des minéralocorticoïdes est donc nécessaire et à vie. Un certain suivi des patients est nécessaire pour minimiser les épisodes de crises Addisoniennes. [187]

La mortalité est presque nulle, avec comme condition, s'adresser à une équipe chirurgicale expérimentée.

Dans notre série, l'indication d'une surrénalectomie bilatérale a été posée chez un seul patient qui s'est compliquée d'une insuffisance surrénalienne substituée par hydrocortisone.

b. Radiothérapie hypophysaire :

Indiquée devant la persistance de l'hypercorticisme après la chirurgie trans-sphénoïdale.

La radiothérapie hypophysaire est utilisée soit en première intention, soit en complément de l'acte chirurgical, dans le traitement de la maladie de Cushing.

Quelques études suggèrent que la radiothérapie serait plus efficace lorsqu'elle est réalisée en deuxième intention après échec de la chirurgie [1,190]

Son taux de réussite varie entre les groupes en fonction des critères proposés pour définir la guérison. Certains groupes ont rapporté des taux de réussite de l'ordre de 50 %. La plupart des groupes ont été livrés entre 35 et 52 Gy avec une dose fractionnée quotidienne d'environ 200 cGy. Une dose plus faible (20 Gy) à un taux de rechute élevé. La réponse à la radiothérapie est lente, prenant des mois ou des années pour un effet complet. L'effet maximal semble se situer vers la deuxième année après irradiation [13,86].

Il y a un risque élevé de survenue de manière progressive d'un hypopituitarisme.

Les autres complications sont rares tels que la nécrose du nerf optique, la nécrose radique cérébrale, l'artérite des petits vaisseaux, à l'origine d'accidents centraux, et les tumeurs cérébrales radio-induites [189,101].

D'autres modes de radiothérapie (particules lourdes, radiochirurgie hypophysaire stéréotaxique au gamma-knife) sont limités aux centres spécialisés. Malgré le progrès initial du gamma-knife, il y a eu un taux de rechute arrivant jusqu'à 20 % après le traitement, ce qui ne se compare pas favorablement à la radiothérapie conventionnelle.[191,86]

c. Traitement médical :

Le traitement pharmacologique comprend des médicaments qui agissent sur la glande surrénale pour bloquer la synthèse du cortisol (par exemple, kétoconazole et métyrapone), réduire la sécrétion d'ACTH (par exemple, octréotide et pasiréotide), ou bloquer l'action du cortisol en agissant sur son récepteur (par exemple, la mifépristone)[2].

Le traitement pharmacologique peut être indiqué : [179]

- Lors de la préparation à une chirurgie hypophysaire chez les patients ayant un mauvais état clinique
- Comme traitement de première intention chez les patients non opérables
- Comme traitement adjuvant en cas d'échec chirurgical ou de récurrence
- En attendant que l'efficacité complète de la radiothérapie hypophysaire se manifeste.

Tous les médicaments qui sont disponibles sont déconseillés/contre-indiqués chez la femme enceinte.

Deux stratégies peuvent être utilisées : une stratégie adaptant la dose des traitements à un marqueur biochimique de l'hypercortisolisme comme le cortisol libre urinaire ou, la stratégie « block and replace » qui associe des doses relativement élevées de « médicaments anti-cortisoliques » pour bloquer la sécrétion de cortisol associée à la supplémentation par l'hydrocortisone.

En monothérapie, leur utilisation et leurs recommandations ont été revues récemment ; ils sont efficaces chez environ 50 % des patients. Il existe peu de données sur la thérapie combinée, bien que celle-ci soit couramment utilisée, en particulier chez les patients atteints d'hypercortisolisme sévère [3,192].

Ces traitements médicaux n'ont pas été prescrits chez nos patients, par faute de moyens et de disponibilité.

➤ **Traitements ciblant l'hypophyse :**

- **Les analogues de la somatostatine :**

Vu que l'octréotide et le lanréotide sont généralement inefficace dans la maladie de Cushing, le pasiréotide qui est un multirécepteur-analogue de la somatostatine, a démontré une haute affinité aux récepteurs de la somatostatine de sous-types 1, 2, 3 et 5, avec une normalisation du cortisol libre urinaire chez 17 % à 40 % des patients atteints de la Maladie de Cushing selon la gravité de cette dernière [193,194].

L'activation de ces récepteurs inhibe la sécrétion d'ACTH par l'adénome. Les récepteurs à la somatostatine sont également présents sur les cellules endocrines digestives et les cellules bêta des ilots de Langerhans, leur activation induira une inhibition de la sécrétion des incrétines et de l'insuline. [179]

Le principal effet indésirable du pasiréotide est la survenue d'une hyperglycémie chez environ 75 % des patients, une surveillance attentive de l'hyperglycémie est donc obligatoire ainsi qu'un traitement anti-diabétique.

- **Les agonistes dopaminergiques :**

La Cabergoline est un agoniste dopaminergique très efficace dans le traitement des hyperprolactinémies, et cible le récepteur de la dopamine de type 2 (D2R) qui est exprimé dans environ 60 % des adénomes corticotrophes [196].

En cas de survenue d'une insuffisance corticotrophe au cours traitement par la cabergoline, cela est expliqué par la forte sensibilité de certains adénomes corticotrophes à ce médicament. [197]

- **L'acide rétinoïque :**[203]

Il inhibe la sécrétion de l'ACTH et du cortisol, ainsi que la croissance des cellules tumorales corticotropes dans la maladie de Cushing.

Une étude a montré que chez de patients atteints de Maladie de Cushing et d'hypercorticisme persistant ou récurrent après chirurgie trans-sphénoïdale, le traitement par l'acide rétinoïque (dose médiane de 60 à 80 mg par jour) pendant 6 à 12 mois a entraîné une normalisation des chiffres du CLU chez 37,5 % patient, avec une rechute dans deux cas [204,205].

➤ **Traitements ciblant les surrénales :**

En monothérapie, leur utilisation et leurs recommandations ont été revues récemment ; ils sont efficaces chez environ 50 % des patients [192].

Trois inhibiteurs de la stéroïdogénèse sont utilisables :

- **Les dérivés imidazolés (Kétoconazole, Levokétoconazol, Etomidate) :**

- Le kétoconazole, Nizoral® est un antifongique inhibant inhibe plusieurs enzymes de la stéroïdogénèse (CYP17A1, CYP11A1, et CYP11B).

Proposé comme traitement de la maladie de Cushing surtout chez la femme, devant son action sur la stéroïdogénèse testiculaire et son respect de la stéroïdogénèse ovarienne.

Il a montré dans de petites séries une normalisation du CLU dans 50 % des cas [192].

L'effet secondaire le plus redouté est l'hépatite toxique. Une gynécomastie et un hypogonadisme sont aussi retrouvés chez les hommes, avec le risque de survenue d'une insuffisance surrénale aiguë qui est présent.

- Le Levoketoconazol peut être en mesure de fournir un blocage efficace du cortisol à des doses plus faibles et avec un taux minimal de dysfonctionnement hépatique [209].
- L'étomidate est un anesthésique, utilisable pour le contrôle des hypercortisolismes sévères, à une posologie moindre que son action anesthésique, permet une réduction rapide (10 à 12h) de la sécrétion de cortisol, et cela doit impliquer son utilisation dans un service de soins continus [197].

- **Le métyrapone (Métopirone®) :** [28,200]

Inhibe la 11 β -hydroxylase, qui permet la conversion du 11 désoxycortisol en cortisol, avec comme objectif d'abaisser les concentrations de cortisol, souvent avant le traitement chirurgical ou en attendant de bénéficier de la radiothérapie.

L'objectif est d'atteindre une cortisolémie moyenne d'environ 300 nmol/L (11 μ g/dL) au cours de la journée ou un taux de cortisol libre urinaire normal.

- **L'OP'DDD (Mitotane®):** [28,179,199]

C'est un médicament adrénolytique qui est facilement absorbé par le tissu surrénalien normal et tumoral, provoquant une atrophie surrénale et la nécrose [199], suite à un effet non seulement inhibiteur de la stéroïdogénèse mais également cytotoxique pour les cellules surrénaliennes qui sera responsable de la cytolysse du cortex surrénalien, aboutissant ainsi à l'insuffisance surrénalienne.

Une faible dose de Mitotane est requise dans le traitement de la maladie de Cushing par rapport au traitement du corticosuréalome.

Un traitement substitutif gluco et minéralocorticoïde est nécessaire.

Son effet est retardé, la diminution de la production du cortisol est un phénomène lent qui se manifeste après 1 ou 2 mois de traitement, et par conséquent, il n'est pas adapté aux situations nécessitant un contrôle rapide de l'hypercorticisme [86].

Il est tératogène et contre indiqué pendant la grossesse.

Le Mitotane est limité par la fréquence de ses effets indésirables (les troubles gastro-intestinaux, l'asthénie, les éruptions cutanées, les troubles neurologiques...)

- **Osilodrostat :**[203,208]

Ou LCI699, puissant inhibiteur de l'aldostéronesynthase et de la 11 β -hydroxylase.

Son rôle dans l'inhibition de la synthèse du cortisol dans la maladie de Cushing, est dû à la freination de l'ACTH.

Une étude clinique faite chez 12 patients atteints de la maladie de la maladie de Cushing, a retrouvé que 92 % des patients ont atteint CLU normal [201,207].

➤ **Traitements ciblant les récepteurs des glucocorticoïdes :**

- **Mifepristone (RU 486):** [3,28,86,179]

C'est un antagoniste du récepteur de la progestérone utilisé essentiellement pour son action contraceptive, mais aussi pour son action antagoniste du récepteur glucocorticoïde, qui se manifeste au niveau périphérique, ainsi qu'au niveau hypophysaire, aboutissant immédiatement à une levée de la freination de l'axe corticotrope et une élévation considérable de la concentration d'ACTH et du CLU, conduisant à un excès de minéralocorticoïdes, avec hypokaliémie et hypertension artérielle secondaire à l'activation du récepteur minéralocorticoïde par le cortisol circulant, une croissance de l'adénome hypophysaire résiduel peut être aussi retrouvée, contre indiquant ainsi son utilisation systématique comme moyen thérapeutique alternatif.

- **Relacorilant (CORT 125134) :** [203]

C'est un Antagoniste des recepteurs de glucocorticoïdes, ne se liant pas aux recepteurs de la progestérone.

Une étude a démontré la tolérance au relacorilant ainsi que son effet anti-glucocorticoïdes après des doses arrivant à 250 mg par jour pendant 14 jours [206].

1.2. Sécrétion ectopique d'ACTH :

Si une tumeur ectopique sécrétant de l'ACTH est localisée, le traitement est la résection de la tumeur responsable de l'hypersécrétion cortisolique : bronchique, pancréatique, ou autres, ce qui permettra de contrôler l'hypercortisolisme, et augmentera les chances de guérison. [22]

Si une tumeur endocrine métastatique est présente, il est peu probable que la chirurgie soit bénéfique.

Devant une tumeur évidente mais non opérable, le traitement palliatif fera appel, à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie. [203]

Si la source d'ACTH ne peut pas être localisée, ou si la tumeur métastatique contre indique la chirurgie, le traitement médical doit être choisi.

Pour les patients atteints du syndrome de Cushing ectopique occulte, le traitement médical par anticortisoliques permet une préparation pré-opératoire dans le but de pouvoir pratiquer la résection tumorale après. Un suivi par l'imagerie est nécessaire, pour surveiller l'apparition de la tumeur responsable de la sécrétion ectopique d'ACTH, qui est le plus souvent bronchique. [179]

La surrénalectomie est de règle lorsque le patient ne peut pas tolérer le coût, les effets secondaires d'un traitement médical à long terme, malgré l'inconvénient d'imposer une insuffisance surrénalienne définitive. C'est le traitement de choix pour tout patient nécessitant une correction rapide d'hypercortisolisme ou lorsque l'hypercortisolisme ne peut être contrôlé par un traitement médical, ou dans le cas d'un hypercorticisme sévère.

Un traitement médical à long terme peut également être le traitement de choix pour les patients chez qui la surrénalectomie est contre indiquée.

Le pronostic est meilleur pour les tumeurs occultes et les carcinoïdes bronchiques, mais est péjoratif pour les autres tumeurs qui sont agressives.

Dans notre série une surrénalectomie bilatérale a été réalisée chez le patient qui présentait le syndrome de Cushing ectopique, précédée par une préparation par le Kétoconazole.

1.3. Tumeurs surrenaliennes :

a. Adénome cortisolique :

La chirurgie des adénomes surrenaliens responsables du syndrome de Cushing est généralement simple entre des mains d'experts, en utilisant une chirurgie laparoscopique mini-invasive réalisée par voie transpéritonéale ou rétro-péritonéale. [210]

La chirurgie laparoscopique est maintenant le traitement de choix pour adénomes surrenaliens unilatéraux. [211]

Une préparation par anticortisoliques est nécessaire si l'hypercortisolisme est sévère. Cette préparation se fait par l'OP'DDD pendant plusieurs mois avant la chirurgie, ou le kétoconazole qui pourra préserver la fonction de la glande surrénale controlatérale. [214]

En raison de leur petite taille avec un diamètre inférieur à 5 cm, les adénomes surrenaliens sécrétant du cortisol sont très adaptés aux techniques chirurgicales endoscopiques.

Lorsque la lésion surrenalienne mesure plus de 6 cm et suggère une malignité, la surrénalectomie à ciel ouvert reste un gold standard [213].

Une substitution par hydrocortisone en post opératoire est nécessaire vu que la surrénale controlatérale s'est atrophiée secondairement à l'hypercorticisme et au freinage de l'ACTH.

Les complications sont gérables, tels que des saignements/hématomes et une insuffisance surrénale. [212]

Le pronostic après ablation d'un adénome est bon, la guérison approche les 100 % et est associée à une faible morbidité et mortalité.

Dans notre série la surrénalectomie unilatérale a été réalisée chez 4 cas, avec substitution par l'hydrocortisone, une normalisation du CLU a été retrouvée. L'arrêt de l'hydrocortisone a été fait quelques mois après la chirurgie, après la normalisation du test au synacthène.

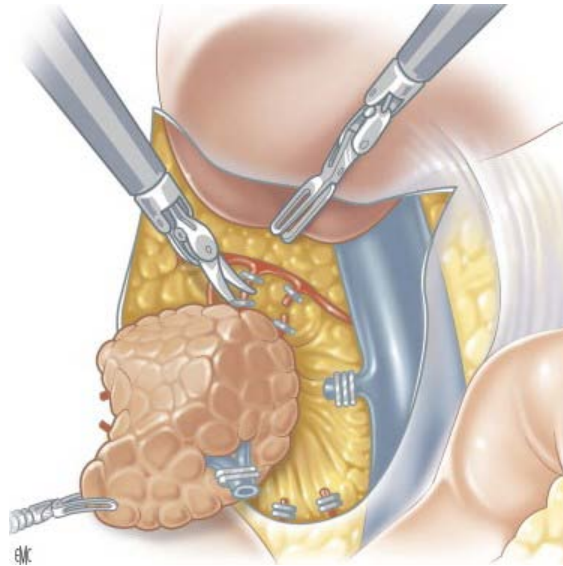


Figure 42 : [232] Surrénalectomie coelioscopique.

b. Corticosurrénalome :

Le traitement du corticosurrénalome est chirurgical, il consiste en une exérèse monobloc de la tumeur surrénalienne « à ciel ouvert » élargie, avec dissection du pédicule rénal, et si nécessaire, exérèse du rein. [150]

Une préparation périopératoire est obligatoire pour éviter toute décompensation aiguë de l'insuffisance corticotrope et pour réduire un hypercortisolisme sévère. [151]

La mise en route d'un traitement antimitotique en postopératoire immédiat est importante pour éviter les récives précoces causées par les métastases présentes.

Le Mitotane est utilisé dans le traitement du corticosurrénalome suite à son action cytotoxique et son effet anticortisolique. Il est prescrit à la dose maximale tolérée par le patient, en association avec un traitement substitutif gluco et minéralocorticoïde [159]. Il est proposé lorsque la tumeur n'est pas extirpable d'emblée, ou lorsqu'elle récidive, et permet le contrôle de l'hypersécrétion hormonale et la régression tumorale. [215]

Des phénomènes d'échappement peuvent se produire, suite à l'augmentation du rapport masse tumorale–concentration d'OP'DDD, d'autres traitements peuvent prendre sa place tels que le kétoconazole, la métopirone, et le glutéthimide, l'ajout de la méfipristone peut aussi être bénéfique.

La radiothérapie postopératoire est considérée comme un traitement adjuvant postopératoire chez les patients présentant un risque de récurrence locale élevé [159].

Le pronostic du corticosurrénaome est très défavorable.

Après résection complète de la tumeur, le taux de récurrence est de 35 à 85% et la durée moyenne de survie est de 18 mois [150,215].

Dans notre série, une surrénalectomie unilatérale seule a été réalisée chez deux patients, un ayant un corticosurrénaome, une surrénalectomie associée à une résection du rein et de la queue du pancréas, et une splénectomie a été réalisée chez un seul patient présentant un corticosurrénaome.

c. Hyperplasie macronodulaire et micronodulaire :

Le traitement se base sur une surrénalectomie préférentiellement unilatérale. Elle peut être bilatérale d'emblée ou après échec de la surrénalectomie unilatérale, nécessitant dans ce cas une substitution par hydrocortisone à vie. [179]

L'hypercortisolisme peut être secondaire à la stimulation aberrante du cortex surrénalien par des ligands qui activent des récepteurs anormaux exprimés par les cellules corticales qui sont couplées aux récepteurs d'ACTH. [216]

Les récepteurs exprimés de manière aberrante comprennent les récepteurs du peptide insulino-trope glucodépendant (GIP), de l'hormone lutéinisante (LH), de la vasopressine ou des récepteurs b2 adrénergiques [55]. Des traitements pharmacologiques de l'hypercortisolisme ont été développés pour bloquer ces récepteurs ou inhiber la sécrétion de leur ligand (agonistes LH-RH).

1.4. Hypercorticisme sans étiologie identifiée :

Devant un hypercorticisme franc cliniquement ou biologiquement mais sans étiologie identifiée par les explorations étiologiques, une surrénalectomie bilatérale est indiquée dans le but de contrôler la sécrétion excessive de cortisol. Un traitement par des anticortisoliques peut être nécessaire.

Une surveillance clinique, biologique, radiologique et anatomopathologique est nécessaire, pour définir l'étiologie causale.

Dans notre série une surrénalectomie unilatérale a été réalisée, associée à la ketaconazole chez un patient ayant un hypercorticisme sans étiologie évidente, et chez qui l'étude anatomopathologique a mis en évidence une hyperplasie macronodulaire des surrénales.

1.5. Traitement des comorbidités liées au syndrome de Cushing :

De nombreuses comorbidités résultant du syndrome de Cushing altèrent la qualité de vie, augmentent la mortalité et peuvent persister même après la correction de l'hypercortisolisme. [78,203,218]

a. Complications cardiovasculaires :

Les complications cardiovasculaires sont la principale cause de mortalité dans le syndrome de Cushing.

L'hypercorticisme chronique entraîne une altération de la tolérance au glucose, hypertension, dyslipidémie, athérosclérose, dysfonctionnement cardiaque. [203]

Le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire est donc important.

- **Hypertension artérielle :**

L'objectif du traitement est d'avoir des chiffres tensionnels au-dessous de 140/90 mmHg.

L'HTA est souvent associée au diabète dans le syndrome de Cushing, donc les objectifs tensionnels attendus seront inférieurs à 130/80 mmHg.

Les mesures hygiéno-diététiques seules, sont parfois incapables de normaliser les chiffres tensionnels, ce qui nécessitera la mise en route d'un traitement médicamenteux anti-hypertenseur. [203]

Le traitement antihypertenseur nécessite le plus souvent des associations thérapeutiques.[14]

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'angiotensine II permettent de contrôler les chiffres tensionnels dans environ 50 % des cas.

Devant une HTA associée au diabète, un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou par inhibiteur calcique est privilégié. [217]

Dans notre série, un IEC a été reçu dans un seul cas.

- **Diabète :**

Les mesures hygiéno-diététiques sont toujours nécessaires, et peuvent être associées aux antidiabétiques oraux ou à l'insuline.

Les ADO sont réservés aux patients diabétiques de type II tels que : les insulinosécréteurs, (sulfamides hypoglycémiantes et glinides), les insulinosensibilateurs (biguanides et glitazones), les inhibiteurs des alphaglucosidases, et les inhibiteurs de la DPP-4.

L'insulinothérapie est indiquée en cas de diabète devenu insulino-nécessitant, seule ou associée à un ADO.

Dans notre série, un traitement par metformine a été instauré chez un seul patient.

- **Dyslipidémie :**

Les traitements hypolipémiants sont nécessaires en cas de dyslipidémie dans le syndrome de Cushing.

Une surveillance du bilan hépatique est préconisée lors de l'association des traitements hypolipémiant et du kétoconazole ou de l'OP'-DDD, du fait du risque de cytolyse et cholestase, majoré par l'association. [14]

Dans notre série, un seul cas d'hypercholestérolémie a été retrouvé, et a été traité par traitement hypolipémiant.

b. Complications thrombo-emboliques :

L'hypercorticisme chronique est associé à une augmentation du risque thromboembolique, causée par une coagulation activée et une fibrinolyse altérée. [43]

Il a été proposé de traiter les patients avec une héparine de bas poids moléculaire dans un but prophylactique jusqu'à 3 mois après la chirurgie, en raison du risque accru de thrombose. [203,219]

Un cas d'AVCI a été rapporté dans notre série, et a été traité au service de neurologie.

c. Ostéoporose :

L'excès de glucocorticoïdes provoque une ostéopénie, une ostéoporose, et un risque accru de fractures osseuses. [14,220]

L'objectif des traitements anti-ostéoporotiques est de prévenir la survenue de fractures par fragilité osseuse.

Les biphosphonates sont indiquées chez les patientes avec ostéopénie ou victimes d'une fracture ostéoporotique. [14]

Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes sont indiqués dans les ostéoporoses fracturaires et non fracturaires. [221]

Une prévention ou un traitement de la carence vitamino-calcique est nécessaire.

Une supplémentation vitamino-calcique a été donnée au patients de notre série, qui présentaient l'ostéopénie.

d. Complications infectieuses :

Le syndrome de Cushing sévère est associé à une altération de la fonction immunitaire et aux infections opportunistes associées au syndrome de Cushing peuvent contribuer à l'augmentation de la mortalité. [220,221]

Les infections les plus fréquentes sont bactériennes communautaires ou nosocomiales, fongiques, ou des infections virales persistantes et sévères.

L'identification et le traitement des infections sous-jacentes sont obligatoires pour éviter le choc septique et la mortalité.

Chez les patients ayant un hypercortisolisme sévère, une prophylaxie contre *Pneumocystis jirovecii* doit être envisagée. [14]

e. Retentissement endocrinien :

Un traitement substitutif du déficit gonadotrope n'est pas conseillé en phase aiguë en raison du risque thromboembolique.

En cas de sécrétion importante d'ACTH ou dans les corticosurréalome, un traitement spécifique de l'hirsutisme peut être nécessaire.

En cas de sécrétion importante d'œstrogènes par un corticosurréalome, un traitement spécifique de la gynécomastie peut être nécessaire.

En cas de déficit gonadotrope, le rétablissement d'une fertilité impose un traitement par gonadotrophines. [14]

En cas de déficit thyroïdienne, somatotrope, ou au niveau de la post-hypophyse un traitement substitutif sera effectué. [14]

2. Evolution :

Il est indispensable que les patients soient suivis au long cours afin : [14]

- De surveiller l'efficacité, la tolérance (dépister les effets indésirables) et l'observance des traitements prescrits.
- De surveiller et d'adapter le traitement substitutif.
- De prendre en charge les complications du syndrome de Cushing, d'autant que le risque ne se corrige pas obligatoirement après traitement efficace de l'hypercortisolisme, en particulier le syndrome métabolique, le risque cardiovasculaire, le retentissement osseux et statural, les troubles cognitifs et le retentissement sur la qualité de vie.
- De dépister des récives éventuelles pour certaines causes (la maladie de Cushing où la récive d'un adénome corticotrope peut parfois s'observer, même plusieurs années après une chirurgie efficace, les tumeurs endocrines avec sécrétion ectopique d'ACTH, les cancers corticosurrénaux, les hyperplasies macronodulaires bilatérales après une surrénalectomie unilatérale).
- De poursuivre l'éducation thérapeutique du patient et/ou de sa famille, concernant surtout la modification des doses de glucocorticoïdes pendant la maladie et les facteurs de stress physiologiques.
- D'accompagner un éventuel projet de grossesse : conseil génétique, diagnostic prénatal dans certaines causes.

La guérison est définie pour certains par un cortisol plasmatique le matin bas (inférieur à 50 nmol/l ou 1,8 µg/dl), mais par d'autres par la normalité du cycle de cortisol plasmatique ou encore la normalité de la cortisolurie, parallèlement avec la disparition des signes cliniques.

2.1. Maladie de Cushing :

Pour juger la guérison en cas d'adénomectomie hypophysaire, on devrait : [14,94,225]

- Doser la cortisolémie de 8h à J2 puis CLU à une semaine.
- Substituer une insuffisance surrénalienne par l'hydrocortisone, normaliser les chiffres glycémiques et tensionnels et tâcher à avoir un cortisol <5 µg/dl, avec une normalisation du CLU
- Si la guérison n'est pas prouvée, le passage à une alternative thérapeutique est à discuter, par une reprise chirurgicale, une radiothérapie, un traitement médical ou une surrénalectomie bilatérale.

En post opératoire, il est important de rechercher un diabète insipide qui peut être transitoire ou définitif et de mesurer la T4 libre a 1-2 semaines.

Le résultat d'anatomopathologie avec immunohistochimie permet d'évaluer l'indice de prolifération tumorale et d'agressivité le Ki67. S'il est supérieur à 3%, cela signifiera que la tumeur est agressive avec potentiel d'invasion et de récurrence important.

Puis le suivi sera fait de : [94,225]

- Un suivi par une cortisolémie, test au synanthène ou hypoglycémie insulinique (HGI) sur le cortisol pour évaluer l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien et ainsi suspendre la substitution par l'hydrocortisone si celui-ci est rétabli.
- A un mois, une évaluation des déficits antéhypophysaires, qui seront éventuellement substitués, et du diabète insipide : si le patient a été mis sous Desmopressine, juger de sa tolérance, sa nécessité ou d'une éventuelle adaptation de la dose (entrée, sorties, concentration des urines, céphalées, nausées, natrémie).
- A 3 mois, une IRM hypophysaire, un CLU
- Annuellement, une IRM et un CLU

En cas de surrénalectomie bilatérale pour un hypercorticisme, le risque est la survenue du syndrome de Nelson, qui nécessitera un suivi de la substitution en hydrocortisone et éventuellement en minéralocorticoïdes, qui sera maintenue à vie, une carte d'Addisonien ainsi que l'éducation thérapeutique sont indispensables.

Le taux de succès de la chirurgie hypophysaire si elle a été effectuée par un chirurgien expérimenté 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 [101].

Les causes de l'échec thérapeutique (chirurgie transphénoïdale) ont été évoquées par STEVENAERT dans son étude, et sont [225] :

- 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
- Une erreur diagnostic.

Une étude faite sur 11 ans a rapporté des résultats d'un suivi de patients allant de 1 à 360 mois après chirurgie trans-sphénoïdale, 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. [224]

Dans notre série on avait noté un taux de rémission de 69.3% des cas, et un taux de récurrence dans 30.7% des cas, mais après une reprise de l'acte chirurgical hypophysaire on a noté une rémission chez 25% des patients et un échec chez 8.3%, chez qui une surrénalectomie

bilatérale a été faite avec mise sous Hydrocortisone à vie, ce qui concorde avec les données de la littérature.

2.2. Syndrome de Cushing d'origine surrénalienne :

Une chirurgie réussie entraîne un hypocortisolisme parce que l'axe corticotrope normal est freiné.

En postopératoire, le taux de cortisol plasmatique, cortisol libre urinaire, le freinage minute, le test à l'ACTH et/ou à la corticolibérine évalue la rémission et peut prédire la récurrence. [94]

Un résultat anormal du freinage minute en postopératoire, peut identifier une tumeur résiduelle. [226]

La rémission persiste presque toujours après résection de l'adénome surrénalien, mais ce n'est le cas avec les autres étiologies du syndrome de Cushing. [229]

Les récurrences semblent également être rares mais rapportées dans la littérature, du côté controlatéral [230].

Après une chirurgie curative épargnant les surrénales, un remplacement par l'hydrocortisone est nécessaire, jusqu'à ce que la fonction hypophyso-surrénalienne se rétablisse. Ça peut prendre 2 ans, surtout après résection de l'adénome surrénalien. Les patients ayant subi une surrénalectomie bilatérale ont besoin à vie d'une substitution en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes.[226–229]

Dans notre série, une rémission a été notée chez tous les patients ayant un syndrome de Cushing d'origine surrénalienne.

a. Adénome cortisolique

En cas de surrénalectomie unilatérale, le suivi sera à un mois, 3 mois, 6 mois puis annuellement, par un CLU et une TDM surrénalienne.

b. Corticosurréalome malin

C'est une tumeur très agressive, jugé par l'indice de Weiss.

Lorsque la chirurgie est réalisée sans effraction capsulaire, la récurrence et la mortalité sont moindres ainsi que le risque de métastases.

Le suivi comprend une imagerie abdominale et un CLU à 3 mois, 6 mois puis annuellement.

IX. Limites de l'étude :

Nous avons été heurtés dans l'étude des dossiers à certaines difficultés notamment :

- L'insuffisance de certaines informations importantes relatives surtout à l'imagerie (cliché et compte rendu radiologique), ainsi que le compte rendu anatomopathologique.
- L'évaluation de la guérison en post opératoire immédiat de certains cas de maladies de Cushing, perturbée par l'injection de l'hémisuccinate d'hydrocortisone dans les suites opératoires imédiate.

X. Recommandations :

1. Améliorer la collaboration entre les intervenants et renforcer l'approche multidisciplinaire (Endocrinologues, Neurochirurgiens, Urologues, biologistes, radiologues, anatomopathologistes, radiothérapeutes et oncologues).
2. Codifier le suivi des patients entre les différentes spécialités.
3. Faire un effort à l'échelle du CHU pour faciliter la réalisation des explorations diagnostiques et de suivi de cette maladie rare, conforme aux données des recommandations et de la littérature.
4. Faire un plaidoyer émanant du CHU pour rendre disponible le traitement médical du syndrome de Cushing, considéré comme maladie rare.



CONCLUSION



Le syndrome de Cushing est une entité rare, due à un hypercorticisme endogène chronique, entraînant des manifestations cliniques phénotypiques et une morbidité multisystémique. Elle est l'apanage de l'adulte jeune de sexe féminin.

Le diagnostic positif, étiologique, et le traitement demandent tous la collaboration entre des équipes multidisciplinaires spécialisées.

Le diagnostic précis de l'étiologie du syndrome de Cushing nécessite une approche multimodale, y compris une évaluation clinique, un bilan biologique, et imagerique.

Il est généralement causé par l'excès de sécrétion de l'ACTH ou du cortisol par une tumeur hypophysaire ou surrénalienne respectivement, ou par une sécrétion ectopique de l'ACTH.

La maladie de Cushing est la cause la plus fréquente du syndrome de Cushing ACTH-dépendant, et l'IRM hypophysaire est l'examen privilégié pour détecter les adénomes hypophysaires en cause.

Dans le cas de production ectopique d'ACTH, le scanner, l'IRM, la scintigraphie sont utilisés pour localiser la tumeur ectopique productrice d'ACTH.

En cas de syndrome de Cushing ACTH indépendant la TDM surrénalienne est la plus performante pour détecter les tumeurs surrénaliennes avec une très grande précision et différenciation de la tumeur.

Le bilan de retentissement du syndrome de Cushing doit être complété par un bilan évaluant les autres fonctions hypophysaires, pour rechercher une insuffisance antéhypophysaire associée.

La prise en charge thérapeutique est bien codifiée, et vise à restaurer la fonction hypophyso-surrénalienne par l'élimination de la tumeur en cause et la normalisation de la cortisolémie, tout en minimisant le risque d'une déficience endocrinienne ou une dépendance à long terme aux médicaments.

La chirurgie occupe une place primordiale dans le traitement de toutes les étiologies sauf pour les syndromes de Cushing liés à ces cancers indifférenciés.

Ces chirurgies doivent être confiées à des équipes de référence, en particulier, la chirurgie trans-sphénoïdale des maladies de Cushing, et la chirurgie surrénalienne élargie des corticosurréalomes.

Lorsque la chirurgie ne permet pas de guérir l'hypersécrétion cortisolique, un traitement médical et/ou une radiothérapie seront proposés.

Même si les effets du traitement sont spectaculaires, les séquelles existent, et tout retard thérapeutique peut représenter une perte de chance pour les patients.

Certaines prises en charges sont limitées, devant le manque et la non disponibilité de certains moyens diagnostiques et thérapeutiques tels que les anticortisoliques, le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs ou des veines surrénaliennes.

Un diagnostic et une prise en charge précoce, et un suivi à long terme selon un protocole et un algorithme adapté sont indispensables et conditionnent le pronostic.



RESUMES



Résumé

Introduction : Le syndrome de Cushing endogène ou hypercorticisme endogène est une entité rare, due à une exposition chronique et excessive des tissus aux glucocorticoïdes, résultant d'un excès de production d'hormone adénocorticotrope ou de sécrétion excessive autonome surrénalienne de glucocorticoïdes.

Le diagnostic ne peut être posé que si les caractéristiques cliniques et les anomalies biochimiques sont présentes. Ses comorbidités et complications, peuvent facilement conduire au décès.

Matériel et méthodes : Notre travail est une étude rétrospective descriptive concernant tous les malades présentant un syndrome de Cushing, hospitalisés au sein du service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques du CHU Mohamed VI de Marrakech entre Janvier 2014 et octobre 2020 soit un total de 34 patients.

Cette étude a pour objectif la mise au point du profil épidémiologique, clinique, radiologique, et étiologique du syndrome de Cushing observés au service d'Endocrinologie du CHU, et l'évaluation des modalités de diagnostic, des paramètres associés et de la prise en charge thérapeutique, tout en les comparant avec les données de la littérature à l'échelle nationale et internationale.

Résultats : Notre série s'est caractérisée par une nette prédominance féminine notée (4/1) et un âge moyen de 29,2 ans. La découverte faisait suite à une prise de poids chez 53% des patients, des céphalées dans 35% des cas, un hirsutisme et une aménorrhée secondaire dans respectivement 32 et 29% des cas. Les signes cliniques les plus présents étaient les signes d'hypercorticisme dans 71% des cas et des signes d'hyperandrogénie dans 59% des cas.

Sur le plan biologique, pour rechercher l'hypercorticisme, le freinage minute à la dexaméthasone était réalisé en première intention dans 65% des cas. L'ACTH dépendance était

Le syndrome de Cushing :

Expérience du service d'Endocrinologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

retrouvée dans 91% des cas, avec la maladie de Cushing retrouvée dans 53% des cas, diagnostiquée sur l'IRM, avec un micro adénome dans 65% des cas. Parmi les causes d'ACTH indépendance, les corticosurrénales ont été retrouvés par la TDM surrénaliennne dans 25% des cas, et les adénomes dans 31.2% des cas.

D'un point de vue thérapeutique, la chirurgie prenait la première place dans ces cas : adénomectomie par voie trans sphénoïdale pour les adénomes corticotropes et surrénalectomie pour les tumeurs surrénaliennes. La surrénalectomie était également indiquée dans deux cas devant un hypercorticisme ACTH dépendant (maladie de Cushing et paranéoplasique) et deux autres cas de syndrome de Cushing sans étiologie décelable. Le kétoconazol était utilisé dans un but de préparation pré-opératoire dans 3 cas, mais le recours aux anticortisoliques demeure difficile malgré les indications, suite à leur indisponibilité dans notre contexte.

Le taux d'échec de la chirurgie était de 33.3% en cas de maladie de Cushing, avec une rémission après une reprise chirurgicale dans 25% des cas, aucune récurrence dans les causes d'origine surrénaliennne.

Discussion : Le syndrome de Cushing endogène est une pathologie peu fréquente en pratique clinique courante. La maladie de Cushing est l'étiologie la plus retrouvée, suivie par les causes d'origine surrénaliennne. Le pronostic est lié aux comorbidités, complications et à la malignité de la tumeur. La prise en charge est principalement chirurgicale, sans oublier l'intérêt du traitement médical dans certaines situations, et un suivi continu et régulier.

Abstract:

Introduction: Endogenous Cushing's syndrome or endogenous hypercorticism is a rare entity that is caused by an excessive chronic tissue exposure to glucocorticoids resulting from excess adrenocorticotrophic hormone production or excessive adrenal autonomic secretion of glucocorticoids.

The diagnosis can only be made if clinical features and biochemical abnormalities are present. Its comorbidities and complications can easily lead to death.

Material and methods: Our work is a retrospective descriptive study of all patients with Cushing's syndrome hospitalized in the Endocrinology and Metabolic Diseases department at the Mohamed VI University Hospital in Marrakech between January 2014 and October 2020, making a total of 34 patients.

The aim of this study is to shape the epidemiological, clinical, radiological and etiological profile of Cushing's syndrome observed in the Endocrinology department of the University Hospital, and to evaluate the diagnostic modalities, the associated parameters and the treatment plan, while comparing them with the literature data at a national and international scale.

Results: Our series was characterized by a clear female predominance (4/1) and an average age of 29.2 years. The discovery of the disease came after a weight gain for 53% of patients, headache for 35% of cases, hirsutism and secondary amenorrhea for 32 and 29% of cases respectively. The most common clinical signs were signs of hypercorticism in 71% of cases and signs of hyperandrogenism in 59% of cases.

Biologically, in order to investigate hypercorticism, 1-mg over night dexamethasone suppression test (DST) was performed as a first-line test in 65% of cases. ACTH dependence was found in 91% of cases, with Cushing's disease found in 53% of cases, diagnosed on the performed MRI, with a microadenoma noted in 65% of cases. Among the causes of ACTH-

independence, malignant tumors of adrenal glands were found by adrenal CT in 25% of cases, and adenomas in 31.2% of cases.

From a therapeutic perspective, surgery was the most common treatment in the following cases: trans-sphenoidal adenomectomy for adrenocortical adenomas and adrenalectomy for adrenal tumors. Adrenalectomy was also indicated in two cases of ACTH-dependent hypercorticism (Cushing's disease and paraneoplastic disease) and two other cases of Cushing's syndrome with no detectable etiology. Ketoconazole was used for pre-operative preparation in 3 cases, but the use of anticortisolics remains difficult despite the indications, due to their unavailability in our context.

The failure rate of surgery was 33.3% in cases of Cushing's disease, with remission after a second surgery in 25% of cases, there was no recurrence in adrenal causes.

Discussion: Endogenous Cushing's syndrome is an uncommon condition in routine clinical practice. Cushing's disease is the most common etiology, followed by adrenal causes. The prognosis is related to comorbidities, complications and malignancy of the tumor. The treatment is mainly surgical, without dismissing the importance of the medical treatment in certain situations, and a continuous and regular follow-up.

ملخص

مقدمة: متلازمة كوشينغ الذاتية أو فرط إفراز الجلوكوكورتيكويد كيان نادر، بسبب التعرض المزمن والمفرط للأنسجة لهرمون الكورتيزول ، الناتج عن الإنتاج الزائد لهرمون الكظري أو الإفراز الزائد و اللارادي للجلوكوكورتيكويد من طرف الغدة الكظرية. لا يمكن إجراء التشخيص إلا في حالة وجود سمات سريرية و بيوكيميائية. يمكن أن تؤدي الأمراض المصاحبة له ومضاعفاته إلى الوفاة بسهولة

المواد والأساليب: عملنا عبارة عن دراسة وصفية رجعية تتعلق بجميع المرضى الذين

يعانون من متلازمة كوشينغ، والذين تم إدخالهم إلى المستشفى محمد السادس في مراكش بين يناير 2014 وأكتوبر 2020 في قسم أمراض الغدد الصماء، ما مجموعه 34 مريضاً.

الهدف من هذه الدراسة هو تطوير الملامح الوبائية والسريرية والإشعاعية المسببة

لمتلازمة كوشينغ التي لوحظت في قسم الغدد الصماء، وتقييم طرق التشخيص والمعايير المرتبطة بها والعلاج، مع مقارنتها مع بيانات من الأدب الوطني والدولي.

النتائج: تميزت سلسلتنا بغلبة نسائية ملحوظة (1/4) ومتوسط عمر 29.2 سنة. جاء

الاكتشاف في أعقاب زيادة الوزن عند 53% من المرضى، والصداع في 35% من الحالات، والشعرانية وانقطاع الطمث الثانوي في 32 و 29% من الحالات على التوالي. كانت العلامات السريرية الأكثر شيوعاً هي علامات فرط للجلوكوكورتيكويد في 71% من الحالات وعلامات فرط الأندروجين في 59% من الحالات.

بيولوجياً، لاختبار فرط الكورتيزول، تم إجراء الفرملة الدقيقة باستخدام الديكساميثازون كتحليل أولي في 65% من الحالات. تم العثور على أورام مفرزة للهرمون الكظري في 91% من الحالات، مع وجود مرض كوشينغ في 53% من الحالات، تم تشخيصه بواسطة التصوير بالرنين

المغناطيسي، مع تواجد ورم غدي مكروي في 65 ٪ من الحالات. من بين أسباب المستقل،
تم العثور على قشرة الغدة الكظرية الخبيثة بواسطة التصوير المقطعي المحوسب في الغدة
الكظرية في 25 ٪ من الحالات، والأورام الغدية في 31.2 ٪ من الحالات

من وجهة نظر علاجية، احتلت الجراحة المرتبة الأولى في هذه الحالات: استئصال الورم
عن طريق العظم الإسفيني بالنسبة للأورام الغدية القشرية واستئصال الغدة الكظرية لأورام الغدة
الكظرية. تمت عملية استئصال الغدة الكظرية في حالتين ، أمام الفرط الزائد للجليكوكورتيكويد
من طرف أورام مفرزة للهرمون الكظري (مرض كوشينغ و المرض الورمي المنتبد) وحالتين
أخرين من متلازمة كوشينغ مع عدم اكتشاف المتسببات. تم استخدام الكيتوكونازول للتحضير
قبل الجراحة في 3 حالات، لكن اللجوء إلى مضادات الكورتيزول لا يزال صعبًا على الرغم من
المؤشرات، لعدم توفرها في سياقنا.

كان معدل الفشل الجراحي 33.3 ٪ في داء كوشينغ، مع التعافي بعد استئصال الجراحة في
25 ٪ من الحالات، ولا توجد أية حالة معاودة بالنسبة لأورام الغدة الكظرية.

المناقشة: متلازمة كوشينغ الذاتية هي أمراض غير شائعة في الممارسة السريرية
الحالية. مرض كوشينغ هو أكثر المسببات شيوعًا ، تليها أورام الغدة الكظرية . يرتبط التشخيص
بالأمراض المصاحبة للمتلازمة، و بمضاعفاتها و كذلك بخبث الورم. تشكل الجراحة العلاج
الأساسي، دون الإغفال عن فائدة العلاج الطبي في حالات معينة، و عن فائدة المراقبة المستمرة
والمنتظمة.



ANNEXE



Fiche d'exploitation :

Identité :

- Numéro d'entrée :
- Nom et Prénom : - Âge :
- Sexe :
- Téléphone :

Motif d'hospitalisation/Consultation :

Antécédents :

- Prise de corticothérapie
- Autres antécédents pathologiques particuliers

Tableau clinique :

1-Circonstances de découverte :

2- Signes d'hypercorticisme :

- Prise de poids progressive : - IMC : kg/m²
- Obésité facio-tronculaire :
- Manifestations cutanées :

Erythrose faciale :

Vergetures pourpres :

Ecchymoses :

Amyotrophie des racines des membres :

Acanthosisnigricans :

- Manifestations cardio-vasculaires :

Hypertension artérielle :

Thrombose artérielle ou veineuse :

- Manifestations osseuses :

Douleurs osseuses :

Fractures pathologiques :

- Manifestations gonadiques :

Troubles du cycle menstruel :

Diminution de la libido :

Diminution de la fertilité :

- Manifestations générales :

Asthénie :

Myalgies :

Autre :

3- Signes d'hyperandrogénie :

- Hirsutisme :
- Acné :
- Hypertrophie clitoridienne :

4- Syndrome tumoral endocrânien :

- Céphalées :
- Troubles visuels :

5- Signes infectieux :

6- Autres signes cliniques :

Explorations paracliniques :

1- De confirmation :

- Dosage du cortisol plasmatique :
- Dosage du cortisol libre urinaire (CLU) :
- Test de freinage minute à la dexaméthasone :
- Test de freinage fort à la dexaméthasone :

2- De localisation :

- Dosage d'ACTH
- Imagerie par résonance magnétique hypophysaire

- Echographie abdominale
- Tomodensitométrie surrénalienne

3- Bilan de retentissement :

- Glycémie à jeun : -HbA1c
- Bilan lipidique :
- Bilan phosphocalcique :
- Bilan ophtalmologique : Acuité visuelle : Champs visuel :
- Exploration des axes antéhypophysaires : TSH/T4 - FSH - LH
Testostérone - Oestradiol - Prolactine
- Marqueurs tumoraux :

Diagnostic définitif :

Traitement :

Chirurgical :

- Chirurgie hypophysaire
- Chirurgie surrénalienne
- Autre

Médical :

- Kétoconazole 2 cp/j
- Autre

Radiothérapie

Résultats anatomopathologiques :

Suivi et évolution :

- * Clinique
- * Biologique
- * Radiologique



BIBLIOGRAPHIE



1. **Faure, P., Monneret, D., Martinie, M., & Chabre, O.**
Le défi du diagnostic du syndrome de Cushing.
Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée, 23(2), 63-70. (2008).
2. **Wagner-Bartak, N. A., Baiomy, A., Habra, M. A., Mukhi, S. V., Morani, A. C., Korivi, B. R., Elsayes, K. M.**
Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation.
American Journal of Roentgenology, 209(1), 19-32. (2017).
3. **Nieman, L. K.**
Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome.
Endocrinology and Metabolism, 33(2), 139. (2018).
4. **Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al.**
Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001 Jan; 86(1):117-23
5. **Delivanis, D. A., Sharma, A., Hamidi, O., Shah, M., & Bancos, I.**
Advances in the Diagnosis and Medical Management of Cushing's Syndrome.
Advances in Treatment and Management in Surgical Endocrinology, 151-174. (2020).
6. **Valassi, E., Santos, A., Yaneva, M., Toth, M., Strasburger, C. J. Chanson, P.**
The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience.
Baseline demographic and clinical characteristics. European Journal of Endocrinology, 165(3), 383-392. (2011).
7. **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.
8. **Bolland, M. J., Holdaway, I. M., Berkeley, J. E., Lim, S., Dransfield, W. J., Conaglen, J. V., Toomath, R. J.**
Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand.
Clinical Endocrinology, 75(4), 436-442. (2011).
9. **Michael S. Broder, Maureen P. N. et al.**
Incidence of Cushing's syndrome and Cushing's disease in commercially-insured patients <65 years old in the United States.
Pituitary 18, 283-289 (2015)

10. **Raffas, H.**
Le syndrome de Cushing : A propos de 8 cas sans un service de médecine interne hopital militaire d'instruction Mohamed V.
Thèse pour l'obtention du Doctorat en Médecine. Rabat, n°138, 2008.
11. **Guignat, L., & Bertherat, J.**
Syndrome de Cushing : quand y penser ? Comment l'affirmer ?
La Presse Médicale, 43(4), 366-375.(2014).
12. **Chabre, O.**
Syndromes de Cushing : physiopathologie, étiologie et principes thérapeutiques.
La Presse Médicale, 43(4), 376-392. (2014).
13. **Boscaro, M., Barzon, L., Fallo, F., & Sonino, N.**
Cushing's syndrome.
The Lancet, 357(9258), 783-791.(2001).
14. **Haute Autorite de sante, Bertagna X, Bertherat J, Bouvattier C, Brue T, Chabre O et al.**
Syndrome de Cushing : protocole national de diagnostic et de soins; 2008
15. **Findling, J. W., & Raff, H.**
Screening and Diagnosis of Cushing's Syndrome.
Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 34(2), 385-402.(2005).
16. **Newell-Price, J.**
Cushing's syndrome.
Medicine, 33(11), 11-13.(2005).
17. **Lacroix, A., Felders, R. A., Stratakis, C. A., & Nieman, L. K.**
Cushing's syndrome.
The Lancet, 386(9996), 913-927.(2015).
18. **Munir, A., & Newell-Price, J.**
Cushing's syndrome.
Medicine, 37(8), 403-406. (2009).
19. **Guaraldi, F., & Salvatori, R.**
Cushing Syndrome Maybe Not So Uncommon of an Endocrine Disease.
The Journal of the American Board of Family Medicine, 25(2), 199-208.(2012).

20. Daniel, E., & Newell-Price, J.
Cushing's syndrome.
Medicine, 41(9), 508-511.(2013).
21. Benassila,FZ.
Le syndrome de Cushing, expérience du service d'Endocrinologie et maladies métaboliques du CHU Ibn-Rochd de Casablanca.
SFE Angers 2015 / Annales d'Endocrinologie (2015) 380-411
22. Juszczak, A., Morris, D. G., Grossman, A. B., & Nieman, L. K.
Cushing's Syndrome.
Endocrinology Adult and Pediatric, 227-255.e11.(2016).
23. Aulinas, A., Valassi, E., & Webb, S. M.
Prognosis of patients treated for Cushing syndrome.
Endocrinología y Nutrición (English Edition), 61(1), 52-61(2014).
24. Raff, H., & Carroll, T.
Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care.
The Journal of Physiology, 593(3), 493-506.(2015).
25. Isidori, A. M., & Lenzi, A.
Ectopic ACTH syndrome.
Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 51(8), 1217-1225.(2007).
26. Raff, H., Sharma, S. T., & Nieman, L. K.
Physiological Basis for the Etiology, Diagnosis, and Treatment of Adrenal Disorders: Cushing's Syndrome, Adrenal Insufficiency, and Congenital Adrenal Hyperplasia.
Comprehensive Physiology, 739-769.(2014).
27. Rosol, T. J., Yarrington, J. T., Latendresse, J., & Capen, C. C.
Adrenal Gland: Structure, Function, and Mechanisms of Toxicity.
Toxicologic Pathology, 29(1), 41-48.(2001).
28. Orth D and Kovacks W.
The adrenal cortex.
In Williams text book of endocrinology. Wilson J, editor.WB Saunders, Philadelphia. 1998 ; 517-664

29. **B. Oudet, J. Rigabert, J. Young, M.-L. Raffin-Sanson.**
Physiologie et exploration des sécrétions de cortisol et d'androgènes par la surrénale.
EMC endocrinologie-nutrition 2020.
30. **Di Somma C, Pivonello R, Loche R, Faggiano A, Klain M, Sal-vatore M, et al.**
Effect of 2 years of cortisol normalization on the impaired bone mass and turnover in adolescent and adult patients with Cushing's disease: a prospective study.
Clin Endocrinol (Oxf). 2003;58:302---8.
31. **Pivonello R, de Martino MC, de Leo M, Tauchmanová L, Faggiano A, Lombardi G, et al.**
Cushing's syndrome: After-math of the cure.
Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007;51:1381---91.
32. **Bocca S, Dedmond D, Jones E, Stadtmayer L, Oehninger S.**
Successful extracorporeal mature oocyte harvesting after laparoscopic oophorectomy following controlled ovarian hyperstimulation for the purpose of fertility preservation in a patient with borderline ovarian tumor.
J Assist Reprod Genet. 2011;28(9):771-772.
33. **Isachenko V, Dittrich R, Keck G, et al.**
Cryopreservation of ovarian tissue: detailed description of methods for transport, freezing and thawing.
Geburtshilfe Frauenheilkd. 2012;72(10):927-932.
34. **Rosendahl M, Timmermans Wielenga V, Nedergaard L, et al.**
Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation: no evidence of malignant cell contamination in ovarian tissue from patients with breast cancer.
Fertil Steril. 2011;95(6):2158-2161.
35. **Blumenfeld Z, Zur H, Dann EJ.**
Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment during chemotherapy may increase pregnancy rate in survivors.
The Oncologist. 2015;20(11):1283-1289.
36. **Fatemi HM, Kyrou D, Al-Azemi M, et al.**
Ex-vivo oocyte retrieval for fertility preservation.
Fertil Steril. 2011;95(5): 1787. e15-e17.

37. **Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine.**
Ovarian tissue cryopreservation:a committee opinion.
FertilSteril. 2014;101(5):1237-1243.
38. **Grynberg M, Poulain M, Sebag-Peyrelevade S, le Parco S, Fanchin, R, Frydman N.**
Ovarian tissue and follicle transplantation as an option for fertility preservation.
FertilSteril. 2012;97(6):1260-1268.
39. **Donnez J, Dolmans MM.**
Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue.
Clin ObstetGynecol. 2010;53(4):787-796.
40. **Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S, et al.**
Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility:a 12-year retrospective analysis.
Hum Reprod. 2014;29(9):1931-1940.
41. **Salama M, Woodruff TK.**
New advances in ovarian autotransplantation to restore fertility in cancer patients.
Cancer Metastasis Rev. 2015;34(4):807-822.
42. **Ross, E. (1982).**
CUSHING'S SYNDROME KILLING DISEASE: DISCRIMINATORY VALUE OF SIGNS AND SYMPTOMS AIDING EARLY DIAGNOSIS.
The Lancet, 320(8299), 646-649.
43. **Stuijver, D. J. F., van Zaane, B., Feelders, R. A., Debeij, J., Cannegieter, S. C., Hermus, A. R., Gerdes, V. E. A.**
Incidence of Venous Thromboembolism in Patients with Cushing's Syndrome: A Multicenter Cohort Study.
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 96(11), 3525-3532.(2011).
44. **Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK.**
Cushing's syndrome.
The lancet, vol 367, May 13, 2006; p: 1605-17.
45. **Giustina A, Wehrenberg WB.**
The role of glucocorticoids in the regulation of growth hormone secretion.
*Trends Endocrinol Metab*1992;3:306-11.

46. **Hatipoglu, B. A.**
Cushing's syndrome.
Journal of Surgical Oncology, 106(5), 565-571.(2012).
47. **Chalendar D, Tourniaire J.**
Le syndrome de Cushing par adénome cortico-surrénalien.
Rev Fr Endocrinol, 6, 1998 ; p : 29.
48. **Nieman LK.**
Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening.
Eur J Endocrinol 2015; 173:M33-M38
49. **Isidori AM, Kaltsas GA, Grossman AB.**
Ectopic ACTH syndrome.
Front HormRes 2006; 35:143-156
50. **Castro M, Moreira AC.**
Screening and diagnosis of Cushing's syndrome.
Arq Bras EndocrinolMetabol 2007; 51:1191-1198
51. **RecueroDíaz JL, Embún Flor R, MenalMuñoz P, Hernández Ferrández J, ArrarásMartínez MJ, Rivas de Andrés JJ.**
Thymic carcinoid associated with multiple endocrine neoplasia syndrome type I.
Arch Bronconeumol 2013; 49:122-125
52. **Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, et al.**
Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome.
J Clin EndocrinolMetab 2003; 88:5299-5306
53. **Nieman LK.**
Diagnostic tests for Cushing's syndrome.
Ann N Y AcadSci 2002; 970:112-118
54. **Magiakou MA, Chrousos GP.**
Cushing's syndrome in children and adolescents: current diagnostic and therapeutic strategies.
J Endocrinol Invest 2002; 25:181-194

55. **Selvais PL, Donckier JE, Meier.**
Tableau clinique actuel de la maladie de Cushing.
Louvain Méd., 116 (8), 1997 ;p : 293-299.
56. **Rebellato, A., Grillo, A., Dassi, F., Sonino, N., Maffei, P., Martini, C., Fallo, F.***Ambulatory blood pressure*
Monitoring-derived short-term blood pressure variability is increased in Cushing's syndrome.
Endocrine, 47(2), 557-563. (2014).
57. **Shibli-Rahhal A., Van Beek, M., &Schlechte, J. A.**
Cushing's syndrome.
Clinics in Dermatology, 24(4), 260-265.(2006).
58. **Stratakis, C., Mastorakos, G., Mitsiades, N., Mitsiades, C., &Chrousos, G.**
Skin manifestations of Cushing disease in children and adolescents before and after the resolution of hypercortisolemia.
Pediatric Dermatology, 15(4), 253-258.(1998).
59. **Magiakou, M. A., Smyrnaki, P., &Chrousos, G. P.**
Hypertension in Cushing's syndrome.
Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 20(3), 467-482.(2006).
60. **Capricchione A, Winer N & Sowers RJ.**
Adrenocortical hypertension.
Current Hypertension Reports 2004; 6: 224e229.
61. **Judith A, Whitworth JA, Mangos G et al.**
Cushing, cortisol and cardiovascular disease.
Hypertension 2000; 36: 912e916
62. **M.V. Cicala, F. Mantero,**
Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment.
Neuroendocrinology 92(Suppl 1), 44-49 (2010)
63. **Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al.**
Diagnosis and complication of Cushing syndrome: a consensus statement.
J Clin EndocrinolMetab, 88, 2003; p: 5593-602.

64. **Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Dekkers OM, Twickler MT, Fliers E et al. Hypercoagu-lable state in Cushing's syndrome: asyste- maticreview. *J Clin EndocrinolMetab*2009;94:2743-50.**
65. **Tauchmanovà L, Rossi R, Nuzzo V, delPuente A, Esposito-delPuente A, Pizzi C, et al. Bone loss determined by quantita-tive ultrasonometry correlates inversely with disease activity in patients with endogenous glucocorticoid excess due to adrenal mass. *Eur J Endocrinol. 2001;145:241-7.***
66. **Kobayashi S, Terayama K. Coxarthrosis secondary to ischemic necrosis of the femoral head in Cushing's disease. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 1991;77:362-5.***
67. **Saeed A, Bannan L. Avascular necrosis of femoral heads post-adrenal surgery for Cushing's syndrome: a rare presentation. *Irj Med Sci. 2012;181:263-4.***
68. **Kaltsas GA, Korbonits M, Isidori AM, Webb JA, Trainer PJ, Monson JP, et al. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol 2000;53:493-500.***
69. **A.Tabarin, M.-L. Nunes. Syndrome de Cushing. *EMC endocrinologie-nutrition 2020.***
70. **Orth, D. N. Cushing's Syndrome. *New England Journal of Medicine, 332(12), 791-803.(1995).***
71. **Reitmeyer M, Vance ML, Laws ER. The neuro surgical manàgement of Cushing's disease. *Molecular and cellular Endocrinology, 197, 2002; p: 73-79.***
72. **Valette-Kasic S, Mugnier. Facteurs prèdictifs de guèrison de la maladie de Cushing après chirurgie hypophysaire. *Rev Fr Endocrinol Clin, 40, 1999 ; p : 3-5.***

73. **Tielmans D, Assayag M, Villary-Monod M, et al.**
Adénomes hypophysaires : bilan tumoral et fonctionnel et abords thérapeutiques.
Rev Méd Interne, 17, 1996 ; p : 901-909.
74. **Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H.**
Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome.
Acta Med Austriaca. 2000;27(1):27-31.
75. **Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al.**
Atypical Forms of Diabetes
South Dartmouth (MA)2000.
76. **Ntali G, Asimakopoulou A, Siamatras T, Komninos J, Vassiliadi D, Tzanela M et al.**
Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up.
Eur J Endocrinol 2013;169:715-23.
77. **Alexandraki KI, Kaltsas GA, Vouliotis AI, Papaioannou TG, Trisk L, Zilos A et al.**
Specific electrocardiographic features associated with Cushing's disease.
Clin Endocrinol (Oxf) 2011;74:558-64.
78. **Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G.**
High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines.
Clin Endocrinol (Oxf) 2004;61:768-77.
79. **Kelly WF.**
Psychiatric aspects of Cushing's syndrome.
QJM. 1996;89(7):543-51.
80. **Santos A, Resmini E, Pascual JC, Crespo I, Webb SM.**
Psychiatric Symptoms in Patients with Cushing's Syndrome: Prevalence, Diagnosis and Management.
Drugs. 2017;77(8):829-42.
81. **Born J, Spath-Schwalbe E, Schwakenhofer H, et al.**
Influences of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin, and cortisol on sleep in normal man.
J Clin Endocrinol Metab 1989;68:904 - 11.

- 82. PecoriGiraldi F, Moro M, Cavagnini F.**
Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease.
J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1554-58.
- 83. Faggiano A, Pivonello R, Melis D, et al.**
Nephrolithiasis in Cushing's disease: prevalence, etiopathogenesis, and modification after disease cure.
J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2076-80.
- 84. Faggiano A, Pivonello R, Melis D, Alfieri R, Filippella M, Spagnuolo G, et al.**
Evaluation of circulating levels and renal clearance of natural amino acids in patients with Cushing's disease.
J Endocrinol Invest. 2002;25:142-51.
- 85. Khanine V, et al.**
Ostéoporose fracturaire révélatrice du syndrome de Cushing. Deux observations. Revue de la littérature.
Rev Rhum [Ed Fr], 67, 2000 ; p : 457-62.
- 86. Bertagna, X., Guignat, L., Groussin, L., & Bertherat, J.**
Cushing's disease.
Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 23(5), 607-623. (2009).
- 87. Newell-Price J, Grossman A.**
Diagnosis and management of Cushing's syndrome.
Lancet 1999;353: 2087-88.
- 88. Chan KC, Lit LC, Law EL, et al.**
Diminished urinary free cortisol excretion in patients with moderate and severe renal impairment.
Clin Chem 2004;50:757-9.
- 89. Mericq MV, Cutler GB Jr.**
High fluid intake increases urine free cortisol excretion in normal subjects.
J Clin Endocrinol Metab 1998;83:682-4.
- 90. Nieman LK, Biller BM,**
Findling JW et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.
The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2008; 93: 1526-1540.

91. **Elamin MB, Murad MH, Mullan R et al.**
Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: asystematic review and meta-analyses.
The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2008; 93: 1553-1562.
92. **Bansal V, El Asmar N, Selman WR, Arafah BM.**
Pitfalls in the diagnosis and manâgement of Cushing's syndrome.
Neurosurg Focus 2015;38:E4.
93. **Invitti C, Giraldi FP, Martin M, Cavagnini F.**
Diagnosis and manâgement of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study.
J Clin EndocrinolMetab 1999; 84: 440-48.
94. **Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell- Price J, Savâge MO, et al.**
Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.
J Clin EndocrinolMetab 2015;100:2807-31.
95. **Papanicolaou DA, et al.**
Single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states.
J Clin EndocrinolMetab, 83, 1998; p: 1163-7.
96. **Newell-Price J, et al.**
Single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome.
Clin Endocrinol (Oxf), 43, 1995; p: 545-50.
97. **Reimondo G, et al.**
Laboratory differentiation of Cushing's syndrome.
Clin Chim Acta (2007), doi: 10.1016/j.cca.2007.10.036
98. **Kim LJ, Lekovic GP, White WL, Karis J.**
Preliminary experience with 3-Tesla MRI and Cushing's disease.
Skull Base 2007; 17:273-277.
99. **Baid SK, Sinaii N, Wade M, Rubino D, Nieman LK.**
Radioimmunoassay and tandem mass spectrometry measurement of bedtime salivary cortisol levels:a comparison of assays to establish hypercortisolism.
J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:3102-3107.

- 100. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al.**
Treatment of ACTH dependent Cushing's syndrome: a consensus statement.
*J Clin EndocrinolMetab*2008; 93:2454e62.
- 101. Mosnier-PudarH.**
Syndrome de Cushing.
EMC (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-0560, 1998.
- 102. Marie Simard, MD.**
The Biochemical Investigation of Cushing's syndrome.
Neurosurg Focus, 4 (16), 2004 (medscape.com/viewarticle/474901)
- 103. Hernandez I, Espinosa AL, Mendoza V, Cheng S, Molina M, Sosa E, Mercado M.**
Ectopic ACTH-Secreting Syndrome: A Single Center Experience Report with a High Prevalence of OccultTumor.
Arch Med Research, 37, 2006; p: 976-980.
- 104. Quinkler M, Stewart PM.**
Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle.
J Clin EndocrinolMetab. 2003;88:2384-2392.
- 105. Bradley A, et al.**
Diagnostic Approach to Cushing's disease.
Neurosurg Focus, 23 (3), 2007; E1 (medscape.com/viewarticle/566308)
- 106. Avgerinos PC, Yanovski JA, Oldfield EH, Nieman LK, Cutler GB Jr.**
The metyrapone and dexamethasone suppression tests for the differential diagnosis of the adrenocorticotropin-dependent Cushing syndrome:a comparison.
Ann Intern Med, 121, 1994; p: 318-327.
- 107. Al-Saadi N, Diederich S, Oelkers W.**
A very high dose dexamethasone suppression test for differential diagnosis of Cushing's syndrome.
*Clin Endocrinol*1998;48: 45-51.
- 108. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler Jr GB.**
A simplified morning ovine corticotrophin releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome.
*J Clin EndocrinolMetab*1993;77:1308-12.

109. **Tabarin A, San Galli F, Dezou S, Leprat F, Corcuff JB, Latapie JL, et al.**
The corticotropin-releasing factor test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: a comparison with the lysine vasopressin test.
Acta Endocrinol (Copenh) 1990;123:331–8.
110. **Lindsay JR, Nieman LK.**
Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome.
Endocrinol Metab Clin North Am, 34, 2005; p: 403–21.
111. **Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JDC, et al.**
A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome.
J Clin Endocrinol Metab, 84, 1999; p: 487–92.
112. **Lefournier, Virginie; Martinie, Monique; Vasdev, Ashok; Bessou, Pierre, et al.**
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.
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 88(1), 2003; p: 196–203.
113. **Findling JW, Doppman JL.**
Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome.
Endocrinol Metab Clin North Am. 1994;23:511–537.
114. **Tabarin A.**
Pieges diagnostiques de la maladie de Cushing.
Annales d'Endocrinologie. 2000 ; 61, 3, 224–236
115. **Colombo N, Loli P, Vignati F, Scialfa G.**
MR of corticotropin-secreting pituitary microadenomas.
AJNR Am J Neuroradiol 1994;15:1591–5.
116. **Vitale G, Tortora F, Baldelli R, Cocchiara F, Paragliola RM, Sbardella E, et al.**
Pituitary magnetic resonance imaging in Cushing's disease.
Endocrine 2017;55:691–6.
117. **Chowdhury IN, Sinai N, Oldfield EH, Patronas N, Nieman LK.**
A change in pituitary magnetic resonance imaging protocol detects ACTH-secreting tumours in patients with previously negative results.
Clin Endocrinol (Oxf) 2010;72:502–6.
118. **Grober Y, Grober H, Wintermark M, Jane JA, Oldfield EH.**
-

Comparison of MRI techniques for detecting microadenomas in Cushing's disease.
J Neurosurg 2018;128:1051-7.

119. Kasaliwal R, Sankhe SS, Lila AR, Budyal SR, Jagtap VS, Sarathi V, et al.

Volume interpolated 3D-spoiled gradient echosequence is better than dynamic contrast spin echosequence for MRI detection of corticotrophin secreting pituitary microadenomas.
Clin Endocrinol (Oxf) 2013;78:825-30.

120. Tabarin A, Laurent F, Catargi B, Olivier-Puel F, Lescene R, Berge J, et al.

Comparative evaluation of conventional and dynamic magnetic resonance imaging of the pituitary gland for the diagnosis of Cushing's disease.
Clin Endocrinol (Oxf) 1998;49:293-300.

121. Barbot M, Zilio M, Scaroni C.

Cushing's syndrome: overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications.
Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism,

122. Bonneville JF.

Diagnostic des adénomes hypophysaires : Tout ce que l'IRM peut donner.
J Radiol, 81, 2000 ; p : 939-949.

123. Vest-Courtalon C, et al.

IRM hypophysaire et maladie de Cushing : A propos de 14 patients opérés.
J Radiol, 81, 2000 ; p : 781-786.

124. Escourol L, et al.

Comparison of computerized tomography and magnetic resonance imaging for the examination of the pituitary gland in patients with Cushing's disease.
J Clin Endocrinol Metab, 39, 1993; p: 307-313.

125. Yotsukura M, Kohno M, Asakura K, et al.

Ectopic adrenocorticotrophic hormone-secreting bronchial carcinoid diagnosed by balloon-occluded pulmonary arterial sampling.
Ann Thorac Surg 2016;101:1963-1965

126. Sakuma I, Saito J, Matsuzawa Y, et al.

Pulmonary arterial sampling was useful for localizing ectopic ACTH production in a patient with bronchial carcinoid causing Cushing syndrome.
Hormones 2013; 12:449-453

127. Sahdev A, Reznik RH, Evanson J, Grossman AB.

Imaging in Cushing's syndrome.

*Arq Bras EndocrinolMetabol*2007; 51:1319-1328

128. Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, et al.

Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: the University of Texas MD Anderson Cancer Center experience.

Cancer 2011; 117:4381-4389

129. Andrioli M, PecoriGiraldi F, De Martin M, Cattaneo A, Carzaniga C, Cavagnini F.

Differential diagnosis of ACTH-dependent hypercortisolism: imaging versus laboratory.

*Pituitary*2009; 12:294-296

130. Korivi BR, Elsayes KM.

Cross-sectional imaging work-up of adrenal masses.

*World J Radiol*2013; 5:88-97

131. A. Chadli, L. Alami, S. El Aziz, A. Lazghad, H. El Ghomari, M. Kafih, F. Essodegui, L.Jabri, A. Farouqi, F. Marouan,

Syndrôme de Cushing révélateur d'un carcinoïde pulmonaire.

Ann. Endocrinol., 2006 ; 67, 3 : 253-258

132. Matrane, A., El mghariTabib, G., Bsiss, M. A., El Ansari, N., & Ben RaïsAouad, N.

Syndrôme de Cushing paranéoplasique : intérêt de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine.

MédecineNucléaire, 39, e85-e90.(2015).

133. Baudin E, Bachelot A, Ducreux M, Schlumberger M.

Progrès récents dans la prise en charge des tumeurs endocrines.

Endocrinologie 2001 ; 3 : 18-24.

134. Nocaudie M.

Les scintigraphies des étiologies du syndrome de Cushing.

Med Nucl 2000 ; 24 : 421-426.

135. Scanagatta P, Montresor E, Pergher S et al.

Cushing's syndrome induced by bronchopulmonary carcinoid tumours:a review of 98 cases and our experience of two cases.

Chir Ital 2004 ; 56 : 63-70.

136. Torpy DJ, Chen CC, Mellen N et al.

Lack of utility of ¹¹¹-pentetreotide scintigraphy in localizing ectopic ACTH producing tumors: follow-up of 18 patients.

J Clin EndocrinolMetab 1999 ; 84 : 1186-1192.

137. Eleni D, Newell-Price J.

Cushing's syndrome.

*Medicine*2013;41:508-11.

138. GözdeÖzkan Z, et al.

The value of somatostatin receptor imaging with In-111 octreotide and/or Ga-68-DOTATATE in localizing ectopic ACTH producing tumors.

*Mol Imaging RadionuclideTher*2013;22:49-55.

139. Joseph S, et al.

Neuroendocrine tumors:currentre commendations for diagnosis and surgical manâgement.

Endocrinol Metab Clin N Am 2011;40:205-31.

140. Illouz F, Sadoul JL, Rohmer V.

Imageries et traitements basés sur les récepteurs à la somatostatine dans les tumeurs endocrines digestives.

*Ann Endocrinol*2010;71:53-12.

141. Virgolini IJ, Gabriel M, von Guggenberg E, Putzer D, Kendler D, Decristoforo C.

Role of radiopharmaceuticals in the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumours.

Eur J Cancer 2009;45:274-91.

142. Pepe G, Bombardieri E, Lorenzoni A, Chiti A.

Single-photon emission computed tomographytracers in the diagnostics of neuroendocrine tumors.

PET Clin 2014;9:11-26.

143. Tasu JP, Ramirez M, Raban N, Vialle R.

Imagerie des tumeurs endocrines digestives : le point de vue du radiologue.

Med Nucl 2009;33:695-705.

144. Calzada M, et al.

Médecine nucléaire et imagerie multimodalités des tumeurs endocrines.

*Med Nucl*2010;34:444-50.

145. Valletta S, et al.

Syndrome de Cushing révélateur d'un carcinome neuro-endocrine bronchique : intérêt de la scintigraphie à l'octréotide.

Rev Med Interne 1997;18:138-43.

146. El Badaoui A, et al.

Impact diagnostique de la TEMP-TDM dans l'exploration des tumeurs endocrines.

Med Nucl2008;32:66-75.

147. Scarwell B, Burg S, Bouin-Pineau MH, Perdrisot R.

Intérêt de l'imagerie hybride TEMP/TDM pour la scintigraphie des récepteurs de la somatos-tatine dans le bilan des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques.

Med Nucl2009;33:425-39.

148. Pacak K, Ilias I, et al.

The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and diethylenetriamine-penta-acetate-D-Phe-pentetreotide scintigraphy in the localization of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors causing Cushing's syndrome.

J Clin Endocrinol Metab, 89, 2004; p: 2214-21.

149. André M, et al.

Radiologie uro-génitale.

Edi Cerf (Nice), 1994; p: 191-196.

150. Mongiat-Artus P, Miquel C, Meria P, Hernigou A, Duclos J-M.

Tumeurs sécrétantes de la corticosurrénale.

Annales d'urologie, 38, 2004 ; p : 148-172.

151. Perrin M, et al.

Diagnostic rare: le corticosurréalome.

Immuno-analyse et biologie spécialisée (2007), doi: 10.1016/j.immbio.2007.09.008

152. Doucet V.

Imagerie des glandes surrénales.

<http://www-med.univ-rennes1.fr/cert/edicerf/UG/UG19.html>.

153. Blake MA, Cronin CG, Boland GW.

Adrenal imaging.

AJR 2010; 194:1450-1460

154. Lumachi F, Marchesi P, Miotto D, Motta R.

CT and MR imaging of the adrenal glands in cortisol-secreting tumors.
Anticancer Res 2011; 31:2923-2926

155. Boland GWL.

Adrenal imaging: why, when, what, and how? Part 2. What technique?
AJR 2011; 196:[web]W1-W5

156. Fujiyoshi F, Nakajo M, Fukukura Y, Tsuchimochi S.

Characterization of adrenal tumors by chemical shift fast low-angle shot MR imaging: comparison of four methods of quantitative evaluation.
AJR 2003; 180:1649-1657

157. Heinz-Peer G, et al.

Characterization of adrenal masses using MR imaging with histopathologic correlation.
American Journal Roentgenology, 173, 1999; p: 15-22.

158. Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, et al.

Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI.
AJR 2011; 196:[web]W706-W714

159. Allolio B, Harner S, Weismann D, Fassnacht M.

Manège of adrenocortical carcinoma.
Clin Endocrinol (Oxf), 60, 2004; p: 273-87.

160. Nocaudie-Calzada M, Huglo D, Lambert M, Ernst O, Proye C, Wemeau JL, Marchandise X.

Efficacy of iodine-131 6beta-methyl-iodo-19-norcholesterol scintigraphy and computed tomography in patients with primary aldosteronism.
Eur J Nucl Med 1999;26:1326-1332

161. Nocaudie-Calzada M, Bardet S, Kraimps JL, Tabarin A, Wemeau JL.

Exploration scintigraphique des corticosurrénales au 131I-6β-iodométhyl-19-norcholestérol : guide pratique.
Med Nucl 1998;22:287-295.

162. L Moreau, H Lefebvre.

Double Cushing.
Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition-Vol. XIV - n° 7 - septembre 2010.

163. C Ghander, L Groussin.

La surrénale pour tous.

Correspondances en MHDN, 2013.

164. Aron DC, Schnall AM and Sheeler LR.

Cushing's syndrome and pregnancy.

Am J Obstet Gynecol 1990; 162 : h244-52.

165. Daveluy A, Raignoux C, Miremont-Salamé G, Girodet PO, Moore N, Haramburu F et al.

Drug interactions between inhaled corticosteroids and enzymatic inhibitors.

Eur J Clin Pharmacol 2009;65:743-5.

166. Samaras K, Pett S, Gowers A, McMurchie M, Cooper DA.

Iatrogenic Cushing's syndrome with osteoporosis and secondary adrenal failure in human immunodeficiency virus-infected patients receiving inhaled corticosteroids and ritonavir-boosted protease inhibitors: six cases.

J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4394-8.

167. Charmandari E, Kino T, Ichijo T, Chrousos GP.

Generalized glucocorticoid resistance: clinical aspects, molecular mechanisms, and implications of a rare genetic disorder.

J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1563-72.

168. Chabre, O.

The difficulties of pseudo-Cushing's syndrome (or "non-neoplastic hypercortisolism").

Annales d'Endocrinologie, 79(3), 138-145.(2018).

169. Drouin A, Nahoul K.

Actualités des investigations biologiques pour le diagnostic du syndrome de Cushing.

Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 20, 2005 ; p : 86-91.

170. Wilson MA, et al.

Asthma and Cushing's syndrome.

Chest, 117, 2000; p: 593-4.

171. Malchoff CD, Malchoff DM.

Glucocorticoid resistance and hypersensitivity.

Endocrinol Metab Clin North Am, 34, 2005; p: 315-26.

172. Ach K, et al.

Le syndrome de Cushing factice: deux observations.

La revue de médecine interne, 26, 2005 ; p : 973-976.

173. Todd GR, et al.

Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom.

Arch Dis Child, 87, 2002; p: 457-61.

174. Loriaux DL.

Diagnosis and Differential. Diagnosis of Cushing's Syndrome.

N Engl J Med. 2017;376(15):1451-9

175. Raff H, Trivedi H.

Circadian rhythm of salivary cortisol, plasma cortisol, and plasma ACTH in end-stage renal disease.

Endocr Connect 2013;2:23-31.

176. Hackett RA, Steptoe A, Kumari M.

Association of diurnal patterns in salivary cortisol with type 2 diabetes in the White hall study.

J Clin Endocrinol Metab 2014;99:4625-31.

177. Tsigos CT, Chrousos GP.

Physiology of the hypothalam-pituitary- adrenal axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders.

Endocr Metab North Am 1994;23:451-66.

178. Cristante J, Lefournier V, Sturm N, et al.

Why we should still treat by neurosurgery patients with Cushing's disease and a normal or inconclusive pituitary MRI.

J Clin Endocrinol Metab 2019;104:4101e13.

179. Ferriere, A., & Tabarin, A.

Cushing's syndrome: Treatment and new therapeutic approaches.

Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 34(2), 101381.(2020).

180. Gaillard S, Aniba K. Gaillard S, Aniba K.

Aspects neurochirurgicaux des adénomes hypophysaires.

EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-nutrition, 10-023-F-10,2010 : 1-17.

181. Guiot G, Derome P. Guiot G, Derome P.

Surgical problems of pituitary adenomas in advanced and technical standards.
Neurosurgery, 1976 ;3 :33.

182. Tauveron, I., Batisse-Lignier, M., Martinez, A., Val, P., &Maqdasy, S.

Les syndromes de Cushing endogènes.
ActualitésPharmaceutiques, 58(585), 23-27.(2019).

183. Beaudoin, M.-A., &Schillo, F.

Les traitements du syndrome de Cushing.
ActualitésPharmaceutiques, 58(585), 33-37.(2019).

184. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M.

Treatment of Cushing's disease: a mechanistic update.
J Endocrinol. 2014;223(2):R19-39.

185. Fleseriu M, Petersenn S.

Medical management of Cushing's disease: what is the future?
Pituitary. 2012;15(3):330-41.

186. Fleseriu M.

Medical management of persistent and recurrent Cushing disease.
Neurosurg Clin N Am. 2012;23(4):653-68.

187. Porterfield, J. R., Thompson, G. B., Young, W. F., Chow, J. T., Fryrear, R. S., van Heerden, J. A., Grant, C. S.

Surgery for Cushing's Syndrome: An Historical Review and Recent Ten-year Experience.
World Journal of Surgery, 32(5), 659-677.(2008).

188. Rocchiccioli D, et al.

Chirurgie de l'hypophyse.
Encycl Méd Chir, Anesthésie-Réanimation, 1997, 36-614-A10.

189. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, et al.

The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful trans-sphenoidal surgery in Cushing's disease.
N Engl J Med 1997; 336: 172-77.

190. Miller JW, Crapo L.

- The medical treatment of Cushing's syndrome.
Endocr Rev, 14, 1993; p: 443–58.
191. **Castinetti F, Nagai M, Dufour H et al.**
Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease.
*European Journal of Endocrinology*2007; 156: 91–98.
192. **Creemers SG, Hofland LJ, Lamberts SW, Feelders RA.**
Cushing's syndrome: an update on current pharmacotherapy and future directions.
*Expert OpinPharmacother*2015;16:1829–44.
193. **Colao A, Petersenn S, Newell–Price J, et al.**
Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease.
N Engl J Med. 2012;366(10):914–924.
194. **Lacroix A, Gu F, Gallardo W, et al.**
Efficacy and safety of once monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial.
Lancet DiabetesEndocrinol. 2018;6(1):17–26.
195. **Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G et al.**
The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery.
*J Clin EndocrinolMetab*2009;94:223–30.
196. **Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, et al.**
Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors.
*J Clin Endocrinol Metabol*2004;89:2452e62.
197. **Ferriere A, Cortet C, Chanson P, et al.**
Cabergoline for Cushing's disease: a large retrospective multicenter study.
Eur J Endocrinol 2017;176:305e14.
198. **Preda VA, Sen J, Karavitaki N, Grossman AB.**
Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review.
*Eur J Endocrinol*2012;167:137–43.
199. **Baudry C, Coste J, Bou Khalil R, Silvera S, Guignat L, Guibourdenche J et al.**
-

- Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center.
Eur J Endocrinol 2012;167:473–81.
200. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, et al.
Effectiveness of metyrapone in treating Cushing's syndrome: a retrospective multicenter study in 195 patients.
J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(11): 4146–4154.
201. Fleseriu M, Biller BM, Findling JW, Molitch ME, Schteingart DE, Gross C, et al.
Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome.
J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2039–49.
202. Fein HG, Vaughan TB, Kushner H, et al.
Sustained weight loss in patients treated with mifepristone for Cushing's syndrome: a follow-up analysis of the SEISMIC study and long-term extension.
BMC Endocr Disord 2015;15.
203. Feelders, R. A., Newell-Price, J., Pivonello, R., Nieman, L. K., Hofland, L. J., & Lacroix, A.
Advances in the medical treatment of Cushing's syndrome.
The Lancet Diabetes & Endocrinology. (2018).
204. Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, Andrioli M, et al.
Potential role for retinoic acid in patients with Cushing's disease.
J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 3577–83.
205. Vilar L, Albuquerque JL, Lyra R, et al.
The role of isotretinoin therapy for Cushing's disease: results of a prospective study.
Int J Endocrinol 2016.
206. Hunt H, Donaldson K, Strem M, et al.
Assessment of safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacological effect of orally administered CORT125134: an adaptive, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 1 clinical study.
Clin Pharmacol Drug Dev 2018; 7: 408–21.
207. Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M, et al.
-

- LCI699, a potent 11beta-hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study.
Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1375-83.
208. **Fleseriu M, Pivonello R, Young J, et al.**
Osilodrostat, a potent oral 11beta-hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, phase II study in Cushing's disease.
Pituitary 2016; 19: 138-48.
209. **Fleseriu M, Pivonello R, Elenkova A, et al.**
Efficacy and safety of levoketoconazole in the treatment of endogenous Cushing's syndrome (SONICS): a phase 3, multicentre, open-label, single-arm trial.
Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7: 855e65.
210. **Chavez-Rodriguez J, Pasiaka JL.**
Adrenal lesions assessed in the era of laparoscopic adrenalectomy: a modern day series.
Am J Surg 2005; 189: 581-86.
211. **Zeh HJ 3rd, Udelsman R.**
One hundred laparoscopic adrenalectomies: a single surgeon's experience.
Ann Surg Oncol 2003; 10: 1012-17.
212. **Elfenbein DM, Scarborough JE, Speicher PJ, Scheri RP.**
Comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy: results from American College of Surgeons-National Surgery Quality Improvement Project.
J Surg Res. 2013;184(1):216-20.
213. **Taffurelli G, Ricci C, Casadei R, Selva S, Minni F.**
Open adrenalectomy in the era of laparoscopic surgery: a review.
Updates Surg. 2017;69(2):135-43.
214. **Raffaelli M, Brunaud L, De Crea C, Hoche G, Oragano L, Bresler L, et al.**
Synchronous bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome: laparoscopic versus posterior retroperitoneoscopic versus robotic approach.
World J Surg. 2014;38(3):709-15.
215. **Ng L, Libertino JM.**
Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment.
J Urol, 169, 2003; p: 5-11.
216. **Ghorayeb NE, Bourdeau I, Lacroix A.**
-

Multiple aberrant hormone receptors in Cushing's syndrome.

Eur J Endocrinol 2015; 173:M45e60.

217. Newell-Price J.

Pituitary gland: mortality in Cushing disease.

Nat Rev Endocrinol 2016; 12: 502-03.

218. Barahona MJ, Resmini E, Vilades D, et al.

Coronary artery disease detected by multislice computed tomography in patients after long-term cure of Cushing's syndrome.

J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 1093-99.

219. Van der Pas R, Leebeek FW, Hofland LJ, et al.

Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment.

Clin Endocrinol (Oxf) 2013; 78: 481-88.

220. Seibel MJ, Cooper MS, Zhou H.

Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives.

Lancet Diabetes Endocrinol 2013; 1: 59-70.

221. Scillitani A, Mazziotti G, Di Somma C, et al.

Treatment of skeletal impairment in patients with endogenous hypercortisolism: when and how?

Osteoporos Int 2014; 25: 441-46.

222. Fareau GG, Vassilopoulou-Sellin R.

Hypercortisolemia and infection.

Infect Dis Clin North Am 2007; 21: 639-57.

223. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, et al.

Complications of Cushing's syndrome: state of the art.

Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 611-29.

224. Brame -Lemaitre.

Prise en charge chirurgicale des adénomes corticotropes :resultats, facteurs predictifs (a propos de 60 observations)

thèse de médecineCHU-LILE-France-2012.

225. 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.

226. Nieman, L. K., & Ilias, I.

Evaluation and treatment of Cushing's syndrome.
The American Journal of Medicine, 118(12), 1340-1346.

227. Chen JCT, Amar AP, Choi SH, Singer P, Couldwell WT, Weiss MH.

Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test.
J Neurosurg. 2003;98: 967-973.

228. Pereira AM, van Aken MO, van Dulken H, et al.

Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease.
J Clin Endocrinol Metab. 2003;88: 5858-5864.

229. Oldfeld EH.

Cushing disease.
J Neurosurg. 2003;98:948-951; discussion 951.

230. Imai T, Funahashi H, Tanaka Y, et al.

Adrenalectomy for treatment of Cushing syndrome: Results in 122 patients and long-term follow-up studies.
World J Surg 1996;20:781-786.

231. 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.

232. Koenig, P., Haber, G.-P., & Gill, I.-S.

Surrénalectomie cœlioscopique robotisée.
Annales d'Urologie.(2007).

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب

والبعيد، للصالح والطلح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 167

سنة 2021

متلازمة كوشينغ: تجربة قسم الغدد الصماء في المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/10/15

من طرف

الآنسة فاطمة الزهراء الجعفري

المزداة في 03 أكتوبر 1994 بأكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

متلازمة كوشينغ الذاتية - وبائيات - أعراض سريرية - فحوصات بيولوجية وإشعاعية
تحليل تشريحي مرضي - علاج - تطور ومتابعة

اللجنة

الرئيسة	غ. المغاري طبيب	السيدة
	أستاذة في طب أمراض الغدد والسكري	
المشرف	ن. الأنصاري	السيدة
	أستاذة في طب أمراض الغدد والسكري	
	م. س. مودوني	
الحكم	أستاذ في جراحة المسالك البولية	السيد