

Pathologie de l'hypersécrétion de la corticotrophine

PAR KALMAN KOVACS, M.D. ET FATEME SALEHI

L'hypersécrétion de corticotrophine (ACTH) peut entraîner des symptômes cliniques et des modifications marquées des paramètres de laboratoire qui, s'ils ne sont pas correctement traités, peuvent causer des lésions organiques irréversibles et la mort du patient. Ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* présente un aperçu des causes et de la pathologie de l'hypersécrétion d'ACTH, qui est généralement associée à la maladie de Cushing. L'anomalie morphologique la plus fréquente associée à ce trouble est un micro-adénome basophile de l'hypophyse, accompagné de hyalinisation de Crooke dans le cytoplasme des cellules corticotropes non tumorales. Les cellules tumorales montrent une positivité cytoplasmique après coloration au PAS et sont immunoréactives à l'ACTH et aux peptides dérivés de la proopiomelanocortin (POMC). D'autres variantes tumorales incluent les macroadénomes chromophobes et les adénomes à cellules de Crooke. Les carcinomes corticotropes sont rares et généralement diagnostiqués uniquement lorsque des métastases cérébro-rachidiennes et/ou systémiques sont documentés. Les patients atteints du syndrome de Nelson présentent généralement des adénomes corticotropes se développant rapidement, invasifs et agressifs. La maladie de Cushing peut rarement être due à une hyperplasie corticotrope diffuse ou nodulaire. L'hypersécrétion d'ACTH peut également être causée par la production ectopique d'ACTH et/ou de corticolibérine (CRH) par diverses tumeurs, ainsi que par un cancer du poumon à petites cellules. D'autres tumeurs (p. ex. diverses tumeurs carcinoïdes, carcinomes médullaires de la thyroïde, phéochromocytomes ou néoplasmes des îlots pancréatiques) peuvent également causer le syndrome de la production ectopique d'ACTH/de CRH. Un adénome corticotrope « silencieux » est causé par un néoplasme hypophysaire synthétisant l'ACTH qui n'est pas associé à la sécrétion d'ACTH. Les patients ne présentent pas de signes cliniques et de laboratoire de la maladie de Cushing, bien que leurs tumeurs soient souvent des macroadénomes agressifs sujets aux hémorragies, à la nécrose et à la récurrence. Dans ce cas, l'écart entre la présence d'ACTH immunoréactive dans le cytoplasme des cellules tumorales et l'absence d'hypersécrétion d'ACTH (et l'absence d'hypercorticisme) n'a pas été résolu. Malgré les nombreuses études réalisées, la maladie de Cushing est encore une énigme et d'autres recherches sont nécessaires pour établir la cause, le pronostic et le traitement de cette maladie intrigante.

Maladie de Cushing

La sécrétion accrue d'ACTH stimule la production et la libération de corticostéroïdes par les cellules corticosurrénales, entraînant divers degrés d'hypercorticisme. Les symptômes cliniques incluent l'obésité tronculaire, l'hypertrichose, les stries abdominales, l'hypertension, la dorsalgie, l'ostéoporose, la fatigue et la faiblesse. La maladie a été décrite pour la première fois en 1932. Cushing a reconnu que les signes cliniques étaient souvent associés à un adénome hypophysaire basophile et étaient appelés le syndrome de basophilie hypophysaire. Cependant, le syndrome a été ultérieurement renommé « syndrome de Cushing », rendant hommage à l'auteur de sa découverte. Il y a une prépondérance parmi le sexe féminin, environ 75 % des cas survenant chez les femmes.

Adénomes corticotropes

La cause la plus fréquente de la maladie de Cushing est la présence d'un adénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH (figure 1). Dans la majorité des cas, les tumeurs sont petites, bien démarquées et apparentes dans la partie mucoïde centrale du lobe antérieur. Les adénomes corticotropes sont fréquemment des micro-adénomes se développant lentement qui présentent un aspect sinusoidal et montrent une forte positivité cytoplasmique après coloration à l'acide périodique Schiff (PAS). Ce sont généralement des tumeurs monohormonales qui



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE*
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
RICHARD GILBERT, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
MARIA KRAW, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
LETICIA RAO, PHD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

Figure 1 : Une microphotographie (H&E) d'un adénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH

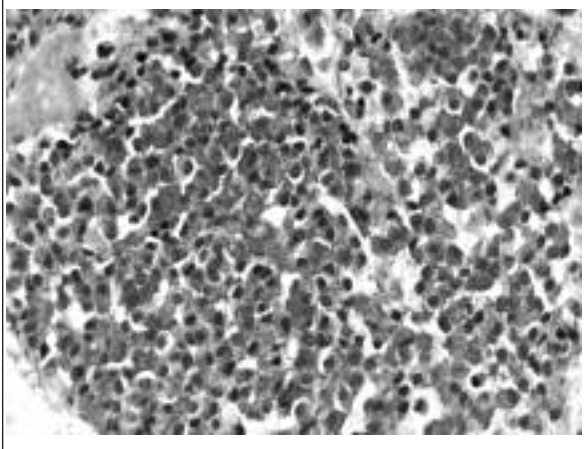
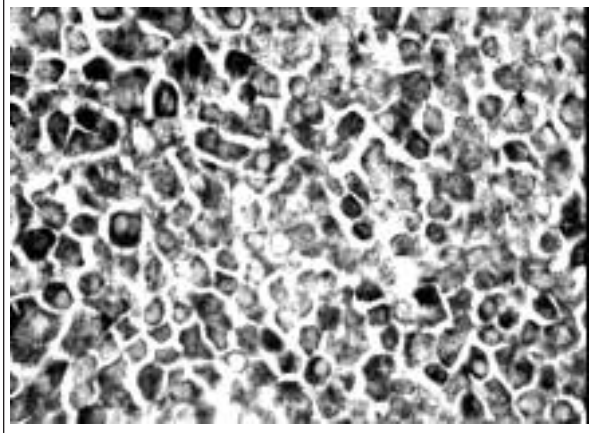


Figure 2 : Immunopositivité pour l'ACTH dans les cellules d'un adénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH



montrent une immunoréactivité uniquement à l'ACTH (figure 2) et à d'autres peptides dérivés de la POMC. Dans certains cas, les cellules tumorales produisent également d'autres hormones, telles que la sous-unité alpha, l'hormone lutéinisante (HL) ou la prolactine (PRL).

La microscopie électronique révèle des caractéristiques typiques et facilement reconnaissables (figure 3) :

- Les cellules sont bien différenciées, moyennes et angulaires, et possèdent un noyau sphérique, ovoïde ou légèrement irrégulier, un nucléole bien développé et un cytoplasme abondant.
- Le réticulum endoplasmique rugueux est composé de plusieurs citernes souvent légèrement dilatées.
- Les groupes de ribosomes libres sont souvent nombreux.
- L'appareil de Golgi est visible, composé de granules sécrétoires immatures qui varient sur le plan de la densité électronique et possèdent une membrane limitante lâche.
- Les granules sécrétoires cytoplasmiques sont nombreuses et mesurent 150 à 450 nm dans la plupart des cellules, la majorité mesurant entre 300 et 350 nm.
- La morphologie des granules sécrétoires est typique. Elles sont sphériques, en forme de cœur, de goutte ou dentelées et leur densité électronique peut varier.
- Dans certaines cellules granuleuses peu nombreuses, les granules sécrétoires s'accumulent dans la région subplasmalemmale.
- On n'observe pas d'exocytoses.

Les marqueurs ultrastructuraux spécifiques des tumeurs corticotropes humaines sont les microfilaments, qui forment généralement de petits faisceaux dans la région périnucléaire. Il est curieux d'observer qu'il n'existe généralement pas de filaments dans les adénomes hypophysaires dont on a fait l'ablation chez des patients atteints du syndrome de Nelson. Rarement, les adénomes corticotropes sont ectopiques et situés en dehors de l'hypophyse. Dans ce cas, les tumeurs peuvent être identifiées par des techniques d'imagerie. Cependant, leur diagnostic est difficile.

La pathologie hypophysaire dans le syndrome de Cushing est hétérogène et des lésions autres que des micro-adénomes basophiles peuvent être détectées par un examen morphologique. Les adénomes corticotropes présentent rarement une absence ou une légère basophilie cytoplasmique et une absence de positivité après coloration au PAS. À la microscopie électronique, ces tumeurs chromophobes sont granuleuses et peu abondantes. Ce sont souvent des macro-adénomes se développant rapidement, se propageant aux tissus avoisinants et envahissant les sinus phénoïde et caverneux.

Adénome à cellules de Crooke

Une autre variante est l'adénome à cellules de Crooke. Dans ces tumeurs, de grandes zones de cytoplasme sont occupées par une matière immunonégative pour l'ACTH et PAS-négatives qui consiste en microfilaments immunopositifs pour la kératine. Les adénomes à cellules de Crooke sont généralement agressifs. Ils se développent rapidement et envahissent les tissus avoisinants. La cause de l'accumulation de microfilaments dans les cellules tumorales n'a pas été élucidée. Il est possible que des récepteurs glucocorticoïdes anormaux soient impliqués dans leur pathogenèse, mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

La microscopie électronique révèle que la matière hyaline dans les cellules de Crooke consiste en des faisceaux de microfilaments non liés à la membrane ne montrant pas de périodicité. Les filaments d'une largeur de 70 à 100 Å appartiennent à une catégorie de filaments intermédiaires et peuvent être très visibles dans certaines tumeurs corticotropes, déplaçant et obscurcissant les organelles cytoplasmiques. Les modifications hyalines de Cooke surviennent principalement dans les cellules corticotropes. Celles-ci sont dues à l'hypersécrétion de glucocorticoïdes et sont observées dans les cellules corticotropes adénohypophysaires non tumorales dans les cas de maladie de Cushing et de syndrome de sécrétion ectopique d'ACTH et/ou de CRH. On les observe également dans les glandes hypophysaires des patients présentant des néoplasmes

Figure 3 : Une image microscopique électronique de cellules d'un adénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH

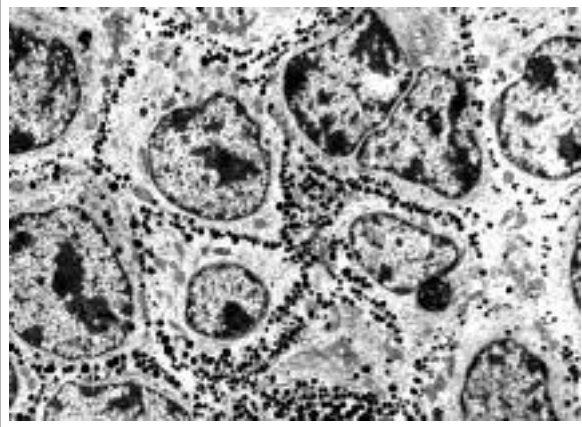
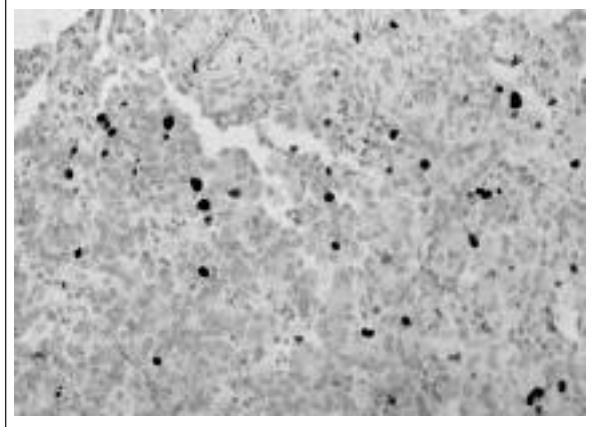


Figure 4 : Immunoposivité après marquage au MIB-1 dans un adénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH



corticosurrénaux sécrétant des glucocorticoïdes ou de ceux traités par des doses pharmacologiques de cortisol ou de ses dérivés. L'accumulation de microfilaments immunopositifs pour la kératine est considérée comme la manifestation morphologique de la suppression fonctionnelle. On notera que la présence de l'ARNm de la pro-opiomélanocortine (POMC) peut être démontrée dans les cellules de Crooke, ce qui concorde avec l'interprétation que l'expression du gène de la POMC n'est pas inhibée.

Pronostic

Lorsque la chirurgie est contre-indiquée ou a été un échec et que la radiothérapie ne permet pas d'améliorer les symptômes d'hypercorticisme, la surrénalectomie bilatérale est indiquée et réalisée. L'ablation des deux glandes surrénales élimine les signes cliniques et les altérations des paramètres de laboratoire associés à la maladie de Cushing. Chez ces patients, toute tumeur hypophysaire résiduelle continue de se développer et de sécréter un taux excessif d'ACTH, causant une hyperpigmentation. Cette affection est appelée le syndrome de Nelson. Dans de rares cas, après une surrénalectomie bilatérale, une hyperplasie préexistante se transforme en un adénome. Cependant, plus fréquemment, l'adénome modifie son phénotype, se développe plus rapidement et se propage aux tissus avoisinants. La morphologie de ces tumeurs révèle les caractéristiques typiques des adénomes corticotropes et des signes de pléomorphisme cellulaire et nucléaire, une activité mitotique accrue, une invasion et un pourcentage élevé de cellules nucléaires en phase S exprimant le Ki-67 (figure 4).

Très rarement, des carcinomes corticotropes peuvent également se développer. Ces tumeurs produisent un taux excessif d'ACTH et peuvent causer la maladie de Cushing. Ce sont des néoplasmes invasifs, agressifs, se développant rapidement, présentant un pléomorphisme cellulaire, une activité mitotique élevée et un pourcentage élevé de cellules nucléaires en phase S exprimant le Ki-67. Selon les revues actuelles, le carcinome hypophysaire ne peut être détecté que si des métastases cérébro-rachidiennes et/ou systémiques peuvent être documentés.

Dans de rares cas, l'hyperplasie corticotrope peut causer la maladie de Cushing. Dans ces glandes hypophy-

saires, on ne peut pas démontrer de tumeur, même après des études histologiques précises. Les cellules corticotropes sont en nombre accru et l'hyperplasie peut être diffuse ou nodulaire. On peut observer une accumulation de cellules corticotropes chez les patients souffrant de la maladie d'Addison non traitée ou présentant des tumeurs extrahypophysaires produisant de la CRH. Dans certains cas, l'hyperplasie des cellules corticotropes peut être idiopathique et non associée à la sécrétion d'ACTH et par conséquent, on ne peut pas expliquer sa pathogenèse.

La maladie de Cushing peut résulter de la sécrétion ectopique de l'ACTH et/ou de la CRH par diverses tumeurs. Fréquemment, les cancers du poumon à petites cellules sécrètent un taux excessif d'ACTH. Cependant, d'autres tumeurs (p. ex. divers tumeurs carcinoïdes, carcinomes médullaires de la thyroïde, phéochromocytomes ou néoplasmes pancréatiques d'origine endocrinienne) peuvent être la cause du syndrome de sécrétion ectopique d'ACTH/de CRH. Il faut noter également que la maladie de Cushing (syndrome de Cushing) peut être due à l'hypersecretion d'hormones glucocorticoïdes par des néoplasmes corticosurrénaux. L'administration prolongée d'hormones glucocorticoïdes peut simuler la maladie de Cushing (maladie de Cushing iatrogène).

Un type intrigant de néoplasme hypophysaire produisant de l'ACTH est l'adénome corticotrope « silencieux ». Ces tumeurs sont immunoréactives à l'ACTH et à d'autres peptides dérivés de la POMC. Cependant, elles ne sont pas associées à la libération accrue d'ACTH. Ces patients ne présentent pas de signes cliniques et de laboratoire de la maladie de Cushing et leurs tumeurs sont souvent des macro-adénomes qui se développent rapidement, invasifs, agressifs et sujets aux hémorragies, à la nécrose et à la récurrence. Des symptômes locaux (p. ex. troubles visuels, pression intracrânienne accrue, céphalée et conséquences d'une lésion du nerf crânien) peuvent être présents. L'écart entre la présence d'ACTH immunoréactive dans le cytoplasme des cellules tumorales et l'absence d'hypersecretion d'ACTH (et l'absence d'hypercorticisme en résultant) n'a pas été élucidé.

Des problèmes diagnostiques difficiles surgissent si l'on n'identifie pas d'adénome dans les fragments de glande

hypophysaire prélevés chirurgicalement chez des patients présentant des manifestations cliniques, endocriniennes et de laboratoire typiques de la maladie de Cushing. Dans certains de ces cas, la chirurgie s'est soldée par un échec et l'adénome n'a pas été enlevé. Dans d'autres, l'adénome a été enlevé, mais a été perdu pendant la chirurgie ou le traitement tissulaire, ou il n'était pas présent sur les lames histologiques qui ont été examinées. Si la tumeur n'est pas détectée, d'autres entités (p. ex. syndrome de sécrétion ectopique d'ACTH, tumeur extracrânienne sécrétant de la CRH, pseudosyndrome de Cushing, tumeur corticosurrénale produisant des corticostéroïdes ou exposition prolongée à des doses pharmacologiques de glucocorticoides) doivent être envisagées dans le diagnostic différentiel.

Bien que de nombreuses études aient été effectuées après que les travaux innovateurs de Cushing ont été publiés, la maladie de Cushing est encore une énigme et les facteurs responsables du développement et de la progression tumorale ne sont pas bien connus. Le diagnostic de la maladie est difficile et controversé et son traitement, dans de nombreux cas, n'est pas satisfaisant et sa pathologie est hétérogène. D'autres études sont nécessaires pour élucider ses causes, le pronostic et son traitement. Au cours des 20 dernières années, un grand nombre d'articles examinant les aspects cliniques, les modifications biochimiques, les tests diagnostiques, la pathologie, la pathogenèse et le traitement de la maladie de Cushing ont été publiés. L'abondance des ouvrages scientifiques ne permet pas d'inclure toutes ces publications dans cette revue et par conséquent, seuls quelques articles publiés par notre groupe et d'autres investigateurs sont indiqués dans la bibliographie¹⁻²⁸. Le lecteur intéressé peut trouver des références additionnelles dans les articles cités.

Facteurs moléculaires et génétiques

Il existe peu d'informations sur les mécanismes impliqués dans le développement, la croissance et la progression des tumeurs hypophysaires, en particulier les facteurs moléculaires et génétiques associés à la maladie de Cushing et à l'hypersécrétion d'ACTH. En général, les adénomes hypophysaires corticotropes démontrent une surexpression de la cycline E, une régulation négative de l'inhibiteur de la kinase dépendante de la cycline (CDKI), p27, et la perte des récepteurs de la corticotropine. Étant donné que le rapport homme-femme chez les patients atteints de la maladie de Cushing est élevé et que les patients de sexe masculin sont principalement prépubères, on a suggéré que l'œstrogène et d'autres hormones sexuelles jouent un rôle dans son étiologie.

Les cyclines, les kinases dépendantes des cyclines (CDK) et les inhibiteurs de la CDK (CDKI) régulent diverses phases du cycle cellulaire. Les cyclines et les CDK forment un complexe actif et phosphorylent les substrats qui sont à l'origine de la progression du cycle cellulaire. Les CDKI, à leur tour, contrôlent l'activité de ces complexes cyclines-CDK. En plus des taux de cycline E, l'expression aberrante des deux CDKI –

p27 et p16 – est impliquée dans la pathogenèse de la maladie de Cushing. Jordan et coll. ont noté un taux d'expression élevé de la cycline dans les cellules corticotropes de patients atteints de la maladie de Cushing²⁹. La cycline E et la CDK2 forment un complexe actif qui phosphoryle des protéines de contrôle spécifiques durant les phases du cycle cellulaire et avant l'entrée dans la phase S.

La surexpression de la cycline E est démontrée dans plusieurs néoplasmes, incluant les carcinomes hépatocellulaires, les cancers du sein et les carcinomes gastriques. Il a été démontré que la surexpression de la cycline E, de paire avec une réduction du taux de p27, est associée à un mauvais pronostic chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Un taux élevé de cycline E dans les tumeurs corticotropes peut être lié à l'expression réduite de p27 rapportée dans des adénomes et des carcinomes adénotropes. Le p27 est un suppresseur de tumeur qui interagit directement avec la cycline E en tant qu'inhibiteur de la CDK. La cycline E peut également phosphoryler le p27 et ultérieurement, l'inactiver. Bien que plusieurs chercheurs aient démontré l'expression notablement réduite de l'expression de la protéine p27 dans les tumeurs hypophysaires, de paire avec un taux d'ARNm de la p27 non modifié ou même élevé, quelques études ont rapporté des modifications significatives du taux d'expression du gène ou de la protéine p27. Par opposition, il existe des données démontrant un taux d'expression réduit de p27 dans les tumeurs corticotropes comparativement aux adénomes hypophysaires en général.

Dans une étude quantitative extensive, Lidhar et coll.³⁰ ont démontré que la formation de tumeurs dans l'hypophyse est associée à une coloration nucléaire de p27 réduite dans chacun des types de cellule hypophysaire. En particulier, ils ont montré un taux 20 fois plus élevé de p27 dans les cellules corticotropes et dans les adénomes corticotropes. Les carcinomes hypophysaires ont également démontré une réduction notable de l'expression de p27. Dahia et coll.³¹ ont suggéré que le taux de protéine p27 baisse progressivement à mesure que les néoplasmes hypophysaires non adénomateux progressent de néoplasmes hypophysaires bénins à malins. Par conséquent, un taux élevé de p27 a été observé dans les cellules subissant une prolifération. Il est intéressant de noter que les souris chez qui l'on a inactivé le gène p27 développent des tumeurs corticotropes qui proviennent du lobe hypophysaire intermédiaire. La modification des taux de p27 et de cycline E peut donc refléter une voie aberrante qui peut jouer un rôle dans la pathogenèse de la maladie de Cushing. D'autres études sont nécessaires pour mieux connaître les mécanismes associant cette voie à une hypersécrétion d'ACTH.

Comme la p27, la protéine p16 est un autre inhibiteur de la CDK impliqué dans la pathogenèse de la maladie de Cushing³². La protéine p16 est hyperméthylée dans le tissu hypophysaire et apparaît non adénomateuse à l'examen histopathologique micro-

scopique. De nombreux rapports de patients atteints du syndrome de Cushing indiquent l'absence de tissus tumoraux dans des échantillons prélevés chirurgicalement. La protéine p16, un suppresseur de tumeur, est méthylée dans les cellules hypophysaires normales et hyperplasiques associées à la maladie de Cushing. La méthylation de p16 peut refléter la présence de quelques cellules adénomateuses dans des tissus hypophysaires apparemment normaux. Ou bien, la méthylation de p16 peut survenir comme un événement précoce dans des cellules qui sont destinées à la tumorigenèse.

D'autres facteurs qui peuvent être associés à la maladie de Cushing incluent divers récepteurs présents dans les cellules corticotropes à l'origine des effets de plusieurs hormones. Un équilibre complexe entre des stimuli stimulateurs et inhibiteurs régule la sécrétion d'ACTH et la croissance des cellules corticotropes. Ces stimuli agissent sur divers récepteurs spécifiques aux cellules corticotropes, incluant le récepteur de la CRH, le récepteur de la vasopressine type 3 (V3R), le récepteur du facteur inhibiteur de la leucémie (LIF) et le récepteur des glucocorticoïdes (RG). La résistance aux glucocorticoïdes dans les tumeurs qui causent la maladie de Cushing peut être due à la perte de l'expression du récepteur de la corticotropine dans les cellules corticotropes ou à l'expression réduite de la protéine de liaison impliquée dans le système de rétroaction des glucocorticoïdes.

Le récepteur de la vasopressine stimule la sécrétion d'ACTH lorsqu'il est activé par la vasopressine et possiblement, la desmopressine. Les tumeurs sécrétant de l'ACTH démontrent une surexpression de V₃R comparativement aux glandes hypophysaires non adénomateuses. Actuellement, on ne sait pas si la surexpression est un facteur causal ou un effet de la maladie de Cushing. De même, le rôle d'un taux accru d'ARNm du récepteur de la CRH dans les tumeurs corticotropes est inconnu. Des études futures sont nécessaires pour mettre en lumière les mécanismes sous-jacents au développement et à la progression de la maladie de Cushing et d'un taux excessif d'ACTH.

Le Dr Kovacs est un médecin au sein du Département de médecine de laboratoire, St Michael's Hospital, Université de Toronto, Ontario.

Fateme Salehi est actuellement candidat à la M.Sc. à l'Université de Toronto, Toronto.

Références :

- Al-Shraim M, Al-Gahtany M, Al-Otaibi M, et al. Molecular biology of pituitary tumors. *Endocrinologist* 2004;14:359-380.
- Coire C, Horvath E, Kovacs K, Smyth HS, Ezzat S. Cushing's syndrome from an ectopic pituitary adenoma with peliosis: a histological, immunohistochemical, and ultrastructural study and review of the literature. *Endocr Pathol* 1997;8:65-74.
- Gabrilove JL, Anderson PJ, Halmi NS. Pituitary pro-opiomelanocortin-cell carcinoma occurring in conjunction with a glioblastoma in a patient with Cushing's disease and subsequent Nelson's syndrome. *Clin Endocrinol* 1986;25:117-125.
- George DH, Scheithauer BW, Kovacs K, et al. Crooke's cell adenoma of the pituitary: an aggressive variant of corticotroph adenoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1330-1336.
- Horvath E, Kovacs K, Josse R. Pituitary corticotroph cell adenoma with marked abundance of microfilaments. *Ultrastruct Pathol* 1983; 5:249-255.
- Horvath E, Kovacs K, Killinger DW, Smyth HS, Platts ME, Singer W. Silent corticotrophic adenomas of human pituitary gland. *Am J Pathol* 1980;98:617-638.
- Horvath E, Kovacs K, Scheithauer BW. Pituitary hyperplasia. *Pituitary* 1999;1:69-180.
- Kontogeorgos G, Scheithauer BW, Horvath E, et al. Double adenomas of the pituitary: a clinicopathological study of 11 tumors. *Neurosurgery* 1992;31:840-849.
- Kovacs K. The pathology of Cushing's disease. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1993; 45:179-182.
- Kovacs K, Diep CC, Horvath E, et al. Prognostic indicators in an aggressive pituitary Crooke's cell adenoma. *Can J Neurol Sci* 2005; 32:540-545.
- Kovacs K, Horvath E, Coire C, et al. Pituitary corticotroph hyperplasia preceding adenoma in a patient with Nelson's syndrome. *Clin Neuropathol* 2006;25:74-80.
- Kovacs K, Horvath E, Kerenyi NA, Sheppard RH. Light and electron microscopic features of a pituitary adenoma in Nelson's syndrome. *Am J Clin Pathol* 1976;65:337-343.
- Kovacs K, Horvath E, Stefanescu L, et al. Two cases of pituitary Crooke's cell adenoma without Cushing's disease: a histologic, immunocytochemical, electron microscopic and in situ hybridization study. *Endocr Pathol* 1999;10:65-72.
- Kovacs K, Horvath E, Vidal S. Classification of pituitary adenomas. *J Neuro-Oncol* 2001;54:121-127.
- Kovacs K, Rotondo F, Stefanescu L, et al. Glucocorticoid receptor expression in nontumorous human pituitaries and pituitary adenomas. *Endocr Pathol* 2000;11:267-275.
- Lloyd RV, Chandler WF, Kovacs K, Ryan N. Ectopic pituitary adenomas with normal anterior pituitary glands. *Am J Surg Pathol* 1986;10:546-552.
- Lloyd RV, Fields K, Jin L, Horvath E, Kovacs K. Analysis of endocrine active and clinically silent corticotrophic adenomas by in situ hybridization. *Am J Pathol* 1990;137:479-488.
- Mazarakis N, Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Borboli N, Piaditis G. Composite somatotroph-ACTH-immunoreactive pituitary adenoma with transformation of hyperplasia to adenoma. *Pituitary* 2001;4:215-221.
- Messini I, Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Smyth HS. Pituitary corticotroph adenoma containing many apoptotic cells: a histologic, immunohistochemical, ultrastructural and molecular study. *Ultrastruct Pathol* 2002;26:27-32.
- Pernicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, et al. Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer* 1997;79:804-812.
- Roncaroli F, Scheithauer BW, Young WF Jr, et al. Silent corticotroph carcinoma of the adenohypophysis: report of five cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:477-486.
- Sanno N, Teramoto A, Osamura RY, et al. Pathology of pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Amer* 2003;14:25-39.
- Scheithauer BW, Kovacs K, Randall RV. The pituitary gland in untreated Addison's disease: a histologic and immunocytologic study of 18 adenohypophyses. *Arch Pathol Lab Med* 1983;107:484-487.
- Scheithauer BW, Kurtkaya-Yapcer O, Kovacs K, T Young WF Jr., Lloyd RV. Pituitary carcinoma: a clinicopathological review. *Neurosurg* 2005;56:1066-1074.
- Schnall AM, Kovacs K, Brodkey JS, Pearson OH. Pituitary Cushing's disease without adenoma. *Acta Endocrinol* 1980; 94:297-303.
- Stefanescu L, Kovacs K, Horvath E, Lloyd RV. In situ hybridization study of pro-opiomelanocortin (POMC) gene expression in human pituitary corticotrophs and their adenomas. *Virchows Arch A Pathol Anat* 1991;419:107-113.
- Vidal S, Horvath E, Bonert V, Shahinian HK, Kovacs K. Neural transformation in a pituitary corticotroph adenoma. *Acta Neuropathol* 2002;104:435-440.
- Wynne AG, Scheithauer BW, Young WF Jr., Kovacs K, Ebersold MJ, Horvath E. Coexisting Corticotroph and Lactotroph adenomas: case report with reference to the relationship of corticotropin and prolactin excess. *Neurosurgery* 1992;30:919-923.
- Jordan S, Lidhar K, Korbonits M, Lowe DG, Grossman AB. Cyclin D and cyclin E expression in normal and adenomatous pituitary. *Eur J Endocrinol* 2000;143:R1-6.
- Lidhar K, Korbonits M, Jordan S, et al. Low expression of the cell cycle inhibitor p27Kip1 in normal corticotroph cells, corticotroph tumors, and malignant pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3823-3830.

31. Dahia PL, Grossman AB. The molecular pathogenesis of corticotroph tumors. *Endocr Rev* 1999;20:136-155.
32. Simpson DJ, McNicol AM, Murray DC, et al. Molecular pathology shows p16 methylation in nonadenomatous pituitaries from patients with Cushing's disease. *Clin Canc Res* 2004;10:1780-1788

Résumés scientifiques d'intérêt connexe

Le syndrome de Nelson – 46 ans plus tard : Expérience clinique avec 37 patients

KASPERLIK-ZALUSKA AA, BONICKI W, JESKE W, JANIK J, ZGLICZYNSKI W, CZERNICKI Z, VARSOVIE, POLOGNE

OBJECTIF : Étant donné que les tumeurs hypophysaires survenant après une surrenalectomie bilatérale pour la maladie de Cushing (syndrome de Nelson) sont fréquemment agressives, un diagnostic précoce et une prise en charge soignée sont essentiels. Pour mieux comprendre cette entité, il est nécessaire d'analyser les facteurs prédisposant à son développement et l'évolution de la maladie ainsi que les méthodes de diagnostic et les modalités de traitement.

PATIENTS ET MÉTHODES : Trente sept patients atteints du syndrome de Nelson ont été mis sous observation, 32 femmes et 5 hommes, âgés de 16 à 61 ans au moment de la détection d'une tumeur hypophysaire (actuellement, âgés de 27 à 82 ans). Les méthodes diagnostiques incluaient l'observation clinique et les examens d'imagerie (études radiographiques, densitométrie, IRM), une évaluation hormonale (en particulier les taux d'ACTH et de cortisol pendant le traitement de substitution) et des examens ophtalmologiques. La neurochirurgie était la principale méthode de traitement.

RÉSULTATS : L'analyse clinique a indiqué que le jeune âge au moment de la surrenalectomie, la grossesse, un traitement de substitution insuffisant et une évolution fulminante de la maladie de Cushing, étaient les principaux facteurs prédisposant au syndrome de Nelson. L'IRM est apparue comme la méthode la plus efficace, étant donné qu'elle a permis de détecter des tumeurs de Nelson au stade de micro-adénome chez 7 patients. Les taux plasmatiques d'ACTH variaient entre 32,6 pmol/L à un stade précoce et 2000 pmol/L lorsque le syndrome était avéré. La présence de scotomes temporaires décelés aux examens ophtalmologiques était une anomalie précoce. Les meilleurs résultats après le traitement ont été obtenus chez les patients traités avec la neurochirurgie au moyen d'une approche transphénoïdale à un stade précoce.

CONCLUSIONS : L'IRM, l'examen ophtalmologique et la détermination du taux plasmatique d'ACTH étaient les examens les plus utiles pour établir le diagnostic précoce du syndrome de Nelson. La neurochirurgie à un stade précoce a produit le meilleur résultat dans notre groupe de patients.

Zen Neurochir 2006;67:14-20.

Évaluation de l'efficacité du taux sérique de cortisol à minuit dans les méthodes diagnostiques pour le syndrome de Cushing

REIMONDO G, ALLASINO B, BOVIO S, PACCOTTI P, ANGELI A, TERZOLO M, ORGASSANO, ITALIE

OBJECTIF : On n'a pas établi clairement si la précision du taux sérique de cortisol à minuit (F24) dans le diagnostic du syndrome de Cushing (SC) peut être répliquée dans des conditions habituelles de soins cliniques. L'objectif de la présente étude était d'évaluer rétrospectivement l'efficacité de F24 pour confirmer le diagnostic dans une série consécutive de 106 patients, dont 78 avaient reçu un diagnostic définitif de SC.

PLAN ET MÉTHODES : Nous avons comparé les résultats de F24, du taux urinaire de cortisol libre (TUCL) et de l'épreuve de

freinage à la dexaméthasone à une dose de 1 mg pendant la nuit (EFD) au diagnostic clinique définitif. Une analyse de la caractéristique opérante du receveur (ROC) a été effectuée pour définir les meilleures valeurs limites, la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) des épreuves.

RÉSULTATS : La meilleure valeur limite pour le F24 était 8,3 µg/dL (Se 91,8 % ; Sp 96,4 %). La meilleure valeur limite pour le TUCL était 238 µg/24 h (Se 73,2 % ; Sp 96,3 %). L'aire sous la courbe de F24 était significativement plus élevée que le TUCL, dans la série totale ($p = 0,004$) et dans le sous-groupe de patients atteints de SC léger ($p = 0,02$). Les différences ont été analysées au moyen d'un test bilatéral de Student. Avec les seuils produits par l'analyse ROC, le TUCL n'aurait pas permis d'établir le diagnostic approprié chez un pourcentage significativement plus élevé de cas que le F24 (20,4 % vs 7,9 % ; $p = 0,01$). La différence a été analysée au moyen d'un test de chi carré avec correction de Yates.

CONCLUSIONS : Ces résultats montrent que le F24 a une efficacité excellente dans les méthodes diagnostiques pour le SC dans des conditions de stress (patients étudiés dans une salle d'hôpital à l'état éveillé). Le test apparaît être précis également pour les patients atteints d'hypercortisolisme léger.

Europ J Endocrinol 2005;153:803-809.

Réunions scientifiques à venir

18 au 21 octobre 2006

Réunion de l'International Society of Pituitary Surgeons
San Carlos de Bariloche, Argentine

Renseignements : <http://neurosurgery.emory.edu/ISPS.htm>

21 au 24 octobre 2006

Association européenne de neuroendocrinologie

Athènes, Grèce

Renseignements : www.enea2006.com

6 au 7 novembre 2006

Réunion de la Society for Endocrinology

Londres, Angleterre

Renseignements : www.endocrinology.org/SFE/conf.htm

11 au 15 avril 2007

Réunion annuelle et Congrès clinique de l'American Association of Clinical Endocrinologists

Seattle, Washington

Renseignements : www.aace.com/meetings/calendar/calendar.php

Le D^r Kovacs et Fateme Salehi déclarent qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le D^r Gérald Prud'homme, Toronto.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

sanofi-aventis

© 2006 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. SM*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.