

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE
ET DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Qualité des produits et Sécurité Alimentaire

Thème :

**Syndrome de cushing: Aspect épidémiologique dans la ville de
Guelma.**

Présenté par :

- Chekroub ferial
- Lacheheb Taqwa
- Medini yousra

Devant le jury composé de :

Président (e) : Mme bendjadou D

Grande professeur

Université de Guelma

Examineur : Mr Younsi M

M.C.B

Université de Guelma

Encadreur : Mme KAIDI S

M.C.B

Université de Guelma

Juin 2022



Remerciements

Tout d'abord, louange à « ALLAH » : le tout puissant, la très miséricordieuse miséricorde qui nous a donné la santé, la force, le courage, la volonté, et beaucoup de patience et nous a éclairé la voix de la science et de la connaissance et par sa grâce j'ai réussi à achever ce modeste travail «ALHAMDOLILAH».

*Un grand merci tout spécial et unique à notre présidente **Mme Bendjedou. D**, our l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider notre jury de mémoire de master.*

*Nos remerciements vont également à **Mr. Younsi .M**, d'avoir accepté la lourde tâche de lire l'intégralité de ce manuscrit et examiner notre travail. Accepter madame notre reconnaissance, notre profond respect et grande salutations les plus respectueuses.*

*Nous présentons nos plus chers remerciements à notre encadreur **Mme KAIDI. S**, qui a bien voulu nous diriger et nous orienter tous le long de la réalisation de notre travail, pour ses précieux conseils, sa gentillesse qu'on a pu apprécier pendant notre parcours. Veuillez trouver ici le témoignage de nos plus profonds respects et de nos plus vives reconnaissances.*

*Notre gratitude s'adresse aussi à l'ensemble du personnel de l'hôpital **El HAKIM OKBI** de Guelma pour les conseils et de l'aide, qui nous ont apporté, en particulier le docteur **RIYAHI Nawel** pour son aide et ses conseils précieux.*

Nos remerciements vont également à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation, depuis le début de notre premier cycle d'études jusqu'à la fin de la cinquième année universitaire

2021/2022.



*A la lumière de mes yeux et le bonheur de mon existence les plus chères
et les plus idéaux hommes et femmes dans ma vie
« Mon père Chekroub Abd Karim et ma Mère Omar Abda Hayette »
pour l'amour qu'ils m'ont porté et pour leur soutien et conseils, m'ont
donné confiance, courage et sécurité.*

De ma grande affection et amour.

A ma très chères sœur « Assile »

*d'amour et Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments
Je vous remercie énormément et j'espère que de tendresse envers vous.
vous trouverez dans cette dédicace l'expression de mon affection pour
vous.*

*Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de
santé et de prospérité. Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés
qui nous unissent.*

A MES CHÈRES FRÈRES « Rached, Hatem, Amer »

*Je suis très heureuse de pouvoir vous présenter par ce travail le
témoignage de mon profond amour. Merci pour tout ce que vous avez
fait pour moi. Aucune dédicace ne peut exprimer la gratitude et la
profondeur des sentiments*

*fraternels d'amour et d'attachement que j'éprouve à votre égard.
Pussions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que
J'implore Dieu de vous protéger, et de vous préserver nous avons reçue.
de grandes réussites dans votre vie personnelle et professionnelle.*

A mes grands-parents.

A toute la famille Chekroub et omer Abda

: oncles, Tantes, cousins et cousines. sans exception

*A toute personne qui a participé de près ou de loin dans la
réalisation de ce travail et dont je n'ai pas mentionné les noms à
dis tous traverses lignes ; je vous*

A tous un grand Merci

FERIAL



A ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la santé , le courage et la volonté pour réaliser au bien ce travail .

J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail :

A mon cher père

Tu as assumé ton rôle de père avec tendresse. Je ne pouvais pas avoir de meilleur père que toi. Durant tout ce temps, tu t'es battu à ce que je ne manque de rien pour mener à bien mes études. Les mots ne me suffiront jamais pour exprimer ce que tu représentes pour moi. A mon tour cher père, par ce travail, je ne cesserai de t'honorer. Que le tout puissant te prête une longue vie pour goûter le fruit de ce travail.

A ma chère maman

Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement.

Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée.

A ma belle sœur Ikhlās

Tu es la source de ma force, de ma patience et de mon courage, puisse qu'ALLAH te protéger, garder et renforcer notre fraternité. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

Mes deux frères Mohamed et Nadim

Votre amour m'a soutenu tout le temps mes deux princes.

A ma chère tante yassmina

Qui m'a toujours encouragée, merci pour ton aide et ton soutien dans mes moments difficiles.

Toutes mes chères amies : Rayan, Chourouk, Kawther, khouloud, Aya, Amani, Nourhane, Mayssoune, Djomana, Nawel.

Mes chères du groupe de mémoire yousra et feriel

Et toute personne qui m'a soutenu dans ma vie.

Taqwa



*Je Je m'adresse mes remerciements tous d'abord à **ALLAH**, le tout puissant, le clément et le miséricordieux, qui nous a donné la force et la volonté pour réaliser ce mémoire et qui grâce à lui que ce travail a été réalisé.*

Je dédie ce mémoire à ...

*A mon très cher père : **ALI***

A L'homme de ma vie, ma source de joie et de tendresse, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir grandir et réussir, au grand homme que j'étais toujours sa princesse. Que Dieu te préserve et t'accorde santé et le paradis

*A ma très chère mère : **benslimene Rahima***

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi ; Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études ; Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour ; Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur

A mes frères :

Mohamed amine, Raid et Abd El raouf pour vos encouragements et votre soutien. Je vous aime énormément

A mes sœurs :

Samah, Imene, et Radja aucune expression peut exprimer mes sentiments, merci pour tes conseils et d'être toujours à mes côtés.

A mes meilleures amies Imene, Karima, Asma, Rayane, Wafa, Nor, Darine, Aya, Zahra, Rofya, Bouthaina, Marwa et Amira. La fraternité n'est pas seulement héréditaire, Jamais un simple merci ne suffira à vous témoigner mes sentiments.

Mes chères du groupe de mémoire feriel et taqwa.

Je vous souhaite la réussite et le bonheur.

YOUSRA

Résumé

Le syndrome de Cushing est un trouble hormonal rare causé par l'excrétion de grandes quantités à des niveaux plus élevés d'hormone cortisol normale dans le sang pendant des périodes prolongées, affectant les enfants et les adultes de tous les groupes d'âge.

Les causes de la maladie de Cushing sont dues à des facteurs exogènes et endogènes.

Les facteurs exogènes comprennent la prise de stéroïdes fabriqués. Les facteurs endogènes comprennent la tumeur hypophysaire où la libération de l'hormone dirigée vers le cortex surrénal ce qui provoque des tumeurs surrénales.

Les symptômes du syndrome de Cushing sont : gain de poids ; Vergetures roses ou pourpres sur la peau, abdominale, et les cuisses ; Amincissement de la peau et l'apparence des infections.

Le syndrome de Cushing peut entraîner diverses complications graves notamment si elles ne sont pas correctement contrôlées et traitées, ces complications comprennent : ostéoporose ; hypertension artérielle ; diabète de type 2 ; infection récurrente ; perte de masse musculaire.

Le diagnostic se fait de manière anonyme, et les tests les plus précis sont : le dépistage du cortisol et l'examen de l'inhibition du cortisol.

Le traitement du syndrome de Cushing dépend de la cause de l'infection, le patient peut avoir besoin de chirurgie, de radiothérapie ou de médicaments.

Les mots clés : syndrome de Cushing, Guelma, épidémiologie, diagnostique.

Summary

Cushing's syndrome is a rare hormonal disorder caused by the excretion of large amounts at higher levels of normal cortisol hormone in the blood for prolonged periods, affecting children and adults of all age groups.

The causes of Cushing's disease are due to exogenous and endogenous factors. Exogenous factors include taking manufactured steroids. Endogenous factors include pituitary tumor where hormone release directed to the adrenal cortex which causes adrenal tumors.

The symptoms of Cushing's syndrome are: weight gain; Pink or purple stretch marks on the skin, abdomen, and thighs; Thinning of the skin and the appearance of infections.

Cushing's syndrome can lead to various serious complications especially if not properly controlled and treated, these complications include: osteoporosis; high blood pressure; Type 2 diabetes ; recurrent infection; loss of muscle mass.

The diagnosis is made anonymously, and the most accurate tests are: cortisol screening and examination of cortisol inhibition.

Treatment for Cushing's syndrome depends on the cause of the infection, the patient may need surgery, radiation therapy or medication.

Key words: Cushing's syndrome, Guelma, epidemiology, diagnosis.

ملخص

متلازمة كوشينغ هي اضطراب هرموني غير شائع يحدث بسبب إفراز كميات كبيرة بمستويات أعلى من المستوى الطبيعي من هرمون الكورتيزول في الدم لفترات طويلة، يصيب الأطفال والبالغين من جميع الفئات العمرية.

تعود اسباب الإصابة بداء كوشينغ الى عوامل داخلية واخرى خارجية.

تشمل العوامل الخارجية على تناول أدوية الستيرويدات المصنعة، أما العوامل الداخلية فإنها تتضمن ورم الغدة النخامية ; افراز الهرمون الموجه لقشرة الكظرية السرطانية; أورام الغدة الكظرية.

تتعدد أعراض متلازمة كوشينغ بحسب نسبة ارتفاع هرمون الكورتيزول، وتشمل الأعراض على ما يأتي: زيادة الوزن ; علامات تمدد باللون الوردي أو الأرجواني على جلد البطن والفخذين ; ترقق الجلد وبطء التئامه وظهور الالتهابات والكدمات عليه بسهولة ; الاكتئاب والقلق ; الصعوبات الإدراكية.

يمكن أن تؤدي متلازمة كوشينغ إلى مجموعة متنوعة من المضاعفات الصحية الخطيرة. في حالة عدم السيطرة عليها وعلاجها بشكل صحيح , تشمل هذه المضاعفات: هشاشة في العظام ; ارتفاع ضغط الدم ; السكري من النوع الثاني ; عدوى متكررة ; فقدان كتلة العضلات.

يتم التشخيص بطرق مختلفة، ومن ادق الفحوصات استخداما هي: فحص الكورتيزول و فحص تثبيط الكورتيزول.

يعتمد علاج متلازمة كوشينغ الى سبب الإصابة بها ، قد يحتاج المريض الى جراحة او علاج اشعاعي او ادوية.

الكلمات المفتاحية: متلازمة كوشينغ. علم الأوبئة، التشخيص، قالمة.

Listes des figures

Figure 1 : Anatomie de l'hypothalamus. localisation de hypothalamus(a), Les noyaux de l'hypothalamus (b).....	4
Figure 2 : Localisation de l'hypophyse.....	5
Figure 3 : Anatomie de l'hypophyse . Rappris entre l'hypophyse et l'hypothalamus et le reste de cerveaux(a), vue agrandie de l'hypophyse et de ses rapports avec l'hypothalamus(b).....	6
Figure 4 : Organisation structurelle du cortex surrénalien.....	7
Figure 5 : Vasculature de l'hypophyse. Adénohypophyse(a), Neurohypophyse(b).....	9
Figure 6 : Vascularisation artérielle des glandes surrénales.....	9
Figure 7 : Organisation structurelle. Du cortex surrénalien (a), hormones secrétée (b).....	10
Figure 8 : Sécrétion du cortisol par l'axe hypothalamus-hypophysaire.....	11
Figure 9 : Symptômes du syndrome de Cushing. adiposité faciale et érythrodermie(a) , bosse de bison (b).....	13
Figure 10 : Symptômes du syndrome de Cushing qui montrent les vergetures pourpres	14
Figure 11 : Ecchymoses et hématome chez un patient atteint du syndrome de Cushing.....	14
Figure 12 : Infections cutanées associée à un Acanthosis nigricans chez un patient atteint du syndrome de Cushing.....	15
Figure 13 : Troubles de la fonction gonadique chez un patient atteint du syndrome de Cushing	15
Figure 14 : Situation géographique de la Wilaya de Guelma.....	23

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résultats de la formule de la numérotation sanguine (FNS) chez un patient de la Wilaya de Guelma atteint du syndrome de Cushing.....	25
Tableau 2 : Taux de cortisol sanguin chez un patient de la Wilaya de Guelma atteint du syndrome de Cushing.....	26
Tableau 3 : Taux de calcium plasmatique chez un patient de la Wilaya de Guelma atteint du syndrome de Cushing.....	26
Tableau 4 : Taux de potassium sanguin chez un patient de la Wilaya de Guelma atteint du syndrome de Cushing.....	26

Liste d'abréviation

A

ACTH : hormone adrénocorticotrope

ADH : hormone antidiurétique

C

CRH : corticotropin releasing hormone

H

HPA : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien .

HDL: Lipoprotéine de haute densité.

11B-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2.

L

LDL : Lipoprotéines de faible densité.

Sommaire

Introduction	1
--------------------	---

Chapitre 1

Rappels Anatomie de l'axe corticotrope

I. L'axe corticotrope	3
1. Définition	3
2. Anatomie	3
2.1. Hypothalamus	3
2.2. Hypophyse	4
2.3. Glandes surrénales	6
3. Vascularisation	7
4. Fonction	9

Chapitre 2

Syndrome de cushing

I. Syndrome de cushing	12
1. Définition	12
2. Etiologie	12
2.1. Facteurs exogènes	12
2.2. Facteurs endogènes	12
3. Facteurs de risque	13
4. Symptômes	13
5. Complication	16
5.1. Hypertension artérielle	16
5.2. Troubles de la fonction gonadique	16
5.3. Augmentation du risque infectieux	16
5.4. Accidents thromboemboliques	16
5.5. Troubles psychiques	17
5.6. La mélanodermie	17
5.7. L'hirsutisme	17
5.8. Hyperglycémie	17
5.9. Hyperlipidémie	17
5.10. Hypokaliémie	17
6. Physiopathologie	17
7. Diagnostic	19

7.1 Diagnostic positif.....	19
7.1.1. Mesure du cortisol dans un recueil urinaire (cortisolurie des 24 h).....	19
7.1.2. Mesure du cortisol sanguin ou salivaire prélevé à minuit.....	20
7.1.3. Mesure du cortisol sanguin par le test de freinage rapide.....	20
7.1.4. Mesure du cortisol sanguin par le test de freinage faible.....	20
7.2. Diagnostic étiologique.....	20
7.3. Autres diagnostic non spécifique.....	21
7.3.1. La formule leucocytaire.....	21
7.3.2. Le potassium plasmatique.....	21
7.3.3. La calciurie.....	21
7.3.4. Le bilan lipidique.....	21
8. Traitement.....	21
8.1. Traitements médicamenteux.....	22
8.2. Chirurgie hypophysaire.....	22
8.3. La chirurgie surrénalienne (surrénalectomie).....	21
8.4. Radiothérapie.....	22

Partie Pratique

I. Matériel et Méthodes.....	23
1. Situation de zone d'étude.....	23
2. Matériel.....	23
2.1. Collection des données.....	23
2.2. Dossiers et registres médicaux.....	24
3. Méthodes.....	24
II. Résultats et discussions.....	25
1. Dosage immunologique (formule numérique sanguine) :.....	25
2. Dosage de cortisol.....	25
3. Dosage de calcium plasmatique (Ca ⁺).....	26
4. Dosage de Potassium (K ⁺).....	26
Conclusion :.....	27
Références Bibliographiques.....	28

Introduction

Introduction

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations cliniques secondaires à un excès chronique en hormones glucocorticoïdes. Il a été décrit par Harvey Cushing pour la première fois en 1932 chez une jeune femme. Il est considéré comme rare avec une incidence annuelle de l'ordre d'un à six cas par million d'habitants et par an.

Le diagnostic n'est pas toujours facile et plusieurs étiologies peuvent être incriminées. Il doit être évoqué sur des signes cliniques suffisamment caractéristiques et non pas simplement devant une obésité diffuse et/ou une hypertension artérielle et/ou un diabète non insulino-dépendant, fréquents et non spécifiques. Le dépistage se fait au mieux par une cortisurie des 24 heures ou par un test de freinage minute à la dexaméthasone. Le diagnostic différentiel le plus difficile est l'hypercortisolisme sans syndrome de Cushing tel qu'on l'observe au cours des dépressions sévères. Le caractère ACTH-dépendant ou ACTH-indépendant du syndrome de Cushing doit être démontré biologiquement avant de rechercher la lésion en cause au moyen de l'imagerie. Des données récentes suggèrent que la prévalence de formes atténuées de ce syndrome serait plus importante dans certains groupes de patients tels que les sujets diabétiques de type 2. Ce syndrome est associé à une surmortalité d'origine cardiovasculaire, ce qui souligne l'importance de sa reconnaissance et de sa prise en charge (Slaoui et Marouane, 2003).

Les objectifs du traitement sont de faire disparaître les manifestations cliniques de l'excès de glucocorticoïdes afin d'éviter les complications qui en découlent et de restaurer un fonctionnement normal de l'axe corticotrope, tout en préservant les autres lignées hypophysaires. La chirurgie hypophysaire demeure le seul moyen d'accéder à cet objectif de guérison « parfaite », mais elle ne permet malheureusement pas toujours de l'atteindre.

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

Comme la plupart des gens ignorent les conséquences de la prise de corticoïdes de synthèse à développer un syndrome de Cushing, qui est très proche à la

tumeur des glandes surrénales, il paraît qu'une sensibilisation des individus à cette pathologie est nécessaire et dans ce sens est inscrit le présent travail.

Chapitre 1

Rappels Anatomie de l'axe corticotrope

I. L'axe corticotrope

1. Définition

C'est un groupe d'influences directes et mutuelles. Il est considéré comme le cœur des réponses biologiques au stress et à la résilience. Le cortisol est l'hormone active la plus importante de ce système qui est sécrétée par la glande surrénale en réponse à l'hormone adrénocorticotrophine (ACTH) sécrétée par l'hypophyse sous l'influence de la cortilibérine (CRH) sécrétée par l'hypothalamus (Ulrich-Lai et Herman, 2009).

2. Anatomie

Le complexe hypothalamo- hypophysaire est un système essentiel, impliqué dans la réponse adaptative des organes et dans la régulation des fonctions physiologiques clés (Bounaas et Talbi,2018). Il se divise en glande hypothalamique 'hypophysaire et en glandes surrénales (Tsigos et Chrousos, 2002).

2.1. Hypothalamus

C'est une formation nerveuse de petite taille, pesant environ 4 g et mesurant environ 1 cm de côté, située dans le plancher et les parois latérales du troisième ventricule. Elle est limitée en avant par la commissure blanche et le chiasma optique, en arrière par les tubercules mamillaires, latéralement par la capsule interne, en haut par le sillon de Monroe et en bas par le récessus infundibulaire du troisième ventricule (fig.1, a). L'hypothalamus est constitué de neurones dont les corps cellulaires se rassemblent pour former des noyaux, parmi lesquels on trouve les noyaux arqué, supraoptique, préoptique, périventriculaire, paraventriculaire, ventro-médian et dorso-médian (fig.1.b). Certains de ces neurones sont capables de sécrétion endocrine, sans qu'il existe de sécrétion spécifique à un noyau. D'autres dans l'éminence médiane. Les neurones hypothalamiques ont des axones qui se terminent dans la neurohypophyse.

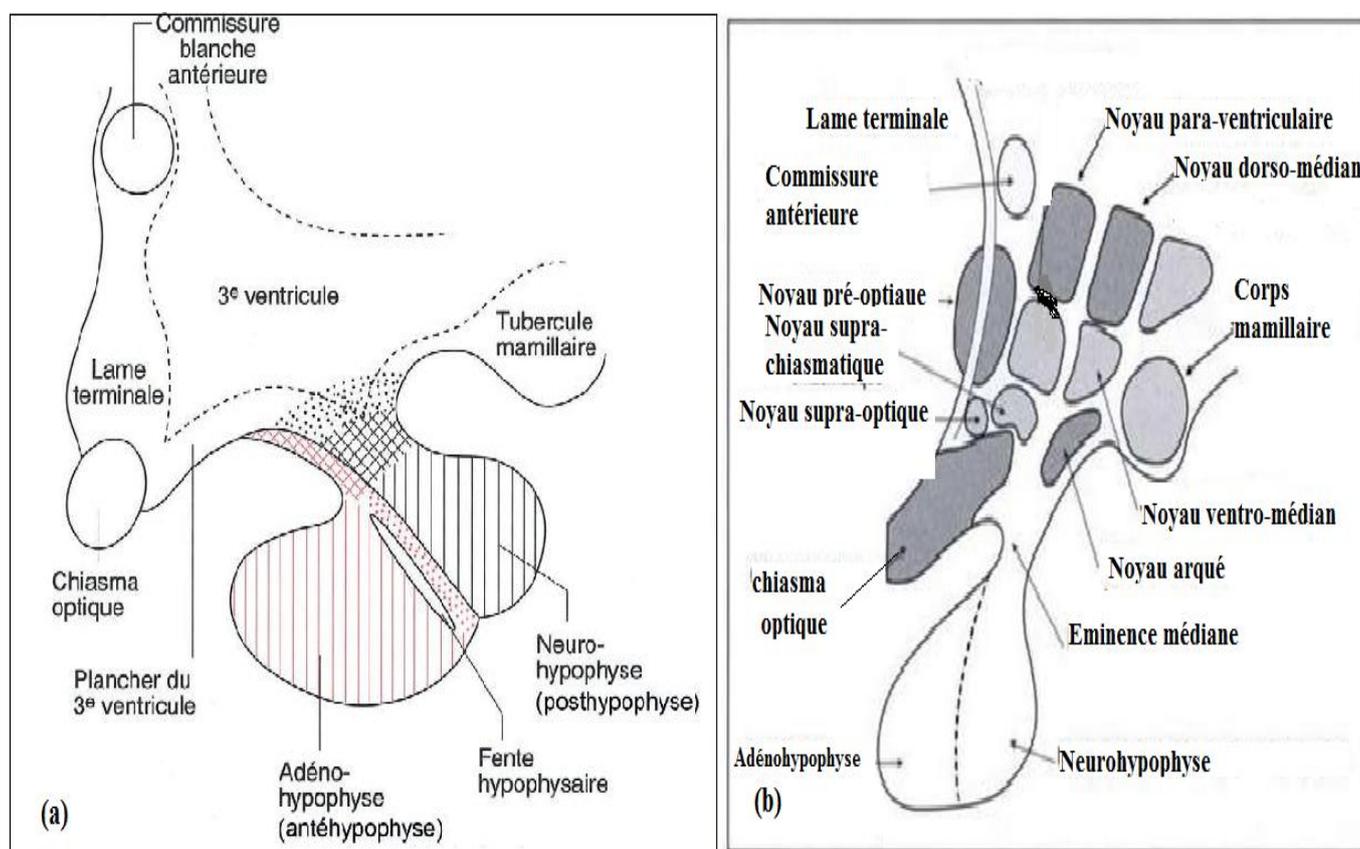


Figure 1 : Anatomie de l'hypothalamus, a : localisation de l'hypothalamus (Poirier et al, 1999), b : Les noyaux de l'hypothalamus (Pritchard et al ; 2002).

2. 2. Hypophyse

C'est une glande à une forme ovale, de très petite taille (5 mm de haut, 10 mm d'avant arrière et 15 mm de large), pesant environ 0,5 à 0,7 g (Baulard, 1981). L'hypophyse est logée dans la selle turcique (fig. 3.a) de l'os sphénoïde et située sous l'hypothalamus auquel elle est reliée par la tige pituitaire (fig. 3, b), ou infundibulum (Lacour et Paul selon ,2015). Elle est constituée de l'adénohypophyse qui est d'origine épithéliale et comporte trois lobes distinctes (fig.2) :

* Lobe tubérale qui remonte sur la face antérieure de la tige pituitaire (Baulard, 1981), enveloppe comme un manchon partiel ou totale la tige infundibulaire qui est un composant neuronal.

* Lobe intermédiaire c'est une bande étroite qui séparent le lobe antérieur de la neurohypophyse (Kierszenbaum, 2006).

* Lobe antérieure plus volumineux, c'est la partie principale de l'adénohypophyse de couleur gris rose, concave en arrière (Baulard, 1981). La neurohypophyse qui est plus petite que l'adénohypophyse, de couleur gris jaunâtre, arrondi, se prolonge en arrière par la tige pituitaire (tractus supraopticohypophysaire), elle passe sous le chiasma optique et se continue avec la paroi du troisième ventricule des axones dont les corps cellulaires sont situés dans les noyaux supraoptiques et para ventriculaire de l'hypothalamus et de cellules gliales de soutien, en formant les pituicytes. Elle est composée de deux parties, le lobe neuronal et l'infundibulum et l'éminence médiane (Baulard, 1981 ; Kierszenbaum,2006) ;(fig2).

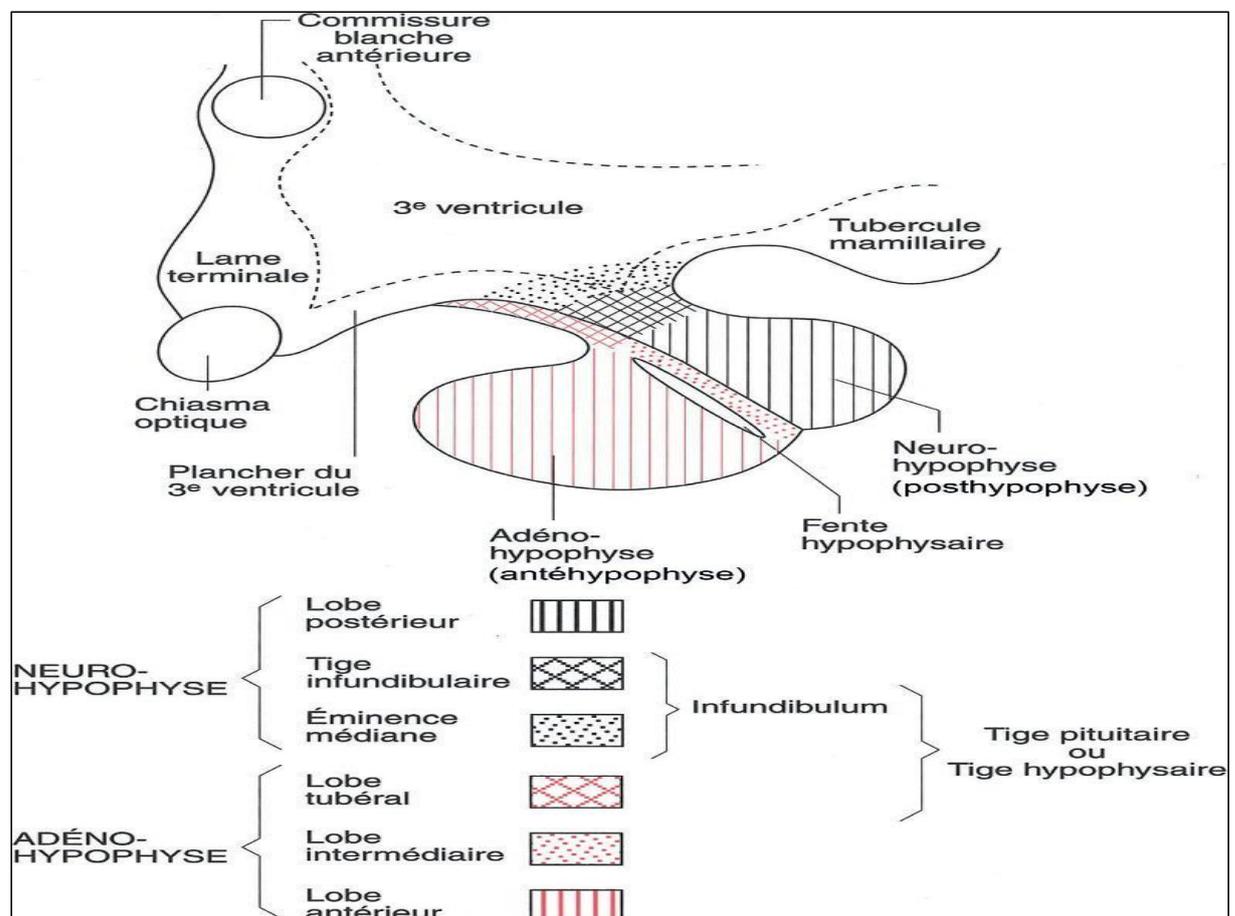


Figure 2: Localisation de l'hypophyse (Poirier et al, 1999).

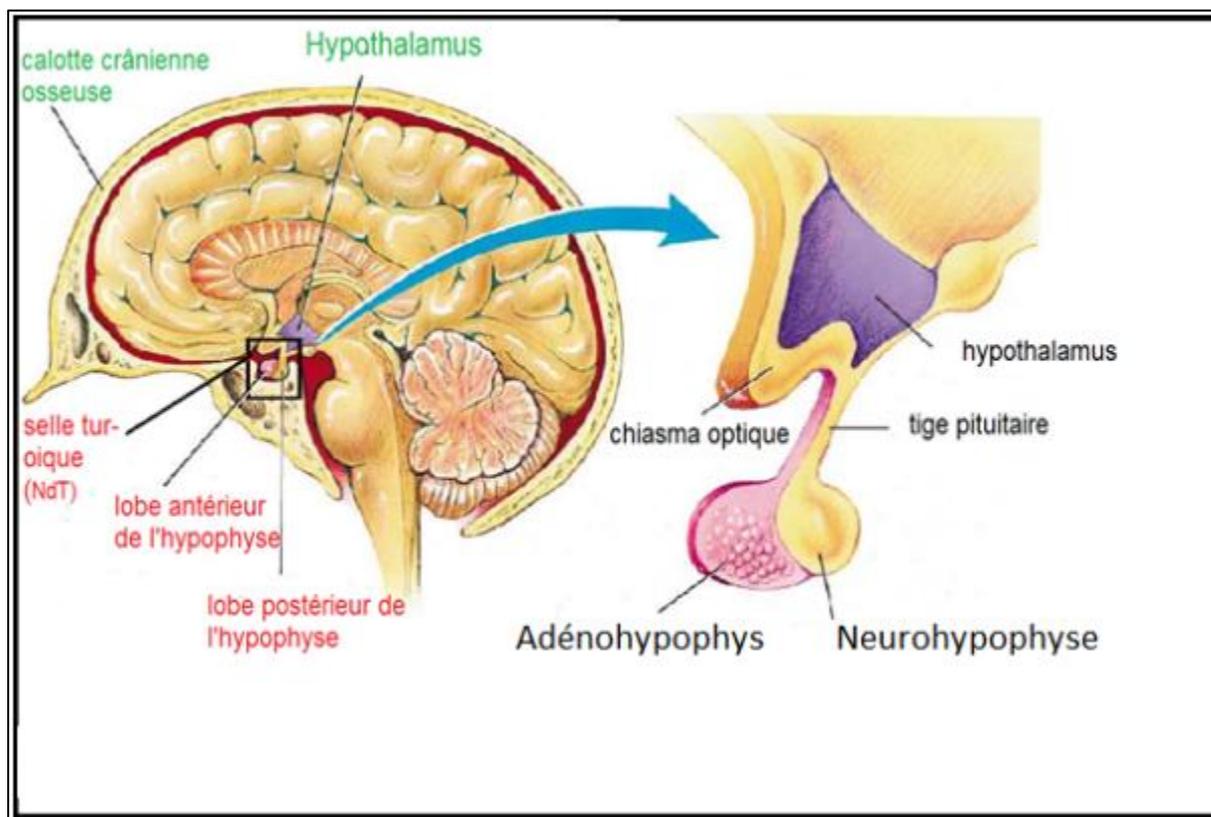


Figure 3: Anatomie de l'hypophyse a : Rappris entre l'hypophyse et l'hypothalamus et le reste de cerveaux, b : vue agrandie de l'hypophyse et de ses rapports avec l'hypothalamus (Sherwood, 2015).

2.3.Glandes surrénales

Les glandes surrénales sont des organes appariés de couleur jaunâtre reposant sur le pôle supérieur des reins (un à droite et un à gauche), chaque partie ayant une forme irrégulière, presque triangulaire, aplatie d'avant en arrière, d'environ 4,5 cm de long, 3 cm de large, 0,9 cm de large et pesant entre 4 et 6 g. Il est situé dans les profondeurs de l'abdomen, près de la paroi lombaire, des deux côtés de la colonne vertébrale. Chaque glande est située dans une loge surrénale, différente de la loge rénale, mais toutes deux situées en position rétro péritonéale. Une glande surrénale se compose d'une zone médullaire ou médullosurrénale qui forme la partie centrale et elle contient des cellules volumineuses, de type épithéliales, mais aussi des phéochromocytes contiennent de nombreuses granules qui sont à l'origine de la

production de l'adrénaline et la noradrénaline (Lacour, Paul belon ,2015). Le cortex ou la corticosurrénale, forme la partie externe, et il est composé de trois couches ; glomérulaire qui comporte des petites cellules disposées en groupes compacts, et qui contribuent ainsi à la production d'hormones en particulier l'aldostérone, fasciculaire qui forme des cordons plus ou moins parallèles et perpendiculaires à la surface et contient des cellules volumineuses influencent l'homéostasie du glucose (glucocorticoïdes) et réticulaire renferment des cellules cubiques disposées en réseau qui sont à l'origine des hormones sexuelles ou gonadocorticoïdes (fig.4).

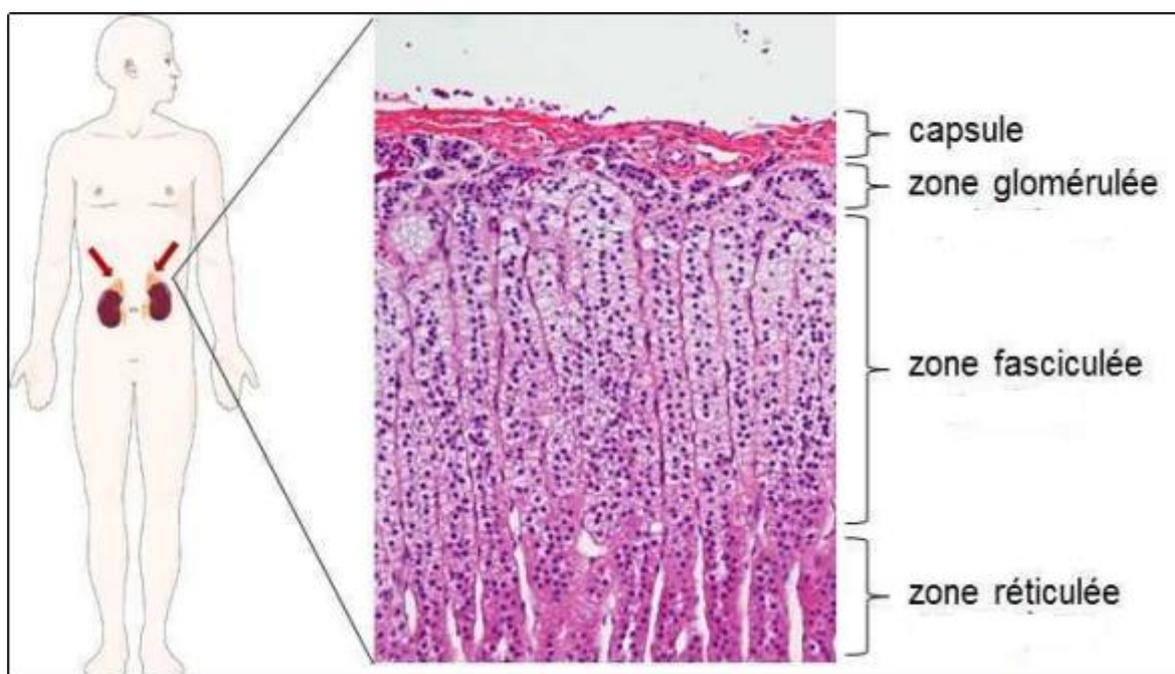


Figure 4: Organisation structurelle du cortex surrénalien (Full et al ;2009).

3. Vascularisation

La vascularisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire est très particulière. L'artère hypophysaire supérieure forme un premier réseau de capillaires autour de l'éminence médiane afin de drainer les sécrétions des neurones hypothalamiques (Lacour et paul belon ,2015).

L'hypophyse est vascularisée par deux groupes d'artères issues de la carotide interne : les artères hypophysaires supérieures qui viennent s'accoler à la tige pituitaire et les artères hypophysaires inférieures qui forment un réseau capillaire autour de la neurohypophyse (Lacour et Paul belon ,2015).

L'adénohypophyse ne possède pas de connexion nerveuse avec l'hypothalamus, le seul lien entre les deux est le système porte hypophysaire, issu des artères hypophysaires supérieures (fig.5.a) qui forment un premier réseau de capillaires en irriguant des cellules neuroendocrines hypothalamiques en descendant le long de la tige pituitaire afin d'atteignent l'adénohypophyse où ils constituent un deuxième réseau de capillaires permettant d'irriguer la totalité des cellules de l'adénohypophyse et de collecter leur sécrétion. Ce système vasculaire permet à l'hypothalamus d'exercer un contrôle endocrinien très précis sur l'adénohypophyse avec une quantité minimale d'hormone.

La neurohypophyse est irriguée par les artères hypophysaires inférieures qui forment un seul réseau de capillaires pour drainer des neurones hypothalamiques qui y arrivent (fig. 5.b).

Le sang est apporté aux glandes surrénales par trois groupes d'artères : les artères surrénales supérieures, qui tombent « en pluie » sur la partie supérieure de la glande surrénale, l'artère surrénale moyenne, issue de l'aorte, qui est plus ou moins constante, et l'artère surrénale inférieure issue de l'artère rénale (fig.6). Le sang pénètre par le cortex externe, puis il est distribué dans toute la partie corticale avant de rejoindre les sinusoides de la zone médullaire. Il est ensuite collecté par un réseau veineux, qui forme la veine surrénale principale, qui se jette à droite dans la veine cave inférieure et à gauche dans la veine rénale.

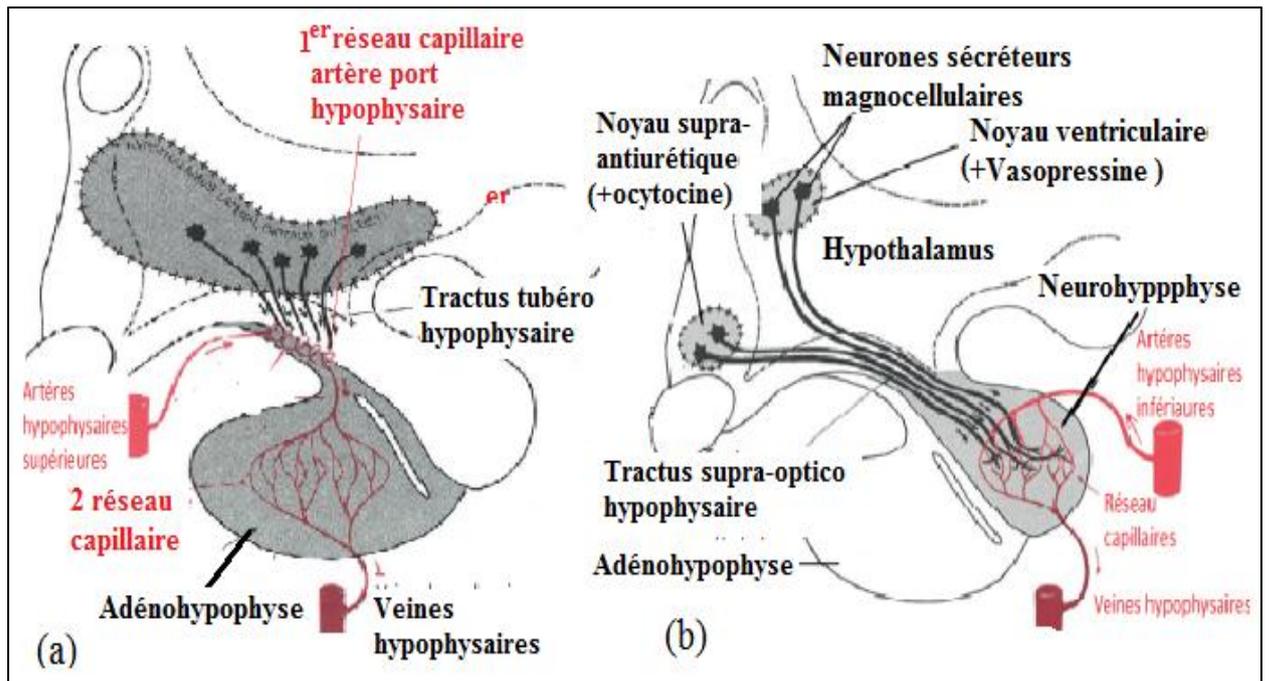


Figure 5: Vasculature de l'hypophyse, a : Adénohypophyse, b : Neurohypophyse (Poirier *et al* ;1999).

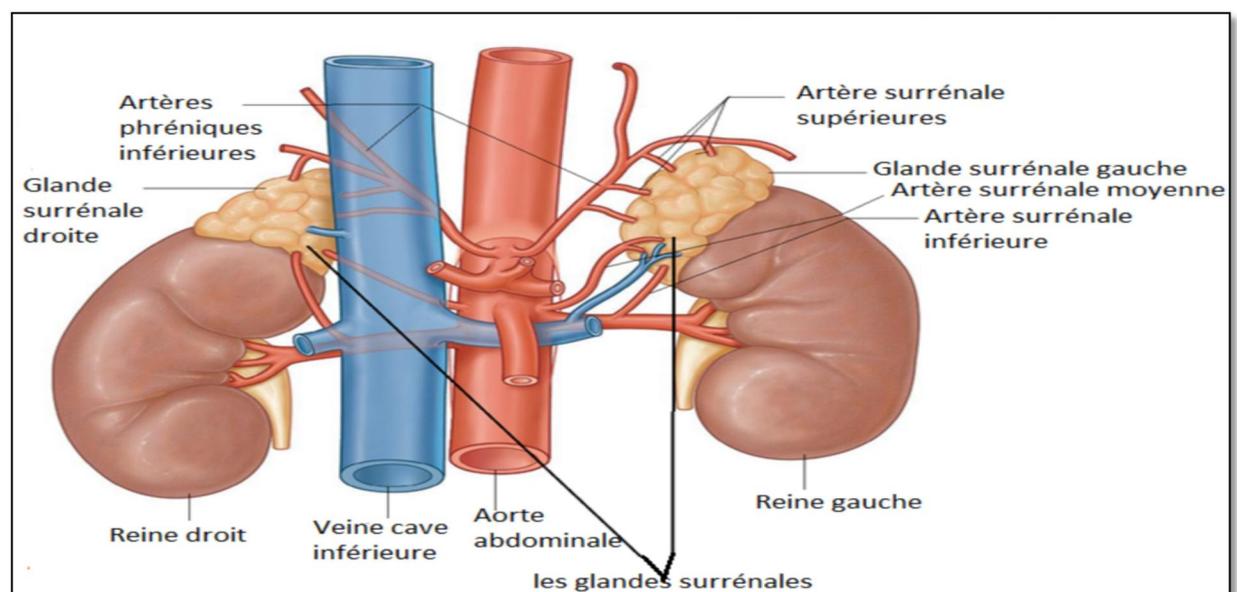


Figure 6: Vascularisation artérielle des glandes surrénales (Drake *et al*, 2010).

4. Fonction

L'hypothalamus contrôle la sécrétion de corticolibérine (CRH), qui a pour fonction de stimuler la production d'hormone corticotrope (ACTH) par l'hypophyse, il contrôle donc le travail de l'hypophyse en envoyant des messages qui stimulent ou inhibent l'activité de la glande pituitaire. L'hypothalamus sécrète deux types d'hormones, qui diffèrent selon les régions ; les hormones qui traversent l'hypophyse

postérieure sont l'ADH et l'ocytocine, mais aussi les libérines ou les statines selon qu'elles stimulent ou freinent la libération d'hormones hypophysaires (Nguyen, 1999 ; Mader, 2010 ; Schulte et al ;2016).

L'hypophyse appartient au système endocrinien dont les rôles diffèrent selon ses différentes parties et les hormones sécrétées par chacune (Adénohypophyse et Neurohypophyse). L'hypophyse est le point central par lequel toutes les glandes périphériques, telles que la thyroïde et le cortex surrénalien, qui affectent à la fois les corticostéroïdes et les androgènes, ainsi que les gonades qui produisent les stéroïdes sexuels mâles et femelles.

La glande surrénale joue un rôle important dans l'axe HPA. Ce rôle varie selon la partie et l'hormone que chaque partie produit (cortex et médulla). A partir des facteurs stimulants surtout l'ACTH, le cortex produit des groupes d'hormones stéroïdes (minéralcorticoïdes, glucocorticoïdes et gonadocorticoïdes) à partir du cholestérol dans le sang (fig7, b). La médulla produit des hormones comme catécholaménes (EL JAAFARI ,2021 ; Lacour et paul,2015).

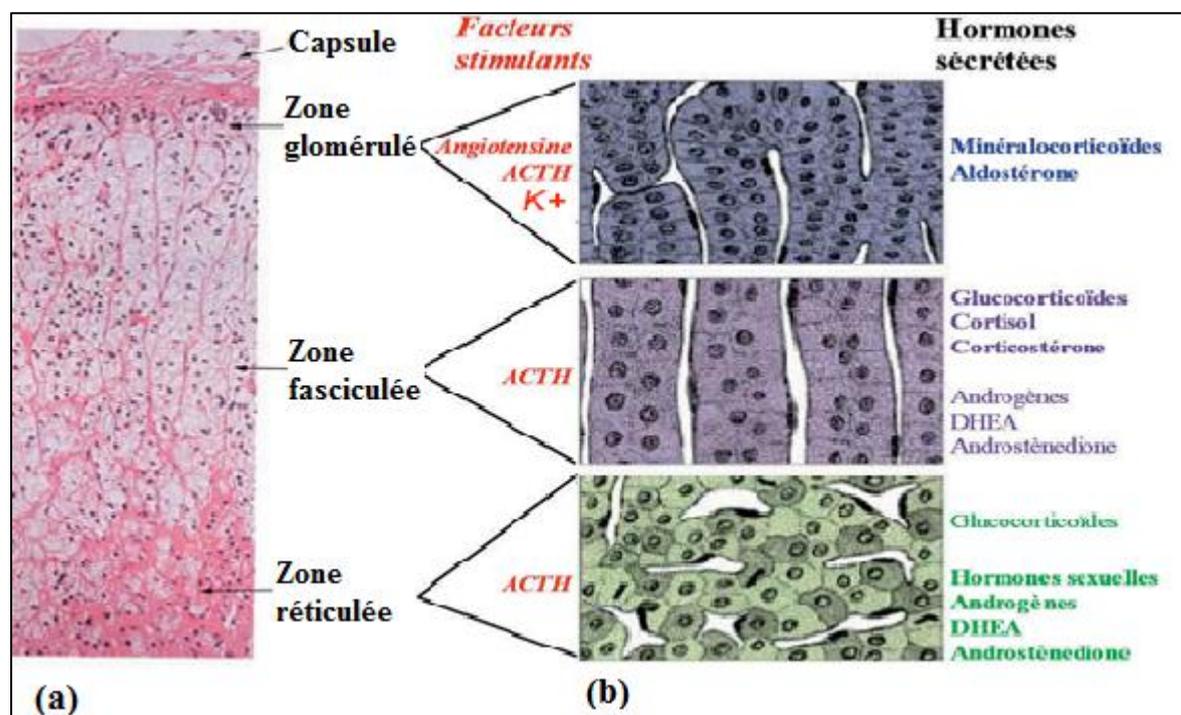


Figure 7: Organisation structurelle : a : du cortex surrénalien, b : hormones sécrétées (Fulla et al ;2009).

le cortisol est l'hormone la plus active, il se produit en réponse à des stimuli biologiques externes (stress aigu) ou par un dysfonctionnement de l'axe HPA, entraînant de nombreuses maladies, tels que le syndrome de Cushing, dont le cortisol est produit en quantité excessive. l'activation HPA conduit à la libération de de CRH par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Cette hormone se lie aux récepteurs de glucocorticoïdes au niveau de l'hypophyse en permettant la libération de l'adrénocorticotrope (ACTH). La fixation de ACTH sur son récepteur au niveau des glandes surrénales conduit à la libération du le cortisol dont le rôle essentiel est l'adaptation au stress et rétablit l'homéostasie en modifiant les dynamiques internes (Edwards et *al*, 1988) (fig.8).

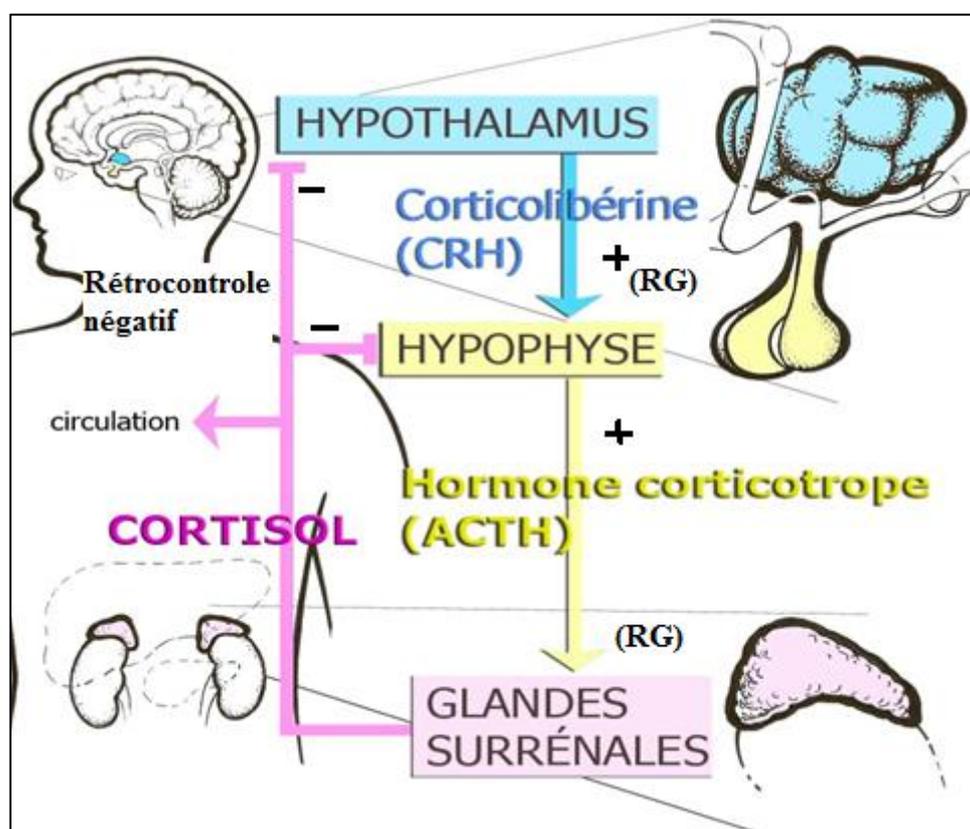


Figure 8: Sécrétion du cortisol par l'axe hypothalamus-hypophysaire (Megan et *al* ; 2009).

Chapitre 2

Syndrome de cushing

I. Syndrome de cushing

1.Définition

Le syndrome de Cushing est un trouble endocrinien lié à une exposition de l'organisme à des niveaux trop élevés de cortisol, une hormone sécrétée par les glandes surrénales. Son trait le plus caractéristique est l'obésité du haut du corps et du visage de la personne atteinte. Dans la très grande majorité des cas, le syndrome de Cushing est causé par la prise de médicaments anti-inflammatoires. Mais il peut aussi, avoir une cause d'origine endogène, telle que la maladie de Cushing (Lacour et Paul belon, 2015).

2. Etiologie

2.1. Facteurs exogènes

Le syndrome de Cushing est causé par une exposition excessive des tissus du corps aux hormones stéroïdes, notamment au cortisol. Le syndrome de Cushing résulte le plus souvent de la prise de corticoïdes de synthèse pour leurs effets anti-inflammatoires dans les traitements de l'asthme et de maladies inflammatoires, par voie orale, en spray ou en pommade (Fabian, 2011).

2.2. Facteurs endogènes

L'origine du syndrome de Cushing peut être endogène, il est causé par la sécrétion excessive de cortisol par une ou par les deux glandes surrénales (situées au sommet des reins). Cela se produit lorsqu'une tumeur, bénigne ou maligne, se développe dans une glande surrénale, dans l'hypophyse, ou ailleurs dans l'organisme. Lorsque le syndrome de Cushing est causé par une tumeur bénigne dans l'hypophyse (un adénome hypophysaire), on parle alors de maladie de Cushing. La tumeur secrète de l'hormone corticotrophine ACTH en excès qui va stimuler les glandes surrénales et indirectement la sécrétion excessive de cortisol. La maladie de Cushing représente 70 % de tous les cas endogènes (Bertagna et *al* ; 2008).

3. Facteurs de risque

La plupart des cas de syndrome de Cushing ne sont pas hérités. Cependant, celui-ci peut survenir en raison d'une prédisposition génétique héritée au développement de tumeurs dans les glandes endocrines, surrénales et hypophyse.

Les femmes sont cinq fois plus exposées que les hommes au syndrome de Cushing causé par une tumeur surrénalienne ou hypophysaire. En revanche, les hommes sont trois fois plus exposés que les femmes lorsque la cause est un cancer du poumon.

4.Symptoms

Les symptoms et leur intensité sont variées, il s'agit de :

- Obésité facio-tronculaire associée à une bosse de bison et une prise de poids corporel totale (fig. 9, a et b), qui sont dus à une hyperlipidémie à cause d'un manque de la lipoprotéine de haute densité (HDL), et de faible densité (LDL) dont le rôle est de réduire l'excès de cholestérol et le transporter vers le foie pour s'en débarrasser dans la bile.
- Érythrose faciale qui est due à l'amincissement de l'épiderme et du tissu conjonctif sous-jacent.
- Acanthosis nigricans associé à un épaissement et une pigmentation de la peau qui se développe généralement au niveau des plis des patients.



Figure 9: : Symptômes du syndrome de Cushing, a : adiposité faciale et érythrodermie ; b : bosse de bison (Al-Jaafari, 2021).

-Vergetures pourpres qui se caractérisent par une peau fine, fragile et translucidité, ce qui rend les structures vasculaires sous-jacentes plus visibles, pouvant se déchirer pour des traumatismes minimes (fig.10).



Figure 10: Symptômes du syndrome de Cushing qui **montrent** les vergetures pourpres (El jaafari,2021).

Ecchymoses d'hématomes au niveau des mains, des avant-bras et des jambes qui résultent de la fragilité cutané-capillaire (fig.11).



Figure 11: Ecchymoses et hématome chez un patient atteint du syndrome de Cushing.

- Troubles du sommeil, dépression, et des troubles anxieux et infections cutanées (fig12) qui sont dus à l'excès de cortisol en entraînant des troubles

mentaux et de la dépression, ce qui conduit notamment à affaibli le système immunitaire.



Figure 12: Infections cutanées associée à un Acanthosis nigricans chez un patient atteint du syndrome de Cushing (El Jaafari ,2021).

-Troubles de la fonction gonadique (fig.13) qui est proportionnel à l'intensité de l'hypercorticisme qui est responsable d'un hypogonadisme chez l'homme associé à un effondrement de la sécrétion de la testostérone non compensée par l'augmentation des œstrogènes surrénaliens, d'où la baisse de la libido, une impuissance et gynécomastie et dysfonction érectile voire atrophie testiculaire sévère.



Figure 13: Troubles de la fonction gonadique chez un patient atteint du syndrome de Cushing (El jaafari,2021).

- Douleur osseuse à cause de la fragilité et la baisse de la masse osseuse.

5. Complication

5.1. Hypertension artérielle

Hypertension artérielle qui résulte de l'interaction entre plusieurs mécanismes physiologiques régulant la volémie, la résistance vasculaire périphérique et le débit cardiaque, qui seront tous augmentés dans cet état. En outre le syndrome de Cushing est caractérisé par une résistance à l'insuline ce qui conduit à une hyperinsulinémie (Capricchione et *al* ;2004 ; Judith et *al* ;2000 ; Rebellato et *al* ;2014).

5.2. Troubles de la fonction gonadique

L'hypercorticisme peut induire un hypogonadisme où le degré de l'atteinte gonadique fonctionnelle est proportionnel à l'intensité de l'hypercorticisme. L'hypercorticisme est responsable d'une suppression de la fonction gonadotrope et d'infertilité chez la femme. Cependant, une dysfonction érectile et d'une atrophie testiculaire sont observé chez l'homme à cause de l'effondrement de la sécrétion de la testostérone (Louis et *al* ;2013).

5.3. Augmentation du risque infectieux

Le risque de survenue des infections notamment les infections urinaires, bronchopulmonaires et mycoses cutanées (fig,14) à long terme dans les états d'hypercorticisme est accru, en raison de l'inhibition de la fonction immunitaire et le rôle anti inflammatoire du cortisol à des taux élevés supra physiologiques (Xavier Bertagna et *al* ;2009).

5.4. Accidents thromboemboliques

L'hypercorticismes augmente le risque d'accidents thromboemboliques artériels et veineux par une hypercoagulabilité et une inhibition du système fibrinolytique qui synthétise de nombreux facteurs de coagulation tels que le facteur Von Willebrand et le facteur VIII, qui sont responsable d'un état pro-thrombotique (Guignat et Bertherat., 2014 ; Alaika ,2015).

5.5. Troubles psychiques

L'hypercorticisme peut révéler un trouble psychiatrique, des troubles du sommeil, dépression, et des troubles anxieux, psychose hallucinatoire et même des tendances suicidaires. Cependant en cas de régression de l'hypercorticisme, ces signes psychologiques disparaissent complètement (Alaika ,2015).

5.6. La mélanodermie

Une hyperpigmentation cutanée, due à un excès en mélanine, est observée lors d'un syndrome de Cushing (Tabarin, 1999).

5.7. L'hirsutisme

L'hirsutisme est le plus souvent limité à la face ou associé à une hypertrichose, plus fréquente chez les femmes avec carcinome surrénalien (production excessive de précurseurs des androgènes) (Shibli-Rahhal et *al* ; 2006 ; Orth, 1995).

5.8. Hyperglycémie

Le syndrome de Cushing se caractérise par une résistance à l'insuline (effet stimulant des glucocorticoïdes) et une hyperinsulinémie où le cortisol active la gluconéogenèse et la glycogénolyse hépatiques (Alaika ,2015).

5.9. Hyperlipidémie

L'excès de cortisol entraîne une hyperlipidémie (hypercholestérolémie), à cause d'un déficit en HDL dans le sang (Alaika, 2015).

5.10. Hypokaliémie

Le cortisol peut se lier et activer le récepteur rénal des minéralocorticoïdes, entraînant un syndrome d'excès des minéralocorticoïdes avec hypokaliémie par fuite rénale (Faure et *al* ;2008).

6.Physiopathologie

De manière globale, on distingue deux grandes catégories de syndrome de Cushing qui sont :

- Le syndrome de Cushing ACTH- dépendant où les surrénales sont stimulées par une sécrétion excessive et inappropriée d'ACTH d'origine eutopique du fait d'un adénome hypophysaire (maladie de Cushing), ou d'origine ectopique du fait d'une tumeur non hypophysaire responsable d'un syndrome de Cushing paranéoplasique.

- Le syndrome de Cushing ACTH-indépendant où l'anomalie est primitivement surrénalienne et l'hypercorticisme, supprime la sécrétion de CRH et d'ACTH (Slaoui et Marouane, 2003).

Dans le syndrome de Cushing, les excès des hormones corticotropes sont responsables de l'apparition d'une mélanodermie qui est due en partie à un accroissement de la sécrétion de l'hormone mélanotrope (MSH) et en partie, à l'action mélanodermisante propre de l'ACTH (Tabarin *et al* ; 2006). En outre le cortisol est sécrétée par la couche fasciculée de la corticale surrénalienne. Sa sécrétion est sous l'influence de l'ACTH qui assure en plus de la stimulation de la sécrétion des hormones corticosurrénales, le maintien de la trophicité des surrénales. L'augmentation ou la diminution des niveaux de cortisol plasmatique entraine respectivement une diminution ou une augmentation de la CRH hypothalamique et l'ACTH hypophysaire par un rétrocontrôle négatif. Au cours du syndrome de Cushing ; il y a un excès de cortisol dans toutes les étiologies, son retentissement est visible sur les divers métabolismes :

- Métabolisme des protides où l'excès de cortisol favorise le catabolisme protidique, entraînant ainsi une mobilisation des acides aminés ce qui traduit cliniquement par l'apparition de vergetures, l'amincissement de la peau, l'ostéoporose et l'amyotrophie.

- Métabolisme des hydrates de carbone ce qui traduit par une hyperglycémie. Ce phénomène est dû à l'hyperinsulinisme induit par la sécrétion inappropriée de cortisol. En effet, l'hyperglycémie et la résistance périphérique à l'insuline entraînent une hypersécrétion de celle-ci et donc une lipogenèse importante.

- Métabolisme des lipides, tels qu'il existe souvent une hyperlipidémie globale et une hypercholestérolémie. Cliniquement, l'excès de cortisol s'accompagne d'une redistribution du tissu adipeux au profil de la face, du tronc et de l'abdomen, réalisant la classique obésité facio-tronculaire.

- Action immunologique et anti-inflammatoire où les corticoïdes diminuent la vasodilatation et la perméabilité capillaire en bloquant la synthèse intracellulaire de l'histamine. Ce qui expose les patients aux infections, surtout mycotiques.
- L'hypercortisolisme favorise ainsi la rétention du sodium et l'élimination du potassium ; c'est l'hypokaliémie qui est un signe de sévérité du syndrome de Cushing par l'alcalose qu'elle entraîne.
- L'hypercortisolisme est responsable des altérations des parois vasculaires, du muscle cardiaque, de la rétention hydro-sodée et il est à l'origine de l'augmentation de la production d'angiotensinogène. Cliniquement, cela se traduit par une hypertension artérielle et dans les formes évoluées, par une insuffisance cardiaque (Slaoui et Marouane, 2003 ; Mosnier-Pudar *et al* ;1994 ; Wajchenberg *et al* ;1994).

L'excès d'hormones minéralocorticoïdes (aldostérone) ou de précurseurs (désoxycorticostérone) expliquent l'hypokaliémie et l'alcalose métabolique qui doivent toujours faire suspecter une cause maligne du syndrome de Cushing (Mongiart-Artus *et al* ; 2004 ; Reimondo, 2007). Cependant L'excès d'androgènes surrénaliens sont responsables de l'apparition d'un virilisme d'intensité moyenne et d'acné (Slaoui et Marouane, 2003 ; Mongiart-Artus *et al* ;2004 ; Reimondo, 2007).

7. Diagnostic

Le diagnostic se fait en deux étapes : le diagnostic « positif » d'abord, qui doit établir la réalité de l'hypercortisolisme chronique ; puis le diagnostic « étiologique », qui établit la cause du syndrome de Cushing (Faure *et al* ; 2008).

7.1 Diagnostic positif

Utilise trois types de tests qui permettent, chacun, de mettre en évidence l'hypercortisolisme :

7.1.1. Mesure du cortisol dans un recueil urinaire (cortisolurie des 24 h)

Il s'agit d'un examen non invasif par opposition au prélèvement veineux plus efficace pour le diagnostic biologique de l'hypercorticisme, et qui se mesure dans les urines sur une période de 24 heures (Tabarin *et al* ; 2006) pendant plusieurs jours

consécutifs car la sécrétion peut fluctuer d'un jour à l'autre. Le patient doit recueillir donc l'urine collecté pendant 24 heures (Tabarin ,2000) .

7.1.2. Mesure du cortisol sanguin ou salivaire prélevé à minuit

Le test de cortisol salivaire est l'un des meilleurs tests de détection du SC, car il permet une détection fiable du fonctionnement de la glande surrénale (Alaika, 2015). Sa simplicité, son caractère non invasif et la facilité de répétabilité de l'échantillonnage ont suscité un intérêt accru pour ce test par rapport aux autres tests de dépistage du SC (Raff et *al* ; 2015).

7.1.3. Mesure du cortisol sanguin par le test de freinage rapide

La mesure du cortisol sanguin doit se faire le matin à 08 h, après la prise orale de 1 mg de dexaméthasone. Ce test de freinage, est un test plus simple et rapide, il permet de doser le cortisol dans le plasma ou la salive (Orth et Kovacs,1998, Yvonne et *al* ; 2009).

7.1.4. Mesure du cortisol sanguin par le test de freinage faible

Aussi appelé test de "Freinage standard de Liddle ". Ce test est indispensable pour être certain du diagnostic. Il est plus spécifique que le test de freinage rapide, mais il est moins utilisé aujourd'hui. Il consiste à donner 0,5 mg de dexaméthasone toutes les 6 heures (soit 2 mg/jour) pendant 2 jours consécutifs avec mesure de cortisolémie ou de cortisol salivaire 6 heures après la dernière prise de dexaméthasone (Yvonne et *al* ; 2009).

7.2. Diagnostic étiologique

Le diagnostic « étiologique » repose sur :

- La mesure de l'ACTH dans le sang, dont la valeur sera normale ou élevée dans la Maladie de Cushing ou la sécrétion ectopique d'ACTH ; effondrée en cas de tumeur de la surrénale (Wagner-Bartak et *al* ; 2017 ; Isidori et *al* ;2006 ; Castro et Moreira, 2007 ; RecueroDíaz et *al* ;2013).
- L'imagerie, pour mettre en évidence l'adénome hypophysaire de la maladie de Cushing (IRM hypophysaire) ; scanner thoracique pour une tumeur

responsable d'une sécrétion ectopique d'ACTH ; scanner abdominal pour retrouver et caractériser une tumeur surrénalienne (Bertagna et *al* ;2008).

7.3. Autres diagnostic non spécifique

7.3.1. La formule leucocytaire

Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles associée à une relative lympho- éosinopénie augmente la suspicion d'un hypercorticisme endogène (Oudet, et *al* ;2020).

7.3.2. Le potassium plasmatique

Le cortisol a une action minéralocorticoïde (le métabolisme hydrosodique) par fixation sur le récepteur de l'aldostérone. Cette action est empêchée par l'enzyme 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11 β HSD2) rénale qui métabolise le cortisol en cortisone inactive. Les concentrations élevées de cortisol chez les patients atteints du syndrome de Cushing ectopique saturent l'enzyme protectrice du rein 11 β HSD2, ce qui entraîne une hypokaliémie (Newell-Price ,2005, Orth et Kovacks,1998).

7.3.3. La calciurie

Dans le cas du l'hypercortisolisme, une hypercalciurie peut également être rencontrée (El Jaafari ,2021).

7.3.4. Le bilan lipidique

L'hypercortisolisme entraîne une augmentation de la distribution des lipoprotéines qui a pour conséquence une augmentation des taux de triglycérides totaux et de cholestérol (Oudet et *al* ; 2020 ; Arnaldi et *al* ; 2003).

8.Traitement

En cas de syndrome de Cushing le traitement préconisé est :

8.1. Traitements médicamenteux

Le recours à un traitement médicamenteux a lieu lorsque la chirurgie ne peut avoir lieu (deuxième intention), n'est pas efficaces ou lors des récives, afin de contrôler

l'hypercorticisme clinique ou comme première intention . Le traitement comprend des médicaments qui agissent sur l'hypophyse ou les glandes surrénales pour bloquer la synthèse du cortisol (kétocanazole et métyrapone), réduire la sécrétion d'ACTH (octréotide et pasiréotide), ou bloquer l'action du cortisol en agissant sur son récepteur (mifépristone) (Wagner-Bartak et *al* ;2017).

8.2. Chirurgie hypophysaire

Le plus souvent la guérison peut être obtenue par l'ablation de l'adénome hypophysaire corticotrope. Cela se fait par la chirurgie transsphénoïdale qui un geste chirurgical délicat dont les complications sont très rares (Rebellato et *al* ; 2014 ; Ferriere et Tabarin, 2020 ; Beaudoin et Schillo, 2019 ; Gaillard et *al* ; 2010 ; Guiot et *al* ;1976).

8.3. La chirurgie surrénalien (surrénalectomie)

Cette chirurgie n'est utilisée que dans les cas difficiles , comme les contre-indications à la chirurgie de l'hypophyse, ou chez les patients qui ne sont pas améliorés par la chirurgie trans-sphénoïdale (cas échec), et avec un syndrome de Cushing sévère très symptomatique, non contrôlé par un éventuel traitement médical et nécessitant un contrôle rapide de l'hypercorticisme,ou chez ceux qui souhaitent éviter le risque d'hypopituitarisme associé à la radiothérapie (Tritos et *al* ;2011,Tauveron et *al* ;2019).Cette chirurgie se fait par double lombotomie, ou trans/réto-péritonéale par laparoscopie ou coelioscopie.

8.4. Radiothérapie

En fonction de la visibilité, de la taille et de la localisation de la tumeur résiduelle, le médecin peut proposer une ré-intervention par radiothérapie conventionnelle qui consiste en une série d'irradiations externes centrées sur la tumeur et fractionnées en plusieurs séances ou par une radiothérapie par gamma-knife qui est une technique d'irradiation plus focalisée et ciblées sur des lésions de taille limitée et à distance des voies optiques, en une séance unique et lèsent moins les tissus environnants tout en permettant une diminution progressive des taux d'hormones. La radiothérapie va permettre de freiner le développement de l'adénome

corticotrope et parallèlement l'hypersécrétion d'ACTH, donc de cortisol. Cependant, son effet n'est pas immédiat (Invitti et *al* ;1999 ; Mosnier et *al* ;1994).

Partie Pratique

Partie Pratique

I. Matériel et Méthodes

1. Situation de zone d'étude

La wilaya de Guelma se situe au Nord-est du pays et constitue, du point de vue géographique, un point de rencontre, voire un carrefour entre les pôles industriels du Nord (Annaba – Skikda) et les centres d'échanges au Sud (Oum-El-Bouaghi et Tébessa) (fig.14). La Wilaya de Guelma, créée en 1974, comprend 10 Dairats et 34 Communes et sur une superficie de 3.686,84 Km² abrite une population (Estimée à fin 2009) de 494079 Habitants, dont 25 % sont concentrés au niveau du Chef-Lieu de Wilaya. La densité moyenne de cette population est de 132 Hab. /Km² (1).



Figure 14: Situation géographique de la Wilaya de Guelma.

2. Matériel

2.1. Collection des données

Cette étude a été effectuée du 1^{er} à 18 février, 2022 à l'hôpital Hakim Okbi de Guelma en traitant des dossiers des malades atteints de syndrome de Cushing au niveau du service endocrinologie et en préparant des fiches techniques notant les éléments suivants : Non, prénom, âge, sexe et rapports d'analyses (biologiques et radiologiques) du patient.

2.2. Dossiers et registres médicaux

Nous avons consulté jusqu'à présent 1 dossier de patients atteints du syndrome de Cushing diagnostiqués entre janvier et mai 2020 à l'hôpital Hakim Okbi de Guelma. Il s'agit d'un homme âgé de 36 ans

3. Méthodes

- Le temps choisi pour rencontrer le patient était la matinée durant toute la semaine, mais l'après-midi est réservée aux dossiers archivés.
- Le temps de l'interrogatoire variait de 10 à 20 minutes, en fonction de la facilité de compréhension des questions par les sujets.
- Les caractéristiques cliniques et thérapeutiques de patient ont été analysées rétrospectivement à partir de son dossier médical et sur la base d'une fiche d'exploitation préalablement établie en exploitant les suivies biologiques (dosage immunologique, hormonale et ménaralogique).
- Des appels téléphoniques ont été effectués pour le besoin d'information de suivi.
- Le recueil des données a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthique relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres au patient.

II. Résultats et discussions

1. Dosage immunologique (formule numérique sanguine) :

Un taux élevé de polynucléaire associé à une augmentation excessive des plaquettes sanguines a été observé (12,9 g/l) chez le sujet atteint du syndrome de Cushing par rapport à un sujet normal (tab1). Cette augmentation est peut-être dû à la susceptibilité accrue à l'infection d'où le recrutement des polynucléaire. Cependant, l'augmentation excessive des plaquettes sanguines est expliquée par la prise de glucocorticoïdes qui peuvent augmenter la synthèse de nombreux facteurs de coagulation, notamment le facteur Von Willebrand et le facteur VIII qui sont responsables de la coagulation.

Tableau 1: Résultats de la formule de la numérotation sanguine (FNS) chez un patient de la Wilaya de Guelma atteint du syndrome de Cushing.

Leucocytes	Valeurs normale (g/l)	Résultat du patient (g/l)
Eosinophiles	0,04 -0,8	0,15
Basophiles	0 -0,2	0,0
Polynuciaires	1,8 à 7,5	12,9
Lymphocytes	1 -4,5	2,2
Monocytes	0.05 -1.2	0,45
Plaquettes	Richesse+++	

2. Dosage de cortisol

Nous avons constaté une augmentation de taux de cortisol (23,2 mcg/dL) par rapport au sujet normal (taux normal entre 6,2 à 19,4 mcg/dL) (tab2). Après d'être assuré qu'aucune tumeur n'était retrouvée dans l'hypophyse ou les glandes surrénales, et en lien avec la situation du patient, il a été confirmé que cette augmentation était causée par l'utilisation excessive de corticostéroïdes comme la prednisone pour traiter le syndrome de Churg-Strauss. Ce patient avait un syndrome de Cushing exogène.

Tableau 2: Taux de cortisol sanguin chez un patient de la Wilaya de Guelma atteint du syndrome de Cushing.

	Valeur normal ug/dl	Résultat du patient ug/dl
Cortisol plasmatique	6,2 – 19,4	23,2

3. Dosage de calcium plasmatique (Ca⁺)

Une augmentation du taux de calcium plasmatique a été observée chez le sujet atteint par rapport au sujet normal (tab 3). Cette augmentation est expliquée par l'augmentation du cortisol qui entraîne une diminution de l'absorption du calcium dans l'intestin grêle, qui dépend directement du calcium osseux en augmentant son excrétion dans sang, ce qui conduit à une hypercalcémie.

Tableau 3: Taux de calcium plasmatique chez un patient de la Wilaya de Guelma atteint du syndrome de Cushing.

	Valeurs normal (mg/l)	Résultat du patient (mg/l)
Le calcium plasmatique (Ca ⁺)	8 à 10,5	86mg/l

4. Dosage de Potassium (K⁺)

Nous avons noté une diminution du taux de potassium (2,29 mmol/l) chez ce sujet atteint par rapport au sujet normal (tab 4). Cela est dû au rôle des corticoïdes minéraux qui jouent un rôle important dans le métabolisme de l'hydrosodium qui inhibe l'action du 11B-Hydroxystéroïde déshydrogénase (11BHSD2). Ce dernier transforme le cortisol en cortisone non fonctionnelle. En outre le cortisol a des propriétés des corticoïdes minéraux tels qu'une augmentation de la cortisone entraîne une occupation de tous les sites minéralo-corticoïdes, en perturbant le métabolisme hydrosodique, notamment la sécrétion de potassium hors de la cellule, et donc une carence en potassium (K⁺) sera observée.

Tableau 4: Taux de potassium sanguin chez un patient de la Wilaya de Guelma atteint du syndrome de Cushing.

	Valeur normal (mmol/l)	Résultat du patient (mmol/l)
Potassium (K ⁺)	3,5 à 4,5 mmol/l	2,29 mmol/l

Conclusion

Conclusion :

Le syndrome de Cushing (SC) correspond à un ensemble de signes et de symptômes causés par un excès de glucocorticoïdes

Ce travail nous a permis de montrer certaines caractéristiques du syndrome de Cushing dans notre région et plus précisément dans la wilaya de Guelma. Cette pathologie provoque l'apparition de plusieurs maladies et elle peut aussi être déclenchée par d'autres pathologies.

Il convient de noter qu'il n'existe aucun moyen de prévenir ce syndrome, mais la question se limite à connaître les symptômes, le diagnostic précoce et le traitement le plus tôt possible.

Pour qu'on puisse estimer le taux de cette maladie en Algérie, il nous paraît nécessaire de compléter cette étude par une étude sur toute la population algérienne et de prolonger la période d'étude.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

1) https://www.google.com/search?q=localisation+de+la+wilaya+de+guelma&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiGp4i59e74AhWD_4UKHdfGCSsQ_AUoAnoECAEQBA&biw=1366&bih=625&dpr=1#imgrc=qGUdm6Fwmb-MMM

Abarin A., Collet D., San Galli F et al ., 2006. Syndrome de Cushing. EMC (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition.

Arnaldi G., Angeli ., Atkinson AB et al., 2003. Diagnosis and complication of Cushing syndrome : a consensus statement. J Clin EndocrinolMetab.

Alaika Oumaima., 2015. La maladie de cushing :Quelle prise en charge ? «Résultats et Facteurs Prédicatifs». Université MohammedV-Rabat Facultie de Medecine et de Pharmacie –RABAT.

Baulard L., 1981. Anatomie physiologie microbiologie,Dunod.

Bertagna X., Bertherat J., Bouvattier C et al., 2008. Syndrome de Cushing : protocole national de diagnostic et de soins. Haute Autorite de sante.

Bertagna, X., Guignat, L., Groussin, L et al ., 2009. Cushing’s disease. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.

Bounaass N., Talbi F., 2018. La physiologie et la physiopathologie de l’axe hypothalamo-hypophysaire. Mémoire. Constantine, Université des Frères Mentouri Constantine, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.

Capricchione A., Winer N et Sowers RJ., 2004. Adrenocortical hypertension. Current Hypertension Reports .

Castro M., Moreira AC., 2007. Screening and diagnosis of Cushing’s syndrome.Arq Bras EndocrinolMetabol.

Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M., 2010. Gray’s Anatomie pour les étudiants. 2^e édition. Paris : Elsevier.

Edwards, C. R., P. M. Stewart et al., 1988. “Localisation of 11 beta-hydroxysteroid Dehydrogenase—tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor

Fabien Magne., 2011. Indentification des gènes responsables des hyperplasies surrénaliennes macronodulaires bilatérales familiales avec récepteurs aberrants . Université de Montréal , Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures en vue de l'obtention du grade de Maitre ès Sciences (M.Sc.) en Sciences Biomédicales.

Fatima Zahra EL JAAFARI., 2021. Le syndrome de Cushing : Expérience du service d'Endocrinologie du CHU Mohammed VI de Marrakech. Thèse. Marrakech, Université Cadi Ayyad ,Faculté de Médecine et de Pharmacie-Marrakech .

Faure P., Monneret D., Martinie M et al ., 2008. Défi du diagnostic du syndrome de Cushing.Immuno-Analyse&BiologieSpécialisée.

Faure P., Monneret D., Martinie M et al .,2008. Le défi du diagnostic du syndrome de CushingThe Cushing's syndrome : a diagnostic challenge. Elsevier Masson SAS.

Ferriere, A., &Tabarin, A., 2020. Cushing's syndrome: Treatment and new therapeutic approaches. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.

Fulla Y., Guignat L., Dugue MA et al ., 2009. Exploration biologique de la fonction corticotrope. Revue Francophone des Laboratoires .

Gaillard S., Aniba K., Gaillard S et al ., 2010. Aspects neurochirurgicaux des adénomes hypophysaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-nutrition.

Guiot G, Derome P. Guiot G et al ., 1976. Surgical problems of pituitary adenomas in advanced and technical standars.Neurosurgery.

Guignat L., et Bertherat J., 2014. Syndrome de Cushing : quand y penser ? Comment l'affirmer ?La Presse Médicale.

Invitti C., Giraldi FP., Martin M et al ., 1999. Diagnosis and management of Cushing's syndrome : results of an Italian multicentrestudy. J Clin Endocrinol Metab .

Isidori AM., Kaltsas GA., Grossman AB., 2006. Ectopic ACTH syndrome. Front HormRes .

Judith A., Whitworth JA., Mangos G et al ., 2000. Cushing, cortisol and cardiovascular disease. *Hypertension* .

- Kierszenbaum A L., 2006.** Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique. Première édition de Boeck. .
- Lacour ernardB ,. Paul belon Jean., 2015.** Pysiologie.Elsevier Masson..
- Louiset E., Duparc C., Young J et al .,2013.**Intraadrenalcorticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. New Engl J Med .
- Mader S., 2010.** Biologiehumaine. De Boeck Supérieur .
- Megan R., Gunnar Ph.D., Adriana Herrera Me et al., 2009.** University of Minnesota, États-Unis .
- Mongiat-Artus P., Miquel C., Meria P et al ., 2004.** Tumeurs sécrétantes de la corticosurrénale. Annales d'urologie .
- Mosnier-Pudar H., Guillaume., Billard., 1994.** Syndrome de Cushing.EMC, Endocrinologie-Nutrition.
- Nguyen S.H., 1999.** Manuel d'anatomie et de physiologie. Deuxième édition les fondamentaux.
- Orth D. N., 1995.** Cushing's Syndrome. *New England Journal of Medicine*.
- Orth D., Kovacks W., 1998.** The adrenal cortex. In Williams text book of endocrinology. Wilson J, editor.WB Saunders, Philadelphia.
- Oudet B., Rigabert J., Young J.,M.-L et al ., 2020.** Physiologie et exploration des sécrétions de cortisol et d'androgènes par la surrénale. EMC endocrinomogie-nutrition .
- Poirier J., Et al., 1999.** Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson.
- Pritchard T C., Kevin D., 2002.** Alloway. Neurosciences médicales : Les bases Neuroanatomiques et neurophysiologiques, De Boeck Supérieur.
- Raff H., Auchus RJ., Findling JW et al ., 2015.** Urine free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome: is it worth doing and, if so, how? J Clin Endocrinol Metab .
- Rebellato A., Grillo A., Dassie F et al., 2014.** Ambulatory blood pressure Monitoring-derived short-term blood pressure variability is increased in Cushing's syndrome. Endocrine.
- RecueroDíaz JL., Embún Flor R., MenalMuñoz P et al ., 2013.** Thymic carcinoid associated with multiple endocrine neoplasia syndrome type I. Arch Bronconeumol.
- Reimondo G et al., 2007.** Laboratory differentiation of Cushing's syndrome.

Slaoui B., Marouane F., 2003. Syndrome de Cushing: clinique, paraclinique et attitude thérapeutique (A propos de 21 cas) Thèse pour l'obtention du Doctorat en Médecine. Rabat.

Schulte E., Schumacher U., Schünke M., 2016. Atlas d'anatomie Prométhée: Tête, cou et neuroanatomie. Volume 2, De Boeck Supérieur..

Sherwood L., 2015. Physiologie humaine. De Boeck Supérieur .

Shibli-Rahhal A., Van Beek M., &Schlechte J.A., 2006. Cushing's syndrome. Clinics in Dermatology.

TABARIN A., 1999. Diagnostic du syndrome de Cushing/Médecine Thérapeutique Endocrinologie et Reproduction.

Tabarin A., 2000. Pièges diagnostiques de la maladie de Cushing. Annales d'Endocrinologie.

Tabarin A., Collet D., San Galli F et al ., 2006. Syndrome de Cushing. EMC (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition.

Tauveron I., Batisse-Lignier M., Martinez A et al., 2019. Les syndromes de Cushing endogènes. Actualités Pharmaceutiques.

Tritos N., Biller BMK., Swearingen B., 2011. Management of Cushing disease. Nat Rev Endocrinol.

Tsigos C., Chrousos G. P., 2002. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress.

Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P., 2009. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. Nat Rev Neurosci .

Wagner-Bartak N. A., Baiomy A., Habra M. A et al ., 2017. Cushing Syndrome : Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. American Journal of Roentgenology.

Wajchenberg BL., Mendonca BB., Liberman B et al., 1994. Ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. Endocrinol .

Xavier Bertagna., MD PhD., Laurence Guignat MD et al ., 2009. Cushing's disease .

Yvonne Fullaa., Laurence Guignatb., Marie-Annick Duguéa et al ., 2009.
Exploration biologique de la fonction corticotrope//REVUE FRANCOPHONE DES
LABORATOIRES - NOVEMBRE .

Yvonne Fullaa., Laurence Guignatb., Marie-Annick Duguéa et al ., 2009.
Exploration biologique de la fonction corticotrope .