

HMRUC



SYNDROME DE CUSHING

Dr.ZAIOUA.A

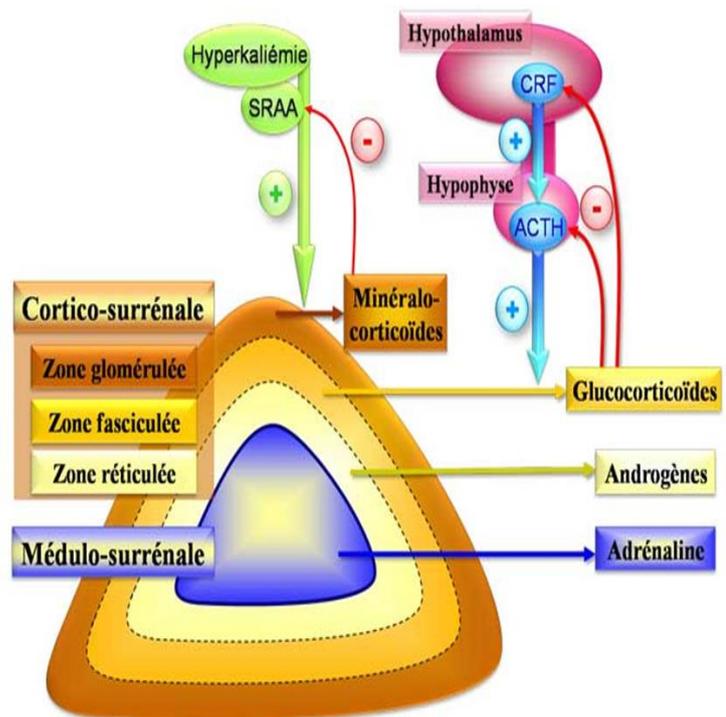
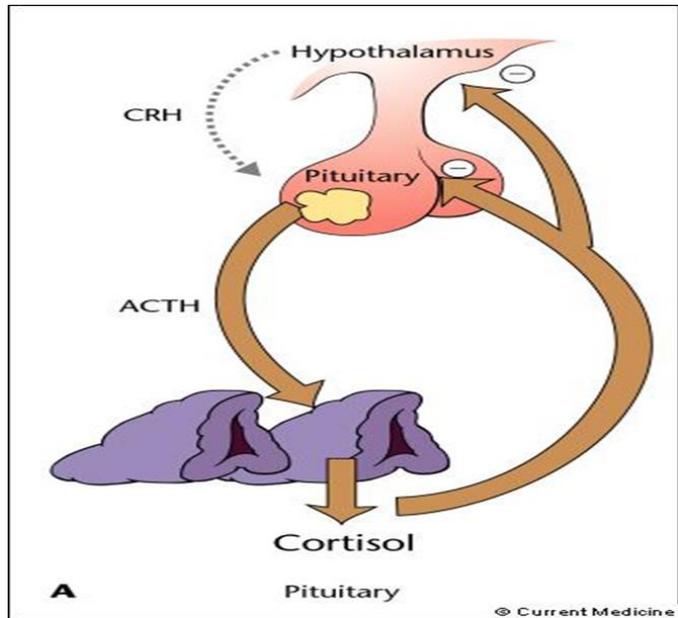
HMRUC

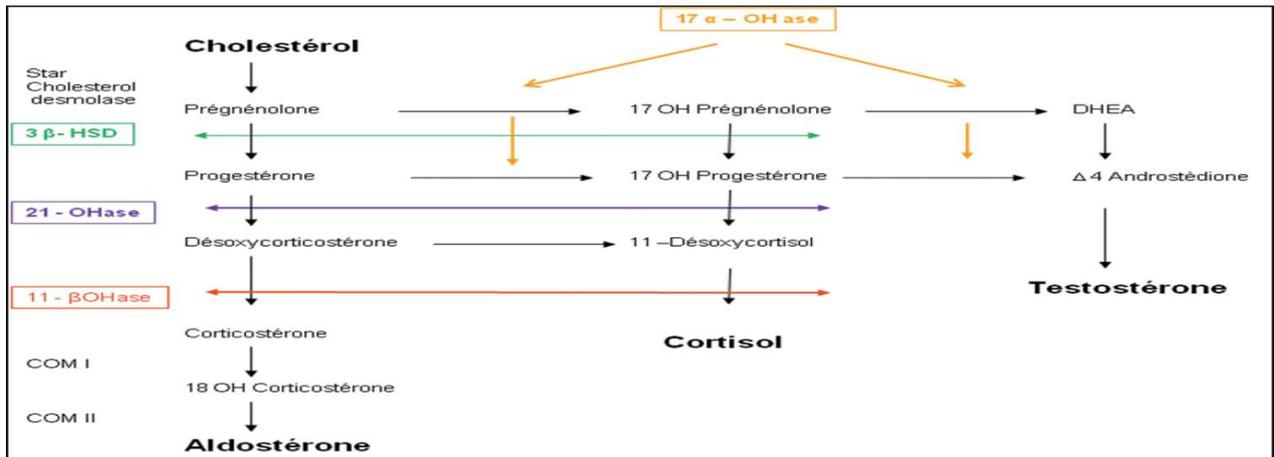
13/10/2020

INTRODUCTION –DEFINITION- INTÉRÊT

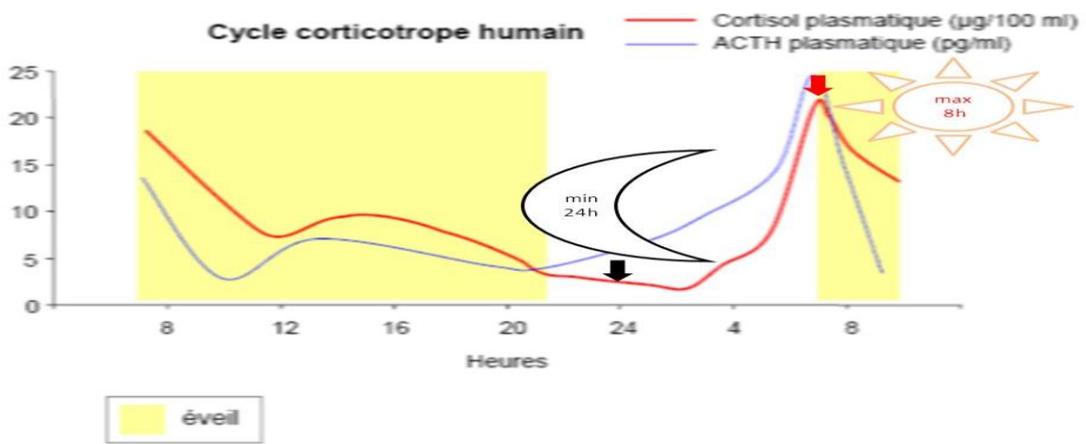
- **Le syndrome de Cushing** regroupe l'ensemble des *symptômes secondaires à une exposition chronique* et prolongée aux glucocorticoïdes endogènes.
- ✓ C'est la traduction clinique d'un **excès de sécrétion de cortisol permanent (non cyclique) et non réductible.**
- ✓ *Il s'agit d'une maladie rare correspondant à plusieurs étiologies* avec une incidence estimée entre 10 et 15 /million/an ; mais la prévalence de formes atténuées, **paucisymptomatiques** serait plus importante
- ✓ *Indépendamment de son étiologie, le syndrome de Cushing est associé à une surmortalité surtout cardiovasculaire, une morbidité sévère et une altération de la qualité de vie.*
- ✓ *D'où l'importance d'un diagnostic précoce, d'une prise en charge adéquate et la nécessité d'un suivi prolongé.*
- **La prise en charge du syndrome de Cushing comporte plusieurs étapes successives :**
 - ✓ *l'évocation du syndrome de Cushing sur des données cliniques*
 - ✓ *la confirmation biologique de l'hypercorticisme endogène ;*
 - ✓ *le diagnostic différentiel éliminant les hypercorticismes iatrogènes et les situations simulant le syndrome de Cushing.*
 - ✓ *la démonstration biologique de (ACTH)-dépendance ou ACTH-indépendance de l'hypercorticisme (diagnostic étiologique)*
 - ✓ *la mise en évidence de la lésion à l'origine du syndrome de Cushing*
 - ✓ *la réalisation d'un traitement adapté à l'étiologie du syndrome de Cushing.*
 - ✓ *d'un suivi prolongé.*

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE



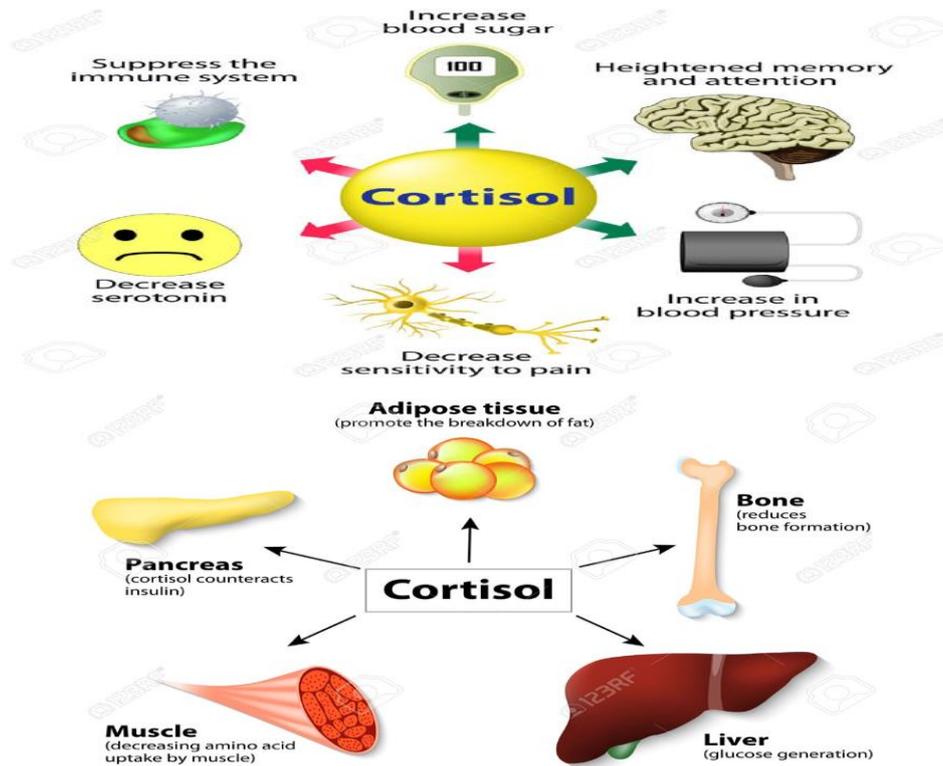


- ✓ La sécrétion du cortisol (et celle de l'ACTH) suit rythme nyctéméral avec un pic le matin (7-8h du matin) et un nadir à minuit (00h).



LES EFFETS DU CORTISOL

- ✓ C'est une hormone vitale, action ubiquitaire
- ✓ C'est l'hormone de stress+++:
- ✓ effets bénéfiques en aigue mais délétères en chronique
- ✓ Effet catabolique et anti- anabolique+++
- ✓ Effets cardio-vasculaires



CLINIQUE

- ✓ Les signes cliniques sont directement liés à l'action du cortisol
- ✓ Les anomalies sont acquises (photographies antérieures).
- ✓ Le syndrome de Cushing comporte de nombreux symptômes non spécifiques (troubles psychiatriques, l'obésité « abdominale », HTA et les troubles de la glycorégulation) qui sont des signes du **syndrome métabolique**.
- ✓ À l'inverse, les symptômes cutanés, musculaires et osseux, reflets de l'activité catabolique et anti anabolique du cortisol, sont les plus spécifiques et doivent être recherchés car leur présence renforce considérablement la probabilité de syndrome de Cushing.
- ✓ Certains symptômes sont particuliers à certaines étiologies (surtout dans la sécrétion ectopique d'ACTH).
- ✓

a) Signes d'hypercatabolisme protidique+++ :

- Atrophie musculaire : prédominant aux racines, ceintures, sangle abdominale et aux cuisses. Elle provoque une faiblesse musculaire parfois très invalidante (signes du tabouret)
- Atrophie cutanée: peau mince, fragile, excoriée, aspect « feuille de papier à cigarette»
- Fragilité vasculaire : taches purpuriques ou d'ecchymoses spontanées ou survenant pour des traumatismes minimes avec une lenteur à la cicatrisation
- Vergetures+++ : typiquement larges, rouges, verticales, siégeant sur l'abdomen, la racine des cuisses et des bras, les seins, elles sont dues à la rupture des fibres élastique.
- Fragilité osseuse : Fractures-tassements du rachis, ostéopénie ou ostéoporose

b) Redistribution facio-tronculaire de la graisse:++

Les glucocorticoïdes altèrent l'accumulation et la répartition des graisses, préférentiellement vers le secteur viscéral avec :

- Obésité androïde : prise de poids avec abdomen protubérant et tour de taille augmenté, en contraste avec des membres inférieurs grêles et amyotrophie des ceintures.
- Visage :« faciès lunaire érythrosique» avec hypertrophie des boules de Bichat,
- Cou avec « bosse de bison », comblement des creux sus claviculaires et axillaires

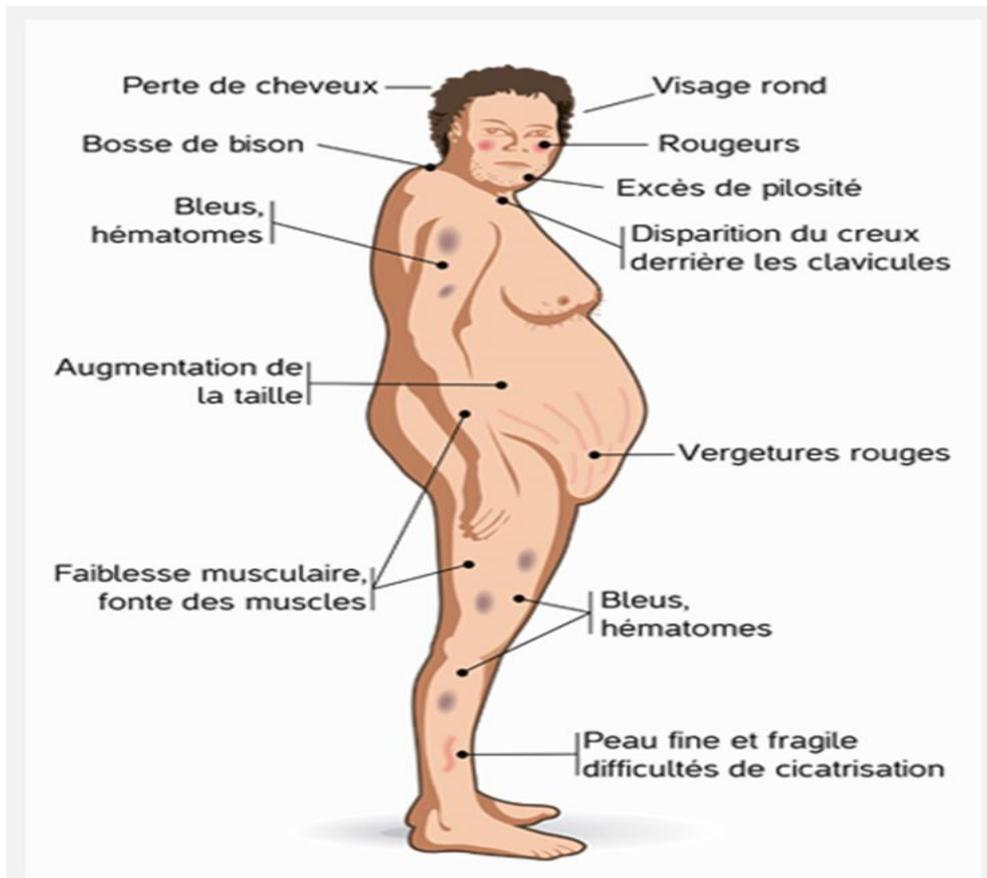
c) Autres signes moins spécifiques:

- ✓ HTA résistante au traitement.
- ✓ Insuffisance gonadotrope (aménorrhée...).
- ✓ Troubles psychiatriques : dépression, irritabilité, agressivité (résistants aux traitements).
- ✓ Hirsutisme, signes de virilisation (corticosurrenalome++++)
- ✓ Troubles de l'immunité (immunodépression) avec tendance aux infections.
- ✓ Mélanodermie si les taux d'ACTH sont très augmentés (sécrétion ectopique+++)
- ✓ Des œdèmes des membres inférieurs (rarement)
- **Compte tenu de la prévalence relativement ↑ de Cushing pauci symptomatique, il faudra rechercher un syndrome de Cushing devant :**
 - ✓ Un DT2 se déséquilibrant sans cause évidente
 - ✓ Une HTA du sujet jeune ou résistante
 - ✓ Un tableau psychiatrique atypique ou résistant aux traitements usuels.
 - ✓ Une ostéoporose sans cause évidente.
 - ✓ Chez l'enfant, un ralentissement de la croissance staturale, en particulier s'il est associé à une prise pondérale paradoxale.

- ✓ Devant toute « incidentalome surrénalien » (cortisol et FM).

FORMES CLINIQUES:

- **Formes pauci symptomatiques** : diabète sucré avec déséquilibre glycémique sans cause évidente, HTA résistante, tableau psychiatrique atypique....
- **Formes enrichies** : sécrétion multiple (cortisol, androgènes, précurseurs....) avec hyperandrogénie, virilisation... si corticosurrenalome surtout.
- **Syndrome de Cushing comme urgence médicale** : se voit surtout dans les sécrétions ectopique: HTA sévère ou maligne, hypokaliémie profonde, infections sévères.
- **Syndrome de Cushing intermittent ou cyclique** : (exemple hypercorticisme rythmé par les repas dû à l'expression des récepteurs aux GIP au niveau des surrénales)
- **Cushing chez l'enfant**: ralentissement de la croissance staturale, associé à une prise pondérale paradoxale, virilisation et syndrome tumoral
- **Femme enceinte: diagnostic difficile** certains signes sont attribués à tort à la grossesse (prise de poids, vergetures) , complications foëto-maternelles très élevées (d'où l'intérêt d'une contraception efficace en cas de syndrome de Cushing) ; dans plus de la moitié des cas l'origine est surrénalienne. Diagnostic positif difficile du fait de l'augmentation de la CBG, test de freinage minute souvent négatif, d'où l'intérêt du cortisol salivaire



PARACLINIQUE

SIGNES BIOLOGIQUES NON SPECIFIQUES « DÛS À L'EXCÈS DE CORTISOL »

- Intolérance aux hydrates de carbone +++, rarement un véritable DT sucré
- La NFS : polyglobulie; hyperleucocytose à neutrophiles modérée
- Ionogramme sanguin: hypokaliémie (ectopique+++)
- Dyslipidémie athérogène (LDL et triglycérides augmentés, HDL bas)
- Insuffisances gonadotrope et thyroïdienne par freinage hypothalamique
- Bilan hépatique perturbé

SIGNES BIOLOGIQUES SPECIFIQUES « DIAGNOSTIC POSITIF »

a) Mise en évidence de la sécrétion excessive de cortisol :

- 1- Le dosage plasmatique du cortisol matinal à 08h00 pic maximal le matin revient généralement élevé ou l'idéal le cortisol salivaire +++ car pas d'interférences avec la protéine transporteuse (CBG) et sur certains terrains (femme enceinte).
- 2- La mesure du cortisol libre urinaire (CLU) rapportée à la créatinurie est l'examen de choix

(si 4X nle affirme le diagnostic).

- Il faut multiplier les dosages (2-3X)+++

b) Rupture du rythme circadien de sécrétion du cortisol:

Le dosage du cortisol à minuit est généralement suffisant pour démontrer la rupture du cycle, la pratique d'un cycle du cortisol est à éviter (contraintes, peu informatif)

Une cortisolémie à minuit < 1,8 µg/dl (50 nmol/l) élimine un hypercorticisme;

A l'inverse, une cortisolémie à minuit > 7,2 µg/dl (270 nmol/l) l'affirme.

c) Perte du rétrocontrôle des glucocorticoïdes exogènes sur la sécrétion d'ACTH hypophysaire (tests de freinages négatifs):

Plusieurs modalités de "freinage" utilisant la dexaméthason (DXM) :

1- Le test de freinage minute : appelé aussi « overnight », c'est un test de débrouillage, s'effectue en ambulatoire:

- On donne 1 mg de DXM à minuit et on dose le cortisol plasmatique ou salivaire à 8h.

- Freinage positif si cortisol à 08h < 1,8 µg/dl (50 nmol/L), éliminant un syndrome de Cushing.

-si cortisol à 8h > 50 nmol/l le test est négatif, un syndrome de Cushing est probable et on doit compléter par d'autres explorations

-mais il présente des faux positifs (un test négatif) dans certaines situations (grossesse, contraception oestro-progestative, obésité)

2- Le test de freinage "faible" souvent appelé freinage "standard" ou test de « LIDDLE » plus sensible et plus spécifique que le test de freinage minute

- ✓ 0,5 mg de DXM toutes les 6 h (soit 2 mg/j) pendant 2 jours et dosage du cortisol 06h après la dernière prise et CLU le 02 jour
- ✓ Test positif si cortisol < 50 nmol/l et un CLU < 10 µg/j (éliminant un Cushing).

RÉSULTATS (CAT DIAGNOSTIQUE)

En fait le choix des examens complémentaires à pratiquer pour confirmer ou éliminer le diagnostic d'un syndrome de Cushing est fonction de la présomption clinique, de la disponibilité des dosages et de la capacité à pratiquer certains tests en ambulatoire ou en hospitalier :

En première intention si on a une faible présomption clinique (un Cushing hypothétique) on doit commencer par les dosages suivants qui se pratiquent en ambulatoire:

- Cortisolurie des 24 h (CLU)
- Cortisol salivaire
- Cortisol plasmatique à 8h
- Cortisol plasmatique après un freinage minute

Si l'un de ces dosages est anormal ou si on a une forte présomption clinique on doit faire des dosages dits de seconde intention (généralement en milieu hospitalier):

- Freinage faible:
- Cortisol à minuit (cycle rompu).
- CLU des 24h de base et après freinage faible
- Parfois alternance d'hypercortisolisme/eucortisolisme voire d'insuffisance corticotrope (plusieurs semaines ou mois) c'est le cas du Cushing cyclique ou intermittent **d'où l'intérêt de répéter les dosages.**

- **Au final on a :**

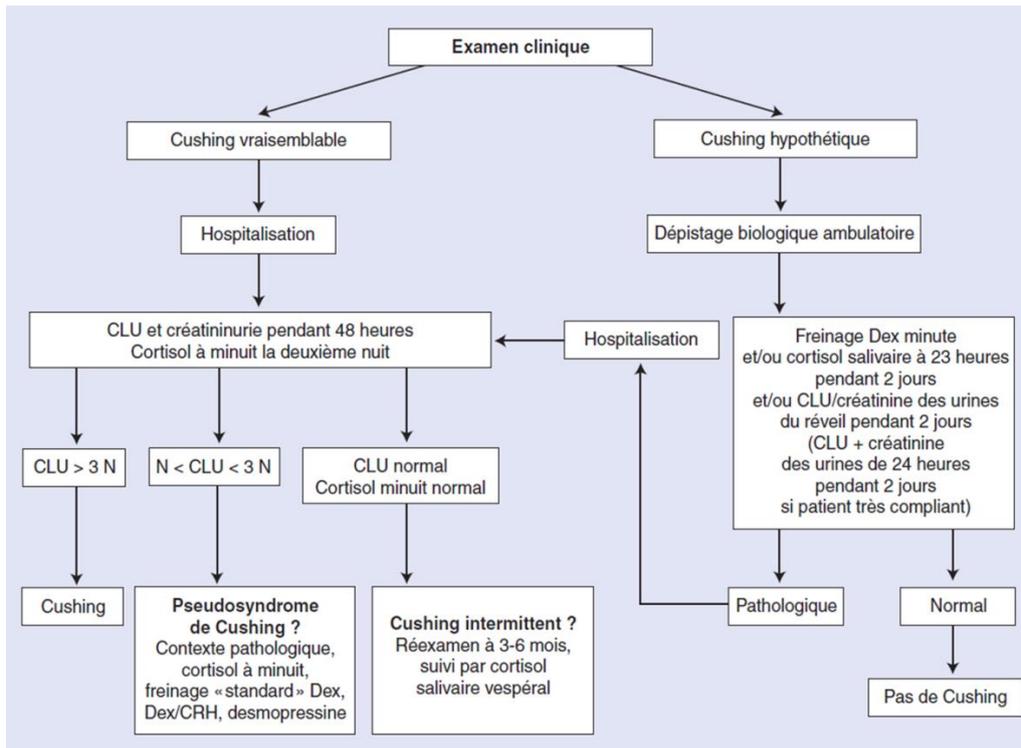
Un hypercorticisme clinique et biologique endogène permanent et non freinable

TESTS DE FREINAGE À LA DEXAMETHASONE

TEST	MODALITÉS	RÉSULTATS	UTILITÉ
Freinage minute	01 mg à minuit et cortisol à 08	Positif < 50 nmol/l	d (dgc positif)
Freinage faible	0.5mg/6h pdt 02j ,CLU et cortisol	positif <50 nmol/l et CLU< 10 mg/24h	Dgc positif
Freinage fort	02 mg/6h pdt 02j, CLU et cortisol avant test et 06 h après dernière prise	positif si ↓ > 50% /tx base (adénome hypoph)	Dgc étiologique (hypophysaire ou ectopique)

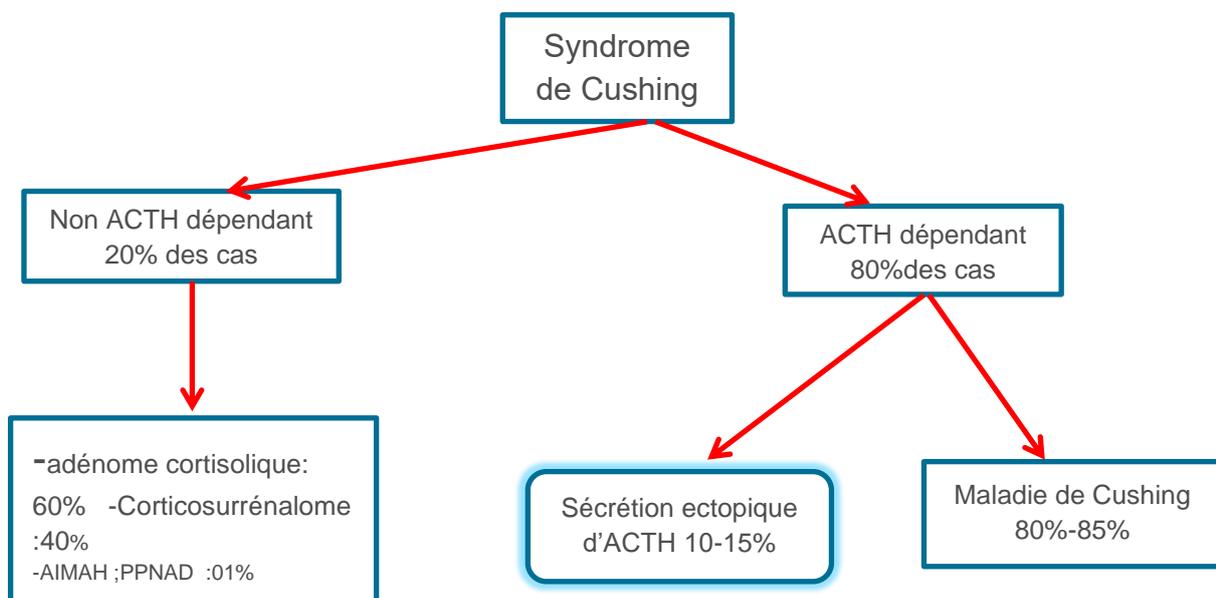
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- **Eliminer un Syndrome de Cushing iatrogène:** Corticoïdes, Progestatifs à forte dose
- **Obésité:** pas de signes cataboliques
- **Syndrome de résistance généralisée au cortisol :** plus rare cause génétique
- **Eliminer un pseudo syndrome de Cushing (hypercorticisme fonctionnel CRH dépendant)+++:**
 - Clinique: on les signes du syndrome de cushing, mais les signes cataboliques sont généralement absents ; biologiquement on a un hypercortisolisme mais avec un cycle qui est relativement conservé mais à des taux plus élevés (CLU↑, FF parfois négatif, Cycle conservé, test a la desmopressine-, test CRH-DXM +).
 - Le diagnostic est parfois très difficile est c'est l'épreuve du temps qui permet de distinguer entre un véritable syndrome de Cushing et un pseudo Cushing.
 - Les affections les plus fréquentes sont : alcoolisme chronique, stress chronique, mais surtout les maladies psychiatriques (dépression endogènes sévères), anorexie mentale.



ETIOLOGIES (ACTH dépendant ou non)

- Le syndrome de Cushing répond à deux grands cadres physiopathologiques :
- Le syndrome de Cushing-ACTH dépendant dans environ 80-85 % des cas ; *Le syndrome de Cushing-ACTH indépendant* dans environ 15-20 % des cas.
- Donc **la première étape du diagnostic étiologique est le dosage de l'ACTH ++++**.



La première étape du diagnostic étiologique : Dosage de l'ACTH ++++

- ✓ Si ACTH >15 pg/ml = origine hypophysaire ou ectopique = ACTH dépendant
- ✓ Si ACTH effondrée <5pg/ml = origine surrénalienne = ACTH indépendant
- ✓ Si ACTH entre 5-15 pg/ml = Refaire les dosages +Test au CRH : si ACTH < 15 pg/ml après test au CRH, donc Cushing ACTH indépendant.

CUSHING ACTH DÉPENDANT:

- ✓ L'anomalie ici est soit hypophysaire soit ectopique (tumeurs extra-hypophysaires) ; il y a une sécrétion excessive et relativement autonome d'ACTH qui va stimuler les surrénales d'une manière bilatérale donnant un hypercorticisme.

a) Maladie de Cushing : elle est responsable de 80% des causes de syndrome de Cushing ACTH dépendant, c'est la cause la plus fréquente du syndrome de Cushing, elle due à un adénome hypophysaire.

- Typiquement: dans 75- 80% c'est une femme jeune avec des manifestations cataboliques modérées qui s'installent progressivement en plusieurs années.
- Cortisol ; le CLU et ACTH sont modérément élevés.
- IRM hypothalomo-hypophysaire est systématique devant un syndrome de Cushing ATCH dépendant, dans 90% des cas c'est un microadenome ; elle n'est positive que dans 70% des cas (micro adénome difficile à visualiser) ; l'identification radiologique est délicate et la négativité de l'imagerie n'exclut pas le diagnostic de maladie de Cushing, et inversement fréquence des lésions hypophysaires non sécrétantes <5mm).
- D'où la nécessité de recourir parfois à d'autres investigations (CSPI)

b) CUSHING PARANÉOPLASIQUE : l'ACTH est d'origine *ectopique*, produite par une tumeur endocrine non hypophysaire (syndrome de *Cushing paranéoplasique*).

- ✓ Représente une cause rare de syndrome de Cushing (10-15% du syndrome de Cushing ACTH dépendant).
- ✓ Doit être différencié d'un adénome hypophysaire corticotrope.
- ✓ Tableau plus grave et d'installation rapide avec des signes francs d'hypercatabolisme (perte de poids, vergetures++, altération de l'état général...)
- ✓ Biologiquement l'ACTH, le cortisol sont très élevés parfois hypokaliémie
- ✓ Parfois autres signes spécifiques à l'étiologie (syndrome tumoral, tumeur évidente...)
- ✓ Plusieurs tumeurs sont à l'origine de cette sécrétion ectopique (tableau).

Sources de sécrétion ectopique d'ACTH

Auteurs	Newell-Price	Doppman
Formes occultes lors du diagnostic (%)	32%	28%
TNE bronchique peu différenciée	19%	0%
TNE bronchique différenciée (carcinoïde)	41%	58%
TNE thymique	03%	11%
TNE pancréatique	13%	16%
Cancer médullaire thyroïde	09%	0%
Phéochromocytome	03%	16%
Autres	12%	0%

Caractéristiques clinico-biologiques

Maladie de Cushing	Sécrétion ectopique d'ACTH
<ul style="list-style-type: none"> ▪ femmes jeunes (sex-ratio de 3:1 à 10:1) ▪ s'installe sur plusieurs années ▪ Manifestations cataboliques sont d'intensité modérée ▪ Prise pondérale quasi constante ▪ Mélanodermie rare voir exceptionnelle ▪ Micro adénome dans 95% des cas ▪ Biologie: cortisol ↑, ACTH ↑, FF+ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sex-ratio=1 avec un âge moyen plus avancé ▪ rapidement évolutif ▪ les symptômes cataboliques sont au premier plan ▪ La prise pondérale manque dans 50% ▪ Mélanodermie ++++ ▪ Fréquence élevée des infections (opportunistes+++), AEG ▪ Plusieurs organes peuvent être le siège (bronchiques dans 50% des cas). ▪ Biologie: cortisol ↑↑↑, ACTH ↑↑↑, FF- K+↓, alcalose métabolique

- Le diagnostic différentiel entre une maladie de Cushing et une sécrétion ectopique d'ACTH est facile lorsque les arguments clinico-biologiques sont présents et la lésion en cause est évidente (grosse tumeur thoracique ; adénome hypophysaire typique.....)
- l'association de ces signes clinico-biologiques a une spécificité de 75-80%.
- MAIS 20% des sécrétions ectopiques d'ACTH ont un profil clinico-biologique similaire à la maladie de Cushing (carcinoïdes bronchiques+++) et 10-20% des maladies de Cushing ne présentent pas les caractéristiques suscitées.
- Dans ce cas l'étiologie de la sécrétion d'ACTH est difficile à mettre en évidence et la nécessité de pratiquer d'autres tests biologiques plus spécifiques est nécessaire
- ✓ La sécrétion ectopique d'ACTH pose 03 problèmes :

1) Le diagnostic différentiel avec la maladie de Cushing.

2) Le diagnostic topographique (TNE bien différenciées).

3) Thérapeutique (Tm agressives indifférenciées).

DIFFERENCIER UNE SECRETION ECTOPIQUE D'ACTH D'UNE MALADIE DE CUSHING

- **Test de freinage fort à la DXM** : 02mg DXM/06H pendant 48h et mesure du CLU; du cortisol de base (avant)et 06h après la dernière prise
- ✓ Une diminution franche (au moins de 50%/ taux de base) de l'hypercorticisme est observée dans la maladie de Cushing (phénotype corticotrope).
- ✓ Absence de freinage dans les sécrétions ectopiques d'ACTH.
- ✓ Mais 10-20% des maladies de Cushing ne freinent pas et 20-40% des sécrétions ectopiques d'ACTH ont un freinage fort positive.
- **Test de stimulation par CRH: 1µg/kg ou 100µg de CRH/IV :**
- ✓ Un accroissement des [ACTH] et [cortisol] sont observés dans la maladie de Cushing,(spécificité =100% si l'accroissement > 50%).
- ✓ faible ou nul dans les sécrétions ectopiques d'ACTH.
- ✓ L'absence de réponse n'élimine pas la maladie de Cushing.
- ✓ Sensibilité=80% et spécificité=90%.
- **Test à la desmopressine** : positif si maladie de Cushing, négatif si sécrétion ectopique d'ACTH
- **Combinaison : test FF-CRH**, ou test CRH-desmopressine
- **IRM hypophysaire**: positive dans 70%des cas de la maladie de Cushing (micro adénome).
- **Octréoscan**: la majorité des TNE ont des récepteurs à la SMS mais faux positifs++.

- ✓ intérêt du couple imagerie/octréoscan.
- **PET-scan au FDG**: performances médiocres en cas de TNE bien différenciées .
- ✓ intérêt pronostique (Tm agressives).
- **Autres outils biologiques:**
- ✓ Dosage produits de maturation de la POMC (pomc ,LPH , β MSH ...) \uparrow si sécrétions ectopiques, absents si maladie de Cushing.
- ✓ Marqueurs tumoraux: (TCT, dérivés méthoxylés, ACE,chromg A....).
- **Cathétérisme des sinus pétreux (CSPI)++++**
- ✓ Indiqué pour différencier une maladie de Cushing d'une sécrétion ectopique (un gradient de sécrétion centro-peripherique) ou pour guider le geste chirurgical si maladie de Cushing à imagerie négative.
- ✓ Si discordance entre biologie et imagerie
- ✓ Mise en évidence d'un gradient Centro-périphérique de sécrétion d'ACTH en cas de maladie de Cushing.
- ✓ Ou latéralisation si imagerie négative (gradient dte/gche >1.4)
- ✓ Couplé à l'injection de CRH pour \uparrow les performances.
- ✓ Sensibilité et spécificité=95%
- **Enfin 10-20% des sécrétions ectopiques d'ACTH** restent occultes et sont soumises à l'épreuve du temps (carcinoïdes bronchiques).

Gradient Centro-périphérique	Maladie de Cushing	Sécrétion ectopique d'ACTH
De base	>02	<1.4
Après CRH	>03	<02

CUSHING ACTH INDÉPENDANT= ORIGINE SURRÉNALIENNE

Il est responsable d'un hypercorticisme dans environ 15-20 % des cas, la sécrétion de cortisol est autonome exerçant un feedback négatif sur l'ACTH qui est effondré, l'atteinte est primitivement surrénalienne.

a) Première étape : faire une TDM surrénalienne: qui est la technique de choix pour mettre en évidence la lésion responsable : coupes fines (1-5 mm), Prise de contraste, la cinétique de lavage (apparition et disparition du produit de contraste = wash-out), Il s'agit d'une tumeur surrénalienne, *unilatérale* bénigne (**adénome corticosurrénalien**) dans environ **60 %** des cas, maligne (**cancer corticosurrénalien**) dans environ **40 %** des cas.

Une atteinte *bilatérale* primitive des surrénales dans moins de **1 %** des cas : **hyperplasie macronodulaire** (AIMAH, ACTH-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia) ou bien une **dysplasie micronodulaire** pigmentée des surrénales (PPNAD, Primary Pigmented Nodular Adrenal Disease).

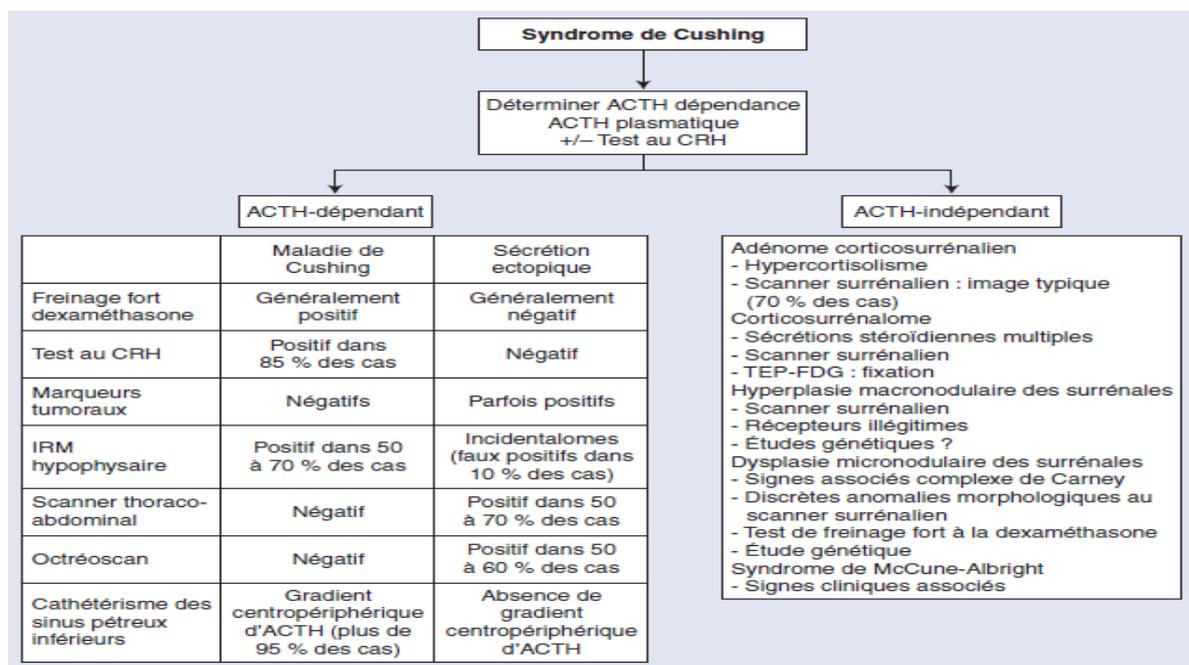
b) L'IRM des surrénales:

- ✓ utile en cas de données ambiguës du scanner, contre-indication au scanner (Grossesse).
- ✓ les performances de la TDM sont meilleures à celles de l'IRM

c) Scintigraphie à l'iodocholestérol : n'est plus utilisée

d) TEP au 18FDG : détection de récepteurs illégitimes (hyperplasie bilatérales des surrénales)

e) Cathétérisme des veines surrénales: exceptionnellement



Outils du diagnostic étiologique du syndrome de Cushing

BILAN DE RETENTISSEMENT

- Métaboliques: HTA, DT sucré, lipidogramme (dyslipidémie)....
- Cardiovasculaire: ECG, échocardiographie.....
- Osseux: Radiographies, DMO (osteodensitometrie) à la recherche d'ostéopénie ou ostéoporose.....
- Locorégional: hypophysioGramme, IRM hypophysaire....

TRAITEMENT

a) Les objectifs du traitement 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 syndrome de Cushing

b) les moyens

1) CHIRURGIE=TRT DE LA TUMEUR

- ✓ TRT de 1ere intention chaque fois que cela est possible, que ce soit pour la maladie de Cushing (chirurgie hypophysaire) , l'origine surrénalienne (surrénalectomie), ou ectopique (tumorectomie).
- ✓ Parfois la résection complète est impossible (chirurgie palliative)

2) RADIOTHERAPIE:

- ✓ Conventionnelle ou stéréotaxique, la radiochirurgie (gammaknife)
- ✓ Risque: tumeurs cérébrales Radio-induites, Hypopituitarisme 60-100%, AVC

3) TRAITEMENT MEDICAL: =TRT de l'hypercorticisme

- ✓ plusieurs drogues agissant sur des sites différents (voir schema)

4) SURRÉNALECTOMIE BILATÉRALE:

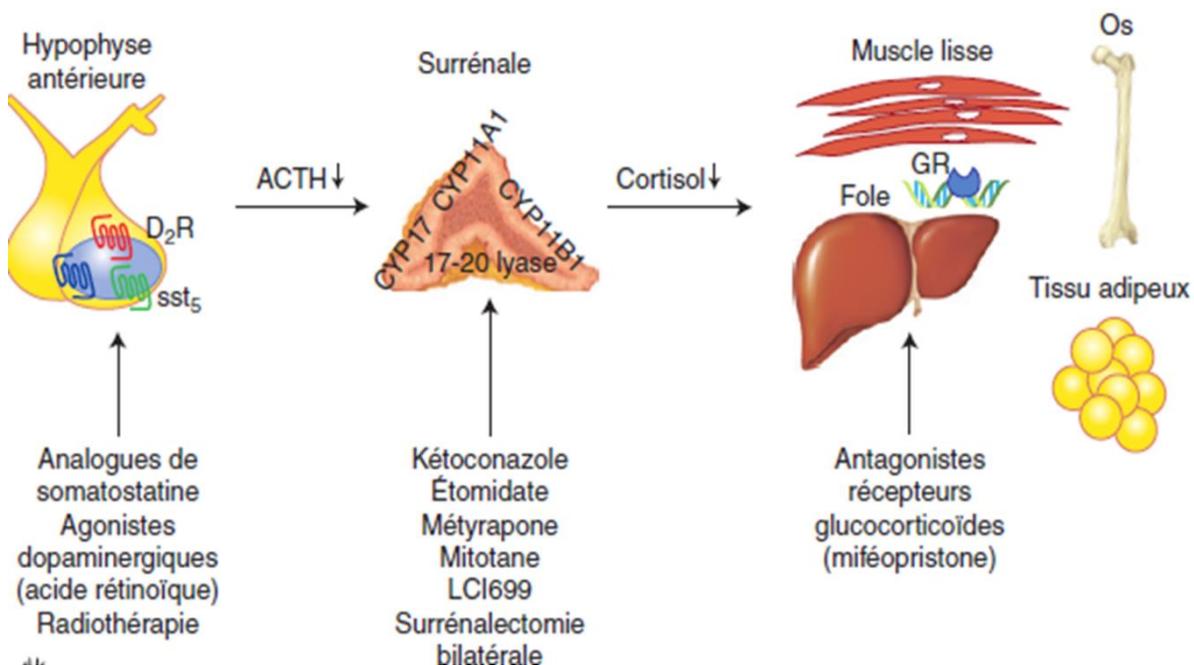
- ✓ formes graves et récidivantes de Cushing ACTH dépendant ou lésions bilatérales des surrénales.
- ✓ Risque : syndrome de Nelson si adénome hypophysaire

N.B : TRT MEDICAL DE L'HYPERCORTICISME:

- ✓ Surtout dans les cas où l'hypercorticisme est sévère pour diminuer la morbimortalité
- ✓ Plusieurs drogues agissant sur différents sites.
- ✓ Bloquer la sécrétion d'ACTH : par les analogues de la somatostatine (octréotide ,lanréotide) (surtout dans la maladie de Cushing).
- ✓ Bloquer la synthèse du cortisol: le kétoconazole ,Op'DDD (mitotane),l'ethomidate ,mitopirone (surveillance des effets secondaires et substitution par hydrocortisone).
- ✓ bloquer l'action du cortisol: le mifépristone à forte doses a une action anti-cortisolique.

N.B: Op'DDD ou mitotane surtout en cas d'origine surrénalienne (corticosurrenalome)
=Surrénalectomie chimique; substitution par hydrocortisone systématique.

Souvent c'est l'association de ces drogues pour une meilleure efficacité et moins d'effets secondaires.



Cibles thérapeutiques pour le traitement médical du syndrome de Cushing

INDICATIONS

a)Maladie de cushing

- chirurgie par voie transphénoïdale en première intention
 - Adénoméctomie sélective
 - hemihypophysectomie
 - Hypophysectomie totale
- Si échec ou récurrence :traitement medical (analogues de la somatostatine...) et/ou radiothérapie.
- Rarement surrénalectomie bilatérale (si récurrences)

b)Adénome surrénal

- Surrénalectomie unilatérale ± traitement médical OP'DDD (mitotane)

c)Corticossurrénales

- *Surrénalectomie unilatérale +OP'DDD* en préparation et en relai

d)Cushing paranéoplasique

- Chirurgie de la tumeur et surtout traitement anti-cortisolique (mitotane++)
- surrénalectomie bilatérale

CONCLUSION

- ✓ La classification et le rationnel du diagnostic biologique du syndrome de Cushing sont issus de bases physiopathologiques solides.
- ✓ Actuellement, le diagnostic est de plus en plus souvent évoqué devant des formes modérées ou infra cliniques.
- ✓ La prise en charge et le pronostic dépendent de la cause.
- ✓ La chirurgie est en général proposée en première intention.
- ✓ Des progrès sont attendus dans le développement d'agents pharmacologiques spécifiques