

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de Cushing

Centre de référence des maladies rares de la surrénale

2022

Sommaire

Liste d'abréviations.....	3
Synthèse à destination du médecin traitant.....	5
Guide.....	7
1 Introduction.....	7
2 Objectifs du protocole national de diagnostic de de soins.....	7
3 Diagnostic et évaluation initiale	8
3.1 Objectifs.....	8
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	8
3.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic.....	9
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel.....	10
3.5 Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic.....	16
3.6 Recherche de contre-indications au traitement.....	18
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient.....	18
3.8 Conseil génétique.....	19
3.9 Diagnostic et prise en charge du SC pendant la grossesse et chez l'enfant	20
4 Prise en charge thérapeutique.....	23
4.1 Objectifs.....	23
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	23
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre).....	23
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas).....	27
4.5 Recours aux associations des patients.....	28
4.6 Prévention et prise en charge des complications.....	28
5 Suivi.....	32
5.1 Objectifs.....	32
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	32
5.3 Rythme et contenu des consultations.....	33
5.4 Examens complémentaires.....	33
5.5 Autres : diagnostic prénatal, transition âge pédiatrique-âge adulte, qualité de vie.....	35
Annexe 1. Liste des participants.....	36
Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients.....	37
Annexes 3. Annexe 3.1 et Annexe 3.2 Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique et Annexe 3.3 traitement pharmacologique.....	38-39-40
Annexe 4 Retentissement psychologique et social	42
Références bibliographiques.....	43-79

Liste des abréviations

ACTH	Corticotrophine ou Corticostimuline
ALD	Affection de Longue Durée
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ALAT	Alanine aminotransférase
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ASAT	Aspartate aminotransférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AAH	Allocation Adulte Handicapé
BNP	Facteur natriurétique de type B
CRH	<i>Cortisol Releasing Hormone</i> ou Corticolibérine
CLU	Cortisol libre urinaire
CBG	<i>Cortisol-Binding Globulin</i> ou Transcortine
CNAMTS	Caisse Nationale d'assurance-maladie des Travailleurs Salariés
CPAMTS	Caisse Primaire d'assurance-maladie des Travailleurs Salariés
CRP	C Reactive Protein (protéine C-réactive)
CSPI	Cathétérisme des sinus pétreux inférieurs
CCS	Cancer corticosurrénalien
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DMO	Densité minérale osseuse
DOC	11-désoxycorticostérone
DS	Densité spontanée
EAL	Exploration d'une anomalie lipidique
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
ECG	Électrocardiogramme
ED3D	Écho de gradient 3D
FDG	Fluorodéoxyglucose
FSH	Hormone folliculostimulante
Gamma GT	Gammaglutamyl transpeptidase
GH	<i>Growth hormone</i> ou Hormone de croissance
GHRH	<i>Growth hormone-releasing hormone</i> ou Somatolibérine
GnRH	<i>Gonadotropin-releasing hormone</i> ou Gonadolibérine
HAS	Haute Autorité de Santé
HMBPS	Hyperplasie Macronodulaire Bilatérale Primitive des Surrénales
hCG	<i>Human chorionic gonadotropin</i> ou hormone chorionique gonadotrope humaine
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
5 HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid ou acide 5-hydroxyindolacétique

LC-MS-MS	Chromatographie en phase liquide-Spectrométrie de masse en tandem
MAPA	Mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures
NEM	Néoplasie endocrinienne multiple
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i> ou séquençage nouvelle génération
POMC	Proopiomélanocortine
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PSC	Pseudo-Syndrome de Cushing
PPNAD	<i>Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease</i> ou Hyperplasie/Dysplasie primitive pigmentée des surrénales
PCH	Prestation Compensatoire de Handicap
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
QTc	(Interval) Q-T corrigé
SC	Syndrome de Cushing
SCF	Syndrome de Cushing fluctuant
SHBG	<i>Sex Hormone-Binding Globulin</i> ou globuline liant les hormones sexuelles ou protéine de transport des hormones sexuelles
TBS	<i>Trabecular Bone Structure</i> ou structure osseuse trabéculaire
TP	Temps de prothrombine
TCA	Temps de céphaline active
WES	<i>Whole Exome Sequencing</i> , séquençage de l'exome entier

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de Cushing (SC) regroupe l'ensemble des manifestations induites par une exposition chronique à un excès endogène de glucocorticoïdes.

Évocation du syndrome de Cushing Le SC comporte de nombreux symptômes non spécifiques comme l'obésité, l'hypertension artérielle, les troubles de la glycorégulation, les troubles de l'humeur ou le retard de croissance chez l'enfant. Le SC devra être évoqué devant des manifestations ressemblant aux effets secondaires des corticoïdes chez un patient ne prenant pas de corticoïdes. En pratique, la recherche d'un SC est conseillée devant des symptômes plus spécifiques tels que les symptômes d'hypercatabolisme : cutanés (fragilité cutanée, ecchymoses, vergetures) musculaires (amyotrophie proximale) osseux (ostéoporose) et la répartition facio-tronculaire des graisses, devant toute tumeur surrénalienne (incidentalome surrénalien) ou adénome hypophysaire ou tumeur pouvant être responsable d'un SC par sécrétion ectopique d'ACTH- et chez l'enfant devant un ralentissement de la croissance staturale, associé à une prise pondérale paradoxale.

Il faut rechercher des signes cliniques spécifiques de SC chez les patients ayant un diabète de type 2 entrant dans le cadre d'un syndrome plurimétabolique ou déséquilibré sans cause évidente, une hypertension artérielle du sujet jeune ou résistante au traitement, un tableau psychiatrique atypique ou résistant aux antidépresseurs usuels, une ostéoporose sans cause évidente. S'il existe des signes spécifiques de SC, des explorations biologiques seront réalisées. Des signes de SC doivent aussi être recherchés chez des femmes avec oligoménorrhée ou aménorrhée associée à une obésité et/ou un hirsutisme.

La précocité du diagnostic d'un SC est déterminante, l'évolution spontanée étant marquée par une surmortalité et une morbidité importante (notamment complications cardiovasculaires, infectieuses, psychiatriques, petite taille, déformations osseuses).

Recherche biologique du syndrome de Cushing Les examens conseillés en 1^{ère} intention, en ambulatoire si le patient est compliant, sont l'un et/ou l'autre des examens suivants :

-mesure de la cortisolurie des 24 heures avec créatininurie pour juger de la complétude du recueil

-un freinage minute (dexaméthasone 1mg per os à 23h-minuit et dosage de la cortisolémie à 8 heures le lendemain matin)

-détermination du cortisol salivaire vespéral (classiquement à minuit) (envoi dans un laboratoire spécialisé).

Si l'un de ces examens est anormal :

-la cortisolurie de 24 heures augmentée

- et/ou cortisolémie > 50 nmol/L (18 µg/L) après un freinage minute (dexaméthasone 1mg per os de 23h à minuit et détermination de la cortisolémie à 8 heures le lendemain matin),

- et/ou concentration de cortisol salivaire vespéral augmentée.

Alors le patient doit être adressé à un endocrinologue, au sein ou en lien avec un centre de référence/compétence des maladies rares de la surrénale.

Prise en charge spécialisée

Les objectifs sont de confirmer le diagnostic du SC, d'en rechercher l'étiologie, de prendre en charge les éventuelles complications, et de mettre en œuvre le traitement adapté à l'étiologie du SC.

Grossesse et enfants La prise en charge d'une suspicion de SC chez une femme enceinte ou un enfant doit être effectuée d'emblée dans un centre de référence/compétence des maladies rares de la surrenal.

Suivi Un suivi au long cours, au sein ou en lien avec un centre de référence/compétence des maladies rares de la surrenale est indispensable afin de :

- surveiller et adapter le traitement,
- prendre en charge les complications du SC qui ne disparaissent pas ou dont le risque ne se corrige pas obligatoirement après traitement efficace de l'hypercortisolisme (en particulier le risque cardiovasculaire),
- dépister des récurrences éventuelles pour certaines causes (en particulier les tumeurs malignes et la maladie de Cushing où la récurrence d'un adénome corticotrope peut parfois s'observer, même plusieurs années après une chirurgie efficace).

Dans l'intervalle des visites, le médecin traitant (généraliste ou pédiatre) traite les maladies intercurrentes, en relation si besoin avec l'endocrinologue.

La possibilité d'une récurrence ou d'une nouvelle complication doit être évoquée devant la réapparition de signes cliniques et/ou d'anomalies biologiques présentes lors du diagnostic ou devant l'apparition d'autres signes pouvant témoigner d'une nouvelle complication. Une consultation anticipée auprès d'un centre de référence/compétence est alors conseillée.

Informations utiles :

<https://maladiesrares-cochin-hotel-dieu.aphp.fr/surrenale>

<http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>

<https://www.surrenales.com>

<https://www.sfendocrino.org/cushing-infos/>

<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>

Texte du PNDS

1 Introduction

Définition du syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations cliniques induites par une exposition chronique à un excès endogène de glucocorticoïdes.

Incidence, prévalence, étiologies Le SC est considéré comme rare avec une incidence annuelle de l'ordre de de 1.2 à 5 par million d'habitants et par an. Certaines données récentes suggèrent que la prévalence de formes modérées, paucisymptomatiques serait plus importante dans certains groupes de patients tels que des patients diabétiques, hypertendus ou psychiatriques «atypiques» et les sujets présentant une masse surrénalienne de découverte fortuite.

Le SC répond à deux grands cadres physiopathologiques :

- **le SC ACTH-dépendant** dans environ 70 à 80% des cas : les surrénales sont stimulées par une sécrétion excessive et inappropriée d'ACTH. Dans environ 85 à 90% des cas, l'ACTH est d'origine eutopique et sécrétée par une tumeur développée à partir de cellules corticotropes hypophysaires, c'est la maladie de Cushing. Dans 10 à 15% des cas, l'ACTH est d'origine ectopique, produite par une tumeur neuroendocrine non hypophysaire (SC «paranéoplasique»). Une sécrétion ectopique de CRH est très rarement causale.

- **le SC ACTH-indépendant** dans environ 20 à 30 % des cas: la sécrétion surrénalienne est autonome et l'hypercortisolisme inhibe la sécrétion d'ACTH. Il s'agit d'une tumeur surrénalienne : unilatérale bénigne (adénome corticosurrénalien) dans 2/3 des cas, maligne (carcinome corticosurrénalien) dans 1/3 des cas et d'une atteinte bilatérale primitive des surrénales dans environ 1 à 2 % des cas. Cette dernière peut être en rapport avec une hyperplasie macronodulaire bilatérale primitive des surrénales (HMBPS) ou bien une hyperplasie/dysplasie micronodulaire des surrénales, dont la forme la plus fréquente est pigmentée (PPNAD). La PPNAD évolue souvent dans le cadre du complexe de Carney.

La prise en charge du SC comporte plusieurs étapes successives :

- l'évocation du SC,
- la confirmation : diagnostic positif de SC et diagnostic différentiel éliminant les SC d'origine iatrogène et les situations simulant un SC (pseudo-syndrome de Cushing : PSC ou hypercortisolisme fonctionnel),
- la recherche étiologique pour distinguer SC ACTH-indépendant *versus* SC ACTH-dépendant et différencier, devant un SC ACTH-dépendant, une maladie de Cushing ou une tumeur avec sécrétion ectopique d'ACTH,
- l'évaluation de la sévérité du SC et la recherche des complications,
- le traitement, en particulier le traitement adapté à l'étiologie du SC,
- le suivi à long terme.

Le diagnostic de SC une fois posé, le droit à l'ALD devra être accordé.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de **syndrome de Cushing**. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits

ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursées. Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques ou tous les protocoles de soins hospitaliers. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de **syndrome de Cushing**. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées. Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

Évoquer le diagnostic de SC.

Confirmer le SC : diagnostic positif du SC et diagnostic différentiel éliminant les SC iatrogènes et les situations simulant un SC (PSC ou hypercortisolisme fonctionnel)

Rechercher l'étiologie du SC :

- déterminer le mécanisme du SC ACTH-dépendant *versus* ACTH-indépendant
- distinguer devant un SC ACTH-dépendant, une maladie de Cushing d'une tumeur endocrine avec sécrétion ectopique d'ACTH (SC paranéoplasique)
- déterminer l'étiologie d'un SC ACTH-indépendant parmi les causes potentielles

Évaluer la sévérité du SC et rechercher les complications.

Proposer une prise de contact avec l'association de patients : <http://www.surrenales.com>

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le dépistage est fait par les médecins généralistes et/ou les spécialistes confrontés à un symptôme/une complication. La prise en charge ultérieure est multidisciplinaire, coordonnée par l'endocrinologue (ou le pédiatre endocrinologue) du centre de référence/compétence des maladies rares de la surrénale ou en lien avec ces derniers.

Pour le dépistage :

- médecins généralistes, pédiatres,
- endocrinologues, pédiatres endocrinologues,
- médecins spécialistes confrontés à une complication révélatrice ou un signe révélateur du SC (psychiatres, rhumatologues, orthopédistes, cardiologues, internistes, dermatologues, pneumologues, chirurgiens, etc.),
- biologistes.

Pour la confirmation du SC et la recherche de l'étiologie :

- endocrinologues, pédiatres endocrinologues, spécialistes en oncologie endocrinienne
- biologistes,
- radiologues, neuroradiologues,
- médecins spécialisés en médecine nucléaire,
- paramédicaux : infirmier(ère)s.

Pour l'évaluation de la sévérité du SC et la recherche des complications :

- endocrinologues, pédiatres endocrinologues, spécialistes en oncologie endocrinienne (SC paranéoplasique, tumeurs malignes de la surrénale)
- gynécologues,

- biologistes,
- radiologues,
- médecins spécialisés en médecine nucléaire,
- psychiatres ou pédopsychiatres,
- autres médecins spécialistes : cardiologues, rhumatologues, orthopédistes, infectiologues, dermatologues, pneumologues, etc.).
- médecin scolaire ou médecin du travail si nécessaire,
- paramédicaux : infirmier(ère)s, psychologue, diététicien(ne), kinésithérapeute,
- assistante sociale.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Le SC comporte de nombreux symptômes **non spécifiques** tels que la prise de poids, l'hypertension artérielle, les troubles de la glycorégulation, les symptômes de dépression, avec une prévalence non négligeable de SC en présence de ces pathologies fréquentes dans la population générale, le retard de croissance chez l'enfant, et des symptômes **plus spécifiques** qui sont : les symptômes d'hypercatabolisme cutané (fragilité cutanée, ecchymoses, vergetures), musculaire (amyotrophie proximale), osseux (ostéoporose) et la répartition facio-tronculaire des graisses, l'aménorrhée/spanioménorrhée, l'hirsutisme ou chez l'enfant l'arrêt de l'évolution pubertaire, un ralentissement de la croissance staturale associé à une prise de poids.

Un SC est retrouvé dans 1 à 29% des tumeurs surrenaliennes d'origine corticale découvertes fortuitement (« incidentalome surrenalien »). Un SC clinique et biologique patent est cependant rare dans cette situation (1-3%) mais une autonomie sécrétoire surrenalienne avec hypercortisolisme modéré est retrouvé fréquemment. Cet aspect ne sera pas traité dans le PNDS.

Dans quelles situations cliniques réaliser des explorations biologiques ?

Le syndrome de Cushing (SC) est une maladie rare entraînant des symptômes atypiques et rares mais est également associée à des pathologies qui sont assez courantes dans la population générale. Ceci doit alerter le médecin qui doit demander : une consultation spécialisée au moindre doute et des explorations biologiques. S'il existe une répartition facio-tronculaire des graisses ou au moins une manifestation d'hypercatabolisme, si la prévalence de la maladie est rare en raison de l'âge (HTA avant 40 ans, ostéoporose chez l'homme avant 50 ans), si l'évolution est inhabituelle lors d'un traitement conventionnel, une recherche de SC est recommandée. De plus, un SC doit aussi être recherché devant : toute tumeur surrenalienne, tout adénome hypophysaire, toute autre tumeur pouvant être responsable d'un SC par sécrétion ectopique d'ACTH, surtout en présence d'une hypokaliémie.

Diabète sucré. Chez les patients non sélectionnés atteints de diabète sucré de type 2, le SC est très rare, inférieur à 1% dans la majorité des études. Plusieurs études ont rapporté la prévalence faible d'un SC « occulte ». Les explorations biologiques chez un diabétique devront être justifiées par la présence de signes cliniques évocateurs de SC, d'un déséquilibre inexplicable, ou une présentation atypique justifiant la recherche d'un diabète secondaire.

Obésité La recherche d'un hypercorticisme chez un patient obèse doit être guidée par la présence de signes suggestifs d'hypercorticisme parmi lesquels la distribution facio-tronculaire des graisses contrastant avec des signes d'hypercatabolisme (amyotrophie proximale mais aussi atrophie cutanée, ostéoporose, ecchymoses spontanées, vergetures pourpres) dont la présence augmente la probabilité d'identifier un SC.

Hypertension artérielle L'HTA survient chez 58 à 85 % des adultes présentant un SC, selon les études, un peu moins souvent (47-49 %) chez les enfants. *A contrario*, un SC est une cause exceptionnelle d'HTA, sa prévalence chez l'hypertendu varie de 0,5% à 1,5%. Le SC sera recherché biologiquement chez l'hypertendu si signe d'orientation de SC.

Ostéoporose L'hypercortisolisme a un effet délétère osseux direct et indirect (hypogonadisme et insuffisance somatotrope secondaires à l'hypercortisolisme). Une déminéralisation osseuse est présente chez 64 à 100% des patients présentant un hypercortisolisme, avec une ostéopénie dans 40 à 78% des cas, une ostéoporose dans 22 à 57% des cas. Les fractures

sont décrites chez 11 à 76% des patients. Elles surviennent habituellement au niveau des vertèbres thoraciques et lombaires, des hanches, des côtes et du bassin, fréquemment spontanément ou à basse cinétique. Plus de la moitié sont des micro-fractures vertébrales asymptomatiques. L'hypercortisolisme fruste (ou infra-clinique ou sub-clinique) est associé à un risque accru d'ostéoporose plus ou moins fracturaire. La recherche à l'interrogatoire et l'examen clinique d'un hypercortisolisme est recommandée au moment du diagnostic d'une ostéoporose, mais la réalisation du bilan hormonal à la recherche d'un hypercortisolisme dépendra de la gravité de l'ostéoporose, la présence ou l'absence de fracture vertébrale, du sexe (masculin), de l'âge du patient (moins de 50 ans) et des données de l'examen clinique (notamment signes d'hypercatabolisme).

Troubles psychiatriques Les troubles psychiatriques sont fréquents chez les patients présentant un hypercortisolisme. Ils sont rapportés, selon les études, chez 50 à 80 % des patients avec un SC et leur intensité semble corrélée à la sévérité de l'hypercortisolisme, tant clinique que biologique, ainsi qu'à l'âge avancé et à l'état psychologique antérieur du patient. La moitié des patients ont un trouble psychiatrique constitué. Il s'agit le plus souvent des syndromes dépressifs d'intensité variable, qui peuvent prendre la forme d'une mélancolie délirante, avec des idées et passages à l'acte suicidaires possibles. La variabilité des troubles psychiatriques sans rythme particulier avec une symptomatologie dépressive prédominante associée à une irritabilité, des troubles du sommeil (réveil précoce) et des troubles cognitifs (mémoire déclarative) sont évocateurs également. Ces symptômes doivent être recherchés à l'interrogatoire en cas de suspicion de SC. Plus rarement, on observe des épisodes maniaques ou hypomaniaques qui peuvent secondairement évoluer vers un trouble dépressif. On a décrit également des syndromes confusionnels, et des états psychotiques à type d'épisode paranoïaque, voire schizophréniformes.

Les symptômes psychiques sont d'apparition précoce et précèdent habituellement les signes physiques manifestes de la maladie. Des situations d'errance diagnostique sont souvent rencontrées dans la prise en charge de ces patients.

Des explorations biologiques seront réalisées devant des signes et symptômes multiples et évolutifs appartenant au spectre du SC, surtout s'il existe une répartition facio-tronculaire des graisses et des manifestations d'hypercatabolisme (fragilité cutanée), amyotrophie proximale, fractures/ostéoporose ou autre signe spécifique de SC.

La réévaluation et la poursuite du suivi psychiatrique sont parfois nécessaires à distance du diagnostic et prise en charge initiale.

Retard de croissance Chez l'enfant, le ralentissement de la vitesse de croissance est constant et 50% d'entre eux ont une taille en dessous de -2 DS au diagnostic. Il s'y associe une prise de poids qui se visualise facilement par la reconstitution de la courbe d'indice de masse corporelle. L'association de ces 2 signes doit déclencher les investigations car les autres signes (HTA, vergetures, répartition faciotronculaire des graisses) ne sont pas toujours retrouvés.

Diagnostic du syndrome de Cushing grave avec hypercortisolisme intense

Le SC sévère est un SC d'intensité clinico-biologique majeure, associé habituellement à une hypokaliémie, et à des comorbidités et complications pouvant menacer le pronostic vital à plus ou moins brève échéance. Il peut parfois revêtir une forme essentiellement catabolique sans surcharge adipeuse facio-tronculaire. Il s'agit donc d'une urgence endocrinienne nécessitant une hospitalisation et des soins rapides. Dans la majorité des cas, le SC grave est causé par des sécrétions ectopiques d'ACTH et plus rarement par les maladies de Cushing ou des corticosurrénales sécrétants.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Il conviendra d'éliminer un SC iatrogène, en recherchant la prise de médicaments et préparations pouvant contenir des corticoïdes (quelle que soit la voie d'administration), éventuellement associés à la prise d'un inhibiteur enzymatique du cytochrome P450 comme l'itraconazole, le ritonavir qui peuvent majorer la biodisponibilité des corticoïdes, des

progestatifs à fortes doses (acétate de mégestrol ou de médroxyprogestérone) et de tétracosactide.

Diagnostic biologique du syndrome de Cushing

Aucun test n'offre des performances diagnostiques absolues et il est le plus souvent nécessaire de réaliser plusieurs investigations pour porter le diagnostic. De multiples algorithmes combinant plusieurs investigations biologiques ont été proposés. En pratique, il est légitime d'envisager en première intention des investigations possédant une forte sensibilité, simples à réaliser (éventuellement en ambulatoire), et peu onéreuses. La performance attendue de ces tests est une valeur prédictive négative élevée de manière à pouvoir exclure avec une forte probabilité le SC en cas de résultat normal.

Les examens conseillés en première intention, éventuellement en ambulatoire si le patient est compliant, sont l'un et/ou l'autre des examens suivants :

Mesure de la cortisolurie des 24 heures Le cortisol urinaire représente le cortisol libre plasmatique filtré au niveau glomérulaire (cortisol libre urinaire : CLU). Il est recommandé de ne pas avoir une hydratation excessive, des diurèses importantes (> 5L) étant responsables d'une élévation artéfactuelle des résultats de CLU. Le CLU peut être faussement normal en cas d'insuffisance rénale avec une clairance inférieure à 60 mL/min. La variabilité intra-individuelle du CLU est d'environ 50% dans la maladie de Cushing ce qui incite à réaliser plusieurs recueils. La sensibilité du test est légèrement inférieure à celle du cortisol salivaire vespéral et du test de freinage minute. Le CLU peut être normal dans les SC modérés ou syndrome de Cushing fluctuant (SCF). Par contre, sa spécificité est supérieure à celle du test de freinage minute. Des valeurs de CLU supérieures à 3 ou 4 fois la limite supérieure des valeurs de référence affirment dans l'immense majorité des cas le diagnostic de SC. Les performances diagnostiques du CLU varient selon la valeur seuil choisie et la méthode de dosage : les dosages par spectrométrie de masse qui sont les plus spécifiques donnent des estimations plus faibles du CLU que les immunodosages mais le gain en performance diagnostique est minime à la condition d'utiliser des immunodosages spécifiques et des valeurs usuelles adaptées. Le principal écueil de la cortisolurie des 24h est l'incertitude sur le caractère complet du recueil. La réalisation d'une créatininurie, dans le même temps que le CLU, est recommandée pour minimiser le risque d'évaluer un recueil incomplet.

Mesure du cortisol salivaire vespéral Le cortisol salivaire représente la fraction libre du cortisol, indépendante des variations des protéines porteuses. Le cortisol salivaire vespéral permet d'éviter les contraintes du recueil urinaire des 24h et des prélèvements sanguins réalisés à minuit, en hospitalisation. Du fait de la variabilité du cortisol salivaire chez un même patient, deux prélèvements de cortisol salivaire à minuit sur des jours non consécutifs sont recommandés. Il permet d'affirmer le diagnostic de SC chez des patients présentant un SC modéré avec un CLU peu élevé voire normal. Sa spécificité n'est que peu altérée chez les patientes traitées par oestroprogestatifs. Une contamination par le plasma en cas de saignement gingival risque de faire augmenter les concentrations de cortisol salivaire.

A ce jour il est à déplorer que la mesure du cortisol salivaire ne soit pas inscrite à la nomenclature, alors qu'il s'agit d'un outil admis internationalement comme ayant grandement simplifié et amélioré le diagnostic du SC, sous réserve de valeurs usuelles adaptées (grande variabilité entre les immunodosages et les dosages en Chromatographie en phase liquide-Spectrométrie de masse en tandem :LC-MS-MS).

Mesure de la cortisolémie vespérale La cortisolémie vespérale a une sensibilité de 96-100% pour affirmer le diagnostic de SC et une bonne spécificité. Une cortisolémie inférieure à 50 nmol/L (18 ng/mL) permet d'éliminer le diagnostic de SC. La limite principale du prélèvement à minuit est la nécessité d'une hospitalisation ce qui le réserve à des situations particulières en exploration de première intention. Par ailleurs, les œstrogènes de synthèse augmentent la cortisolémie, par le biais d'une augmentation de la concentration de la protéine porteuse du cortisol (*Cortisol Binding Globulin* ou Transcortine, CBG), source de surestimation des taux réels de cortisol sanguin.

Test de freinage minute 1 mg dexaméthasone Ce test explore la sensibilité de l'axe corticotrope au rétrocontrôle négatif des corticoïdes. Plusieurs seuils de cortisol après freinage ont été proposés : 50 nmol/L (18 µg/L) et 138 nmol/L (50 µg/L). Outre la meilleure sensibilité

souhaitée pour un examen de dépistage, l'utilisation d'un seuil à 50 nmol/L est confortée par les études de morbi-mortalité cardiovasculaires réalisées dans des cohortes d'incidentales surrénaliens. La prise d'une contraception oestroprogestative ou la grossesse augmentant les concentrations plasmatiques de CBG et ainsi la cortisolémie, pouvant être source de faux positif. La variabilité dans l'absorption et le métabolisme hépatique de la dexaméthasone par l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) est aussi une cause fréquente de faux positifs, qui peut être identifiée par la mesure simultanée des concentrations de dexaméthasone. Le test de choix peut être orienté en fonction du contexte clinique : CLU/24h en cas de SC cliniquement évident voire sévère et en l'absence d'insuffisance rénale même modérée.

Si l'un des tests de 1^{ère} intention cités ci-dessus est normal, un deuxième test de 1^{ère} intention devra être réalisé seulement en cas de forte suspicion clinique. Si le test de 1^{ère} intention est pathologique, on passe directement à la réalisation immédiate d'un second test de 1^{ère} intention. En présence de deux examens de 1^{ère} intention anormaux, il est licite de ne pas réaliser de manière systématique un test de 2^{ème} intention. Lorsque les tests de 1^{ère} intention induisent des résultats discordants ou proches des seuils diagnostiques, nous suggérons de réaliser en milieu spécialisé des tests de 2^{ème} intention: cycle de cortisolémie sur 24h, test à la dexaméthasone 2 mg/j pendant 48h.

Situations particulières modifiant les performances des explorations biologiques.

Le CLU des 24h n'est pas pertinent chez un patient suspect de SC présentant une insuffisance rénale. Les autres tests diagnostiques peuvent être pathologiques dans l'insuffisance rénale en l'absence de SC. Nous suggérons d'utiliser en 1^{ère} intention le test avec 1 mg de dexaméthasone qui, s'il est correctement freinateur, permet d'éliminer le SC. L'étude du rythme nyctéméral de la cortisolémie avec le dosage de la cortisolémie vespérale qui, s'il est normal, permet d'exclure le diagnostic de SC. En l'absence de données documentées, les valeurs seuils pour l'ensemble de ces investigations ne sont pas connues avec précision dans l'insuffisance rénale.

Dans le travail posté la majorité des travailleurs, y compris de nuit, gardent un rythme circadien de type diurne. L'exploration biologique ne sera donc pas différente d'un travailleur non posté. Pour les travailleurs de nuit qui se décalent (« *shifters* »), une exploration biologique après 7 jours d'arrêt de travail nocturne pour revenir à un état de synchronisation normale du système circadien est possible.

Situations particulières pouvant poser un problème pour le diagnostic positif de syndrome de Cushing.

Le syndrome de Cushing « fluctuant » : SCF

Le SCF, désigné aussi sous les termes de « périodique, intermittent ou cyclique », représente une forme clinique rare de SC endogène. Le SCF est caractérisé par des poussées répétées de signes cliniques de SC associés à un hypercortisolisme biologique, séparées par des phases de rémission spontanée de durée très variable. Ce diagnostic doit être évoqué s'il existe une discordance entre la présence de signes cliniques évoquant un SC contrastant avec des explorations hormonales ne confirmant pas l'hypercortisolisme. Dans la grande majorité des cas, les poussées symptomatiques des SCF s'accompagnent d'un hypercortisolisme intense et assez aisé à mettre en évidence avec les outils d'exploration hormonale utilisés habituellement. Le cortisol urinaire des 24 heures et la cortisolémie ou le cortisol salivaire mesurés à minuit sont le plus souvent clairement augmentés. Les explorations hormonales pourront alors être répétées au moment d'une poussée. Dans ce contexte, le cortisol salivaire vespéral qui peut être aisément réalisé et répété au domicile est particulièrement intéressant.

Un tel tableau fluctuant de SC peut exceptionnellement être dû à une prise occulte de glucocorticoïdes exogènes, rentrant dans une des manifestations polymorphes de la pathomimie.

Pseudo-syndrome de Cushing Le terme de « Pseudo-syndrome de Cushing » (**PSC**) n'a pas une définition univoque. Il est généralement utilisé pour désigner des patients présentant des signes cliniques compatibles avec un SC et des signes biologiques d'hypercortisolisme, mais pas de pathologie tumorale de l'axe corticotrope. Le PSC est une pathologie « fonctionnelle », où l'hypercortisolisme est réactionnel à une pathologie non tumorale et il disparaît si le traitement de cette pathologie est efficace.

Les pathologies non tumorales à l'origine de l'hypercortisolisme fonctionnel du PSC sont essentiellement des pathologies psychiatriques notamment dépression, éthyliste chronique, ou anorexie mentale.

Le diagnostic différentiel entre PSC et maladie de Cushing d'intensité modérée sera à évoquer avant tout chez les patients présentant un hypercortisolisme ACTH-dépendant modéré (voir plus bas) et une pathologie potentiellement responsable d'un PSC non contrôlé.

Le CLU est, généralement, modérément élevé dans les PSC et même dans les formes les plus intenses de PSC, souvent rencontrées dans un contexte neuropsychiatrique, le CLU ne dépasse pas 4 fois les valeurs de références. L'utilisation de la cortisolémie ou du cortisol salivaire à minuit repose sur l'observation que dans le SCF le rythme nyctéméral de l'axe corticotrope n'est pas aboli.

En cas de doute persistant en faveur d'un PSC, on pourra proposer dans un second temps un ou plusieurs des tests suivants, sans qu'il soit possible de les hiérarchiser en fonction de leurs performances:

- Mesures répétées de cortisolémie à minuit ou cortisol salivaire vespéral
- Test à la desmopressine
- Test de freinage « standard » à la dexaméthasone (2mg/ pendant 48h)
- Test couplé freinage « standard » à la dexaméthasone + stimulation par la CRH

Le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs (voir plus bas) ne doit pas être réalisé.

Le diagnostic étiologique du syndrome de Cushing repose en premier lieu sur le dosage de l'ACTH plasmatique. Le taux plasmatique d'ACTH est freiné en cas d'hypercortisolisme d'origine primitivement surrénalienne, l'hypersécrétion surrénalienne autonome de cortisol venant alors rétro-inhiber la production hypophysaire d'ACTH. Il est en revanche au-dessus de la limite inférieure des valeurs normales en cas de sécrétion inappropriée d'ACTH, qu'elle soit d'origine hypophysaire ou ectopique.

Le dosage d'ACTH peut être réalisé entre 8h et 9h du matin, et doit-être répété au moins deux fois avec un dosage concomitant du cortisol plasmatique. La fragilité de la molécule d'ACTH implique une attention particulière aux prélèvements et le recours à un laboratoire spécialisé pour le dosage.

Une concentration d'ACTH inférieure à deux reprises à 10 ng/L (2,2 pmol/L) permet d'affirmer l'origine primitivement surrénalienne de l'hypercortisolisme. Les valeurs d'ACTH entre 10 et 20 ng/L représentent la "zone grise" de chevauchement d'hypercortisolismes d'origine primitivement surrénalienne et de SC ACTH-dépendants. Ces valeurs intermédiaires peuvent se voir dans les maladies de Cushing modérées avec une activité sécrétoire fluctuante, ou dans un hypercortisolisme surrénalien modéré avec des fluctuations spontanées de la sécrétion de cortisol entraînant une défreination transitoire de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec une suppression d'ACTH incomplète et dans les SC surrénaliens avec sécrétion paracrine d'ACTH. Dans les valeurs basses d'ACTH, la qualité des dosages est importante pour limiter les risques de mauvaise classification. Si une ou deux valeurs d'ACTH sont dans la zone intermédiaire, un test de stimulation de l'ACTH par le CRH peut être utilisé. Une réponse de l'ACTH d'amplitude > 50 % du taux de base ou un pic > 30 ng/L permet d'éliminer un hypercortisolisme d'origine primitivement surrénalienne. Enfin, le recours à une imagerie surrénalienne conventionnelle (TDM) est licite en cas de taux d'ACTH compris entre 10 et 20 ng/L.

Diagnostic du syndrome de Cushing surrénalien (ACTH-indépendant)

Imagerie radiologique L'objectif de l'imagerie conventionnelle est d'identifier la cause du SC surrénalien (tumeur unilatérale : corticosurrénalome ou adénome cortisolique; ou hyperplasie nodulaire bilatérale: HMBPS ou PPNAD). Dans les tumeurs surrénaliennes unilatérales, l'imagerie est aussi essentielle pour distinguer une lésion bénigne (adénome cortisolique bénin) d'une lésion maligne (corticosurrénalome). Actuellement, il existe 2 techniques d'imagerie conventionnelle pour analyser les surrénales : la TDM (tomodensitométrie) et l'IRM (imagerie par résonance magnétique). Des stratégies d'association de critères ont été évaluées. Pour la TDM : la combinaison d'une taille $\leq 30\text{mm}$, d'un caractère homogène de la tumeur et d'une densité spontanée (DS) $\leq 20\text{UH}$ ou d'une taille $\leq 40\text{mm}$ et d'une DS $\leq 15\text{UH}$ aurait une valeur prédictive positive de lésion bénigne de 100%. En présence d'une masse volumineuse et/ou hétérogène : on peut craindre un corticosurrénalome malin. En cas de tumeur bien délimitée, il existe d'autres critères d'imagerie faisant suspecter un corticosurrénalome : tumeur hétérogène, de faible contenu en graisse, avec augmentation de taille du plus grand diamètre d'au moins 20% en 6 mois. L'IRM sans injection avec des séquences de déplacement chimique permet de détecter de la graisse intracellulaire dont la présence est très en faveur d'une lésion bénigne. A noter toutefois que cette technique n'a pas été validée pour les tumeurs surrénaliennes sécrétantes. L'imagerie surrénalienne doit être réalisée (ou analysée) dans un centre de référence/compétence des maladies rares de la surrénale avant de proposer une stratégie diagnostique ou thérapeutique complémentaire.

Imagerie fonctionnelle L'imagerie fonctionnelle a pour but d'aider au diagnostic étiologique et, dans le cadre des tumeurs malignes, au bilan d'extension d'une tumeur corticosurrénalienne responsable d'un SC. Elle fait suite au bilan morphologique précisant les caractéristiques de la tumeur et peut être indiquée en complément dans certaines situations. En présence d'une lésion suspecte de malignité la TEP 18F-FDG a une place importante, les lésions corticosurrénaliennes malignes fixant fortement (ratio par rapport à la fixation hépatique $>1,5$). En présence d'un adénome corticosurrénalien typique à la TDM ou à l'IRM : pour ces patients, la TEP 18F-FDG est en général négative, mais elle peut être positive en cas de tumeur sécrétante. La TEP au 18F-FDG participe au bilan étiologique lorsque l'imagerie conventionnelle ne permet pas de trancher, mais participe surtout à la stadification initiale. Le niveau de fixation n'a pas d'impact péjoratif démontré. L'évaluation de l'intensité de la fixation tumorale est variable avec une zone grise entre lésions bénignes et malignes, mais elle apporte une information diagnostique précieuse. En cas de masse très hypermétabolique (ratio par rapport à la fixation hépatique >2), le principal diagnostic différentiel en cas de SC est l'oncocytome surrénalien (ratio souvent >4), indépendamment de son caractère bénin ou malin. Par ailleurs les corticosurrénalomes malins peuvent présenter des contingents oncocytaires.

Les traceurs corticosurrénaliens (^{131}I -3-norcholestérol) peuvent se discuter, entre autres, dans les lésions bilatérales et hyperplasies nodulaires. En cas d'adénomes multiples (uni ou bilatéraux), l'imagerie fonctionnelle -principalement la scintigraphie au ^{131}I -3-norcholestérol-permet aussi de distinguer un adénome cortisolique d'un adénome non sécrétant synchrone. En présence de micronodules unilatéraux ou bilatéraux ou de glandes surrénales normales : le diagnostic peut être lié à une hyperplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (PPNAD). Dans cette situation, l'imagerie morphologique peut montrer des surrénales apparemment normales, des anomalies unilatérales ou bilatérales avec une coexistence possible de macronodules. L'imagerie fonctionnelle du cortex surrénalien, quel que soit le traceur, montre généralement une hyperfixation surrénalienne bilatérale avec possible asymétrie de fixation en cas de macronodules. En présence de plusieurs macronodules suggérant une hypertrophie macronodulaire primitive bilatérale des surrénales (HMPBS) : l'imagerie du cortex surrénalien, quel que soit le traceur, peut se discuter en préopératoire lorsqu'une surrénalectomie unilatérale est envisagée. La scintigraphie au ^{131}I -3-norcholestérol avec analyse visuelle ou quantitative pourrait jouer un rôle pour guider la chirurgie, en particulier lorsque les masses ont des volumes similaires. A noter que les HMBPS peuvent s'associer à un phénotype hypermétabolique en ^{18}F -FDG. Dans certains cas sélectionnés en réunion multidisciplinaire, le cathétérisme des veines surrénales avec dosage du cortisol et/ou

de l'adrénaline et de l'aldostérone pourrait aider à latéraliser la surrénale responsable du SC ou de l'essentiel de la sécrétion de cortisol, guidant ainsi la chirurgie.

Tests dynamiques dans les hyperplasies micro- et macro-nodulaires Chez certains patients avec SC ACTH-indépendant et plus volontiers en cas d'HMPBS, l'excès de cortisol est induit par l'expression illégitime de récepteurs couplés aux protéines G et des tests peuvent être discutés en centre spécialisé pour rechercher des réponses anormales de la sécrétion du cortisol, qui orientent vers la présence d'un/des récepteur(s) aberrant(s) dans les lésions surrénaliennes.

Chez les patients avec un SC dû à une hyperplasie/dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (PPNAD), une augmentation paradoxale > 50 % du CLU des 24 heures par rapport à la valeur basale, a été décrite après le freinage par 8 mg de dexaméthasone. Cette réponse paradoxale semble spécifique mais n'est observée que dans 38% des patients ayant été opérés pour PPNAD.

Diagnostic du syndrome de Cushing ACTH-dépendant

Présentation clinique et investigations biologiques initiales

Même si l'origine hypophysaire de la sécrétion d'ACTH représente plus de 2/3 des SC, plusieurs caractéristiques peuvent orienter le diagnostic vers une sécrétion ectopique d'ACTH tel qu'un âge avancé, un sexe masculin, et surtout une progression rapide des symptômes et un SC intense. Celui-ci se traduit par des symptômes cataboliques manifestes (faiblesse musculaire profonde, fractures ostéoporotiques), un gain pondéral minime ou absent, une hypertension et une hypokaliémie. De fortes augmentations du CLU (>> 5 fois la limite supérieure de la normale), de la cortisolémie (> 1 000 nmol/L, 370 µg/L) et des concentrations d'ACTH (>150 ng/L) sont courantes. La prise en considération de ces paramètres est importante car la probabilité de maladie de Cushing chez une personne n'ayant pas ces caractéristiques (femme d'âge moyen, SC d'intensité biologique modérée sans hypokaliémie ni élévation majeure de l'ACTH plasmatique et s'étant installée progressivement sur plus d'un an) est supérieure à 90 %.

Tests dynamiques L'utilisation des tests dynamiques (CRH assez discriminant si réponse, desmopressine et freinage fort à la dexaméthasone) vise à évaluer indirectement, *in vivo*, les différences moléculaires entre les adénomes corticotropes (qui présentent typiquement un « phénotype corticotrope ») et les cellules tumorales ectopiques sécrétant de l'ACTH.

Compte-tenu des limites des performances des tests pris isolément, la réalisation d'au moins deux tests dynamiques est recommandée dans une stratégie non-invasive.

Imagerie hypophysaire La détection des adénomes corticotropes repose sur l'IRM hypophysaire et reste un vrai défi de l'IRM du fait de leur petite taille (taille médiane de 5mm). Un neurochirurgien entraîné identifie plus de microadénomes que l'IRM pré-opératoire.

Imagerie extra-hypophysaire L'objectif de l'imagerie conventionnelle est de détecter une tumeur ectopique responsable de la sécrétion d'ACTH, localisée le plus souvent à l'étage thoracique (49 à 79% des cas) ou abdominal et notamment pancréatique. En cas de suspicion de sécrétion ectopique d'ACTH, le scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien multiphase en coupes fines doit être réalisé en 1^{ère} intention, du fait de son excellente résolution spatiale. L'IRM thoracique et abdominopelvienne peut être réalisée en 2^{ème} intention, notamment en cas de négativité du scanner même si elle est moins performante pour la mise en évidence des tumeurs bronchiques (lecture par des radiologues en centre expert).

Imagerie fonctionnelle La contribution de l'imagerie fonctionnelle au diagnostic étiologique est variable. En cas d'imagerie morphologique positive, confirmant le SC ectopique, elle peut permettre :

- de mieux apprécier l'extension tumorale,
- de confirmer la nature endocrine de la lésion suspectée afin de réduire le risque de faux positif,
- d'apporter des indices pronostiques ou à but théranostique.

Le type d'imagerie moléculaire dépendra de la présomption du type tumoral devant la présentation clinique, radiologique, et d'éventuels marqueurs tumoraux/hormonaux, ou du

résultat de la biopsie, incluant des éléments comme la différenciation et le grade pour les tumeurs neuroendocrines.

En cas d'imagerie conventionnelle négative (sécrétion d'ACTH occulte), la TEP ciblant les récepteurs de la somatostatine (analogues de la somatostatine, marqués au gallium : DOTATOC, DOTANOC) apparaît la plus performante et doit être réalisée en première intention. La TEP-DOPA peut aussi contribuer au diagnostic des tumeurs neuroendocrines.

La supériorité de la TEP aux analogues de la somatostatine par rapport à l'Octréoscan dans les tumeurs neuroendocrines hors SC est largement démontrée. La TEP au ^{18}F -FDG occupe une place de premier choix en cas de tumeurs rapidement évolutives (cancer bronchique à petites cellules, de carcinome thymique ou certaines tumeurs neuroendocrines pancréatiques), mais permet aussi parfois de détecter des tumeurs bronchiques moins agressives. Les faux positifs de la TEP aux analogues de la somatostatine et à l'imagerie fonctionnelle en général doivent être connus.

Cathétérisme des sinus pétreux inférieurs (CSPI) Le CSPI est une procédure invasive qui permet de distinguer une sécrétion d'ACTH d'origine hypophysaire d'une source de sécrétion ectopique d'ACTH. Pour une interprétation fiable, il est obligatoire de réaliser le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs dans un état d'hypercortisolisme vérifié biologiquement sur la période de cet examen. Il est très important que les cathéters soient positionnés dans les sinus pétreux inférieurs ce qui implique une équipe experte et la réalisation d'un veinogramme pendant, et à la fin de la procédure.

Entre des mains expertes, l'incidence des événements indésirables graves, tels qu'un accident vasculaire cérébral ou une paralysie transitoire d'un nerf crânien, est nettement $< 1\%$. Le critère universellement admis pour le diagnostic de la maladie de Cushing est un gradient d'ACTH plasmatique centro-périphérique $\geq 2,0$ avant l'administration de CRH, ou $\geq 3,0$ après injection de CRH, sous réserve d'une bonne sélectivité jugée à partir des angiogrammes veineux réalisés durant le cathétérisme et éventuellement par l'étude du gradient centro-périphérique de prolactine.

Ce test peut être aussi réalisé avec la desmopressine. À ce jour, le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs présente les meilleures performances pour le diagnostic de la maladie de Cushing.

L'IRM hypophysaire et les performances des tests dynamiques voire la réalisation d'un scanner cervico-thoraco-abdominal, lorsque ces explorations sont concordantes, permettent de réduire l'indication du cathétérisme qui reste une méthode invasive.

Marqueurs tumoraux La mesure des marqueurs biologiques orientant vers la source ectopique d'ACTH peut faire partie du bilan, en complément de l'imagerie, quand il existe une forte suspicion de tumeur ectopique (entre autre : calcitonine et mélanéphrines plasmatiques ou urinaires, d'autres marqueurs pouvant ponctuellement être utiles).

3.5 Évaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

Toutes les complications potentielles doivent être recherchées, au minimum cliniquement, et selon le contexte clinique pour certaines atteintes par des examens paracliniques.

L'appréciation de l'ensemble des caractéristiques du patient (âge, antécédent, terrain, désir de grossesse, aptitude à une bonne compliance, etc.) est également importante pour les choix thérapeutiques.

Examen clinique :

- âge, poids, taille (rechercher une perte de taille), IMC, répartition des graisses, analyse de la courbe de croissance et stade pubertaire chez l'enfant,
- pression artérielle, fréquence cardiaque,
- examen cutanéomuqueux :rechercher une fragilité cutanée et capillaire (atrophie cutanée, ecchymoses, plaies et lenteur de cicatrisation, rougeur du visage, télangiectasies, vergetures) des signes d'hyperandrogénie chez la femme (hirsutisme, hyperséborrhée, acné, alopecie)

voire de virilisation (raucité de la voix, hypertrophie clitoridienne), une mélanodermie, des infections cutanéomuqueuses,

- rechercher une amyotrophie, en particulier proximale,
- rechercher des fractures (interrogatoire, déformations osseuses, perte de taille, impotence fonctionnelle, douleurs, etc.),
- rechercher une neuropathie, une atteinte cardiovasculaire, une phlébite, un syndrome d'apnée du sommeil.

Évaluer le retentissement endocrinien :

- axe gonadotrope : un hypogonadisme hypogonadotrope est fréquent, secondaire à l'effet inhibiteur du cortisol sur la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH. En cas de sécrétion importante d'ACTH ou dans les cancers surrenaliens, la sécrétion excessive de DHEA peut entraîner des signes d'hyperandrogénie chez la femme (cf paragraphe antérieur). Les cancers corticosurrenaliens peuvent également sécréter des œstrogènes responsables de gynécomastie et d'insuffisance gonadotrope chez l'homme, de métrorragies chez la femme.

- axe somatotrope : une insuffisance somatotrope avec diminution de la concentration de l'hormone de croissance (GH) plasmatique en réponse aux stimuli classiques de l'axe somatotrope est souvent observée. Une diminution de la concentration de l'IGF-1 est également possible mais même en cas de concentration normale sa bioactivité est réduite dans le SC.

-axe thyroïdienne : TSH, FT4, FT3 (le cortisol entraîne une baisse de la concentration de T3 par inhibition de la 5' désiodase périphérique voire, en cas d'hypercortisolisme important, une baisse de concentration de T3 et de TSH par inhibition centrale de l'axe thyroïdienne (euthyroid sick syndrome).

- minéralocorticoïdes : la sécrétion de précurseurs des hormones minéralocorticoïdes (DOC) peut entraîner une hypokaliémie responsable d'une fatigabilité musculaire, et une hypertension artérielle.

En cas d'hypercortisolisme intense l'HTA et l'hypokaliémie résultent de l'effet minéralocorticoïde du cortisol (pseudohyperminéralocorticisme) qui coexiste avec une baisse des minéralocorticoïdes circulants (aldostérone et DOC).

Rechercher des complications infectieuses

Du fait de l'immunosuppression induite par une hypercortisolisme intense, la recherche des maladies infectieuses doit être approfondie devant une aggravation de l'état général, une fièvre, ou des signes d'appel spécifiques d'organes. Il est utile de vérifier, chez les patients ayant un hypercortisolisme majeur, l'absence de tuberculose latente ou active et le statut sérologique (décrit ci-dessous) comme cela est conseillé chez les patients immunodéprimés.

Proposer une évaluation psychologique et sociale et une évaluation psychiatrique (cf chapitre 3.3 et cf annexe 4)

Examens paracliniques

Ils seront adaptés à l'âge du patient, aux circonstances diagnostiques et aux signes cliniques.

- répétition des dosages de cortisolurie, de cortisolémie et/ou cortisol salivaire nocturne,
- hémogramme, CRP, TP-TCA, ionogramme sanguin, glycémie, créatininémie, urémie, ASAT/ALAT, gamma GT, PAL, bilirubine totale,
- groupe sanguin, rhésus, si hémorragie ou chirurgie prévue.

Complications cardiovasculaires

- ECG, échographie cardiaque trans-thoracique (recherche d'insuffisance cardiaque, des signes directs en faveur d'une embolie pulmonaire),

- en fonction des situations : troponine Ic, BNP, automesure de la pression artérielle, MAPA, écho doppler artériel des troncs supra-aortiques avec mesure de l'intima média, écho Doppler artériel des membres inférieurs, épreuve d'effort, scanner coronaire, IRM cardiaque, coronarographie etc.,

- protéinurie et fond d'œil (si HTA).

Complications cutanéomuqueuses : examen dermatologique, prélèvements locaux cutanéomuqueux si signes cliniques d'infection.

Complications osseuses : calcémie, phosphorémie, calciurie, phosphaturie, natriurèse, créatininurie, 25OHD sérique, PTH, densitométrie osseuse et *Trabecular Bone Structure*

(TBS), évaluation de la fracture vertébrale (*Vertebral Fracture Assessment*) éventuellement marqueurs du remodelage osseux.

Complications métaboliques :

- diabète (si diabète, bilan de ses complications)
- exploration d'une anomalie lipidique EAL (cholestérol total, triglycérides, HDL cholestérol total, LDL, cholestérol +/- Lpa)

Complications thromboemboliques et hémorragiques

A réaliser en fonction des situations en particulier avant un geste chirurgical :

- écho doppler veineux des membres inférieurs,
- gaz du sang,
- angioscanner et/ou scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion si suspicion clinique d'embolie pulmonaire,
- temps de saignement, facteurs de coagulation, homocystéine, endothéline-1.

Complications infectieuses

- hémocultures, prélèvements locaux, sérologies (HIV, hépatite B, hépatite C, toxoplasmose, CMV, varicelle-zona virus, etc.) en fonction de la clinique.
- test à la tuberculine, test de détection de la production d'interféron gamma (quantiféron), radiographie et/ou TDM thoracique si suspicion de tuberculose.

Par ailleurs, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles modérée associée à une lymphopénie et une éosinopénie est fréquente.

Complications respiratoires

- oxymétrie nocturne, polygraphie ventilatoire nocturne voire polysomnographie si suspicion clinique d'apnées du sommeil,
- épreuves fonctionnelles respiratoires complètes si déformation thoracique

3.6 Recherche de contre-indications au traitement

En fonction des étiologies et de la situation individuelle de chaque patient ayant un SC, une contre indication temporaire ou définitive à un traitement chirurgical ou médical du SC (cf chapitre 4 prise en charge) sera recherchée.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'information délivrée en consultation ou hospitalisation, avec un support écrit à donner au patient lors de cet entretien, doit porter sur les points suivants : notions physiopathologiques sur le SC, informations sur les complications éventuelles, les symptômes ou les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation ou une hospitalisation, information sur les options thérapeutiques, les risques/effets secondaires des traitements et les limites des succès des traitements étiologiques, le suivi et l'évolution après traitement. Il est nécessaire d'expliquer l'importance de la bonne observance.

Une prise en charge psychologique peut être proposée à l'annonce du diagnostic et dans le cadre du suivi.

Il faudra également préciser les précautions à prendre pour les femmes en âge de procréer : nécessité de contraception fiable en phase d'hypercortisolisme et sous certains traitements, informations sur les risques et les contre-indications transitoires à conduire une grossesse et à allaiter.

Dans les situations de SC pédiatrique, les informations doivent être communiquées aux deux parents et à l'enfant en s'adaptant à son âge et son niveau de compréhension. La surveillance doit être expliquée ainsi que les risques au long cours en particulier sur la croissance. En cas de tumeur maligne, l'annonce diagnostique et les informations communiquées doivent être, dans la mesure du possible, effectuées en présence de l'oncologue pédiatre.

3.8 Conseil génétique

Génétique du syndrome de Cushing

Le conseil génétique peut être proposé en fonction de l'étiologie du SC et de l'enquête familiale, et chez les enfants avec SC. Si la plupart des cas de SC sont sporadiques, on connaît à l'heure actuelle la transmission génétique de cas très particuliers de SC (voir ci-dessous). Les connaissances sur la génétique du SC sont en évolution permanente et le diagnostic génétique aide, dans certaines situations, à confirmer le diagnostic étiologique de SC et oriente le suivi et la prise en charge. Une recherche génétique ciblée peut être proposée selon le diagnostic de SC, voire même une recherche génétique plus large dans le cadre du *Plan France Médecine Génomique 2025* après validation au sein des réunions multidisciplinaires nationales.

Syndrome de Cushing d'origine surrénalienne par atteinte bilatérale

Dans les SC liés à une hyperplasie bilatérale des surrénales, le caractère bilatéral et multifocal de l'atteinte surrénalienne suggère une prédisposition génétique. Celle-ci pourra être recherchée systématiquement dans ce cadre. La dysplasie ou l'hyperplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (PPNAD) est observée chez environ 60 % des patients atteints de complexe de Carney. Elle est isolée sans autre atteinte du complexe du Carney chez environ 12% des patients. Dans plus de 70% des cas, le complexe de Carney est lié à des mutations du gène *PRKAR1A* codant pour la sous-unité régulatrice R1 α de la protéine kinase A. L'hyperplasie macronodulaire bilatérale primitive des surrénales (HMBPS) est liée à une mutation du gène *ARMC5* dans environ 20 à 25% des cas sporadiques et près de 80% des formes familiales. Les patients atteints d'un SC dépendant de l'alimentation, secondaire à une HMBPS, présentent dans plus de 90 % des cas une mutation germinale de *KDM1A*. Les patients cas index atteints d'HMBPS par mutation *ARMC5* présentent un hypercortisolisme plus sévère et une hyperplasie surrénalienne plus importante. Une association aux méningiomes a été décrite dans le cadre des mutations de *ARMC5* et au myélome pour *KDM1A*. Une HMBPS a été décrite de manière isolée chez des patients adultes présentant une amplification du gène *PRKACA* codant pour la sous-unité alpha de la protéine kinase A. Enfin, une HMBPS peut être observée dans des maladies syndromiques comme la leiomyomatose et le cancer rénal héréditaire (*fumarate hydratase*), la polypose colique familiale (*APC*) ou encore la NEM de type 1 (*MEN1*). Sa prévalence dans ces syndromes est néanmoins faible.

Chez le très jeune enfant, la cause la plus fréquente de SC d'origine surrénalienne est le syndrome de McCune Albright lié à des mutations post-zygotiques du gène *GNAS*, codant pour la sous-unité Gs de la protéine G. Enfin, des cas cliniques pédiatriques de SC liés à des hyperplasies surrénaliennes micro ou macronodulaires ont été décrits chez des patients présentant un syndrome de Beckwith-Wiedemann, une amplification de *PRKACA* et une mutation de *PDE8B*.

Les approches par Séquençage Nouvelle Génération (NGS) sont actuellement privilégiées par la majorité des laboratoires. Les mutations ponctuelles et les grands réarrangements (qui ont été décrits pour *ARMC5*, *PRKACA*, *PRKAR1A*, *MEN1* et *APC*) peuvent être identifiés par ces techniques. Si l'approche par gènes candidats ne permet pas de mettre en évidence une anomalie génétique, il est intéressant d'envisager une approche pangénomique dans le cadre du *Plan National France Médecine Génomique 2025*. Pour ceci, le dossier du patient doit être présenté en réunion multidisciplinaire nationale du centre de référence des maladies rares de la surrénale. Cette approche pourrait permettre l'identification de nouvelles causes du SC d'origine surrénalienne.

Syndrome de Cushing d'origine surrénalienne par tumeur unilatérale

Les tumeurs surrenaliennes unilatérales sécrétantes du cortisol (adénome cortisolique et carcinome corticosurrénalien) sont principalement liées à des altérations somatiques. En 2020, une prédisposition génétique à développer un adénome cortisolique n'a été décrite que dans la NEM de type 1 et la polypose colique familiale. A noter que l'adénome cortisolique est rare chez l'enfant et pourrait être révélateur d'une NEM de type 1. Enfin, la survenue d'un corticosurrénalome ou d'une tumeur suspecte chez l'enfant ou le jeune adulte doit faire évoquer un syndrome de Li-Fraumeni (mutation de *TP53*) et un syndrome de Beckwith-Wiedemann (locus IGF-II en *11p15*). Le corticosurrénalome de l'adulte est révélateur d'un syndrome de prédisposition constitutionnelle dans 1 à 5% des cas (syndrome de Li-Fraumeni et syndrome de Lynch). En conséquence, une enquête personnelle et familiale précise est nécessaire. L'analyse génétique diagnostique systématique se discute en l'absence d'élément d'orientation clinique.

Maladie de Cushing

La maladie de Cushing semble essentiellement liée à des anomalies somatiques (gène *USP8*), elle peut cependant être observée dans certains syndromes comme la NEM de type 1 (1 à 2,5% des porteurs de *NEM1*), plus rarement dans la NEM de type 4 (*CDKN1B*) et encore plus rarement dans le complexe de Carney. Chez l'enfant, la maladie de Cushing peut être la première manifestation de ces syndromes. La maladie de Cushing a été aussi associée aux mutations germinales du gène *AIP* chez l'adulte comme chez l'enfant et est observée dans 2,6 à 16% des adénomes hypophysaires isolées familiaux.

La stratégie de l'investigation génétique est la même que pour le SC d'origine surrenalienne avec une approche initiale par NGS (exome ciblé) pour explorer les causes génétiques les plus souvent observées, puis la discussion d'une approche pangénomique dans le cadre du *Plan National France Médecine Génomique 2025*.

3.9 Autres

Diagnostic du syndrome de Cushing pendant la grossesse

Modifications de la fonction cortico-surrénalienne pendant la grossesse normale

Le syndrome de Cushing au cours de la grossesse est une situation rare- moins de 300 cas ont été publiés entre 1952 et 2020. Le diagnostic est difficile à évoquer et confirmer dans les formes peu sévères. L'exploration doit tenir compte des modifications physiologiques des sécrétions hormonales pendant la grossesse et des contraintes liées à la présence du fœtus. La prise en charge diagnostique et thérapeutique doit se faire rapidement en cours de grossesse au sein d'un centre de référence/compétence des maladies rares de la surrenale.

Quand évoquer un hypercortisolisme pendant une grossesse?

Prise de poids facio-tronculaire et vergetures sont fréquemment attribuées au contexte de grossesse. Diabète et hypertension sont également peu spécifiques. Les signes d'hypercatabolisme (ecchymoses, amyotrophie) et d'hyperandrogenie (acnée, hirsutisme), l'hypokaliémie, sont plus spécifiques mais plus rares. Une pré éclampsie ou un retard de croissance intra utérin peuvent être révélateurs. Des fractures ont été décrites.

L'hypercortisolisme doit être évoqué chez une femme enceinte devant des signes peu spécifiques tels que l'HTA et le diabète, surtout si associés à un ou plusieurs des signes suivants : répartition facio-tronculaire des graisses, vergetures marquées, amyotrophie des ceintures, acné, hirsutisme, hypokaliémie

Comment réaliser le diagnostic positif d'hypercortisolisme pendant une grossesse ?

Pour le diagnostic positif de syndrome de Cushing durant la grossesse on peut réaliser d'abord un dosage de cortisol salivaire vespéral, reflet du cortisol non lié à la CBG, qui est moins modifié en particulier au 1er et 2ème trimestre. L'absence de rythme nyctéméral de sécrétion du cortisol est toujours pathologique au cours de la grossesse.

Une valeur de cortisolurie 3 à 4 fois supérieure à la limite supérieure des valeurs de référence est généralement pathologique au cours de la grossesse quel que soit le terme. La

cortisolémie à minuit isolée ne peut pas être employée facilement comme test diagnostique car les valeurs seuils déterminées dans des populations contrôles ne peuvent pas être utilisées pendant la grossesse, ainsi que le freinage minute sur cortisol plasmatique.

Etablir la cause de l'hypercortisolisme pendant la grossesse

Le diagnostic étiologique du SC pendant la grossesse repose en première intention sur:

- la réalisation du dosage d'ACTH et de l'échographie surrénalienne (une échographie négative n'est cependant pas suffisante pour éliminer la présence d'une tumeur surrénalienne).
- la réalisation d'une IRM surrénalienne sans injection : si la concentration d'ACTH plasmatique est indétectable ou normale basse ou en cas de difficulté d'interprétation des taux d'ACTH
- la réalisation d'une IRM hypophysaire sans injection si l'ACTH est normale ou haute.
- les tests dynamiques ne sont pas proposés.

A la différence de ce qui est observé hors grossesse, pendant la grossesse l'étiologie surrénalienne est la plus fréquente en cas d'hypercortisolisme.

Un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs a été rapporté chez une femme enceinte. Le risque d'irradiation fœtale et le caractère invasif de la procédure sont des obstacles évidents à sa réalisation, et il n'est donc pas recommandé, en dehors de situations particulières.

Les examens d'imagerie doivent en priorité être non irradiants. L'échographie surrénalienne peut être largement proposée. Les autres examens d'imagerie ne doivent être réalisés que si une prise en charge chirurgicale est envisagée avant l'accouchement. Des IRM hypophysaire et surrénalienne peuvent être réalisées, de préférence après le 1^{er} trimestre. En cas d'injection de gadolinium, il faut informer la patiente de la balance bénéfices-risques bien qu'aucun cas d'effet secondaire maternel ou fœtal n'ait été rapporté (www.lecrat.fr)

Pour l'injection, il convient d'utiliser préférentiellement les produits de contraste paramagnétiques MultiHance ou ProHance. Si l'IRM hypophysaire sans injection est non contributive, une imagerie surrénalienne pourra être proposée compte tenu de la difficulté d'interpréter le dosage d'ACTH chez une femme enceinte, avant de proposer une IRM hypophysaire optimisée par injection de produit de contraste.

Syndrome de Cushing de l'enfant

Étiologies du syndrome de Cushing de l'enfant :

Le SC présente des particularités dans sa présentation clinique, ses étiologies et sa démarche diagnostique en pédiatrie. La prise en charge se fait dans les centres de référence/compétence des maladies rares de la surrénale. Les étiologies du SC en pédiatrie, sont par ordre de fréquence : **iatrogènes**, première étiologie du SC de l'enfant quel que soit l'âge, **hypophysaires** (75-90% des causes de SC endogène chez l'enfant) : plutôt à révélation péri-pubertaire, et **surrénales** : révélation néonatale très rare (syndrome de McCune Albright) ou 2-5 ans (corticosurrénales) (15% des causes de SC endogènes de l'enfant) et **très rarement ectopiques** (<1% des étiologies de SC endogènes de l'enfant).

La cause exogène peut se voir avec toutes formes d'administration : locale ou générale, prise volontaire et identifiable ou involontaire (accidentelle) De ce fait, devant la suspicion d'un hypercortisolisme clinique, il faudra rechercher en priorité toute source de glucocorticoïdes exogènes, d'autant plus si la clinique contraste avec des concentrations plasmatiques de cortisol et d'ACTH effondrées.

Le SC est le plus fréquemment diagnostiqué chez le grand enfant et l'adolescent (70-90% des cas) ; à cet âge, il est ACTH dépendant chez la quasi totalité des patients dans le cadre d'une maladie de Cushing ; le SC ectopique est exceptionnel. Il impose de chercher un contexte familial d'adénomes hypophysaires et de proposer une investigation génétique.

Présentation clinique du syndrome de Cushing en pédiatrie

La plus commune des présentations du SC de l'enfant est le développement d'une obésité associée au ralentissement de la vitesse de croissance chez les enfants n'ayant pas terminé leur croissance. La maturation osseuse reflétée par l'âge osseux est variable, parfois retardée parfois normale, du fait d'une hypersécrétion androgénique associée dans la maladie de Cushing notamment. On retrouve également mais de façon inconstante : la répartition facio-

tronculaire des graisses, vergetures pourpres, fragilité cutanée, hypertension artérielle, infections cutanées (candidose), infections récurrentes, néphrocalcinose et lithiases rénales, irritabilité, fatigabilité, troubles du comportement, acné, arrêt du développement pubertaire, retard pubertaire, aménorrhée, intolérance au glucose ou diabète.

En période péri-pubertaire, la maladie de Cushing prédomine. Le ralentissement statural associé à la prise de poids et à l'augmentation de l'IMC est constant. Le ralentissement statural peut être aggravé par le retard pubertaire associé. Les troubles de l'humeur et du comportement (agressivité, fatigabilité, moins bonne tolérance à l'exercice physique, augmentation de l'appétit) sont fréquemment retrouvés. Enfin, la rapidité des modifications morphologiques (idéalement appréciées à l'aide de photographies antérieures) peut aider au diagnostic clinique.

Le syndrome de McCune Albright doit être évoqué devant des tâches cutanées caractéristiques (café au lait) dès la naissance et s'associent dans les mois suivants à une dysplasie osseuse et à des signes de puberté précoce chez la fille. Lorsque le SC est causé par un corticosurréalome, des signes d'hyperandrogénie sont souvent au premier plan: hirsutisme, acné, virilisation des organes génitaux. Du fait de l'hyperandrogénie, le ralentissement statural classique peut être modéré voire absent. L'hypercortisolisme cyclique de l'hyperplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (PPNAD) n'est pas toujours associé à un retard de croissance, surtout avant l'âge de 7-8 ans. En cas d'association au complexe de Carney, des lentigines, myxomes et la présence d'autres anomalies endocriniennes orienteront le diagnostic.

Explorations hormonales pour le diagnostic positif du syndrome de Cushing chez l'enfant

Le dosage du CLU sur des urines de 24h a une excellente valeur diagnostique chez les patients suspects de SC, et est réalisable en dehors de toute hospitalisation chez le grand enfant. Le recueil sur 3 jours consécutifs améliore le rendement diagnostique. Les valeurs de références des cortisoluries seront exprimées en relation avec la créatininurie ou la surface corporelle. La cortisolémie vespérale ($>4.4 \mu\text{g/dL}$ ou 122 nmol/L) a une très bonne sensibilité chez l'enfant pour diagnostiquer un hypercortisolisme, est plus difficilement réalisable en pratique. Le dosage sur un prélèvement sanguin vespéral et éventuellement salivaire pourra être utilisé chez l'enfant pour lequel le recueil urinaire de 24h est plus délicat à mettre en œuvre.

En cas de doute, si le CLU n'est pas franchement élevé, une cortisolémie vespérale ou cycle du cortisol ou des tests dynamiques pourront être proposés, avec en priorité un freinage minute avec $15 \mu\text{g/kg}$ (max 1 mg) à minuit (confortant le diagnostic de SC si la cortisolémie à 8h reste $>50 \text{ nmol/L}$). Ce seuil est utilisé par analogie à celui établi chez l'adulte, car il n'existe pas de valeurs de sensibilité et spécificité de ce test en population pédiatrique.

Explorations complémentaires pour le diagnostic étiologique du syndrome de Cushing chez l'enfant

Un dosage d'ACTH $< 5 \text{ ng/L}$ sera en faveur d'un SC d'origine surrénalienne. En cas de suspicion d'hyperplasie/dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales, l'élévation paradoxale du cortisol après 8 doses de dexaméthasone- une dose donnée toutes les 6 heures à $7,5 \mu\text{g/kg/dose}$ (maximum $0,5 \text{ mg/dose}$) - pourra être utile au diagnostic en montrant une augmentation paradoxale de la cortisolémie/cortisolurie.

Une IRM hypophysaire sera réalisée dans l'hypothèse d'une maladie de Cushing. La maladie de Cushing pédiatrique est principalement associée à un microadénome corticotrope, généralement $<6 \text{ mm}$ de diamètre, qui est généralement hypo-intense à l'IRM (T1) et souvent non rehaussé après injection de gadolinium. Par conséquent, il est nécessaire de réaliser une IRM hypophysaire avec des coupes fines et à haute résolution dans des centres de référence spécialisés dans le diagnostic de la maladie de Cushing.

En cas de dosage d'ACTH intermédiaire (entre 5 et 29 ng/L) la pratique amène à réaliser une double imagerie (scanner surrénalien et IRM hypophysaire)

Le SC ectopique chez l'enfant est extrêmement rare, l'hypersécrétion de CRH et/ou d'ACTH par une tumeur neuroendocrine pouvant être le plus souvent d'origine pulmonaire ou pancréatique. Si la tumeur causale n'est pas connue, la constatation d'un SC ACTH-

dépendant, d'un test à la CRH négatif, et d'une IRM hypophysaire normale peut amener à pratiquer une IRM/scanner thoraco-abdomino-pelviennne. En période péri-pubertaire, en raison de l'extrême rareté des SC par sécrétion ectopique, un SC ACTH-dépendant, même si l'IRM hypophysaire est normale, correspond à une maladie de Cushing dans l'écrasante majorité des cas et ce d'autant plus que le test à la CRH est positif. Ceci explique que la démarche diagnostique ne soit pas superposable à celle proposée chez l'adulte, notamment vis-à-vis des indications du cathétérisme des sinus pétreux, dont la performance est moins évaluée en pédiatrie. Le cathétérisme des sinus pétreux est réservé à des situations particulières, et sera réalisé en centre expert auprès des centres de référence/compétence des maladies rares de la surrénale.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

Les objectifs du traitement du SC sont :

- l'exérèse de la lésion tumorale responsable,
- la correction de l'hypercortisolisme,
- le rétablissement d'une fonction corticotrope normale,
- la prise en charge des complications du SC.

Le ou les traitements doivent être discutés dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire dans un centre de référence/compétence des maladies rares de la surrénale en fonction du diagnostic du retentissement du SC, des comorbidités, etc. Le choix d'un traitement chirurgical (hypophysaire ou surrénalien), médical ou par radiothérapie est une décision basée sur l'analyse de chaque cas.

Pour des raisons de simplicité, les PNDS citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la maladie concernée.

Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur marché (AMM). Si pour des raisons explicites, tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- endocrinologues, pédiatres endocrinologues
- médecin spécialiste en oncologie endocrinienne
- biologiste
- radiologue
- neurochirurgien entraîné à la chirurgie transsphénoïdale
- chirurgien entraîné à la chirurgie des surrénales
- chirurgien entraîné à la chirurgie des tumeurs neuroendocrines
- médecin de médecine nucléaire
- radiothérapeute
- anatomopathologiste
- médecin généraliste/médecins spécialistes : cardiologue, rhumatologue, orthopédiste, infectiologue, dermatologue, pneumologue, psychiatre ou pédopsychiatre, médecin de médecine physique et rééducation, chirurgien spécialiste en chirurgie plastique/réconstructrice et esthétique.
- paramédicaux : diététicien(ne), kinésithérapeute, infirmier(ère)s, psychologue
- pharmaciens des hôpitaux ou en officine

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

Les traitements sont décrits ci-dessous de façon très schématique, selon l'étiologie du SC.

Le traitement chirurgical d'exérèse d'une tumeur causale du SC, présente dans la grande majorité des cas, est le traitement de choix. Il est absolument nécessaire que la prise en charge chirurgicale s'effectue par des équipes médico-chirurgicales dédiées, en lien avec les centres de référence/compétence des maladies rares de la surrenale et de l'hypophyse (le volume important d'opérations sur des patients avec ces pathologies rares des surrenales et de l'hypophyse étant le garant de réussite pour le traitement chirurgical spécifique)

Maladie de Cushing La chirurgie hypophysaire par voie transsphénoïdale est le traitement de 1^{ère} intention en cas de microadénome hypophysaire accessible et non invasif. Dans cette situation favorable, le taux de rémission est élevé entre 80 et 90%. Le traitement doit également être considéré en cas d'IRM négative avec confirmation diagnostique aux tests dynamiques et/ou au CSPI. En cas de succès, un traitement substitutif par hydrocortisone est nécessaire, du fait de l'insuffisance corticotrope très fréquente. Certaines équipes ne débent pas immédiatement la substitution par hydrocortisone en postopératoire, pour suivre la sécrétion de cortisol et proposer une réintervention immédiate en cas de non-guérison et de cible thérapeutique plausible. Le taux de diabète insipide postopératoire est habituellement plus élevé que pour les autres types d'adénome. En cas d'échec, sont discutés au cas par cas, une reprise de la chirurgie hypophysaire, un traitement médical, une surrenalectomie bilatérale ou une radiothérapie hypophysaire. Un macroadénome hypophysaire invasif peut nécessiter une chirurgie hypophysaire de décompression, suivie d'une radiothérapie hypophysaire associée à un traitement pharmacologique antisécrétoire. Un désir de grossesse à court terme contre-indique un traitement médical (en dehors de la cabergoline) faisant, le plus souvent, discuter une surrenalectomie bilatérale en cas d'échec de la chirurgie hypophysaire. Un SC très sévère avec une complication grave engageant le pronostic vital doit faire discuter un traitement médical rapidement efficace et/ou une surrenalectomie bilatérale de sauvetage.

Tumeurs endocrines avec sécrétion ectopique d'ACTH Le traitement de choix est le traitement de la tumeur responsable (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, etc.). En fonction de la sévérité de l'hypercortisolisme, la chirurgie peut être précédée par un traitement médicamenteux d'action rapide, par inhibiteurs de la stéroïdogénèse. À défaut de chirurgie tumorale, le contrôle du SC nécessite un traitement médical ou une surrenalectomie bilatérale. Les analogues de la somatostatine peuvent être utiles dans les tumeurs neuroendocrines.

Adénome corticosurrénalien Le traitement d'un adénome corticosurrénalien responsable d'un SC est une surrenalectomie unilatérale, en règle par laparoscopie, éventuellement après une préparation médicale par anticortisolique. Une substitution de l'insuffisance corticotrope par hydrocortisone est nécessaire en per- et postopératoire (transitoirement pendant quelques mois ou années, ou bien à vie).

Cancer corticosurrénalien (CCS) La chirurgie d'une forme localisée est le seul traitement curatif. Elle consiste en une exérèse monobloc de la tumeur surrenalienne. Les autres options thérapeutiques comportent le traitement médical (mitotane et autres chimiothérapies), la radiothérapie externe, la chimioembolisation hépatique, et la radiofréquence de localisations hépatiques ou pulmonaires (voir référentiel du centre expert national ENDOCAN-COMETE- « corticosurréalome »).

Hyperplasie/Dysplasie micronodulaire pigmentée des surrenales Le traitement est la surrenalectomie bilatérale endoscopique, en absence de limitation technique. Les anticortisoliques peuvent être proposés dans certaines situations, de même, dans des cas très particuliers, une surrenalectomie unilatérale après évaluation morphologique incluant une scintigraphie au ¹³¹I-3-norcholestérol.

Hyperplasie macronodulaire bilatérale primitive des surrenales La chirurgie consiste en une surrenalectomie bilatérale ou unilatérale en fonction des données cliniques, hormonales et d'imagerie. En fonction des situations, un traitement médical anticortisolique ou bloquant les récepteurs illégitimes peut être discuté en centre expert.

Traitement substitutif de l'hypocortisolisme/de l'insuffisance surrenale

Le traitement substitutif est détaillé dans le consensus de la *Société Française d'Endocrinologie* (<https://www.sfendocrino.org/>) et de la *Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique* (<https://www.sfedp.org/>).

Il repose sur l'hydrocortisone (voie orale ou parentérale), et en cas de déficit en minéralocorticoïdes, la 9 alpha-fludrocortisone (si surrénalectomie bilatérale).

Traitement pharmacologique

Quelques situations peuvent relever avant tout d'un traitement pharmacologique :

- échec ou impossibilité du traitement chirurgical (risque chirurgical élevé) ou contre-indication transitoire à un traitement chirurgical,
- maladie occulte ou métastatique,
- récurrence de SC après chirurgie,
- attente avant un traitement chirurgical, ou autres situations particulières (cas pédiatriques, etc) après discussion multidisciplinaire en centre de référence/compétence des maladies rares de la surrénale

Le traitement pharmacologique peut être proposé dans des indications précises chez l'enfant, à discuter, au cas par cas, en RCP nationale, en lien avec les centres de référence/compétence des maladies rares de la surrénale.

La métyrapone est le seul traitement médical à avoir une AMM pour toutes les causes de SC et pour tous les âges. Les autres traitements du SC peuvent parfois se discuter en dehors de leur AMM dépendant de la cause du syndrome de Cushing, de son évolution et de l'âge du patient. Ces indications hors AMM doivent être retenues au cas par cas après discussion en RCP en CRMR et CCMR.

Les traitements visant à contrôler la production de cortisol peuvent cibler l'adénome hypophysaire corticotrope (pasiréotide et cabergoline), les glandes surrénales (inhibiteurs de la stéroïdogénèse : métyrapone, kétoconazole, osilodrostat et adrénolytique: mitotane) ou le récepteur des glucocorticoïdes (inhibiteur ciblant le récepteur du cortisol : mifépristone).

Inhibiteurs de la stéroïdogénèse Ces drogues agissent à différents niveaux de la stéroïdogénèse. Ils partagent des caractéristiques communes comme la capacité à diminuer rapidement la cortisolémie en quelques heures ou jours, et de contrôler l'hypercortisolisme chez la majorité des patients. Ils peuvent être prescrits seuls, selon un schéma de titration avec une posologie adaptée au CLU ou aux cortisolémies, ou associés à un traitement substitutif par glucocorticoïdes (hydrocortisone ou parfois dexaméthasone) dans un schéma « block and replace ».

Des effets secondaires des inhibiteurs de la stéroïdogénèse peuvent être anticipés selon le mécanisme d'action.

Le kétoconazole est un agent antifongique, qui a un effet inhibiteur sur les cytochromes P450, il inhibe la stéroïdogénèse testiculaire et peut être responsable d'un hypogonadisme masculin et de gynécomastie. Le kétoconazole est reconnu pour avoir un effet hépatotoxique notable avec une augmentation des enzymes hépatiques dans environ 5 à 10% des cas et plus rarement une hépatotoxicité grave : un contrôle avant traitement et une surveillance de la fonction hépatique sont indispensables lors de l'instauration du traitement par kétoconazole, avec dosage des enzymes hépatiques une fois par semaine le 1^{er} mois et après l'augmentation des doses et de manière plus espacée ensuite. Ceci permet une détection précoce et une prévention de l'hépatotoxicité. Le kétoconazole peut provoquer un allongement du QTc et un ECG avant et pendant le traitement est conseillé. C'est un inhibiteur puissant du CYP 3A4 et de la P-glycoprotéine induisant une augmentation de l'exposition aux médicaments substrats du CYP3A4 et P-gp. Il en résulte de nombreuses interactions dont certaines sont des contre-indications comme l'association avec les statines métabolisées par le CYP3A4, le dabigatran, l'alprazolam, la méthadone, ou nécessitent des surveillances cliniques ou adaptations posologiques (liste non limitative). C'est également un substrat du CYP 3A4 et l'association avec des inducteurs peut réduire la biodisponibilité et l'efficacité du kétoconazole. Son AMM est restreinte aux adultes et aux adolescents de plus de 12 ans.

La métyrapone est un inhibiteur de CYP11B1 et de CYP11B2 dont l'action d'inhibition de la synthèse de cortisol est rapide (demi-vie d'environ 2 heures) et peut entraîner l'accumulation de précurseurs androgéniques pouvant être responsable d'hirsutisme chez la femme et de précurseurs de l'aldostérone (DOC) pouvant aboutir, plus rarement et à des doses plus élevées, à une hypokaliémie (nécessité de monitoring de la kaliémie) et une hypertension artérielle.

L'osilodrostat est un inhibiteur de CYP11B1 et de CYP11B2. Ce médicament se différencie de la métyrapone par l'intensité de son action et sa demi-vie plus longue (4 heures) qui permet de réduire le fractionnement de la prise médicamenteuse (2 prises) et sa posologie. Les effets secondaires rapportés sont: une insuffisance surrénale, parfois différée, dont la décompensation doit être prévenue par une éducation thérapeutique et la délivrance d'une carte d'insuffisance surrénale individuelle nominative et le retentissement en termes d'hirsutisme chez les femmes lors des traitements au long cours qui a été décrit et mérite d'être précisé. Le risque d'allongement du QTc impose un ECG avant traitement et après le début du traitement, et impose la prise en compte des facteurs de risque (correction des conditions d'hypokaliémie, d'hypocalcémie, d'hypomagnésémie et de l'association à des médicaments torsadogènes). Son AMM est restreinte aux adultes.

Traitement adrénolytique

Le mitotane, par le biais de sa toxicité mitochondriale, induit une insuffisance surrénalienne par destruction du cortex surrénalien. L'obtention de cet effet demande quelques mois, l'association à un autre médicament anticortisolique peut, donc, être nécessaire. Sa tolérance est médiocre aux niveaux digestif et neurologique (30% des patients arrêtent le traitement) et il nécessite un traitement substitutif surrénalien.

Il peut également entraîner un hypogonadisme masculin.

En raison d'une variabilité pharmacocinétique importante et d'une marge thérapeutique étroite, un suivi thérapeutique (reposant sur le dosage plasmatique du mitotane) est recommandé afin de permettre un ajustement posologique notamment avec les doses élevées (index thérapeutique pour le cancer de la surrénale compris entre 14 et 20 mg/L avec un risque accru de toxicité neurologique pour des concentrations > 20 mg/L).

La drogue est hautement tératogène, et, donc, contre-indiquée chez les femmes avec projet de grossesse. Du fait de son accumulation dans le tissu adipeux, elle possède une longue durée de vie et la grossesse doit être proscrite tant que la mitotanémie reste détectable. Le mitotane est un inducteur du CYP 3A4 et l'exposition aux médicaments métabolisés par le CYP 3A4 peut-être diminuée. Son utilisation, en dehors du corticosurréalome évolué (non opérable, métastatique ou récidivant), est hors AMM, mais peut se discuter, au cas par cas, en réunion multidisciplinaire, en centre de référence/compétence des maladies rares de la surrénale.

Inhibiteurs des récepteurs de l'adénome corticotrope

Le pasiréotide est un inhibiteur des récepteurs de la somatostatine, notamment des SST5 (fortement exprimés dans 30% des adénomes corticotropes). Ce médicament est efficace dans la moitié des cas d'hypercortisolisme modéré. On peut parfois observer une diminution de taille des adénomes corticotropes. Les effets secondaires notables sont : l'hyperglycémie, voire même un diabète déséquilibré (surveillance des glycémies, éventuellement instauration d'un traitement antidiabétique), quelques cas de syncopes et d'allongement du QTc, et également des lithiases biliaires (cholécystectomies). Le risque d'allongement du QTc nécessite la prise en compte des facteurs de risque (dyskaliémie, association à des médicaments torsadogènes).

Son AMM est restreinte aux maladies de Cushing pour lesquelles la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas de récurrence et aux adultes.

La cabergoline est un agoniste dopaminergique des récepteurs D2 (certains adénomes corticotropes ont des récepteurs D2). Son utilisation dans la maladie de Cushing est hors AMM et sa sécurité n'a pas été établie pour les enfants de moins de 16 ans, mais peut se discuter au cas par cas en réunion multidisciplinaire en centre de référence/compétence des maladies rares de la surrénale.

Inhibiteurs des récepteurs des glucocorticoïdes

La mifépristone est un antagoniste du récepteur de la progestérone qui se lie également au récepteur des glucocorticoïdes et bloque son activation par le cortisol. Parmi les effets secondaires, on note fatigue, nausées, hypertension artérielle associée à des œdèmes des membres inférieurs, hypokaliémie (1/3 des patients)- parfois sévère, métrorragies et épaissement endométrial (20% des femmes). C'est un substrat du CYP3A4 et également

un inhibiteur potentiel de ce cytochrome (prise en compte des interactions). Son utilisation dans le SC est hors AMM (utilisation peu fréquente en France) mais peut se discuter au cas par cas en réunion multidisciplinaire en centre de référence/compétence des maladies rares de la surrénale.

Combinaisons de traitements

Des combinaisons des différentes drogues peuvent être utilisées pour assurer une synergie de leurs effets anticortisoliques. C'est notamment le cas des associations des inhibiteurs de la stéroïdogénèse. Un autre type d'association de classes médicamenteuses incluent : la pasiréotide, la cabergoline et le kétoconazole. La sécurité de ces associations n'a pas été explorée de façon systématique et doit donc faire l'objet d'une surveillance spécialisée.

Les tumeurs ectopiques peuvent exprimer des récepteurs SST2 et **l'octréotide** ou **le lanréotide** peuvent aider à contrôler à court et à moyen terme la sécrétion d'ACTH et de cortisol, en particulier en cas de tumeurs neuroendocrines digestives responsables de SC.

Cas très particulier des **carcinomes médullaires thyroïdiens** responsables d'un SC paranéoplasique : des inhibiteurs des tyrosine-kinases (**vandetanib** et **sorafénib**) auraient un effet antisécrétoire direct et permettent un contrôle rapide et efficace du SC dans cette étiologie précise.

L'étomidate. Le traitement de l'hypercortisolisme intense, dans des situations d'urgence, est possible, en USI, en ayant recours à une molécule, l'étomidate, anesthésiant hypnotique, connu pour son effet anticortisolique.

L'étomidate inhibe la biosynthèse des stéroïdes par les corticosurrénales. Des doses d'induction uniques d'étomidate peuvent mener à une insuffisance surrénalienne transitoire et à une diminution des taux sériques de cortisol et d'aldostérone, ne répondant pas à l'administration d'ACTH.

La liste des médicaments utilisés est détaillée en annexe 3.1.

Le suivi de la cortisolémie des patients sous traitement médical peut être particulièrement difficile, en particulier sous métyrapone, osilodrostat et etomidate qui induisent une élévation importante du 11-déoxycortisol par inhibition de la CYP11B1. Certains immunodosages de la cortisolémie utilisés en routine clinique présentent une réaction croisée avec le 11-déoxycortisol, responsable d'une surestimation de la concentration réelle du cortisol. Dans ce contexte, un contrôle de la cortisolémie en LC-MS-MS peut être indiqué. Le dosage de la cortisolémie sous mitotane peut également poser problème en début de traitement en raison de l'augmentation importante de la protéine porteuse (CBG *Cortisol Binding Globulin*), dans la mesure où les dosages de la cortisolémie déterminent toujours la concentration circulante totale de cortisol (forme libre + forme liée) quelle que soit la technique de dosage utilisée- (y compris en LC-MS-MS)

Les patients avec un SC sont fréquemment polymédiqués. Le risque iatrogénique médicamenteux en est d'autant plus important via les possibles interactions médicamenteuses, et les éventuelles erreurs lors des prises médicamenteuses. Il est recommandé de prévoir des bilans de médication (ou conciliations médicamenteuses) lors des admissions ou sorties d'hospitalisation avec des professionnels formés et dans un cadre pluridisciplinaire. Les questions d'automédication, d'observance, de plans de prise médicamenteuse peuvent-être abordées lors de ces entretiens. La mise en place d'un lien formalisé ville-hôpital impliquant l'ensemble des professionnels est également utile.

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

Il peut être nécessaire d'accompagner les patients dans leur mode de vie : éducation diététique, adaptation de l'activité sportive/physique et de l'activité scolaire ou professionnelle. L'éducation thérapeutique du patient (ETP) fait partie intégrante de la prise en charge et du parcours de soin des patients porteurs d'une maladie endocrinienne rare comme le SC. Elle a

pour but notamment de les aider à acquérir ou maintenir des compétences d'auto-soins et d'adaptation dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie quotidienne avec une maladie chronique, améliorer leur qualité de vie et réaliser leur projet de vie. Un programme peut être proposé à tout moment du parcours de soin du patient. Il existe différents programmes d'ETP ciblés sur les pathologies hypophysaires et surrénaliennes au sein des centres de référence et de compétences des maladies rares de la surrénale. Sans être focalisés de façon spécifique sur le SC, ils incluent des patients porteurs de cette pathologie endocrinienne rare. Il peut être également intéressant pour les proches d'y participer, mais aussi d'impliquer des associations de patients ainsi que des patients experts. Il existe également de multiples documents d'information, destinés aux patients (site Firendo <http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/> ou site de l'association des patients <https://www.surrenales.com>).

L'éducation thérapeutique de l'insuffisance surrénale est prioritaire en cas de surrénalectomie bilatérale ou d'utilisation d'anticortisoliques puissants.

4.5 Recours aux associations de patients

Le recours aux associations de patients à la phase initiale du diagnostic comme pour le suivi au long cours de la pathologie est une possibilité importante à connaître. Il peut aussi être utile pour les patients en insuffisance surrénale après traitement du SC pour apprendre à gérer cette situation au long cours en complément des programmes d'éducation thérapeutique. L'information sur l'existence et les coordonnées des associations doit être donnée aux patients.

En France, le site de l'association des patients ayant une pathologie des surrénales est une source importante d'information pour le patient: www.surrenales.com

4.6 Prévention et traitements des complications du SC

Complications cutanées et muqueuses. Éviter les traumatismes cutanés, traiter rapidement les lésions cutanées, le cas échéant, en faisant appel à un dermatologue ou encore à un spécialiste des brûlures, se protéger du soleil (crèmes indice de protection + 50), éviter les irritations/plaies, en cas de mélanodermie, traitement de l'hirsutisme, prévention et traitement des ulcérations gastroduodénales : inhibiteurs de la pompe à protons, pansements gastriques (hors AMM en prévention primaire).

Complications musculaires. Kinésithérapie d'entretien en phase d'hypercortisolisme sévère, et renforcement musculaire de la sangle abdominale et des racines, secondairement.

Complications osseuses. Prévenir le risque de chute (type troubles visuels, accidents de l'environnement, etc.), éviter le tabac, l'alcool, l'excès de sel, prescrire des antalgiques, anti-inflammatoires si douleur (toujours associés à un inhibiteur de la pompe à protons, compte tenu du risque hémorragique majoré : seuls esoméprazole, lansoprazole, pantoprazole et oméprazole ont l'AMM chez les patients à risque). Par analogie avec l'ostéoporose cortisonique, il convient d'évaluer les apports en calcium par une enquête alimentaire, les apports recommandés par le *Programme National Nutrition Santé* étant de 800-1200 mg par jour, en surveillant la calciurie/24 heures, de doser le taux sérique de vitamine D (25-OH vitamine D) dans le but d'obtenir un taux au dessus de 30 ng/ml (75 nmol/L). Un traitement oestroprogestatif ou androgénique substitutif est susceptible d'avoir un bénéfice, mais n'est pas recommandé en phase d'hypercortisolisme en raison du risque thromboembolique. La discussion d'un traitement spécifique de l'ostéoporose par bisphosphonate ou tériparatide requiert un avis spécialisé auprès d'un rhumatologue, dans le cadre de la prise en charge multidisciplinaire. Par analogie avec les recommandations concernant la prévention de l'ostéoporose cortisonique, les patients présentant les caractéristiques suivantes seraient susceptibles de bénéficier d'un traitement spécifique (hors AMM) :

- antécédent de fracture ostéoporotique
- T score \leq -2,5 au rachis ou au fémur (zone totale).

Les contre-indications communes aux bisphosphonates sont l'insuffisance rénale sévère, la grossesse et l'allaitement. Les bisphosphonates sont déconseillés chez les femmes en âge de procréer. Un examen dentaire et des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonate en raison du risque d'ostéonécrose de la mâchoire dont l'hypercorticisme constitue un facteur de risque. Le téraparatide ne doit pas être utilisé chez le sujet jeune en raison de sa propriété d'anabolisant osseux. L'expérience clinique de l'usage des bisphosphonates dans l'ostéoporose cortisonique est de 2 ans, celle du téraparatide de 36 mois. La poursuite du traitement au-delà de cette durée ou après guérison de l'hypercortisolisme doit être réévaluée au cas par cas. En l'absence de traitement et en cas de persistance de l'hypercortisolisme, un contrôle de l'ostéodensitométrie à 1 an est conseillé.

Chez l'enfant, les apports calciques doivent être ajustés aux apports recommandés pour l'âge : si ils sont inférieurs à 300 mg/jour, une supplémentation calcique doit être prescrite (recommandation *Société Française de Pédiatrie* 2022). La supplémentation en vitamine D doit être systématique de 800 à 1600 UI/jour. A partir de l'âge de 5 ans, l'évaluation de l'ostéodensitométrie fait partie du suivi du SC.

Complications métaboliques. Il convient de donner des conseils hygiéno-diététiques adaptés et de prescrire au besoin un traitement médicamenteux adapté en cas de diabète (insulinothérapie, antidiabétique oral), avec ajustement à court terme de ces traitements après correction du SC et/ ou de dyslipidémie (statines, fibrates, ezetimibe) avec une surveillance attentive du bilan hépatique en particulier lors de leur association avec du kétoconazole ou du mitotane, du fait du risque de cytolyse hépatique et de cholestase, majoré par l'association.

HTA. Il convient de donner des conseils diététiques pour une alimentation pauvre en sel, de supplémenter et surveiller l'hypokaliémie éventuellement associée. Le traitement antihypertenseur nécessite le plus souvent des associations thérapeutiques. La spironolactone (ou l'éplérénone en cas d'intolérance à la spironolactone) peut(nt) être utilisé(s) préférentiellement en cas d'hypokaliémie. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'angiotensine II ont également une justification physiopathologique et permettent de contrôler les chiffres tensionnels dans environ 50 % des cas. Les bêtabloquants peuvent être tout particulièrement indiqués dans l'optique d'un geste chirurgical, compte tenu de leur effet démontré chez les patients à haut risque cardiovasculaire sur la prévention périopératoire des accidents ischémiques myocardiques lors de la chirurgie extracardiaque. Les inhibiteurs calciques et les autres diurétiques (thiazidiques, diurétiques de l'anse, et épargneurs potassiques) font partie de l'arsenal thérapeutique et leur utilisation relève des précautions d'emploi habituelles. Notamment pour le furosémide, il convient de surveiller l'hypokaliémie et l'hypercalciurie qui risquent d'être majorées.

Complications thromboemboliques. Le risque thromboembolique semble majoré chez les patients présentant un hypercortisolisme, en particulier en postopératoire. Les complications observées sont essentiellement des phlébites des membres inférieurs et des embolies pulmonaires, mais également des thromboses de la veine cave inférieure, des sinus cérébraux, etc. Une prévention thromboembolique simple par des bas de contention ou pressothérapie intermittente et une mobilisation précoce et active est conseillée. Un traitement anticoagulant doit se discuter au cas par cas, en péri opératoire (surrénalectomie, chirurgie hypophysaire, cathétérisme des sinus pétreux), en cas d'hypercortisolisme intense ou chez les personnes à mobilité réduite. Le risque justifiant une anticoagulation préventive peut perdurer plus de 4 semaines après correction du SC. En prévention, au moment d'un traitement chirurgical curateur du SC, est suggéré donc de la maintenir sur cette durée.

Risque cardio-vasculaire global. Une augmentation de la morbidité cardiovasculaire est observée chez les patients présentant un SC sévère mais également modéré. Il existe une augmentation de l'incidence des différents facteurs de risque cardiovasculaire : obésité abdominale, diabète et intolérance au glucose, dyslipidémie, hypertension artérielle, et probablement hypercoagulabilité. Une action spécifique du cortisol sur la paroi vasculaire est également suspectée. Le SC semble favoriser une fragilité vasculaire pouvant conduire à des dissections des gros vaisseaux. Un traitement par aspirine à dose antiagrégante peut être

instauré à la discrétion de l'endocrinologue ou du cardiologue en fonction de l'évaluation du risque cardiovasculaire global.

Complications infectieuses. Les infections bactériennes, virales, mycosiques et parasitaires seront traitées par les antibiotiques, antiviraux, antifongiques ou antiparasitaires adaptés. Par analogie avec la prévention de la tuberculose chez les patients sous corticoïdes, chez les patients ayant des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie, ou ayant eu un contact récent avec une personne ayant une tuberculose maladie (contagieuse), une prophylaxie de la tuberculose pourra être proposée en fonction de l'enquête infectieuse qui sera effectuée.

L'intérêt d'une prophylaxie systématique, contre *Pneumocystis carinii* par exemple, ou de la vaccination antipneumococcique ou antigrippale doit être discuté au cas par cas. Il est souvent considéré nécessaire, lors de l'introduction d'un traitement visant à contrôler efficacement un SC sévère, de prévenir l'infection à *Pneumocystis carinii* par Bactrim® (sulfaméthoxazole + triméthoprime).

Complications respiratoires. Au besoin, il faudra appareiller l'apnée du sommeil, prescrire une kinésithérapie respiratoire, et prendre en charge des infections éventuelles.

Retentissement endocrinien

· Axe gonadotrope: un traitement substitutif du déficit gonadotrope n'est pas conseillé en phase aiguë en raison du risque thromboembolique et de la récupération de l'axe gonadotrope après correction du SC. En cas de sécrétion importante d'ACTH ou dans les CCS, un traitement spécifique de l'hirsutisme peut être nécessaire. En cas de sécrétion importante d'œstrogènes par un CCS, un traitement spécifique de la gynécomastie peut être nécessaire chez l'homme (gel de dihydrotestostérone en application locale et parfois chirurgie après correction de la cause). En cas de déficit gonadotrope, le rétablissement d'une fertilité nécessite un traitement par gonadotrophines.

· Axe somatotrope: en cas de déficit en hormone de croissance, les indications du traitement relèvent des indications de l'AMM chez l'adulte et chez l'enfant. Chez l'enfant, compte-tenu du retard statural engendré par le SC et la période de latence de reprise de l'activité somatotrope après rémission du SC, les indications de traitement transitoire par GH sont nombreuses.

· Axe thyroïdienne, posthypophyse : un traitement substitutif sera effectué en cas de déficit significatif, en particulier postopératoire d'une chirurgie hypophysaire.

Retentissement psychiatrique (retentissement psychologique et social, recours au psychologue et à l'assistante sociale voir annexe 4).

Une évaluation par le psychiatre est souvent nécessaire. Le suivi, la fréquence et les modalités sont à l'initiative du psychiatre ou du psychologue. Le psychiatre évaluera l'indication d'une hospitalisation, le choix des psychotropes et/ou psychothérapie. Le plus souvent, les troubles psychiatriques régressent avec la disparition du SC après traitement, parfois lentement sur quelques mois mais ils peuvent aussi perdurer ou s'aggraver, notamment si les troubles préexistaient à l'hypercortisolisme.

Il n'existe pas de traitement univoque pour les troubles psychiatriques : l'anxiété, les troubles du sommeil peuvent nécessiter un traitement par anxiolytique (benzodiazépines notamment). Le choix thérapeutique peut s'orienter également vers un traitement par hypnotique ou neuroleptique, par électroconvulsivothérapie, ou traitement antidépresseur, selon le tableau clinique.

Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine pourraient n'avoir qu'un effet transitoire. Comme pour la dépression, ces symptômes peuvent perdurer après résolution de l'hypercortisolisme. Les troubles cognitifs peuvent également persister à distance. Toutes ces séquelles participent à la réduction de la qualité de vie.

L'hypercortisolisme, même en rémission, peut avoir des répercussions sur la vie affective, sociale et professionnelle des patients atteints. Des arrêts de travail sont souvent nécessaires lors de la prise en charge initiale.

L'orientation vers un psychologue et vers une assistante sociale est alors nécessaire pour un accompagnement autant relationnel que technique durant la phase d'adaptation et de réorganisation de vie imposée par la maladie. Le psychiatre pourra travailler en binôme ou en orientant vers les psychologues hospitaliers et de ville (CMP et associations de secteurs,

réseau libéral) pour la mise en place des interventions de psychothérapie complémentaires, par exemple de type thérapie cognitivo-comportementale, de soutien, d'orientation psychodynamique, les outils psychocorporels.

La situation médicale du patient peut nécessiter l'adaptation du poste de travail, l'adaptation de l'horaire du travail (temps partiel thérapeutique), un reclassement professionnel voire une mise en invalidité qui permettra de compenser la réduction de la capacité à travailler et de maintenir un emploi à temps partiel. L'intervention de l'assistante sociale hospitalière, de l'assistante sociale du domicile du patient, du médecin du travail ou du médecin scolaire peut être nécessaire. Au besoin, le patient pourra être dirigé vers les Maisons Départementales pour les Personnes Handicapées (MDPH), ou les Maisons de l'Autonomie (MDA), afin de permettre, selon les besoins, l'obtention d'une Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH), de la Carte Mobilité Inclusion de priorité ou d'invalidité voire de la Prestation Compensatoire du Handicap (PCH) et de l'Allocation Adulte Handicapé (AAH) si l'état de santé ou la perte d'autonomie le justifie.

L'échange en groupes de patients (associations de patients, groupes de parole et programmes d'ETP hospitaliers centrés sur la qualité de vie) est également un recours utile afin d'aider le patient à verbaliser ses difficultés, se sentir moins seul, et trouver des outils, des conseils, pour mieux gérer sa maladie.

Les équipes d'endocrinologie lors des consultations et hospitalisations, ainsi que les médecins traitants, sont des interlocuteurs privilégiés réguliers auprès du patient, pouvant signaler aux psychiatres, psychologues et assistantes sociales une souffrance psychique ainsi que les difficultés sociales et/ou matérielles.

Chirurgie plastique/réparatrice/esthétique. Il convient d'informer des possibilités thérapeutiques chirurgicales (chirurgie de la paroi abdominale, ptose mammaire, plastie mammaire, gynécomastie, cicatrices chéloïdes, etc.) à distance du SC, et d'informer du risque accru de cicatrices pigmentées en cas de mélanodermie et de prévenir l'anesthésiste et le chirurgien des spécificités de l'étiologie du SC et le statut corticosurrénalien (insuffisance corticotrope, insuffisance surrénale périphérique, eucortisolisme).

La prise en charge d'un SC chez une femme enceinte doit s'effectuer dans un centre spécialisé et nécessite une équipe multidisciplinaire associant endocrinologues, obstétriciens, chirurgiens spécialisés dans la chirurgie endocrine ou hypophysaire. Les indications sont fonction du terme, de l'étiologie, de l'évolutivité de l'hypercortisolisme, de la réponse au traitement symptomatique. Ce dernier est souvent un élément majeur de la prise en charge et a été, dans certaines formes peu évolutives de maladie de Cushing, le seul traitement réalisé durant la grossesse. Dans la maladie de Cushing avec adénome hypophysaire visualisé, l'adénomectomie par voie transsphénoïdale se discute surtout au 2^{ème} trimestre de grossesse. La gravité du cancer corticosurrénalien (CCS) rend souhaitable un geste chirurgical rapide. En cas d'adénome corticosurrénalien, la chirurgie peut être différée si le traitement symptomatique est efficace. L'incertitude sur la nature histologique de la tumeur surrénalienne et la sévérité du SC peuvent conduire à intervenir en cours de grossesse.

Chez l'enfant, la chirurgie transsphénoïdale est le traitement de première intention dans la maladie de Cushing. Le taux de guérison est de 45-85 %, globalement moins bon que chez l'adulte dans la littérature, mais finalement assez comparable au taux de rémission de l'adulte pour les équipes expertes, cependant avec un taux de récurrence plus élevé et une médiane de récurrence plus courte. L'insuffisance antéhypophysaire postopératoire partielle est plus fréquente que chez l'adulte. L'insuffisance antéhypophysaire postopératoire est plus fréquente que chez l'adulte. En cas de rechute, une radiothérapie peut être proposée. Elle entraîne un déficit en hormone de croissance dans 90 % des cas, plus rarement un déficit thyrotrope ou gonadotrope, à substituer. Aucune étude sur le développement cognitif à long terme n'est disponible. Il n'existe pas de données à long terme sur la radiochirurgie stéréotaxique en pédiatrie. Les maladies surrénaliennes responsables de SC requièrent un traitement chirurgical. Aucune évaluation des thérapeutiques médicamenteuses en pédiatrie, ni dans le traitement postopératoire des cancers corticosurrénaliens, ni dans la maladie de Cushing n'est disponible. Ces traitements sont considérés comme utilisables ponctuellement, après discussion multidisciplinaire dans un centre de référence/compétence des maladies rares de

la surrénale. Le suivi à long terme de la croissance, de la puberté et de la densité osseuse est primordial chez ces patients.

5 Suivi

5.1 Objectifs

Objectifs

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

- de surveiller l'efficacité, la tolérance, (dépister les effets indésirables) et l'observance du/des traitement (s) prescrit (s),
- de prendre en charge les complications du syndrome de Cushing d'autant que le risque ne se corrige pas constamment après traitement efficace de l'hypercortisolisme, en particulier le syndrome métabolique, le risque cardiovasculaire, le retentissement osseux et statural, les troubles cognitifs et le retentissement esthétique et sur la qualité de vie,
- de dépister des récurrences éventuelles pour certaines étiologies : la maladie de Cushing, où la récurrence d'un adénome corticotrope peut parfois s'observer plusieurs années après une chirurgie efficace, les tumeurs neuroendocrines avec sécrétion ectopique d'ACTH, les cancers corticosurrénaux, les hyperplasies macronodulaires bilatérales après une surrénalectomie unilatérale,
- d'informer les patients sur l'état des connaissances scientifiques et avancées récentes.

Les points concernant la prise en charge des complications du SC, l'accompagnement d'un éventuel projet de grossesse et le conseil génétique sont abordés dans les chapitres respectifs. La surveillance et l'adaptation du traitement substitutif fait l'objet d'un consensus de la *Société Française d'Endocrinologie* (<https://www.sfendocrino.org>) et de la *Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique* (<https://www.sfedp.org/>).

A noter cependant chez certains patients la possibilité, lors de la correction rapide du syndrome de Cushing avec insuffisance surrénale, d'un « syndrome de sevrage » avec asthénie et douleurs nécessitant une attention particulière et un suivi régulier pour l'adaptation du traitement substitutif.

Critères de guérison

La surveillance de l'efficacité du traitement et le dépistage des récurrences requièrent au préalable de définir des critères de guérison. La guérison est définie pour certains de façon très stricte par une cortisolémie le matin basse (inférieure à 50 nmol/L ou 18 ng/mL), mais par d'autres de façon moins stricte par la normalité du cycle de cortisol plasmatique ou encore la normalité de la cortisolurie, parallèlement avec la disparition des signes cliniques.

Complications, séquelles

Le suivi à long terme sera proposé aux patients avec SC, selon le diagnostic étiologique et les traitements envisagés. Il est décrit en détail dans les chapitres suivants. Il est à noter que les patients avec SC nécessitent une prise en charge multidisciplinaire, étalée dans le temps. Peuvent exister chez certains patients, des séquelles liées à l'exposition prolongée à un excès endogène de cortisol, malgré les diagnostics et thérapeutiques performants et adaptés et le suivi prolongé.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi s'effectue par un endocrinologue au sein ou en lien avec le centre de référence/compétence, en coordination avec le médecin traitant et les éventuels autres spécialistes

- endocrinologue, pédiatre endocrinologue
- spécialiste en oncologie endocrinienne en cas de SC par sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur neuroendocrine ou par un corticosurrénauxome

- médecin généraliste, pédiatre
- autres médecins spécialistes (cardiologues, psychiatres etc.)
- chirurgiens (surrénale), neurochirurgien
- biologiste
- radiologue et médecin nucléaire
- médecin scolaire/travail
- assistante sociale
- paramédicaux: diététicien(ne), kinésithérapeute, infirmier(e)s, psychologue

5.3 Rythme et contenu des consultations

Le rythme et le contenu du suivi sont fonction de l'étiologie du SC, de la sévérité du SC et de la pathologie sous-jacente, et de la thérapeutique.

Rythme des consultations

Une surveillance clinique et paraclinique systématique est nécessaire dans le suivi des patients.

Sa fréquence, tous les mois à 12 mois, sera adaptée :

- en fonction du contrôle ou non du SC (persistance de l'hypercortisolisme, eucortisolisme, insuffisance corticotrope ou surrénalienne)
- en fonction de l'évolution des complications
- en fonction des traitements utilisés (surveillance, tolérance, effets indésirables)

En cas de récurrence de la maladie, de complications, d'effets indésirables du traitement, des consultations et/ou des examens supplémentaires peuvent être nécessaires.

Modalités

Le suivi a lieu :

- au sein ou en lien avec un centre de référence/compétence des maladies rares de la surrénale- en consultation, en hospitalisation de jour ou hospitalisation classique.

Certains examens complémentaires peuvent être réalisés en ambulatoire.

Le médecin généraliste traite les maladies intercurrentes en relation avec l'endocrinologue.

Le cas de la transition à l'âge adulte : préparation de la transition afin d'organiser le transfert des soins en service adulte, proposant une prise en charge multidisciplinaire adaptée. L'âge optimal n'est pas déterminé mais cette période pourra être envisagée vers l'âge de 18 ans ou à la fin de la puberté. Le pédiatre s'assurera si possible de la poursuite de la prise en charge de son patient en service adulte (voir le chapitre 5.5).

Contenu

A chaque visite :

- examen clinique, poids, taille, IMC, pression artérielle
- surveiller la croissance, le stade pubertaire à l'âge pédiatrique
- rechercher à l'interrogatoire d'éventuels signes fonctionnels
- vérifier l'observance des traitements et rechercher des possibles effets indésirables
- insister sur l'importance d'un suivi prolongé multidisciplinaire
- évaluer le retentissement sur le mode de vie, la scolarité, ou l'activité professionnelle, les relations sociales.
- évaluer et mettre à jour régulièrement les connaissances sur le SC adaptées à l'âge du patient (réponses aux questions, reprise de l'annonce diagnostique)

Si nécessaire :

- consultation spécialisée (gynécologue, cardiologue, rhumatologue, ORL, orthopédie, etc.)
- consultation diététique : surpoids, intolérance glucidique, diabète, dyslipidémie, HTA
- consultation psychologue/psychiatre
- entretien avec l'assistante sociale

Éducation thérapeutique.

Les explications seront fournies par des professionnels ayant une bonne habitude de la pathologie, dans un centre de référence/compétence des maladies rares de la surrénale . Si

correspondant à la situation individuelle du patient : un programme d'éducation thérapeutique sera proposé.

5.4 Examens complémentaires

Les examens complémentaires sont adaptés à l'âge du patient, à l'étiologie, à la sévérité du retentissement, aux manifestations cliniques, aux complications éventuelles, à l'évolution de la maladie (guérison, persistance, récurrence, etc.)

Évaluation de la fonction surrénalienne

-cortisolurie, cortisolémie/cortisol salivaire nocturne(s) ou cycle, freinage minute pour évaluer la persistance ou non d'un hypercortisolisme

-si insuffisance surrénalienne : test au synacthène immédiat et éventuellement test court à la métyrapone ou une hypoglycémie insulinique pour rechercher une insuffisance surrénalienne, aldostérone et rénine plasmatiques.

Pour rechercher une récurrence de maladie de Cushing

Les manifestations cliniques avec la réapparition de certains symptômes tels qu'un hypercatabolisme, une hypertension artérielle, un diabète ou de manifestations psychiques surviennent de façon trop tardive pour être utilisés seules. L'évaluation clinique doit être couplée à une exploration hormonale.

Chez les patients en insuffisance corticotrope après chirurgie hypophysaire, seront pratiqués la détermination de la cortisolémie à 8h (avant la dose du matin de glucocorticoïde) et/ou un test de stimulation au synacthène et dans certains cas pour affirmer la récupération de l'axe corticotrope une hypoglycémie insulinique ou un test à la métyrapone. La recherche d'une récurrence de la maladie de Cushing sera faite lors de la récupération de l'axe corticotrope, puis annuellement ou de façon anticipée en cas de manifestations cliniques. Seront alors réalisés les tests utilisés pour rechercher un SC : cortisol salivaire vespéral (au moins 2 dosages) et/ou cortisolémie à minuit, freinage minute par 1 mg de dexaméthasone, 1 ou 2 dosages de CLU/24h. Le cortisol sanguin ou salivaire nocturne semble être l'un des premiers paramètres de récurrence détectables, précédant l'augmentation de la cortisolurie.

Tests dynamiques à la desmopressine en postopératoire : une réponse exagérée à la desmopressine en postopératoire immédiat (avant 3-6 mois) est un facteur de risque de récurrence à long terme dans plusieurs études. D'autres tests dynamiques (CRH, dexaméthasone-desmopressine) peuvent parfois être discutés dans des situations délicates de suspicion de récurrence.

En l'absence de manifestations cliniques, les explorations seront répétées annuellement pendant au moins 10 ans. Si le diagnostic de récurrence biologique est posé, le rapport bénéfices/risques d'un traitement sera discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire dans un centre de référence/compétence des maladies rares de la surrénale, en particulier si le patient ne présente pas de symptomatologie clinique évocatrice.

Pour rechercher une progression tumorale corticotrope après surrénalectomie bilatérale dans la maladie de Cushing Le syndrome de Nelson a été décrit comme un macroadénome corticotrope et une ACTH élevée après surrénalectomie bilatérale. En 2007, le concept de progression tumorale corticotrope était proposé comme plus adapté à la pratique clinique moderne. La vitesse de progression tumorale est probablement la mesure la plus adaptée pour le suivi des adénomes corticotropes après surrénalectomie. Sa surveillance repose sur le dosage d'ACTH basal, l'IRM hypophysaire et en fonction des situations la réponse de l'ACTH à la CRH et/ou à la desmopressine et/ou freinage fort, l'examen ophtalmologique avec fond d'œil et champ visuel.

Dans les tumeurs endocrines avec sécrétion ectopique d'ACTH: marqueurs tumoraux (en fonction de la tumeur), scanner, scintigraphie/TEP aux analogues de la somatostatine et éventuellement TEP au ¹⁸F-FDG en fonction des situations.

Dans les cancers surrénaux : SDHEA, delta4androstendione, DOC et autres précurseurs, scanner thoraco abdominal, TEP au ¹⁸F-FDG.

Génotypage en fonction de l'évolution des connaissances actualisées en génétique

Dosage plasmatique du mitotane si traitement par mitotane en cours ou datant de moins d'un an

Examens de routine: ionogramme sanguin, créatininémie, ASAT/ALAT, gamma GT, PAL, bilirubine totale, EAL, NFS, CRP, TP-TCA. Les examens complémentaires nécessaires au diagnostic, au suivi et à la prise en charge des complications sont décrits dans le chapitre correspondant : cardiovasculaires (HTA), cutanées et muqueuses, osseuses, métaboliques (diabète, bilan lipidique), hémorragiques ou thromboemboliques, infectieuses, respiratoires.

Dosages hormonaux pour étudier le retentissement endocrinien: œstradiol, testostérone, FSH, LH, inhibine B, AMH, prolactine, SHBG, TSH, FT4, FT3, +/- tests de stimulation de la GH chez l'enfant (la sécrétion d'hormone de croissance doit être testée 3 mois après une chirurgie trans-sphénoïdale ou une radiothérapie chez l'enfant)

5.5 Autres

Diagnostic prénatal Des situations exceptionnelles concernant des entités syndromiques complexes incluant, entre autres, un SC, nécessitent un éclairage génétique et, dans certains cas, un conseil génétique, voire un diagnostic prénatal ou préimplantatoire après discussion du dossier auprès d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal : CPDPN.

Transition âge pédiatrique-âge adulte

La période de transition commence vers l'âge de 12-14 ans jusqu'à un an avant le transfert par l'information du patient sur les conditions du transfert et l'adaptation des consultations en vue d'une autonomisation progressive du patient (évaluation des connaissances sur la maladie, effacement progressif des parents avec propositions d'un questionnaire, le renforcement de l'éducation thérapeutique : prise des médicaments, démarches administratives). L'identification du médecin spécialiste adulte est une étape clé de ce processus (envoi des comptes rendus des consultations, remise du dossier complet). L'implication du médecin généraliste selon les recommandations est souhaitable: déclaration d'un médecin généraliste, envoi des compte-rendus des consultations, etc.

La période de transfert (entre 16 et 20 ans) nécessite la mise en place des modalités pratiques d'organisation des premières consultations :

-une à deux consultations communes et alternées (moins d'un an)

-la préparation de la première consultation : envoi au service adulte par l'équipe pédiatrique des éléments médicaux importants (synthèse, résultats d'examens) et d'une fiche de liaison. Cette période se programme idéalement en période de stabilité clinique, psychologique, et sociale.

A partir du moment décidé pour la transition, l'accueil et le suivi seront organisés dans le cadre du service adulte. A la première consultation, on assure la présentation de l'équipe soignante et des locaux. Il est indispensable de mettre en confiance le patient à l'issue de chaque consultation. Le compte-rendu est envoyé au médecin généraliste et au spécialiste pédiatre. On évite une rupture de suivi, l'information du spécialiste pédiatre est nécessaire après chaque consultation, le médecin spécialiste pédiatre peut être amené à recontacter le jeune en cas de difficulté de suivi.

Qualité de vie. Le retentissement sur la qualité de vie des patients ayant un SC est significatif, l'atteinte esthétique et la notion de handicap non visible émergent dans l'évaluation psychosociale, et doivent être mieux prises en compte par les acteurs du suivi (médecins spécialistes, médecin traitant/de famille, entourage familial et professionnel).

Des questionnaires destinés à mieux décrire le retentissement de la maladie sur la vie quotidienne ont été élaborés et peuvent être téléchargés avec le lien suivant : <http://www.firendo.fr/filiere-firendo/espace-telechargement/>. Ces questionnaires peuvent être complétés par le patient et le médecin traitant, et joints aux certificats à fournir pour la prise en charge sociale auprès des organismes concernés

Pour les patients traités qui nécessitent un traitement substitutif, une carte « insuffisance surrénale » est disponible auprès des centres de référence/compétence des maladies rares de la surrénale.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Centre de référence des maladies rares de la surrénale (coordonnateur Pr J Bertherat, Hôpital Cochin, Paris) avec l'ensemble des centres de compétence maladies rares de la surrénale

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Jérôme Bertherat, endocrinologue, Paris
- Pr Françoise Borson-Chazot, endocrinologue, Lyon
- Mme Charlotte de Bucy, psychologue, Paris
- Pr Olivier Chabre, endocrinologue, Grenoble
- Mme Laure Chartrain-Giraud, assistante sociale, Paris
- Pr Frédéric Castinetti, endocrinologue, Marseille
- Pr Anthony Dohan, radiologue, Paris
- Dr Stéphanie Espiard, endocrinologue, Lille
- Dr Laurence Guignat, endocrinologue, Paris
- Dr Frédéric Illouz, endocrinologue, Angers
- Dr Agop Kahvedjian, psychiatre, Paris
- Pr Agnès Linglart, endocrinologue pédiatre, Kremlin Bicêtre
- Pr Laetitia Martinerie, endocrinologue pédiatre, Paris
- Dr Mona Negrea, pédiatre néonatalogiste, Paris
- Pr Marie-Laure Raffin-Sanson, endocrinologue, Boulogne-Billancourt
- Dr Véronique Raverot, biologiste, Lyon
- Pr Gerald Raverot, endocrinologue, Lyon
- Pr Yves Reznik, endocrinologue, Caen
- Pr Antoine Tabarin, endocrinologue, Bordeaux
- Pr David Taïeb, médecin nucléaire, Marseille
- Pr Jacques Young, endocrinologue, Kremlin Bicêtre

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Guillaume Assié, endocrinologue, Paris
- Pr Pascal Barat, pédiatre, Bordeaux
- Dr Christophe Bardin, pharmacien, Paris
- Dr Bertrand Baussart, neurochirurgien, Paris
- Dr Fideline Bonnet-Serrano, biologiste, Paris
- Pr Thierry Brue, endocrinologue, Marseille
- Mme Nathalie Colin, association <http://www.surrenales.com>
- Dr Jean-Benoit Corcuff, biologiste, Bordeaux
- Pr Bertrand Dousset, chirurgien, Paris
- Dr Delphine Druil, endocrinologue, Nantes
- Pr Henry Dufour, endocrinologue, Marseille
- Dr Stephan Gaillard, neurochirurgien, Paris
- Dr Delphine Gaye, radiologue, Bordeaux
- Pr Elif Hindié, médecin nucléaire, Bordeaux
- Dr Véronique Lapras, radiologue, Lyon
- Dr Florence Tenenbaum, médecin nucléaire, Paris

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration publique d'intérêt.

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Les coordonnées des centres de références et centres de compétences maladies rares de la surrénale sont mises à jour à chaque campagne de labellisation ou succession des coordonateurs sur les 2 sites suivants :

<http://maladiesrares-cochin-hotel-dieu.aphp.fr/surrenale>

<http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>

Les coordonnées de l'association de patients , l'Association Surrénales, est disponible sur le site suivant :

<http://www.surrenales.com>

Annexe 3. 1

Tableau 1 : Signes cliniques du SC (adapté de Newell-Price J, Lancet, 2006 et Bertagna X, *In* : The Pituitary. Blackwell Science, 1995)

Obésité ou prise pondérale	95 (100% chez l'enfant)
Surcharge facio-tronculaire	90%
Bouffissure du visage	90%
Diminution de la libido	90%
Peau fine, fragile	85%
Ralentissement de la croissance staturale	70-80%
Règles irrégulières	80%
Hypertension artérielle	75%
Hypokaliémie	20-60%
Hirsutisme	75%
Dépression / labilité émotionnelle	70%
Ecchymoses	65%
Intolérance au glucose	60%
Faiblesse musculaire	60%
Ostéopénie ou fracture	50%
Lithiase urinaire	50%

Annexe 3.2

Tableau de conversion des unités de mesure

cortisol	50 nmol/L	18 µg/L	18 ng/mL
-----------------	------------------	----------------	-----------------

ACTH	2.2 pmol/L	10 pg/mL	10 ng/L
-------------	-------------------	-----------------	----------------

Annexe 3.3 Traitement pharmacologique

Médicaments	Posologies indicatives dose/jour	Avantages	Effets secondaires	Indications AMM
Métyrapone Capsule 250 mg	0.5-6 g (3 à 4 prises/j avec l'alimentation/lait) maximum: 6g	Action rapide, efficacité : contrôle CLU \geq 50%	Étourdissements, troubles digestifs, HTA, œdème et hypokaliémie, hirsutisme chez la femme	SC endogène
Kétoconazole Comprimé 200 mg	400-1200 mg (en 2 à 4 prises) ; besoin d'acidité pour sa dissolution et son absorption	Action rapide, bonne efficacité	Hépatotoxicité, troubles digestifs, hypogonadisme chez l'homme, nombreuses interactions médicamenteuses, allongement du QTc	SC endogène adultes et >12 ans
Etomidate	faible: 0.02-0.1 mg/kg/h ou 0.025 mg/kg/jour; élevée: 0.5-1 mg/kg/h ou 0.3 mg/kg/jour	Action rapide, bonne efficacité (contrôle hypercortisolisme \geq 90%), voie parentérale, traitement d'urgence (court terme)	Risque de dépression respiratoire et d'apnée, une assistance ventilatoire devra être disponible (réalisation en USI recommandée)	Hors AMM
Osilodrostat Comprimé 1mg, 5mg, 10 mg	2 à 60 mg/j (en 2 prises)	Action rapide, Efficacité: contrôle CLU>70%	hypotension, allongement du QTc, hypokaliémie, hirsutisme NB troubles digestifs liés à l'insuffisance surrénale secondaire au traitement	SC endogène de l'adulte

Délivrance uniquement en hôpital en 2022 (retrocession)				
Mifépristone	400 mg per os (moyenne 200-1000 mg)		Digestifs, neurologiques, hypogonadisme chez l'homme, métrorragies, hypokaliémie, HTA	Hors AMM

Mitotane Comprimé 500 mg. Délivrance uniquement en hôpital (rétrocession)	250-3000 mg, per os, en 2 à 3 prises maximum: 8g voire 9g avec suivi des concentrations plasmatiques		Cytotoxicité (hépatotoxicité, neurotoxicité à doses élevées et surdosage), tératogène, interférences médicamenteuses, action retardée (mois)	Corticosurréalome évolué
Cabergoline Comprimé 0.5 mg	0.5 à 4 mg par semaine	Traitement oral, bonne tolérance, faible coût Réduction possible du volume de l'adénome corticotrope	Action retardée, peu d'effets secondaires, échappement secondaire	Hors AMM
Lanréotide	LP 20, 90 , 120 mg en 1 injection sous cutanée profonde/28 jours	Injection mensuelle		Traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) gastro-entéro-pancréatiques non résécables de l'adulte
Octréotide	LP 10, 20, 30 mg en injection intramusculaire	Injection mensuelle		Traitement des patients avec des symptômes associés aux tumeurs endocrines gastro-entéro-

				pancréatiques fonctionnelles. Données chez l'enfant limitées.
Pasiréotide	0.3-0.9 mg en injection sous cutanée (2 fois/j) Forme LP 10, 20, 40 mg en relais en injection intramusculaire profonde toutes les 4 semaines	Réduction possible du volume de l'adénome corticotrope	Action retardée, hyperglycémie/diabète, allongement du QTc possible	Maladie de Cushing, chez l'adulte (pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie)

Les indications hors AMM peuvent, doivent se discuter au cas par cas en réunion multidisciplinaire en centre de référence/compétences des maladies rares de la surrénale.

Annexe 4.

Retentissement psychologique, social

Les troubles psychiatriques préexistants ou liés au SC, l'histoire de la maladie, l'annonce du diagnostic et la prise en charge (examens multiples, hospitalisations, thérapeutiques complexes) ont un impact fréquent sur le vécu, la personnalité, l'image de soi et les relations aux autres.

Ces modifications peuvent perdurer dans le temps, notamment du fait des transformations corporelles, des modifications de la libido, du parcours d'errance diagnostique, de la moindre résistance au stress, de la présence de fatigue chronique ou de douleurs musculo-squelettiques invalidantes, de l'incompréhension de l'entourage et de l'univers socio-professionnel face au caractère « invisible » ou aux symptômes « non spécifiques » de la maladie.

Des troubles cognitifs sont évoqués mais sont encore trop peu documentés: difficultés d'attention, de concentration, de mémorisation, de raisonnement, de planification, de manque du mot, qu'on peut évaluer par un bilan neuropsychologique ou en orthophonie avec mise en place d'outils de remédiation et de rééducation. La baisse des performances scolaires peut être liée à l'état de l'hypercortisolisme chez les enfants ou les adolescents. Ces troubles paraissent corrélés à l'intensité de l'hypercortisolisme, peuvent persister à distance après correction de l'hypercortisolisme.

Les symptômes psychiques, les difficultés relationnelles, la diminution des capacités physiques, la diminution des fonctions cognitives participent pour ces patients, à court, moyen ou long terme, à une moindre qualité de vie. L'hypercortisolisme, même en rémission, peut avoir des répercussions sur la vie matérielle, émotionnelle, affective, sexuelle, sociale, professionnelle des patients. L'asthénie fluctuante physique et cognitive, la difficulté à gérer ou récupérer des situations de stress aigu ou chronique, les douleurs rhumatologiques et la faiblesse musculaire, sont les symptômes rapportés le plus souvent comme atteignant la qualité de vie au quotidien.

L'ensemble des retentissements physiques et psychiques ont bien souvent un impact sur la vie sociale, familiale et professionnelle du patient.

Une évaluation et un accompagnement social de ces difficultés peuvent permettre la mise en place des adaptations dans le quotidien, telles que : adaptation du poste de travail (horaire, physique, télétravail..) par la médecine du travail et par le biais d'une RQTH, mise en place d'aides à domicile, aide aux déplacements et transports, aides financières (pension d'invalidité, AAH, PCH).

Références bibliographiques

A

Abraham SB, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Nieman LK. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21:E105-117

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. La prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Saint Denis : AFSSAPS, 2005

Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Akker SA, Drake WM, Chew SL, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. The prevalence and characteristic features of cyclicality and variability in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(6):1011-1018.

Alwani RA, de Herder WW, van Aken MO, van den Berge JH, Delwel EJ, Dallenga AH, De Jong FH, Lamberts SW, van der Lely AJ, Feelders RA. Biochemical predictors of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease. *Neuroendocrinology.* 2010;91(2):169-178.

Alwani RA, Schmitz Jongbloed LW, de Jong FH, van der Lely AJ, de Herder WW, Feelders RA 2014 Differentiating between Cushing's disease and pseudo-Cushing's syndrome: comparison of four tests. *Eur J Endocrinol* 170:477-486

Anderson GH, Jr., Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994; 12:609-615

Ambrosi B, Bochicchio D, Ferrario R, Colombo P, Faglia G. Screening tests for Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33(6):809-11.

Ambrosi B, Malavazos AE, Passeri E, Dall'Asta C. Desmopressin test may predict the risk of recurrence in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):811.

Ambrogio AG, Andrioli M, De Martin M, Cavagnini F, Pecori Giraldi F. Usefulness of desmopressin testing to predict relapse during long-term follow-up in patients in remission from Cushing's disease. *Endocrine connections.* 2017;6(8):791-799.

Ambroziak U, Kondracka A, Bartoszewicz Z, Krasnodebska-Kiljanska M, Bednarczuk T. The morning and late-night salivary cortisol ranges for healthy women may be used in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):774-778.

Amlashi FG, Swearingen B, Faje AT, Nachtigall LB, Miller KK, Klibanski A, Biller BM, Tritos NA. Accuracy of Late-Night Salivary Cortisol in Evaluating Postoperative Remission and

Recurrence in Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3770-3777.

Anderson GH, Jr., Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994; 12:609-615

Ansquer C, Scigliano S, Mirallie E, Taieb D, Brunaud L, Sebag F, Leux C, Druil D, Dupas B, Renaudin K, Kraeber-Bodere F. 18F-FDG PET/CT in the characterization and surgical decision concerning adrenal masses: a prospective multicentre evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(9):1669-1678.

Antonelli G, Ceccato F, Artusi C, Marinova M, Plebani M. Salivary cortisol and cortisone by LC-MS/MS: validation, reference intervals and diagnostic accuracy in Cushing's syndrome. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2015;451(Pt B):247-251.

Arnardottir S, Sigurjonsdottir HA. The incidence and prevalence of Cushing's disease may be higher than previously thought: results from a retrospective study in Iceland 1955 through 2009. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(6):792-793.

Aranda G, Ensenat J, Mora M, Puig-Domingo M, Martinez de Osaba MJ, Casals G, Verger E, Ribalta MT, Hanzu FA, Halperin I.

Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: the need for long-term follow-up. *Pituitary.* 2015;18(1):142-149.

Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5593-602.

Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6):1780-1785.

Aron DC, Raff H, Findling JW 1997 Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1780-1785

Dahia PL, Grossman AB 1999 The molecular pathogenesis of corticotroph tumors. *Endocr Rev* 20:136-155

Assie G, Libe R, Espiard S, Rizk-Rabin M, Guimier A, Luscap W, Barreau O, Lefevre L, Sibony M, Guignat L, Rodriguez S, Perlemoine K, Rene-Corail F, Letourneur F, Trabulsi B, Pousier

A, Chabbert-Buffet N, Borson-Chazot F, Groussin L, Bertagna X, Stratakis CA, Ragazzon B, Bertherat J. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2105-2114

Asvold BO, Grill V, Thorstensen K, Bjørgaas MR. Association between posttest dexamethasone and cortisol concentrations in the 1 mg overnight dexamethasone suppression test. *Endocrine connections*. 2012;1(2):62-67.

Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, McCance DR, Sheridan B. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(5):549-559.

Atkinson B, Mullan KR. What is the best approach to suspected cyclical Cushing syndrome? Strategies for managing Cushing's syndrome with variable laboratory data. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(1):27-30.

B

Baid SK, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Frank A, Nieman LK. Specificity of screening tests for Cushing's syndrome in an overweight and obese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3857-3864

Barbot M, Albiger N, Koutroumpi S, Ceccato F, Frigo AC, Manara R, Fassina A, Gardiman MP, Scanarini M, Mantero F, Scaroni C.

Predicting late recurrence in surgically treated patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(3):394-401.

Barbot M, Trementino L, Zilio M, Ceccato F, Albiger N, Daniele A, Frigo AC, Mardari R, Rolma G, Boscaro M, Arnaldi G, Scaroni C 2016 Second-line tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Pituitary* 19:488-495

Backlund N, Brattsand G, Israelsson M, Ragnarsson O, Burman P, Eden Engstrom B, Hoybye C, Berinder K, Wahlberg J, Olsson T, Dahlqvist P. Reference intervals of salivary cortisol and cortisone and their diagnostic accuracy in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):569-582.

Bancos I, Taylor AE, Chortis V, Sitch AJ, Jenkinson C, Davidge-Pitts CJ, Lang K, Tsagarakis S, Macech M, Riestler A, Deutschbein T, Pupovac ID, Kienitz T, Prete A, Papatomas TG, Gilligan LC, Bancos C, Reimondo G, Haissaguerre M, Marina L, Grytaas MA, Sajwani A, Langton K, Iverson HE, Shackleton CHL, Erickson D, Asia M, Palimeri S, Kondracka A, Spyroglou A, Ronchi CL, Simunov B, Delivanis DA, Sutcliffe RP, Tsiros I, Bednarczuk T, Reincke M, Burger-Stritt S, Feelders RA, Canu L, Haak HR, Eisenhofer G, Dennedy MC, Ueland GA, Ivovic M, Tabarin A, Terzolo M, Quinkler M, Kastelan D, Fassnacht M, Beuschlein F, Ambroziak U.

Vassiliadi DA, O'Reilly MW, Young WF, Jr., Biehl M, Deeks JJ, Arlt W. Urine steroid metabolomics for the differential diagnosis of adrenal incidentalomas in the EURINE-ACT study: a prospective test validation study. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2020;8(9):773-781.

Bansal P, Lila A, Goroshi M, Jadhav S, Lomte N, Thakkar K, Goel A, Shah A, Sankhe S, Goel N, Jaguste N, Bandgar T, Shah N. Duration of post-operative hypocortisolism predicts sustained remission after pituitary surgery for Cushing's disease. *Endocrine connections*. 2017;6(8):625-636.

Batista D, Courkoutsakis NA, Oldfield EH, Griffin KJ, Keil M, Patronas NJ, Stratakis CA 2005 Detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas by magnetic resonance imaging in children and adolescents with Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5134-5140

Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. *Pediatrics*. 2007;120(3):e575-586.

Belissant Benesty O, Nataf V, Ohnona J, Michaud L, Zhang-Yin J, Bertherat J, Chanson P, Reznik Y, Talbot JN, Montravers F 2020 (68)Ga-DOTATOC PET/CT in detecting neuroendocrine tumours responsible for initial or recurrent paraneoplastic Cushing's syndrome. *Endocrine* 67:708-717

Bessière L, Lataud M, Moutel S Vitesse de progression tumorale corticotrope après surrénalectomie dans la maladie de Cushing (MC) : une nouvelle approche du syndrome de Nelson *Annales d'Endocrinologie*-17/09/17

Bertagna X, Raux-Demay MC, Guilhaume B, et al. Cushing's disease. In : *The Pituitary* . Shlomo Melmed, éd. New York: Blackwell Science, 1995 p.478-545.

Bertagna W, Pivonelle R, Fleseriu M LCI699, a Potent 11 β -hydroxylase Inhibitor, Normalizes urinary Cortisol in Patients With Cushing's Disease: results From a Multicenter, Proof-of Concept Study *J Clin Endocrinol Metab* (2014) 99:1375-1383

Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, Libe R, Rene-Corail F, Stergiopoulos S, Bourdeau I, Bei T, Clauser E, Calender A, Kirschner LS, Bertagna X, Carney JA, Stratakis CA. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):2085-2091.

Beuschlein F, Fassnacht M, Assie G, Calebiro D, Stratakis CA, Osswald A, Ronchi CL, Wieland T,

Sbiera S, Faucz FR, Schaak K, Schmittfull A, Schwarzmayr T, Barreau O, Vezzosi D, Rizk-Rabin M, Zabel U, Szarek E, Salpea P, Forlino A, Vetro A, Zuffardi O, Kisker C, Diener S, Meitingner T, Lohse MJ, Reincke M, Bertherat J, Strom TM, Allolio B. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 2014;370(11):1019-1028.

Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2454-62.

Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(11):3114-3120.

Bolland MJ, Bagg W, Thomas MG, Lucas JA, Ticehurst R, Black PN. Cushing's syndrome due to interaction between inhaled corticosteroids and itraconazole. *Ann Pharmacother* 2004;38(1):46-9.

Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, Lim S, Dransfield WJ, Conaglen JV, Croxson MS, Gamble GD, Hunt PJ, Toomath RJ. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New

Zealand. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(4):436-442.

Boddaert G, Grand B, Le Pimpec-Barthes F, Cazes A, Bertagna X, Riquet M. Bronchial carcinoid tumors causing Cushing's syndrome: more aggressive behavior and the need for early diagnosis. *Ann Thorac Surg* 2012 94:1823-1829

Boivin DB, James FO. Light treatment and circadian adaptation to shift work. *Ind Health.* 2005;43(1):34-48.

Boivin DB, James FO. Light treatment and circadian adaptation to shift work. *Ind Health.* 2005;43(1):34-48.

Bou Khalil R, Baudry C, Guignat L, Carrasco C, Guibourdenche J, Gaillard S, Bertagna X, Bertherat J. Sequential hormonal changes in 21 patients with recurrent Cushing's disease after successful pituitary surgery. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(5):729-737.

Bourdeau I, Bard C, Forget H, Boulanger Y, Cohen H, Lacroix A. Cognitive function and cerebral assessment in patients who have Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34(2):357-69.

Braun LT, Riester A, Osswald-Kopp A, Fazel J, Rubinstein G, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Reincke M. Toward a Diagnostic Score in Cushing's Syndrome.

Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 10:766

Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(4):1508-1515.

Brue T, Amodru V, Castinetti F. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. Eur J Endocrinol. 2018;178(6):R259-R266.

Broersen LH, Jha M, Biermasz NR. Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome : a systematic review and meta-analysis Pituitary(2018) 21 :631-641

Brossaud J, Charret L, De Angeli D, Haissaguerre M, Ferriere A, Puerto M, Gatta-Cherifi B, Corcuff JB, Tabarin A. Hair cortisol and cortisone measurements for the diagnosis of overt and mild Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 2021;184(3):445-454.

Bülow B, Jansson S, Juhlin C, Steen L, Thoren M, Wahrenberg H, et al. Adrenal incidentaloma - follow-up results from a Swedish prospective study. Eur J Endocrinol 2006;154(3):419-23.

Butler J, Dixon PF. The binding of cortisol to CBG and albumin in plasma from women during the menstrual cycle and in pregnancy.

Ann Endocrinol (Paris). 1969;30:Suppl:217-221.

C
Carroll TB, Javorsky BR, Findling JW. Postsurgical Recurrent Cushing Disease: Clinical Benefit of Early Intervention in Patients with Normal Urinary Free Cortisol. Endocr Pract. 2016;22(10):1216-1223.

Chasseloup F, Bourdeau I, Tabarin A, Regazzo D, Dumontet C, Ladurelle N, Tosca L, Amazit L, Proust A, Scharfmann R, Mignot T, Fiore F, Tsagarakis S, Vassiliadi D, Maiter D, Young J, Lecoq AL, Deméocq V, Salenave S, Lefebvre H, Cloix L, Emy P, Dessailoud R, Vezzosi D, Scaroni C, Barbot M, de Herder W, Pattou F, Tétreault M, Corbeil G, Dupeux M, Lambert B, Tachdjian G, Guiochon-Mantel A, Beau I, Chanson P, Viengchareun S, Lacroix A, Bouligand J, Kamenický P. Loss of KDM1A in GIP-dependent primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Dec;9(12):813-824.

Chasseloup F, Pankratz N, Lane J, Faucz FR, Keil MF, Chittiboina P, Kay DM, Hussein Tayeb T, Stratakis CA, Mills JL, Hernandez-Ramirez LC. Germline CDKN1B Loss-of-Function Variants Cause Pediatric Cushing's Disease With or Without an MEN4 Phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(6).

- Creemers SG, Feedelrs RA, De Jong FH Osilodrostat Is a Potential Novel Stéroidogenesis Inhibitor for thr Treatment of Cushing Syndrome: An *In Vitro* Study, *J Clin Metabol*, Aug 2019.104 (8) 3437-3449
- Castinetii F, Guignat F, Giraud P, Ketoconazole in Cushing's Disease: Is It Worth a Try? *J Clin Endocrinol Metab*, May 2014 99 (5) 1623-1630
- Castinetti F, Morange J, Jaquet P Ketoconazole revisites: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease *Europ J of Endocrinol* (2008) 158:91-99
- Colao A, Petersenn S, Newell-Price J A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease *The New Engl J of Med* 2016,366:914-23
- Costenaro F, Rodrigues TC, Rollin GA, Ferreira NP, Czepielewski MA. Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(3):411-418.
- Chandler WF, Barkan AL, Hollon T, Sakharova A, Sack J, Brahma B, Schteingart DE. Outcome of Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease: A Single-Center Experience Over 32 Years. *Neurosurgery*. 2016;78(2):216-223.
- Cazabat L, Bouligand J, Salenave S, Bernier M, Gaillard S, Parker F, Young J, Guiochon-Mantel A, Chanson P. Germline AIP mutations in apparently sporadic pituitary adenomas: prevalence in a prospective single-center cohort of 443 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):E663-670.
- Cambos S, Mohammedi K, Castinetti F, Persistent cortisol response to desmopressin predicts recurrence of Cushing's disease in patients with post-operative corticotrophic insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(5):489-498.
- Cavalcante IP, Zerbini MC, Alencar GA, Mariani Bde P, Buchpiguel CA, Almeida MQ, Mendonca BB, Fragoso MC. High 18F-FDG uptake in PMAH correlated with normal expression of Glut1, HK1, HK2, and HK3. *Acta Radiol*. 2016;57(3):370-377.
- Corcuff JB, Young J, Masquefa-Giraud P, Chanson P, Baudin E, Tabarin A. Rapid control of severe neoplastic hypercortisolism with metyrapone and ketoconazole. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):473-481.
- Contreras LN, Cardoso E, Lozano MP, Pozzo J, Pagano P, Claus-Hermberg H. Deteccion de sindrome de Cushing preclinico en pacientes con sobrepeso y diabetes mellitus tipo 2. *Medicina (B Aires)* 2000;60(3):326-30.

- Cavagnini F, Pecori GF. Epidemiology and follow-up of Cushing's disease. *Ann Endocrinol (Paris)* 2001;62(2):168-72.
- Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5808-5813
- Caimari F, Valassi E, Garbayo P, Steffensen C, Santos A, Corcoy R, Webb SM. Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. *Endocrine*. 2017;55(2):555-563.
- Chiodini I, Vainicher CE, Morelli V, Palmieri S, Cairolì E, Salcuni AS, Copetti M, Scillitani A. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Endogenous subclinical hypercortisolism and bone: a clinical review. *Eur J Endocrinol* 2016; 175:R265-R282
- Chiodini I, Torlontano M, Scillitani A, Arosio M, Bacci S, Di Lembo S, Epaminonda P, Augello G, Enrini R, Ambrosi B, Adda G, Trischitta V. Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. *Eur J Endocrinol* 2005; 153:837-844
- Colombo P, Passini E, Re T, Faglia G, Ambrosi B 1997 Effect of desmopressin on ACTH and cortisol secretion in states of ACTH excess. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46:661-668
- Chatain GP, Patronas N, Smirniotopoulos JG, Piazza M, Benzo S, Ray-Chaudhury A, Sharma S, Lodish M, Nieman L, Stratakis CA, Chittiboina P 2018 Potential utility of FLAIR in MRI-negative Cushing's disease. *J Neurosurg* 129:620-628
- Chabre O. The difficulties of pseudo-Cushing's syndrome (or "non-neoplastic hypercortisolism"). *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(3):138-145
- Chambre C, McMurray E, Baudry C, Lataud M, Guignat L, Gaujoux S, Lahlou N, Guibourdenche J, Tissier F, Sibony M, Dousset B, Bertagna X, Bertherat J, Legmann P, Groussin L. The 10 Hounsfield units unenhanced computed tomography attenuation threshold does not apply to cortisol secreting adrenocortical adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):325-332.
- Chan KC, Lit LC, Law EL, Tai MH, Yung CU, Chan MH, Lam CW. Diminished urinary free cortisol excretion in patients with moderate and severe renal impairment. *Clin Chem*. 2004;50(4):757-759
- Cebula H, Baussart B, Villa C, Assie G, Boulin A, Foubert L, Aldea S, Bennis S, Bernier M, Proust F, Gaillard S 2017 Efficacy of endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for Cushing's disease in 230 patients with positive and negative MRI.

Acta Neurochir (Wien) 159:1227-1236

Chen QL, Su Z, Li YH, Ma HM, Chen HS, Du ML. Clinical characteristics of adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(7-8):535-541.

Christensen M, Madsen RF, Moller LR, Knudsen CS, Samson MH. Whole blood samples for adrenocorticotrophic hormone measurement can be stored at room temperature for 4 hours. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;76(8):653-656.

Ciric I, Zhao JC, Du H, Findling JW, Molitch ME, Weiss RE, Refetoff S, Kerr WD, Meyer J 2012 Transsphenoidal surgery for Cushing disease: experience with 136 patients. *Neurosurgery* 70:70-80; discussion 80-71

Cristante J, Lefournier V, Sturm N, Passagia JG, Gauchez AS, Tahon F, Cantin S, Chabre O, Gay E 2019 Why we should still treat by neurosurgery patients with Cushing's disease and a normal or inconclusive pituitary MRI. *J Clin Endocrinol Metab*

Chittiboina P, Montgomery BK, Millo C, Herscovitch P, Lonser RR 2015 High-resolution(18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging for pituitary adenoma detection in Cushing disease. *J Neurosurg* 122:791-797

Castinetti F, Morange I, Dufour H, Jaquet P, Conte-Devolx B, Girard N, Brue T 2007 Desmopressin test during petrosal sinus sampling: a valuable tool to discriminate pituitary or ectopic ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 157:271-277

Ceccato F, Cecchin D, Gregianin M, Ricci G, Campi C, Crimi F, Bergamo M, Versari A, Lacognata C, Rea F, Barbot M, Scaroni C 2020 The role of 68Ga-DOTA derivatives PET-CT in patients with ectopic ACTH syndrome. *Endocrine connections*

Ceccato F, Artusi C, Barbot M, Lizzul L, Pinelli S, Costantini G, Niero S, Antonelli G, Plebani M, Scaroni C. Dexamethasone measurement during low-dose suppression test for suspected hypercortisolism: threshold development with and validation. *J Endocrinol Invest.* 2020.

Carroll T, Raff H, Findling JW. Late-night salivary cortisol for the diagnosis of Cushing syndrome: a meta-analysis. *Endocr Pract.* 2009;15(4):335-342.

D
Daniel A, Aylwin S, Mustafa O Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome :A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients *J Clin Endocrinol Metab,* 2015, 100 (11) 4146-4154

Debono M, Newell-Price JD 2016 Cushing's Syndrome: Where and How to Find It. *Front Horm Res* 46:15-27

Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(3):347-355.

Denolle T, Chamontin B, Doll G, Fauvel JP, Girerd X, Herpin D, Vaisse B, Villeneuve F, Halimi JM. Management of resistant hypertension: expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *J Hum Hypertens* 2016; 30:657-663

De Sousa SMC, McCormack AI, McGrath S, Torpy DJ 2017 Prolactin correction for adequacy of petrosal sinus cannulation may diminish diagnostic accuracy in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 87:515-522

Dichek HL, Nieman LK, Oldfield EH, Pass HI, Malley JD, Cutler GB, Jr. 1994 A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and the overnight 8-mg dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 78:418-422

Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, Chortis V, Davenport C, Bayliss S, Sahdev A, Guest P, Fassnacht M, Deeks JJ, Arlt W. MANAGEMENT OF ENDOCRINE

DISEASE: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):R51-64.

Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, Mosconi C, Golfieri R, Paccapelo A, Pagotto U, Pasquali R. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2014;2(5):396-405.

Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, Morselli-Labate AM, Giampalma E, Mosconi C, Pagotto U, Pasquali R. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(4):669-677.

Dahia PL, Grossman AB. The molecular pathogenesis of corticotroph tumors. *Endocr Rev.* 1999;20(2):136-155..

Danet-Lamasou M, Asselineau J, Perez P, Vivot A, Nunes ML, Loiseau H, San-Galli F, Cherif-Gatta B, Corcuff JB, Tabarin A. Accuracy of repeated measurements of late-night salivary cortisol to screen for early-

stage recurrence of Cushing's disease following pituitary surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(2):260-266.

Dimopoulou C, Schopohl J, Rachinger W, Buchfelder M, Honegger J, Reincke M, Stalla GK. Long-term remission and recurrence rates after first and second transsphenoidal surgery for Cushing's disease: care reality in the Munich Metropolitan Region. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(2):283-292

Drougat L, Espiard S, Bertherat J. Genetics of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a model for early diagnosis of Cushing's syndrome? *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M121-131.

Dumont M, Benhaberou-Brun D, Paquet J. Profile of 24-h light exposure and circadian phase of melatonin secretion in night workers. *Journal of biological rhythms*. 2001;16(5):502-511.

Demey-Ponsart E, Foidart JM, Sulon J, Sodoyez JC. Serum CBG, free and total cortisol and circadian patterns of adrenal function in normal pregnancy. *J Steroid Biochem*. 1982;16(2):165-169.

E

Eller-Vainicher C, Cairoli E, Zhukouskaya VV, Morelli V, Palmieri S, Scillitani A, Beck-Peccoz P, Chiodini I. Prevalence of subclinical contributors to low bone mineral density and/or fragility

fracture. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:225-237

Evans MJ, Livesey JH, Ellis MJ, Yandle TG. Effect of anticoagulants and storage temperatures on stability of plasma and serum hormones. *Clin Biochem*. 2001;34(2):107-112.

Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, Ennis R, Erwin PJ, Montori VM. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1553-1562.

Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40(4):479-484.

Espiard S, Drougat L, Libe R, Assie G, Perlemoine K, Guignat L, Barrande G, Brucker-Davis F, Doullay F, Lopez S, Sonnet E, Torremocha F, Pinsard D, Chabbert-Buffet N, Raffin-Sanson ML, Groussin L, Borson-Chazot F, Coste J, Bertagna X, Stratakis CA, Beuschlein F, Ragazzon B, Bertherat J. ARMC5 Mutations in a Large Cohort of Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia: Clinical and Functional Consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):E926-935

Espiard S, Vantyghem MC, Assie G, Cardot-Bauters C, Raverot G, Brucker-Davis F, Archambeaud-

Mouveroux F, Lefebvre H, Nunes ML, Tabarin A, Lienhardt A, Chabre O, Houang M, Bottineau M, Stroer S, Groussin L, Guignat L, Cabanes L, Feydy A, Bonnet F, North MO, Dupin N, Grabar S, Duboc D, Bertherat J. Frequency and Incidence of Carney Complex Manifestations: A Prospective Multicenter Study With a Three-Year Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3).

Elias PC. Late-night Salivary Cortisol Has a Better Performance Than Urinary Free Cortisol in the Diagnosis of Cushing's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014;99(6):2045-2051.

Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, Hu MI, Waguespack SG, Jimenez C, Ying AK, Cabanillas M, Abbara M, Habra MA. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: the University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer.* 2011;117(19):4381-4389.

F

Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. 2006 *J Clin Endocrinol Metab* 91:3746-3753

Findling JW, Nieman L, Tabarin A. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. 2017 *N Engl J Med* 377:e3

Findling JW, Raff H. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). (2017) *Eur J Endocrinol* 176:R205-R216

Fietta P, Delsante G. Central nervous system effects of natural and synthetic glucocorticoids. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63:613-622

Frete C, Corcuff JB, Kuhn E, Salenave S, Gaye D, Young J, Chanson P, Tabarin A. 2020 Non-invasive Diagnostic Strategy in ACTH-dependent Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 105

Flack MR, Oldfield EH, Cutler GB, Jr., Zweig MH, Malley JD, Chrousos GP, Loriaux DL, Nieman LK. 1992 Urine free cortisol in the high-dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 116:211-217

Ferrigno R, Hasenmajer V, Caiulo S, Minnetti M, Mazzotta P, Storr HL, Isidori AM, Grossman AB, De Martino MC, Savage MO. Paediatric Cushing's disease: Epidemiology, pathogenesis, clinical management and outcome. *Reviews in endocrine & metabolic disorders.* 2021.

Fukuhara N, Inoshita N, Yamaguchi-Okada M, Tatsushima K, Takeshita A, Ito J, Takeuchi Y, Yamada S, Nishioka H Outcomes of three-Tesla magnetic resonance imaging for the identification of pituitary adenoma in patients with Cushing's disease. 2019 *Endocr J* 66:259-264

Faria AM, Almeida MQ. Differences in the molecular mechanisms of adrenocortical tumorigenesis between children and adults. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;351(1):52-57.

Feng Z, He D, Mao Z, Wang Z, Zhu Y, Zhang X, Wang H 2016 Utility of 11C-Methionine and 18F-FDG PET/CT in Patients With Functioning Pituitary Adenomas. *Clin Nucl Med* 41:e130-134

Ferriere A, Tabarin A. Cushing's syndrome: Treatment and new therapeutic approaches. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):101381.

Fleseriu M, Hamrahian AH, Hoffman AR, Kelly DF, Katznelson L, Neuroendocrine A, Pituitary Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Diagnosis of Recurrence in Cushing Disease. *Endocr Pract*. 2016;22(12):1436-1448.

Fenske M. Urinary free cortisol and cortisone excretion in healthy

individuals: influence of water loading. *Steroids*. 2006;71(11-12):1014-1018.

Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G1-G34.

Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur J Endocrinol* 2012; 167:311-326

Friedman TC, Ghods DE, Shahinian HK, Zachery L, Shayesteh N, Seasholtz S, Zuckerbraun E, Lee ML, McCutcheon IE. High prevalence of normal tests assessing hypercortisolism in subjects with mild and episodic Cushing's syndrome suggests that the paradigm for diagnosis and exclusion of Cushing's syndrome requires multiple testing. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung Hormones et métabolisme*. 2010;42(12):874-881.

G

Gatta B, Chabre O, Cortet C, Martinie M, Corcuff JB, Roger P,

Tabarin A 2007 Reevaluation of the combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone test for differentiation of mild Cushing's disease from pseudo-Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4290-4293

Guaraldi F, Zoli M, Asioli S, Corona G, Gori D, Friso F, Pasquini E, Bacci A, Sforza A, Mazzatenta D. Results and predictors of outcome of endoscopic endonasal surgery in Cushing's disease: 20-year experience of an Italian referral Pituitary Center. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(10):1463-1471.

Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, Yu F, Goebel SU, Serrano J, et al. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med* 1999;40(4):539-53.

Graham UM, Hunter SJ, McDonnell M, Mullan KR, Atkinson AB. A comparison of the use of urinary cortisol to creatinine ratios and nocturnal salivary cortisol in the evaluation of cyclicity in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):E72-76.

Grant P, Dworakowska D, Carroll P 2012 Maximizing the accuracy of inferior petrosal sinus sampling: validation of the use of Prolactin as a marker of pituitary venous effluent in the diagnosis of

Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76:555-559

Grant SD, Pavlatos FC, Forsham PH. EFFECTS OF ESTROGEN THERAPY ON CORTISOL METABOLISM. *J Clin Endocrinol Metab*. 1965;25:1057-1066.

Grober Y, Grober H, Wintermark M, Jane JA, Oldfield EH 2018 Comparison of MRI techniques for detecting microadenomas in Cushing's disease. *J Neurosurg* 128:1051-1057

Griefahn B, Robens S. The normalization of the cortisol awakening response and of the cortisol shift profile across consecutive night shifts--an experimental study. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(10):1501-1509.

Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018; 138:e426-e483

Galm BP, Qiao N, Klibanski A, Biller BMK, Tritos NA. Accuracy of Laboratory Tests for the Diagnosis of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6).

Glyn TC, Ho MW, Lambert AP, Thomas JDJ, Douek IF, Andrews

RC, King RJ. Patients with morbid obesity should not be routinely screened for Cushing's syndrome: Results of retrospective study of patients attending a specialist weight management service. *Clin Obes* 2020; 10:e12358

Grass J, Miller R, Carlitz EH, Patrovsky F, Gao W, Kirschbaum C, Stalder T. In vitro influence of light radiation on hair steroid concentrations. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;73:109-116.

Guerin C, Pattou F, Brunaud L, Lifante JC, Mirallie E, Haissaguerre M, Huglo D, Olivier P, Houzard C, Ansquer C, Hindie E, Loundou A, Archange C, Tabarin A, Sebag F, Baumstarck K, Taieb D. Performance of 18F-FDG PET/CT in the Characterization of Adrenal Masses in Noncancer Patients: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2465-2472.

Guarnotta V, Amato MC, Pivonello R, Arnaldi G, Ciresi A, Trementino L, Citarrella R, Iacuniello D, Michetti G, Simeoli C, Colao A, Giordano C. The degree of urinary hypercortisolism is not correlated with the severity of Cushing's syndrome. *Endocrine*. 2017;55(2):564-572.

H

Haute Autorité de Santé. ALD n°8 - Prise en charge du diabète de

type 2. Saint Denis La Plaine : HAS, 2006.

Haute Autorité de Santé. Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Saint Denis La Plaine : HAS, 2006.

Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, Arlt W, Ayuk J, Toogood AA, Cooper MS, Johnson AP, Stewart PM. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1194-1201.

Hayes AR, Grossman AB. The Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone Syndrome: Rarely Easy, Always Challenging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2):409-425.

Hayes AR, Grossman AB 2018 The Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone Syndrome: Rarely Easy, Always Challenging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 47:409-425
Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A 2020 MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol* 182:R29-R58

Harris A, Waage S, Ursin H, Hansen AM, Bjorvatn B, Eriksen HR. Cortisol, reaction time test and health among offshore shift workers.

Psychoneuroendocrinology. 2010;35(9):1339-1347.

Hempfen C, Elfering S, Mulder AH, van den Bergh FA, Maatman RG. Dexamethasone suppression test: development of a method for simultaneous determination of cortisol and dexamethasone in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 2):170-176.

Humbert AL, Lecoanet G, Moog S, Bouderraoui F, Bresler L, Vignaud JM, Chevalier E, Brunaud L, Klein M, Cuny T. The computed tomography adrenal wash-out analysis properly classifies cortisol secreting adrenocortical adenomas. *Endocrine.* 2018;59(3):529-537.

Hinojosa-Amaya JM, Varlamov EV, McCartney S, Fleseriu M. Hypercortisolemia Recurrence in Cushing's Disease; a Diagnostic Challenge. *Frontiers in endocrinology.* 2019;10:740.

Hirsch D, Tsvetov G, Manisterski Y, Aviran-Barak N, Nadler V, Alboim S, Kopel V. Incidence of Cushing's syndrome in patients with significant hypercortisoluria. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(1):41-48.

Huhtaniemi I, Martini L, Lacroix A. Evaluation and follow-up of patients with Cushing's disease after pituitary surgery. *Encyclopedia of Endocrine*

Diseases. Vol 3: Elsevier; 2019:223-231

Holst JM, Horvath-Puho E, Jensen RB, Rix M, Kristensen K, Hertel NT, Dekkers OM, Sorensen HT, Juul A, Jorgensen JOL. Cushing's syndrome in children and adolescents: a Danish nationwide population-based cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(5):567-574.

Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, Graham M, Heaney AP, Herrmann K, Howe JR, Kulke MH, Kunz PL, Mailman J, May L, Metz DC, Millo C, O'Dorisio S, Reidy-Lagunes DL, Soulen MC, Strosberg JR 2018 Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 59:66-74

van Hulsteijn LT, Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, Ledoux S, Monteiro MP, Salvador J, Santini F, Toplak H, Dekkers OM. Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2020; 182:11-21

van Haalen FM, Broersen LH, Jorgensen JO, Pereira AM, Dekkers OM. Management of endocrine disease: Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2014;172(4):R143-149.

I

Ironside N, Chatain G, Asuzu D, Benzo S, Lodish M, Sharma S, Nieman L, Stratakis CA, Lonser RR, Chittiboina P. Earlier post-operative hypocortisolemia may predict durable remission from Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(3):255-263.

Ioachimescu AG. Prognostic Factors of Long-Term Remission After Surgical Treatment of Cushing's Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(2):335-347.

Invitti C, Giraldi FP, de Martin M, Cavagnini F 1999 Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab* 84:440-448

Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, Morris DG, Jenkins P, Chew SL, Monson JP, Besser GM, Grossman AB 2003 Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5299-5306

Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznek RH, Jenkins P, Monson JP, Grossman AB, Besser GM 2006 The ectopic ACTH syndrome : clinical features, diagnosis,

management and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*

Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, Boschetti M, Vitale G, Colao A, Pivonello R 2015 Conventional and Nuclear Medicine Imaging in Ectopic Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab* 100:3231-3244

Issa BG, Page MD, Read G, John R, Douglas-Jones A, Scanlon MF. Undetectable urinary free cortisol concentrations in a case of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 1999;140(2):148-151.

Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK 2005 Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4955-4962

Ikeda H, Abe T, Watanabe K 2010 Usefulness of composite methionine-positron emission tomography/3.0-tesla magnetic resonance imaging to detect the localization and extent of early-stage Cushing adenoma. *J Neurosurg* 112:750-755

J

Jagannathan J, Smith R, DeVroom HL, Vortmeyer AO, Stratakis CA, Nieman LK, Oldfield EH Outcome of using the histological pseudocapsule as a surgical capsule in Cushing disease. 2009 *J Neurosurg* 111:531-539

James FO, Cermakian N, Boivin DB. Circadian rhythms of melatonin, cortisol, and clock gene expression during simulated night shift work. *Sleep*. 2007;30(11):1427-1436.

Jain S, Sakhuja V, Bhansali A, Gupta KL, Dash RJ, Chugh KS. Corticotropin-dependent Cushing's syndrome in a patient with chronic renal failure--a rare association. *Ren Fail*. 1993;15(4):563-566.

Jensen MA, Hansen AM, Kristiansen J, Nabe-Nielsen K, Garde AH. Changes in the diurnal rhythms of cortisol, melatonin, and testosterone after 2, 4, and 7 consecutive night shifts in male police officers. *Chronobiol Int*. 2016;33(9):1280-1292.

Jung C, Ho JT, Torpy DJ, Rogers A, Doogue M, Lewis JG, Czajko RJ, Inder WJ. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1533-1540.

Jouinot A, Bertherat J. Diseases Predisposing to Adrenocortical Malignancy (Li-Fraumeni Syndrome, Beckwith-Wiedemann Syndrome, and Carney Complex). *Exp Suppl*. 2019;111:149-169

K

Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the European Society for C, Economic Aspects of O, the

Committees of Scientific A, National Societies of the International Osteoporosis F. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019; 30:3-44

Kasaliwal R, Sankhe SS, Lila AR, Budyal SR, Jagtap VS, Sarathi V, Kakade H, Bandgar T, Menon PS, Shah NS 2013 Volume interpolated 3D-spoiled gradient echo sequence is better than dynamic contrast spin echo sequence for MRI detection of corticotropin secreting pituitary microadenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 78:825-830

Koulouri O, Steuwe A, Gillett D, Hoole AC, Powlson AS, Donnelly NA, Burnet NG, Antoun NM, Cheow H, Mannion RJ, Pickard JD, Gurnell M 2015 A role for 11C-methionine PET imaging in ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 173:M107-120

Krarpup T, Krarpup T, Hagen C. Do patients with type 2 diabetes mellitus have an increased prevalence of Cushing's syndrome? *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28:219-227

Keil MF, Zametkin A, Ryder C, Lodish M, Stratakis CA. Cases of Psychiatric Morbidity in Pediatric Patients After Remission of Cushing Syndrome. *Pediatrics*. 2016;137(4).

Kim SJ, Lee SW, Pak K, Kim IJ, Kim K. Diagnostic accuracy of (18)F-FDG PET or PET/CT for the characterization of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2018;91(1086)

Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK 2015 Cushing's syndrome. *Lancet* 386:913-927

Lacroix A, Gu F, Gallardo W. Efficacy and safety of one monthly pasireotide in Cushing disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocr* 2018;6:17-26

Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH 2017 Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *J Neurosurg* 126:404-417

Liu C, Lo JC, Dowd CF, Wilson CB, Kunwar S, Aron DC, Tyrrell JB 2004 Cavernous and inferior petrosal sinus sampling in the evaluation of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:478-486

Loriaux DL 2017 Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *N Engl J Med* 377:e3
Zemskova MS, Gundabolu B, Sinaii N, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Chowdhury I, Gharib AM, Nieman LK 2010 Utility of various functional and anatomic imaging modalities for detection of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1207-1219

Leon-Justel A, Madrazo-Atutxa A, Alvarez-Rios AI, Infantes-Fontan R, Garcia-Arnes JA, Lillo-Munoz JA, Aulinas A, Urgell-Rull E, Boronat M, Sanchez-de-Abajo A, Fajardo-Montanana C, Ortuno-Alonso M, Salinas-Vert I, Granada ML, Cano DA, Leal-Cerro A, Spanish CSG. A Probabilistic Model for Cushing's Syndrome Screening in At-Risk Populations: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:3747-3754

Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, Salameh M, Raz I, Cerasi E, Gross DJ. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44:717-722

Liu H, Bravata DM, Cabaccan J, Raff H, Ryzen E. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:642-649

Lin TY, Hanna J, Ishak WW. Psychiatric Symptoms in Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *Innov Clin Neurosci* 2020; 17:30-35

Li J, Xie Q, Gao W, Xu Y, Wang S, Deng H, Lu Z. Time course of cortisol loss in hair segments under immersion in hot water. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2012;413(3-4):434-440.

Lodish M, Patronas NJ, Stratakis CA. Reversible posterior encephalopathy syndrome associated with micronodular adrenocortical disease and Cushing syndrome. *European journal of pediatrics*. 2010;169(1):125-126.

Lodish MB, Hsiao HP, Serbis A, Sinaii N, Rothenbuhler A, Keil MF, Boikos SA, Reynolds JC, Stratakis CA. Effects of Cushing disease on bone mineral density in a pediatric population. *J Pediatr*. 2010;156(6):1001-1005.

Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing's Syndrome in Pediatrics: An Update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2):451-462.

Lodish MB. Decreased lymphocytes and increased risk for infection are common in endogenous pediatric Cushing syndrome. *Pediatr Res*. 2018;83(2):431-437.

Lodish MB, Gourgari E, Sinaii N, Hill S, Libuit L, Mastroyannis S, Keil M, Batista DL, Stratakis CA. Skeletal maturation in children with Cushing syndrome is not consistently delayed: the role of corticotropin, obesity, and steroid hormones, and the effect of surgical cure. *J Pediatr*. 2014;164(4):801-806.

Lonser RR, Wind JJ, Nieman LK, Weil RJ, DeVroom HL, Oldfield EH. Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's

disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):892-901.

Le Marc'hadour P, Muller M, Albarel F, Coulon AL, Morange I, Martinie M, Gay E, Graillon T, Dufour H, Conte-Devolx B, Chabre O, Brue T, Castinetti F. Postoperative follow-up of Cushing's disease using cortisol, desmopressin and coupled dexamethasone-desmopressin tests: a head-to-head comparison. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(2):216-222.

Lefournier V, Gatta B, Martinie M, Vasdev A, Tabarin A, Bessou P, Berge J, Bachelot I, Chabre O 1999 One transient neurological complication (sixth nerve palsy) in 166 consecutive bilateral inferior petrosal sinus sampling for the etiological diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*

Lefournier V, Martinie M, Vasdev A, Bessou P, Passagia JG, Labat-Moleur F, Sturm N, Bosson JL, Bachelot I, Chabre O 2003 Accuracy of bilateral inferior petrosal or cavernous sinuses sampling in predicting the lateralization of Cushing's disease pituitary microadenoma: influence of catheter position and anatomy of venous drainage. *J Clin Endocrinol Metab* 88:196-203

Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based

study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):117-23.

Lindsay JR, Oldfield EH, Stratakis CA, Nieman LK. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):2057-2064.

Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):3077-3083.

Liu Y, Liu X, Hong X, Liu P, Bao X, Yao Y, Xing B, Li Y, Huang Y, Zhu H, Lu L, Wang R, Feng M. Prediction of Recurrence after Transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease: The Use of Machine Learning Algorithms. *Neuroendocrinology*. 2019;108(3):201-210.

Losa M, Bianchi R, Barzaghi R, Giovanelli M, Mortini P. Persistent adrenocorticotropin response to desmopressin in the early postoperative period predicts recurrence of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3322-3328.

Lammert A, Nittka S, Otto M, Schneider-Lindner V, Kemmer A, Kramer BK, Birck R, Hammes HP, Benck U. Performance of the 1 mg dexamethasone suppression test in patients with severe obesity.

Obesity (Silver Spring). 2016;24(4):850-855.

Lienhardt A, Grossman AB, Dacie JE, Evanson J, Huebner A, Afshar F, Plowman PN, Besser GM, Savage MO. Relative contributions of inferior petrosal sinus sampling and pituitary imaging in the investigation of children and adolescents with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5711-5714..

M

Martin NM, Dhillon WS, Banerjee A, Abdulali A, Jayasena CN, Donaldson M, Todd JF, Meeran K 2006 Comparison of the dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone test and low-dose dexamethasone suppression test in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2582-2586

Malerbi DA, Mendonca BB, Liberman B, Toledo SP, Corradini MC, Cunha-Neto MB, Fragoso MC, Wajchenberg BL 1993 The desmopressin stimulation test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome [see comments]. *Clin Endocrinol (Oxf)* 38:463-472

Manetti L, Rossi G, Grasso L, Raffaelli V, Scattina I, Del Sarto S, Cosottini M, Iannelli A, Gasperi M, Bogazzi F, Martino E. Usefulness of salivary cortisol in the diagnosis of hypercortisolism: comparison with serum and urinary cortisol. *Eur*

J Endocrinol. 2013;168(3):315-321.

Messenger M, Carriere C, Bertagna X, De Keyzer Y 2006 RT-PCR analysis of corticotroph-associated genes expression in carcinoid tumors in the ectopic ACTH-syndrome. Eur J Endocrinol 154:159-166

Meikle AW. Dexamethasone suppression tests: usefulness of simultaneous measurement of plasma cortisol and dexamethasone. Clin Endocrinol (Oxf). 1982;16(4):401-408.

Meikle AW, Lagerquist LG, Tyler FH. Apparently normal pituitary-adrenal suppressibility in Cushing's syndrome: dexamethasone metabolism and plasma levels. J Lab Clin Med. 1975;86(3):472-478.

Moro M, Putignano P, Losa M, Invitti C, Maraschini C, Cavagnini F 2000 The desmopressin test in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing states. J Clin Endocrinol Metab 85:3569-3574

More J, Young J, Reznik Y, Raverot G, Borson-Chazot F, Rohmer V, Baudin E, Coutant R, Tabarin A. Ectopic ACTH syndrome in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(5):1213-1222.

Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. J Clin

Endocrinol Metab. 2010;95(4):1508-1515.

Mitsuhashi Y, Nishio A, Kawahara S, Ichinose T, Yamauchi S, Naruse H, Matsuoka Y, Ohata K, Hara M 2007 Morphologic evaluation of the caudal end of the inferior petrosal sinus using 3D rotational venography. AJNR Am J Neuroradiol 28:1179-1184

Mullan K, Black N, Thiraviaraj A, Bell PM, Burgess C, Hunter SJ, McCance DR, Leslie H, Sheridan B, Atkinson AB. Is there value in routine screening for Cushing's syndrome in patients with diabetes? J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:2262-2265

Meinardi JR, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. Eur J Endocrinol. 2007;157(3):245-254.

Mullan KR, Atkinson AB, Sheridan B. Cyclical Cushing's syndrome: an update. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2007;14(4):317-322.

Mantero F, Scaroni CM, Albiger NM. Cyclic Cushing's syndrome: an overview. Pituitary. 2004;7(4):203-207.

Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler GB, Jr., Nieman LK, Chrousos GP. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation,

diagnosis, and therapy. *N Engl J Med* 1994; 331:629-636

Morelli V, Reimondo G, Giordano R, Della Casa S, Policola C, Palmieri S, Salcuni AS, Dolci A, Mendola M, Arosio M, Ambrosi B, Scillitani A, Ghigo E, Beck-Peccoz P, Terzolo M, Chiodini I. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):827-834.

Mussig K, Remer T, Fritsche A, Haring HU, Maser-Gluth C. Urinary free cortisone, but not cortisol, is associated with urine volume in severe obesity. *Steroids.* 2009;74(9):742-745.

Manenschijn L, Koper JW, van den Akker EL, de Heide LJ, Geerdink EA, de Jong FH, Feelders RA, van Rossum EF. A novel tool in the diagnosis and follow-up of (cyclic) Cushing's syndrome: measurement of long-term cortisol in scalp hair. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):E1836-1843..

Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004;25(2):309-40.

Marty M, Gaye D, Perez P, Auder C, Nunes ML, Ferriere A, Haissaguerre M, Tabarin A. Diagnostic accuracy of computed tomography to identify adenomas among adrenal incidentalomas in an endocrinological population.

Eur J Endocrinol. 2018;178(5):439-446.

Merkus SL, Holte KA, Huysmans MA, Hansen AM, van de Ven PM, van Mechelen W, van der Beek AJ. Neuroendocrine recovery after 2-week 12-h day and night shifts: an 11-day follow-up. *Int Arch Occup Environ Health.* 2015;88(2):247-257

McAteer JP, Huaco JA, Gow KW. Predictors of survival in pediatric adrenocortical carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program study. *Journal of pediatric surgery.* 2013;48(5):1025-1031.

Mosnier-Pudar H, Thomopoulos P, Bertagna X, Fournier C, Guiban D, Luton JP. Long-distance and long-term follow-up of a patient with intermittent Cushing's disease by salivary cortisol measurements. *Eur J Endocrinol.* 1995;133(3):313-316.

N

Newell-Price J, Perry L, Medbak S, Monson J, Savage M, Besser M, Grossman A 1997 A combined test using desmopressin and corticotropin-releasing hormone in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82:176-181

Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, Grossman AB 2002 Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent

Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1640-1645

Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006;367(9522):1605-1617.

Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1640-1645.

Nieman LK 2020 Is it Time for a New Approach to the Differential Diagnosis of ACTH-Dependent Cushing Syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 105

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1526-1540

Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2):259-273.

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A, Endocrine S. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2807-2831.

Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998;19(5):647-72.

Ntali G, Asimakopoulou A, Siamatras T, Komninos J, Vassiliadi D, Tzanela M, Tsagarakis S, Grossman AB, Wass JA, Karavitaki N. Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(5):715-723

NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19(2):1-25.

Nickelsen T, Lissner W, Schöffling K. The dexamethasone suppression test and long-term contraceptive treatment: measurement of ACTH or salivary cortisol does not improve the reliability of the test. *Exp Clin Endocrinol*. 1989;94(3):275-280.

Niu SF, Chung MH, Chu H, Tsai JC, Lin CC, Liao YM, Ou KL, O'Brien AP, Chou KR. Differences in cortisol profiles and circadian adjustment time between nurses working night shifts and regular day shifts: A prospective longitudinal study. *Int J Nurs Stud*. 2015;52(7):1193-1201.

Nandakumar V, Paul Theobald J, Algeciras-Schimmich A. Evaluation of plasma ACTH stability using the Roche Elecsys immunoassay. *Clin Biochem.* 2020;81:59-62.

Kim SJ, Lee SW, Pak K, Kim IJ, Kim K. Diagnostic accuracy of (18)F-FDG PET or PET/CT for the characterization of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2018;91(1086)

Navarro Moreno C, Delestienne A, Marbaix E, Aydin S, Hortnagel K, Lechner S, Sznajer Y, Beauloye V, Maiter D, Lysy PA. Familial Forms of Cushing Syndrome in Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease Presenting with Short Stature and Insidious Symptoms: A Clinical Series. *Hormone research in paediatrics.* 2018;89(6):423-433.

Neary NM, Lopez-Chavez A, Abel BS, Boyce AM, Schaub N, Kwong K, Stratakis CA, Moran CA, Giaccone G, Nieman LK. Neuroendocrine ACTH-producing tumor of the thymus--experience with 12 patients over 25 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2223-2230.

O

Oddeze C, Lombard E, Portugal H. Stability study of 81 analytes in human whole blood, in serum and in plasma. *Clin Biochem.* 2012;45(6):464-469.

Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, Cutler GB, Jr., Loriaux DL

1991 Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome [published erratum appears in *N Engl J Med* 1992 Apr 23;326(17):1172] [see comments]. *N Engl J Med* 325:897-905

Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27:193-202
Martins LC, Conceicao FL, Muxfeldt ES, Salles GF. Prevalence and associated factors of subclinical hypercortisolism in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30:967-973

Olsen H, Mjöman M. Moderately impaired renal function increases morning cortisol and cortisol levels at dexamethasone suppression test in patients with incidentally detected adrenal adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(6):762-767.

P

Patronas N, Bulakbasi N, Stratakis CA, Lafferty A, Oldfield EH, Doppman J, Nieman LK 2003 Spoiled gradient recalled acquisition in the steady state technique is superior to conventional postcontrast spin echo technique for magnetic resonance imaging detection of adrenocorticotropin-secreting

pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1565-1569

Pecori Giraldi F, Pivonello R, Ambrogio AG, De Martino MC, De Martin M, Scacchi M, Colao A, Toja PM, Lombardi G, Cavagnini F 2007 The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66:251-257

Pecori Giraldi F, Ambrogio AG 2016 Pseudo-Cushing - A Clinical Challenge? *Front Horm Res* 46:1-14

Pecori Giraldi F, Cavallo LM, Tortora F, Pivonello R, Colao A, Cappabianca P, Mantero F 2015 The role of inferior petrosal sinus sampling in ACTH-dependent Cushing's syndrome: review and joint opinion statement by members of the Italian Society for Endocrinology, Italian Society for Neurosurgery, and Italian Society for Neuroradiology. *Neurosurgical focus* 38:E5

Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L, Laws ER, Jr. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):358-362.

Petersenn S, Beckers A, Ferone D, van der Lely A, Bollerslev J, Boscaro M, Brue T, Bruzzi P,

Casanueva FF, Chanson P, Colao A, Reincke M, Stalla G, Tsagarakis S. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(6):R227-239.

Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, De Martin M, Fatti LM, Scacchi M, Cavagnini F. Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4123-4129.

Pecori Giraldi F, Sacconi A, Cavagnini F. Assessment of ACTH assay variability: a multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(4):505-512.

Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Sen K, Salgado LR, Colao A, Biller BM, Pasireotide BSG. High variability in baseline urinary free cortisol values in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(2):261-269.

Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(4):1163-1167.

Pikkarainen L, Alfthan H, Markkanen H, Sane T. Midnight

serum cortisol: comparison of healthy volunteers and hospitalized patients with Cushing's syndrome. *Scand J Clin Lab Invest.* 2002;62(5):357-360.

Putignano P, Toja P, Dubini A, Giraldi FP, Corsello SM, Cavagnini F. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4153-4157.

Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4515-4521.

Petersenn S, Richter PA, Broemel T, Ritter CO, Deutschbein T, Beil FU, Allolio B, Fassnacht M, German ACCSG. Computed tomography criteria for discrimination of adrenal adenomas and adrenocortical carcinomas: analysis of the German ACC registry. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(4):415-422.

Platzek I, Sieron D, Plodeck V, Borkowetz A, Laniado M, Hoffmann RT. Chemical shift imaging for evaluation of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2019;29(2):806-817.

Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the

art. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:611-629

Pereira AM, Tiemensma J, Romijn JA. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92 Suppl 1:65-70

Paschali M, Willenberg HS, Fritzen R, Schott M, Scherbaum WA, Schinner S. False positives on both dexamethasone testing and urinary free cortisol in women on oral contraception: dose-response effects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(3):443-444.

Papierska L, Cwikla J, Rabijewski M, Glinicki P, Otto M, Kasperlik-Zaluska A. Adrenal (131)I-6beta-iodomethylnorcholesterol scintigraphy in choosing the side for adrenalectomy in bilateral adrenal tumors with subclinical hypercortisolemia. *Abdom Imaging.* 2015;40(7):2453-2460.

R

Raff H, Trivedi H 2013 Circadian rhythm of salivary cortisol, plasma cortisol, and plasma ACTH in end-stage renal disease. *Endocrine connections* 2:23-31

Raff H, Phillips JM. Bedtime Salivary Cortisol and Cortisone by LC-MS/MS in Healthy Adult Subjects: Evaluation of Sampling Time. *Journal of the Endocrine Society.* 2019;3(8):1631-1640.

Raff H, Raff JL, Duthie EH, Wilson CR, Sasse EA, Rudman I, Mattson D. Elevated salivary cortisol in the

evening in healthy elderly men and women: correlation with bone mineral density. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 1999;54(9):M479-483.

Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2681-2686.

Raff H, Cohen EP, Findling JW. A commentary on Diagnosing Cushing's disease in the context of renal failure. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(4):C9-C11.

Raff H, Trivedi H. Circadian rhythm of salivary cortisol, plasma cortisol, and plasma ACTH in end-stage renal disease. *Endocrine connections*. 2013;2(1):23-31.

Rollin GA, Costenaro F, Gerchman F, Rodrigues TC, Czepielewski MA 2015 Evaluation of the DDAVP test in the diagnosis of Cushing's Disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 82:793-800

Reimondo G, Paccotti P, Minetto M, Termine A, Stura G, Bergui M, Angeli A, Terzolo M 2003 The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:718-724

Reimondo G, Pia A, Allasino B, Tassone F, Bovio S, Borretta G, Angeli A, Terzolo M. Screening of

Cushing's syndrome in adult patients with newly diagnosed diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67:225-229

Reimondo G, Bovio S, Allasino B, De Francia S, Zaggia B, Micossi I, Termine A, De Martino F, Paccotti P, Di Carlo F, Angeli A, Terzolo M. The combined low-dose dexamethasone suppression corticotropin-releasing hormone test as a tool to rule out Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(5):569-576.

Ritzel K, Beuschlein F, Berr C, Osswald A, Reisch N, Bidlingmaier M, Schneider H, Honegger J, Geyer LL, Schopohl J, Reincke M 2015 ACTH after 15 min distinguishes between Cushing's disease and ectopic Cushing's syndrome: a proposal for a short and simple CRH test. *Eur J Endocrinol* 173:197-204

Ragnarsson O, Olsson DS, Chantzichristos D, Papakokkinou E, Dahlqvist P, Segerstedt E, Olsson T, Petersson M, Berinder K, Bensing S, Hoybye C, Eden Engstrom B, Burman P, Bonelli L, Follin C, Petranek D, Erfurth EM, Wahlberg J, Ekman B, Akerman AK, Schwarcz E, Bryngelsson IL, Johannsson G. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. *Pituitary*. 2019;22(2):179-186.

Ritzel K, Beuschlein F, Berr C, Osswald A, Reisch N, Bidlingmaier M, Schneider H, Honegger J, Geyer LL, Schopohl J, Reincke M.

ACTH after 15 min distinguishes between Cushing's disease and ectopic Cushing's syndrome: a proposal for a short and simple CRH test. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):197-204.

Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4268-4275

Rahman SH, Papadakis GZ, Keil MF, Faucz FR, Lodish MB, Stratakis CA. Kidney Stones as an Underrecognized Clinical Sign in Pediatric Cushing Disease. *J Pediatr.* 2016;170:273-277 e271.

Romanholi DJ, Machado MC, Pereira CC, Danilovic DS, Pereira MA, Cescato VA, Cunha Neto MB, Musolino NR, de Mendonca BB, Salgado LR. Role for postoperative cortisol response to desmopressin in predicting the risk for recurrent Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(1):117-122.

Rozenberg S, Bruyere O, Bergmann P, Cavalier E, Gielen E, Goemaere S, Kaufman JM, Lapauw B, Laurent MR, De Schepper J, Body JJ. How to manage osteoporosis before the age of 50. *Maturitas* 2020; 138:14-25

S
Salenave S, Gatta B, Pecheur S, San-Galli F, Visot A, Lasjaunias P,

Roger P, Berge J, Young J, Tabarin A, Chanson P 2004 Pituitary magnetic resonance imaging findings do not influence surgical outcome in adrenocorticotropin-secreting microadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3371-3376

Slee AD. Exploring metabolic dysfunction in chronic kidney disease. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9(1):36.

Skene DJ, Skornyakov E, Chowdhury NR, Gajula RP, Middleton B, Satterfield BC, Porter KI, Van Dongen HPA, Gaddameedhi S. Separation of circadian- and behavior-driven metabolite rhythms in humans provides a window on peripheral oscillators and metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(30):7825-7830.

Savas M, Wester VL, de Rijke YB, Rubinstein G, Zopp S, Dorst K, van den Berg SAA, Beuschlein F, Feelders RA, Reincke M, van Rossum EFC. Hair Glucocorticoids as a Biomarker for Endogenous Cushing's Syndrome: Validation in Two Independent Cohorts. *Neuroendocrinology.* 2019;109(2):171-178.

Sharp NA, Devlin JT, Rimmer JM. Renal failure obfuscates the diagnosis of Cushing's disease. *JAMA.* 1986;256(18):2564-2565

Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK. Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing

syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):42-47.

Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M, Machado MC, Domenice S, Pereira MA, de Mendonca BB. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(5):725-733.

Scaroni C, Albiger NM, Palmieri S, Iacuanello D, Graziadio C, Damiani L, Zilio M, Stigliano A, Colao A, Pivonello R 2020 Approach to patients with pseudo-Cushing's states. *Endocrine connections* 9:R1-R13

Suda T, Kondo M, Totani R, Hashimoto N, Suzuki M, Imaki T, Oba Y, Tomori N, Yajima F, Sumitomo T, et al. 1986 Ectopic adrenocorticotropin syndrome caused by lung cancer that responded to corticotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 63:1047-1051

Suda T, Kageyama K, Nigawara T, Sakihara S 2009 Evaluation of diagnostic tests for ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Endocr J* 56:469-476

Sakai Y, Horiba N, Tozawa F, Sakai K, Kuwayama A, Demura H, Suda T 1997 Desmopressin stimulation test for diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Endocr J* 44:687-695

Swearingen B, Katznelson L, Miller K, Grinspoon S, Waltman A, Dorer DJ, Klibanski A, Biller BM 2004 Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3752-3763

Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol* 2015; 7:281-293

Storr HL, Alexandraki KI, Martin L, Isidori AM, Kaltsas GA, Monson JP, Besser GM, Matson M, Evanson J, Afshar F, Sabin I, Savage MO, Grossman AB. Comparisons in the epidemiology, diagnostic features and cure rate by transsphenoidal surgery between paediatric and adult-onset Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:667-674

St-Jean M, Ghorayeb NE, Bourdeau I, Lacroix A. Aberrant G-protein coupled hormone receptor in adrenal diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(2):165-187.

St-Jean M, MacKenzie-Feder J, Bourdeau I, Lacroix A. Exacerbation of Cushing's syndrome during pregnancy: stimulation of a cortisol-secreting adrenocortical adenoma by ACTH originating from the foeto-placental unit. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019

Schulte HM, Weisner D, Allolio B. The corticotrophin releasing hormone test in late pregnancy:

lack of adrenocorticotrophin and cortisol response. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990;33(1):99-106.

Samaras K, Pett S, Gowers A, McMurchie M, Cooper DA. Iatrogenic Cushing's syndrome with osteoporosis and secondary adrenal failure in human immunodeficiency virus-infected patients receiving inhaled corticosteroids and ritonavirboosted protease inhibitors: six cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4394-8.

Sandouk Z, Johnston P, Bunch D, Wang S, Bena J, Hamrahian A, Kennedy L. Variability of Late-Night Salivary Cortisol in Cushing Disease: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):983-990.

Shah NS, George J, Acharya SV, Lila AR, Sarathi V, Bandgar TR, Jalali R, Goel AH, Menon P. Cushing disease in children and adolescents: twenty years' experience in a tertiary care center in India. *Endocr Pract*. 2011;17(3):369-376.

Shapiro MS, Shenkman L. Variable hormonogenesis in Cushing's syndrome. *Q J Med*. 1991;79(288):351-363.

Shapiro L, Elahi S, Riddoch F. Investigation for Paediatric Cushing's Syndrome Using Twenty-Four-Hour Urinary Free Cortisol Determination. *Hormone*

research in paediatrics. 2016;86(1):21-26.

Storr HL, Savage MO. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Paediatric Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(1):R35-45.

Salpea P, Stratakis CA. Carney complex and McCune Albright syndrome: an overview of clinical manifestations and human molecular genetics. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386(1-2):85-91.

Stratakis CA, Tichomirowa MA, Boikos S, Azevedo MF, Lodish M, Martari M, Verma S, Daly AF, Raygada M, Keil MF, Papademetriou J, Drori-Herishanu L, Horvath A, Tsang KM, Nesterova M, Franklin S, Vanbellinthen JF, Bours V, Salvatori R, Beckers A. The role of germline AIP, MEN1, PRKAR1A, CDKN1B and CDKN2C mutations in causing pituitary adenomas in a large cohort of children, adolescents, and patients with genetic syndromes. *Clinical genetics*. 2010;78(5):457-463.

Stratakis CA. An update on Cushing syndrome in pediatrics. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(3):125-131.

Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS, Carney JA, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Papanicolaou DA. Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease.

Ann Intern Med. 1999;131(8):585-591.

Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(4):793-803.

Shapiro MS, Shenkman L. Variable hormonogenesis in Cushing's syndrome. *Q J Med.* 1991;79(288):351-363.

Starkman MN. Neuropsychiatric findings in Cushing syndrome and exogenous glucocorticoid administration. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2013; 42:477-488

Lacroix A, Gu F, Gallardo W. Efficacy and safety of one monthly pasireotide in Cushing disease: a 12 month clinical trial, *Lancet Diabetes Endocr* 2018;6:17-26

Starkman MN. Neuropsychiatric findings in Cushing syndrome and exogenous glucocorticoid administration. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(3):477-488.

Tatsi C, Boden R, Sinaii N, Keil M, Lyssikatos C, Belyavskaya E, Rosenzweig SD, Stratakis CA, Lodish MB. Decreased lymphocytes and increased risk for infection are common in endogenous pediatric Cushing syndrome. *Pediatr Res.* 2018;83(2):431-437.

Tatsi C, Stratakis CA. Neonatal Cushing Syndrome: A Rare but Potentially Devastating Disease.

Clin Perinatol. 2018;45(1):103-118.

Tsagarakis S, Vassiliadi D, Kaskarelis IS, Komninos J, Souvatzoglou E, Thalassinos N 2007 The application of the combined corticotropin-releasing hormone plus desmopressin stimulation during petrosal sinus sampling is both sensitive and specific in differentiating patients with Cushing's disease from patients with the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2080-2086

Tsagarakis S, Tsigos C, Vasiliou V, Tsiotra P, Kaskarelis J, Sotiropoulou C, Raptis SA, Thalassinos N. The desmopressin and combined CRH-desmopressin tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: constraints imposed by the expression of V2 vasopressin receptors in tumors with ectopic ACTH secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1646-1653.

Tsagarakis S, Christoforaki M, Giannopoulou H, Rondogianni F, Housianakou I, Malagari C, Rontogianni D, Bellenis I, Thalassinos N 2003 A reappraisal of the utility of somatostatin receptor scintigraphy in patients with ectopic adrenocorticotropin Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4754-4758

Tirabassi G, Faloia E, Papa R, Furlani G, Boscaro M, Arnaldi G 2010 Use of the desmopressin test

in the differential diagnosis of pseudo-Cushing state from Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1115-1122

Tabarin A, Greselle JF, San-Galli F, Leprat F, Caille JM, Latapie JL, Guerin J, Roger P 1991 Usefulness of the corticotropin-releasing hormone test during bilateral inferior petrosal sinus sampling for the diagnosis of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 73:53-59

Terzolo M, Reimondo G, Ali A, Borretta G, Cesario F, Pia A, Paccotti P, Angeli A 2001 The limited value of the desmopressin test in the diagnostic approach to Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54:609-616

Tabarin A, Perez P. Pros and cons of screening for occult Cushing syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7:445-455

Taniguchi T, Hamasaki A, Okamoto M. Subclinical hypercortisolism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2008; 55:429-432

Tjornstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosen T, Filipsson Nystrom H. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):519-526

Terzolo M, Reimondo G, Chiodini I, Castello R, Giordano R, Ciccarelli

E, Limone P, Crivellaro C, Martinelli I, Montini M, Disoteco O, Ambrosi B, Lanzi R, Arosio M, Senni S, Balestrieri A, Solaroli E, Madeo B, De Giovanni R, Strollo F, Battista R, Scorsone A, Giagulli VA, Collura D, Scillitani A, Cozzi R, Faustini-Fustini M, Pia A, Rinaldi R, Allasino B, Peraga G, Tassone F, Garofalo P, Papini E, Borretta G. Screening of Cushing's syndrome in outpatients with type 2 diabetes: results of a prospective multicentric study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3467-3475

Trifanescu R, Carsote M, Caragheorgheopol A, Hortopan D, Dumitrascu A, Dobrescu M, Poiana C. Screening for secondary endocrine hypertension in young patients. *Maedica (Bucur)* 2013; 8:108-115

Trilck M, Flitsch J, Ludecke DK, Jung R, Petersenn S. Salivary cortisol measurement--a reliable method for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113(4):225-230.

Tirada N, Dreizin D, Khati NJ, Akin EA, Zeman RK. Imaging Pregnant and Lactating Patients. *Radiographics*. 2015;35(6):1751-1765.

Torpy DJ, Chen CC, Mullen N, Doppman JL, Carrasquillo JA, Chrousos GP, et al. Lack of utility of (111)In-pentetreotide scintigraphy in localizing ectopic ACTH producing tumors: follow-up

of 18 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(4):1186-92.

U

Ueland G, Methlie P, Kellmann R, Bjørgaas M, Åsvold BO, Thorstensen K, Kelp O, Thordarson HB, Mellgren G, Løvås K, Husebye ES. Simultaneous assay of cortisol and dexamethasone improved diagnostic accuracy of the dexamethasone suppression test. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(6):705-713.

.

V

Vaczlavik A, Bouys L, Violon F, Giannone G, Jouinot A, Armignacco R, Cavalcante IP, Berthon A, Letouzé E, Vaduva P, Barat M, Bonnet F, Perlemoine K, Ribes C, Sibony M, North MO, Espiard S, Emy P, Haissaguerre M, Tauveron I, Guignat L, Groussin L, Dousset B, Reincke M, Fragoso MC, Stratakis CA, Pasmant E, Libé R, Assié G, Ragazzon B, Bertherat J. KDM1A inactivation causes hereditary food-dependent Cushing syndrome. *Genet Med*. 2022 Feb;24(2):374-383.

Valero R, Vallette-Kasic S, Conte-Devolx B, Jaquet P, Brue T. The desmopressin test as a predictive factor of outcome after pituitary surgery for Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(6):727-733.

Varlamov E, Hinojosa-Amaya JM, Stack M, Fleseriu M 2019 Diagnostic utility of Gallium-68-somatostatin receptor PET/CT in

ectopic ACTH-secreting tumors: a systematic literature review and single-center clinical experience. *Pituitary* 22:445-455

Vasilev V, Daly AF, Petrossians P, Zacharieva S, Beckers A. Familial pituitary tumor syndromes. *Endocr Pract*. 2011;17 Suppl 3:41-46.

Vassiliadi DA, Balomenaki M, Asimakopoulou A, Botoula E, Tzanela M, Tsagarakis S. The Desmopressin Test Predicts Better Than Basal Cortisol the Long-Term Surgical Outcome of Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4878-4885.

Vassiliadi DA, Tsagarakis S. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: The role of the desmopressin test in the diagnosis and follow-up of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(5):R201-R214.

Vastbinder M, Kuindersma M, Mulder AH, Schuijt MP, Mudde AH. The influence of oral contraceptives on overnight 1 mg dexamethasone suppression test. *The Netherlands journal of medicine*. 2016;74(4):158-161

Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JA, Chabre O, Pfeifer M, Feelders RA, Tsagarakis S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zacharieva S, Lamberts SW, Tabarin A, Webb SM, Group ES. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic

and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(3):383-392.

Vezzosi D, Tenenbaum F, Cazabat L, Tissier F, Bienvenu M, Carrasco CA, Laloi-Michelin M, Barrande G, Lefebvre H, Hieronimus S, Tabarin A, Bertagna X, Legmann P, Vantyghem MC, Bertherat J. Hormonal, Radiological, NP-59 Scintigraphy, and Pathological Correlations in Patients With Cushing's Syndrome Due to Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease (PPNAD). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4332-4338.

Viardot A, Huber P, Puder JJ, Zulewski H, Keller U, Muller B. Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5730-5736.

Vinolas H, Grouthier V, Mehse-Netre N, Boisson A, Winzenrieth R, Schaefferbeke T, Mesguich C, Bordenave L, Tabarin A. Assessment of vertebral microarchitecture in overt and mild Cushing's syndrome using trabecular bone score. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 89:148-154

Vitale G, Tortora F, Baldelli R, Cocchiara F, Paragliola RM, Sbardella E, Simeoli C, Caranci F, Pivonello R, Colao A 2017 Pituitary magnetic resonance imaging in Cushing's disease. *Endocrine* 55:691-696

Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, Cougard P, Chambe B, Montvernay C, Calender A. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):457-465.

W

Wallace EZ, Rosman P, Toshav N, Sacerdote A, Balthazar A. Pituitary-adrenocortical function in chronic renal failure: studies of episodic secretion of cortisol and dexamethasone suppressibility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50(1):46-51.

Wannachalee T, Turcu AF, Bancos I, Habra MA, Avram AM, Chuang HH, Waguespack SG, Auchus RJ 2019 The Clinical Impact of [(68) Ga]-DOTATATE PET/CT for the Diagnosis and Management of Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone - Secreting Tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 91:288-294

Wedrychowicz A, Hull B, Kalicka-Kasperczyk A, Zielinski G, Starzyk JB. Cyclic Cushing's Disease in the Prepubertal Period-A Case Report and Review of Literature. *Frontiers in endocrinology.* 2019;10:701.

Weibel L, Brandenberger G. The start of the quiescent period of cortisol remains phase locked to the melatonin onset despite circadian phase alterations in humans working the night

schedule. *Neuroscience letters*. 2002;318(2):89-92

Weibel L, Spiegel K, Gronfier C, Follenius M, Brandenberger G. Twenty-four-hour melatonin and core body temperature rhythms: their adaptation in night workers. *Am J Physiol*. 1997;272(3 Pt 2):R948-954.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC, Jr., Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA, Sr., Williamson JD, Wright JT, Jr. 2017

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R, Shlyakhto E, Tsioufis K, Aboyans V, Desormais I. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press* 2018; 27:314-340

Wind JJ, Lonser RR, Nieman LK, DeVroom HL, Chang R, Oldfield EH 2013 The lateralization accuracy of inferior petrosal sinus sampling in 501 patients with

Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 98:2285-2293

Wengander S, Trimpou P, Papakokkinou E, Ragnarsson O. The incidence of endogenous Cushing's syndrome in the modern era. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(2):263-270.

Wester VL, Reincke M, Koper JW, van den Akker ELT, Manenschijn L, Berr CM, Fazel J, de Rijke YB, Feelders RA, van Rossum EFC. Scalp hair cortisol for diagnosis of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(6):695-703.

X

Xiang L, Sunesara I, Rehm KE, Marshall GD, Jr. Hair Cortisol Concentrations Are Associated with Hair Growth Rate. *Neuroimmunomodulation*. 2016;23(5-6):287-294.

Y

Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugue MA, Grabar S, Fulla Y, Bertagna X. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3345-3351.

Yanovski JA, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, Nieman LK 1993 Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Jama* 269:2232-2238

Yamada S, Fukuhara N, Nishioka H, Takeshita A, Inoshita N, Ito J, Takeuchi Y 2012 Surgical management and outcomes in patients with Cushing disease with negative pituitary magnetic resonance imaging. *World neurosurgery* 77:525-532

Yavuz DG, Apaydin T, Gunhan HG, Uygur MM. Assessment of 1 mg Dexamethasone Suppression Test in Patients with Obesity Before Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2020; 30:4981-4985

Yokokawa A, Takasaka T, Shibasaki H, Kasuya Y, Kawashima S, Yamada A, Furuta T. The effect of water loading on the urinary ratio of cortisone to cortisol in healthy subjects and a new approach to the evaluation of the ratio as an index for in vivo human 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 activity. *Steroids*. 2012;77(12):1291-1297.

Young J, Bertherat J, Vantyghem MC Hepatic safety of ketoconazole in Cushing's syndrome: results of a Comassionate Use Programme in France *Eur J of Endocrinol* (2018) 178:447-458

Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A 2020 MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol* 182:R29-R58

Yokokawa A, Takasaka T, Shibasaki H, Kasuya Y, Kawashima S, Yamada A, Furuta T. The effect of water loading on the urinary ratio of cortisone to cortisol in healthy subjects and a new approach to the evaluation of the ratio as an index for in vivo human 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 activity. *Steroids*. 2012;77(12):1291-1297

Z

Zhang K, Shen M, Qiao N, Chen Z, He W, Ma Z, Shou X, Li S, Zhao Y, Pan L, Liu D, He M, Zhang Z, Li Y, Yao Z, Ye H, Wang Y 2020 Surgical outcomes and multidisciplinary management strategy of Cushing's disease: a single-center experience in China. *Neurosurgical focus* 48:E7

Zhou J, Ju H, Zhu L, Pan Y, Lv J, Zhang Y 2019 Value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET/CT in localizing the primary lesion in adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing syndrome. *Nucl Med Commun* 40:539-544

Zambaiti E, Duci M, De Corti F, Gamba P, Dall'Igna P, Ghidini F, Virgone C. Clinical prognostic factors in pediatric adrenocortical tumors: A meta-analysis. *Pediatric blood & cancer*. 2021;68(3):e28836.