

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTERE de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université de MOULOU D MAMMERI DE Tizi Ouzou**

**Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques**

**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE**



**Mémoire de fin d'études**

**En vue d'obtention du Diplôme de Master II**

**En Sciences Biologiques**

**Spécialité : Biologie des Populations et des Organismes**

**THÈME**

**Étude bibliographique du Syndrome de Cushing**

**Réalisé par : GUELLAL HASSINA**

**CHABANE AMAR**

**Devant le jury d'examen composé de :**

**M<sup>me</sup> BOUGUENOUN I.**

**MCB (UMMTO)**

**Promotrice**

**M<sup>me</sup> BOUAZIZ YAHIA TENE H.**

**MCA (UMMTO)**

**Examinatrice**

**M<sup>me</sup> CHOUGAR S.**

**MCB(UMMTO)**

**Présidente**

**Promotion : 2021/2022**

## **Remerciements**

*Au terme de ce travail, il nous est agréable d'adresser nos remerciements :*

*En premier lieu, à notre promotrice **Mme BOUGUENOUN I.** Maître de Conférences Classe B à la faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.*

*Nos remerciements s'adressent également à **Mme CHOUGAR S.** Maître de Conférences Classe B à la faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques d'avoir porté l'intérêt à notre travail et de nous avoir accordé l'immense honneur de présider ce jury.*

*On remercie **Mme BOUAZIZ YAHIATENE H.** Maître de Conférences Classe A à la faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques d'avoir accepté de siéger dans ce jury et pour examiner notre travail.*

*Nos vifs remerciements vont spécialement à notre responsable de spécialité **Mme BRAHMI K.** Professeur à la faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques d'avoir toujours été là pour nous tout au long de cette formation.*

*Nous souhaitons remercier tous nos enseignants de la faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques et tous les enseignants qui nous ont formés depuis la première année. Toute notre reconnaissance va à nos très chers parents et à nos familles respectives qui nous ont soutenus et encouragé tout au long de notre cursus universitaire.*

*Nos remerciements vont aussi à tous nos camarades de promotion pour les moments inoubliables qu'on a vécus avec eux.*

*À tous ces intervenants, on présente nos remerciements, notre respect et notre gratitude.*



## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail :*

*A la mémoire de mon père, **CHABANE**. Disparu trop tôt. J'espère que, le monde qui est sien maintenant, d'apprécier cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde !*

*A ma mère, **FATIMA**, qui m'a entouré d'amour, d'affection et qui fait tout pour ma réussite. Celle qui a su être une maman mais aussi un papa. Merci pour tout ce que tu as fait et fais encore pour moi aujourd'hui. Celle qui m'a aidé à devenir ce que je suis aujourd'hui. Que dieu te garde et te protège. Je t'aime ma vie !*

*A ma grand-mère, **OUARDIA**. A ma deuxième maman, ceci est ma profonde gratitude pour ton amour éternel. Merci pour tout. Je t'aime tellement !*

*A mon petit frère, **ZAHIR**, pour son encouragement et son soutien moral.*

*A mon soutien et ma source de joie et de bonheur, mon cher « **A.SAID** » je te remercie pour ton encouragement qui m'a été d'un grand réconfort. Merci pour ta présence physique et morale à chaque fois que j'en aurais besoin. Je t'aime !*

*A mes petits cousins adorés, **AMAYES, KENZA ET RAYANE** que j'aime énormément !*

*A mon binôme **AMAR** qui a partager ce modeste travail et qui sans lui n'aurait pas abouti !*

*Hassina.*



## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail à :*

*Mes chers parents, **NACER** et **FAZIA** à qui je dois tout. Ma source de vie, d'amour et d'affection. Merci pour tous vos sacrifices et vos encouragements durant mon parcours d'études. J'espère que ce travail soit l'expression de ma pleine gratitude et de mon profond respect.*

*Mon grand-père **AMAR**, qui est ma profonde gratitude pour son éternel amour. Sa femme **HOURIA**, qui s'est toujours comportée comme une deuxième maman, merci pour ton amour et tes encouragements qui m'ont été un coup de pouce pour aller de l'avant.*

*Mon frère **MOHAND** et mes sœurs **FADHILA**, **FARIDA**, **ASSIA** et **OUNISSA**, source d'encouragement et de bonheur.*

*Ma binôme **HASSINA**.*

*Toute ma famille et tous mes amis.*

*Amar.*

- **Agoniste** : Une action qui concourt au même effet qu'une autre ou d'un organe qui agit en synergie avec un autre (**Académie De Médecine**).
- **Aménorrhée** : Absence de menstruation, elle peut être primaire (absence de règles a 15ans) ou secondaire (absence de règle pour la durée de 3 cycles) (**Le Manuel MSD**).
- **Amyotrophie** : Elle correspond à une diminution du volume d'un muscle strié. L'amyotrophie fait suite à une réduction du nombre des fibres musculaires au sein du muscle en rapport soit avec une lésion de ces fibres (amyotrophie myogène), soit avec atteinte nerveuse (amyotrophie neurogène) (**Le Figaro Santé**).
- **Anastomose** : Communication naturelle ou établie chirurgicalement entre deux organes, deux vaisseaux, deux conduits de même nature ou deux nerfs (**Dictionnaires Le Robert**).
- **Atrophie** : Diminution acquise de poids et de volume d'une cellule, d'un tissu ou d'un organe (**Dictionnaire LAROUSSE**).
- **Carcinome** : Type de cancer le plus courant. Un carcinome se développe sur les tissus qui recouvrent les surfaces externes (peau, muqueuse des orifices) et internes (tube digestif, glandes) de l'organisme (**Institut National Du CANCER**).
- **Cognition** : Processus par lequel un organisme acquiert la conscience des évènements et objets de son environnement (**Dictionnaires Le Robert**).
- **Craniopharyngiomes** : Sont des tumeurs bénignes, c'est-à-dire non cancéreuses, qui se développent dans le cerveau. Ce sont des tumeurs épithéliales dérivées des résidus de la poche de Rathke développées le long du tractus glossopharyngien (**HCL « Hospices Civil De Lyon »**).
- **Cytochrome (P450)** : Sont des enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes, notamment médicamenteux. Ils se répartissent en familles (CYP 1-2-3) et sous familles (CYP 1A-2C-2D-3A) (**Agence Nationale De Sécurité Du Médicament Et Des produits De Santé**)
- **Dyslipidémie** : Une anomalie du bilan lipidique qui se traduit le plus souvent par une élévation du cholestérol plasmatique, des triglycérides ou par un taux de cholestérol HDL bas (**Santé Sue Le Net**)
- **Dysplasie** : Est une malformation ou une déformation qui résulte d'une anomalie dans le développement d'un tissu ou d'un organe (**Dictionnaire Médical**).
- **Ecchymose** : Ou un « bleu », c'est un épanchement de sang diffus et peu ou pas gonflé qui se présente sous la forme d'une tache bleue violacée, qui devient jaunâtre et verdâtre (**Passeport Santé**)

- **Hirsutisme** : Maladie ne touchant que les femmes, caractérisée par une augmentation de la pilosité de la barbe, du torse,...etc (**Passeport Santé**).
- **Hydrocortisone** : Hormone stéroïde présente naturellement dans l'organisme, dont les effets sont de nature anti-inflammatoire (**Doctissimo**)
- **Hypertrichose** : Développement excessif de la pilosité tant chez la femme, lorsque celui-ci n'est pas lié à un excès d'hormones males (androgènes) (**Passeport Santé**).
- **Hyperplasie** : Augmentation du volume d'un tissu ou d'un organe par accroissement du nombre de ses cellules (**Dictionnaire Médical**).
- **Infundibulum** : Il se prolonge en bas par la tige pituitaire à laquelle est suspendue la glande hypophyse (**Neuranat**).
- **Incidentalome** : Masse détectée à l'occasion d'un examen d'imagerie (**Medecine-Sciences**).
- **Laparoscopie** : Intervention qui permet d'examiner l'abdomen ou le bassin à l'aide d'un laparoscope, qui est un instrument mince semblable à un tube muni d'une source lumineuse et d'une lentille (**Société Canadienne du Cancer**)
- **Libido** : C'est un état psychologique qui se manifeste par l'envie de s'engager dans un comportement sexuel (**Le Figaro Santé**).
- **Myalgie** : Elle correspond à une douleur musculaire. C'est une souffrance d'intensité variable ressentie au niveau des muscles (**Le journal Des Femmes Santé**).
- **Myopathie** : Maladie neuromusculaire qui se caractérise par une dégénérescence du tissu musculaire (**Dictionnaire Médical**)
- **Neuroectoderme** : Il correspond à l'ectoderme qui a reçu des signaux inhibiteurs des protéines morphogénétiques de l'os (BMP) par des protéines telles que noggin ou la chordine. Les cellules ectodermiques n'étant pas exposées au BMP, ne formeront pas de tissu épidermique mais des tissus neuronaux (**Encyclopédie Libre**).
- **Néoplasie** : Prolifération anormale de nouvelles cellules, donnant naissance à un nouveau tissu dit néoplasme aussi appelé tumeur (**Le Journal Des Femmes Santé**)
- **Nychéméral** : Ou nyctémère alternance du jour et de nuit sur une période de 24heures. Pendant ce cycle nyctéméral, l'état de veille et de sommeil se succèdent selon un rythme dit circadien (**Dictionnaire Médical**)
- **Oncogène** : Gène qui participe à la régulation de la croissance et de la division cellulaires, qui peut causer la prolifération de cellules cancéreuses (**Fondation Contre Le Cancer**).

- **Ostéoporose** : Accélération pathologique du remodelage osseux. Elle conduit à une perte excessive de la masse osseuse et de son architecture (**Inserm**)
- **Paranéoplasique** : Symptômes associés à un cancer mais sans relation direct avec la tumeur elle-même (**Dictionnaire Médical**).
- **Pathognomonique** : Symptôme ou signe clinique spécifique d'une maladie déterminée et qui suffit à en établir le diagnostic (**Le Robert Dico En Ligne**)
- **Phéochromocytomes** : Type de tumeur tissulaire développé au dépens de la médullaire des surrénales (**Doctissimo**).
- **Pituicytes** : C'est une cellule gliale de l'hypophyse postérieure, ils se colorent généralement en violet foncé et font partie des structures les plus faciles à identifier dans la région (Pars nervosa de l'hypophyse postérieure), ils sont similaires aux astrocytes (cellules gliales du SNC) (**Encyclopédie Libre**).
- **Polypose** : La polypose recto-colique ou adénomateuse, est une maladie héréditaire qui se caractérise par une accumulation de polypes au niveau du colon (**Futura Sciences**).
- **Prednisone** : Anti-inflammatoire stéroïdien qui appartient à la famille des corticoïdes de synthèse (dérivé chimiques de la cortisone naturelle) (**Vidal**)
- **Prégnénolone** : Est une hormone naturellement présente dans notre corps, en particulier dans le cerveau. Elle sert de précurseur chimique à la fabrication d'autres hormones : DHEA, progestérone, cortisol et aldostérone (**Vidal**).
- **Septicémie** : Présence de bactéries dans le sang (**Institut Pasteur**).
- **Surrénalectomie** : Intervention chirurgicale consistant à enlever une glande surrénale (glande située au-dessus du rein, qui secrète notamment les hormones glucocorticoïdes et l'adrénaline) (**Doctissimo**).
- **Vasopressine** : Est une hormone produite par l'hypothalamus et stockée dans l'hypophyse. Elle est relâchée dans la circulation si l'osmolarité plasmatique augmente ou si la volémie diminue (**CHUV « Service De Néphrologie Et d'Hypertension »**).

**Remerciements**

**Glossaire**

**Abréviations**

**Liste des Figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction**.....01

**Chapitre I : Anatomie-physiologie du système hypothalamo-hypophysaire-surrénalien**

1. Définition.....02

2. Axe hypothalamo-hypophysaire.....03

    2.1. Hypothalamus.....03

    2.2. Hypophyse.....04

        2.2.1. Posthypophyse.....05

        2.2.2. Antéhypophyse.....06

            A. Vascularisation de l'hypophyse.....06

            B. Examen microscopique de l'antéhypophyse.....06

3. Glandes surrénales.....09

    3.1. Anatomie et physiologie des glandes surrénales.....09

    3.2. Stéroïdogénèse dans le cortex surrénalien.....11

        3.2.1. Synthèse des minéralocorticoïdes.....12

        3.2.2. Synthèse des stéroïdes sexuels surrénaliens.....13

        3.2.3. Synthèse des glucocorticoïdes.....13

4. Syndromes humains.....13

    4.1. Insuffisance surrénalienne.....13

    4.2. Syndrome de Cushing.....14

**Chapitre II : Syndrome de Cushing**

1. Pathophysiologie.....15

2. Etiologie de la pathologie.....18

    2.1. Hypercorticisme iatrogène.....18

    2.2. Hypercorticisme hypophysaire.....18

    2.3. Hypercorticisme surrénalien.....19

3. Différents types du syndrome de Cushing.....	21
3.1. Syndrome de Cushing ACTH-dépendant.....	21
3.1.1. Maladie de Cushing.....	21
3.1.2. Sécrétion ectopique d'ACTH.....	22
3.1.3. Autres cas.....	23
3.2. Syndrome de Cushing ACTH-indépendant.....	23
3.2.1. Tumeurs corticosurréaliennes.....	23
A. Carcinome.....	24
B. Modifications génétique.....	25
3.2.2. Dysplasie micronodulaire pigmentaire.....	27
3.2.3. Hyperplasie macronodulaire.....	28
3.2.4. Autres cas.....	29
4. Caractéristiques cliniques du syndrome de Cushing.....	29
5. Diagnostic.....	31
5.1. Diagnostic biologique.....	31
5.2. Diagnostic étiologique.....	33
5.2.1. Hypercorticisme ACTH-dépendant.....	33
5.2.2. Hypercorticisme ACTH-indépendant.....	34
6. Traitements.....	34
6.1. Chirurgie.....	35
6.2. Radiothérapie hypophysaire.....	35
6.3. Traitements médicamenteux anticortisoliques .....	35
Conclusion.....	37

Résumé

Références bibliographiques

## Liste des abréviations

<b>ACTH</b>	Adéno-corticotropique hormone
<b>ADH</b>	Antidiurétique hormone
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AIMAH</b>	hyperplasie macronodulaire bilatérale
<b>AMPc</b>	Adénosine mono-phosphate cyclique
<b>CE</b>	Central element
<b>CRF</b>	Centre de réadaptation fonctionnelle
<b>CRH</b>	Corticotropin-releasing-hormone
<b>CYP11B2</b>	Aldostérone synthase
<b>DHEA</b>	Dehydroépiandostérone
<b>DHEA-S</b>	Sulfate de déhydroépiandrostérone
<b>FSH</b>	Follicle stimulating hormone
<b>GH</b>	Growth hormone (hormone de croissance)
<b>HHS</b>	Axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien
<b>HSMB</b>	Hyperplasies surrénaliennes macronodulaires bilatérales
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IGF-II</b>	Facteur de croissance à l'insuline II
<b>LH</b>	Hormone lutéinisante
<b>Mc</b>	Minéralocorticoïdes
<b>MC</b>	Maladie de Cushing
<b>MC2R</b>	Récepteur à mélanocortine de type 2 (Récepteur à l'ACTH)
<b>MSH</b>	Melanocyte stimulating hormone
<b><math>\alpha</math>MSH</b>	Alpha-melanocyte-stimulating-hormone
<b>PCi</b>	Perte de conscience initiale

## Liste des abréviations

---

<b>PKA</b>	Protéine kinase A (Protéine kinase dépendante de l'AMPc)
<b>SC</b>	Syndrome de Cushing
<b>SULT2A1</b>	Sulfotransférase 2 de type A 1
<b>TP53</b>	Tumor protein 53
<b>TSH</b>	Thyroid stimulating hormone

<b>N° de la figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>01</b>	L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	02
<b>02</b>	Représentation schématisée de l'axe hypothalamo-hypophysaire	03
<b>03</b>	Anatomie de l'hypothalamus	04
<b>04</b>	Anatomie de l'hypophyse	04
<b>05</b>	Les différentes parties de l'hypophyse	05
<b>06</b>	La neurohypophyse	06
<b>07</b>	L'adénohypophyse	07
<b>08</b>	Les cellules endocrines de l'antéhypophyse	08
<b>09</b>	Rôle des cellules corticotropes et les cellules cibles des glucocorticoïdes	09
<b>10</b>	Modèle de développement embryonnaire et post-natale la glande surrénale	10
<b>11</b>	Histologie de la glande surrénale	11
<b>12</b>	Stéroïdegenèse au niveau du cortex surrénalien	12
<b>13</b>	Adénome hypophysaire corticotrope	19
<b>14</b>	Syndromes de Cushing surrénaliens	20
<b>15</b>	Macroadénome hypophysaire (IRM cérébrale, coupe coronale)	22
<b>16</b>	La régulation de l'expression génique de H19 et IGF-II	26
<b>17</b>	Les caractéristiques cliniques du Syndrome de Cushing	31
<b>18</b>	Arbre décisionnel algorithme diagnostique proposé pour le diagnostic positif du SC	32
<b>19</b>	Algorithme diagnostique des hypercorticismes	33
<b>20</b>	Les traitements médicamenteux du Syndrome de Cushing	36

## Liste des tableaux

---

<b>N° du Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>01</b>	Etiologies du Syndrome de Cushing	20
<b>02</b>	Sécrétion ectopique de l'ACTH à l'origine d'un Syndrome de Cushing paranéoplasique	30



# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

Le Syndrome de Cushing est défini précisément comme un hypercortisolisme chronique, constitué par un ensemble de symptômes dus à un excès de sécrétion d'une hormone cortico-surrénalienne, le cortisol, par les glandes surrénales (**Harvey Cushing, 1932**). Ce sont des adénomes cortico-surréaliens qui sont le plus souvent trouvés à l'origine de cette affection. L'incidence annuelle est d'environ un pour 100 000 habitant (**Boscaro et al., 2001 ; Newell-Price, 2006**).

Le Syndrome de Cushing est une affection rare ; une pathologie dont le terme est strictement liée à l'origine dite « haute », une forme dont la cause peut être multifactorielle. Les manifestations cliniques de ce syndrome sont en fonction de l'âge, du sexe, de la gravité et la durée de la maladie. Aucun signe ou symptôme unique n'est caractéristique ; bien que la prise du poids soit le signe le plus courant de ce Syndrome (**Sharma et al., 2015**).

L'hypercorticisme répond à deux grands cadres physiopathologiques qui sont, les hypercorticismes ACTH-dépendants et les hypercorticismes ACTH-indépendants (**Mosnier et al., 1994 ; Tabarin et Roger, 1994**).

Le diagnostic du SC (Syndrome de Cushing) demeure l'un des défis les plus importants en endocrinologie clinique. Il doit être divisé en deux étapes distinctes, le diagnostic positif, clinique et biologique de l'hypercorticisme, suivi du diagnostic différentiel afin d'en préciser l'étiologie (**Faure et al., 2007**).

Le présent travail a pour objectif de mettre en avant cette maladie encore trop largement sous-estimée, et par conséquent mal diagnostiquée et mal prise en charge. De ce fait, nous nous sommes proposé une étude bibliographique portant sur la physiopathologie du Syndrome de Cushing.

Ce document est scindé en deux parties. La première partie passera en revue les généralités en anatomophysiologie du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien. La deuxième partie présentera et définira le syndrome de Cushing. Nous terminerons par une conclusion et quelques perspectives sur l'avenir de cette pathologie.

# CHAPITRE I

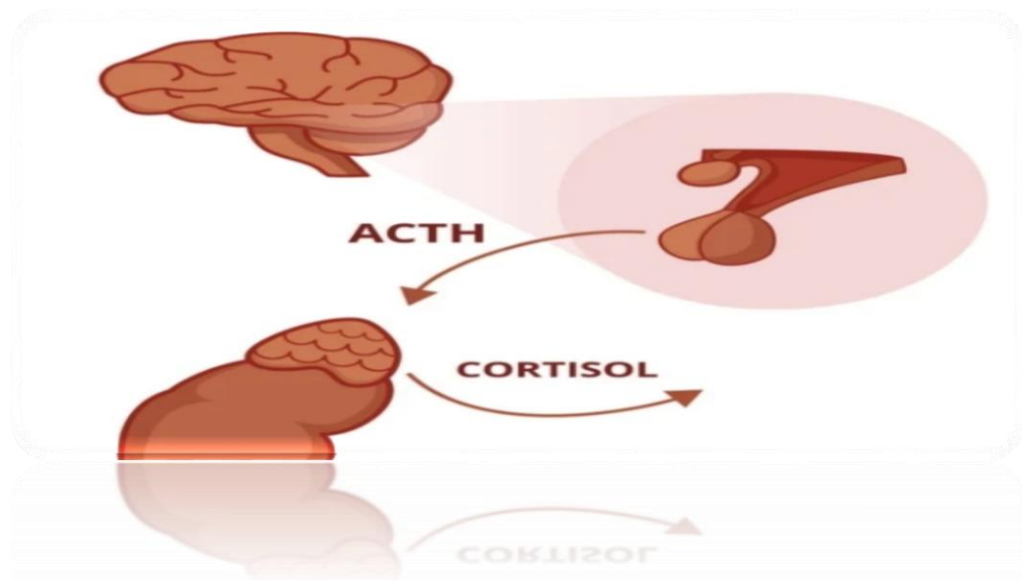
# ЧАПЫЛКЕ I

## ANATOMO-PHYSIOLOGIE

## АНАТОМО-ФЫЗЫОЛОГІЕ

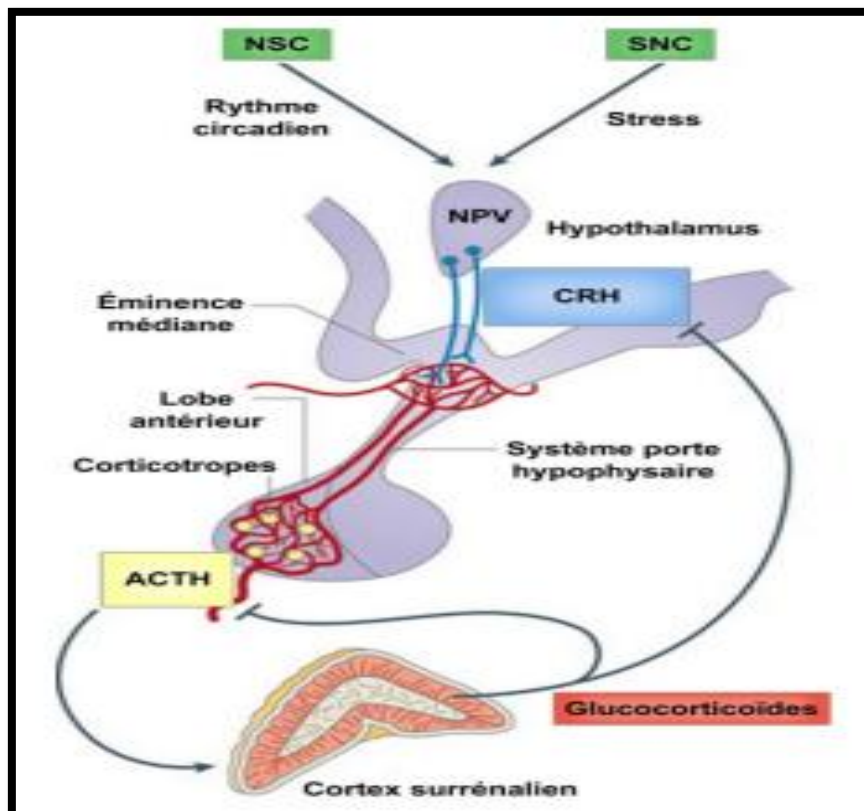
### DU SYSTEME HHS

### ДУ СЫСТЭМЕ ННС



## 1. Définition

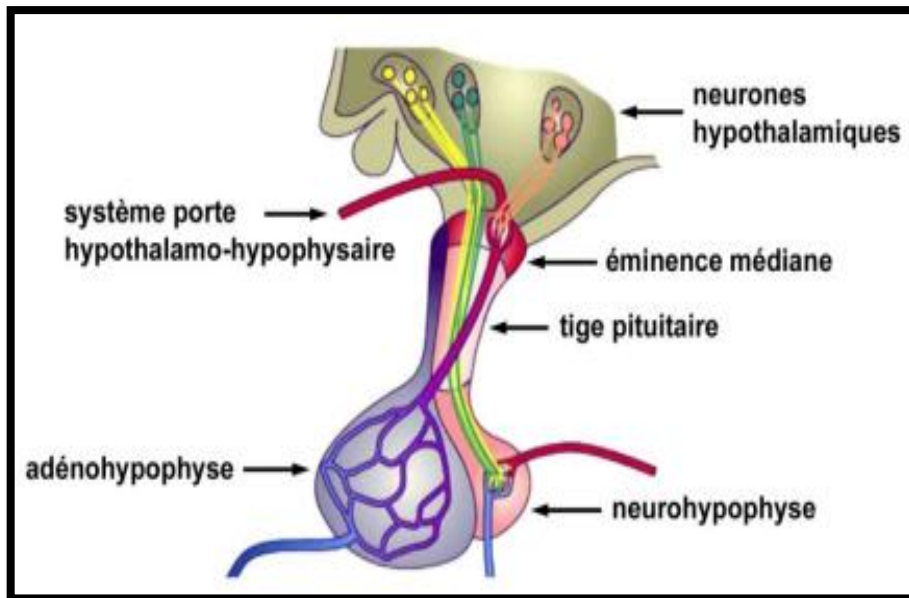
L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (Axe HHS) est composé de trois glandes majeures, soit l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales (**Figure 1**). L'hypothalamus contrôle la sécrétion de l'hormone corticolibérine (CRH) qui a comme fonction d'activer la production d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) par l'hypophyse. Cette hormone est alors libérée dans le sang et sert de signal pour stimuler la sécrétion des glucocorticoïdes, dont le cortisol, par les glandes du cortex adrénaux (**Tsigos et Chrousos, 2002**). Le cortisol est libéré à une fréquence de 2 à 3 épisodes par heure, qui augmente ou diminue suivant les variations journalières (le matin, le soir avec les changements de luminosité ou encore l'alimentation). Lors d'une analyse journalière du taux de cortisol, une pente négative est généralement considérée comme un indicateur du bon fonctionnement de l'axe HHS, tandis qu'une pente positive ou nulle, est un indice de mal fonctionnement de cet axe. Cela s'explique entre autres par le rôle régulateur du cortisol sur le cycle circadien, c'est-à-dire qu'un peu avant le réveil, on observe une augmentation de la libération de cortisol avec un maximum atteint environ 45 minutes suivant le réveil. Par la suite, le cortisol diminue graduellement avec un minimum atteint lors du coucher (**Smyth et al., 1997**).



**Figure 1** : Axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. (**Oakley et Cidlowski, 2011**).

## **2. Axe hypothalamo-hypophysaire**

L'axe hypothalamo-hypophysaire (**Figure 2**) est une partie intégrante du système nerveux central, impliqué dans la régulation des principales fonctions physiologiques. Cet axe est constitué de deux grandes intra-cérébrales, l'hypothalamus et l'hypophyse, la première contrôlant l'hypophyse via les neurohormones et la seconde contrôlant indirectement les organes internes via le système endocrinien et ses hormones périphériques (**Allard, 2012**).



**Figure 2:** Schéma de l'axe hypothalamo-hypophysaire (**Allard, 2012**).

### **2.1 Hypothalamus**

L'hypothalamus est un carrefour du système nerveux et hormonal. En recevant de nombreuses informations de l'ensemble du corps, il peut assurer la régulation de la température, de la faim (équilibre énergétique), de la soif (équilibre hydrique), de la pression artérielle, du sommeil, de la reproduction, ... etc.

C'est une formation nerveuse de petite taille, pesant environ 4g et mesurant environ 1cm de côté, située dans le plancher et les parois latérales du troisième ventricule. Elle est limitée en avant par la commissure blanche et le chiasma optique, en arrière par les tubercules mamillaires, latéralement par la capsule interne, en haut par le sillon de Monro et en bas par le récessus infundibulaire du troisième ventricule (**Canu, 2021**).

L'hypothalamus est constitué de neurones dont les corps cellulaires se rassemblent pour former des noyaux (**Figure 3**), parmi lesquels on trouve le noyau arqué, supraoptique, pré optique, périventriculaire, paraventriculaire, vento-médian et dorso-médian. Certains de ces neurones sont capables de sécrétion endocrine, sans qu'il existe de sécrétion spécifique à un

noyau. Certains neurones hypothalamiques ont des axones qui se terminent dans la posthypophyse, d'autres dans l'éminence médiane (Lacour et Belon, 2016).

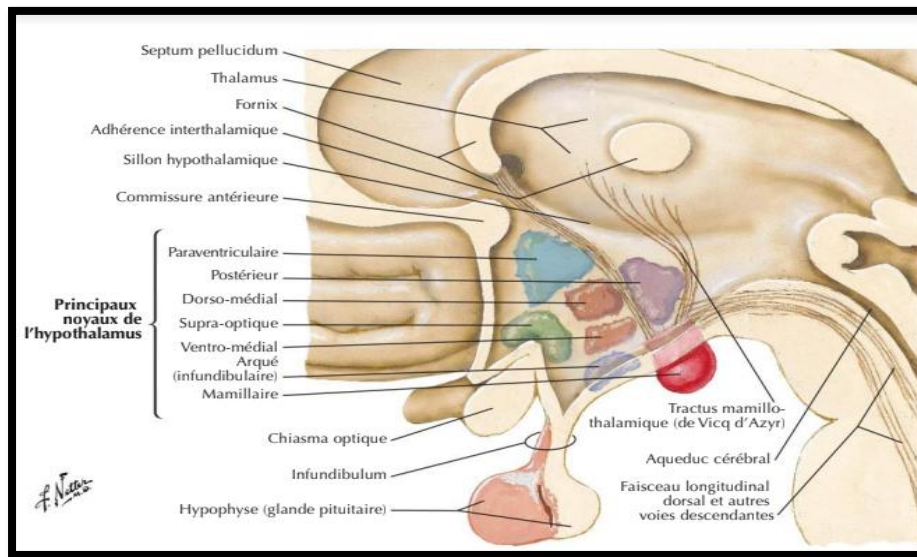


Figure 3: Anatomie de l'hypothalamus (NETTER, 2019).

## 2.2 Hypophyse

Les glandes Pituitaires (Figure 4) siègent dans la fosse hypophysaire de l'os sphénoïde, au-dessus de l'hypothalamus auquel elle est rattachée par une tige (Figure 4). De la taille d'un pois, pesant environ 500 mg.

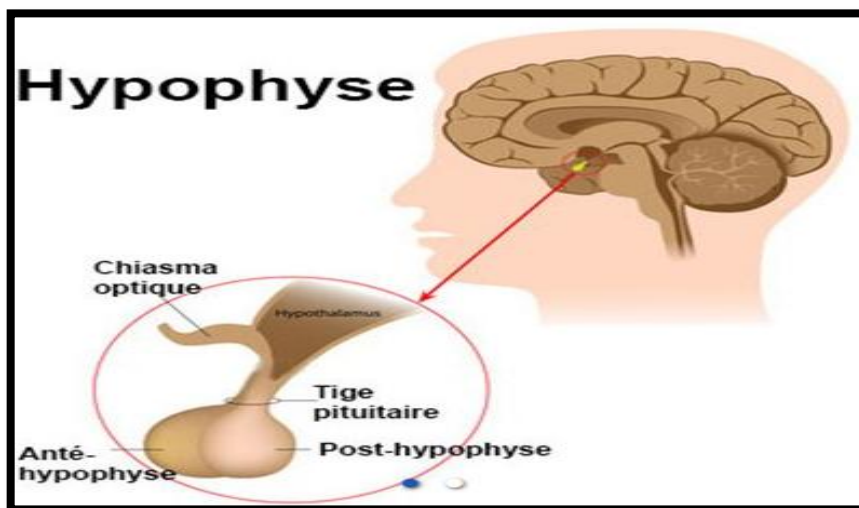


Figure 4 : Anatomie de l'hypophyse (la glande pituitaire) (Cazivassilio, 2016).

Elle est faite de deux parties principales nées de types cellulaires différents qui sont, posthypophyse et antéhypophyse (Figure 5) (Ross et Wilson, 2015).

- **La posthypophyse** (neurohypophyse), formée à partir d'un diverticule de la partie ventrale du diencephale, donc d'origine neuroectodermique, qui comprend l'éminence médiane, la tige infundibulaire et le lobe postérieur.
- **L'antéhypophyse** (adénohypophyse), d'origine ectodermique ou pharyngienne, qui dérive d'une évagination de la voute palatine, la poche de Rathke. Etant fixée à l'avant de l'hypophyse, elle constitue le lobe antérieur de l'hypophyse, par apport au lobe postérieur. L'adénohypophyse représente la partie la plus importante de la glande (75 à 80 %). Parfois des reliquats embryonnaires peuvent être à l'origine de tumeurs ; constituent les kystes de la poche de Rathke et surtout les craniopharyngiomes (Lacour et Belon, 2016).

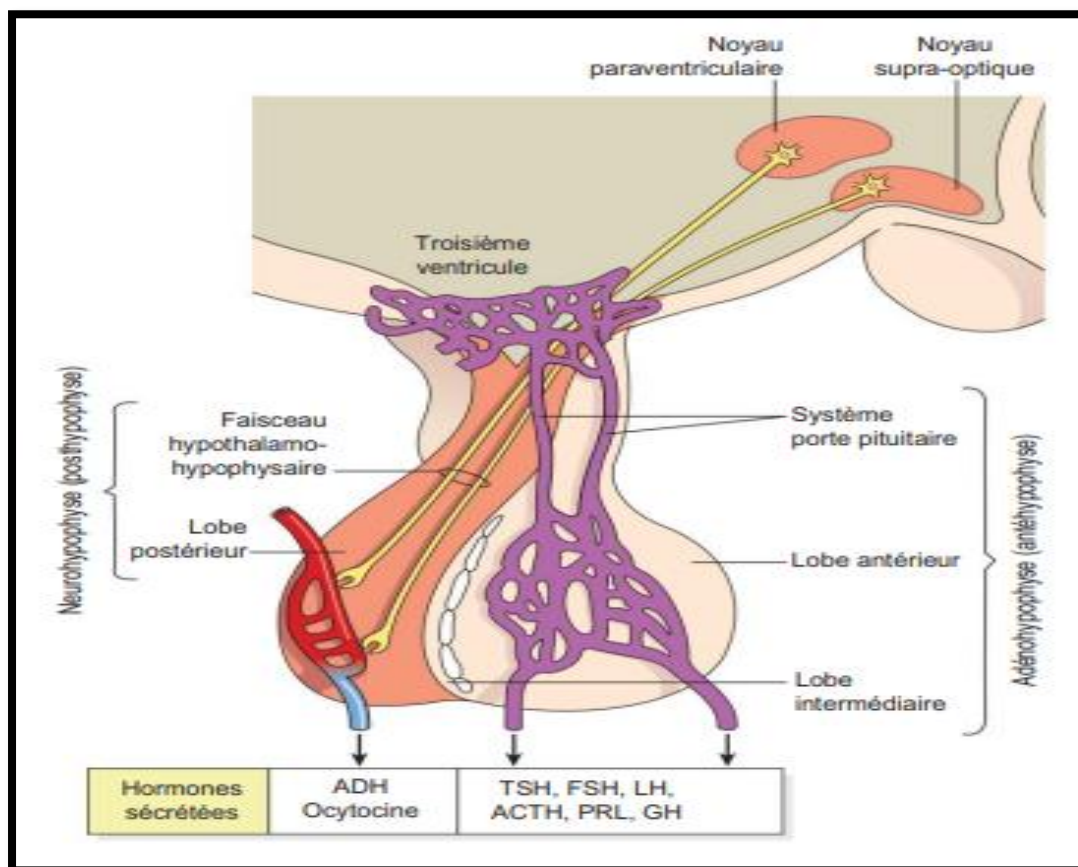


Figure 5 : Différentes parties de l'hypophyse (la glande pituitaire) (Vaugh et al., 2011).

### 2.2.1. Posthypophyse

L'hypophyse postérieure plus petite, gris jaunâtre arrondi, se prolonge en arrière par la tige pituitaire, longue 5mm, elle passe sous le chiasma optique et se continue avec la paroi du

troisième ventricule. L'hypophyse antérieure appelé aussi la neurohypophyse constitue des axones dont les corps cellulaires sont situés dans les noyaux supraoptiques et para ventriculaire de l'hypothalamus et de cellules gliales de soutien appelées pituicytes. La neurohypophyse est composée de deux parties, le lobe neuronal et l'infundibulum et l'éminence médiane

(Figure 6) (Baulard, 1981 ; Kierszenbaum et Abraham, 2006 ; Stevens et Lowe, 2006).

La neurohypophyse sécrète deux hormones peptidiques principales, l'hormone antidiurétique et l'ocytocine.

L'hormone antidiurétique (ADH), également appelée vasopressine, stimule la réabsorption d'eau par les tubules rénaux distaux et régule ainsi l'osmolarité du milieu antérieur et la pression artérielle. Alors que l'ocytocine, stimule la contraction de fibres musculaires lisses de l'utérus lors de l'accouchement, active l'éjection du lait lors de l'allaitement et agit sur des régions cérébrales impliquées dans le comportement sexuel ou le bien être (Canu (dri), 2021).

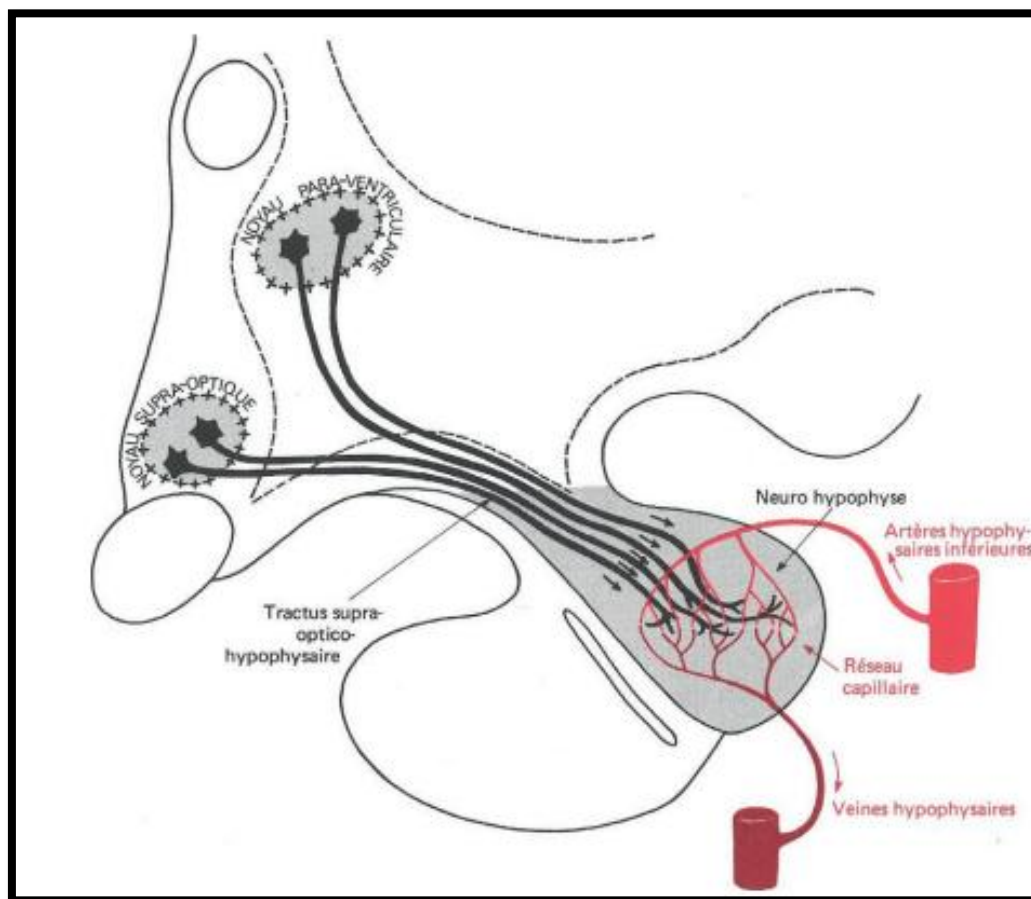


Figure 6 : Neurohypophyse (ou posthypophyse) (Poirier et al., 1997).

### 2.2.2. Antéhypophyse (ou adénohypophyse)

L'hypophyse antérieure (l'adénohypophyse) (**Figure 7**), d'origine épithéliale, comporte trois parties distinctes, le lobe distal, le lobe intermédiaire et le lobe tubérale (**Stevens et Lowe, 2006**).

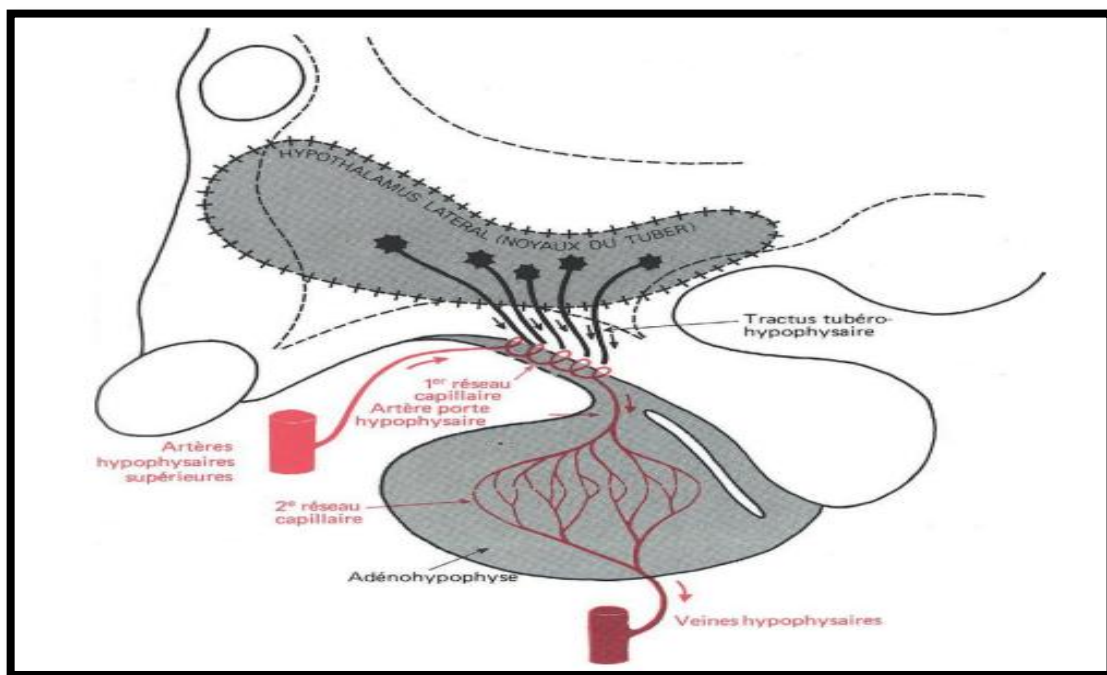
Le lobe antérieure plus volumineux, gris rose, concave en arrière, appelé aussi pars distal et représente la partie principale de la glande.

Le lobe tubérale ou pars tubérale qui remonte sur la face antérieure de la tige pituitaire, composé est d'une enveloppe qui ressemble à un manchon partiel ou totale, et d'une tige infundibulaire un composant neuronal. Ces deux constituent la tige pituitaire (**Baulard, 1981**).

Le lobe intermédiaire ou pars intermédiaire et rudimentaire chez l'adulte, il s'agit d'une bande étroite qui sépare le lobe antérieure de la neurohypophyses (**Kierszenbaum et Abraham, 2006**).

#### A. La vascularisation de l'hypophyse

La vascularisation de l'hypophyse est caractérisée par un réseau porte, permettant à une veine issue d'un groupe de capillaires de se ramifier de nouveau pour redonner des capillaires permettant ainsi une redistribution locale des neuromédiateurs (hormones de libération et d'inhibition) (**Rochiccioli et al., 2001**). Les hormones sécrétées par l'antéhypophyse sont spécifiques de chaque axe sous l'influence de l'hypothalamus : TSH, ACTH, FSH, LH, Prolactine, MSH (**Heffner, 2003**).

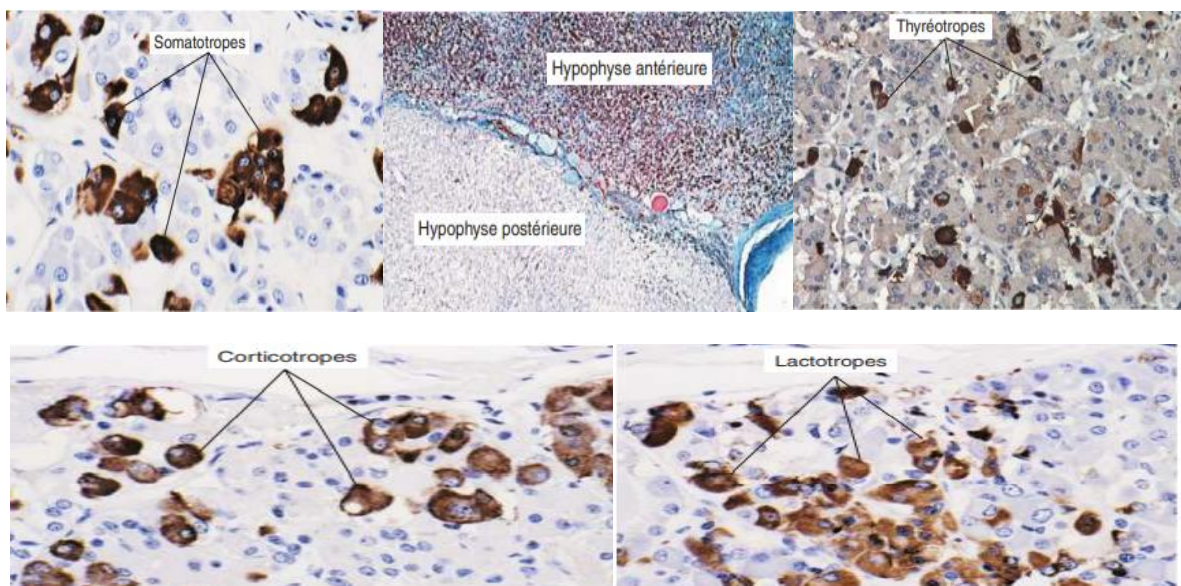


**Figure 7** : Adénohypophyse (ou antéhypophyse) (**Poirier et al., 1997**).

## B. Examen microscopique de l'antéhypophyse

Sur la base d'un examen microscopique on distingue, l'antéhypophyse se compose d'au moins cinq types différents de cellules endocrines (**Figure 8**) qui sécrètent différentes hormones.

Les somatotropes sécrètent l'hormone de croissance (GH) et représentent environ 50% des cellules glandulaire. Les lactotropes sécrètent de la prolactine et représentent 15 à 20 % des cellules glandulaires. Les gonadotropes représentent environ 10 % de la population de cellules glandulaires. Elles sécrètent de la FSH (Hormone folliculostimulante) et de la LH (hormone lutéinisante) et sont disséminées dans la pars tuberalis, les thyrotropes sécrètent de la TSH (thyroestimuline) et contribuent à environ 5 % de la population de cellules glandulaires. Enfin, Les cellules corticotropes représentent 15 à 20 % des cellules glandulaires. Elles sécrètent l'ACTH (hormone adrénocorticotrope) ainsi que certains peptides apparentés. De plus ces cellules synthétisent la proopiomélanocortine (POMC) sous l'influence du CRH hypothalamique (**Figure 8**). Le clivage de POMC est assuré par les pro-convertases PCi et PC2. PCi est exprimée dans toute l'hypophyse tandis que PC2 se retrouve plus spécifiquement dans le lobe intermédiaire (**Marcinkiewicz et al., 1993**). La PCi permet le clivage formant l'ACTH (adénocorticotropine) qui peut par la suite être clivée par PC2 pour former l' $\alpha$ MSH et la 3-endorphine dans le lobe intermédiaire.



**Figure 8** : Cellules endocrines de l'antéhypophyse (**Pocock et al., 2018**).

La sécrétion d'ACTH par les cellules corticotropes permet la stimulation de la stéroïdogénèse dans les glandes surrénales. Les glucocorticoïdes (Gc) ainsi que les minéralocorticoïdes (Mc)

sont des hormones stéroïdiennes synthétisées au niveau de la glande surrénale (Figure 9) pour réguler divers phénomènes. Chez l'homme, le glucocorticoïde majoritaire est le cortisol tandis que chez les rongeurs c'est la corticostérone qui prédomine. Le maintien des niveaux physiologiques des Gc est d'une importance capitale pour le maintien de l'homéostasie étant donné la multitude d'organe cible. La perturbation des niveaux circulants de Gc a donc des conséquences néfastes sur l'organisme et comme l'ACTH est le principal agent trophique des cellules du cortex. Ainsi, en cas d'excès de l'ACTH, le cortex devient hyperplasique alors qu'il s'atrophie lors d'un déficit (Rosenberg *et al.*, 2002).

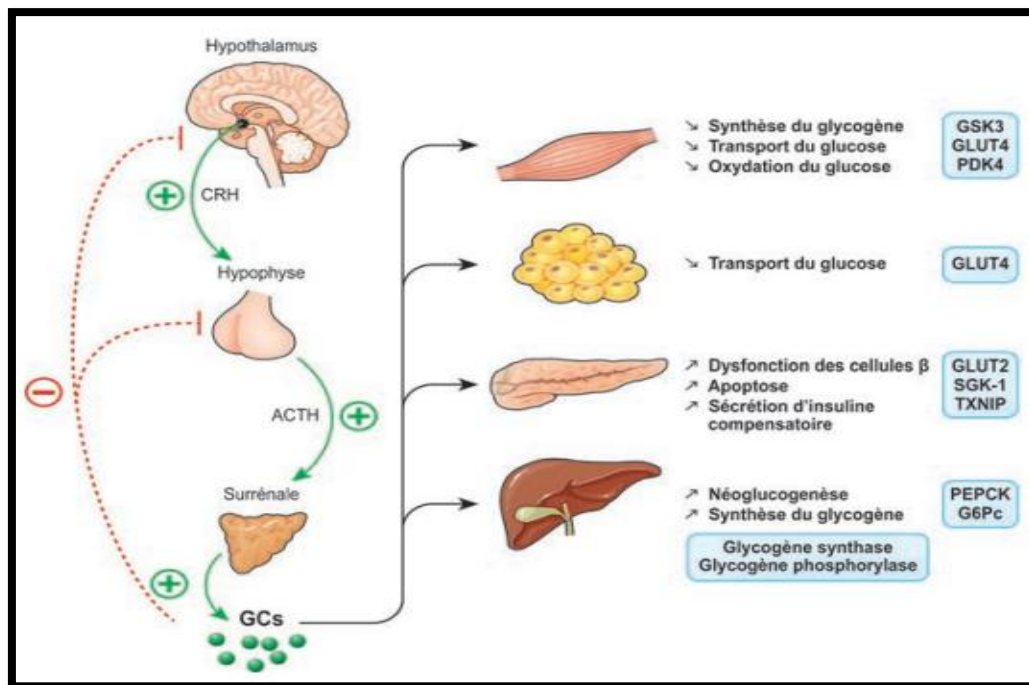


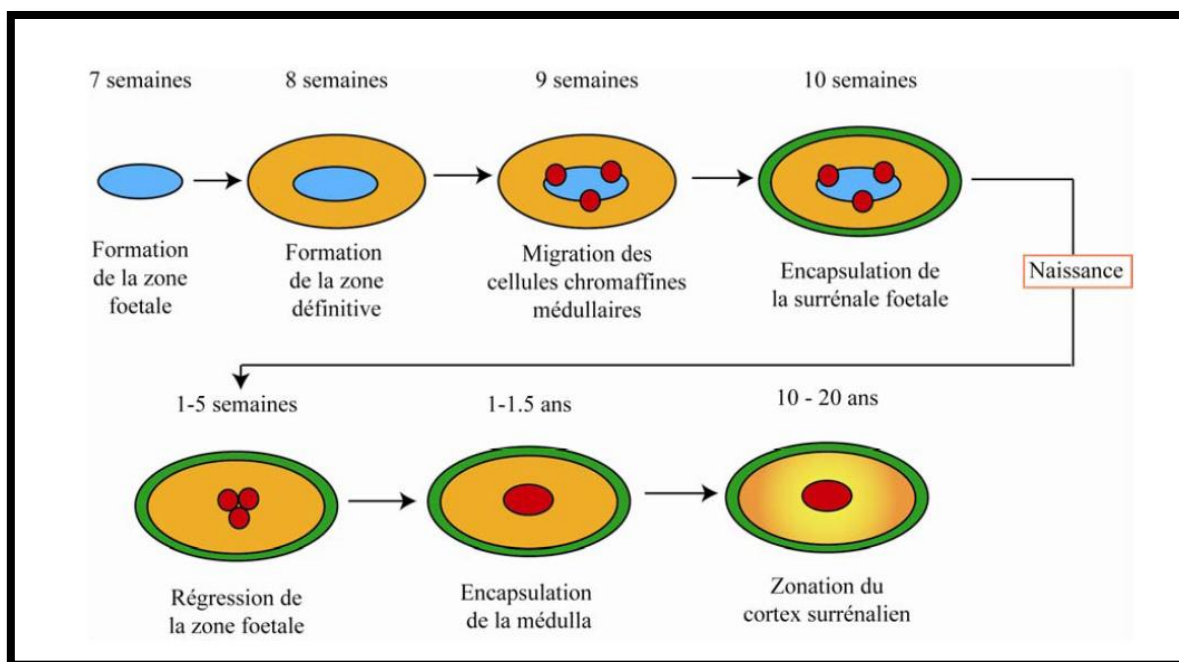
Figure 9 : Rôle des cellules corticotropes et les cellules cibles des glucocorticoïdes (Fumat, 2016).

### 3. Glandes surrénales

#### 3.1 Anatomie et physiologie des glandes surrénales

Les mammifères possèdent deux glandes surrénales entourée d'une capsule de fibroblastes et collagène situées chacune au pôle supérieur des reins, de forme pyramidale, qui pèse entre 4 et 6 grammes chez un adulte normal. La glande surrénale est composée de deux parties distinctes d'origines embryonnaires différentes, la médulla et le cortex (Williams et Larsen, 2003). Dont des caractéristiques physiologiques et histologiques spécifiques. La médulla est composée en grande partie de cellules chromaffines issues de la crête neurale lors de l'embryogenèse. Leur fonction principale est de produire et de relâcher dans la circulation les

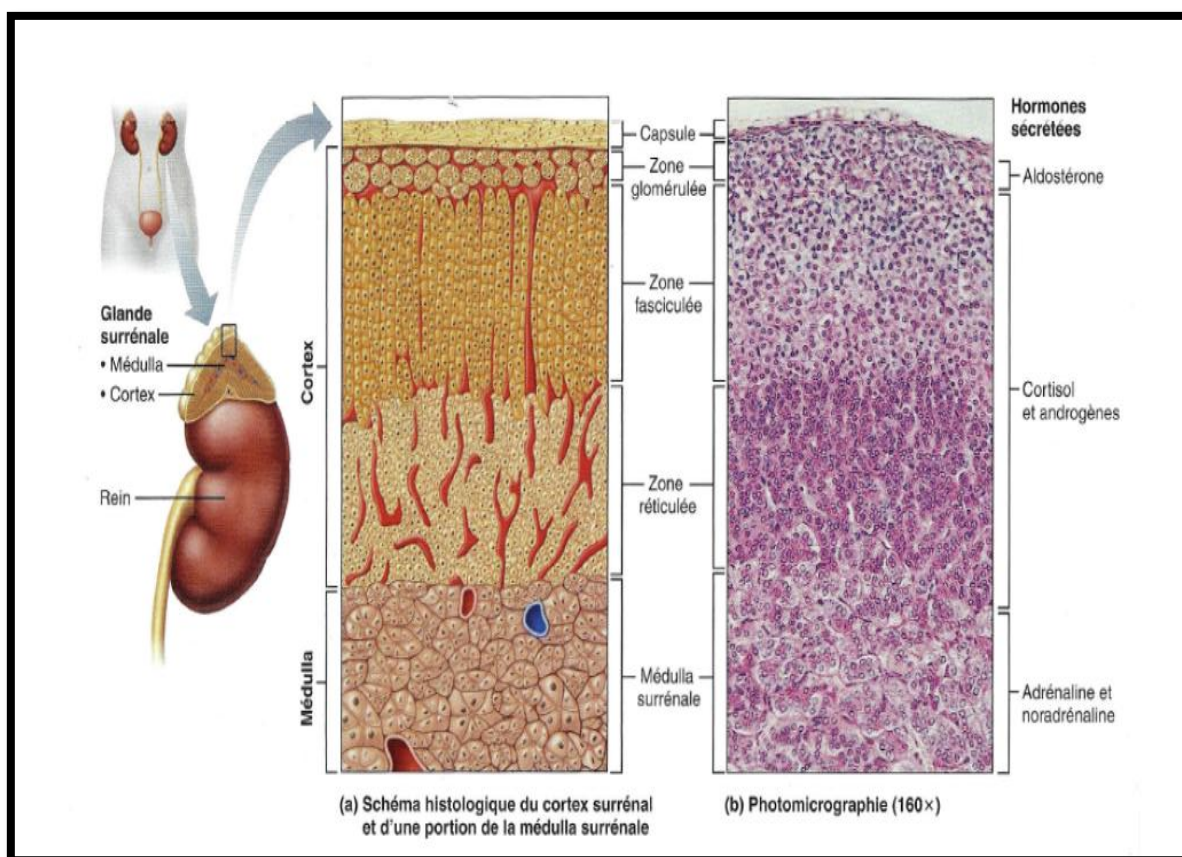
catécholamines adrénaline et noradrénaline. Le cortex provient de cellules du mésenchyme de la cavité cœlomique bordant la membrane urogénitale. La surrénale fœtale peut être observée au deuxième mois du développement embryonnaire (**Figure 10**). C'est à ce moment que les cellules neuroectodermes envahissent les cellules corticales menant à la formation de la médulla. Au deuxième trimestre de gestation, la zone définitive qui formera le cortex se différencie de la zone fœtale qui représente la majorité de la surrénale fœtale, plus grande que les reins à ce stade. La zone fœtale régresse rapidement à la naissance et disparaît à la fin de la première année de vie. C'est au cours de cette année que la zone définitive se différencie en trois zones fonctionnelles caractéristiques du cortex surrénalien adulte (**Hammer et al., 2005**).



**Figure 10** : Modèle de développement embryonnaire et post-natal de la glande surrénale (**Hammer et al., 2005**).

À maturité, le cortex est formé de trois types cellulaires distincts arrangés en couches superposées (**Figure 11**). En périphérie, on retrouve la zone glomérulée, composée de petites cellules faiblement démarquées en arrangements sphériques. Cette zone constitue environ 15 % de la masse surrénalienne et le site de production des minéralocorticoïdes, dont le principal est l'aldostérone. En dessous de cette zone se trouve la zone fasciculée composée de cellules en faisceaux parallèles. C'est le site de production des glucocorticoïdes, en majorité le cortisol chez l'humain, représentant plus de 75 % du cortex, les cellules de cette zone possèdent un plus grand ratio cytoplasme/noyau, avec de nombreuses inclusions lipidiques. Ces cellules

sont arrangées en cordons serrés et bien organisés. La démarcation entre cette zone et la zone glomérulée peut être floue, avec des cellules de la fasciculée pouvant envahir la zone glomérulée jusqu'à la capsule. La dernière zone bordant la médulla est la zone réticulée, site de production des androgènes surrénaliens dont les plus importants sont la déhydroépiandrostérone (DHEA). Bien que ce stéroïde soit également produit dans la zone fasciculée, seules les cellules de la zone réticulée peuvent produire la forme sulfatée active du DHEA. La démarcation entre la zone réticulée et ses zones voisines est plus franche. Ces cellules sont organisées en cordons irréguliers en anastomose. La démarcation des différentes zones de la glande surrénale est facilement observable avec les techniques d'histologie classiques (**Figure 11**) (**Williams et Larsen, 2003**).

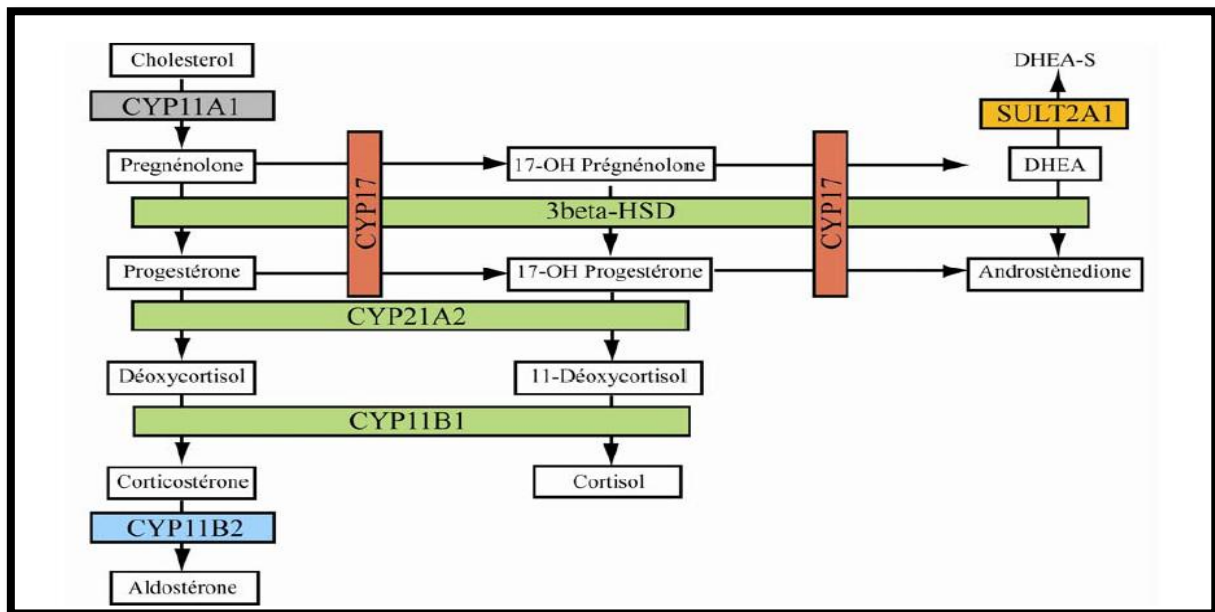


**Figure 11** : Histologie de la glande surrénale (**Marieb et al., 2010**).

### 3.2. Stéroïdogénèse dans le cortex surrénalien

Les stéroïdes sont une famille de composés dérivés d'une même structure de base (trois cyclohexanes et un cyclopentane) conservée largement dans les royaumes animaux et végétaux. La spécificité de leurs actions diverses provient des modifications apportées à ce noyau central par différentes enzymes (désaturation de liens carbone-carbone, ajout de groupes cétones, hydroxyles ou autres). Chez les mammifères, ce noyau est fourni par le

cholestérol. Dans la glande surrénale, le cholestérol peut être synthétisé de novo par les cellules surréaliennes mais provient en majorité des lipoprotéines plasmatiques internalisées par un mécanisme de récepteurs membranaires (**Kraemer, 2007**). Le cholestérol est ensuite modifié par une batterie d'enzymes dérivées de la famille des cytochromes P450. Quatre enzymes principales catalysent les réactions les plus importantes. La réaction limitante de cette voie de synthèse est la translocation du cholestérol à la membrane mitochondriale interne qui est médiée par la protéine de régulation aiguë de stéroïdogénèse. L'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol (CYP11A1) transforme alors le cholestérol en pregnénolone, précurseur des stéroïdes surréaliens. Cette enzyme est commune à toutes les cellules du cortex. La modification de la pregnénolone détermine donc le type de stéroïdes produits par les différentes zones du cortex (**Figure 12**) (**Williams et al., 2003**).



**Figure 12** : Stéroïdogénèse au niveau du cortex surrénalien (**Fulla et al., 2009**).

**Boîte grise** : Enzyme ubiquitaire. **Boîtes vertes** : enzymes exprimées dans toutes les zones du cortex. **Boîtes rouges** : Enzymes exprimées dans la zone fasciculée. **Boîte bleue** : Enzyme exprimée uniquement dans la glomérulée. **Boîte jaune** : Enzyme exprimée uniquement dans la zone réticulée.

### 3.2.1. Synthèse des minéralocorticoïdes

Les minéralocorticoïdes sont synthétisés exclusivement dans la zone glomérulée.

Les cellules de cette zone n'expriment pas la 17 $\alpha$ -hydroxylase (CYP17), ce qui pousse la pregnénolone à être transformée en corticostérone par la 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 $\beta$ -HSD), la 21 hydroxylase (CYP21) et la 11 $\beta$ -hydroxylase (CYP11B1).

La conversion de corticostérone en aldostérone, principal minéralocorticoïde, est effectuée par l'aldostérone synthétase (CYP11B2) qui n'est exprimée que dans les cellules de la zone glomérulée (**Williams et al., 2003**).

### 3.2.2. Synthèse des stéroïdes sexuels surrénaliens

Les stéroïdes sexuels sont produits en majorité par les gonades. La glande surrénale produit toutefois des androgènes : la DHEA (Dehydroepiandrosterone) et sa forme sulfatée DHEA-S ainsi que de l'androstenedione, un précurseur de la testostérone. La production d'œstrogènes par la surrénale est trop faible pour avoir un impact physiologique. Les cellules de la zone réticulée ont leur spécificité fonctionnelle assurée par la perte d'expression de la  $3\beta$ -HSD, ce qui empêche la production des autres stéroïdes surrénaliens. La DHEA est produite par les zones réticulée et fasciculée mais seules les cellules de la réticulée expriment la sulfatase SULT2A1 nécessaire à la production de DHEA-S (**Williams et al., 2003**).

### 3.2.3. Synthèse des glucocorticoïdes

La production de glucocorticoïdes est assurée par la zone fasciculée. Les cellules de cette zone expriment la  $17\alpha$ -hydroxylase ce qui permet la conversion de la pregnénolone en  $17$  hydroxy-pregnénolone. Ce précurseur peut alors emprunter la voie de synthèse du cortisol, glucocorticoïde majeur chez l'humain. Les cellules fasciculées n'expriment pas l'enzyme CYP11B2, ce qui empêche leur production d'aldostérone (Les rongeurs ne possèdent pas l'enzyme CYP17. C'est donc la corticostérone qui est le glucocorticoïde majeur dans ces espèces) (**Williams et al., 2003**).

Les glucocorticoïdes régulent de nombreuses fonctions dans l'organisme, notamment la croissance, la reproduction, le système immunitaire et inflammatoire, la cognition et le comportement. Leurs effets biologiques peuvent être mis en évidence lors des états où leur concentration est diminuée comme l'insuffisance surrénalienne ou en excès dans le cadre d'un syndrome de Cushing (**Kadmiel et al., 2013**).

## 4. Les syndromes humains

### 4.1. L'insuffisance surrénalienne

Les premiers signes cliniques d'insuffisance surrénalienne ont été décrits par Thomas Addison en 1856 (**Addison, 1856**). Les signes cliniques de la maladie d'Addison étaient la présence d'une fatigue, d'une faiblesse généralisée, d'une anorexie, de douleurs abdominales,

de perte de poids ou encore d'une hypotension orthostatique associée à une hyperpigmentation de la peau secondaire à l'élévation des peptides dérivés du clivage de la POMC, liant la mélanocortine-1 receptor, MCR 1, présent au niveau cutané. En effet, les signes cliniques résultent du déficit de sécrétion des minéralo et glucocorticoïdes ainsi que des androgènes surrénaliens. Les signes secondaires à l'hypocortisolisme sont la fatigue, l'anorexie, la perte de poids, les myalgies, la fièvre et l'hypoglycémie (**Charmandari et al., 2014**).

### 4.2. Le syndrome de cushing

Lorsque les concentrations en GC (Glucocorticoïdes) sont importantes et inappropriées est un signe du syndrome de cushing qu'on retrouve chez les patients. Les patients présentent morphologiquement un hypercatabolisme protéidique en lien avec l'excès de GC se traduisant par amyotrophie quadricipitale, une fragilité cutanée (hématomes spontanés ou lors de traumatisme minime) et une ostéoporose. Ils ont également une modification de la répartition des graisses avec une prise de poids facio tronculaire et une répartition viscérale de la graisse. Les patients peuvent également présenter des troubles psychiatriques tels qu'une dépression ou encore des troubles maniaques mais également des troubles de la libido et des menstruations chez les femmes. Un syndrome métabolique peut également être associé au syndrome de cushing (**Newell-price, 2006**).

# CHAPITRE II

## CHVЫЛKE II

### SYNDROME DE CUSHING

### САНДРОМЕ ДЕ КУШИНГ



Le Syndrome de Cushing (SC) a été décrit pour la première fois par Harvey Cushing en 1912, chez une femme de 23 ans d'origine Russe. Il est pensé à ce moment que l'hypercorticisme est dû à un trouble poly-glandulaire qui pourrait impliquer l'hypophyse, la glande pinéale, la glande thyroïde et les glandes surrénales. Après une surrénalectomie de la patiente, il a été constaté que son état de santé était meilleur avec une diminution de la pression artérielle et du poids (**Lindholm, 2000**). Vingt ans plus tard, il émit l'hypothèse qu'une dysfonction hypophysaire puisse être à l'origine de ce syndrome (**Cushing, 1932**). Puis, en 1934, le SC surrénalien et les bienfaits de la résection chirurgicale des tumeurs surrénaliennes furent découverts. Durant les soixante-dix ans qui vont suivre, la compréhension du SC va s'accroître pour englober la production ectopique d'ACTH et de CRF, de même que la stimulation de la surrénale par des hormones autres que l'ACTH (**Walters, 1934**).

### 1. Physiopathologie

Le SC est causé par l'exposition chronique de tissus à des concentrations supra-physiologiques de glucocorticoïdes, en particulier de cortisol. Beaucoup plus accessoirement, il s'y associe une hypersécrétion (toujours très modeste) des hormones androgéniques.

Cependant, l'étiologie du SC n'est pas univoque. Cette hypersécrétion cortico-surrénalienne est souvent la conséquence de la rupture des fluctuations normales du fonctionnement surrénalien (**Williams et Larsen, 2003 ; Boscaro et Arnaldi, 2009**).

L'hypercortisolisme perturbe de nombreux métabolismes, en particulier trois qui sont essentiels ; hydrates de carbone, lipides et protéides.

Ces troubles sont reproduits expérimentalement chez les sujets soumis à de larges cures de cortisone, d'hydrocortisone ou d'ACTH.

Concernant le métabolisme des hydrates de carbone ; l'élévation du cortisol entraîne une hyperglycémie, ou du moins une réponse de type diabétique de la courbe d'hyperglycémie provoquée. Cette action s'exerce soit partiellement par inhibition de l'utilisation périphérique du glucose au stade pyruvate, soit directement par sollicitation des cellules bêta du pancréas. De plus, elle réalise une néoglucogénèse hépatique à partir des protéines qui n'interviendrait d'ailleurs que secondairement par rapport à l'action directe sur les hydrates de carbone. Par conséquent, au cours du SC un diabète se développe ou du moins une tendance diabétique objectivée par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. Ce diabète est habituellement modéré,

et réversible après traitement de la maladie ; sauf chez les sujets génétiquement prédisposés, il pourra lui survivre (**Bricaire, 1968**).

Concernant, le métabolisme des protides ; le cortisol favorise le catabolisme protidique, négative la balance azotée, réduit expérimentalement, à fortes doses, l'incorporation des aminoacides dans les muscles et augmente, en favorisant l'activité des transaminases glutamines pyruviques, la transformation de l'alanine en pyruvate. Ce serait là le mécanisme par lequel s'exagérerait la néoglucogenèse hépatique.

Dans le SC, par conséquent, une fente musculaire va s'observer, déterminant l'amaigrissement des membres, la faiblesse musculaire, parfois aggravée par l'hypokaliémie. Toutefois, cet effet ne se limite pas en muscle strié, mais intéresse toute la substance protéique. C'est par cette action catabolique que s'explique l'amincissement de la peau, les lésions du tissu élastique entraînant les vergetures. C'est également par diminution de la trame protéique de l'os que l'hypercortisolémie détermine la déminéralisation du squelette qui aboutit à l'ostéoporose. Tous ces troubles se corrigent après guérison de la maladie avec une rapidité très différente selon le tissu envisagé ; la peau et les masses musculaires se réparent assez rapidement (semaines ou mois) ; la réparation du tissu osseux est infiniment plus lente, et demande plusieurs années.

Alors que le métabolisme des lipides ; le cortisol favorise la synthèse des acides gras à longue chaîne, la céto-genèse, et la céto-se, probablement par augmentation de la décharge insulinaire. Sur le plan clinique cette action lipotrope aboutit à la formation d'une graisse d'aspect particulier, graisse brune qui se dépose en points privilégiés : face, tronc, abdomen, et de façon plus caractéristique encore au niveau de la nuque, sous forme d'une boule graisseuse donnant le classique cou de buffle. L'aspect des sujets atteints de SC est donc évocateur, avec une obésité facio-tronculaire contrastant avec la gracilité des membres. L'obésité du syndrome est une fausse obésité, et traduit surtout le déplacement des masses lipidiques au profit du tissu graisseux facio-thoraco-abdominal (**Bricaire et Luton, 1969**).

Quant aux effets hématologiques, l'hyperfonction hypophyso-surrénale détermine une polyglobulie et une stimulation de la moelle osseuse par mécanisme encore incertain, que l'on a voulu rapporter à la sécrétion d'une érythropoïétine hypophysaire non encore identifiée. En fait, l'intervention du cortisol paraît certaine, puisque, sous son effet, l'anémie de la maladie d'Addison disparaît. Quoi qu'il en soit de son mécanisme exact, la polyglobulie modérée du SC intervient dans l'érythrose observée à l'inspection de ces malades. Mais cette érythrose est également due à l'amincissement de la peau et à la dilatation des capillaires. C'est elle qui

donne aux vergetures leur coloration pourprée très évocatrice. On observe également une réduction des lymphocytes et éosinophiles circulants. La chute de ces derniers était autrefois le seul indice mesurable de l'action de l'ACTH (**Lindholm, 2000**).

L'hypercortisolisme a une action sur les électrolytes, l'hydrocortisone agit essentiellement en favorisant la réaction du sodium et l'élimination du potassium. En clinique, la rétention sodée est souvent modeste, mais l'hypokaliémie est parfois très importante et nécessite des quantités considérables de potassium pour être corrigée en raison de la diminution très importante stock potassique cellulaire. Cependant, l'alcalose hypokaliémique n'est pas une anomalie constante des SC. Elle peut être observée dans toutes les étiologies de la maladie, mais avec une plus grande fréquence et avec une plus grande intensité dans les formes tumorales ou paranéoplasiques de l'affection. Le mécanisme de cette hypokaliémie n'est pas encore élucidé ; Une production très élevée de glucocorticoïdes semble l'hypothèse la plus fréquemment admise, encore que les éliminations excessives d'hormones puissent être observées sans hypokaliémie, une production de précurseurs est aussi avancée par certains, en particuliers un excès de corticostérone, un excès d'aldostérone a été évoqué, mais un taux élevé de cette hormone est rarement retrouvé dans ces formes hypokaliémiques, le rôle d'une substance hypothétique sécrétée par la surrénale est aussi avancé, mais celle-ci n'a jamais été isolée (**Williams et Larsen, 2003**).

Par ailleurs, l'hypercortisolémie entraîne des troubles de croissances chez l'enfant, cela en provoquant un arrêt total de la croissance, réversible après traitement. Dans cet arrêt de croissance, intervient sûrement le catabolisme protidique, mais l'action antagoniste de la cortisone vis-à-vis de l'hormone somatotrope et également à souligner (**Racadot et al., 1967**).

La pathogénie de l'HTA (hypertension artérielle) est complexe et fait intervenir un effet propre du cortisol qui sensibilise le muscle vasculaire aux agents vasoconstricteurs et inhibe la synthèse de monoxyde d'azote (NO), principal médiateur de la vasorelaxation dépendante de l'endothélium. En cas d'hypercorticisme intense, les capacités d'inactivation du cortisol par l'enzyme 11 B-hydroxy stéroïde déshydrogénase rénale qui métabolise le cortisol en cortisone peuvent être dépassées. Dans ce cas, le cortisol peut se lier et activer le récepteur rénal des minéralocorticoïdes, entraînant un syndrome d'excès apparent de minéralocorticoïdes avec hypokaliémie par fuite rénale (**Walker et al., 1992**).

## 2. Étiologies de la Pathologie

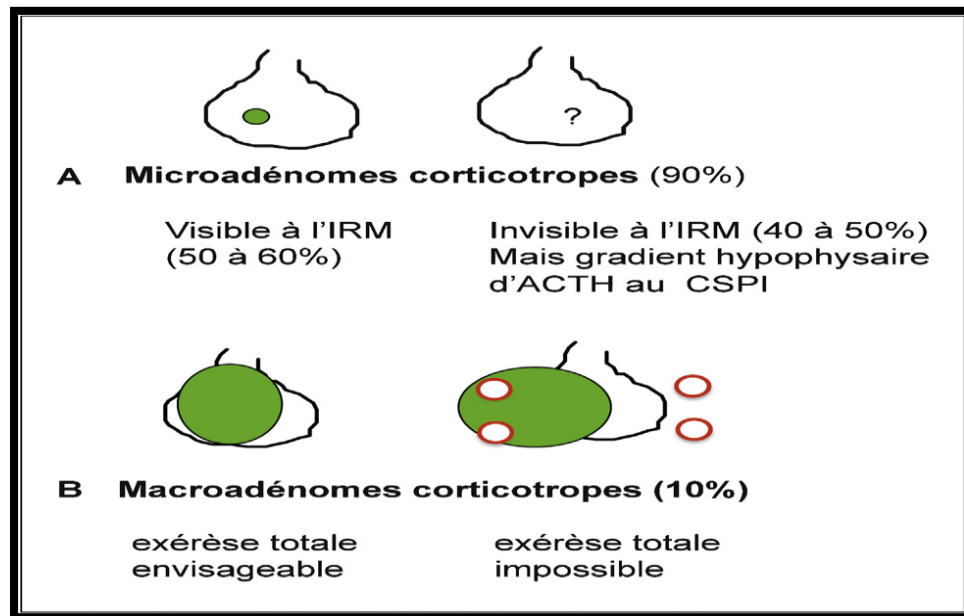
Le Syndrome de Cushing se différencie par sa dépendance ou non à l'ACTH ainsi que son origine qui peut être exogène ou endogène (**Newell-Price, 2006**).

### 2.1. L'hypercorticisme iatrogène

La cause de loin la plus fréquente des syndromes de Cushing est iatrogène, autrement dit, suite au traitement corticoïde à long terme, où l'on utilise l'effet anti-inflammatoire puissant des glucocorticoïdes. Celui-ci s'accompagne inévitablement d'un syndrome de Cushing plus ou moins intense. En effet, les corticoïdes ne sont que des agonistes du récepteur du cortisol (récepteur glucocorticoïde) et leur effet anti-inflammatoire, lié à l'activation des récepteurs glucocorticoïdes des lymphocytes, nécessite des doses de glucocorticoïdes qui sont l'équivalent d'une très forte hyper-sécrétion de cortisol. Bien évidemment, ces glucocorticoïdes prescrits à titre anti-inflammatoire n'activent pas seulement les récepteurs glucocorticoïdes des lymphocytes, mais aussi ceux des cellules de la peau, des muscles, des os, du foie, pour constituer un syndrome de Cushing iatrogène, que l'on appelle « effets indésirables des glucocorticoïdes ». Par ailleurs, ce syndrome ne pose pas de problème diagnostique, à l'exception d'une de ses rares variantes, la prise inavouée de corticoïdes (Syndrome de Münchausen) qui, elle, pose de réelles difficultés : si le patient prend des corticoïdes de synthèse au moment des explorations, le cortisol et l'ACTH seront bas ; s'il prend de l'hydrocortisone, le cortisol sera haut et l'ACTH bas, et s'il est exploré à distance de toute prise prolongée de glucocorticoïde l'ACTH et le cortisol seront bas (**Bertagna et al., 2008**).

### 2.2. L'hypercorticisme hypophysaire

En dehors d'un contexte néoplasique connu, la cause la plus fréquente des syndromes de Cushing endogènes est hypophysaire ; maladie de Cushing (MC), qui représente environ 75 % des diagnostics. La MC est un hypercorticisme « dépendant de l'ACTH », où l'ACTH est sécrétée par un adénome hypophysaire corticotrope (**Figure 13**), le plus souvent de petite taille (microadénome) (**Louiset et al., 2013**).



**Figure 13 :** Adénome hypophysaire corticotrope.

**ACTH** : adrenocorticotrop hormone ; **CSPI** : cathétérisme des sinus pétreux inférieurs ;

**IRM** : imagerie par résonnance magnétique.

(Anonyme, 2014).

L'excès de production d'ACTH, quelle que soit son origine, entraîne une hyperplasie des corticosurrénales et, par conséquent, une augmentation de la sécrétion de cortisol.

Dans le cas d'un adénome hypophysaire l'excès de production d'ACTH est en général modéré et partiellement autonome. En outre, il ne s'élève pas suffisamment en cas de stress important en particulier lors d'une intervention chirurgicale, d'une septicémie ou d'une hypoglycémie.

Dans les formes extra-hypophysaires, la production d'ACTH est autonome, parfois très élevée dans les formes paranéoplasiques. Le rythme nyctéméral de sécrétion de l'ACTH, et donc du cortisol, est perturbé dans la quasi-totalité des cas (Orth et Kovacs, 1998 ; Raff et Findling, 2003).

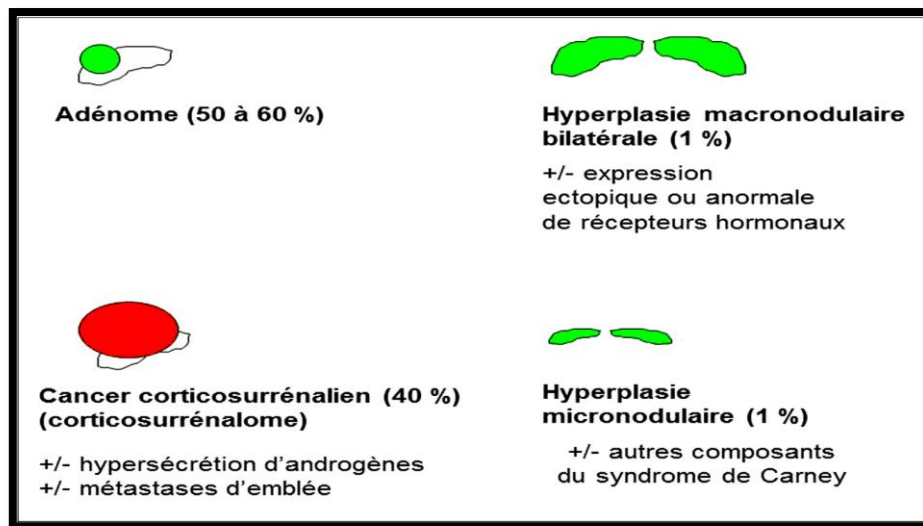
### 2.3. L'hypercorticisme surrénalien

La distinction classique entre syndromes de Cushing dépendants de l'ACTH (MC et CE) et syndromes de Cushing « indépendants de l'ACTH » c'est-à-dire surrénaliens (Tableau 1) , qui sont les causes. Ce dernier (comme les hyperplasies surrénaliennes macronodulaires bilatérales [HSMB]) sont en fait dépendantes d'une sécrétion locale d'ACTH, par des îlots de cellules surrénaliennes au sein de l'hyperplasie macronodulaire.

Cependant, cette classification garde, un intérêt clinique, dans la mesure où l'ACTH circulante est essentiellement d'origine hypophysaire : dans les HSMB, l'ACTH circulante

reste basse, même si elle n'est pas toujours indétectable, car une petite partie de l'ACTH surrénalienne peut se retrouver dans la circulation. Les syndromes de Cushing surrénaliens regroupent plusieurs pathologies : tumeur corticosurrénalienne unilatérale qui peut être bénigne (adénome), ou maligne (corticosurréalome, cancer corticosurrénalien); hyperplasie bilatérale qui est soit macro- soit micronodulaire (**Figure 14**) (**Louiset et al., 2013**).

Le **Tableau 1** ci-dessous, illustre les étiologies du Syndromes de Cushing.



**Figure 14** : Syndromes de Cushing surrénaliens (**Anonyme, 2014**).

**Tableau 1** : Étiologies du Syndrome de Cushing. (**Fulla et al., 2009 ; Newell-Price, 2006**).

	Fréquence	Femme : Homme
<b>ACTH-Dépendant</b>	≈ 85 %	
Maladie de Cushing (Adénome hypophysaire)	80-85 %	3.5 : 1.5
Syndrome ACTH ectopique	10-15 %	1 : 1
Hyperplasie diffuse des cellules corticotropes	rare	5 : 1
<b>ACTH-Indépendant</b>	≈ 15 %	
Adénome surrénalien	60 %	4 : 1
Carcinome surrénalien	40 %	1 : 1
Hyperplasies Macronodulaires (AIMAH)	< 1 %	1 : 1
Dysplasies Micronodulaires (PPNAD)	< 1 %	1 : 1

### 3. Les différents types du syndrome de Cushing

#### 3.1. Syndrome de Cushing ACTH-dépendant

Le syndrome de Cushing endogène a des origines pathophysiologiques diverses et touche environ dix nouveaux patients par millions d'individus chaque année. La plupart des cas de syndrome de Cushing endogène (80 %) sont dépendants de l'ACTH. Chez ces patients, la sécrétion d'ACTH est continue, ce qui entraîne une libération ininterrompue de cortisol. L'augmentation du niveau d'ACTH plasmatique conduit également à l'induction de l'expression de facteurs de croissance tels que l'IGF-II et le TGF- $\alpha$ , ce qui provoque une hyperplasie du cortex surrénalien et plus particulièrement des zones fasciculée et réticulée. Les cellules devenues hyperplasiques à la suite d'une stimulation prolongée à l'ACTH n'ont pas la capacité de produire du cortisol de manière autonome, contrairement à celles observées dans les cas d'hyperplasies primaires. La répression de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien par le cortisol conduit également à l'atrophie des cellules corticotropes hypophysaires normales.

Bien que le cortisol soit la principale hormone à être sécrétée de manière excessive chez les patients souffrant du syndrome de Cushing dépendant de l'ACTH, d'autres hormones dont la sécrétion se trouve aussi sous le contrôle de l'ACTH peuvent également être produites de manière excessive. C'est le cas notamment de la DHEA et de la DHEA-S, produites par la zone réticulée. La conversion de ces hormones en testostérone provoque un excès d'androgènes, responsable de l'hirsutisme et de l'aménorrhée chez la femme. Toutefois, la production d'androgènes par le cortex surrénalien n'est en rien comparable à la production d'androgènes par les gonades, même chez ces patients. La présence d'une tumeur des cellules corticotrope de l'hypophyse est responsable de l'excès d'ACTH chez 80 % des patients (maladie de Cushing) alors que la production ectopique d'ACTH survient chez dans environ 20 % des cas. La sécrétion ectopique de CRH est rare (**Tableau 1**) (**Boyar et al., 1979 ; Liu et al., 1987**).

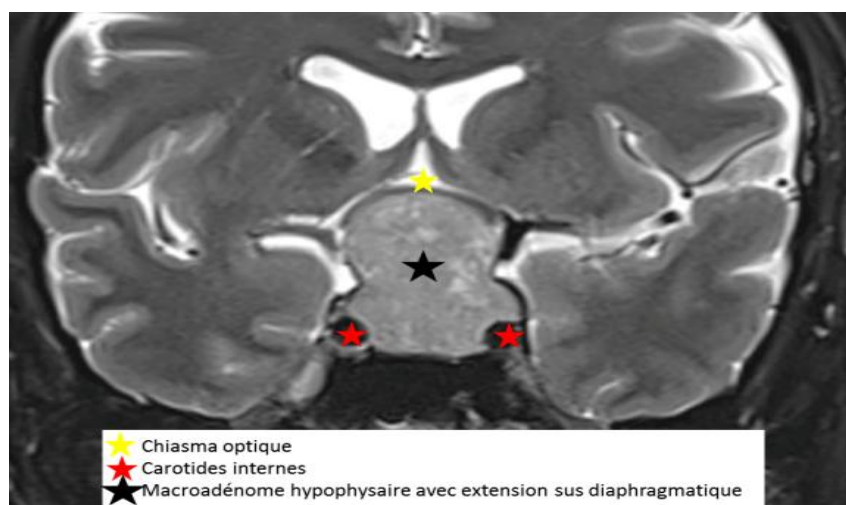
##### 3.1.1. La maladie de Cushing

La plupart des patients traités pour la maladie de Cushing ont un adénome hypophysaire (**Figure 15**) qui sécrète de l'ACTH et la tumeur mesure généralement moins de un centimètre

(micro adénome). Cependant, dans 5 % des cas, il s'agit d'un macroadénome. L'hyperplasie des cellules corticotropes et le carcinome hypophysaire sont rares.

Chez les patients souffrant de la maladie de Cushing, le développement de la maladie est rapide dû à la stimulation continue de la surrénale par l'ACTH. Toutefois, la taille de la corticosurrénale et la sécrétion de cortisol reviennent éventuellement à la normale suite à la résection de l'adénome hypophysaire et à la récupération des cellules corticotropes normales.

La maladie de Cushing présente un ratio homme / femme plus élevé avant la puberté puis le ratio s'inverse et la fréquence de la maladie devient plus élevée chez les femmes où elle prédomine à l'âge adulte. Bien que la raison exacte de ce changement dans le ratio homme/femme ne soit pas encore connue, il semble probable que les changements hormonaux survenant à la puberté soient impliqués. Bien que les symptômes de la maladie puissent apparaître à tous âges, les patients sont souvent âgés entre 25 ans et 40 ans (**Savage et al., 1996 ; Giraldi et al., 2003 ; Storr et al., 2004**).



**Figure 15 :** Macroadénome hypophysaire (IRM cérébrale, coupe coronale).  
(Anonyme, 2020).

### 3.1.2. La sécrétion ectopique d'ACTH

La principale cause de sécrétion ectopique d'ACTH est le cancer du poumon (55 %). Ce phénomène a été décrit pour la première fois par Brown en 1928 chez un patient qui avait un carcinome pulmonaire et une augmentation de la taille de la surrénale (**Brown, 1928**). Quarante ans plus tard, l'association était faite entre le syndrome de Cushing dépendant de l'ACTH et certaines tumeurs non hypophysaires (**Strott et al., 1968 ; Liddle et al., 1969**). Depuis, de nombreux autres cas ont été rapportés (**Malchoff et al., 1988 ; Arioglu et al., 1998 ; Aniszewski et al., 2001 ; Amer et al., 2001 ; Sugawara et al., 2002**).

Outre le cancer du poumon, des tumeurs malignes de la médullaire thyroïdienne (5 %), du pancréas, de la prostate, du sein, de l'ovaire et du colon (10%) stimulent la sécrétion d'ACTH de manière ectopique (Aniszewski *et al.*, 2001 ; Orth, 1987 ; Ilias *et Torpy*, 2005). Quelques cas de sécrétion ectopique d'ACTH par des carcinomes du duodénum ont également été rapportés (Nakao *et al.*, 1975 ; Nishiguchi *et al.*, 1987 ; Uecker *et al.*, 2005). Certaines tumeurs bénignes tels que les carcinoïdes du poumon (10 %), du thymus (5 %) du pancréas (10 %), les phéochromocytomes (3 %) et autres (2 %) sont aussi impliquées (Orth, 1987 ; Aniszewski *et al.*, 2001 ; Ilias *et al.*, 2005).

Bien que les mécanismes responsables de l'expression ectopique d'ACTH dans ces tumeurs ne soient pas encore pleinement élucidés, la répression ou l'expression inappropriée de certains gènes spécifiques aux cellules corticotropes de l'hypophyse est probablement impliquée (Pascual-Le Tallec *et al.*, 2002).

### 3.1.3. Autres cas

Dans de rares cas, la sécrétion excessive d'ACTH d'origine hypophysaire est due à une production tumorale ectopique du centre de réadaptation fonctionnelle (CRF). La plupart des tumeurs sécrétrices de CRF sont des carcinoïdes bronchiques. Chez ces patients, les cellules corticotropes hypophysaires sont constamment stimulées ce qui provoque leur hyperplasie (Carey *et al.*, 1984).

## 3.2. Syndrome de Cushing ACTH-indépendant

La production excessive de cortisol peut également survenir en absence d'ACTH chez environ 20 % des patients. Les causes du syndrome de Cushing indépendant de l'ACTH sont multiples. Dans 90 % des cas, il s'agit d'une tumeur de la surrénale (adénome ou carcinome) alors que les hyperplasies corticosurréaliennes bilatérales (AIMAH et PPNAD) sont responsables de 10 % des cas. Le syndrome d'hypersensibilité aux glucocorticoïdes et la sécrétion ectopique de cortisol sont aussi impliqués dans de très rares cas. Chez les patients souffrant du syndrome de Cushing indépendant de l'ACTH, le rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol sur la production de CRF et d'ACTH provoque l'atrophie du cortex surrénalien normale (Boyar *et al.*, 1979 ; Liu *et al.*, 1987).

### 3.2.1. Tumeurs corticosurréaliennes

Pour des raisons encore inconnues, les tumeurs corticosurréaliennes sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme avec un ratio de 4 pour 1 dans le cas des adénomes et de 2 pour 1 dans le cas des carcinomes (**Bertagna et Orth, 1981 ; Ross, 1994 ; Latronico et Chrousos, 1997 ; Bornstein et al., 1999**). Ces tumeurs sécrètent généralement du cortisol (syndrome de Cushing), mais la sécrétion de minéralocorticoïdes (hyperaldostéronisme) ou d'androgènes (virilisme) est également possible. Certaines tumeurs non fonctionnelles ne sécrètent aucune hormone. Elles sont souvent détectées lors d'une imagerie abdominale (incidentalome) ou chez des patients qui présentent des symptômes reliés à la croissance tumorale. Bien que la plupart des tumeurs du cortex surrénalien soient unilatérales, une faible proportion (2 %) se présente sous forme bilatérale. L'adénome est une tumeur bénigne, qui se développe généralement vers l'âge de 35 ans, et qui est responsable d'environ 60 % des tumeurs corticosurréaliennes. Il se présente sous forme d'une lésion nodulaire jaunâtre de quelques millimètres à quelques centimètres et les cellules qui le composent sont riches en lipides comme celles qui siègent dans le cortex surrénalien normal. (**Honda et al., 2001 ; Imai et al., 1991 ; Baert et al., 1995**).

#### A. Carcinome

Le carcinome (**Gicquel et al., 1997 ; Wajchenberg et al., 2000 ; NG et Liberto, 2003**) représente environ 40 % des tumeurs corticosurréaliennes chez l'adulte. Son apparition suit une distribution bimodale avec un premier pic chez l'enfant de moins de 10 ans (**Liou et Kay, 2000**) et un second chez l'adulte âgé de quarante à cinquante ans. Le carcinome est une tumeur maligne de plus de vingt centimètres, formée de grosses cellules atypiques qui envahit la veine surrénalienne et la veine cave, provoquant l'apparition rapide de métastases. Le pronostic est mauvais à court terme sauf chez l'enfant où les chances de rémission sont plus grandes. (**Stratakis et Chrousos, 2000**).

La transformation d'une cellule normale en cellule tumorale est le résultat de plusieurs mutations qui aboutissent à la naissance et au maintien d'une cellule immortelle. Les gènes impliqués dans ce processus sont principalement ceux qui stimulent la croissance (proto-oncogène), qui freinent la croissance (suppresseur de tumeurs), qui régulent l'apoptose ou qui réparent l'ADN. Bien que plusieurs anomalies génétiques aient été observées dans les tumeurs du cortex surrénalien (**Reincke, 1998 ; Koch, 2002 ; Stratakis, 2003 ; Groussin et al.,**

2007), les mécanismes moléculaires qui conduisent au développement et à l'évolution de ces tumeurs sont encore mal compris. Contrairement à ce qui est observé dans les autres tissus, l'AMPC stimule la prolifération des cellules endocriniennes. De nombreuses anomalies génétiques qui conduisent à l'activation constitutive de cette voie de signalisation ont d'ailleurs été identifiées dans une multitude de tumeurs endocriniennes (**Dumont et al., 1989**). Dans les tumeurs corticosurréaliennes, les anomalies qui impliquent la voie de l'AMPC ne semblent pas fréquentes. Aucune mutation du MC2R n'a été identifiée jusqu'à présent (**Latrocino et al., 1995 ; Light et al., 1995**). Les mutations de la *Gas*, bien que possible, sont plutôt observées chez les patients qui présentent une hyperplasie macronodulaire associée au syndrome de McCune-Albright. De même, des mutations de la PKA sont fréquemment détectées dans les nodules corticosurréaliens chez les patients qui ont une dysplasie micronodulaire pigmentaire, mais seuls quelques rares cas d'adénomes surréaliens reliés à ces mêmes mutations ont été rapportés (**Bertherat et al., 2003**). À ce jour, aucune autre mutation reliée à la voie de signalisation de l'AMPC n'a été décrite dans les tumeurs du cortex surréalien.

Dans les tumeurs du cortex surréalien, la perte d'hétérozygotie de la région 17p13 est fréquente (**Libè et al., 2007**). Des mutations du gène suppresseur de tumeurs TP53, présent dans cette région, sont fréquemment observées. Cependant, une grande proportion demeure inexplicée, ce qui suggère que d'autres suppresseurs de tumeurs sont localisés à ce locus. Les mutations de p53 sont rapportées aussi bien dans les adénomes que dans les carcinomes (**Reinke et al., 1994**), mais généralement dans les tumeurs peu différenciées, ce qui indique que c'est un événement tardif dans le développement des tumeurs du cortex surréalien (**Lin, 1994**). Elles sont retrouvées la plupart du temps dans des tumeurs isolées (**Latronico et al., 2001**), mais également associées à une prédisposition héréditaire à de multiples tumeurs, le syndrome de Li-Fraumeni (**Malkin et al., 1990**).

## B. Modifications génétiques

Les modifications génétiques de la région 11p15 semblent également survenir fréquemment dans les tumeurs corticosurréaliennes. Une délétion de cette région a été mise en cause dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann, un désordre lié à la croissance et qui augmente l'incidence de nombreuses tumeurs dont celles du cortex surréalien (**Maber et Reik, 2000**). Cette délétion a aussi été identifiée dans quelques tumeurs sporadiques. La région 11p15



récemment, l'implication de la voie de signalisation a également pu être démontrée grâce à des études de profilage génétique (**Bourdeau et al., 2004**).

Lors d'une étude à plus grande échelle, une mutation activatrice de la  $\beta$ -caténine a été identifiée dans cinq des trente-trois adénomes testés, mais pas dans les quatre carcinomes, ni dans les treize cas d'hyperplasie macronodulaire. La mutation a cependant été retrouvée dans les H295R (**Tadjine et al., 2007**). Une étude précédente avait également identifié la mutation aussi bien dans les adénomes que dans les carcinomes (**Tissier et al., 2005**).

### 3.2.2. Dysplasie micronodulaire pigmentaire

Les affections bilatérales de la surrénale représentent environ 10 % des cas de syndrome de Cushing indépendant de l'ACTH (**Stratakis et Kirschner, 1998 ; Lacroix et Bourdeau, 2002**). On en distingue deux formes principales: la dysplasie micronodulaire pigmentaire et l'hyperplasie macronodulaire. La dysplasie micronodulaire pigmentaire (PPNAD) est principalement diagnostiquée chez le jeune adulte. De petits nodules pigmentés noirs ou bruns (moins de quatre millimètres), secondaires à la présence de lipo-fuscine, sont répartis sur toute la surface de la glande dont la taille globale reste habituellement normale alors que le cortex internodulaire devient atrophique (**Larsen et al., 1986**).

Le PPNAD peut causer un Syndrome de Cushing classique ou une forme d'hypercorticisme atypique qui peut être associée à un SC épisodique (**Meinard et al., 2007**). Les patients qui présentent cette forme du syndrome ont généralement un taux normal de cortisol pendant plusieurs semaines, période suivie par des jours ou des semaines d'hypercorticisme. Le PPNAD peut également se présenter sans hypercorticisme apparent. Chez ces patients, la sécrétion de cortisol sur 24 h est normale, mais ne suit pas un rythme circadien comme c'est le cas en physiologie normale. Le PPNAD est souvent associé au complexe de Carney, dont il est la manifestation la plus fréquente. Toutefois, il peut également survenir sans autres manifestations cliniques (**Stratakis, 2002**).

Bien que les mécanismes qui conduisent à l'apparition des nodules sur le cortex surrénalien ne soient pas encore pleinement élucidés, des études de plus en plus nombreuses commencent à mettre en évidence des pistes de recherche intéressantes. Environ 60 % des cas de PPNAD liés au complexe de Carney sont dus à une mutation de la sous-unité 1A de la PKA (PRKAR1A), résultant en une activation constitutive des sous-unités catalytiques et une production continue de cortisol (**Casey et al., 2000; Kirschner et al., 2000-a; Kirschner et**

*al.*, 2000-b ; Groussin *et al.*, 2002). Une mutation de novo de la PRKAR1A dans la lignée germinale peut aussi être observée dans certains cas de PPNAD sporadique (Groussin *et al.*, 2002). Plus récemment, une mutation inactivatrice de la phosphodiesterase 11A (PDE11A) possiblement impliquée dans l'hyperplasie a été identifiée (Horvath *et al.*, 2006).

Une expression élevée du récepteur aux glucocorticoïdes a aussi été rapportée. Cependant, chez plusieurs patients, la cause moléculaire exacte de la maladie est encore inconnue (Bourdeau *et al.*, 2003).

### 3.2.3. Hyperplasie macronodulaire

L'hyperplasie macronodulaire bilatérale (AIMAH) se caractérise par la présence de plusieurs nodules non pigmentés (moins de quatre centimètres) à la surface d'une glande dont les zones internodulaires sont atrophiques. Les nodules s'organisent en cordons de cellules compactes combinés à des îlots de cellules claires riches en lipides. Ces deux populations de cellules possèdent un profil d'enzymes stéroïdogéniques qui lui est propre (Bourdeau *et al.*, 2007).

La manifestation clinique la plus fréquente des AIMAH est le syndrome de Cushing (production excessive de cortisol), mais comme pour les tumeurs du cortex surrénalien, la relâche de minéralocorticoïdes (hyperaldostéronisme) ou d'androgènes (virilisme) par les nodules est également possible. La moyenne d'âge des patients souffrant d'AIMAH est d'environ 50 ans. Ces patients sont aussi bien des hommes que des femmes, quoique certaines formes particulières comme le syndrome de Cushing dépendant du GIP semblent plus fréquentes chez la femme (Hayashi *et al.*, 1998).

Jusqu'à présent, la plupart des cas d'AIMAH étaient considérés comme sporadiques, bien qu'une détection systématique n'ait jamais été effectuée (Findlay *et al.*, 1993 ; Minami *et al.*, 1996 ; Nies *et al.*, 2002 ; Imohl *et al.*, 2002 ; Matyakhina *et al.*, 2005).

La synthèse de cortisol par les cellules corticosurrénales normales se trouve sous le contrôle de l'ACTH et de son récepteur, qui est couplé à la voie de signalisation de l'AMPC. C'est pourquoi la possibilité qu'une mutation du MC2R ou d'une molécule impliquée dans la signalisation de son message puisse être responsable des cas d'AIMAH a d'abord été explorée (Bourdeau et Stratakis, 2002). Une mutation du MC2R (arginine 201) qui entraîne une activation constitutive de la voie de signalisation de l'AMPC a été identifiée chez quelques rares patients (Sword *et al.*, 2002 ; Sword *et al.*, 2004).

D'autres études ont également permis d'identifier une mutation de la G<sub>s</sub>, la protéine responsable de l'activation de l'adénylate cyclase, chez quelques patients atteints d'AIMAH (**Barisson et Domenice, 2003 ; Fragoso et al., 2003**), généralement en association avec le syndrome de McCune-Albright (**McCune et Brunch, 1937 ; Albright et al., 1937 ; Mauras et Blizzard, 1986 ; Weinstein et al., 1991 ; Levine, 1999**).

Chez les patients qui souffrent du syndrome de McCune Albright, la G<sub>s</sub> mutée est présente dans d'autres tissus que les glandes surrénales ce qui suggère une origine embryonnaire précoce. Plus la mutation survient tôt durant le développement, plus le nombre de cellules touché est élevé et plus sévères sont les symptômes. L'activation constitutive de la G<sub>s</sub> est également observée dans la corticosurrénale de certains patients sans autres manifestations de la maladie de McCune-Albright (**Fragoso et al., 2003**).

L'hyperplasie macronodulaire peut parfois être associée avec le syndrome de néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (MEN 1) qui est dû à une mutation du gène suppresseur de tumeur MENIN (**Skogseid et al., 1992**), de même qu'avec la polypose rectocolique diffuse d'origine familiale (FAP) causée par une mutation du gène APC (**Marchesa et al., 1997**).

Les anomalies génétiques décrites ci-dessus n'expliquent qu'une faible proportion des cas d'hypercorticismes primaires. Depuis quelques années, de plus en plus de cas d'AIMAH secondaires à l'expression aberrante d'un ou de plusieurs récepteurs hormonaux ont été identifiés. Ces récepteurs appartenant à la famille des récepteurs à sept passages transmembranaires liés aux protéines G hétérotrimériques sont également couplés à la voie de signalisation de l'AMPc, ce qui place la synthèse du cortisol sous le contrôle d'hormones autres que l'ACTH (**Bordeau et al., 2006**).

### 3.2.4. Autres

Quelques rares cas de sécrétion ectopique de cortisol par une tumeur ovarienne ont été rapportés. De même, deux cas d'hypersécrétion de cortisol en présence de niveau bas d'ACTH ont également été décrits, probablement dus à une augmentation de nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes (**Marieb, 1999**).

#### 4. Caractéristiques cliniques du syndrome de cushing

L'hypercorticisme entraîne les symptômes suivants : (**Tableau 2**) (**Figure 17**).

- Ralentissement de la vitesse de croissance voire cassure de la courbe de croissance chez l'adolescent en cours de puberté, associé à une prise de poids paradoxale.
- Retard pubertaire /oligoménorrhée, aménorrhée secondaire.
- Modifications morphologiques :
  - Répartition facio-tronculaire de graisses joues rubicondes (faciès lunaire).
  - Bosse grasseuse au bas de la nuque (Buffalo neck), épaules larges, abdomen distendu.
  - Jambes grêles, amyotrophie des racines des membres, fonte musculaire.
- Signes cutanés :
  - Erythrose faciale, vergetures larges et pourpres.
  - Hyperpilosité (dos et tempes en particuliers).
  - Hyperséborrhée, acné, atrophie cutanée, fragilité capillaire.
- Obésité, surpoids, prise de poids rapide et récente.
- Hypertension artérielle.
- Tableau psychiatrique atypique ou résistant aux antidépresseurs usuels (**Ecochard, 2012**).
- Ostéopénie, ostéoporose.
- Signes cliniques d'hyperandrogénie.
- Signes d'hypogonadisme hypogonadotrope.
- Gynécomastie par hypersécrétion d'œstrogène.
- Augmentation de la sensibilité aux infections (**Ecochard, 2012**).

**Tableau 02** : Principaux signes cliniques d'hypercorticisme et leur fréquences.**(Rosales et al., 2008).**

Signes cliniques	Fréquences
• Surcharge adipeuse facio-tronculaire	95
• Visage arrondi	90
• Peau fine	85
• Irrégularités menstruelles	80
• Hirsutisme	75
• Hypertension	75
• Dépression ou autres manifestations psychiatriques	70
• Ecchymose faciles	65
• Intolérance au glucose ou diabète	60
• Faiblesse musculaire	60
• Ostéopénie	50
• Lithiases rénales	50

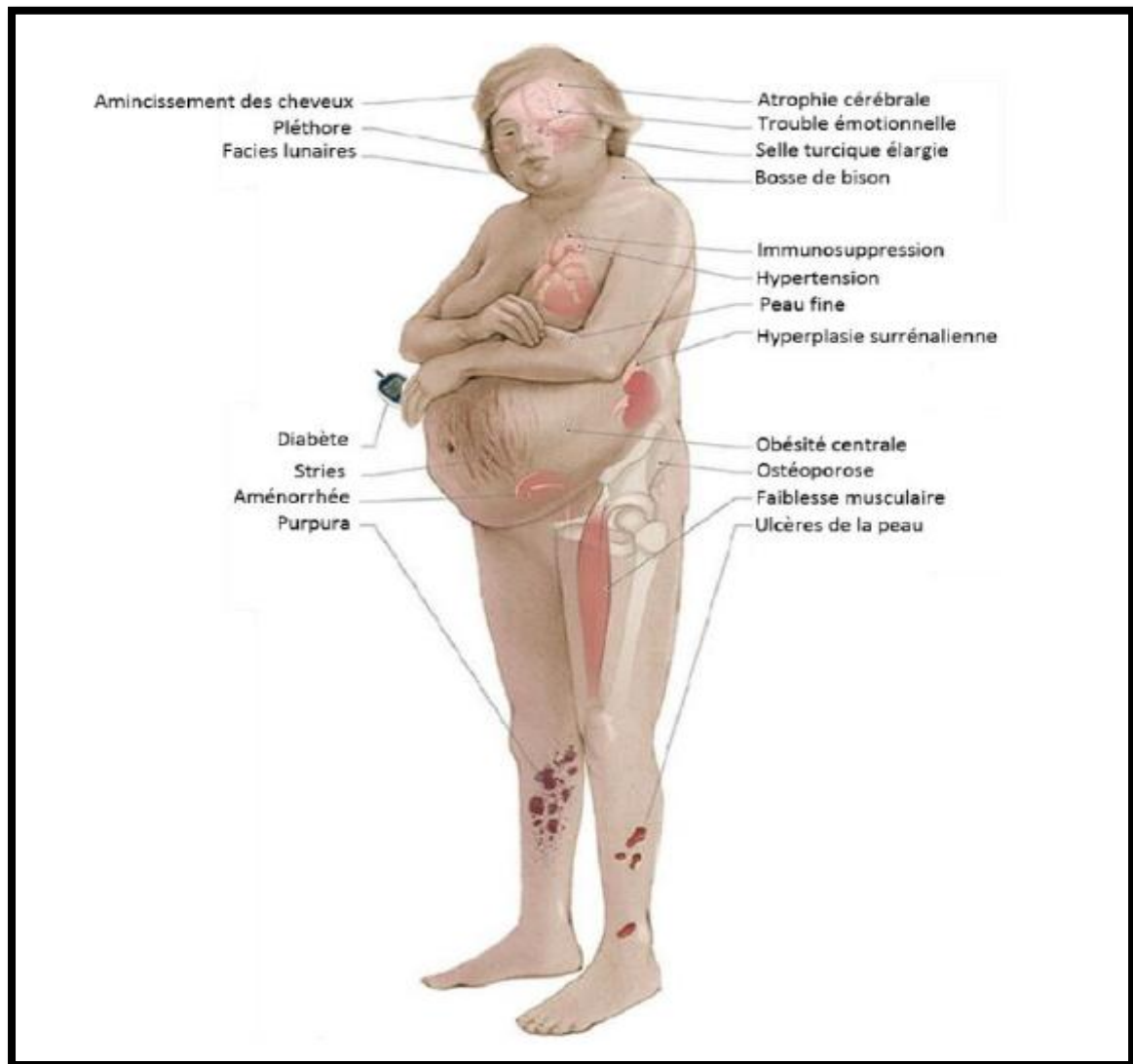


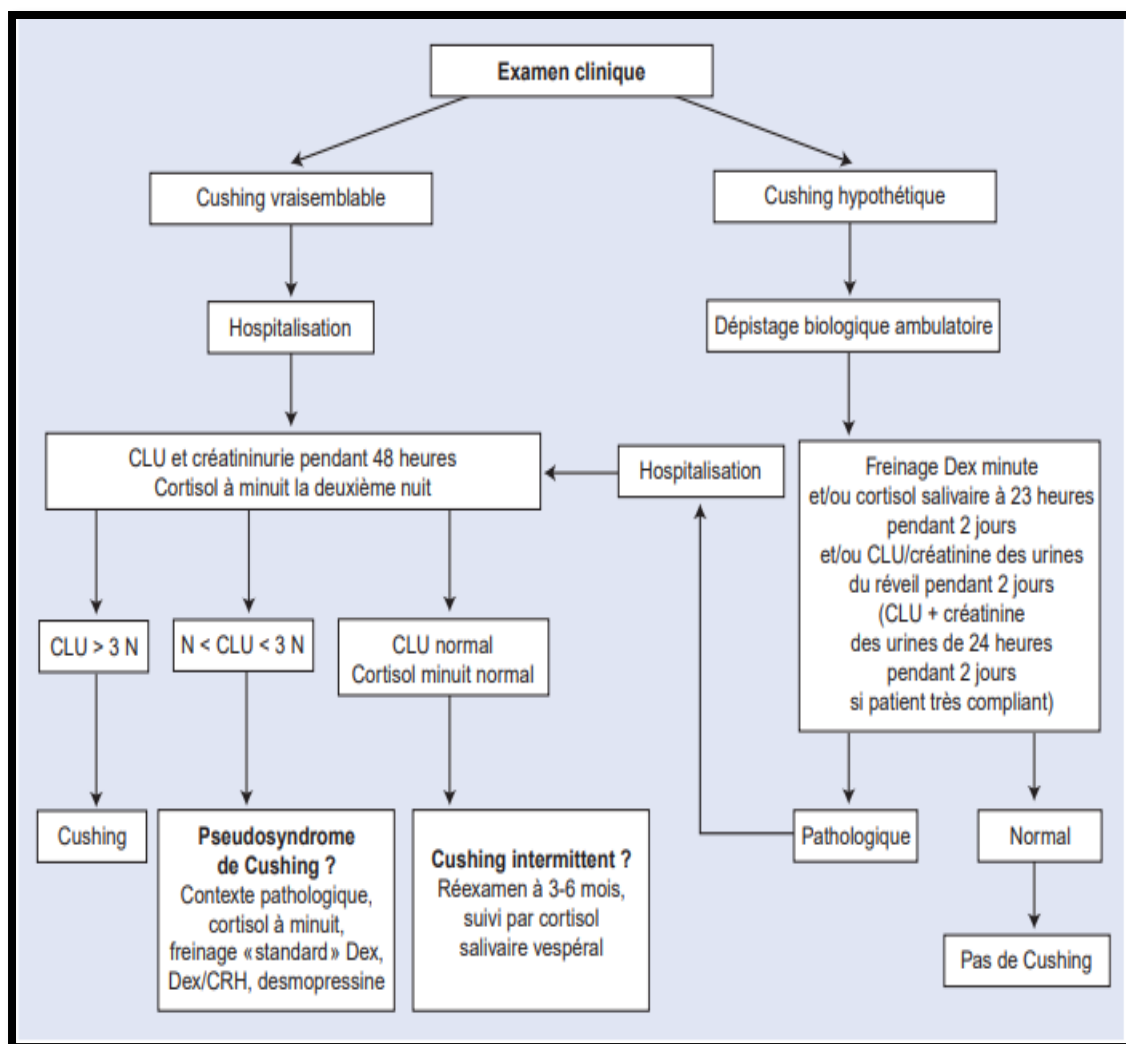
Figure 17 : Caractéristiques cliniques du syndrome de Cushing (Lonser et *al.*, 2017).

## 5. Diagnostic

### 5.1. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique permet d'affirmer l'hypercorticisme. De multiples algorithmes diagnostiques (**Figure 18**) ont été proposés et dépendent essentiellement du degré de vraisemblance du diagnostic sur les données cliniques, de la disponibilité de certains examens (cortisol salivaire) et de la possibilité de réaliser des investigations ambulatoires plus au moins complexes chez un patient donné (**Findling et Raff, 2005 ; Tabarin, 2005 ; Newell-Price et al., 1998**). Les principales difficultés sont rencontrées lorsque le diagnostic clinique est hypothétique et que l'hypercorticisme est d'intensité faible. Dans ce cas, il est licite d'organiser les explorations en deux étapes successives, la première étape est le dépistage, qui

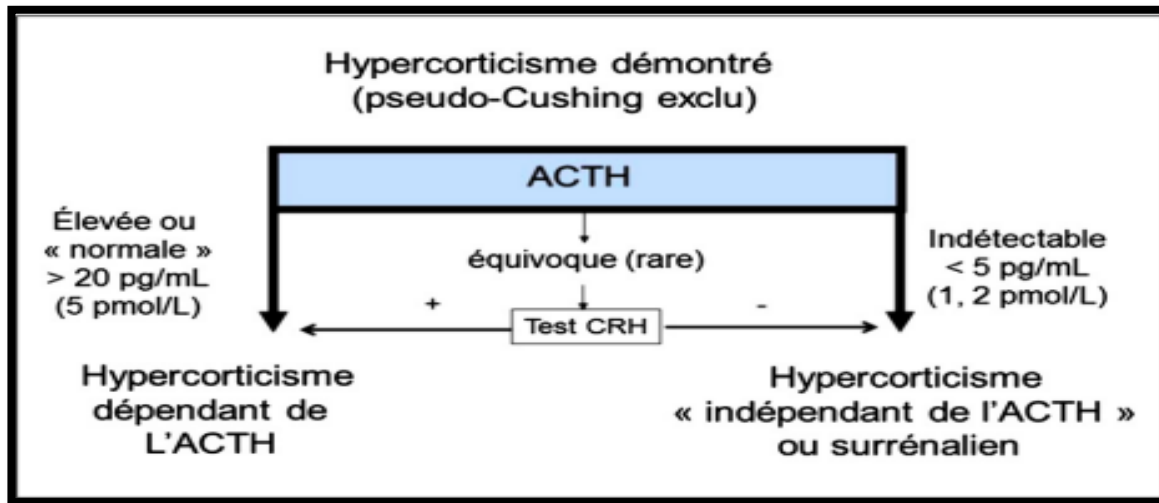
doit posséder une forte sensibilité (quitte à perdre en spécificité), être peu dispendieux et réalisable en ambulatoire, les faux positifs étant corrigés lors de tests de confirmation plus fiable. Le test de freinage minute, le rapport CLU/créatinémie sur les urines du réveil, la mesure du cortisol salivaire vespéral se prêtent particulièrement à cette stratégie (Arnaldi et al., 2003). Le test de freinage standard couplé aux prélèvements plasmatiques à 24 heures et 48 heures ou la mesure du CLU des 24 heures demandent une coopération plus importante et ne peuvent être envisagés en ambulatoire que chez des patients sélectionnés pour leur complaisance. En cas de syndrome de Cushing intermittent, les phases d'hypercorticisme peuvent être mises en évidence à l'aide du cortisol salivaire en demandant aux patients de recueillir quotidiennement quelques millilitres de salive au coucher par exemple, pendant plusieurs semaines (Mosnier-Pudar et al., 1995).



**Figure 18 :** Arbre décisionnel. Algorithme diagnostique proposé pour le diagnostic positif de syndrome de Cushing. **DEX** : dexaméthasone ; **CLU** : cortisol libre urinaire ; **CRH** : test à la corticolibérine. (Tabarin et al., 2006).

## 5.2. Diagnostic étiologique :

Ce diagnostic permet d'affirmer l'origine hypophysaire de l'hypercorticisme (**Figure 19**).



**Figure 19** : Algorithme diagnostique des hypercorticismes  
Première étape : détermination du caractère dépendant ou « indépendant » de l'ACTH  
(Anonyme, 2014).

### 5.2.1. Hypercorticisme ACTH-dépendant

Il faut se rappeler que hors contexte néoplasique évident, 90% des patients porteurs d'un hypercorticisme dépendant de l'ACTH ont une maladie de Cushing. Dans un premier temps, on réalisera donc des tests dynamiques, par exemple, le test au CRH et un test de freinage dexaméthasone et une IRM hypophysaire. S'il existe des réponses aux tests dynamiques typiques de maladie de Cushing et une image typique d'adénome à l'IRM hypophysaire, le diagnostic d'adénome corticotrope est considéré comme démontré et le patient peut être confié au neurochirurgien (**Doppman, 1994**).

Si, par contre, la réponse aux tests n'est pas en faveur d'une maladie de Cushing et surtout si l'IRM hypophysaire ne montre pas d'image typique d'adénome (certains placent la barre à 6mm pour la taille minimale de la lésion, ce qui est très spécifique mais peu sensible), on réalisera un TDM TAP : si celle-ci met en évidence une image indiscutable de tumeur endocrine thoracique ou abdominale, qui à elle seule justifie l'intervention, on confiera le patient à un chirurgien thoracique ou abdominal. Dans le cas contraire, on considère qu'il est probable que le patient a « une maladie de Cushing à l'IRM normale ou douteuse » et on doit

confier le patient à une équipe neuroradiologique experte pour la réalisation d'un cathétérisme des sinus pétreux (Newell-Price et al., 2002).

Si le CBSPI montre un gradient centre/périphérie d'ACTH  $>$  à 2 aux mesures basales et/ou  $>$  à 3 sous stimulation par CRH, on considère l'origine hypophysaire démontrée et confiera le patient à une équipe neurochirurgicale experte, pour laquelle la valeur du gradient latéral peut être une aide à la localisation de l'adénome corticotrope (Louiset et al., 2013).

Si, par contre, il n'y a pas de gradient d'ACTH mis en évidence au CBSPI, on se trouve face à un CE occulte, qui amène à tenter d'autres types d'imagerie que la TDM TAP (en particulier octréoscan), généralement sans succès, nécessitant alors d'utiliser un traitement de type « deuxième intention », pharmacologique, et de répéter régulièrement la TDM, en espérant voir apparaître une tumeur endocrine qui pourra être traitée chirurgicalement (Zemskova et al., 2010).

### 5.2.2. Hypercorticisme « indépendant de l'ACTH » ou surrénalien

La TDM surrénalienne est l'outil essentiel du diagnostic étiologique des différentes pathologies surrénaliennes responsables d'hypercorticisme « indépendant de l'ATH ». Le plus souvent, elle montre une tumeur unilatérale et les caractéristiques radiologiques, notamment, la densité avant injection et le taux de lavage du produit de contraste sont des éléments essentiels à la distinction entre adénome et corticosurrénalome. S'il existe des anomalies bilatérales, l'aspect des HSMB est le plus souvent typique avec une volumineuse hyperplasie macronodulaire, alors que dans le PPNAD les surrénales ont un aspect micronodulaire. Sur le plan sécrétoire, les HSMB et le PPNAD ont des particularités qui peuvent aussi aider au diagnostic. Dans de rares cas, il peut être difficile de faire la part entre HSMB et adénomes bilatéraux dont un seul peut être responsable de l'hypercorticisme, une scintigraphie au noriodocholestérol sans freinage est alors utile pour orienter la surrénalectomie unilatérale (Louiset et al., 2013 ; Zemskova et al., 2010).

## 6. Traitements

Les différents traitements du Syndrome de Cushing permettent de limiter son retentissement. Chirurgie, radiothérapie, médicaments agissant sur la surrénale ou sur l'hypophyse, le choix de l'option thérapeutique dépend du profil du patient (Figure 20) (Etxabe et Vasquez, 2004).

### 6.1. Chirurgie

La chirurgie hypophysaire par voie transsphénoïdale est le traitement de première intention de la maladie de Cushing lors d'un adénome (**Cuevas-Ramos et Fleseriu, 2014**).

Une surrénalectomie unilatérale proposée dans différentes situations dont l'adénome surrénalien unilatéral avec extinction de l'autre surrénale à la scintigraphie au noriodocholestérol, corticosurrénalectomie unilatérale, certains cas d'hyperplasie macronodulaire (HMN) bilatérale des surrénales mais asymétrique (**Anonyme, 2008**).

En cas d'HMN, une surrénalectomie bilatérale peut être envisagée en présence d'HMN bilatérales des surrénales, d'hyperplasie micronodulaire ou de désir de grossesse à court terme dans la maladie de Cushing (**Anonyme, 2008**). Celle-ci permet de corriger l'hyperproduction cortisolique, au prix d'une double substitution (gluco- et minéralocorticoïde) par la suite avec un risque de décompensation bien connu des insuffisances surrénaliennes (**Sarkis et al., 2019**).

### 6.2. La radiothérapie hypophysaire

Elle est proposée dans les maladies de Cushing non guéries par la chirurgie ou non opérée. Elle est un traitement de seconde ou troisième intention, particulièrement indiqués dans les tumeurs agressives ou invasives. Cependant la radiothérapie stéréotaxique est considérée comme une méthode de référence qui permet de délivrer une grosse dose de radiations au niveau de la tumeur en limitant l'atteinte des tissus sains adjacents. Elle peut être réalisée en une seule fois (radiochirurgie stéréotaxique, par Gamma Knife ou protonthérapie) ou en plusieurs temps (radiothérapie stéréotaxique fractionnée). L'efficacité est en moyenne de 50 à 75% sur l'hypersecretion hormonale, avec une action retardée jusqu'à 16 mois, et de 90% sur le contrôle du volume tumorale. Quant aux complications sont l'hypopituitarisme, les troubles neurocognitifs, les accidents cérébrovasculaires et les processus néoplasique (**Pivonello et al., 2015**).

### 6.3. Traitements médicamenteux anticortisoliques

Bien que la chirurgie soit le traitement privilégié du SC en vue de retirer les adénomes ou les tumeurs, les endocrinologues peuvent également faire appel à des médicaments ayant une action contre le cortisol. Sans traitement, la maladie évolue vers des troubles métaboliques sévères associés à un risque de mortalité (**Etxabe et Vasquez, 2004**).

Un traitement médical prolongé aux inhibiteurs de la synthèse de cortisol, comme le mitotane et le kétaconazole, est fréquemment utilisé dans presque toutes les formes du SC (Nieman, 2002). Ces substances réduisent les niveaux de cortisol dans l'attente d'une chirurgie. Ils peuvent aussi être administrés dans les cas d'hypercorticisme persistants ou récurrents (Diez et Iglesias, 2007).

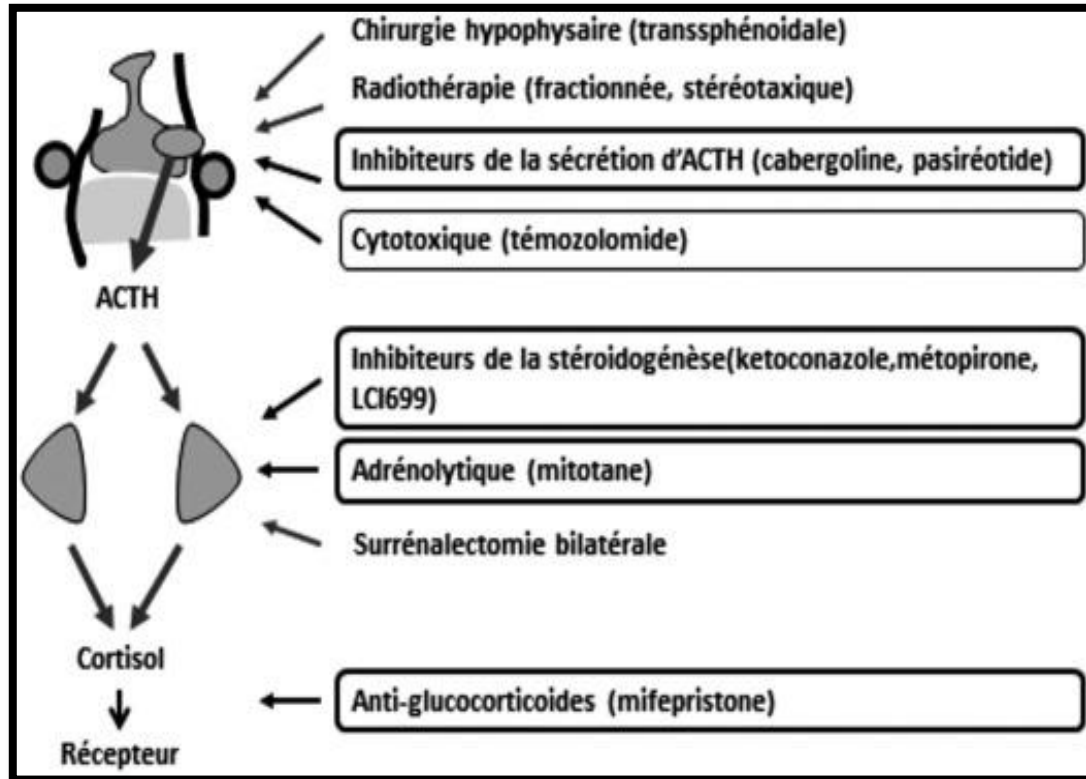


Figure 20 : Traitements médicamenteux du Syndrome de Cushing (Bertagna, 2017) .



**CONCLUSION**  
CONCLUSION

Le syndrome de Cushing est une maladie causée par un excès de sécrétion du cortisol, par les glandes surrénaliennes. Cette hormone, entre autre, les glucocorticoïdes ont un effet sur toutes les cellules de l'organisme.

En effet, l'hypercorticisme entraîne des effets multi-systémiques qui se traduisent par un dysfonctionnement d'un très grand nombre d'organes dont le foie, le rein, le muscle ainsi que des effets sur les défenses de l'organisme, la coagulation et la régulation hormonale. Cependant, ces modifications biologiques restent peu spécifiques.

Lorsque le cortisol est sécrété en excès par les surrénales, on parle de Syndrome de Cushing endogène. L'administration prolongée de fortes doses de corticoïdes de synthèse peut entraîner un Syndrome de Cushing exogène ou iatrogène.

L'évolution souvent lente et insidieuse de la maladie, ainsi qu'une clinique peu spécifique, rendent le diagnostic parfois délicat. Il est donc important de connaître toutes ces modifications pour faire un diagnostic le plus précoce possible afin d'améliorer le pronostic pour cette pathologie qui se révèle très handicapante voir fatale.

Le traitement des Syndromes de Cushing donne des résultats cliniques souvent spectaculaires mais la réversibilité de certains signes est incomplète, ce qui souligne l'urgence de leur prise en charge diagnostique et thérapeutique par une équipe multidisciplinaire avertie.

Notons enfin que connaissant la plupart des modifications dues à une exposition chronique aux glucocorticoïdes, leur utilisation thérapeutique doit toujours être prudente et raisonnée.

### A

- **Addison T. (1856).** « On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-renal Capsules ». The British and Foreign Medico-Chirurgical Review 18 (36): 404-13.
- **Albright F., Butler A.M., Hampton A.O., Smith P. (1937).** Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminate, areas of pigmentation and endocrine dysfunctions, with precocious puberty in females. New England Journal of Medicine 216: 727.
- **Allard Camille. (2012).** Docteur de l'université de bourgogne, discipline : Sciences de la vie (physiologie et neurobiologie) – Ecole doctorale. PRES-Bourgogne- Franche comté. Environnements-Santé.
- **Amer K.M., Ibrahim N.B., Forrester-Wood C.P. (2001).** Lung carcinoid related to Cushing's syndrome: report of three cases and review of the literature. Postgraduate Medicine 77: 464- 467.
- **Aniszewski J.P., Young W.F., Thompson G.B. (2001).** Cushing's syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. World Journal of Surgery 25: 934 - 940.
- **Arioglu E., Doppman J., Gomes M. (1998).** Cushing's syndrome caused by corticotropin secretion by pulmonary tumorlets. New England Journal of Medicine 339: 883 - 886.
- **Arnaldi G., Atkinson A.B., Bertagna X., Cavagnini F., Chrousos G.P., Fava G.A., et al. (2003).** Diagnostic and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 88, 5593-5602.

### B

- **Baert D., Nobels F., Van crombrugge P. (1995).** Combined Conn's and Cushing's syndrome: an unusual presentation of adrenal adenoma. Acta clinica Belgica 50: 310 – 313.
- **Barisson M.C., Domenice S. (2003).** Cushing's syndrome secondary to adrenocorticotropininde pendant macronodular adrenocortical hyperplasia due to activating mtation of GNASI gene. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 88: 2 147 - 2 151.

- **Baulard L. (1981).** Anatomie, Physiologie, Microbiologie : B.e.p. Sanitaire et social, concours paramédicaux. ISBN 10 : 2040120734 - ISBN 13 : 9782040120733.
- **Bertagna C., Orth D.N. (1981).** Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (/951 to 1978). American Journal of Medicine 71: 855 - 875.
- **Bertagna X., Bertherat J., Bouvattier C., Brue T., Chabre O., et al. (2008).** **Syndrome de Cushing : protocole national de diagnostic et de soins;** Haute Autorité de santé, ([http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008\\_12/pnds\\_syndrome\\_de\\_cushing\\_version\\_web\\_051208.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008_12/pnds_syndrome_de_cushing_version_web_051208.pdf)). Consulté le 25/06/2022.
- **Bertagna X. (2017).** Endocrinologie, Pavillon Copernic, Hôpital Cochin, 27, rue du Fg St Jacques, 75014, Paris, l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS All rights reserved.
- **Bertherat J., Groussin L., Sandrini F. (2003).** Molecular and functional analysis of PRKARIA and its locus (7q22-24) in sporadic adrenocortical tumors: 17q losses, somatic mutations, and protein kinase A expression and activity. Cancer Research 63: 5308 - 5319.
- **Bornstein S.R., Stratakis A., Chrousos G.P. (1999).** adrenocortical tumors: recent advances in basic concepts and clinical management. Annals of Internal Medicine 130: 759 -771.
- **Boscaro M., Barzon I., Fallo F., Sonino N. (2001).** Cushing's syndrome. Lancet; 357:783-91.
- **Boscaro M., Arnaldi G. (2009).** Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 94:3121-3131.
- **Bourdeau I., Stratakis C.A. (2002).** Cyclic AMP-dependent signaling aberrations in macronodular adrenal disease. Annals of New-York Academy of Sciences 968: 240 255.
- **Bourdeau I., Lacroix A., Schurch W., Caron P., Antakly T., Stratakis C.A. (2003).** Primary pigmented nodular adrenal adrenocortical disease: paradoxical responses of cortisol secretion to dexamethasone occur in vitro and are associated with increased expression of the glucocorticoid receptor. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 88: 3931- 3937.

- **Bourdeau I., Antonini S.R., Lacroix A. (2004).** Gene array analysis of macronodular adrenal hyperplasia confirms clinical heterogeneity and identifies several candidate genes as molecular mediators. *Oncogene* 23: 1 575 - 1 585.
- **Bourdeau I., Lampron A., Soares Costa M.H., Tadjine M., Lacroix A. (2007).** Adrenocorticotrophic hormone-independent Cushing's syndrome. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 14: 219 - 225.
- **Bourdeau I., Matyakhina L., Stergiopoulos S.G. (2006).** 17q22-24 chromosomal losses and alterations of protein kinase a subunit expression and activity in adrenocorticotrophic hormone independent macronodular adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91: 3 626 - 3632.
- **Boyar R.M., Witkiun M., Carruth A., Ramsey J.J. (1979).** Circadian cortisol secretory rhythms in Cushing's disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 48: 760-765.
- **Bricaire H. (1968).** Prof- Centre de recherche endocrinologique. Hôpital Cochin.Paris.
- **Bricaire H., Luton P. (1969).** Physiopathologie des Syndromes de Cushing, *Acta Clinica Belgica*, 24 :3, 131-148, DOI : 10.1080/17843286.1969.11716710.
- **Brown W.H. (1928).** A case of pluriglandular syndrome.

### C

- **Canu Marie-Hélène (dir). (2021).** professeur à l'université de Lille. Faculté des Sciences et Technologies, Le cours de physiologie humaine 2<sup>e</sup> édition
- **Carey R.M., Varma S.K., Drake C.R. (1984).** Ectopic secretion of corticotrophin-releasing factor as a cause of Cushing's syndrome: A clinical morphologic and biochemical study. *New England Journal of Medicine* 311: 13 - 20.
- **Casey M., Vaughan C.J., He J. (2000).** Mutations in the protein kinase A R1 alpha regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Caney complex. *Journal of Clinical Investigation* 106: 31 - 38.
- **Cazivassilio Denise. (2016).** Medecin généraliste, Traumatologue sportive, Article crée le 5/08/2016 <https://www.docteurcliv.com/maladie/adenome-hypophysaire.aspx.3>, consulté le 20/06/2022.
- **Charmandari E., Nicolaidis N.C., Chrousos G.P. (2014).** « Adrenal Insufficiency ». *Lancet (London, England)* 383 (9935) : 2152-67-6736(13)61684-0.

<https://doi.org/10.1016/S0140->, consulté le 15/06/2022.

- **Cuevas-Ramos D., Fleseriu M. (2014).** Treatment of Cushing's disease: a mechanistic update. *J Endocrinol.* 223(2):R19-39.
- **Cushing H.W. (1932).** The basophilic adenoma of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bulletin Hohn Hopkins Hospita*150: 137 -195.

### **D**

- **Diez J.J., & Iglesias P. (2007).** Pharmacological therapy of Cushing's syndrome: drugs and indications. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 7, 467-480.
- **Doppman J.L. (1994).** Somatostatin receptor scintigraphy and the ectopic ACTH syndrome--the solution or just another test? *Am J Med*; 96: 303-4.
- **Dumont J.E., Jaunaux J.C., Roger P.P. (1989).** The cyclic AMP mediated stimulation of cell proliferation. *Trends in Biochemical Sciences* 14: 67 - 71.

### **E**

- **Ecochard A.M. (2012).** Endocrinologie de l'adolescent. Springer-Verlag. France. Paris.
- **Etxabe J., Vazquez J.A. (2004).** Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clinical Endocrinology*, 40, 479-484.

### **F**

- **Faure P., Monneret D., Martinie M. et Chabre O. (2007).** Le défi du diagnostic du syndrome de Cushing. *The Cushing's syndrome : A diagnostic challenge*, Service d'endocrinologie, diabétologie, nutrition, hopital Michallon, B,P. 217, 3843 Grenoble cedex 9, France. 0248-8663- dee front matter Elsevier Masson SAS.
- **Findlay J.C., Sheeler L.R., Engeland W.C., et Aron D.C. (1993).** Familial adrenocorticotropin-independent Cushing's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 76: 189 - 191.
- **Findling J.W., Raff H. (2005).** Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 34:385-402.
- **Fragoso M.C., Domenice S., Latronico A.C., Martin R.M., Percira M.A., Zerbini M.C., Lucon A.M., et Mendonca B.B. (2003).** Cushing's syndrome secondary to

adrenocorticotropininde pendent macronodular adrenocortical hyperplasia due to activating mutations of GNASJ gene. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88: 2 147 - 2 151.

- **Fulla Y., Guignat L., Dugue M.A., Assie G., Bertagna X. (2009).** Exploration biologique de la fonction corticotrope. *Revue Francophone des Laboratoires* 35-48..
- **Fumat Carole. (2016).** D'après Magomedova L, Cummins CL. Glucocorticoids and Metabolic Control. *Handb Exp Pharmacol*; 233:73–93.

### G

- **Gao Z.H., Suppota S., Liu J., Heikkila P., Janne J., et Voutelainen R. (2002).** Association of H J9 promoter methylation with the expression of HJ9 ET IGFII genes in adrenocortical tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87: 1 170 - 1 176.
- **Gicquel C., Baudin E., Lebouc Y., et Schlumberger M. (1997).** Adrenocortical carcinoma. *Annals of oncology* 8: 423 - 427.
- **Gicquel C., Bertagna X., et Gaston V. (2001).** Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. *Cancer Research* 61: 6762 - 6767.
- **Gicquel C., Raffin-Sanson M.L., Gaston V., Bertagna X., Plouin P.F., Schlumberger M., Louvel A., Luton J.P., et Le Bouc Y. (1997).** Structural and functional abnormalities at JJ p 15 are associated with the malignant phenotype in sporadic adrenocortical tumors: study on a series of 82 tumors. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 82: 2559 2565.
- **Giraldi F.P., Moro M., et Cavagnoni F. (2003).** Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88: 1 554 - 1 558.
- **Groussin L., Bertherat J., Gicquel C., Le Bouc Y., Bertagna X. (2007).** Insights into the molecular biology of adrenocortical tumors. *Experimental and clinical endocrinology and diabetes* 155: 175 - 178.
- **Groussin L., Jullian E., Perlemoine k., Louvel A., Leheup B., Luton J.P., Bertagna X., et Bertherat J. (2002).** Mutations of the PRKARIA gene in Cushing's syndrome due to sporadic primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87: 4 324 – 4329.

### H

- **Hammer G.D., Parker K.L., Schimmer B.P. (2005).** Minireview: transcriptional regulation of adrenocortical development. *Endocrinology* 146:1018-1024.
- **Hayachi Y., Takeda Y., Kaneko K., Koyama H., Aiba M., Ikeda U., et Shimada K. (1998).** A case of Cushing's syndrome due to ACTH-independent bilateral macronodular hyperplasia associated with excessive secretion of mineralocorticoid. *Endocrine Journal* 45: 485 - 491.
- **Heffner L.J. (2003).** Reproduction humaine. De Boeck supérieur, 10p.
- **Honda T., Nakamura T., Saito Y., Ohyama Y., Sumino H., Kurabayashi M. (2001).** Combined primary aldosteronism and preclinical Cushing's syndrome: an unusual case presentation of adrenal adenoma. *Hypertension Research* 24: 723 - 726.
- **Horvath A., Bolkos S., et Giatzakis C. (2006).** A genome-wide scan identifies mutations in the gene encoding phosphodiesterase J1A4 (PDE11A) in individuals with adrenocortical hyperplasia. *Nature Genetic* 38: 794 - 800.

### I

- **Ilias I., Torpy D. (2005).** Sécrétion ectopique d'ACTH. Syndrome de Cushing. Livre Cushing's Syndrom. P 122.
- **Imai T., Seo H., Murata Y., Funahashi H., Satoh Y., Sasano H., Matsui N., et Takagi H. (1991).** Dexamethasone-non suppressible cortisol in Iwo cases with aldosterone-producing adenoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 72: 575 - 581.
- **Imohl M., Koditz R., et Stachon A. (2002).** (Catecholamine-dependent hereditary Cushing's syndrome: follow-up after unilateral adrenalectomy). *Medizinische Klinik* 97: 747 -753.

### K

- **Kadmiel M., Cidlowski J. A. (2013).** « Glucocorticoid Receptor Signaling in Health and Disease ». *Trends in Pharmacological Sciences* 34 (9): 518-30. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.07.003>, consulté le 13/06/2022.
- **Kaestner Klaus H. (2014).** Ph. D., M.S. University of Pennsylvania UP. Department of Genetics.

- **Kierszenbaum., Abraham L. (2006).** Histologie et biologie cellulaire : introduction à l'anatomie pathologique, p 619.
- **Kirschner L.S., Carney J.A., et Pack. (2000a).** Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with Carney complex. *Nature Genetic* 26: 89 - 92.
- **Kirschner L.S., Sandrini F., et Monbo J. (2000b).** Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKAR1A gene in patients with the Carney complex. *Human Molecular Genetic* 9: 3 037 - 3046.
- **Kraemer F.B. (2007).** Adrenal cholesterol utilization. *Mol Cell Endocrinol* 265-266:42- 45.

### L

- **Lacour Bernard., Belon Jean-Paul. (2016).** Physiologie humaine, p 512/539, Elsevier Masson.
- **Lacroix A., et Bourdeau I. (2002).** Bilateral adrenal Cushing's syndrome: macronodular adrenal hyperplasia and primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Journal of Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 34: 441 - 458.
- **Larsen J.L., Cathey W.J., et Odell W.D. (1986).** Primary adrenocortical nodular dysplasia, a distinct subtype of Cushing's syndrome: case report and review of the Literature. *American Journal of Medicine* 80: 976 - 984.
- **Latrocino A.C., Reincke M., et Mendonca B.B. (1995).** No evidence for oncogenic mutations in the adrenocorticotropin receptor gene in human adrenocortical neoplasms. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 80: 87t5 - 877.
- **Latronico A.C., et Chrousos G.P. (1997).** Extensive personal experience: adrenocortical tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82: 1 317 - 1324.
- **Latronico A.C., Pinto E.M., Domenice S., Fragoso M.C., Martin R.M., Zerbini M.C., Lucon A.M., et Merdonca B.B. (2001).** An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 86: 4970 - 4973.

- **Levine M.A. (1999).** Clinical implications of genetic defects in G proteins: oncogene mutations in Gas as the molecular basis for the McCune-Albright syndrome. *Archive of Medical Research* 30: 522 - 531.
- **Libè R., Groussin L., Tissir F., Elie C., René-Corail F., Fratticci A., Jullian E., Beck-Peccoz P., Bertagna X., Gicquel C., et Bertherat J. (2007).** Somatic TP53 mutations are relatively rare among adrenocortical cancers with the frequent 17p13 loss of heterozygosity. *Clinical cancer research* 13: 844 - 850.
- **Liddle G.W., Nieholson W.E., et Isalnd D.P. (1969).** Clinical and laboratory studies of ectopic humoral syndromes. *Recent Progress in Hormonal Research* 25: 283 - 314.
- **Light K., Jenkins P.J., Weber A., Perret C., Grossman A., Pistorello M., Asa S.L., Clayton RN et Clarck A.J. (1995).** Are activating mutations of the adrenocorticotropin receptor involved in adrenal cortical neoplasia ? *Life Sciences* 56: 1 523 - 1 527.
- **Lin SR (1994)** Mutations of the p53 gene in human functional adrenal neoplasms. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 78: 483 - 491.
- **Lin S.R., Tsai J.H., Yanng Y.C., et Lee Sc. (1998).** Mutations of K-ras oncogene in human adrenal tumors in Taiwan. *British Journal of Cancer* 77: 1 060 - 1 065.
- **Lindholm J. (2000).** Cushing's syndrome: historical aspects. *Pituitary* 3:97–104.
- **Liou L.S., et Kay R. (2000).** Adrenocortical carcinoma in children: review and recent innovations. *The Urologic Clinics of North America* 27: 403 - 421.
- **Liu J.H., Kazer R.R., et Rasmussen D.D. (1987).** Characterization of the twenty-four hour secretion patterns of adrenocorticotropin and cortisol in normal woman and patients with Cushing's disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 64: 1027 - 1035.
- **Lonser R.R., Nieman L., and Oldfield, E.H. (2017).** Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *J. Neurosurg.* 126, 404–417.
- **Louiset E., Duparc C., Young J., Renouf S., Tetsi Nomigni M., Boutelet I., et al. (2013).** Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *New Engl J Med*; 369:2115-25.

### M

- **Maber E.R., et Reik W. (2000).** Beckwith-Wiedemann syndrome: imprinting in elusters revisited *The journal of clinical investigation* 105: 247 - 252.

- **Malchoff C.D., Orth D.N., et Abboud J.A. (1988).** Ectopic ACTH syndrome caused by a bronchial carcinoid tumor responsive to dexamethasone, metyrapone, and corticotrophin releasing factor. *American Journal of Medicine* 84: 760 -764.
- **Malkin D., Li F.P., Strong L.C., Fraumeni J.F. Jr., Nelson C.E., Kim D.H., Kassel J., Gryka M.A., Bischoff F.Z., et Tainsky M.A. (1990).** Germ Une p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 250: 1233 1238.
- **Marchesa P., Fazio V.W., Church J.M., et McGannon E. (1997).** Adrenal masses in patients with familial adenomatous polyposis. *Diseases of the Colon and Rectum* 40: 1023 1 028.
- **Marcinkiewicz M., Day,R., Seidah N.G., et Chretien M. (1993).** Ontogeny of the prohormone convertases PCi and PC2 in the mouse hypophysis and their colocalization with corticotropin and alpha-melanotropin. *Proc. Nati. Acad. Sci. USA* 90, 4922-4926.
- **Marieb E., Hoehn K., Moussakova L., Lachaine R. (2010).** Anatomie et physiologie humaines. Paris Saint-Laurent (Québec: Pearson ERPI), p. 708 et 1079.
- **Marieb E.N. (1999).** Anatomie et physiologie humaine. Éditions du Renouveau Pédagogique, 2<sup>e</sup> édition, Ville Saint-Laurent (Qc) 1194 pages.
- **Matyakhina L., Freedman R.J., et Bourdeau I. (2005).** Hereditary leiomyomatosis associated with bilateral, massive, macronodular adrenocortical disease and atypical Cushing's syndrome: a clinical and molecular genetic investigation. *Journal of Endocrinology and Metabolism* 90: 3 773 3 779.
- **Mauras N., et Blizzard R.M. (1986).** The McCune-Albright syndrome. *Acta Endocrinologica Supplementum* 279: 207 217.
- **McCune D.J., et Brunch H. (1937).** Osteodystrophia fibrosa.
- **Meinard J.R., Wolffenbuttel B.H., et Dullaart R.P. (2007).** Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. *European Journal of Endocrinology* 157: 245 254.
- **Minami S., Sugihara H., et Sato J. (1996).** ACTH-independent Cushing's syndrome occurring in siblings. *Clinical Endocrinology* 44: 483 - 488.
- **Mitani F., Suzuki H., Hata J., Ogishima T., Shimada H., Ishimura Y. (1994).** A novel cell layer without corticosteroid-synthesizing enzymes in rat adrenal cortex: histochemical detection and possible physiological role. *Endocrinology* 135:431- 438.

- **Mosnier-Pudar H., Guilhaume B., Billaud L., Thomopoulos P., Bertagna X., et Luton J.P. (1994).** Syndrome de Cushing. Editions Techniques-Encycl méd.Chir (Paris-France). Endocrinologie-Nutrition, 10015-B-10,:18 p.
- **Mosnier-Pudar H., Thomopoulos P., Bertagna X., Fournier C., Guiban D., Luton J.P. (1995).** Long distance and long-term follow-up of a patient with intermittent Cushing's disease by salivary cortisol measurements. Eur J Endocrinol; 133:313-6.

### N

- **Nakao Y., Tsuruzawa M., et Kanako H. (1975).** Cushing,S syndrome caused by ACTRproduing carcinoid tumor originating in the duodenum. Horumon to Rinsho 23: 603 -607.
- **Netter Franck H. (2019).** Atlas d'anatomie humaine, 7eme edition, p 672, Elsevier Masson.
- **Newell-Price J., Trainer P., Besser M., Grossman A. (1998).** The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev; 19:647-72.
- **Newell-Price J., Morris D.G., Drake W.M., Korbonits M., Monson J.P., Besser G.M., et al. (2002).** Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endo- crinol Metab; 87:1640-5.
- **Newell-Price J. (2006).** « Cushing's Syndrome ». Lancet (London, England) 367 (9522): 1605- 17. <https://doi.org/10.1016/S0140.>, consulté le 07/05/2022.
- **NG L., et Libertino J.M. (2003).** Adrenoeortieal earcinoma: Diagnosis, evaluation and treatment. The Journal of Urology 169: 5 - 11.
- **Nieman, L.K. (2002).** Medical therapy of Cushing's disease. Pituitary, 5, 77-82.
- **Nies C., Bartsch D.K., et Ehlenz k. (2002).** Familial ACTH-independent Cusing's syndrome with bilateral maeronodular adrenal hyperplasia c/inieally affecting only femal family members. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, 110: 277 - 283.
- **Nishiguchi Y., Kamino K., Sakazaki S., Hashimoto M., Sowa M., Umeyama K., Mitsuhashi T. (1987).** A case of carcinoid of the duodenum with carcinoma of the stomach Gan No Rinsho 33: 841 - 847.

### O

- **Oakley R.H., et Cidlowski J.A. (2011).** Cellular Processing of the Glucocorticoid receptor gene and protein: New Mechanismes for Generating Tissue-specific Actions OG Glucocorticoids. *J. Biol. Chem.* 286,3177-3184.
- **Orth D., Kovacs W. (1998).** The Adrenal cortex. In: Wilson, Foster, Kronenberg, Larsen, editors. *Williams textbook of endocrinology*. Saunders, 9th Ed; p. 517–664.
- **Orth D.N. (1987).** Ectopic hormone production. *Endocrinology and Metabolism*, 2e editions, Felig P, Baxter JO, Broadus AB et Frohman LA, McGraw-Hill, New-York, 1692 pages..

### P

- **Pascual-Le Tallec E., Dulmet E., Bertagna X., et De Keyzer H. (2002).** Identification of genes associated with the corticotroph phenotype in bronchial carcinoid tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87: 5 015 - 5022.
- **Pilon C., Pistorello M., et Moscon A. (1999).** Inactivation of the p16 tumor suppressor gene in adrenocortical tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism* 84: 2 776 - 2779.
- **Pivonello R., De Leo M., Cozzolino A., et al. (2015).** The Treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev.*; 36(4):385-486.
- **Pocock J., Richards Christopher D., Richards David A. (2018).** *Physiologie humaine et physiopathologie : Les fondements de la médecine*, Traduit de la 5<sup>ème</sup> édition originale par Jean-paul Richalet et Henry Vandewalle, Elsevier Masson.
- **Poirier J., Ribadeau-Dumas J.I., Catlam M., Ghirardi R.K., et Bernaudin J.F. (1997).** *Histologie moléculaire*. 5<sup>ème</sup> édition, Masson.

### R

- **Racadot J., Girard, F., Peillon F., et Binoux M. (1967).** –Contribution à la physiopathologie de la maladie de cushing. *Histologie de l'hypophyse : Etude de la régulation hypophyso-surénnalienne. Le Syndrome de Cushing. Rapport de la 11<sup>ème</sup> Réunion des endocrinologistes de langue Française.* Montréal.1-59.Dion-Masson et Si-Paris.

- **Raff H., Findling J. (2003).** A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med*; 138:980–91.
- **Reincke M. (1998).** Mutations in adrenocortical tumors. *Hormone and Metabolism Research* 30: 447 - 455.
- **Rochiccioli P., Mariani R., Tauber M. (2001).** *Actualités en endocrinologie*. Editeur Elsevier Masson, page 95.
- **Rosales C., Fierrard H., Bertagna X., Raffin-Sanson M. (2008).** Management of hypercortisolism. *Medicine, biology. La revue de médecine interne*. Corpus ID: 33621579.
- **Rosenberg D., Groussin L., Jullian E., Perlemoine K., Bertagna X., Bertherat J. (2002).** Role of the PKA-Regulated Transcription 244 Factor CREB in Development and Tumorigenesis of Endocrine Tissues. *Annals of the New York Academy of Sciences* 968:65-74.
- **Rosenberg D., Groussin L., Jullian E., Perlemoine K., Medjane S., Louvel A., Bertagna X., et Bertherat J. (2003).** Transcription factor 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphateresponsive element-binding protein ( CREB ) is decreased during human adrenal cortex tumorigenesis and fetal development. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 88: 3958 - 3965.
- **Ross et Wilson. (2015).** *Anatomie et physiologie normales et pathologiques*, 12<sup>ème</sup> édition, Masson.
- **Ross N.S. (1994).** Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. *Endocrinology and Metabolism Clinical North America* 23: 539 – 546.

### S

- **Sarkis P., Rabiloud M., Lifante J.C., et al. (2019).** Bilateral adrenalectomy in cushing's disease : altered long-term quality of life compared to other traitement options. *An endocrinol (Paris)* ; 80 (1) : 32-37.
- **Savage M.O., et Besser G.M. (1996).** Cushing's disease in childhood. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 7: 213 - 216.
- **Sharma S.T., Nieman L.K., et Feelders R.A. (2015).** « Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management », *Clin. Epidemiol.*, vol 7, p. 281-293, doi: 10.2147/CLEP.S44336.

- **Skogseid B., Larson C., Lindgren P.G., Kvanta E., Rasstad J., Theodorsson E., Wide L., Wilander E., et Oberg K. (1992).** Clinical and genetic features of adrenocortical lesions in multiple endocrine neoplasia type 1. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 75: 76 - 81.
- **Smyth Ockenfels., Gorin Catley., Porter Kirschbaum., Hellhammer., et Stone. (1997).**
- **Stevens Alan., Lowe James Steven. (2006).** Histologie humaine. P 459. Elsevier ISSN 1768-2304.
- **Storr H.L., Isidon A.M., Monson J.P., Besser M.G., Grossman A.B., et Savage M.O. (2004).** Prepubertal Cushing's disease is more common in males h/Jt there is no increase in severity at diagnosis. *Journal of Clinical Endocrinology* 89: 3818 - 3820.
- **Stratakis C.A. (2002).** Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I- $\alpha$  regulatory subunit (PRKARIA) in patients with the complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex). *Annals of the New-York Academy of Sciences* 968: 3 - 21.
- **Stratakis C.A. (2003).** Genetics of adrenocortical tumors: gatekeepers, landscapers, and conductors in symphony. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism* 14: 404 - 410.
- **Stratakis C.A., et Chrousos G.P. (2000).** Adrenal cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 29: 15 - 25.
- **Stratakis C.A., et Kirschner L.S. (1998).** Clinical and genetic analysis of the primary bilateral adrenal diseases (micro- and macronodular disease) leading to Cushing's syndrome. *Hormone and Metabolism Research* 30: 456 - 463.
- **Strott C.A., Nugent C.A., et Tyler F.H. (1968).** Cushing's syndrome caused by a bronchial adenomas. *American Journal of Medicine* 44: 97 - 104.
- **Sugawara T., Sato M.K., et Itoi K. (2002).** Successful localization and treatment for ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion in a rare case of possible T<sub>x</sub> N<sub>2</sub> MO carcinoid tumor with Cushing's syndrome. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 124: 1 237 - 1 238.
- **Sword F.M., Baig A., et Malchoff D.M. (2002).** Impaired desensitization of a mutant adrenocorticotropin receptor associated with apparent constitutive activity. *Molecular Endocrinology* 16: 2 746-2 753.

- **Sword F.M., Noon L.A., et King P.J. (2004).** Constitutive activation of the human ACTH receptor resulting from a synergistic interaction between two natural/y occurring missense mutations in the MC2R gene. *Molecular and Cellular Endocrinology* 213: 149 - 154.

### T

- **Tabarin A. (2005).** La maladie de Cushing. Paris: John Libbey Eurotext.
- **Tabarin A., Collet D., San Galli F., Maire J.P., Loiseau H. (2006).** Syndrome de Cushing - [10-015-B-10] - Doi : 10.1016/S1155-1941(06)40170-0.
- **Tabarin A., Roger P. (1994).** Syndrome de Cushing : exploration diagnostique. *Press Méd* ; 23 ;43-8.
- **Tadjine M., Lampron A., Ouadi L., et Bourdeau I. (2007).** Frequent mutations of the  $\beta$ -catenin gene in sporadic secreting adrenocortical adenomas. *Clinical Endocrinology*.
- **Tissier F., Cavard C., et Groussin L. (2005).** Mutations of beta-catenin in adrenocortical tumors: activation of the Wnt signaling pathway is a frequent event in both benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer Research* 65: 7622 - 7 627.
- **Tsigos C., Chrousos G.P. (2002).** Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Neuroendocrine Factors and Stress. *J. Psychosom. Res.*, 53, 865-871.

### U

- **Uecker J.M., et Janzow M.T. (2005).** A case of Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone producing carcinoid of the duodenum. *The american surgeon* 71: 445 - 446.

### W

- **Wajsben B.L., Albergaria Pereira M.A., Medonca B.B., Lalrocino A.C., Campos Carneiro P., Ferreira Alves V.A., Zerbini M.C.N., Liberman B., Carlos Gomes G., et Kirschner M.A. (2000).** Adrenocortical carcinoma Clinical and laboratory observations. *Cancer* 88: 711 736.

- **Walker B.R., Campbell J.C., Fraser R., Stewart P.M., Edwards C.R. (1992).** Mineralocorticoid excess and inhibition of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in patients with ectopic ACTH syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 37:483-92.
- **Walters W. (1934).** The suprarenal cortical syndrome with presentation often cases. *Annal of Surgery* 100: 670 688.
- **Waugh A., Grant A., Ross et Wilson. (2011).** Anatomie et physiologie normales et pathophysiologies. Paris: Elsevier-Masson.
- **Weinstein L.S., Shenker A., Gejman P.V., Merino M.J., Friedman E., et Spiegel A.M. (1991).** Activating mutations of the stimulatory G-protein in the McCune-Albright syndrome. *New England Journal of Medicine* 325: 1 688 - 1 695.
- **Williams R.H., Larsen P.R. (2003).** Williams's textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Saunders.

### Z

- **Zemskova M.S., Gundabolu B., Sinaii N., Chen C.C., Carrasquillo J.A., Whatley M., et al. (2010).** Utility of various functional and anatomic imaging modalities for detection of ectopic adreno- corticotropin-secreting tumors. *J Clin Endo- crinol Metab*; 95:1207-19.

Le syndrome de Cushing est une affection rare mais d'une fréquence évoquée. Il regroupe l'ensemble des symptômes secondaires à un excès de sécrétion de glucocorticoïdes. Ce syndrome comporte de nombreux symptômes spécifiques et non spécifiques et son diagnostic peut poser des problèmes délicats, aussi bien pour affirmer la réalité de cette pathologie que pour en déterminer la cause. La gravité de cette pathologie, la diversité de ses complications et les multiples options thérapeutiques rendent sa prise en charge délicate. Cette dernière, comporte plusieurs étapes successives ; premièrement, son évocation sur des données cliniques, sa confirmation biologique. Deuxièmement, le diagnostic différentiel éliminant les situations stimulant le syndrome (pseudo-Cushing) et les hypercorticisme iatrogènes, puis, la démonstration biologique de l'ACTH de l'hypercorticisme. Enfin, la réalisation d'un traitement, selon le profil du patient. Toutefois, il existe plusieurs options thérapeutiques dont chacune offre une efficacité et un profil de tolérance différents : la chirurgie (transphénoïdale / surrénalectomie bilatérale), la radiothérapie hypophysaire et les traitements médicamenteux indiqués en cas de contre-indication ou d'échec de la chirurgie (Kétoconazole, mitotane...).

**Mots clés :** Hypophyse, ACTH, glandes surrénales, glucocorticoïdes, cortisol, hypercorticisme.

### Abstract

Cushing's syndrome is a rare but common condition. It includes all the symptoms secondary to an excess of glucocorticoid secretion. The syndrome has many specific and non-specific symptoms and its diagnosis can be challenging, in terms of both confirming the reality of the condition and determining its cause. The severity of the condition, the diversity of its complications and the multiple treatment options make its management difficult. The latter involves several successive stages; firstly, its evocation on clinical data, its biological confirmation. Secondly, the differential diagnosis eliminating situations stimulating the syndrome (pseudo-Cushing) and iatrogenic hypercorticism, then, the biological demonstration of ACTH of hypercorticism. Finally, the implementation of a treatment, depending on the patient's profile. However, there are several therapeutic options, each of which offers a different efficacy and tolerance profile: surgery (transphenoidal/bilateral adrenalectomy), pituitary radiotherapy and drug treatments indicated in case of contraindication or failure of surgery (Ketoconazole, mitotane...).

**Key words:** Pituitary, ACTH, adrenal glands, glucocorticoids, cortisol, hypercorticism.