

Syndrome de Cushing

I. Définition :

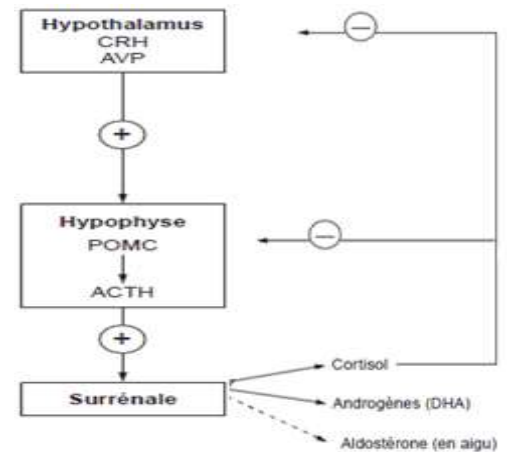
Syndrome de Cushing ou dit hypercorticisme est défini par : l'ensemble de manifestations cliniques et biologiques engendrées par exposition chronique aux glucocorticoïdes.

II. Epidémiologie :

- Incidence : 1 à 6 cas/million d'habitants.
- Sous-estimation probable :
 - 2-3,3% diabétiques de type 2 mal équilibrés
 - 5,8% diabétiques obèses hypertendus
- Mortalité : 3,8 à 5 x supérieurs en cas de mauvais contrôle
- Sex ratio : F>H

III. Physiologie :

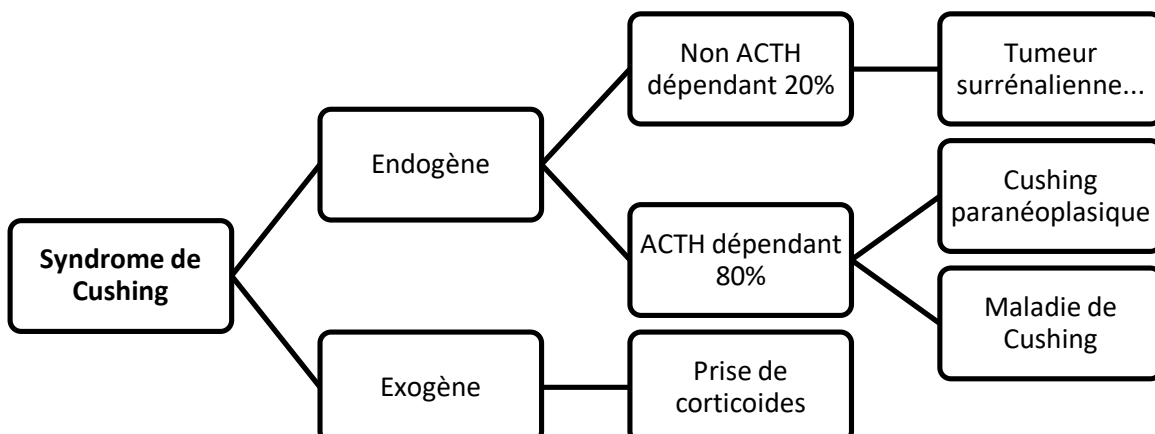
- Axe corticotrope : CRH – ACTH – Cortisol
- Rythme circadien
- Pic: 7h-9h
- Sous l'influence : ACTH hypophysaire, CRH hypothalamique
- Rétrocontrôle négatif du cortisol



IV. Terminologie :

- ✓ Axe corticotrope
- ✓ Syndrome de Cushing
- ✓ Morphotype cushingoïde
- ✓ Maladie de Cushing
- ✓ Cushing ACTH dépendant
- ✓ Cushing ACTH indépendant

V. Classification :



VI. Les étiologies :

➔ ACTH dépendant : 80%

- **Eutopique (Maladie de Cushing) 80%.**
- **Ectopique (T endocrine non hypophysaire) 20% :**
 - ✓ Kc bronchique à petites cellules
 - ✓ Tm carcinoïdes bronchiques, intestinales
 - ✓ Phéochromocytome
 - ✓ Sécrétion ectopique de CRH rare

➔ ACTH indépendant : 20%

Sécrétion surrénalienne autonome :

- ✓ Adénome corticosurrénalien 60%
- ✓ Corticosurréalome 40%
- ✓ Atteinte bilatérale primitive des surrénales <1%
- ✓ Hyperplasie macronodulaire
- ✓ Dysplasie micronodulaire

VII. Clinique :

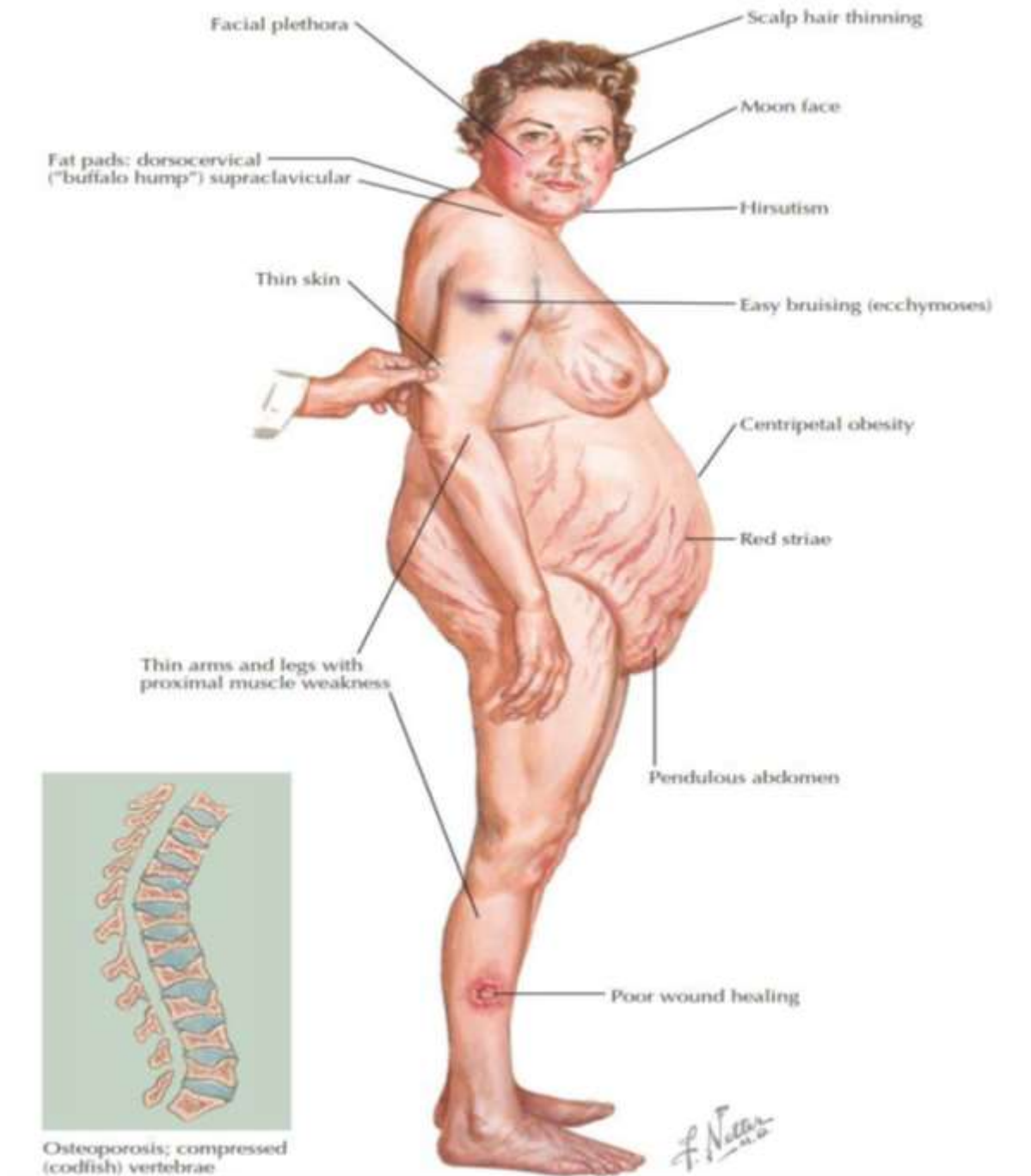
▶ L'obésité facio-tronculaire :

- C'est le symptôme le plus fréquent.
- Sans modification des habitudes alimentaires
- 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 d'hypercatabolisme :

Très spécifiques du syndrome de Cushing.

- **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.
- La peau du visage est érythrosique
- **Atrophie cutanée** qui est visible et palpable au niveau de la face dorsale des mains (en "feuille de papier à cigarette").
- **Fragilité cutanéocapillaire**, 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

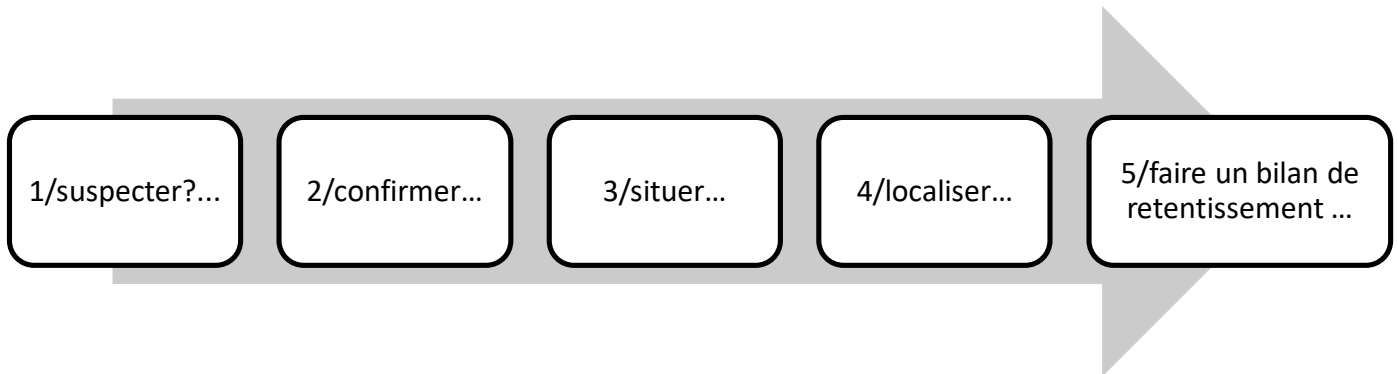


► **Autres :**

- Ostéopénie/Ostéoporose
- Hypogonadisme
- Risque cardiovasculaire global :
 - ✓ Sd métabolique (Diabète/Dyslipidémie/HTA)
 - ✓ Hypercoagulabilité
- Hirsutisme
- Atteinte neuropsychique :
 - ✓ Dépression/Anxiété
 - ✓ Troubles mnésiques.
- Chez l'enfant : obésité + retard de croissance

Les 5 signes majeurs très évocateurs d'un syndrome de Cushing :

- + Ecchymoses
- + Obésité faciale
- + Amyotrophie
- + Vergetures
- + Retard de croissance chez l'enfant

VIII. Démarche diagnostique :**1. Suspicion du diagnostic :**

Faisceaux d'arguments cliniques :

➤ **Signes cliniques :**

- Signes d'hypercatabolisme : cutané (fragilité, ecchymoses, vergetures), musculaire (amyotrophie proximale), osseux (ostéoporose)
- Répartition facio-tronculaire des graisses
- Enfant : ralentissement de la croissance staturale, avec prise pondérale paradoxale

➤ **Syndrome de Cushing pauci-symptomatique** (diabète ou HTA mal équilibrés)

➤ **Incidentalome surrénalien**

2. Confirmation diagnostique :

➤ **Diagnostic différentiel :**

Syndromes de Cushing iatrogènes	Pseudo Syndromes de Cushing
Prise de corticoïdes (quelque soit la galénique)	Grossesse
Inhibiteurs CYP450 (itraconazole, ritonavir), majorant la biodisponibilité du cortisol	Alcoolisme chronique
Progestatifs	Obésité morbide
	Stress chronique
	Pathologies psychiatriques

➤ **La confirmation de l'hypercortisolisme non freinable par un des 3 examens :**

- **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.

- **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).
- **Les tests de freinage** :
 - Test de freinage minute : cortisol plasmatique ou salivaire à 8h après ingestion de 1mg de Dexaméthasone® (2 comprimés de 0,5 mg) la veille vers 23h.
 - Test de freinage « faible » ou standard ou de « Liddle » : ingestion de 0,5 mg de Dexaméthasone® chaque 6 h pendant 48h suivie de la mesure de la cortisolémie 6h après la dernière prise de Dexaméthasone®.

Dans les 2 tests Si le cortisol reste $> 1,8 \mu\text{g/dl}$ (50 nmol/l), le diagnostic d'hypercorticisme non freinable est confirmé.

3. Détermination de caractère ACTH dépendant ou indépendant :

Distinction entre des 2 types de syndromes par le dosage de l'ACTH :

- ACTH plasmatique effondrée ($< 10 \text{ pg/mL}$ à 2 reprises) → Origine surrénalienne
- ACTH plasmatique normale ou élevée ($> 15-20 \text{ pg/mL}$ à un dosage) → Maladie de Cushing ou sécrétion ectopique d'ACTH

4. Localisation :

a. Cushing ACTH indépendants :

- Exploration de choix : **TDM** des surrénales injecté en coupes fines (1 à 5 mm)
 - Adénome : Densité spontanée basse $< 10 \text{ UH}$, Wash out absolu $> 60\%$
 - Corticosurréalome : contenu lipidique faible, signal hétérogène, prise de contraste intense, lavage tardif
- Autres explorations :
 - **IRM des surrénales**
 - **Scintigraphie à l'iodocholestérol** :
 - ✓ Adénome : hyperfixation unilatérale
 - ✓ Corticosurréalome : fixation hétérogène
 - ✓ Hyperplasies : fixation bilatérale
 - **TEP au fluorodéoxyglucose** :
 - ✓ Adénome : absence de fixation
 - ✓ Corticosurréalome : fixation intense + Bilan d'extension

b. Cushing ACTH dépendant : maladie de Cushing ou paranéoplasique

- **Éléments d'orientation** :
 - La sévérité de tableau clinique
 - L'installation rapide
 - La mélanodermie très accentuée
 - L'altération de l'état général

- **La confirmation par :**

- 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.
- D'autres moyens et tests peuvent aider à départager entre une maladie de Cushing et une sécrétion ectopique d'ACTH :
 - ✓ Test au CRH, test à la Desmopressine qui sont positifs en cas de maladie de Cushing et négatifs en cas de syndrome de Cushing paranéoplasique.
 - ✓ Marqueurs tumoraux
 - ✓ Le cathétérisme des sinus pétreux **Gold standard**
 - ✓ **Imagerie** : surrénalienne ou hypophysaire ou autre (en fonction de la localisation suspectée) : TDM, IRM.

	Maladie de Cushing	Ectopique
Freinage fort (Dexaméthasone)	+	-
Stimulation (CRH, Desmopressine)	Franche	-
Marqueurs tumoraux	-	Parfois présents
Imagerie	IRM hypophysaire	TDM TAP/Scinti aux analogues de la somato
Cathétérisme sinus pétreux inférieur	Gradient > 2 basal Gradient > 3 après CRH	-

5. Retentissement du syndrome de Cushing :

Clinique :

- Ostéopénie et ostéoporose
- Troubles gonadiques fonctionnels (aménorrhée, infertilité...)
- Hypertension artérielle
- Symptômes psychiatriques et cognitifs
- Altération de la qualité de vie

Biologique :

- Anomalies métaboliques : intolérance aux hydrates de carbones, diabète, hypokaliémie, dyslipidémie, alcalose, hypercalciurie
- Anomalies hématologiques : hyperPNN, eosinopénie, lymphopénie
- Anomalies hormonales : déficit gonadotrope fonctionnel, déficit somatotrope fonctionnel, déficit thyrotrope fonctionnel, baisse des T3 par inhibition des désiodases périphériques

IX. Les formes cliniques :

❖ Chez l'enfant :

- Un arrêt de la croissance staturale.
- Le ralentissement de la croissance staturale («cassure» de la courbe de croissance) associée à une prise pondérale paradoxale est caractéristique

❖ Cushing infra-clinique :

- Sécrétion autonome du cortisol
- Souvent d'origine surrénalienne
- Signes cliniques : peu ou pas
- Confirmation biologique
- Pas de consensus
- Prise en charge : en fonction du retentissement et des comorbidités

❖ Syndrome de Cushing chez la femme enceinte :

- Difficile (pseudo-Cushing) ou Cushing
- Les complications :
 - maternelles (hypertension artérielle, diabète, prééclampsie ou l'éclampsie, troubles psychiatriques),
 - fœtales (prématurité, retard de croissance intra-utérin, mortalité périnatale).

X. Traitement :

OBJECTIFS :

- ✦ Exérèse de la lésion tumorale responsable
- ✦ Correction de l'hypercortisolisme
- ✦ Rétablissement d'une fonction corticotrope normale (traitements de substitution)
- ✦ Prise en charge des complications

MOYENS :

- ✓ Chirurgie +++
- ✓ Médical
- ✓ Radiothérapie

Traitement médical :

➤ Substances à action périphérique :

La mifépristone (Mifégyne®) ou RU 486 : antagoniste du récepteur des glucocorticoïdes, utilisée dans de rares cas.

➤ Substances à action surrénalienne :

Op'DDD (Mitotane) : (Lysodren®500mg) insecticide : Il inhibe les cytochromes P450sc (porteur de l'activité 20-22 lyase) et du CYP11B1 (porteur de l'activité 11-hydroxylase) et a une action cytotoxique retardée et irréversible sur les cellules corticosurrénales.

Kétoconazole : C'est un antifongique : inhibe rapidement la stéroïdogénèse surrénalienne au niveau des cytochromes P450c17 (porteur de l'activité 17 α -hydroxylase) et du CYP11B1.

L'effet indésirable : risque hépatite fulminante justifiant la surveillance régulière du bilan hépatique

Métyrapone : Il inhibe la 11 β -hydroxylase surrénalienne

Étomidate : L'étomidate est un anesthésique utilisable uniquement par voie intraveineuse. Il inhibe le cytochrome CYP11B1 et à plus forte dose le cytochrome P450c17.

INDICATIONS :

♣ Maladie de Cushing :

① **Première intention :**

- Chirurgie hypophysaire par voie trans-sphénoïdale
 - Rémissions : 65 à 90%
 - Récurrences : 5-10% à 5 ans / 10-20% à 10 ans
- Traitement substitutif par hydrocortisone pendant 6-18 mois

Persistance du syndrome :

- Reprise chirurgicale par voie trans-sphénoïdale.
- Adénomectomie ou hypophysectomie partielle/totale
 - Effacité moindre 50-70% de rémissions
 - Risque d'insuffisance hypophysaire
- Radiothérapie :
 - Rémissions : 50-60% à 3-5ans
 - Risque : insuffisance hypophysaire,

② **Surrénalectomie bilatérale = traitement radical :**

- Contrôle rapide du syndrome
- Si possible par voie laparoscopique (morbidité)
- Nécessite une supplémentation glucocorticoïde et minéralocorticoïde **à vie**
- Syndrome de Nelson (adénome corticotrope) 8-29% des cas

③ **Traitement médical**

♣ Sécrétion ectopique d'ACTH :

- Traitement influencé par la nature de la tumeur, localisation, extension.
- Seul traitement curatif = résection chirurgicale de la lésion primitive, mais :
 - Souvent contexte de maladie évoluée, lésions IIaires, Primitif parfois non identifié
 - Prise en charge multidisciplinaire
- Traitement médical (anticortisoliques) / Surrénalectomie bilatérale

♣ Cushing ACTH indépendant :

- Adénome surrénalien
- Corticosurréalome

- Atteinte bilatérale primitive des surrénales :
 - ✓ Dysplasie micronodulaire pigmentée
 - ✓ Hyperplasie macronodulaire bilatérale

Adénome surrénalien	<ul style="list-style-type: none"> • Lésion unilatérale • Surrénalectomie unilatérale par laparoscopie • Éventuellement anticortisolique pré opératoire • Substitution par hydrocortisone transitoire • Bon pronostic après résection chirurgicale
Corticosurréalome	<p>Responsable d'un syndrome de Cushing dans 60% des cas Seul traitement curatif : Résection chirurgicale en bloc, emportant les éventuels organes adjacents envahis avec lymphadénectomie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement accessible selon le degré d'extension de la tumeur Survie 32–48% à 5 ans en cas de résection complète. Survie <1 an en cas de résection incomplète Intérêt d'un traitement adjuvant par le mitotane • Traitement chirurgical non accessible : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anticortisoliques : Mitotane ▫ Chimiothérapie : Cisplatine, Etoposide et/ou Doxorubicine ▫ Radiothérapie
Atteinte bilatérale primitive des surrénales	<ul style="list-style-type: none"> • Dysplasie micronodulaire pigmentée : Surrénalectomie bilatérale par laparoscopie • Hyperplasie macronodulaire bilatérale : Surrénalectomie bilatérale, <p>+ Traitement substitutif</p>

Conclusion :

- Cushing endogène : maladie rare
- Cushing / pseudo-Cushing : exploration biologique
- Maladie de Cushing : cause la plus fréquente
- Prise en charge adaptée : chirurgie +++
- Surveillance au long cours : risque de récurrence