

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2004

N° 102

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Pédiatrie

Par

Emmanuelle CALDAGUES RAMOS

Née le 23/04/1974 à Villeneuve Saint Georges (94)

Présentée et soutenue publiquement le 30 janvier 2004

**Discussion étiologique d'un syndrome de Cushing
secondaire à une maladie surrénalienne primitive,
à propos d'un cas.**

Président : Monsieur le Professeur A Mouzard

Directeur de thèse : Madame le Docteur S Baron

Membres du jury : Monsieur le Professeur R Coutant

Monsieur le Professeur JC Roze

A Monsieur le Professeur A Mouzard,

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect

A Madame le Docteur S Baron,

Un grand merci de m'avoir guidé dans ce travail, et plus largement tout le long de ma formation d'interne.

Ta disponibilité, ta bonne humeur, ton abord des patients et de la médecine reste pour moi un exemple.

Soit assuré de ma reconnaissance et de mon admiration.

A Monsieur le Professeur R Coutant,

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Recevez ici nos sincères remerciements et notre grande reconnaissance.

A Monsieur Le Professeur JC Roze,

Nous vous remercions de juger ce travail en participant au jury de cette thèse.

Nous avons apprécié votre rigueur et votre enseignement, au cours de nos stages dans votre service.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.

A François,

Avec tout mon amour.

Merci de ta patience et de ton soutien.

A Antoine,

Mon petit ange

Tes sourires sont un rayon de soleil quotidien.

A mes parents,

Merci de votre disponibilité et de votre aide tellement précieuses.

A mes frères,

Avec toute mon affection.

ABREVIATION

ACTH : Adreno-Corticotropine Hormone

CLU : Cortisol libre urinaire

CRH : Corticotropine Releasing Hormone

CRF : Corticotropine Releasing Factor

E₂ : estradiol

E₂ us : estradiol ultra sensible

FSH: Follicule Stimulating Hormone

GDP : Guanosine Diphosphate

GTP : Guanosine Triphosphate

LH : Luteinizing Hormone

LH-RH : Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

PPNAD : *Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease* ou maladie surrenalienne
nodulaire primitive pigmentée

T3 : Triiodo-thyronine

T4 : thyroxine

TBG : Thyroxin Binding Globulin

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

Discussion étiologique d'un syndrome de Cushing secondaire à une maladie surrénalienne primitive, à propos d'un cas

<u>Introduction</u>	7
<u>Cas clinique</u>	8
<u>Discussion</u>	18
<u>I le syndrome de Cushing</u>	18
<u>II.Maladie surrénalienne nodulaire primitive pigmentée</u>	24
<u>III.Traitement par Mitotane[®] mécanismes et effets secondaires</u> ..	28
<u>IV.Syndrome de Mc Cune Albright</u>	32
<u>V Complexe de Carney</u>	37
<u>Conclusion</u>	43
<u>Références bibliographiques</u>	46

Introduction

Le syndrome de Cushing, décrit pour la première fois en 1912 par Harvey Cushing (1) regroupe l'ensemble des signes liés à l'excès chronique de cortisol.

Il s'agit d'une pathologie rare chez l'enfant et l'adolescent. Les lésions hypophysaires (micro ou macro adénome) en sont l'étiologie la plus fréquente (2). Les causes surrénaliennes primitives sont plus rares, dans ce cas l'atteinte peut être uni ou bilatérale.

Nous rapportons l'observation d'une petite fille de 4 ans qui a présenté un syndrome de Cushing dont les explorations ont pu montrer qu'il s'agissait d'un syndrome ACTH indépendant, d'étiologie très probable une maladie surrénalienne nodulaire primitive pigmentée (PPNAD).

Un traitement médical anticortisolique par op'DDD (Mitotane[®]) a permis une régression de l'hypercorticisme.

Au cours de l'évolution sont apparues d'autres atteintes endocriniennes (hypothyroïdie et puberté précoce), dont nous discuterons les étiologies possibles.

En effet, il est possible que cette pathologie surrénalienne s'inscrive dans le cadre d'une atteinte multi organe. Le syndrome de McCune Albright et le complexe de Carney sont définis par une polyendocrinopathie, pouvant comporter une atteinte surrénalienne primitive. Il est par ailleurs également possible que cette atteinte surrénalienne soit isolée, et que les autres anomalies endocriniennes soient des effets secondaires rares du traitement par Mitotane[®].

Dans une première partie, nous décrirons l'observation clinique, biologique et radiologique de notre jeune patiente.

Dans une seconde partie, nous discuterons des étiologies possibles à partir des données de la littérature.

Cas clinique

Elisabeth est une petite fille née en 1997 à 37 semaines d'aménorrhée et 4 jours, au terme d'une grossesse normale. A la naissance elle mesure 49 cm (50^{ème} percentiles), pèse 2990 grammes (50^{ème} percentiles), son périmètre crânien est de 34 cm.

Il s'agit d'une troisième enfant de parents caucasiens non consanguins. Sa grande sœur née en 1992 et son grand frère né en 1994, sont bien portants.

Il n'y a pas d'antécédents familiaux particuliers. Son père mesure 168 cm et sa mère 155 cm (taille cible génétique calculée à 155 cm)

Ses antécédents personnels sont marqués par un ictère à bilirubine libre sur incompatibilité ABO (maman O+, bébé B+), pour lequel elle a été hospitalisée à 6 jours de vie. L'évolution a été rapidement favorable sous photothérapie.

Elle a également été hospitalisée à l'âge de 7 mois, pour des troubles digestifs à type de nausées et vomissements. Une intolérance aux protéines du lait de vache a été suspectée, et une amélioration clinique a été observée sous lait de régime.

A l'âge de 3 ans et 11mois, Elisabeth est adressée en consultation d'endocrinologie pour une obésité récente. Elle a pris 3 kilogrammes en deux mois, et son poids est passé de -1 DS (Déviation Standard) à +3 DS en six mois. Elle a grandi régulièrement sur - 1 DS, et n'a donc pas eu l'accélération de la vitesse de croissance habituelle lors d'une telle prise pondérale (cf. figure 1).

Son âge osseux est en accord avec son âge civil, à 3 ans et 6 mois (selon l'atlas de Greulich et Pyle (3)).

L'examen clinique retrouve alors une obésité facio tronculaire et abdominale nette. Elle mesure 96 cm (-0.9 DS) et pèse 18.4 kgs (+2.9 DS) son IMC (index de masse corporelle) est calculé à 19.9 Kg/m² soit supérieur au 97^{ème} percentile (les paramètres auxologiques étant calculés d'après les tables de Sempé et Pédrón (4)).

Elle présente un faciès lunaire, une hyperpilosité de la lèvre supérieure (moustache) et du dos, ainsi qu'un duvet pubien et axillaire. Elle est prépubère, P₁A₁S₁ (selon les stades de Tanner (5)). Une amyotrophie au niveau des mollets est également notée.

On ne palpe pas de masse abdominale.

Par ailleurs, dès la première consultation, Elisabeth a une hypertension artérielle de type menaçante à 145/90 mmHg et un traitement par Alpress[®] est débuté (2.5 mg deux fois par jour).

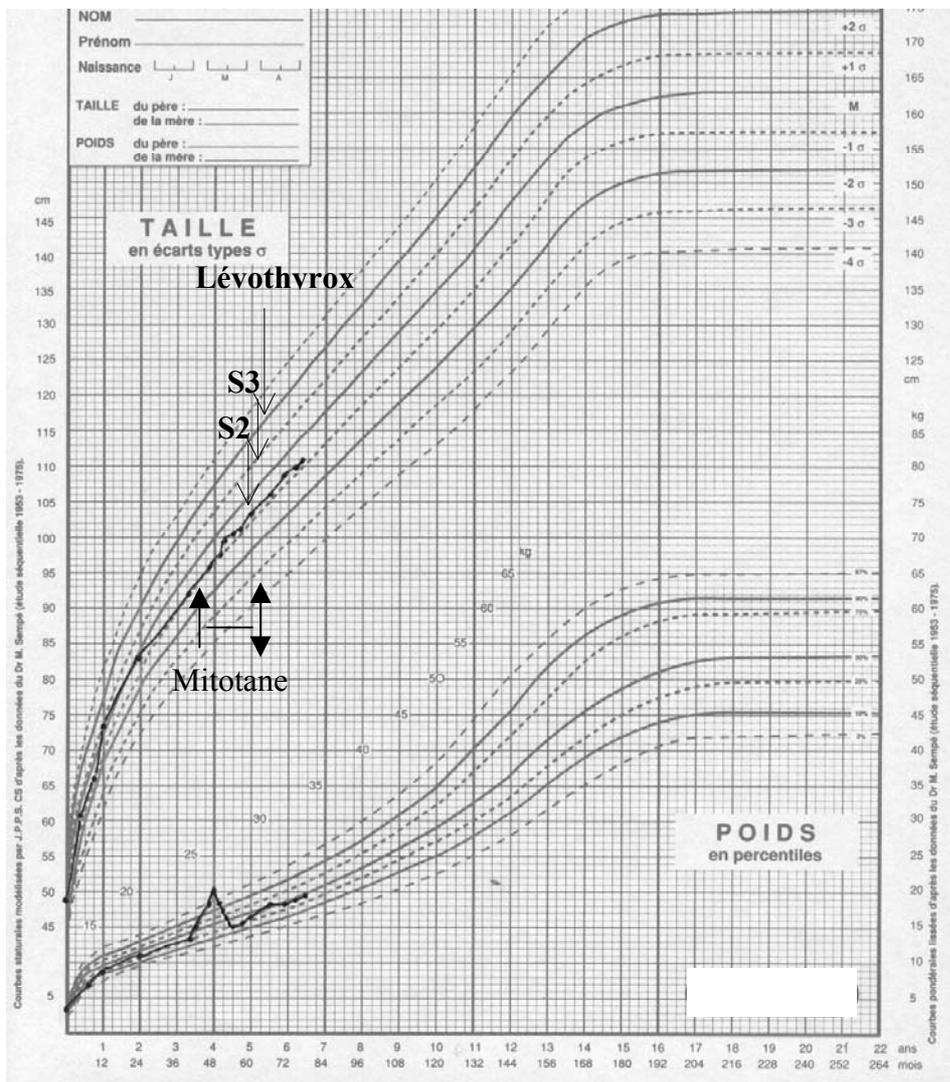


Figure 1 : courbe de croissance

Les examens complémentaires confirment le syndrome de Cushing (cf. tableau I). En effet, le cortisol libre urinaire (CLU) est augmenté à 518 µg/24 heures (N : 20 à 90), de même que les 17-hydroxystéroïdes urinaires à 9.4 mg/24h (N : <3) (les 17-hydroxystéroïdes sont issus de la dégradation par hydroxylation du cortisol).

Le cycle du cortisol montre une absence de rythme nyctéméral (cortisolémie à minuit à 245 ng/ml). Le test de freinage faible à la dexaméthasone (0.2 mg deux fois par jour pendant deux jours) ne permet pas de diminuer la cortisolémie, et la diminution du CLU de 40% n'est pas significative (une diminution d'au moins 50% est nécessaire pour que le test soit positif).

Le dosage de l'ACTH est bas, non stimuable par le CRF. De même, la cortisolémie ne s'élève pas en présence de CRF (cf. tableau I). L'ensemble de ces examens nous permet de conclure à un hypercorticisme ACTH indépendant.

		Cortisol (ng/ml)	ACTH (pg/ml)
Cycle	8 h	257	3.4
	12 h	217	3.1
	16 h	242	4.1
	0 h	245	1.7
	3 h	235	1.9
<i>CLU (µg/24 heures)</i>		<i>518</i>	
Freinage Dexaméthasone	H 48	185	2.6
<i>CLU (µg/24 heures)</i>	<i>H 48</i>	<i>310</i>	
Test au CRF (40 µg IVL)	T-30	232	2.7
	T0	188	2.6
	T15	225	3.2
	T30	212	3.2
	T45	228	3.1
	T60	209	4.3
	T90	205	3.5

Tableau I : Résultats biologiques de l'exploration de l'hypercorticisme

Le bilan surrénalien est par ailleurs normal, les autres métabolites de la voie des glucocorticoïdes en amont du cortisol sont dans les limites de la normale (cf tableau II), il n'y a pas d'anomalie sur la voie des androgènes, ni sur la voie des minéralocorticoïdes.

17 OH Progestérone	0.72 ng/ml	N : 0.05 à 1.2
11 desoxy cortisol	13.2 ng/ml	N : 0 à 8
Δ 4 Androsténédione	0.87 ng/ml	N : 0.05 à 0.45
SDHA	< 50 ng/ml	N : 50 à 250
Testostérone	< 0.04 ng/ml	N : 0 à 0.3
Aldostérone	<15 ng/ml	N : 15 à 300
Rénine active	7 pg/ml	N : 3 à 28
Les 17-cétostéroïdes urinaires	2.2 mg/24h	N : <3

Tableau II : Résultats biologiques du bilan surrénalien

Le reste du bilan endocrinien est normal : sur le plan de l'axe somatotrope, l'IGF1 est normale à 373 ng/ml, sur le plan de l'axe thyroïdienne, la T4 libre est normale à 12.6 pg/ml (N : 8.5 à 18), de même que la TSH dosée à 1.96 μ UI/ml (N : 0.2 à 4). La prolactine est normale à 2.6 ng/ml (N : 2.4 à 20).

Sur le plan métabolique, Elisabeth ne présente pas d'intolérance au glucose (glycémie à jeun à 3.6 mmol/l, HBA1C : 4.7%), en revanche le bilan lipidique retrouve une hyperlipémie modérée, les triglycérides sont dosés à 1.65 mmol/l (N : 0.30 à 1.2) et le cholestérol à 5.7 mmol/l (N : 3.15 à 6.3).

Les marqueurs tumoraux sont négatifs (alphafoetoprotéine à 4 ng/ml et béta-HCG < 2 UI/l).

Les explorations morphologiques des surrénales ne retrouvent pas d'anomalies (échographie, scanner et IRM normaux). L'IRM hypophysaire est également normale. La Scintigraphie au Norcholesterol-Iode 131 retrouve une fixation symétrique du radioélément par les surrénales (cf figure 2).

L'ensemble de ces examens confirme donc l'hypercorticisme (valeurs hautes de CLU, perte du rythme nycthéméral du cortisol, et absence de réponse au test de freinage faible à la dexaméthasone). Cet hypercorticisme est ACTH indépendant, comme l'atteste les valeurs basses d'ACTH, et l'absence de réponse au test au CRF. Enfin l'imagerie surrénalienne normale associée à une fixation bilatérale à la scintigraphie est fortement évocatrice de maladie surrénalienne nodulaire primitive et pigmentée (PPNAD).

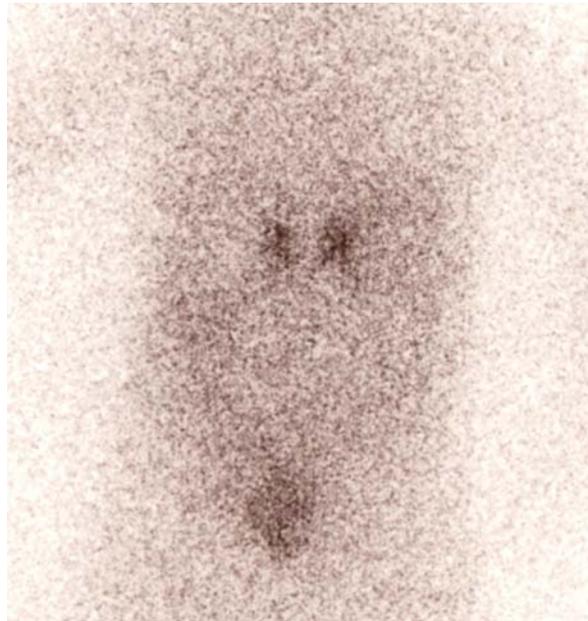


Figure 2 : scintigraphie surrénalienne
(J7 après administration de norcholesterol-iode 131)

Dès le diagnostic posé, un traitement anticortisolique par op'DDD (Mitotane[®]) est débuté à la posologie de 3 grammes par jour.

Le traitement de l'hypertension est poursuivi par AdalateLP[®] à ½ comprimé deux fois par jour.

L'hydrocortisone est introduite à trois semaines du début du traitement, à dose substitutive (10 mg par jour soit 14 mg/m²/j) (cf figure 3) de manière préventive, l'insuffisance surrénale induite par le Mitotane[®] étant en effet attendu. A cette date, le CLU est dosé à une valeur normale (33 µg/24h).

En revanche, après 5 semaines de traitement, le CLU est effondré, inférieur à 2µg/24h, de même que la cortisolémie de 8 heures dosée à 7 ng/ml (N > 100) (le dosage ayant été effectué après 48 heures d'arrêt de l'hydrocortisone). L'ACTH reste bas à 2µg/ml. L'aldostérone est normale à 51.5 ng/ml (N : 15 à 300) de même que la rénine active à 14.7 pg/ml N : 3 à 28). Il n'y a donc pas de déficit minéralocorticoïde associé.

L'évolution est marquée par : l'apparition de troubles digestifs à 2 mois du début du traitement, puis la survenue d'une puberté précoce à 5 mois du début du traitement et enfin la découverte d'une hypothyroïdie à 8 mois du début du traitement.

Tout d'abord, les troubles digestifs très marqués à type de nausées, vomissements et d'une anorexie, ont nécessité de commencer une décroissance de la posologie du Mitotane[®] de 500 mg par jour tous les mois (cf figure 3), tout en maintenant l'hydrocortisone à la dose de 10 mg par jour.

Après 2 mois de traitement anti cortisolique, le traitement antihypertenseur a pu être arrêté.

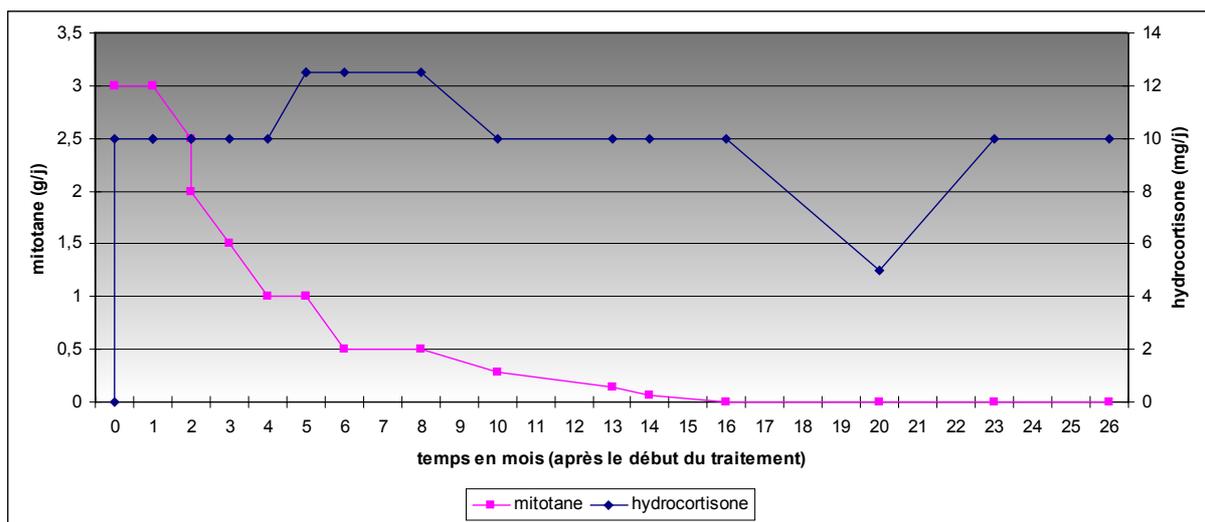


Figure 3 : Evolution de la posologie du Mitotane[®] et de l'hydrocortisone

À 5 mois et demi du début du traitement, et alors qu'Elisabeth reçoit 1 gramme par jour de Mitotane[®] l'examen clinique retrouve l'apparition de signes pubertaires (développement mammaire et pilosité pubienne), coté A₁P₂S₂ puis un mois plus tard A₁P₂S₃. L'âge osseux n'est pas avancé.

L'échographie met en évidence des signes d'imprégnation oestrogénique, avec un utérus mesuré à 40 mm x 19 mm x 16 mm associé à une ligne de vacuité et un renflement fundique. Les ovaires sont petits, mesurés à 13 mm à droite et 14 mm à gauche, sans kyste.

Le test au LHRH est plat, avec une LH de base < 0.2 mUI/ml et un pic à 1.27 mUI/ml, et une FSH de base < 0.2 mUI/ml et un pic à 0.54 mUI/ml. Ce test est donc en faveur d'une puberté précoce d'origine périphérique.

L'estradiol indétectable initialement, est dosé à 5 pg/ml après 3 mois d'évolution (la technique de dosage n'étant pas très sensible).

Sans aucun traitement, en dehors de la poursuite de la décroissance du Mitotane[®], les signes pubertaires n'ont pas plus évolués. Elisabeth a présenté des épisodes de leucorrhée, mais il n'y a pas eu de métrorragie, et l'âge osseux est resté en accord avec l'âge civil (l'évolution clinique et échographique est résumé dans la tableau III).

Après 4 mois (à 10 mois du début du traitement), et alors qu'Elisabeth ne reçoit plus que 500 mg de Mitotane[®] par jour, on observe une régression spontanée des signes pubertaires cliniques puis échographiques.

Après 6 mois d'évolution et alors que la puberté est cotée A₁P₂S₁, le dosage de l'estradiol est à 13 pg/ml (par une technique ultrasensible).

Temps en mois (depuis le début du traitement par Mitotane [®])	clinique	biologie	échographie			
			Utérus (en mm)	Endomètre (en mm)	Ligne de vacuité	Ovaires D/G (en mm)
5.5	S ₂ P ₂ A ₁	E ₂ <1pg/ml				
6.5	S ₃ P ₂ A ₁	E ₂ : 5 pg/ml Test au LH-RH plat	37x13x24	4		13/16

8	S ₂ P ₂ A ₂		40x19x16	3	+	14/13
9.2	S ₂ P ₂ A ₂		40x21x10	2	+	15/16
10.3	S ₁ P ₂ A ₂	E ₂ US : 13 pg/ml	37x8.5		+	20x7/18x8
13.4	S ₁ P ₁ A ₁	E ₂ US : 4 pg/ml	34	0	-	12/12
16.7	S ₁ P ₁ A ₁		30	0	-	10/10

Tableau III : Evolution clinique et échographique des signes pubertaires

Par ailleurs les radiographies osseuses du fémur et du crâne à la recherche de dysplasie fibreuse dans le cadre d'une suspicion d'un syndrome de McCune Albright, ne retrouvent pas d'anomalies. La scintigraphie osseuse retrouve un petit foyer hyperfixant au niveau du plancher de l'orbite, sans autre anomalie.

Parallèlement, alors que le Mitotane[®] est prescrit depuis 8 mois et qu'Elisabeth reçoit 500 mg par jour depuis un mois, un bilan thyroïdien effectué dans le cadre de la surveillance du traitement et de la poly-endocrinopathie (atteinte surrénalienne et puberté précoce), retrouve une hypothyroïdie périphérique. En effet, la T4 est abaissée à 7.7 pg/ml (N : 8.5 à 18), et la TSH est augmentée à 4.88 µUI/ml (N : 0.2 à 4). La T3 en revanche est normale à 2.5 pg/ml (N : 1.4 à 4). Les anticorps anti thyroglobuline et anti thyroperoxydase sont négatifs, l'échographie thyroïdienne est normale (la glande est homogène de dimension normale). La iodémie est normale à 510 nmol/l (N : 275 à 630) de même que la iodurie dosée à 720 nmol/l (N : 140 à 1500).

Un traitement par Lévothyrox[®] à 37.5 µg puis 50 µg par jour (cf. figure 3), permet une normalisation de la TSH.

La décroissance progressive du Mitotane[®] est poursuivie, pour être arrêtée après seize mois et demi de traitement au total.

Le bilan endocrinien six mois après l'arrêt du Mitotane[®] retrouve une insuffisance surrénalienne persistante avec une cortisolémie à 8 heures dosée à 29.5 ng/ml, et une ACTH élevée à 76 pg/ml (bilan fait après 48 heures d'arrêt de l'hydrocortisone).

Sous 25 µg par jour de Lévothyrox[®], le bilan thyroïdien est normal (T4 : 12.8 pg/ml, T3 : 3.2 pg/ml, TSH : 2.04 µUI/ml).

A un an de l'arrêt Mitotane[®], le bilan thyroïdien est normal sans Lévothyrox[®] (arrêté depuis 1 mois), avec une T4 à 11.9 pg/ml (N : 8.5 à 18) une T3 à 3.5 pg/ml (N : 1.4 à 4) et une TSH à 1.92 µUI/ml (N : 0.2 à 4). Il persiste toujours une insuffisance surrénalienne glucocorticoïde secondaire (cortisolémie de huit heures dosée à 23.4 ng/ml), et Elisabeth est donc toujours substituée avec de l'hydrocortisone, elle reçoit 10 mg par jour. Il n'y a pas de déficit minéralocorticoïde (rénine active à 19.1 pg/ml).

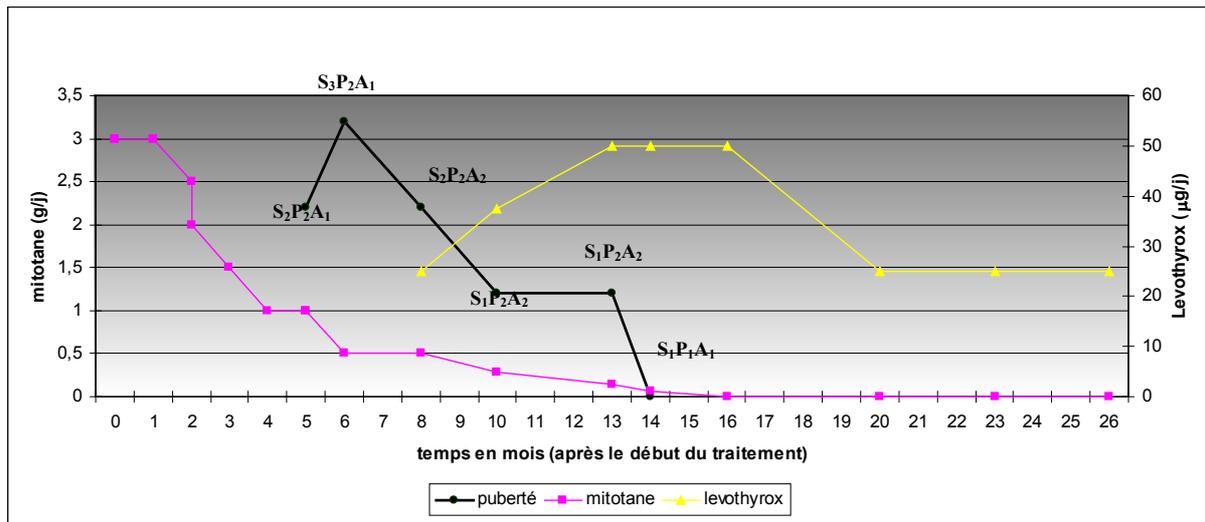


Figure 4 : Évolution pubertaire et thyroïdienne sous Mitotane[®]

Elisabeth, a donc présenté un syndrome de Cushing ACTH indépendant probablement secondaire à une maladie surrénalienne micronodulaire primitive pigmentée. L'évolution du syndrome de Cushing a été favorable sous Mitotane[®], avec une régression des signes d'hypercorticisme (cf figure 5). A 10 mois de l'arrêt du traitement, elle présente toujours une insuffisance surrénalienne secondaire.

Sous traitement sont apparues deux autres atteintes endocriniennes périphériques avec d'une part une hypothyroïdie biologique, sans signe d'auto immunité ni anomalie échographique, et d'autre part une puberté précoce périphérique ayant évoluée 4 mois et régressée spontanément.

Par ailleurs, au cours du suivi nous n'avons pas observé de tache cutanée.

Dans l'hypothèse d'un syndrome de Mc Cune Albright, une analyse en biologie moléculaire du gène de la sous unité α de la protéine Gs a été effectuée à partir du sang circulant. La

recherche de la mutation de l'arginine 201 est négative (Docteur Lumbroso, hôpital Lapeyronie, Montpellier). Toutefois, ce résultat ne permet pas d'infirmer le diagnostic, la mutation étant plus souvent présente au niveau des tissus atteints.

Dans l'hypothèse d'un complexe de Carney, une analyse du gène PRKAR1A a été réalisée sans qu'aucune mutation n'ait été identifiée (Docteur Bertherat, hôpital Cochin, Paris). Par ailleurs, l'échographie cardiaque réalisée à la recherche de myxome est normale.



Figure 5 : Photographie de la patiente.
a et b : au moment de la découverte de syndrome de Cushing.
c et d : après traitement par Mitotane .

Discussion

I le syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des signes liés à l'excès chronique de cortisol.

L'hypercorticisme endogène est rare, son incidence est évaluée entre 2 et 5 nouveaux cas pour 1 million par an (6), avec 7 à 10 % des cas survenant au cours de l'enfance et l'adolescence (6) (7).

La majorité des syndromes de Cushing de l'enfant est exogène et iatrogène, secondaire à l'administration de glucocorticoïdes pour des maladies non endocriniennes (6) (8).

La sécrétion du cortisol par les surrénales est sous la dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le CRH (Corticotropine-Releasing Hormone) synthétisé par l'hypothalamus est un puissant régulateur de la sécrétion d'ACTH (Adreno-Corticotropine Hormone) synthétisée par l'hypophyse. L'ACTH stimule de manière spécifique la synthèse de cortisol par la corticosurrénale. Le cortisol exerce en retour un effet négatif (feed-back) sur la sécrétion d'ACTH (9).

L'hypercorticisme endogène peut être secondaire à un excès de production d'ACTH, (soit par l'hypophyse soit par une sécrétion ectopique d'ACTH ou de CRH, dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique), ou à une sécrétion autonome de cortisol par les surrénales.

Ainsi, les syndromes de Cushing peuvent être séparés en syndrome ACTH dépendants et ACTH indépendants.

Le diagnostic de syndrome de Cushing repose tout d'abord sur la mise en évidence de l'hypercortisolisme.

Le dosage de la cortisolémie le matin n'est pas un bon reflet de l'hypercorticisme (la cortisolémie est normale dans 37 % des syndromes de Cushing vrai selon C. Invitti (10)). En effet, l'hypercortisolisme peut être fluctuant d'un jour à l'autre, et c'est surtout la perte du

rythme nyctémérale du cortisol qui a une valeur diagnostique (retrouvée dans 90 % des cas selon C. Invitti (10)). La cortisolémie à minuit doit être inférieure à 75 ng/ml (10).

Le dosage sur 24 heures du CLU (cortisol libre urinaire) et des 17-hydroxystéroïdes urinaires est également un bon test diagnostique (6) (9). Les valeurs normales du CLU sont inférieures à 70 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{j}$ (en fait $37.5 \pm 15.1 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{j}$ pour les garçons et $31.9 \pm 17.6 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{j}$ pour les filles (11).

Certains auteurs utilisent également le dosage salivaire du cortisol (12) (13).

Afin d'éliminer un pseudo Cushing (obésité, syndrome dépressif et alcoolisme), ou de confirmer un hypercortisolisme modéré, le test de freinage faible à la dexaméthasone est utilisé (1 mg le soir ou 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ chez l'enfant pour certains (6) (9), ou 0.5 mg toutes les 6 heures pendant deux jours ou 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ chez l'enfant pour d'autres (9) (14) (10) (2)). En effet les faux syndromes de Cushing répondent à ce test de freinage faible avec une cortisolémie le matin inférieure à 50 ng/ml (6).

Il existe néanmoins des faux positifs (9). Selon les auteurs, la spécificité de ce test varie entre 93 % (10) et 98 % (13).

Une fois l'hypercorticisme endogène confirmé, le dosage de l'ACTH et les tests dynamiques permettent une approche étiologique, qui est affinée par l'imagerie.

Le taux d'ACTH est classiquement élevé dans la maladie de Cushing (adénome hypophysaire) ou les syndromes paranéoplasiques, et bas dans les syndromes de Cushing ACTH indépendants (6).

Cependant le taux d'ACTH peut être normal chez 55 % des maladies de Cushing, et 58 % des syndromes de Cushing ACTH indépendants ont des taux détectables d'ACTH (10).

Le dosage de cortisol après test de freinage fort par la dexaméthasone (ou test de Liddle) (2 mg toutes les 6 heures pendant deux jours ou 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ pour l'enfant) permet de différencier les maladies de Cushing, qui restent sensibles à de fortes doses (diminution de 50 % à 90 % des taux de CLU (6) (15) (9) (10)), des syndromes paranéoplasiques et de tous les syndromes ACTH indépendants, pour lesquels le cortisol ne sera pas freiné.

Certains auteurs ont décrit une réponse paradoxale dans le cadre des PPNAD (augmentation du CLU de plus de 50 % après freinage) (16). Cette réponse paradoxale peut également s'observer pour d'autres maladies surrénaliennes primitives, mais à un degré moindre (16).

Le test au CRH permet d'identifier 85 % des maladies de Cushing avec une augmentation des taux d'ACTH de 35 % (9) à 50 % (17) (10).

Le test à la Metopyrone (anti cortisolique de synthèse), est de moins en moins utilisé et est remplacé par le test de freinage par la dexaméthasone, associé au test au CRH.

En effet, la positivité du test de freinage fort et du test au CRH permet de poser le diagnostic de maladie de Cushing (7), avec une valeur prédictive positive de 98% (6).

Dans la maladie de Cushing, l'imagerie cérébrale permet de mettre en évidence un adénome hypophysaire (le plus souvent un microadénome), toutefois l'hypophyse peut apparaître normale dans 26 % à 39 % des cas (2) (10). Les surrénales peuvent être de taille normale ou augmentée le plus souvent (2).

Parfois, lorsque le doute diagnostique persiste entre une maladie de Cushing et un syndrome paranéoplasique, un cathétérisme des sinus pétreux peut être effectué, avec comparaison des dosages simultanés d'ACTH dans les sinus pétreux inférieurs droit et gauche et au niveau périphérique (7) (9) (10) (2).

Tous ces tests n'ont pas une sensibilité et une spécificité de 100 %, c'est l'association de plusieurs tests et les techniques d'imagerie qui permettront de poser le diagnostic (13).

A l'issue de ces explorations une étiologie du syndrome de Cushing est identifiée. Dans le cas d'un syndrome ACTH dépendant, il s'agit d'une maladie de Cushing, ou d'une sécrétion ectopique d'ACTH ou de CRH. Dans le cas d'un syndrome ACTH indépendant, il s'agit d'un nodule surrénalien ou d'un carcinome surrénalien (souvent associé à une virilisation) ou enfin d'une PPNAD (18) (19).

D'autres étiologies sont exceptionnelles, telles que l'hyperplasie surrénalienne macronodulaire (dont l'étiologie serait une maladie de Cushing responsable d'une hyperplasie surrénalienne avec apparition d'un macronodule secondairement autonome (20) (21)) ou l'expression anormale de récepteurs à la surface des surrénales (22).

L'hypercorticisme factice s'intégrant dans le cadre d'un syndrome de Munchausen est exceptionnel. Il est suspecté devant un hypercorticisme avec une persistance du rythme circadien du cortisol. A l'imagerie les surrénales sont le plus souvent atrophiées (23).

La fréquence des différentes étiologies est rapportée dans le tableau III, d'après les principales études portant sur un grand nombre de patients (17), (24), (8), (2), (7), (10), (6).

	Orth 1971	Neville 1972	Raux Demay 1993	Magiakou 1994	Weber 1995	Invitti 1999	Magiakou 2002
Nbr de patients	108 (enfants+ adultes)	159 (enfants)	67 (enfants)	59 (enfants)	12 (enfants)	426 (enfants + adultes)	Adultes et enfants de plus de 7 ans
Maladie de Cushing en %	59.2	23	70	84.7	75.1	67.6	68
Sécrétion ectopique d'ACTH en %	15.7	2	1	5	8.3	5.8	17
Carcinome surrénalien en %	9.2	51	} 20 (a)	3.4	0	5.7	10.5
Adénome surrénalien en %	15.7	15		0	8.3	18.7	4.5
PPNAD en %	0.9 ⁽¹⁾	9 ⁽²⁾	6 ⁽²⁾	6.8 ⁽³⁾	8.3 ⁽⁴⁾	2.2 ⁽⁵⁾	rare

(1) : adénomes bilatéraux.

(2) : dysplasie micronodulaire.

(3) : hyperplasie bilatérale micronodulaire.

(4) : PPNAD

(1) : hyperplasie nodulaire

(a) : carcinome + adénome

Tableau III : Données de la littérature sur la répartition des étiologies du syndrome de Cushing.

Toutes étiologies confondues il existe une nette prépondérance féminine (10) (9) (25), 9 cas sur 10 selon M.A. Magiakou (6).

Les étiologies changent quelques peu selon l'âge, mais la maladie de Cushing (adénome hypophysaire) reste l'étiologie la plus fréquente (cf. tableau III), son incidence annuelle est évaluée entre 0.1 et 1 nouveau cas pour 100 000 (9).

Néanmoins chez l'enfant de moins de 7 ans le carcinome surrenalien est la première cause d'hypercorticisme endogène (2) (6) (8) (18).

La présentation clinique de l'hypercorticisme est variable, et peu d'études ont été faites chez l'enfant.

Le plus souvent le syndrome de Cushing se développe insidieusement (3.2 ans en moyenne, toutes étiologies confondues (2)).

La rapidité de diagnostic est inversement proportionnelle au taux de CLU (10). Ainsi les carcinomes surrenaliens, et les syndromes paranéoplasiques seront plus rapidement diagnostiqués que les maladies de Cushing et les adénomes surrenaliens (2) (10).

La prise de poids, l'obésité et la cassure staturale sont les signes de découverte les plus fréquents chez l'enfant (respectivement présents dans 90 %, 75 %, et 83 % des cas). Parmi les filles l'hirsutisme est un signe fréquent (78 %), et une aménorrhée secondaire ou des cycles irréguliers sont présents dans 78 % des cas. L'hypertension et l'acné sont présent dans 47 % des cas, les vergetures violacées dans 61 % et la fatigue dans 44 % d'après la plus grande série pédiatrique publiée (59 enfants) (2). L'hypertension artérielle est présente chez 47 % des enfants (2), et 68 % des adultes (9).

En ce qui concerne l'intolérance au glucose, elle est présente chez 80 % des adultes (9), chez l'enfant M.A. Magiakou rapporte la fréquence des lésions d'acanthosis nigricans (qui sont un signe d'insulinorésistance) dans 12 % des cas.

Les enfants présentent une asthénie dans 44 % des cas et des troubles de l'humeur dans 19 % des cas, alors que ce signe est présent chez 58 % des adultes (9) (2).

Elisabeth présentait au moment de la découverte du syndrome de Cushing les signes cliniques les plus fréquents que sont la prise de poids et l'obésité, sans cassure staturale mais sans accélération non plus.

Si l'on se réfère à la courbe de poids (cf figure 1), on peut penser que le syndrome de Cushing évoluait depuis environ 6 mois.

La cassure staturale n'a probablement pas eu le temps de se constituer.

L'hypertension artérielle est également un signe fréquent présent chez la moitié des enfants. La normalisation des chiffres de tension artérielle a été contemporaine de la correction de l'hypercorticisme.

L'hypercorticisme ACTH indépendant a été rapidement mis en évidence, avec des valeurs hautes de CLU, la perte du rythme nyctéméral du cortisol, et l'absence de réponse au test de freinage faible à la dexaméthasone. Les valeurs basses d'ACTH, et l'absence de réponse au test au CRF, signaient l'origine périphérique.

Dans les syndromes de Cushing surrénaliens, la sécrétion excessive de cortisol est le fait d'une ou des deux surrénales. Le plus souvent il s'agit d'une tumeur unilatérale à type d'adénome ou de carcinome (cf tableau III). Dans ce cas, la surrénale controlatérale est mise au repos (19).

Plus rarement, il s'agit d'une dysfonction bilatérale primitive. Le scanner surrénalien permettra d'identifier les nodules ou les tumeurs surrénaliennes. Si les surrénales apparaissent normales à l'imagerie la PPNAD pourra être suspectée. Pour certains auteurs la scintigraphie occupe une place importante dans la démarche diagnostique et la décision thérapeutique (surrénalectomie uni ou bi latérale). Elle permet en effet de distinguer les secrétions uni ou bilatérale avec une sensibilité et une spécificité de 100 % (26).

Dans notre observation, la scintigraphie montrait une fixation bilatérale du marqueur par les surrénales.

L'ensemble de ces examens évoquait donc très fortement une PPNAD.

II. Maladie surrenalienne nodulaire primitive pigmentée

En 1967, C.K. Meador décrit pour la première fois la dysplasie nodulaire primitive surrenalienne, caractérisée par une sécrétion autonome de glucocorticoïdes par des nodules corticosurréaliens hyperplasiques (27).

Il s'agit d'une maladie très rare. Une centaine de cas ont été rapportés dans la littérature (47 cas en 1986 (28), (29)) (30).

Elle touche plutôt les sujets jeunes (29) (31), et semble plus fréquente chez les filles (30) (32). L'ostéoporose semble être fréquemment retrouvée (28) (32).

La moitié des cas survient chez l'enfant et l'adulte de moins de 30 ans de manière isolée, l'autre moitié survient dans le cadre du complexe de Carney, maladie génétique autosomique dominante liée aux chromosomes 2p16 ou 17q2 (9).

Une étude française portant sur 21 patients atteints de PPNAD n'a identifié que 5 patients présentant une PPNAD isolée. Les autres avaient d'autres atteintes typiques (personnelles ou familiales) s'intégrant dans le complexe de Carney (33).

Ce syndrome associe d'autres atteintes endocriniennes, des myxomes cardiaques des tumeurs, et des lésions cutanées (34). Ainsi le diagnostic de PPNAD est facilité quand il survient chez un patient présentant d'autres atteintes caractéristiques du complexe de Carney.

Sur le plan biologique, les examens mettent en évidence un hypercorticisme ACTH indépendant. En effet les taux d'ACTH sont effondrés (indétectable ou bas), et non stimulables (31).

Une réponse paradoxale au test de freinage par la dexaméthasone a été décrite (32) (16) (14). Cet hypercorticisme est volontiers modéré ou intermittent, et comme l'imagerie surrenalienne est le plus souvent normale (parfois des surrénales sont décrites avec des contours irréguliers (35)), le diagnostic peut s'égarer vers une maladie de Cushing avec un microadénome non visible ou encore vers un hypercorticisme exogène (33).

Rarement les surrénales sont augmentées de volume (36).

Pour certains auteurs, une imagerie normale avec un hypercorticisme autonome suggère une PPNAD (28).

La scintigraphie au noriodo cholesterol (iode 131. 6 β iodométhyl 19 norcholestérol, ou NP59), qui est un reflet du fonctionnement surrénalien, est une aide diagnostique. Elle montre classiquement une fixation bilatérale du radioélément par les surrénales.

Pour J.L. Doppman, une fixation bilatérale à la scintigraphie chez un enfant présentant un syndrome de Cushing avec des taux bas d'ACTH et une imagerie normale (scanner ou IRM), suggère fortement une PPNAD (35).

Toutefois, l'hyperfonction surrénalienne associée à des nodules est sujet à confusion dans la littérature (31) (29).

La terminologie utilisée diffère selon les auteurs : hyperplasie surrénalienne primitive, ou hyperplasie surrénalienne nodulaire ou dysplasie primitive micronodulaire (30) pour certains, maladie surrénalienne micronodulaire (37) (36) (32), ou dysplasie surrénalienne primitive nodulaire (27) (29) pour d'autres.

Plus récemment, B.V. Shenoy après une revue de la littérature portant sur 28 cas propose le terme de Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease (PPNAD) ou de maladie surrénalienne nodulaire primitive pigmentée (31). Ce terme a été repris depuis par de nombreux auteurs (28) (35) (38) (14).

Cette dernière appellation fait appel aux données d'anatomopathologie.

En effet, à l'histologie les surrénales de taille et de poids normaux, sont saupoudrées de nodules pigmentés noirs ou bruns inférieurs à 6 mm (27).

Le plus souvent, il s'agit donc de micronodules. Toutefois un macronodule unilatéral peut être le point d'appel (33), et la scintigraphie est dans ce cas d'une aide diagnostique en objectivant une fixation bilatérale sans extinction du signal (39).

La distinction entre micro et macro nodule n'est toutefois pas bien claire. Pour certains, les macronodules sont définis comme étant supérieurs à 5 mm (40).

Quoi qu'il en soit, l'analyse anatomopathologique retrouve toujours des surrénales contenant de nombreux petits nodules bruns ou noirs. Parfois les nodules ne sont pas visibles à l'examen macroscopique, mais sont retrouvés sur les tranches de section avec une hyperpigmentation focalisée (29) (32). Les pigments sont décrits de couleur brun jaune, rouge brun, bleu foncé, gris, marron ou noir et contiennent de la lipofuschine (29) (41) (31). Les cellules constituant ces nodules ont des marqueurs enzymatiques d'intense activité de stéroïdogénèse (30).

Par ailleurs, les cellules contenues dans les nodules sont larges, polygonales avec un cytoplasme rose hyperéosinophile et des vacuoles riches en lipides. (27). (41).

Le tissu surrénalien adjacent est atrophique le plus souvent (la description de l'atrophie étant toutefois examinateur dépendant (30)).

Il semble que la description anatomopathologique la plus spécifique de la PPNAD soit une atrophie corticosurrénalienne entre des nodules pigmentés (32) (29) (28) (30) (31).

Néanmoins chez le très jeune enfant cette atrophie peut manquer (29).

Les mécanismes physiopathologiques exacts de la PPNAD ne sont pas connus. Plusieurs hypothèses ont été formulées sans réelle base anatomo-biologique (28).

Récemment, l'hypothèse d'immunoglobulines se fixant au récepteur de l'ACTH a été formulée par certains auteurs, ce mécanisme se rapprochant de ce qui est observé dans la maladie de Basedow (42).

Différentes études, ont rapportées la présence dans le sérum des patients atteints de PPNAD d'immunoglobulines stimulant la prolifération de cellules de surrénales de cochon d'Inde (43) (44). D'autres auteurs ont démontrés la présence d'IgG capable de stimuler la synthèse de cortisol par des surrénales de cochon d'Inde in vitro (42).

De façon étonnante, ces mêmes études ont mis en évidence les mêmes effets stimulants pour des sérums de membre de la famille des cas index, mais ne présentant pas d'hypercorticisme (44) (les auteurs s'étant préalablement assurés que la présence de ces immunoglobulines n'était pas le reflet de l'hyperactivité des surrénale (43)). Ces immunoglobulines ont été retrouvées dans des familles présentant un complexe de Carney mais également chez des patients présentant une PPNAD isolée (44) et (43).

Par ailleurs, une étude très récente a montrée l'augmentation des récepteurs des glucocorticoïdes de manière spécifique au niveau des nodules de PPNAD permettant d'expliquer en partie l'élévation paradoxale de la sécrétion de cortisol après un test de freinage fort à la dexaméthasone (cet effet étant reproductible in vitro).

L'hypothèse d'une anomalie survenant au cours de l'embryogenèse a été formulée par les auteurs. En effet, au cours de cette période ces récepteurs sont fortement exprimés, et ce phénotype particulier persisterait au cours de la PPNAD (14).

Dans le cadre du syndrome de Carney, des anomalies génétiques ont été identifiées, notamment des mutations activatrices sur le gène de la protéine kinase A (PRKAR1A). Ces mutations ont également été décrites chez des patients présentant une PPNAD isolée sans autres signes évocateurs de syndrome de Carney (33) (nous verrons plus tard les implications précises de ces mutations).

Le traitement préconisé de la PPNAD est la surrénalectomie bilatérale (29) (28) (35) (32). Celle-ci dans ce contexte ne semble pas faire courir le risque de syndrome de Nelson (29) (31) (19) (tumeur hypophysaire extensive avec des taux d'ACTH très élevés associés à une mélanodermie. Ce syndrome a le plus souvent été observé après surrénalectomie effectuée dans le cadre d'une maladie de Cushing).

Plusieurs décès ont été rapportés à la suite de ce traitement chirurgical radical (28), (10) (29) (41).

La pratique d'une surrénalectomie unilatérale ou subtotale a donné lieu à des remissions prolongées (39) (25) (45), même si les stigmates de la maladie sont toujours présents, avec l'absence de rythme nycthéméral du cortisol, mais sans hypercortisolisme associé (32) (39). Parfois ce traitement conservateur a été un échec (46).

Un cas de rémission spontanée a été rapporté (50 ans de recul) avec toutefois une persistance de l'élévation paradoxale du cortisol au test de freinage fort par la dexaméthasone (43).

En ce qui concerne l'observation d'Elisabeth, les examens ont mis en évidence un syndrome de Cushing ACTH indépendant. Les résultats normaux du scanner surrénalien et de l'IRM hypophysaire, associés à une fixation bilatérale et symétrique des surrénales à la scintigraphie, évoquent très fortement le diagnostic de PPNAD.

Comme nous venons de le voir, la certitude diagnostique ne pouvant être toutefois apportée que par l'analyse anatomopathologique des surrénales.

Un traitement médical conservateur par Mitotane[®] est utilisé par certaines équipes, et leurs résultats semblent encourageants, avec un recul de 5 ans chez un des enfants (résultats non publiés, mais présentés par poster (47)).

Dans la littérature on retrouve deux patients ayant bénéficié d'un tel traitement. Il s'agit d'une jeune femme de 24 ans qui a été traitée par des petites doses de Mitotane[®], mais les effets secondaires digestifs ont nécessité son interruption après 3 mois de traitement efficace, la patiente ayant été opérée d'une surrénalectomie bilatérale secondairement (32). L'autre patient âgé de 14 ans, a présenté une rémission de 4 ans sous Mitotane[®], puis une surrénalectomie bilatérale a été réalisée à l'âge de 18 ans (33).

Ce traitement semble néanmoins avoir été mis en échec d'emblé, chez un autre patient de 14 ans (7).

Pour notre patiente nous avons effectué un traitement médical conservateur par op'DDD.

III.Traitement par Mitotane[®] mécanismes et effets secondaires

Le Mitotane[®] (op'DDD) est un dérivé dichloré du DDD, insecticide très voisin du DDT. Son nom chimique est le Benzène, 1-chloro-2-[2,2-dichloro-1-(4-chlorophényl) éthyl]. Sa formule brute est C₁₄H₁₀Cl₄.

Sur le plan pharmacocinétique, 40% de la dose orale sont absorbés par le tube digestif, et 20 à 30 % sont stockés dans les tissus à forte teneur lipidique (48) (49).

Il existe peu d'études sur le métabolisme et les mécanismes d'action du Mitotane[®].

Les premières études ont été effectuées chez le chien, chez lequel l'administration de Mitotane[®] entraîne une atrophie sélective du cortex surrénalien (50).

Chez l'homme, on observe également une atrophie du cortex surrénalien, et la nécrose apparaît après 6 jours pour une dose supérieure à 180 mg/kg (51).

Ces effets semblent réversibles à l'arrêt du traitement, et la régénération du tissu surrénalien reste possible si il subsiste des cellules intactes dans la glomérulée (49).

L'action principale du Mitotane[®] est l'inhibition de la stéroïdogénèse, cependant les mécanismes précis en demeurent inconnus. Cette action semble se faire de manière sélective sur la voie des glucocorticoïdes, bien qu'un des mécanismes d'action supposé soit l'inhibition de la 11β hydroxylase (52) (qui intervient dans la synthèse des gluco et des minéralocorticoïdes). En effet, certains auteurs ont rapporté l'absence d'effet sur le métabolisme minéralocorticoïde, avec des dosages d'aldostérone et rénine active normaux chez des patients traités par Mitotane[®] pour une maladie de Cushing (53) (54). Cette action d'inhibition de la 11β hydroxylase semblerait s'exercer principalement au niveau de la zone fasciculée de la surrénale (lieu de synthèse des glucocorticoïdes), et très peu au niveau de la zone glomérulée (lieu de synthèse des minéralocorticoïdes) (52) (54).

Le Mitotane[®] semble avoir également des effets extra surrénaliens, en activant l'hydroxylation des enzymes. Il altère ainsi le métabolisme du cortisol car les enzymes de dégradation sont en grande partie inactivées par l'hydroxylation. On observe ainsi une chute des 17-hydroxystéroïdes urinaires indépendante de l'effet suppressif du Mitotane[®] sur la sécrétion du cortisol (55).

Le délai moyen d'apparition de l'effet anti cortisolique est de quatre à six semaines (48). Sa demie vie est comprise entre 18 et 159 jours.

Il semble exister de grandes variations inter individuelles entre la dose administrée et la concentration plasmatique du produit (49).

A l'arrêt du Mitotane[®], la concentration sanguine diminue progressivement mais reste détectable deux à trois mois après la suspension du traitement (49).

La durée de l'insuffisance surrénalienne après l'arrêt du traitement est variable, et nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de publication faisant le point sur ce fait. Quelques cas isolés rapportent une durée variant de quelques mois (56) à plusieurs années (57) (58).

Pour certains auteurs une fonction surrénalienne peut persister avec de faibles doses de Mitotane[®] (54).

L'utilisation du Mitotane[®] est essentiellement réservée au traitement des carcinomes surrénaliens en complément de la chirurgie (48) (59) (60) (61).

Son utilisation a également été rapportée comme traitement médical des maladies de Cushing inopérables en complément de la chirurgie hypophysaire (lorsque celle-ci était incomplète) ou de la radiothérapie (lorsque la chirurgie était impossible) (53) (54) (56) (62) (58).

Quelques cas de PPNAD ont été traités par Mitotane[®], au moins transitoirement (33) (32) (7).

Les effets secondaires du Mitotane[®] sont nombreux. Les plus fréquents sont les troubles digestifs et les troubles psychiatriques (48).

Les troubles digestifs apparaissent précocement, ils sont fréquents (chez 80 % des patients), à type de nausées vomissements, d'anorexie ou de diarrhée. Les troubles psychiatriques sont présents chez 32 % des patients, il s'agit surtout de troubles de l'humeur, de confusion ou de dépression.

Tous les effets secondaires sont clairement dose dépendants (48) (56) (53).

Les autres effets secondaires rapportés du Mitotane[®] sont : cutanés (rash maculo cutané transitoire), cardiaques (hypotension orthostatique ou hypertension), métaboliques (hyperlipémie), neurologiques (ataxie, neuropathie périphérique), hématologiques (leucopénie).

Sur le plan endocrinien, une étude portant sur 36 patients traités par Mitotane[®] pour une maladie de Cushing a rapporté un abaissement de la T4 avec une T3 normale, chez tous les patients. En s'appuyant sur une étude plus ancienne (63), l'hypothèse avancée par les

auteurs étaient une liaison compétitive du Mitotane[®] avec la protéine porteuse de la T3 et de la T4 (la Thyroxine Binding Globulin ou TBG), mécanisme que l'on peut rapprocher des mécanismes d'interférence de la phénytoïne (53).

Une autre étude a décrit une élévation de différentes protéines porteuses d'hormone, dont la TBG sous op'DDD (avec un dosage de T4 totale bas, mais avec des taux de T4 libre et de TSH normaux) (61).

Par ailleurs, des cas de gynécomastie chez des patients masculins traités par Mitotane[®] ont été rapportés (58) (y compris chez l'enfant, après 4 mois et demi de traitement chez un garçon de 11 ans (62)). Cette gynécomastie semblerait dans certains cas en rapport avec des taux élevés d'estradiol (l'origine de ces taux élevés d'estrogène étant indéterminée) (64).

Aucun cas de puberté précoce secondaire au traitement par Mitotane[®] n'a été publié, toutefois il semble que d'autres équipes aient observé ce phénomène.

Par ailleurs, il ne semble pas impossible que le Mitotane[®] (op' DDD) ait des effets comparables au pp'DDD présent dans les pesticides organochlorés et dont le rôle « estrogène-like » a été impliqué dans la survenue de puberté précoce chez les enfants étrangers (adoptés ou non) de pays en voie de développement (65).

En effet, le dosage sanguin de pp'DDD chez 41 filles ayant présenté une puberté précoce étaient significativement plus important chez les enfants étrangers (80 fois plus fréquent), et ce quelque soit le pays d'origine. L'hypothèse avancée serait que le sevrage brutal en xéno-estrogène agirait comme un déclencheur du processus de maturation hypothalamo-hypophyso-gonadique (la puberté précoce survenant 4 à 5 ans après le départ du pays d'origine). Ces petites filles présentaient une puberté précoce de type centrale avec un test au LH-RH de type pubère (66).

En ce qui concerne Elisabeth, elle a présenté les effets secondaires habituels du traitement par Mitotane[®], avec des troubles digestifs très marqués ayant nécessité la diminution de la posologie.

En revanche, l'apparition d'une hypothyroïdie n'est pas un effet secondaire habituel. L'hypothyroïdie observée était d'origine périphérique, comme en témoignaient les taux bas de T4 libre, associés à des taux élevés de TSH, (les taux de T3 étant normaux). Parmi les trois études rapportant les effets secondaires du Mitotane[®], sur le métabolisme thyroïdien, qu'il

s'agisse d'une fixation compétitive de l'op'DDD sur la TBG (63) (53), ou d'une élévation des taux de TBG (61), aucune ne retrouve une élévation des taux de TSH. De plus aucun des patients ne semble avoir présenté de signes cliniques d'hypothyroïdie, ni n'a reçu de traitement hormonal substitutif.

Notre petite patiente, n'avait pas de signes francs d'hypothyroïdie si ce n'est une asthénie et une constipation, ces deux manifestations pouvant être également des effets secondaires du Mitotane[®]. Toutefois devant l'élévation modérée mais persistante de la TSH un traitement par Lévothyrox[®] a été instauré, permettant une normalisation de la TSH.

En conclusion, il semble possible que les anomalies du bilan thyroïdien observées chez Elisabeth après 8 mois de traitement puissent être secondaires au Mitotane[®]. D'autant plus que ces anomalies ont été transitoires, et que le bilan thyroïdien s'est normalisé à 1 an de l'arrêt du traitement.

En ce qui concerne la puberté précoce, aucune publication n'a rapporté un tel effet secondaire sous Mitotane[®].

L'observation d'une gynécomastie associée à des taux élevés d'estradiol chez des patients masculins rapporté par certains auteurs (64) pourrait être un mécanisme expliquant les signes pubertaires observés chez Elisabeth.

En effet, notre patiente a présenté des signes nets d'imprégnation estrogénique, avec un développement mammaire et utérin de type pubère. A ce moment, les dosages d'estradiol réalisés par le laboratoire étaient normaux, mais la technique de dosage utilisée alors était moins sensible que celle utilisée quelques mois après, et qui retrouvait des taux détectable d'estradiol alors que les signes cliniques étaient en voie de régression. Il est possible que des dosages d'estradiol ultrasensible réalisés au début de l'apparition des signes pubertaires aient retrouvé des taux élevés.

Ainsi, ce mécanisme expliquerait la puberté précoce d'allure périphérique (comme en témoigne l'absence de réponse des gonadotrophines au test au LH-RH), avec des ovaires de petite taille à l'échographie.

En revanche l'hypothèse de l'effet « estrogène like » du Mitotane[®] se rapprochant de l'effet des insecticides DDT décrit chez les enfants adoptés (66), ne semble pas être un mécanisme expliquant les signes pubertaires chez notre patiente, puisque que dans ces cas il s'agit d'authentiques pubertés centrales.

Après un an de traitement l'insuffisance surrénale persiste. Il semble difficile de conclure sur ce point, compte tenu du peu de données de la littérature.

Bien qu'Elisabeth n'ait pas reçu de grosses doses de Mitotane[®], des lésions irréversibles (a type de nécrose) de la corticosurrénale pourraient expliquer l'absence de récupération de la fonction glucocorticoïde. Un cas de récupération de la fonction surrénalienne après 7 ans d'un traitement par Mitotane[®] et d'une surrénalectomie unilatérale pour un carcinome a été rapporté chez un enfant de deux ans et demi (57).

IV.Syndrome de Mc Cune Albright

Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1936 (67) puis en 1937 par Albright et al (68). Il s'agit d'une affection sporadique rare, qui associe la triade classique : tâches cutanées café au lait de type effrangées, puberté précoce et dysplasie osseuse fibreuse.

A cette triade classique peuvent s'associer diverses endocrinopathies. Ces atteintes endocriniennes correspondent toujours à un hyperfonctionnement autonome de la glande concernée (69).

La base moléculaire repose sur une mutation au niveau du gène de la protéine Gs membranaire (couplée aux récepteurs hormonaux).

La protéine G, est une protéine fortement impliquée dans la transduction des signaux hormonaux. Elle est constituée de 3 sous unités α , β et γ , et chacune des sous unités est codée par un gène différent.

La sous unité α est spécifique de chaque protéine G. Elle comprend un site de liaison pour la guanine (sur lequel une guanosine diphosphate (GDP) est fixée à l'état de repos), et possède une activité guanosine triphosphatase (GTPase) intrinsèque. La fixation du ligand sur son récepteur entraîne une activation du récepteur et de sa sous unité α . Celle-ci se dissocie des sous unités β et γ puis rejette le GDP pour fixer un GTP. Cette fixation permet d'activer l'adenylate cyclase qui permet la synthèse de l'AMP cyclique. Ce dernier active la protéine

kinase A, et la transduction du signal se poursuit par une cascade de phosphorylation jusqu'au noyau de la cellule où a lieu l'expression du gène concerné.

L'activation de la sous unité α entraîne par ailleurs l'hydroxylation du GTP en GDP par la GTPase (intrinsèque). La sous unité α se retrouve donc à nouveau liée à un GDP, elle revient alors à son état de repos et se réassocie aux sous unités β et γ .

La mutation responsable du syndrome de Mc Cune Albright est située sur l'arginine201 du gène de la sous unité α , et touche à sa fonction GTPasique, en la réduisant (69). La sous unité α reste alors activée même en l'absence de fixation du ligand sur son récepteur. Cette mutation conduit donc à une activation constitutive de l'adenyl cyclase engendrant une hyperproduction autonome d'AMP cyclique (69).

Il s'agit d'une mutation post zygotique donc somatique, survenant de façon plus ou moins précoce et conduisant à une distribution en mosaïque des cellules mutées, responsable de l'atteinte plus ou moins sévère et complète des différents organes.

D'ailleurs, la mutation peut être présente dans des tissus non atteints cliniquement (69)

De la même façon, la triade classique du syndrome de Mc Cune Albright (puberté précoce, tache cutané et dysplasie osseuse) peut être incomplète.

Dans une série de quinze patients présentant un syndrome de Mc Cune Albright, 8 présentaient la triade classique, 4 n'avaient pas d'atteinte osseuse, 1 n'avait pas de lésion cutané et 2 n'avaient pas de puberté précoce (70).

D'autres cas ont été décrits, pour lesquels les lésions cutanées étaient absentes ou atypiques (petites, semblables aux tâches rencontrées avec une grande fréquence dans la population générale (71)) (72).

Dans une autre cohorte de 22 filles présentant un syndrome de Mc Cune Albright, seules 14 (soit 63 %) présentaient des taches cutanées café au lait (73).

En ce qui concerne la dysplasie osseuse, celle-ci peut se classer en atteinte très sévère (plus d'une fracture par an, une impotence fonctionnelle et une déformation du crâne), en atteinte sévère (asymétrie de membre, associée à une fracture par an), et enfin en atteinte modérée (pas d'asymétrie de membre et pas ou peu de fractures) (73).

La fréquence des fractures osseuses chez les patients atteints de syndrome de Mc Cune Albright est évaluée à 33 % (70).

Le dosage des phosphatases alcalines comme marqueur de lyse osseuse est un examen de dépistage, mais son taux n'est pas proportionnel au nombre de sites atteints ni à la sévérité de cette atteinte (73). La scintigraphie osseuse est un bon examen de dépistage et d'extension des lésions elle peut également être une aide au diagnostic, surtout lorsque la puberté précoce est isolée sans lésion cutanée ni atteinte osseuse évidente (74)). Classiquement les lésions de dysplasie apparaissent en foyer d'hyperfixation (35).

Les sites les plus fréquemment atteints sont les os du crâne (dans 86 % des cas de dysplasie), avec une atteinte de la base du crâne à type de condensation dans 82 % des lésions. Les autres sites touchés sont : le fémur (dans 59 % des cas de dysplasie), les jambes (dans 64% des cas) la mandibule (dans 50 % des cas), et les os de la face (dans 45 % des cas) (73). Les sites peu fréquemment atteints sont les pieds (5 %), les vertèbres (9%), le sacrum (5%). Les mains, les poignets et les chevilles ne sont que rarement atteints.

La radiographie est considérée normale dans 36 % des cas de dysplasie avérée (le diagnostic étant fait par la scintigraphie) (73).

Le troisième élément la triade classique du syndrome de Mc Cune Albright est la puberté précoce.

La forme de présentation de celle-ci est très polymorphe, pouvant aller d'un développement mammaire isolé, ou associé à une pilosité pubienne, ou se présenter par des métrorragies isolées (70). De même, l'âge de survenue est variable de l'âge de quatre mois jusqu'à l'âge de huit ans et demi (dans une cohorte de 15 patients (70)).

La régression des signes pubertaires peut survenir spontanément.

Cette puberté précoce est indépendante de l'axe hypothalamo-hypophysaire, en effet le test au LH-RH est plat (pas de stimulations des gonadotrophines) et le dosage nocturne des gonadotrophines est de type prépubertaire (75). La sécrétion autonome d'estrogènes par les ovaires entraîne des taux sanguins élevés d'oestradiol. Parallèlement, l'échographie pelvienne retrouve le plus souvent des ovaires augmentés de volume avec présence de kystes (76).

Les autres atteintes endocriniennes du syndrome de Mc Cune Albright sont rares. Celles qui ont été rapportées sont : des goitres hyperthyroïdiens , des adénomes hypophysaires sécrétant en particulier de l'hormone de croissance , des hypophosphatémies , et des hyperplasies surrénaliennes.

Certaines manifestations non endocriniennes ont également été rapportées, telles qu'une cholestase hépatique, une hyperplasie thymique, une polypose intestinale, une

cardiomyopathie, une pancréatite. Certaines de ces atteintes (notamment les atteintes cardiaques) sont particulièrement sévères et peuvent conduire au décès prématuré des patients (67) (68) (77) (69).

L'atteinte surrenalienne est rare. Il s'agit toujours d'un hypercorticisme ACTH indépendant. Parfois les auteurs décrivent des macronodules surrénaliens (77). Dans d'autres cas les lésions sont décrites comme une hyperplasie nodulaire (78) (79), sans précision sur la pigmentation des nodules. Le plus souvent, il n'y a pas de description anatomopathologique des surrénales (80) (77) (69), et il est difficile rétrospectivement de savoir si ces anomalies peuvent se rapporter à la PPNAD, ou si il s'agit de lésions spécifiques au syndrome de McCune Albright.

La mutation sur l'arginine 201 du gène de la sous unité α de la protéine G peut être présente au niveau des nodules surrénaliens (77) (69). Par ailleurs, un cas de mutation de l'arginine 201 a été rapporté chez un patient dont le compte rendu anatomopathologique décrivait une hyperplasie bilatérale nodulaire non pigmentée des surrénales. Il présentait par ailleurs une dysplasie osseuse asymptomatique, et une atteinte hépatique probablement dans le cadre d'un syndrome de McCune Albright. Cette mutation avait été retrouvée au niveau des nodules surrénaliens, (mais pas au niveau du tissu surrénalien sain) du sang et du foie (81).

D. Aarskog rapporte pour la première fois l'apparition d'un syndrome de Cushing comme première atteinte d'un syndrome de McCune Albright. Cette patiente âgée de quatre mois avait été traitée par une surrénalectomie bilatérale, et la description anatomopathologique des surrénales pourrait correspondre rétrospectivement à une PPNAD (présence de nodules à la surface des deux surrénales, une partie du cortex atrophique et l'autre partie composée de grandes cellules polygonales avec un cytoplasme rose). Les autres atteintes complétant le syndrome de McCune Albright étant apparues au cours des quatre premières années (taches cutanées, puis dysplasie osseuse et enfin puberté précoce) (82). Depuis onze autres cas ont été rapportés (79). Une surrénalectomie bilatérale a été effectuée dans tous les cas. Toutefois deux patientes ont présenté une régression spontanée du syndrome de Cushing (79). L'analyse génétique n'a pas été réalisée pour ces patients.

Ainsi en ce qui concerne Elisabeth, l'atteinte surrénalienne autonome, associée à une puberté précoce périphérique pourrait s'inscrire dans le cadre du syndrome de Mc Cune Albright.

La puberté précoce d'Elisabeth est toutefois peu typique : d'évolution lente, de régression spontanée, sans épisode de métrorragies.

Notre patiente ne présente pas de tache cutanée, mais comme nous le décrivions plus haut celles-ci peuvent être absentes chez 37 % des patients.

Enfin, le foyer d'hyperfixation observé à la scintigraphie osseuse est très petit, et semble peu spécifique. Il est néanmoins difficile d'exclure complètement un foyer débutant de dysplasie osseuse, la base du crâne étant le site atteint le plus fréquemment dans la dysplasie osseuse du syndrome de Mc Cune Albright (73).

Quoi qu'il en soit, les lésions de dysplasie peuvent être décalées dans l'évolution de la maladie, et leur absence après deux ans d'évolution ne permet pas d'éliminer le diagnostic de syndrome de Mc Cune Albright. Un cas a été rapporté de puberté précoce périphérique isolée à l'âge de 3 ans suivie 25 ans plus tard d'une dysplasie fibreuse (avec recherche de mutation de l'arginine 201 positive au niveau des lésions osseuses). Cette patiente ne présentait pas de tache café au lait (83).

V Complexe de Carney

L'association de la PPNAD à d'autres atteintes endocriniennes et à des myxomes cutanés et cardiaques a été décrite dans la littérature (46) (32).

En 1985, J.A. Carney décrit un syndrome, transmis sur le mode autosomique dominant, regroupant plusieurs pathologies dont l'ordre d'apparition est aléatoire (84). Ainsi, le complexe de Carney, associe la PPNAD, des anomalies cutanées et muqueuses, des tumeurs endocriniennes et non endocriniennes et des myxomes cutanés mammaires ou cardiaques (84) (85).

Les éléments cutanés sont des lentigines (se traduisant par des petites zones d'hyperpigmentation), souvent d'apparition précoce, et s'atténuant avec l'âge, elles prédominent au niveau des régions péri buccales, péri oculaires et autour des oreilles et des lèvres. On retrouve aussi des naevi bleus classiques ou épithélioïdes, qui sont généralement supérieurs à 8 mm et peuvent se retrouver sur tout le corps. Plus rarement sont décrites des taches café au lait. Celles-ci sont généralement de plus petites dimensions que dans le syndrome de McCune Albright, leurs tailles se rapprochent plus des taches de la neurofibromatose, mais contrairement à celles-ci, elles ne grandissent pas avec le temps (34). Toutes ces lésions cutanées sont fréquemment associées à des myxomes cutanés. Ces derniers touchent préférentiellement les paupières, la face, le scalp, la région axillaire. Ils peuvent être mammaires, le plus souvent bilatéraux.

Les myxomes cardiaques touchent plus souvent l'oreillette gauche, ils font toute la gravité du syndrome (risque de complications thromboemboliques). Ils doivent être recherchés régulièrement, des morts subites ont en effet été rapportées dans cette situation. Dans la série de Stratakis et al de 348 patients, parmi les 51 décès, 57 % étaient en rapport avec l'atteinte cardiaque de la maladie (34).

Différentes endocrinopathies ont été décrites : la PPNAD est la plus fréquente, elle est présente dans 30% des cas et est rarement isolée. (39). Toutefois pour certains auteurs son incidence est sous évaluée. En effet, tous les patients ayant un complexe de Carney et pour lesquels une autopsie a été réalisée, avaient des lésions histologiques de PPNAD (34). De plus la réalisation systématique d'un test de freinage fort à la dexaméthasone chez les patients

ayant d'autres signes de complexe de Caney et une forme atypique de syndrome de Cushing (soit asymptomatique avec une cortisolémie normale mais une perte du rythme nyctémérale, ou soit un syndrome de Cushing périodique), a permis d'identifier plusieurs cas de PPNAD (16).

Les macro adénomes hypophysaires somatotropes sont également décrits et peuvent masquer la cassure staturale du syndrome de Cushing. Les dosages de GH (growth hormone) et d'IGF1 doivent être réalisés régulièrement afin de les détecter précocement. Certains auteurs rapportent l'élévation asymptomatique de la GH ou de l'IGF1 ou encore de la prolactine chez 75 % des patients (86).

Les tumeurs testiculaires sont développées au dépend de cellules de Sertoli (tumeur sertolienne à grandes cellules calcifiées) le plus souvent, mais des tumeurs leydigiennes ou des résidus corticosurrénaux ont également été rapportés (87).

La puberté précoce semblerait plus fréquente chez les patients présentant une PPNAD (39). H.J. Ruder a décrit une puberté précoce chez deux patients (un garçon et une fille), avec une accélération de la vitesse de croissance et une avance de l'âge osseux. Pour la fille cette puberté semblait d'origine périphérique avec des taux de gonadotrophines bas. Chez le garçon nous n'avons pas de renseignement sur l'évolution de la puberté (32). N.J. Sarlis a également décrit une petite fille de sept ans ayant présenté une puberté précoce sans autre précision (39).

Les kystes ovariens sont fréquents dans le complexe de Carney.

Enfin la thyroïde peut être le siège d'hyperplasie folliculaire, de kystes, d'adénomes ou de cancer folliculaire souvent asymptomatique, à rechercher par échographie (lésions thyroïdiennes présentes à l'échographie chez 60 % des patients ayant un complexe de Carney (88)).

D'autres tumeurs comme le schwannome mélanocytaire ou des fibroadénomes mammaires, sont classiquement observés (34).

L'âge moyen au diagnostic du complexe de Carney est 20 ans. Les taches cutanées peuvent être présentes à la naissance, mais le plus souvent elles apparaissent au cours de l'enfance. Les lentigines apparaissent volontiers après 40 ans, et de nouvelles lésions ont été décrites jusqu'à 80 ans.

Au cours de l'enfance les atteintes les plus fréquemment rencontrées sont les myxomes cutanés et cardiaques, et la PPNAD.

Toutefois la PPNAD apparaît plus fréquemment entre 20 et 30 ans, de même que l'acromégalie. Les tumeurs thyroïdiennes et testiculaires apparaissent après 10 ans. En revanche les myxomes cardiaques sont aussi fréquents chez l'enfant que chez l'adulte (34). Le tableau IV rapporte la fréquence des signes cliniques au moment du diagnostic, sur une cohorte de 388 patients (34).

Manifestations cliniques	Nbr de patients	pourcentage
tâche cutanée	262	77
Myxome cardiaque	178	53
Myxome cutané	110	33
PPNAD	88	26
Tumeur testiculaire	42	33*
Acromégalie	33	10
Tumeur nerveuse (schwanome)	33	10
Adénome ou cancer thyroïdien	11	5
Adénome mammaire	6	3**

* parmi les sujets masculins

** parmi les sujets féminins

Tableau IV : Fréquence des signes cliniques au moment du diagnostic de complexe de Carney.

Le complexe de Carney est relativement rare. En 2001, 348 cas ont été rapportés dans la littérature (dont 57% de femmes) (34). Parmi ces patients seulement 88 (soit 25 %) n'ont pas d'antécédents familiaux.

La transmission est autosomique dominante à pénétrance variable (89), et semble se faire plus fréquemment par les femmes atteintes que par les hommes (respectivement 43 et 9 cas) (34). Initialement, des études de liaisons ont permis d'identifier le locus 17q22-24 comme étant lié au complexe de Carney (90).

Depuis 2000, une mutation sur le gène PRKAR1A a été identifiée (91) (92). Cette mutation définit le complexe de Carney de type 1. Les patients issus de famille où le complexe de Carney est lié au locus 17q22-24 présentent à l'état hétérozygote une mutation germinale inactivatrice de la sous unité α de la protéine kinase A. Plusieurs mutations ont été décrites, elles conduisent presque toutes à l'apparition précoce d'un codon stop par décalage du cadre de lecture. L'ARN muté est instable et est rapidement dégradé, conduisant à une diminution du gène PRKAR1A.

La protéine kinase A (PKA) est un tétramère constitué des deux sous unités catalytiques et de deux sous unités régulatrices. Il existe quatre gènes différents pour les sous unités régulatrices (R1a, R1b, R2a, R2b) dont l'expression est variable en fonction des tissus. La PKA sous forme de tétramère est inactive. La liaison de l'AMP cyclique à la sous unité régulatrice conduit à la dissociation de la PKA, libérant les sous unités catalytiques porteuses de l'activité enzymatique.

PRKAR1A (qui est le gène de la sous unité régulatrice R1a) inhibe donc l'activité de la PKA. Il agit comme un gène suppresseur de tumeur. D'ailleurs la perte de l'hétérozygotie confirme cette hypothèse (89).

La recherche systématique de la mutation PRKAR1A chez 34 familles atteintes d'un complexe de Carney a permis de retrouver la mutation chez 15 d'entre elles (soit 44 %) (93). Toutefois, des mutations germinales de novo (parfois associées à une mutation somatique) ont été identifiées chez des patients présentant une PPNAD isolée. Les auteurs ont émis l'hypothèse que ces patients présentaient une forme modérée de complexe de Carney limitée à une atteinte surrénalienne, ou que les mutations retrouvées pouvaient avoir un effet « tissu spécifique » (33).

Les études de liaison ont également identifiées un autre locus en 2p16. Aucune mutation n'a été décrite pour le moment, et il est possible que l'autre moitié des familles atteintes

de complexe de Carney aient une mutation du gène localisé en 2p16 (ou complexe de Carney de type 2) (94).

1. Tache cutané ayant une localisation typique
2. Myxome cutané ou muqueux
3. Myxome cardiaque
4. Myxome mammaire
5. PPNAD (ou réponse paradoxale au test de freinage à la dexaméthasone)
6. Acromégalie (adénome à GH)
7. Tumeur testiculaire sertolienne (ou calcification caractéristique)
8. Carcinome thyroïdien ou nodule thyroïdien hypoéchogène (à l'échographie)
9. Schwannome mélanotique
10. Naevi bleus classiques ou épithélioïdes
11. Tumeur mammaire
12. Ostéochondrome

Stratakis et al ont établi des critères majeurs pour poser le diagnostic de complexe de Carney (cf tableau V) : deux critères majeurs sont nécessaires, ou un critère majeur et un antécédent familial de complexe de Carney chez un parent de premier degré, ou un critère majeur et la présence d'une mutation de PRKARA1 (34).

Tableau V : Critères majeurs pour le diagnostic de complexe de Carney.

Le suivi des patients présentant un complexe de Carney comporte une échographie cardiaque tous les ans, ainsi qu'un dosage de CLU et d'IGF1 (34). De même une échographie testiculaire sera réalisée initialement chez les patients de sexe masculin, cette dernière sera renouvelée tous les ans en présence de calcifications. Une échographie thyroïdienne sera également réalisée systématiquement, et renouvelée si besoin. Les recommandations sont les mêmes en ce qui concerne l'échographie pelvienne et mammaire chez les patientes de sexe féminin.

En ce qui concerne l'observation de notre patiente, si l'on se réfère aux critères diagnostiques ci-dessus, nous ne pouvons pas poser le diagnostic de complexe de Carney. En effet, Elisabeth présente une PPNAD isolée. Néanmoins, nous sommes encore une fois obligés de mettre une réserve quant au diagnostic de certitude de la PPNAD qui ne peut être qu'histologique. De plus, les explorations de son syndrome de Cushing n'ont pas comporté de test de freinage fort à la dexaméthasone qui aurait pu montrer une élévation paradoxale du CLU.

Par ailleurs, Elisabeth ne présente pas d'antécédents familiaux, faisant évoquer un complexe de Carney, toutefois des mutations de novo ont été décrites (33). Enfin l'analyse du gène PRKAR1A n'a pas retrouvée de mutation, mais d'autres anomalies génétiques peuvent être responsables du complexe de Carney (complexe Carney de type 2) (89).

En ce qui concerne les anomalies thyroïdiennes observées, elles ne semblent pas typiques de celles décrites dans le complexe de Carney. En effet, selon C.A. Stratakis et al l'atteinte thyroïdienne est fréquente et dans leur série, aucun patient ne présentait d'anomalies du bilan thyroïdien. Le diagnostic était échographique retrouvant des nodules uni ou bilatéraux, avec une incidence du carcinome thyroïdien plus fréquent que dans la population générale (88). Pour Elisabeth, les deux échographies thyroïdiennes réalisées sont normales.

Conclusion

Le syndrome de Cushing est rare chez l'enfant, et l'atteinte surrénalienne primitive et bilatérale fait partie des étiologies les moins fréquentes.

Lorsque cette atteinte est bilatérale et symétrique, la maladie surrénalienne nodulaire primitive pigmentée (PPNAD) est la cause la plus probable. La confirmation diagnostique reste toutefois histologique, avec la description de nodules pigmentés bilatéraux associés à une atrophie de la corticosurrénale adjacente.

Toutefois des atteintes surrénaliennes primitives bilatérales ont également été décrites dans le syndrome de McCune Albright. Les données de la littérature ne sont pas suffisamment

précises sur ce sujet, pour que l'on puisse affirmer avec certitude que les lésions surrénaliennes observées sont spécifiques du syndrome de Mc Cune Albright, ou qu'elles s'apparentent aux lésions de la PPNAD.

Nous avons rapporté l'observation d'une petite fille de 4 ans qui a présenté un syndrome de Cushing ACTH indépendant avec une atteinte symétrique des surrénales, dont le diagnostic le plus probable est une PPNAD. Il n'a toutefois pas pu être confirmé par une analyse anatomopathologique, car un traitement médical conservateur par op'DDD a été réalisé.

Sous ce traitement administré pendant 14 mois à doses progressivement décroissantes, les signes cliniques et biologiques de l'hypercorticisme ont disparus.

L'évolution a été marquée par l'apparition de deux autres endocrinopathies périphériques, avec une hypothyroïdie et une puberté précoce.

Nous avons discuté la possibilité que cette atteinte surrénalienne s'inscrive dans le cadre plus large d'une polyendocrinopathie (complexe de Carney et syndrome de Mc Cune Albright), ou que la maladie surrénalienne observée soit isolée, et que les autres symptômes observés soient des effets secondaires du traitement par Mitotane®.

Ainsi la PPNAD de notre patiente peut s'intégrer dans un complexe de Carney dont elle est une atteinte très fréquente. Les autres anomalies endocriniennes semblent en revanche peu spécifiques du syndrome. En effet, l'atteinte thyroïdienne décrite dans le complexe de Carney comporte toujours des anomalies échographiques, que ne présente pas notre patiente.

Par ailleurs la puberté précoce ne fait pas partie des signes cliniques classiques, même si certains auteurs en ont rapporté une incidence plus importante que dans la population générale.

Enfin, le complexe de Carney est une maladie autosomique dominante, or notre patiente ne présente pas d'antécédents familiaux particuliers. De plus, l'analyse génétique de gène PRKAR1A (situé sur le chromosome 17) responsable du complexe de Carney de type 1, n'a pas retrouvé d'anomalie. Il reste finalement peu d'argument pour poser le diagnostic de Carney, d'autant plus que nous ne disposons pas pour le moment de la confirmation histologique du diagnostic de PPNAD

Toutefois, bien qu'aucun gène n'ait été identifié pour le moment, il existe un autre locus situé sur le chromosome 2 qui serait responsable du complexe de Carney de type 2. Il n'est donc

pas impossible qu'Elisabeth ait une mutation de novo sur le gène du complexe de Carney de type 2.

L'hypothèse d'une atteinte surrénalienne isolée, associée à des effets secondaires rares du Mitotane[®] semble être également plausible.

Tout d'abord, des cas de PPNAD isolés ont été décrits. De plus, les autres atteintes endocriniennes périphériques apparues sous Mitotane[®] ont régressées spontanément.

La puberté précoce a évolué sur quelques mois puis a régressée sans épisode de métrorragie. Un tel effet secondaire n'a jamais été rapporté. Toutefois, des cas d'augmentation des taux d'estradiol (dont le mécanisme est inconnu) sous Mitotane[®], et responsable d'une gynécomastie chez des patients de sexe masculin, ont été décrits par certains auteurs. Ce phénomène pourrait expliquer les signes d'imprégnation estrogénique chez notre patiente, dont la régression a été contemporaine de la diminution de la posologie de Mitotane[®].

Certains auteurs ont par ailleurs rapporté des anomalies peu spécifiques du bilan thyroïdien, bien qu'aucun des patients décrits n'est présenté d'élévation de la TSH comme notre patiente. Néanmoins, la normalisation du bilan sans Lévothyrox[®] à distance de l'arrêt du Mitotane[®], rend tout à fait possible l'hypothèse d'une hypothyroïdie induite par le traitement anti cortisolique.

L'association d'une puberté précoce périphérique à une atteinte surrénalienne primitive, peut tout à fait entrer dans le cadre d'un syndrome de McCune Albright.

Dans cette hypothèse notre patiente ne présente pas la triade classique du syndrome, puisque nous n'avons pas observé de tache cutanée café au lait.

La réalité d'une dysplasie osseuse ne peut être affirmée avec certitude, car les radiographies sont normales, et le foyer hyperfixant du plancher de l'orbite observé à la scintigraphie osseuse semble peu spécifique.

L'analyse génétique est négative, mais celle-ci a été réalisée à partir des cellules sanguines, elle ne peut donc pas éliminer le diagnostic.

Il est actuellement difficile de trancher pour une étiologie parmi les 3 hypothèses. C'est l'évolution, parfois sur plusieurs dizaines d'années, qui permettra de conclure.

En attendant, il semble important que notre patiente soit surveillée sur le plan cutané (à la recherche de lésions typiques du complexe de Carney ou du syndrome de McCune Albright), sur le plan osseux (évolution du foyer hyperfixant du plancher de l'orbite), sur le plan

cardiaque (recherche de myxome), sur le plan thyroïdien (surveillance biologique et échographique).

Références bibliographiques

1. **Cushing H** 1912 The pituitary body and its disorders. In: Lippincott JB (ed), Philadelphia, p 219
2. **Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, et al.** 1994 Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. N Engl J Med 331:629-36.
3. **Greulich W, Pyle SI** 1959 radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. standford University Press, Stanford

4. **Sempé M, Pedron G, Roy-Pernot Mp** 1979 Auxologie, méthodes et séquences. theraplix public, paris
5. **Marshall WA, Tanner JM** 1969 Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 44:291-303.
6. **Magiakou MA, Chrousos GP** 2002 Cushing's syndrome in children and adolescents: current diagnostic and therapeutic strategies. J Endocrinol Invest 25:181-94.
7. **Weber A, Trainer PJ, Grossman AB, et al.** 1995 Investigation, management and therapeutic outcome in 12 cases of childhood and adolescent Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 43:19-28.
8. **Raux-Demay MC, Girard F** 1993 Le syndrome de Cushing chez l'enfant. Ann Pediatr (Paris) 40:453-62.
9. **Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N** 2001 Cushing's syndrome. Lancet 357:783-91.
10. **Invitti C, Giraldi FP, de Martin M, Cavagnini F** 1999 Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. J Clin Endocrinol Metab 84:440-8.
11. **Gomez MT, Malozowski S, Winterer J, Vamvakopoulos NC, Chrousos GP** 1991 Urinary free cortisol values in normal children and adolescents. J Pediatr 118:256-8.
12. **Putignano P, Toja P, Dubini A, Giraldi FP, Corsello SM, Cavagnini F** 2003 Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 88:4153-7.
13. **Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, et al.** 2003 Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 88:5299-306.
14. **Bourdeau I, Lacroix A, Schurch W, Caron P, Antakly T, Stratakis CA** 2003 Primary pigmented nodular adrenocortical disease: paradoxical responses of cortisol secretion to dexamethasone occur in vitro and are associated with increased expression of the glucocorticoid receptor. J Clin Endocrinol Metab 88:3931-7.
15. **Liddle GW** 1960 Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 20:1539-60.
16. **Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS, et al.** 1999 Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. Ann Intern Med 131:585-91.
17. **Orth DN, Liddle GW** 1971 Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. N Engl J Med 285:243-7.
18. **Jones KL** 1990 The Cushing syndromes. Pediatr Clin North Am 37:1313-32.

19. **Samuels MH, Loriaux DL** 1994 Cushing's syndrome and the nodular adrenal gland. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:555-69.
20. **Hermus AR, Pieters GF, Smals AG, et al.** 1988 Transition from pituitary-dependent to adrenal-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 318:966-70.
21. **Malchoff CD, Rosa J, DeBold CR, et al.** 1989 Adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia: an unusual cause of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 68:855-60.
22. **Lacroix A, Bolte E, Tremblay J, et al.** 1992 Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion--a new cause of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 327:974-80.
23. **Cizza G, Nieman LK, Doppman JL, et al.** 1996 Factitious Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3573-7.
24. **Neville AM, Symington T** 1972 Bilateral adrenocortical hyperplasia in children with Cushing's syndrome. *J Pathol* 107:95-106.
25. **Houwen RH, Drop SL, Hazebroek FW, ten Kate FW** 1983 Pituitary-dependent Cushing disease and primary adrenocortical nodular dysplasia in childhood. Presentation of 4 cases. *Eur J Pediatr* 141:101-8.
26. **Yu KC, Alexander HR, Ziessman HA, et al.** 1995 Role of preoperative iodocholesterol scintiscanning in patients undergoing adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Surgery* 118:981-6; discussion 986-7.
27. **Meador C, Bowdoin B, Owen W, Farmer T** 1967 Primary adrenocortical nodular dysplasia : A rare cause of cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 27:1255-1263
28. **Grant CS, Carney JA, Carpenter PC, van Heerden JA** 1986 Primary pigmented nodular adrenocortical disease: diagnosis and management. *Surgery* 100:1178-84.
29. **Larsen JL, Cathey WJ, Odell WD** 1986 Primary adrenocortical nodular dysplasia, a distinct subtype of Cushing's syndrome. Case report and review of the literature. *Am J Med* 80:976-84.
30. **Aiba M, Hirayama A, Iri H, et al.** 1990 Primary adrenocortical micronodular dysplasia: enzyme histochemical and ultrastructural studies of two cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 21:503-11.
31. **Shenoy BV, Carpenter PC, Carney JA** 1984 Bilateral primary pigmented nodular adrenocortical disease. Rare cause of the Cushing syndrome. *Am J Surg Pathol* 8:335-44.
32. **Ruder HJ, Loriaux DL, Lipsett MB** 1974 Severe osteopenia in young adults associated with Cushing's syndrome due to micronodular adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 39:1138-47.

33. **Groussin L, Jullian E, Perlemoine K, et al.** 2002 Mutations of the PRKAR1A gene in Cushing's syndrome due to sporadic primary pigmented nodular adrenocortical disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4324-9.
34. **Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA** 2001 Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4041-6.
35. **Doppman JL, Travis WD, Nieman L, et al.** 1989 Cushing syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease: findings at CT and MR imaging. *Radiology* 172:415-20.
36. **Hasleton PS, Ali HH, Anfield C, Beardwell CG, Shalet S** 1982 Micronodular adrenal disease: a light and electron microscopic study. *J Clin Pathol* 35:1078-85.
37. **Danoff A, Jormark S, Lorber D, Fleischer N** 1987 Adrenocortical micronodular dysplasia, cardiac myxomas, lentiginos, and spindle cell tumors. Report of a kindred. *Arch Intern Med* 147:443-8.
38. **Travis WD, Tsokos M, Doppman JL, et al.** 1989 Primary pigmented nodular adrenocortical disease. A light and electron microscopic study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 13:921-30.
39. **Sarlis NJ, Chrousos GP, Doppman JL, Carney JA, Stratakis CA** 1997 Primary pigmented nodular adrenocortical disease: reevaluation of a patient with carney complex 27 years after unilateral adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1274-8.
40. **Smals AG, Pieters GF, van Haelst UJ, Kloppenborg PW** 1984 Macronodular adrenocortical hyperplasia in long-standing Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 58:25-31.
41. **Kaplowitz PB, Carpenter R, Newsome HH, Jr., Downs RW, Jr.** 1986 Cushing's syndrome resulting from primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Am J Dis Child* 140:1072-5.
42. **Wulffraat NM, Drexhage HA, Wiersinga WM, van der Gaag RD, Jeucken P, Mol JA** 1988 Immunoglobulins of patients with Cushing's syndrome due to pigmented adrenocortical micronodular dysplasia stimulate in vitro steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 66:301-7.
43. **Young WF, Jr., Carney JA, Musa BU, Wulffraat NM, Lens JW, Drexhage HA** 1989 Familial Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease. Reinvestigation 50 years later. *N Engl J Med* 321:1659-64.
44. **Teding van Berkhout F, Croughs RJ, Wulffraat NM, Drexhage HA** 1989 Familial Cushing's syndrome due to nodular adrenocortical dysplasia is an inherited disease of immunological origin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 31:185-91.
45. **Amira R, Nezelof C, Nihoul-Fekete C, Rappaport R** 1986 [Cushing's syndrome caused by multinodular adrenocortical dysplasia in a 3-year-old child. Association with a neurologic syndrome]. *Arch Fr Pediatr* 43:625-7.

46. **Schweizer-Cagianut M, Froesch ER, Hedinger C** 1980 Familial Cushing's syndrome with primary adrenocortical microadenomatosis (primary adrenocortical nodular dysplasia). *Acta Endocrinol (Copenh)* 94:529-35.
47. **Raux-Demay MC, Netchine I, Stratakis CA, et al.** 2001 Pediatric Endocrinology Montreal 2001. Friday, July 6-Tuesday, July 10, 2001, Montreal, Quebec, Canada. Abstracts. *Pediatr Res* 49:121A (P1-721).
48. **Gutierrez ML, Crooke ST** 1980 Mitotane (o,p'-DDD). *Cancer Treat Rev* 7:49-55.
49. **Touitou Y, Bogdan A, Legrand JC, Desgrez P** 1977 Metabolisme de l'o,p'-DDD (mitotane) chez l'homme et l'animal. Données actuelles et déductions pratiques. *Ann Endocrinol (Paris)* 38:13-25.
50. **Vilar O, Tullner WW** 1959 Effects of o,p' DDD on histology and 17-hydroxycorticosteroid output of the dog adrenal cortex. *Endocrinology* 65:80-6.
51. **Hutter AM, Jr., Kayhoe DE** 1966 Adrenal cortical carcinoma. Results of treatment with o,p'DDD in 138 patients. *Am J Med* 41:581-92.
52. **Brown RD, Nicholson WE, Chick WT, Strott CA** 1973 Effect of o,p'DDD on human adrenal steroid 11 beta-hydroxylation activity. *J Clin Endocrinol Metab* 36:730-3.
53. **Schteingart DE, Tsao HS, Taylor CI, McKenzie A, Victoria R, Therrien BA** 1980 Sustained remission of Cushing's disease with mitotane and pituitary irradiation. *Ann Intern Med* 92:613-9.
54. **Temple TE, Jr., Jones DJ, Jr., Liddle GW, Dexter RN** 1969 Treatment of Cushing's disease. Correction of hypercortisolism by o,p'DDD without induction of aldosterone deficiency. *N Engl J Med* 281:801-5.
55. **Bledsoe T, Island DP, Ney RL, Liddle GW** 1964 An Effect of O,P'-Ddd on the Extra-Adrenal Metabolism of Cortisol in Man. *J Clin Endocrinol Metab* 24:1303-11.
56. **Southren AL, Tochimoto S, Strom L, Ratuschni A, Ross H, Gordon G** 1966 Remission in Cushing's syndrome with o,p'-DDD. *J Clin Endocrinol Metab* 26:268-78.
57. **Greig F, Oberfield SE, Levine LS, Ghavimi F, Pang S, New MI** 1984 Recovery of adrenal function after treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'-DDD. *Clin Endocrinol (Oxf)* 20:389-99.
58. **Luton JP, Mahoudeau JA, Bouchard P, et al.** 1979 Treatment of Cushing's disease by O,p'DDD. Survey of 62 cases. *N Engl J Med* 300:459-64.
59. **Barzilay JI, Pazianos AG** 1989 Adrenocortical carcinoma. *Urol Clin North Am* 16:457-68.
60. **Liou LS, Kay R** 2000 Adrenocortical carcinoma in children. Review and recent innovations. *Urol Clin North Am* 27:403-21.

61. **van Seters AP, Moolenaar AJ** 1991 Mitotane increases the blood levels of hormone-binding proteins. *Acta Endocrinol (Copenh)* 124:526-33.
62. **Canlorbe P, Vassal J, Job JC** 1971 [Trial treatment of Cushing's syndrome with OP'DDD in children]. *Ann Pediatr (Paris)* 18:609-16.
63. **Marshall JS, Tompkins LS** 1968 Effect of o,p'-DDD and similar compounds on thyroxine binding globulin. *J Clin Endocrinol Metab* 28:386-92.
64. **Luton JP, Valcke JC, Remy JM, Mathieu de Fossey B, Bricaire H** 1972 Gynecomasties au cours de traitements prolongés de la maladie de Cushing par l'OP'DDD. *Ann Endocrinol (Paris)* 33:290-3.
65. **Charlier C, Plomteux G** 2002 Pollution chimique de l'environnement et risque toxique pour l'homme. Le rôle particulier des dérivés pesticides organochlorés. *Ann Biol Clin (Paris)* 60:37-46.
66. **Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, et al.** 2001 Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod* 16:1020-6.
67. **McCune D** 1936 Osteitis fibrosa cystica : the case of a nine-year-old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of the skin and hyperthyroidism. *Am J Dis Child* 52:743-747
68. **Albright F, Buttler A, Hampton A, Smith P** 1937 Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. *N Engl J Med* 216:727-746
69. **Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM** 1991 Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 325:1688-95.
70. **Lee PA, Van Dop C, Migeon CJ** 1986 McCune-Albright syndrome. Long-term follow-up. *Jama* 256:2980-4.
71. **Burwell RG, James NJ, Johnston DI** 1982 Cafe-au-lait spots in schoolchildren. *Arch Dis Child* 57:631-2.
72. **Grant DB, Martinez L** 1983 The McCune-Albright syndrome without typical skin pigmentation. *Acta Paediatr Scand* 72:477-8.
73. **Pfeffer S, Molina E, Feuillan P, Simon TR** 1990 McCune-Albright syndrome: the patterns of scintigraphic abnormalities. *J Nucl Med* 31:1474-8.
74. **Edeburn GF, Mortenson W** 1986 Value of bone scan in the McCune-Albright syndrome. Report of a case. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 27:719-21.
75. **Foster CM, Ross JL, Shawker T, et al.** 1984 Absence of pubertal gonadotropin secretion in girls with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 58:1161-5.

76. **Feuillan PP** 1994 McCune-Albright syndrome. *Curr Ther Endocrinol Metab* 5:205-9.
77. **Shenker A, Weinstein LS, Moran A, et al.** 1993 Severe endocrine and nonendocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein GS. *J Pediatr* 123:509-18.
78. **Danon M, Robboy SJ, Kim S, Scully R, Crawford JD** 1975 Cushing syndrome, sexual precocity, and polyostotic fibrous dysplasia (Albright syndrome) in infancy. *J Pediatr* 87:917-21.
79. **Kirk JM, Brain CE, Carson DJ, Hyde JC, Grant DB** 1999 Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune-Albright syndrome. *J Pediatr* 134:789-92.
80. **Mauras N, Blizzard RM** 1986 The McCune-Albright syndrome. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 279:207-17.
81. **Boston BA, Mandel S, LaFranchi S, Bliziotis M** 1994 Activating mutation in the stimulatory guanine nucleotide-binding protein in an infant with Cushing's syndrome and nodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 79:890-3.
82. **Aarskog D, Tveteraas E** 1968 McCune-Albright's syndrome following adrenalectomy for Cushing's syndrome in infancy. *J Pediatr* 73:89-96.
83. **Malchoff CD, Reardon G, MacGillivray DC, Yamase H, Rogol AD, Malchoff DM** 1994 An unusual presentation of McCune-Albright syndrome confirmed by an activating mutation of the Gs alpha-subunit from a bone lesion. *J Clin Endocrinol Metab* 78:803-6.
84. **Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL** 1985 The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 64:270-83.
85. **Carney JA, Toorkey BC** 1991 Ductal adenoma of the breast with tubular features. A probable component of the complex of myxomas, spotty pigmentation, endocrine overactivity, and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 15:722-31.
86. **Pack SD, Kirschner LS, Pak E, Zhuang Z, Carney JA, Stratakis CA** 2000 Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the "complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas" (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 85:3860-5.
87. **Manthos CL, Sutherland RS, Sims JE, Perloff JJ** 1993 Carney's complex in a patient with hormone-producing Sertoli cell tumor of the testicle. *J Urol* 150:1511-2.
88. **Stratakis CA, Courcoutsakis NA, Abati A, et al.** 1997 Thyroid gland abnormalities in patients with the syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 82:2037-43.
89. **Malchoff CD** 2000 Editorial: Carney complex--clarity and complexity. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4010-2.

90. **Casey M, Mah C, Merliss AD, et al.** 1998 Identification of a novel genetic locus for familial cardiac myxomas and Carney complex. *Circulation* 98:2560-6.
91. **Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, et al.** 2000 Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet* 26:89-92.
92. **Casey M, Vaughan CJ, He J, et al.** 2000 Mutations in the protein kinase A R1alpha regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex. *J Clin Invest* 106:R31-8.
93. **Kirschner LS, Sandrini F, Monbo J, Lin JP, Carney JA, Stratakis CA** 2000 Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKAR1A gene in patients with the carney complex. *Hum Mol Genet* 9:3037-46.
94. **Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, et al.** 1996 Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. *J Clin Invest* 97:699-705.

Vu, le Président de Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

NOM : Caldaguès Ramos

PRENOM : Emmanuelle

Titre de la thèse :

**Discussion étiologique d'un syndrome de Cushing secondaire à une maladie
surrénalienne primitive, à propos d'un cas.**

RESUME

Les causes surrénaliennes primitives ou ACTH indépendantes, font partie des étiologies les moins fréquentes du syndrome de Cushing.

Nous rapportons l'observation d'une petite fille de 4 ans qui a présenté un syndrome de Cushing ACTH indépendant, d'étiologie très probable une maladie surrénalienne nodulaire primitive pigmentée (PPNAD).

Un traitement médical conservateur par op'DDD (Mitotane[®]) a permis la régression de l'hypercorticisme

L'évolution a été marquée par l'apparition de deux autres endocrinopathies périphériques, avec la survenue d'une hypothyroïdie et d'une puberté précoce.

Nous discutons la possibilité que cette atteinte surrénalienne s'inscrive dans le cadre plus large d'une polyendocrinopathie (complexe de Carney et syndrome de Mc Cune Albright), ou que la maladie surrénalienne observée soit isolée, et que les autres symptômes observés soient des effets secondaires du traitement par Mitotane[®].

MOTS-CLES

Syndrome de Cushing.

PPNAD.

Complexe de Carney.

Syndrome de Mc Cune Albright.

Mitotane[®].

Enfants