

LE SYNDROME DE CUSHING

✓ Les objectifs pédagogiques :

- Savoir évoquer cliniquement un sd de cushing.
- Savoir confirmer le diagnostic d'un sd de cushing.
- Connaitre les diagnostics différentiels et les complications.
- Connaitre les moyens thérapeutiques et les principes de prise en charge.

✓ Le plan du cours :

I/ INTRODUCTION-DEFINITION

II/ LA PHYSIOPATHOLOGIE

III/ LE DIAGNOSTIC POSITIF

A/ LA CLINIQUE

B/ LA BIOLOGIE

C/ L'IMAGERIE

VI/ LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

V/ LE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

IV/ LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

IIV/ CONCLUSION

I/INTRODUCTION :

Le syndrome de Cushing endogène regroupe l'ensemble des symptômes secondaires à une sécrétion chronique de glucocorticoïdes. Il s'agit d'une maladie rare l'incidence serait de l'ordre de 2,5/millions/an , elle touche de façon prédominante les femmes (4 femmes pour un homme) .il correspondant à plusieurs étiologies. Le diagnostic du syndrome de Cushing s'articule en plusieurs étapes successives : dépistage, confirmation puis diagnostic étiologique afin de permettre un traitement adapté à l'étiologie causale. le syndrome de Cushing est associé à une surmortalité essentiellement d'origine cardiovasculaire, une morbidité sévère et une altération de la qualité de vie. Si celles-ci s'améliorent habituellement après la guérison de l'hypercortisolisme, des travaux soulignent la fréquence des séquelles morbides au long terme, ce qui souligne l'importance d'un diagnostic précoce et la nécessité d'un suivi prolongé des patients.

II/ PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE :

Le cortisol dite hormone vitale ou hormone de stress sécrétée par la couche fasciculée de la corticale surrénalienne. sa sécrétion suit un rythme nyctéméral avec un Début: 3h-4h et un Pic: 7h-9h. la sécrétion de cortisol est sous l'influence de l'ACTH hypophysaire qui assure en plus de la stimulation de la sécrétion des hormones corticosurrénales, le maintien de la trophicité des surrénales et une stimulation chronique par l'ACTH entraîne une hyperplasie et une hypertrophie des glandes surrénales. Cette ACTH est le résultat de clivage de POMC sécrété par l'hypophyse antérieure et qui donne en plus de l'ACTH, le MSH et la B endorphine. La sécrétion d'ACTH est elle-même régulée par le cortex cérébral et l'hypothalamus où s'intègrent les trois mécanismes principaux du contrôle neuroendocrine : le rythme circadien, la réponse au stress, le rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol sur les sécrétions de CRH et d'AVP hypothalamiques et consécutivement d'ACTH hypophysaire. l'augmentation ou la diminution des niveaux de cortisol plasmatique entraîne une diminution ou une augmentation de la CRH hypothalamique et l'ACTH hypophysaire par un rétrocontrôle négatif appelé **feedback négatif**.

Au cours de **Sd de cushing** = Excès de cortisol, rupture de rythme circadien et la perte du rétrocontrôle des glucocorticoïdes exogènes sur la sécrétion d'ACTH hypophysaire.

III/ LE DIAGNOSTIC POSITIF :

A/LA 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.**

a/ Signes d'hyper catabolisme 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, pourpres, 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, impuissance sexuelle...).
- ✓ Troubles psychiatriques : dépression, irritabilité, agressivité (résistants aux traitements).
- ✓ Hirsutisme, signes de virilisation (corticosurréalome++++)
- ✓ 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 » .

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 hyperandrogenie, 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 fœto-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 .

B/BIOLOGIE :

- Signes biologiques non spécifiques « dus 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 spécifiques « diagnostic positif »**

1/ confirmation de hypercorticisme :

1. a /Mise en évidence de la sécrétion excessive de cortisol :

• **1- Cortisol libre urinaire (CLU ou FLU):** constitue le « **Gold standard** » des épreuves biologiques pour le diagnostic positif. Il est corrélé à la quantité de cortisol bioactif ayant circulé durant le nyctémère. Un taux > 3-4 fois la normale suffit au diagnostic.

2- *Le dosage plasmatique du cortisol matinal à 08h00* est peu informative du fait de larges chevauchements entre les valeurs normales et celles rencontrées dans le syndrome de Cushing

1. b/Rupture du rythme circadien de sécrétion du cortisol:

-*Le dosage du cortisol à minuit* est généralement suffisant pour démontrer la rupture du cycle

- 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 (200 nmol/l) l'affirme.

-*Le dosage cortisol salivaire à minuit +++*

-*Cycle de cortisol rompu (cortisolémie/04h pdt 24H)*

1. c/Perte du rétrocontrôle des glucocorticoïdes exogènes sur la sécrétion d'ACTH hypophysaire (tests de freinages négatifs): Plusieurs modalités de "freinage" utilisant la dexaméthasone (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 jours.

✓ Test positif si cortisol < 1,8 µg/dl (50 nmol/L) et un CLU < 10 µg/j (éliminant un Cushing).

Indication des examens biologiques :

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 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.

2/ le diagnostic étiologique : l'examen clé pour savoir l'origine de l'hypercorticisme est le dosage de ACTH :

Si ACTH >15 pg/ml = origine hypophysaire ou ectopique = ACTH dépendant

✓ Si ACTH effondrée <5pg/ml = origine surrénalienne = ACTH indépendant

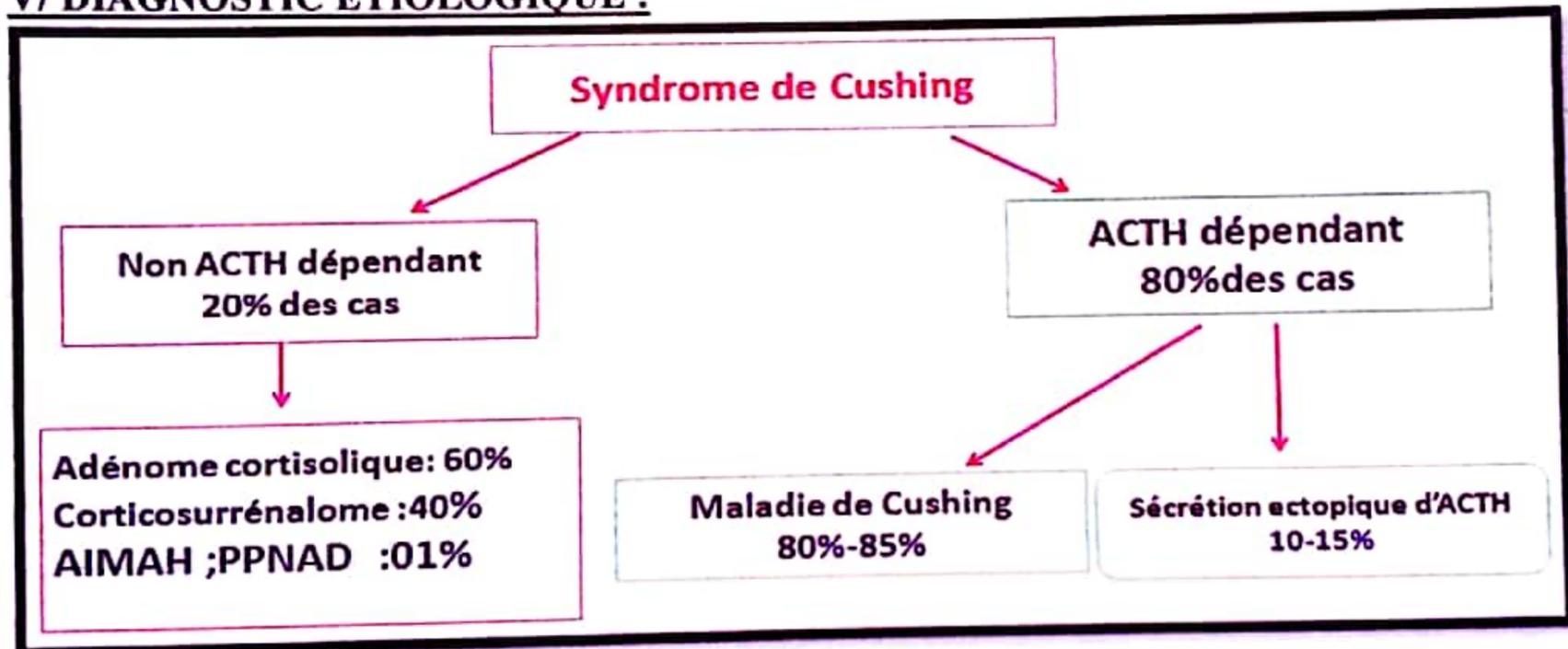
✓ Si ACTH entre 5-15 pg/ml = Refaire les dosages + Test au CRH : si ACTH < 15 pg/ml après test au CRH, donc Cushing ACTH indépendant.

C/L'IMAGERIE : Dépend de l'étiologie (voir diagnostic étiologique)

VI/ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

- Eliminer un Syndrome de Cushing iatrogène: Corticoïdes +++, Progèstatifs 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: les signes du syndrome de cushing, mais les signes cataboliques sont généralement absents ; biologiquement on a un hypercortisolisme avec un cycle qui est relativement conservé mais à des taux plus élevés de cortisol
 - 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.

V/ DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :



A/ 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.

1/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 hypothalamo-hypophysaire est systématique devant un syndrome de Cushing ATCH dépendant, dans 90% des cas c'est un microadénome ; 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 d'où la nécessité de recourir parfois à d'autres investigations (CSPI= cathétérisme des sinus pétreux inférieur avec dosage ACTH).

2/CUSHING PARANÉOPLASIQUE : cause rare, l'ACTH est d'origine ectopique, produite par une tumeur endocrine non hypophysaire .

-Tableau plus grave et d'installation rapide avec des signes francs d'hypercatabolisme (perte de poids, vergetures++, altération de l'état général, mélanodermie++...).Parfois autres signes spécifiques à l'étiologie (syndrome tumoral, tumeur évidente....)

- Biologiquement l'ACTH, le cortisol sont très élevés parfois hypokaliémie sévère

-Plusieurs tumeurs sont à l'origine de cette sécrétion ectopique :

- Tumeur neuroendocrine (TNE) bronchique peu différenciée
- TNE bronchique différenciée (carcinoïde)
- TNE thymique
- TNE pancréatique
- Cancer médullaire thyroïde
- Phéochromocytome ...

- Des examens complémentaires sont nécessaire a la recherche de la tumeur primitive : Body scan ,Octréoscan , PET-scan au FDG , Marqueurs tumoraux: (TCT, dérivés méthoxylés, ACE,chromgranine A....).

NB : 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.....) mais parfois est difficile nécessite des tests supplémentaires :

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).

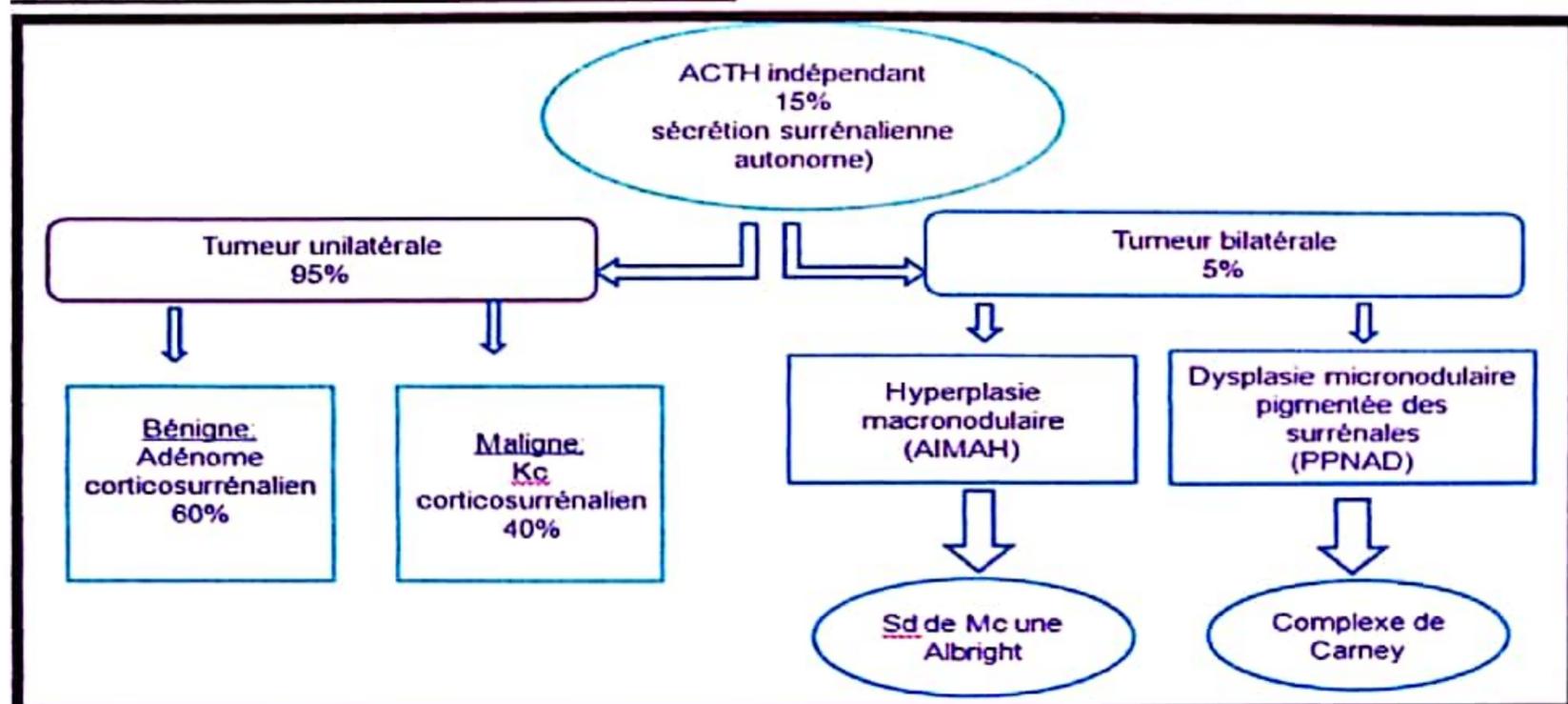
-Absence de freinage dans les sécrétions ectopiques d'ACTH.

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 faible ou nul dans les sécrétions ectopiques d'ACTH.

Test à la desmopressine : positif si maladie de Cushing, négatif si sécrétion ectopique d'ACTH.

B/ CUSHING ACTH INDÉPENDANT: TDM surrénalien examen en 1^{er} intention



Corticosurrénalome : tumeur maligne de la corticosurrénale, elle rare mais agressive, de mauvais pronostic, responsable d'une sécrétion panaché de cortisol, des d'androgènes, œstrogènes, minéralocorticoïdes . cliniquement se manifeste on plus de sd de cushing , virilisation chez les

femmes , HTA +hypokaliémie , les signes en rapport avec la masse tumorale(pesanteur, lenteur abdominale, douleurs, compression cave,oedèmes des MI, phlébites) +AEG, asthénie, amaigrissement.

IV/ LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

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 1^{ère} 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) Radiothérapie: pour adénome hypophysaire

-Conventionnelle ou stéréotaxique, la radiochirurgie (gammaknife)

-Risque: tumeurs cérébrales Radio-induites, Hypopituitarisme 60-100%, AVC

3) Traitement médical: =TRT de l'hypercorticisme

Indiquer surtout dans les cas où l'hypercorticisme est sévère pour ↓ la morbi-mortalité. Plusieurs armes thérapeutiques :

-**Bloquer la sécrétion d'ACTH : (hypophysaire)**

- les analogues de la SMS qui bloquent le SST5 (PASIREOTIDE) : permet une réduction de 75 % de Cortisol
- agoniste dopaminergique D2 (La cabergoline) : réduction de 25-50% de cortisol

-**Bloquer la synthèse du cortisol: (surrénalien)**

le kétoconazole ,Op'DDD (mitotane),l'ethomidate ,mitopirone (surveillance des effets II aires) = Surrénalectomie chimique ;effet tardif ; substitution par HC systématique.

-**Bloquer l'action du cortisol: (périphérique)** le mifépristone à forte doses a une action anti-cortisolique.

-Souvent c'est l'association de ces drogues .

4) **SURRÉNALECTOMIE BILATÉRALE:** le dernier recours , formes graves et récidivantes de Cushing ACTH dépendant ou lésions bilatérales des surrénales.

C/ LES INDICATIONS DU TRT :

a)Maladie de cushing

- chirurgie par voie transphénoïdale en première intention (Adénoméctomie sélective, Hemihypophysectomie)
- Si échec ou récurrence :Rx ou TRT médical
- Rarement surrénalectomie bilatérale

b)Adénome surrénalien

- Surrénalectomie unilatérale ±OP'DDD (mitotane)

c)Corticosurréalome

- *Tumorectomie +OP'DDD* en préparation et en relai .

d)Cushing paranéoplasique

- Chirurgie de la tumeur si possible et surtout TRT anti-cortisolique (mitotane++)
- surrénalectomie bilatérale.

IV/ CONCLUSION :

Sd de cushing , maladie grave et lourde par ses complications et retentissements , elle est sous estimée

Actuellement, le diagnostic est de plus en plus souvent évoqué devant des formes modérées ou infracliniques. La prise en charge et le pronostic dépendent de la cause.

-La chirurgie est en général proposée en première intention.