

SYNDROME DE CUSHING AU COURS D'UNE GROSSESSE : DIFFICULTÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

GELLNER K (1), EMONTS P (2), HAMOIR E (3), BECKERS A (4), VALDES-SOCIN H (4)

RÉSUMÉ : Le syndrome de Cushing (SC), déterminant fréquemment une infertilité, survient exceptionnellement au cours d'une grossesse. La présentation du SC au cours de la grossesse s'accompagne d'une plus grande morbi-mortalité maternelle et fœtale. Son diagnostic représente un véritable défi pour le clinicien, car les symptômes de l'hypercorticisme se superposent aux modifications physiologiques induites par la stimulation de l'axe corticotrope lors de la grossesse. Nous rapportons le cas d'une patiente enceinte après une fécondation in vitro. A 13 semaines de grossesse, un SC gestationnel d'origine surrénalienne est suspecté dans le cadre d'une hypokaliémie et d'une hypertension artérielle inaugurales. Un suivi multidisciplinaire est instauré au cours de la grossesse. Une surrénalectomie gauche par voie laparoscopique est décidée à 24 semaines d'aménorrhée, avec l'exérèse complète d'un adénome cortical, de 4 cm de diamètre. La chirurgie par césarienne est pratiquée avec succès à 30 semaines de grossesse, car la patiente développait une pré-éclampsie. Nous discutons les différents diagnostics différentiels d'une hypokaliémie et d'une hypertension artérielle au cours de la grossesse et les modalités de prise en charge d'un SC gestationnel

MOTS-CLÉS : Syndrome de Cushing - Grossesse - Hypertension - Hypokaliémie - Surrénales

CUSHING SYNDROME DURING PREGNANCY : DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC DIFFICULTIES

SUMMARY : Cushing's syndrome (CS), which is often associated with infertility, exceptionally occurs in pregnancy, and markedly increases maternal and fetal morbidity and mortality. Gestational CS may be challenging. Indeed symptoms of hypercorticism may overlap with physiological hyperactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in normal pregnancy. This case report describes a pregnant patient that underwent a fertility treatment and developed a gestational CS due to an adrenocortical adenoma. Diagnosis of gestational CS was suspected at 13 weeks by a new onset of hypokalemia and arterial hypertension. A multidisciplinary approach was necessary during follow up. At 24 weeks, laparoscopic surgery retrieved a 4 cm adrenocortical adenoma. Cesarean surgery was successfully practiced at 30 weeks, because of preeclampsia. We discuss the differential diagnosis of hypokalemia and arterial hypertension during pregnancy and the diagnosis and management of gestational CS.

KEYWORDS : Cushing syndrome - Pregnancy - Hypertension - Hypokalemia - Adrenals

INTRODUCTION

Le syndrome de Cushing (SC) est une affection rare avec une incidence de 1 à 3 par million et/ou une prévalence de 40 cas par million d'habitants (1). Il peut survenir exceptionnellement au cours de la grossesse, s'accompagnant d'une plus grande morbi-mortalité maternelle et fœtale (2). La littérature scientifique se limite à la description de cas isolés et à quelques articles de synthèse qui reprennent presque 250 cas publiés survenant pendant la grossesse au cours de ces dernières 60 années (3, 4, 5).

Le diagnostic du SC gestationnel représente un véritable défi, car les signes et symptômes de l'hypercorticisme se superposent aux modifications physiologiques induites par la stimulation de l'axe corticotrope lors de la grossesse

(2, 3). De par la gravité de atteintes associées (hypertension artérielle, diabète, infections, prématurité de l'enfant, etc.), une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire est souvent requise (1, 9).

Nous présentons le cas d'une patiente enceinte souffrant en début de grossesse d'hypertension et d'hypokaliémie, éléments qui vont permettre de révéler un adénome corticosurrénalien. Dans un premier temps, nous discutons les différents diagnostics différentiels de ce tableau. Dans un second temps, nous développons la prise en charge d'un SC au cours de la grossesse, selon des recommandations récentes.

ILLUSTRATION CLINIQUE

Une patiente caucasienne de 36 ans, enceinte de 13 semaines après fécondation in vitro (G5P4), se présente à la consultation d'endocrinologie pour le suivi d'une hypothyroïdie post-thyroïdectomie totale et d'une thyroïdite d'Hashimoto. Lors de l'anamnèse, on note des œdèmes au niveau du visage et des pieds. Dans ses antécédents personnels, on retrouve une pré-éclampsie à 30 semaines lors de la grossesse précédente ayant nécessité une césarienne, ainsi qu'un tabagisme actif. L'examen clinique met en évidence une obésité

(1) Service de Diabétologie-Endocrinologie, CHR de la Citadelle, Liège, Belgique.

(2) Service de Gynécologie, CHR de la Citadelle, Liège, Belgique.

(3) Service de Chirurgie, CHU de Liège, Liège, Belgique.

(4) Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, Liège, Belgique.

(indice de masse corporelle à 37 kg/m²), une pression artérielle légèrement élevée de 140/80 mmHg, et des œdèmes sans godet au niveau des membres inférieurs. La biologie montre une hypokaliémie à 3,34 mmol/L sans autres troubles ioniques, une fonction rénale conservée, un hyperinsulinisme, et une euthyroïdie.

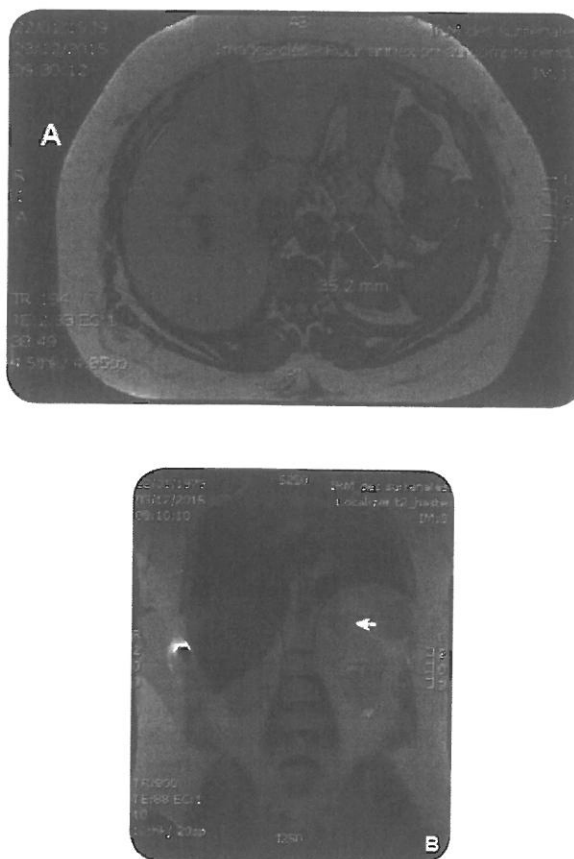
Un bilan plus complet est réalisé 7 semaines plus tard : l'hypokaliémie s'est aggravée (2,93mmol/L), sans autres troubles ioniques. Des nouveaux tests biologiques sont réalisés: on mesure une cortisolémie totale haute en milieu de journée (383.7µg/L), trop élevée à ce moment de la grossesse (voir figure 1) et un taux de cortisol libre à 33.4µg/L (n3–15µg/L) avec suppression de l'ACTH (< 3.8ng/L). L'activité de la rénine plasmatique ainsi que l'aldostérone sérique sont dans les limites de la norme. L'analyse urinaire révèle une protéinurie à 905 mg/L; la natriurèse, la kaliurèse et la fraction excrétée de sodium sont dans les normes. La cortisolurie s'élève à 1450 µg/24h (valeurs normales de 3,5–45 µg/24h pour la population générale, taux bien au-delà de la norme chez la femme enceinte). Le taux des catécholamines urinaires/24h est normal, ainsi que l'aldostérone urinaire/24h.

Une résonance magnétique abdominale sans injection de gadolinium met en évidence une formation nodulaire surrénalienne gauche de 35 mm de diamètre. La lésion surrénale présente des contours réguliers, le signal est iso-intense en pondération T2 par rapport au parenchyme splénique, avec une diminution du signal en opposition de phase de 30 à 50 %. Aucune infiltration de la graisse périphérique n'est détectée (Figure 1).

Au cours du suivi, la patiente développe une hypertension artérielle difficilement contrôlable, traitée par nifédipine (Adalat®) et clinidine (Catapressan®). On note une accentuation des œdèmes des membres inférieurs, un visage bouffi et rougeaud, une obésité de type androïde associée à des vergetures pourpres. Il existe, en outre, un hirsutisme au niveau de la face et de l'acné.

Le cas est discuté de façon collégiale et multidisciplinaire. Une surrénalectomie gauche est décidée à 24 semaines d'aménorrhée. L'opération est réalisée par voie laparoscopique, avec l'exérèse complète d'un adénome cortical, de 4 cm de diamètre. On note une perte de 10 kg. L'hypercorticisme, l'hypokaliémie et l'hyperinsulinisme se normalisent par la suite. En raison d'une sidération de l'axe corticotrope, une dose supplémente d'hydrocortisone, à raison de 20 mg le matin et 10 mg le midi, est prescrite après

Figure 1. Résonance magnétique abdominale sans injection de gadolinium chez la patiente, montrant un adénome surrénalien gauche. (A) Coupe transversale (diamètre de l'adénome mesuré à 35,2mm). (B) coupe sagittale (adénome localisé au dessus du pôle supérieur du rein gauche, indiqué par les flèches).



l'intervention. L'accouchement est avancé à 31 semaines de grossesse, en raison d'une hypertension et des signes de prééclampsie. Le bébé, un garçon, qui pesait 1kg130, présentera une bonne évolution.

DISCUSSION

1) PHYSIOPATHOLOGIE

Les antécédents de fertilité assistée pour cette grossesse et de prééclampsie lors de la grossesse précédente nous ont fait suspecter chez notre patiente un dysfonctionnement des axes corticotrope et rénine-angiotensine-aldostérone. En effet, dans une révision de cas similaires, Caimari et coll (3) suggèrent que, dans

de nombreux cas, les antécédents de complications obstétriques auraient pu faire suspecter un SC pré-existant chez ces patientes

L'infertilité est produite par l'hypercorticisme d'une façon directe (fixation de cortisol aux récepteurs ovariens) et indirecte (inhibition du GnRH hypothalamique et des gonadotrophines hypophysaires par le cortisol). En outre, l'ovulation ovarienne peut être perturbée par une sécrétion d'androgènes associés à l'hypercorticisme (2).

L'hypertension et l'hypokaliémie suggèrent, quant à eux, un dysfonctionnement de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone. Face à une hypokaliémie et une hypertension artérielle chez une femme enceinte, plusieurs diagnostics doivent être évoqués (Tableau I). Une fois éliminées des causes fréquentes de type iatrogènes/médicamenteuses ou d'autres plus rares, telles que le syndrome de Liddle (tubulopathie génétique rénale associant une hypertension, une alcalose métabolique, une hypokaliémie et des niveaux d'aldostérone abaissés), l'hyperaldostéronisme primaire (HAP) et le SC peuvent être mis en avant.

Physiologiquement, l'axe corticotrope ainsi que le système rénine-angiotensine-aldostérone sont stimulés de façon importante lors d'une grossesse. Ces changements physiologiques au cours de la grossesse rendent alors plus difficile le diagnostic d'un hypercorticisme ou d'un hyperaldostéronisme gestationnels (1, 5). Lors d'une grossesse normale, on observe d'une part, une réduction de la résistance vasculaire totale à la suite d'une production de prostaglandines placentaires et d'un shunt artério-veineux placentaire. D'autre part, la production hépatique d'angiotensinogène et de prorénine extra-rénale augmente, suite à la production d'œstrogènes par les ovaires et le placenta (6, 7). Toutes ces modifications provoquent un hyperaldostéronisme secondaire physiologique au cours de la grossesse. En effet, il n'est pas rare de constater des symptômes discrets tels qu'œdèmes et une hypokaliémie légère chez la femme enceinte normale. Ces symptômes rendent donc plus compliquée la différenciation entre l'HAP et hyperaldostéronisme physiologique de la femme enceinte (6). À ce jour, il n'existe pas de recommandations précises pour diagnostiquer l'HAP lors de la grossesse. Certains paramètres, tel qu'un taux d'aldostérone supérieur aux valeurs normales pendant la grossesse, ou un ratio pathologique de rénine/aldostérone, peuvent contribuer au diagnostic de HAP. Les taux d'aldostérone étant dans les limites de la

Tableau I. Diagnostic différentiel de l'hypokaliémie et de l'hypertension artérielle chez la femme enceinte. Éléments communs et spécifiques permettant de préciser le diagnostic étiologique

Diagnostic différentiel	Éléments communs	Éléments spécifiques
Vomissements matinaux	Hypokaliémie	Déshydratation
Diarrhée	Hypokaliémie	Déshydratation
Sténose de l'artère rénale	Hypokaliémie, HTA	Rénine et aldostérone élevées
Hyperaldostéronisme	Hypokaliémie, HTA, œdèmes	Rapport rénine/aldostérone élevé
Hypercorticisme	Hypokaliémie, HTA, œdèmes	Augmentation de la cortisolémie et de la cortisolurie de 24H
Syndrome de Liddle	Hypokaliémie, HTA	Rénine et aldostérone normales ou diminuées, diagnostic génétique
Diurétique	Hypokaliémie, (HTA)	Alcalose métabolique, ionogramme urinaire perturbé

norme, nous avons pu exclure d'emblée un HAP chez notre patiente.

Cortisol et aldostérone agissent de concert sur les récepteurs minéralocorticoïdes. Ils induisent, via le canal « ENaC » (Epithelial Na Channel) situé au niveau des cellules des tubes collecteurs du rein, une réabsorption de sodium et une rétention d'eau. Le cortisol et l'aldostérone peuvent favoriser, de façon pathologique, des œdèmes, comme chez notre patiente. Par ailleurs, l'augmentation du sodium dans les cellules s'accompagne d'une sécrétion passive de potassium par le canal ROMK (Renal Outer Medullary Potassium Channel) dans la lumière du tubule rénal. En cas d'hypercorticisme, la fuite rénale de potassium s'accompagne d'hypokaliémie. Lorsque les niveaux de cortisol sont physiologiques, l'activation des récepteurs minéralocorticoïdes par le cortisol est évitée par l'enzyme 11 β Hydroxystéroïdéhydrogenase de type 2 (11 β HSD2). Cette enzyme inactive le cortisol en cortisone. Ce mécanisme protecteur peut être surmonté, cependant, en cas d'hypercorticisme significatif, comme dans notre cas. (8, 9). Ainsi le SC, tout comme l'HAP, peuvent déterminer une hypertension artérielle, des œdèmes et une hypokaliémie. (6, 7).

2) DIAGNOSTIC

A) APPROCHE CLINIQUE

D'un point de vue clinique, un SC au cours de la grossesse montre souvent des symptômes non spécifiques qui peuvent aussi correspondre aux complications d'une grossesse sans SC, par exemple une hypertension artérielle (41-68 %), une pré-éclampsie (26 %), une éclampsie (14 %) et un (pré)diabète (25 %-37 %). Des signes plus spécifiques de SC sont une prise pondérale avec une distribution tronculaire, des vergetures pourpres, des œdèmes, etc. (2, 10). Parmi les symptômes mentionnés, une hypertension artérielle, une intolérance au glucose, une prise pondérale et des œdèmes étaient présents chez notre patiente. En outre, des symptômes plus rares, mais aussi plus spécifiques d'un SC, peuvent apparaître. On peut évoquer : des fractures osseuses pathologiques, des vergetures pourpres de largeur comprise entre 0,5 et 2 cm, une amyotrophie et une hyperandrogénie (à l'instar de notre patiente) se traduisant par un hirsutisme et une acné du visage (2).

Les complications les plus redoutables associées à un SC au cours de la grossesse sont, chez la mère, une hypertension incontrôlable, une pré-éclampsie et un diabète gestationnel. Chez le fœtus, ces complications induisent un retard de croissance intra-utérin et un bas poids, une prématurité et peuvent déterminer, in fine, un décès fœtal. Dans le cas décrit, l'accouchement a dû être avancé à 31 semaines de grossesse en raison d'une prééclampsie.

B) EXPLORATION BIOLOGIQUE

Si le SC gestationnel peut être suspecté cliniquement, une confirmation biologique est nécessaire. Une fois l'hypercorticisme confirmé, certaines déterminations biologiques comme le taux d'ACTH peuvent aider au diagnostic de localisation du SC, à savoir: hypophysaire, paranéoplasique ou surrénalien. Si l'hypercorticisme est ACTH dépendant, on peut suspecter une source hypophysaire ou plus rarement extra hypophysaire de type paranéoplasique sécrétant le CRH et/ou ACTH. Si l'hypercorticisme est ACTH indépendant, les taux d'ACTH sont inférieurs à 10 pg/ml. On peut alors suspecter une production excessive de cortisol par les surrénales, comme dans le cas décrit. L'hypercorticisme enclenche alors la freination hypophysaire d'ACTH, par un mécanisme classique de rétrocontrôle négatif. L'imagerie complètera la mise au point en identifiant éventuellement une hyperplasie glandulaire ou une lésion de type tumorale (9).

Cet algorithme diagnostique est perturbé par les modifications physiologiques de l'axe corticotrope au cours de la grossesse. Tout d'abord, l'ensemble des acteurs de l'axe corticotrope augmentent leur activité au cours d'une grossesse. Ainsi, on peut retrouver un taux d'ACTH élevée (CRH induit), et des taux de cortisol total, libre et urinaire également élevés (Figure 2). Le transport du cortisol augmente par la transcortine (CBG) hépatique, induite à son tour par l'excès des œstrogènes total et par une diminution de la clearance hépatique du cortisol. De plus, on retrouve, pendant la grossesse, une production supplémentaire de CRH et d'ACTH d'origine placentaire, et une sensibilité accrue du tissu surrénalien à l'ACTH (2, 6, 7, 11). Le fœtus est protégé de l'hypercorticisme par la 11 β HSD de type 2 placentaire. Cette enzyme inactive, comme on l'a dit, le cortisol en cortisone. En outre, le fœtus n'est pas capable de synthétiser du cortisol en début de grossesse, en raison d'un déficit en 3 β HSD (7).

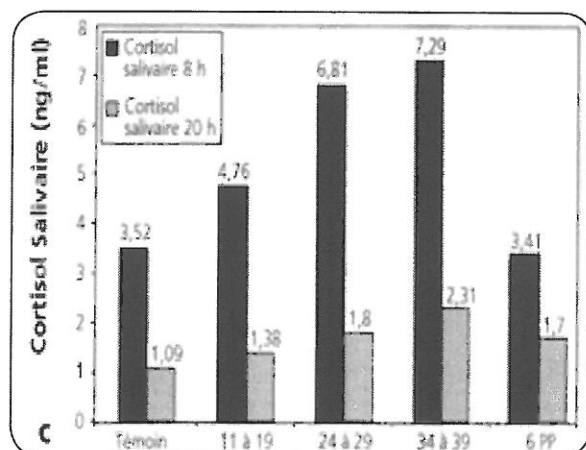
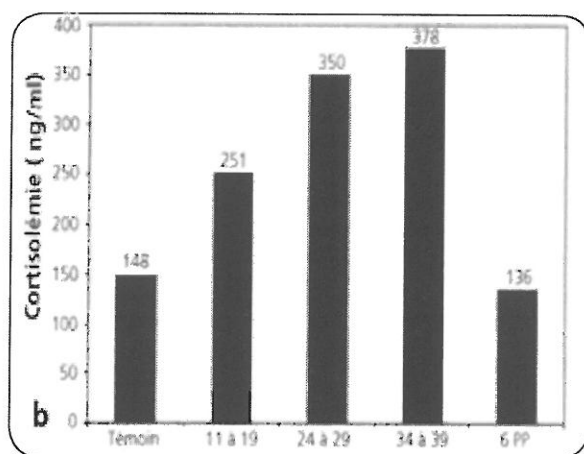
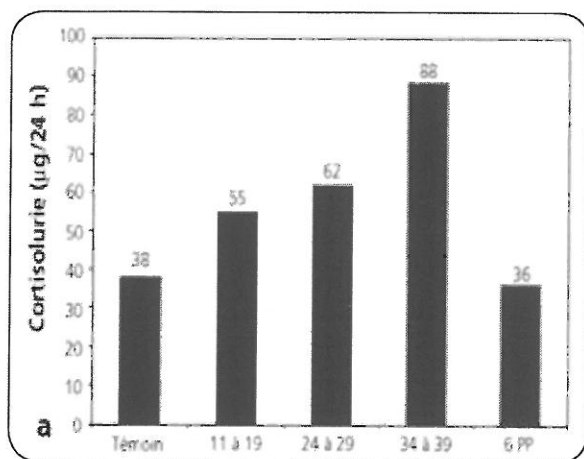
Au cours de la grossesse, le diagnostic d'un SC repose essentiellement sur le dosage de cortisol libre urinaire de 24h, qui doit être trois fois supérieur à la norme (12). Des recommandations récentes relatives au diagnostic du SC pendant la grossesse proposent, comme alternative au dosage de cortisol urinaire, d'évaluer une perte du rythme nyctéméral du cortisol libre sérique (12). Les valeurs de référence de cortisol salivaire évaluées pendant la grossesse, quant à elles, nécessitent encore d'être validées à plus grande échelle.

Une fois confirmé le diagnostic de SC chez notre patiente, nous avons envisagé une origine surrénalienne, en raison d'un taux d'ACTH diminué. Puisque le taux d'ACTH reste stable chez 50 % des femmes enceintes et ce malgré la présence d'un SC surrénalien, la localisation du syndrome de Cushing à partir de l'ACTH n'est pas toujours évidente (4, 6). En effet, la sécrétion maternelle d'ACTH est stimulable par le CRH placentaire (6). Pour cette raison, le test diagnostique de freination d'ACTH à la dexaméthasone, qui est fréquemment utilisé pour mettre en évidence une source hypophysaire excessive d'ACTH, peut s'accompagner de faux positifs chez la femme enceinte. Ce test n'est donc pas recommandé pour localiser le SC au cours de la grossesse (4, 12).

C) IMAGERIE MÉDICALE

Dans l'imagerie du SC surrénalien gestationnel, l'échographie abdominale est un premier choix, du fait de l'absence d'irradiation envers le fœtus. Dans des mains expérimentées, les

Figure 2. Détermination et variations normales du cortisol plasmatique, urinaire et salivaire chez la femme enceinte en fonction de l'âge gestationnel. Figure 2a : Cortisolurie de 24h. Figure 2b : Cortisolémie. Figure c : Cortisol salivaire (8h et 20h) chez des femmes non enceintes (témoin) et des femmes enceintes (en fonction de la semaine de gestation) et à 6 semaines en post-partum (PP). D'après Bertherat et coll (11).



ultrasons détectent 73 % des tumeurs surrénaliennes (6). Les ultrasons ne détectent pas, cependant, les petites tumeurs (10). Dès lors, la résonance magnétique nucléaire (RMN) abdominale, sans injection de gadolinium, est préférée à l'échographie, notamment après le premier trimestre, lorsque l'organogenèse fœtale est complète (10). Ainsi, la RMN abdominale chez notre patiente a clairement identifié une lésion compatible avec un adénome surrénalien de presque 4 cm de diamètre, avec une diminution du signal en opposition de phase supérieure à 20 % (13).

Un adénome surrénalien est la cause la plus fréquente d'un SC chez la femme enceinte. Ainsi, Caimari et coll (3) ont répertorié 214 femmes souffrant d'un SC gestationnel entre 1953 et 2015. Presque deux tiers de celles-ci souffraient d'un SC surrénalien et 28 % présentait une maladie de Cushing hypophysaire. Par contre, un adénome surrénalien était identifié seulement dans deux tiers des cas d'origine surrénalienne.

3) TRAITEMENT

La prise en charge d'un SC gestationnel nécessite une approche individualisée, en fonction de la gravité des signes et symptômes de l'hypercorticisme et de l'âge gestationnel. Les décisions qui seront prises relèvent d'une approche multidisciplinaire. Elles impacteront, à leur tour, la santé maternelle et fœtale.

A) TRAITEMENT MÉDICAL

Si l'hypercorticisme ne peut être contrôlé par un traitement médical symptomatique visant à normaliser la pression artérielle, l'hypokaliémie et le diabète, des traitements pharmacologiques plus spécifiques visant la glande surrénale sont disponibles. Parmi les médicaments à visée surrénalienne, la métyrapone et, plus rarement, le kétoconazole sont proposés. La métyrapone inhibe la stéroïdogénèse surrénalienne, en ciblant la 11- β -hydroxylase corticale. Aucun effet tératogène n'a été démontré. Cependant, la métyrapone peut, en induisant une accumulation de précurseurs avec un effet minéralocorticoïde, mener à une hypertension artérielle. De ce fait, elle doit être associée à des médicaments antihypertenseurs. Les antihypertenseurs plus adaptés d'un point de vue physiopathologique sont les antagonistes de l'aldostérone tels que la spironolactone et l'éplérénone. La spironolactone, mais pas l'éplérénone, a des effets anti-androgènes. Ainsi, l'utilisation de la première sera évitée chez le fœtus de sexe masculin. Le kétoconazole est, quant à lui, un inhibiteur de la

stéroïdogénèse surrénalienne, mais il a davantage d'effets secondaires et tératogènes : il est rarement prescrit. Il sera réservé aux cas graves et aux carcinomes surrénaliens (14, 15).

B) TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le traitement chirurgical (résection de la tumeur par voie laparoscopique) semble, de façon générale, mieux convenir que la thérapie médicamenteuse. Ainsi, le traitement médical est souvent destiné aux cas inopérables ou bien pour stabiliser la situation jusqu'au moment approprié de l'opération. Le moment idéal pour une intervention chirurgicale se situe entre la fin du premier trimestre et avant la fin du second trimestre de grossesse. En effet, pendant le premier trimestre, une opération est associée à une incidence élevée de fausses couches. En outre, les conséquences neurocognitives de l'anesthésie sont encore mal connues. A partir de la fin du second trimestre, le risque d'une blessure de la matrice augmente, avec l'utérus obstruant le champ opératoire. Dans certains cas, il est préconisé, en fonction des symptômes d'hypercorticisme, de reporter l'opération à 32 semaines d'aménorrhée à l'aide de la métyrapone, afin d'assurer une maturation pulmonaire fœtale, car le risque d'un accouchement prématuré est réel. Toutefois, Wang et coll (16) et Garcia et coll (17) décrivent des opérations avec succès, même au cours du troisième trimestre, dans les mains d'un chirurgien expérimenté. Dans notre cas, les complications de l'hypercorticisme se sont aggravées malgré une thérapie symptomatique. Dès lors, une résection de l'adénome surrénalien par voie laparoscopique a été décidée, sans complications ultérieures, au cours du second trimestre.

Dans le syndrome de Cushing d'origine surrénalienne, une prise en charge chirurgicale d'emblée semble une hypothèse intéressante afin de réduire la morbi-mortalité maternelle et fœtale. Cependant, dans le cadre d'une affection rare comme le SC, cette modalité n'a pas encore été validée sur des études prospectives à plus large échelle. Une discussion multidisciplinaire, cas par cas, est certainement à privilégier (2).

CONCLUSION

Nous décrivons les difficultés du diagnostic et de la prise en charge d'un hypercorticisme révélant un adénome cortical surrénalien au cours de la grossesse. Alors que le SC a une prévalence, dans la population générale, estimée à 40 cas par millions d'habitants, sa survenue, au cours d'une grossesse, est exceptionnelle. En

effet l'hypercorticisme s'associe fréquemment à une infertilité. Pour le clinicien, le diagnostic d'un hypercorticisme au cours de la grossesse est un véritable défi car les symptômes et les données biologiques peuvent se superposer aux modifications physiologiques de l'axe corticotrope induites par la grossesse. En cas d'un SC gestationnel, la morbi-mortalité maternelle et fœtale sont majorées, ce qui exige une approche individualisée et la collaboration d'une équipe médicale multidisciplinaire.

REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent remercier Madame Kim Le Cann pour la relecture du manuscrit. Nous exprimons notre gratitude au Fonds Léon Fredericq pour son soutien et pour l'attribution du Prix de la Fondation Jaumain 2017 (HVS).

BIBLIOGRAPHIE

1. Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, et al.— Cushing's disease. *Orph J Rare Diseases*, 2012, 7, 41
2. Caimari F, Corcoy R, Webb S.— Cushing's disease: major difficulties in diagnosis and management during pregnancy. *Minerva Endocrinol*, 2018. doi: 10.23736/S0391-1977.18.02803-1.
3. Caimari F, Valassi E, Garbayo P, et al.— Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. *Endocrine*, 2017, 55, 555-563.
4. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, et al.— Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90, 3077-3083.
5. Vilar L, Freitas Mda C, Lima LH, et al.— Cushing's syndrome in pregnancy: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007, 51, 1293-1302.
6. Eschler DC, Kogekar N, Pessah-Pollack R.— Management of adrenal tumors in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2015, 44, 381-397.
7. Louiset E, Lefebvre H.— Syndromes d'hyper-sécrétion surrénalienne au cours de la grossesse. *Correspondances en métabolismes, hormones, diabète & nutrition*, 2014, XVIII, 98-102.
8. Morgan SA, Hassan-Smith ZK, Lavery GG.— Mechanisms in endocrinology: Tissue-specific activation of cortisol in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175, R83-R89.
9. Beckers A, Valdes-Socin H, Betea D, et al.— Differential diagnosis and medical treatment in Cushing's disease. *Neurochirurgie*, 2002, 48, 163-172.
10. Lindsay JR, Nieman LK.— The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy : challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev*, 2005, 26, 775-799.

11. Bertherat J, Billaud L, Guilhaume B.— Pathologie de l'axe corticotrope et grossesse. *Ann Endocrinol*, 2002, **63**, 452-456.
12. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al.— The diagnosis of Cushing's syndrome : an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, **93**, 1526-1540.
13. Legmann P.— Conduite à tenir devant un incidentome surrénalien: scanner – IRM. *J Radiol*, 2009, **90**, 426-443.
14. Lim WH, Torpy DJ, Jeffries WS.— The medical management of Cushing's syndrome during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprcd Biol*, 2013, **168**, 1-6.
15. Lekarev O, New MI.— Adrenal disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, **25**, 959-973.
16. Wang W, Yuan F, Xu D.— Cushing's syndrome during pregnancy caused by adrenal cortical adenoma : a case report and literature review. *Front Med*, 2015, **9**, 380-383.
17. Martínez García R, Martínez Pérez A, Domingo del Pozo C, et al.— Cushing's syndrome in pregnancy. Laparoscopic adrenalectomy during pregnancy: the mainstay treatment. *J Endocrinol Invest*, 2016, **39**, 273-276.
18. Andreescu CE, Alwani RA, Hoffland J, et al.— Adrenal Cushing's syndrome during pregnancy. *Eur J Endocrinol*, 2017, **177**, K13-K20.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr H. Valdes-Socin, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : Hg.valdessocin@chuliege.be