

Le syndrome de Cushing

Objectifs pédagogiques :

- 1- Connaître les signes cliniques du syndrome de Cushing
- 2- Confirmer le diagnostic du syndrome de Cushing
- 3- Connaître les diagnostics différentiels
- 4- Connaître la prise en charge thérapeutiques

I-Introduction :

Ensemble des manifestations cliniques et biologiques dues à un excès chronique de glucocorticoïdes.

En dehors des causes iatrogènes (corticothérapie), les adénomes hypophysaires corticotropes (maladie de Cushing) sont la cause la plus fréquente de syndrome de Cushing.

C'est une affection rare (touchant 1 à 3 personnes sur 1million/ an, relevant de multiples causes, soit ACTH dépendant soit ACTH-indépendant.

Elle touche plus les femmes que les hommes avec un sexe ratio de 3F>1H.

II-Physiologie de l'axe corticotrope :

L'axe corticotrope : est défini par un cortisol surrénalien, l'ACTH hypophysaire et la CRH hypothalamique.

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.

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.

III-Clinique :

Les manifestations cliniques qui caractérisent le syndrome de Cushing peuvent être classées

en 3 : Signes d'hyper catabolisme, répartition facio tronculaire des graisses et autres.

► Signes d'hypercatabolisme:

1. Les manifestations cutanées sont évocatrices :

- la peau du visage est érythrosique
- il existe également une atrophie cutanée qui est visible et palpable au niveau de la face dorsale des mains (en "feuille de papier à cigarette").

-Elle s'associe à une fragilité cutané-capillaire, responsable d'une lenteur à la cicatrisation et d'ecchymoses survenant pour des traumatismes minimes.

-Les vergetures cutanées sont caractéristiques: larges, pourpres, de disposition horizontale sur les flancs et à la racine des membres ou radiaire en région mammaire et péri ombilicale.

2. L'amyotrophie, qui prédomine au niveau des ceintures. Elle est responsable d'une fatigabilité lors de la montée d'escaliers. Parfois plus discrète, l'amyotrophie sera recherchée par la palpation du quadriceps crural et grâce à la manœuvre du tabouret.

3. Ostéopénie et ostéoporose. La symptomatologie peut être limitée à des douleurs lombaires d'horaire mécanique mais on peut avoir des douleurs de fractures pathologiques (spontanées) costales ou des tassements vertébraux. L'ostéoporose a une grande valeur diagnostique chez les patients jeunes et sera recherchée de manière systématique par ostéodensitométrie.

► La répartition faciotronculaire des graisses :

L'obésité faciotronculaire est le symptôme le plus fréquent. Elle survient en l'absence de modification des habitudes alimentaires et est peu sensible à la restriction calorique. L'accumulation des graisses a une topographie facio -tronculaire caractéristique. Le visage devient arrondi, bouffi avec un comblement des creux sus claviculaires. Au niveau de la nuque, elle donne un aspect en "bosse de bison". Cette répartition singulière des graisses contraste avec une amyotrophie des ceintures.

► Signes non spécifiques :

-Hypertension artérielle.

-Accidents thromboemboliques.

-Autres : signes neuropsychiques (troubles du sommeil, dépression, anxiété, bouffée délirante...), troubles de la fonction gonadique (troubles de l'ovulation, oligo-spanioménorrhées chez la femme, diminution de la libido et impuissance chez l'homme), augmentation du risque infectieux (mycose, pityriasis...).

- Symptômes d'hyper androgénie, qui se limitent généralement à un hirsutisme modéré (duvet de la lèvre supérieure, poils fins parsemés au niveau du menton) et à une séborrhée du visage et du cuir chevelu avec des lésions acnéiques ;
- Œdèmes des membres inférieurs sont parfois notés.

IV- Biologie :

1. Anomalies biologiques non spécifiques :

- Anomalies du métabolisme glucidique : soit un authentique diabète secondaire (le cortisol stimule la néoglucogénèse et induit une insulino-résistance post récepteur), ou seulement une intolérance au glucose.
- NFS : Polyglobulie (le cortisol stimule l'érythropoïèse), polynucléose neutrophile (par démargination des leucocytes).
- L'augmentation de la synthèse hépatique des VLDL, LDL, HDL, et des TG stimulée par le cortisol est à l'origine d'une hyperlipidémie.
- Hypokaliémie modérée par action minéralocorticoïde du cortisol sécrété à forte dose (principalement en cas de cancer surrénalien ou bien un syndrome paranéoplasique).
- Insuffisances gonadotrope et thyroïdienne par freinage hypothalamique.

2. Mise en évidence de la sécrétion excessive de cortisol :

- Une cortisolémie normale le matin n'élimine pas le diagnostic.
- 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 > 4 fois la normale suffit au diagnostic.
- Cycle du cortisol sanguin.
- Cortisol plasmatique et salivaire à minuit : équivalente voir même supérieur au CLU. Les précautions à prendre lors du prélèvement sanguin (pose du cathéter de prélèvement avant le dosage pour éviter les stress, patient à jeun et au repos).
- Test de freinage "minute" :
Cortisolémie est mesurée le matin 8 heures après prise orale de 1 mg de Dexaméthasone la veille à 23h.
Ce test permet de dépister la très grande majorité des syndromes de Cushing.
Le seuil de cortisol au-delà duquel le freinage est considéré comme négatif est variable selon les équipes : on retiendra le plus bas 1,8 µg/dl (50 nmol/l).
- Test de freinage "faible" (Freinage "standard", test de LIDDLE)
Administration de 0,5 mg de Dexaméthasone / 6 h (2 mg/j pendant 2 jours).
Si le cortisol reste supérieur à 1,8 µg/dl (50 nmol/l), le diagnostic d'hypercorticisme non freinable est confirmé.

V- Diagnostic étiologique :

1- Syndrome de CUSHING ACTH-dépendant (85% des cas) :

a/-Maladie de Cushing : 80% à 85% (tumeur hypophysaire)

Sujet jeune, souvent femme, il s'agit souvent d'un micro adénome hypophysaire sans syndrome tumoral.

-ACTH normale ou élevée (>15-20pg/ml à un dosage)

-Test de freinage fort (ingestion de 8 mg/j de Dexaméthasone® pendant 2j, ou bien 8mg à minuit) : une chute du cortisol plasmatique ou urinaire de plus de 50% de sa valeur initiale oriente vers une maladie de Cushing. (test de freinage fort positif).

-Test à la CRH explosif : l'ACTH et le cortisol s'élèvent, de façon exagérée.

-Test à la métopirone positif (explosif) : ascension de l'ACTH et composé S.

-L'IRM hypophysaire: micro-adénome corticotrope.

-En cas de doute un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs couplé à l'injection de CRH permet de trancher: dans la maladie de Cushing on observe avant et surtout après stimulation par la CRH, une concentration d'ACTH élevée dans les sinus pétreux inférieurs droit et gauche (premières veines de drainage de l'hypophyse) /une veine périphérique. (geste invasif).

b/- Sécrétion ectopique d'ACTH : (10 à 15%) (tumeur non hypophysaire).

Hypercortisolisme très intense, rapidement évolutif avec des signes tumoraux sur tumeur, secondaire à la sécrétion par les cellules tumorales d'une substance ACTH-like

-ACTH normale ou élevée (>15-20pg/ml à un dosage)

-Test de freinage fort négatif.

2-Syndromes de CUSHING ACTH-indépendants : (15%)

ACTH plasmatique effondrée inf à 10pg/ml à 2reprises.

a-Adénome surrénalien unilatéral: adénome bénin (60 % des cas), malin (cancer corticosurrénalien ;40 % des cas).

b- Atteinte bilatérale primitive des surrénales: (1 % des cas).

-Hyperplasie macronodulaire (AIMAH, ACTH Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia).

-Dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (PPNAD, Primary Pigmented Nodular Adrenal Disease).

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

VI- Formes cliniques :

- Forme de l'enfant : Très rare chez l'enfant.

On doit rechercher un hypercorticisme devant une cassure de la courbe de croissance associée à une prise de poids, une obésité avec faciès lunaire et un âge osseux normal.

- Forme de la femme enceinte De diagnostic difficile
- Formes associées : NEM type1 (adénome hypophysaire, hyperparathyroïdie, tumeur pancréatique).

VII- Diagnostic différentiel :

1-Syndrome de Cushing iatrogène: (corticoides, inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450 type l'itraconazole, ritonavir, de progestatifs à fortes doses, de tétracosactide.

2-Pseudo- syndrome de Cushing:

- Maladies psychiatriques, le stress;
- Grossesse;
- Alcoolisme chronique;
- Obésité.

VIII- Traitement :

► Objectifs:

- Exérèse de la lésion tumorale responsable.
- Correction de l'hypercortisolisme.
- Rétablissement d'une fonction corticotrope normale.
- Prise en charge des complications du syndrome de Cushing: diabète, HTA.

► Moyens: Traitement chirurgical, médical, radiothérapie, chimiothérapie.

1/. Traitement médical :

- ▶ Substances à action périphérique :

Mifépristone (Mifégyne®) ou RU 486 (hors AMM): antiprogéstérone possédant à fortes doses une activité antagoniste du récepteur des glucocorticoïdes et une faible activité antiandrogène. Elle n'a été utilisée que dans de très rares cas.

- ▶ Substances à action surrénalienne :

***Op'DDD** (Mitotane), dérivé du DTT (Lysodren cp à 500 mg ; 3 à 12 g/j).

Effets secondaires dose-dépendants (troubles digestifs, Chol élevé, TGO, TGP élevés)

Indications : En préparation à la chirurgie, contre-indication chirurgicale, tumeur non opérable, non localisée, complément de la radiothérapie.

***Kétoconazole**: Antifongique imidazolé (inhibe la stéroïdogénèse surrénalienne

-Dose de 400 à 1 200 mg/j.

- Effet indésirable : hépatite fulminante justifiant la surveillance régulière du bilan hépatique.

-Indications : Sd de Cushing sévère en préparation à la chirurgie , contre-indication à la chirurgie, tumeur non opérable ou non localisée, échec de la chirurgie et en complément de la radiothérapie.

* **Métyrapone**: Inhibe la 11 β -hydroxylase rapidement et permet, à la dose de 750à 6 000 mg/j, de contrôler efficacement à court terme l'hypercortisolisme des syndromes de Cushing d'origine hypophysaire, ectopique ou surrénalienne.

* **Étomidate** : L'étomidate est un anesthésique utilisable uniquement par voie intraveineuse. Il inhibe le cytochrome CYP11B1 et à plus forte dose le cytochrome P450sc.

2/.Traitement chirurgical : -Adénomectomie hypophysaire sélective.

-Chirurgie surrénalienne uni ou bilatérale.

3/.Radiothérapie

➤ *Indications :*

1-Maladie de Cushing :

Chirurgie hypophysaire par voie trans-sphénoïdale en 1ère intention si microadénome accessible non invasif.

Un traitement substitutif par hydrocortisone est nécessaire après chirurgie.

Un syndrome de Cushing très sévère engageant le pronostic vital doit faire discuter un traitement médical efficace (métyrapone, étomidate ou kétoconazole) éventuellement associé à de l'op'-DDD et/ou une surrénalectomie bilatérale de sauvetage.

2-Tumeurs endocrines avec sécrétion ectopique d'ACTH :

-Le traitement de choix est le traitement de la tumeur responsable (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie).

Le contrôle du syndrome de Cushing nécessite parfois un traitement médical ou une surrénalectomie bilatérale

3-Adénome corticosurrénalien:

Surrénalectomie unilatérale,après préparation médicale par anticortisolique.

La substitution par hydrocortisone est nécessaire en per-et postopératoire.

4-Cancer corticosurrénalien:

La chirurgie d'une forme localisée est le seul traitement curatif.

Les autres alternatives thérapeutiques sont: le trt médical, chimiothérapies, la radiothérapie externe

5-Dysplasie micronodulaire pigmentée:

Surrénalectomie bilatérale.

6-Hyperplasie macronodulaire bilatérale:

Chirurgie si échecs des trts spécifiques (surrénalectomie bilatérale).



