



Syndrome de Cushing

Pr Khensal

I- Introduction-Définition

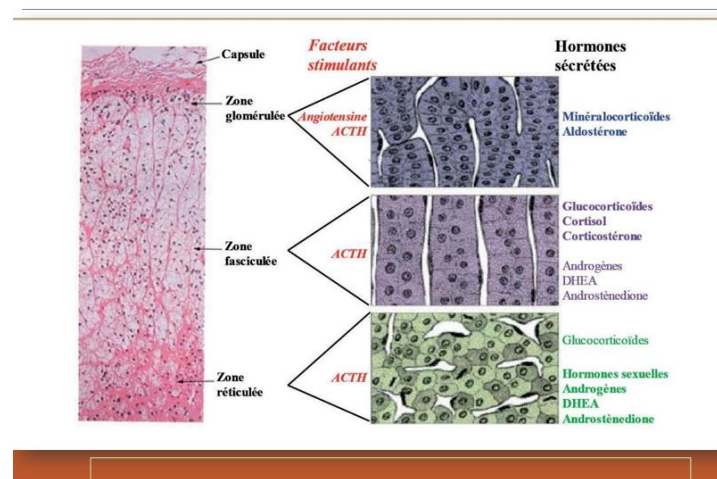
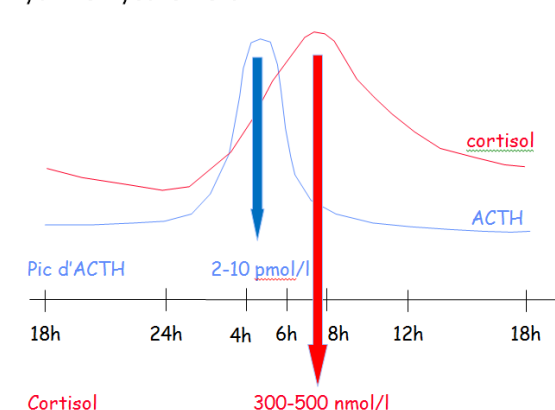
- Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations cliniques induites par une exposition chronique à un excès de glucocorticoïdes endogène ou exogène.
- Sauf en cas d'exposition aux glucocorticoïdes exogènes, c'est une pathologie rare (Sd de Cushing endogène) , avec une incidence de 1,2 à 5 par million par an et prévalence de 39 à 79 par million, selon les séries.
- Elle peut avoir diverses causes:
 - ✓ Hypersécrétion hypophysaire (maladie de Cushing) ou ectopique d'ACTH
 - ✓ Hypersécrétion de glucocorticoïdes par lésion (s) surrénalienne(s).
- La maladie de Cushing est l'étiologie la plus fréquente.
- Le syndrome de Cushing touche majoritairement les adultes, avec un âge médian de 41 ans au moment du diagnostic, et une nette prédominance féminine de 3:1.
- Indépendamment de son étiologie, le syndrome de Cushing est associé à une augmentation de la morbidité du fait de complications métaboliques, infectieuses, thromboemboliques, musculosquelettiques, cardiovasculaires +++ et une altération de la qualité de vie.

II- Rappels :

II.1/anatomie de la surrénale

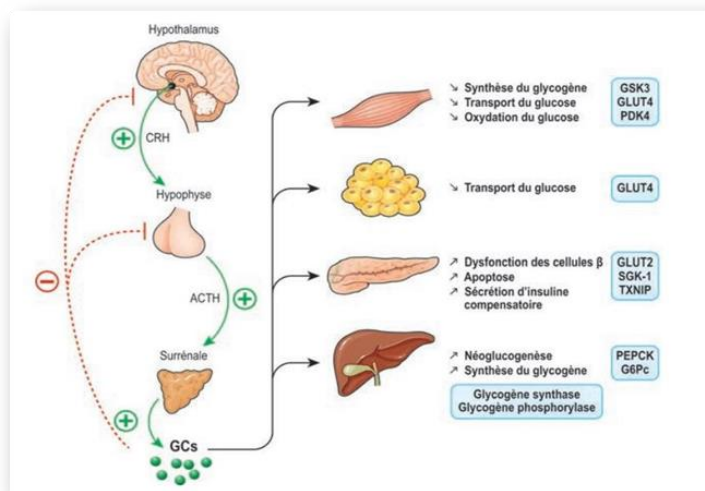
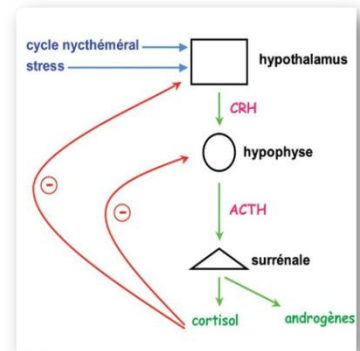
La corticosurrénale est la source de production des hormones minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes et une partie des hormones sexuelles

Rythme nyctéméral



II.2/ physiologie de l'axe corticotrope

- La production de cortisol dépend du fonctionnement de l'axe hypothalamo- hypophysaire- corticosurrénalien (HHC) et de la présence de l'équipement enzymatique nécessaire aux différentes voies de synthèse des hormones stéroïdes.
- C'est une hormone vitale, action ubiquitaire
- C'est l'hormone de stress+++ : effets bénéfiques en aigüe mais délétères en chronique
- Effet catabolique et anti- anabolique+++ (et effets CVxaires)



III- Diagnostic positif du Syndrome de Cushing

III.1/ Tableau clinique

- Les manifestations cliniques du Sd de Cushing sont d'intensité variable (les anomalies sont acquises (photographies antérieures)).
- Dans les formes sévères, le plus souvent liées à une élévation importante des taux de cortisol et/ou une longue évolution avant le diagnostic
- le tableau clinique peut associer l'ensemble des signes suivants :

1-Prise pondérale et redistribution facio tronculaire des graisses :

visage bouffi, lunaire, « bosse de bison » au niveau de la nuque, accumulation de graisse au niveau abdominal, comblement des creux sus-claviculaires

2-Signes d'hypercatabolisme :

Amyotrophie des ceintures : membres inférieurs grêles, faiblesse musculaire à l'effort qui peut être recherchée par l'épreuve du tabouret (le patient n'arrive pas à se relever de la position assise sans l'aide des mains)

3-signes cutanés :

Peau fine, visibilité anormale du réseau vasculaire sous-jacent, visage érythrosique, ecchymoses au moindre traumatisme, purpura ecchymotique, voire hémorragies sous-cutanées, retard de cicatrisation et surinfection fréquente, vergetures (abdomen et lombes, aisselles, face interne des cuisses, seins) classiquement pourpres et larges, notamment lors de leur apparition (contrairement aux vergetures plutôt fines et claires observées lors de variations de poids rapides)



Figure 1. Comblement des creux sus-claviculaires et érythrose décollée.



4-Manifestations métaboliques et cardiovasculaires

- Troubles de la tolérance glucidique
- l'HTA, la dyslipidémie et, par ce biais, le développement de l'athérosclérose.
- Le risque cardiovasculaire est augmenté : risque relatif d' IDM X 3,7 et risquerelatif d'AVC X 2

5- Atteinte osseuse

L'excès de cortisol au long cours diminue la densité minérale osseuse aboutit à une ostéopénie, voire une ostéoporose, responsable de fractures notamment vertébrales

6- Maladie veineuse thromboembolique:

L'excès de cortisol entraîne un état d'hypercoagulabilité et augmente le risque thromboembolique en cas de facteur de risque surajouté (immobilisation, obésité, chirurgie, etc.)

7- Manifestations infectieuses

L'hypercortisolisme induit une immunosuppression réversible, avec tendance aux infections mycosiques, parasitaires, bactériennes ou virales.

8- Manifestations psychiatriques

- Dépression, troubles anxieux, de troubles du sommeil et de troubles cognitifs divers (troubles mnésiques, irritabilité, troubles de la concentration).
- Le tableau psychiatrique est parfois au premier plan (mélancolie, épisode maniaque, psychose hallucinatoire, tendance suicidaire, etc.) et régresse, au moins partiellement, avec le traitement du syndrome de Cushing.

9- Axe gonadotrope

Le cortisol en excès est responsable d'un hypogonadisme hypo gonadotrope, se manifestant par des irrégularités menstruelles chez la femme, voire une aménorrhée secondaire, des troubles érectiles chez l'homme, une diminution de la libido et de la fertilité dans les deux sexes.

III.2/ Les formes cliniques

1. Formes pauci symptomatiques
2. Formes enrichies (hyperandrogénie)
3. Syndrome de Cushing comme urgence médicale (sécrétion ectopique++):HTA sévère, DT ,hypokaliémie, infections
4. Syndrome de Cushing intermittent
5. Cushing chez l'enfant: contraste entre une prise pondérale excessive et un ralentissement de la croissance staturale
6. Femme enceinte: diagnostic difficile

IV- Le diagnostic biologique

- Eliminer toute prise médicamenteuse (corticoïdes)
- Le dépistage n'est pas systématique mais plutôt ciblé!

IV.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) inhabituelle pour l'âge
- Incidentalome surrénalien
- Adénome hypophysaire et les tumeurs pouvant être associées à une sécrétion ectopique d'ACTH

IV.2/ BILAN NON SPECIFIQUE:

- Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles associée à une relative lympho- et éosinopénie .
- Alcalose hypokaliémique avec kaliurèse conservée ou augmentée (oriente vers une sécrétion ectopique d'ACTH ou un carcinome surrénalien).
- Hypercalciurie isolée par action du cortisol au niveau du tubule rénal.
- Intolérance aux hydrates de carbone +++ ou DS
- La NFS : polyglobulie; hypoleucocytose neutrophile
- Dyslipidémie athérogène
- Insuffisances gonadotrope et thyroïdienne par freinage hypothalamique

IV.3/ BILAN SPECIFIQUE:

- Le syndrome de Cushing associe :

1- Une sécrétion excessive de cortisol .

2- Et / ou la perte du rythme circadien de sécrétion de cortisol.

3- Et / ou la résistance relative de la production de cortisol au rétrocontrôle exercé par des corticoïdes exogènes.

1- Mise en évidence de la sécrétion excessive de cortisol :

- Le dosage plasmatique du cortisol matinal à 08h00 > 180 ng/ml (500 nmol/l) (peu informatif) ou cortisol salivaire +++ (La concentration de cortisol salivaire est étroitement corrélée à la cortisolémie libre plasmatique)
- La mesure du cortisol libre urinaire (CLU) rapportée à la créatinurie est l'examen de choix (est corrélée à la quantité de cortisol bioactif ayant circulé durant le nyctémère) Un taux > 4 fois la normale suffit au diagnostic
- Multiplier les dosages (2-3X)+++

2-Et / ou la perte du rythme circadien de sécrétion de cortisol :

- 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).
- Seuil critique de cortisolémie à minuit aux alentours de $8 \mu\text{g p. } 100\text{ml}$ soit 270 nmol/l (dernier consensus 205 nmol/l)

3. 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 (exploration ambulatoire)
- 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.

4. Cortisol capillaire

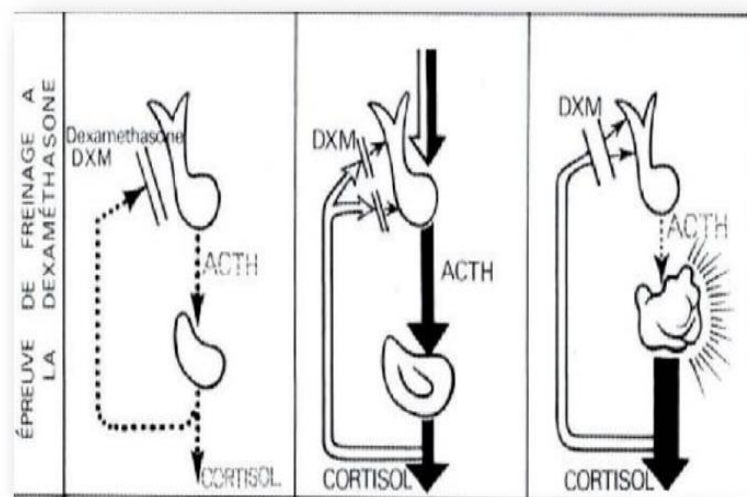
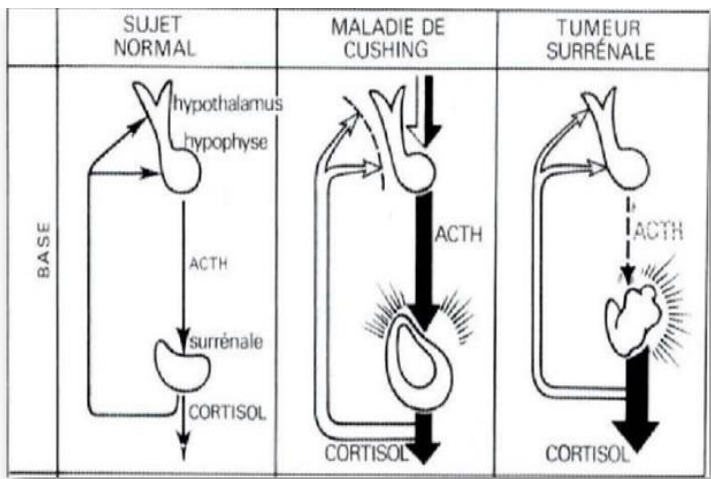
Le cortisol s'accumule passivement dans les cheveux; pour une croissance moyenne des cheveux d'environ 1 cm par mois, le cortisol capillaire permet d'évaluer l'exposition au cortisol sur une période de plusieurs mois

IV.4/ Les examens de première intention :

R2.1. Nous recommandons de vérifier que le patient ne prend pas de glucocorticoïdes exogènes avant tout examen biologique diagnostique.

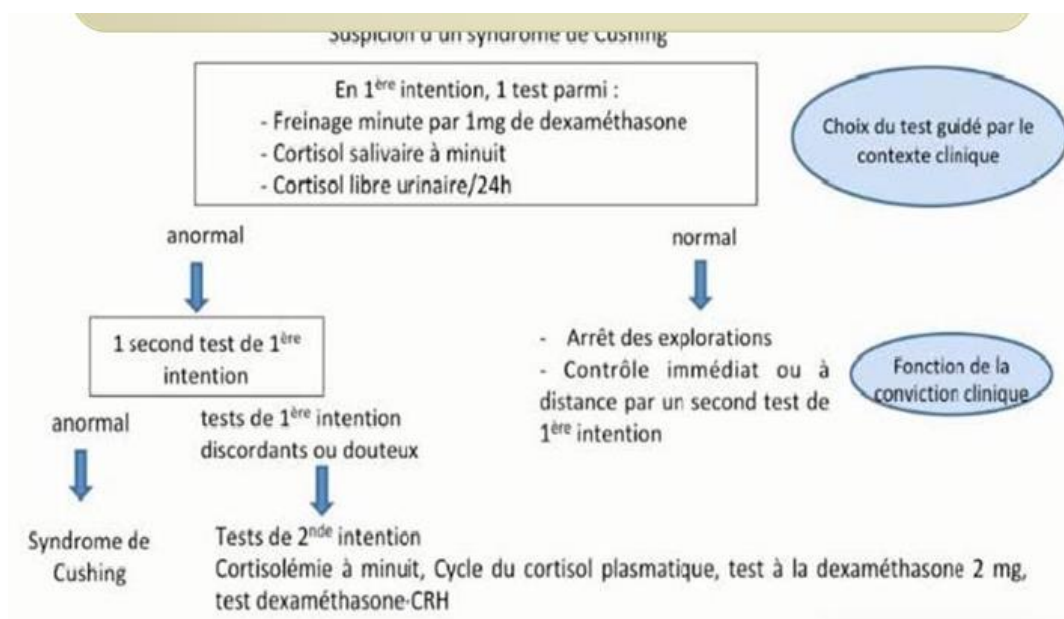
R2.2. En première ligne, nous recommandons l'un des éléments suivants :

- 1 mg de test de suppression de la dexaméthasone pendant la nuit ;
- dosage du cortisol salivaire à minuit ;
- ou dosage du cortisol libre urinaire sur 24h. ++



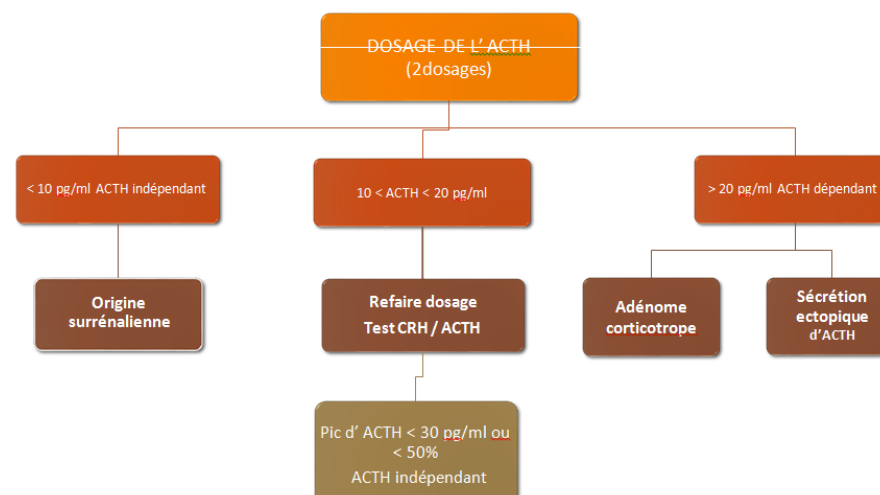
- Choisir le test de première intention en fonction du contexte clinique.
- Le test CLU 24 h est préférable dans le syndrome de Cushing cliniquement évident ou sévère sans insuffisance rénale même modérée. Les Valeurs de référence inférieures à 250 nmol/24 h.
- Les tests de suppression nocturne sont adaptés aux formes moins évidentes, ayant une bonne sensibilité lorsque la patiente ne prend pas d'œstrogènes ou d'autres traitements interférant avec le métabolisme de la dexaméthasone.
- Le dosage du cortisol salivaire de minuit est particulièrement recommandé lorsque le test de suppression nocturne ou le dosage CLU ne sont pas possibles.
- En cas de 2 tests de première ligne anormaux alors pas de test de deuxième ligne. +
- Lorsque les résultats de première intention sont discordants ou borderline alors il faut réaliser les tests de deuxième intention dans un centre expert : cortisolémie à minuit ou cycle du cortisol plasmatique 24 h, ou test dexaméthasone 2 mg/j pendant 48 h

Hypercortisisme clinique et biologique endogène permanent et non freinable



V- Diagnostic étiologique du syndrome de Cushing

- Détermination de caractère ACTH dépendant ou indépendant :
- Distinction entre des 2 types de syndromes par le dosage de l'ACTH :
- ✓ ACTH plasmatique effondrée (<10pg/mL à 2 reprises) : Origine surrénalienne
- ✓ ACTH plasmatique normale ou élevée (>20pg/mL à un dosage) : Maladie de Cushing ou sécrétion ectopique d'ACTH



V.1/ Cushing ACTH indépendants (15%):

- Exploration de choix : TDM des surrénales injecté en coupes fines (1 à 5 mm):
- ✓ Adénome : Densité spontanée basse <10UH, 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
- ACTH plasmatique effondrée < 10pg/ml à 2 reprises.
- ✓ Adénome surrénalien unilatéral: adénome bénin (60 % des cas), malin (cancer corticosurrénalien ;40 % des cas).
- ✓ 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)

V.2/ SYNDROME DE CUSHING ACTH DEPENDANT 80%

- Adénome corticotrope hypophysaire ou maladie de Cushing 70 %
- Tumeur endocrine non hypophysaire ou Sd paranéoplasique 10 %
- Sécrétion ectopique de CRH ou Sd paranéoplasique rarissime
- Éléments d'orientation vers un syndrome paranéoplasique:
 - ✓ 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.
 - ✓ 8 mg DXM minute à 23h puis dosage de la cortisolémie et du CLU
 - Maladie de Cushing : Freinage fort positif partiel dans >50% des cas négatif dans 10% des cas
 - syndrome paranéoplasique : Pas de freinage Freinage + ds 20 à 40% des Tm carcinoides bien différenciées.
- Compléter par une IRM hypophysaire: systématique devant un Sd de Cushing ACTH dépendant.
- ✓ Coupes fines de 3mm d'épaisseur avec injection de gadolinium
- ✓ Microadénomes dans 90% cas.
- ✓ La négativité de l'imagerie n'exclut pas le diagnostic de maladie de Cushing, et inversement

- 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 (geste invasif), couplé à l'injection de CRH permet de trancher : dans la maladie de Cushing, on observe avant et surtout après CRH, une concentration d'ACTH élevée dans les sinus pétreux inférieurs droit et gauche (premières veines de drainage de l'hypophyse/ une veine périphérique)
- ✓ Imagerie : surrenalienne ou hypophysaire ou autre (en fonction de la localisation suspectée) : TDM, IRM.

Cushing ACTH dépendants

	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	-

- BILAN DE RETENTISSEMENT :
- ✓ Métaboliques: HTA, DT sucré, lipidogramme....
- ✓ Cardiovasculaire: ECG, echo-cardio.....
- ✓ Osseux: RX, DMO.....
- ✓ Locorégional: hypophysiogramme, IRM hypophysaire....

Syndrôme de Cushing ACTH DÉPENDANT 70-82%

Maladie de Cushing : 86-93%

Incidence en augmentation : 2 à 2,6/million/an

- micro-adénome 60%
- macro-adénome 20%
- non visible 20%

Sécrétion ectopique : 7-14%

-Tumeurs pulmonaires
tumeur carcinoïde, cancer pulmonaire à petites cellules

- Autres

tumeurs neuroendocrines pancréatiques, thymiques, gastrinomes, CMT, prostate, intestine, phéochromocytomes, seminome

- Sécrétion ectopique de CRH

Très rare

Syndrôme de Cushing ACTH INDÉPENDANT 18-30%

Tumeurs surrenaliennes unilatérales :

Adénomes: 65-72 %

Corticosurrénales : 19-23 %

Hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales: 2-12 %

PPNAD (sporadique ou Complexe de Carney): 3-9 %

McCune-Albright

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

VI- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Eliminer un Sd de Cushing iatrogène
- ✓ Corticoïdes
- ✓ Progestatifs à forte dose
- Eliminer un pseudo syndrome de Cushing+++
- ✓ Clinique: sd de cushing, absence de S. cataboliques+ hypercortisolisme biologique (CLU, FM-, Cycle conservé, F. faible+, test a la desmopressine-, test CRH-déxa +).
- ✓ Alcoolisme, stress, maladies psychiatriques (dépression endogènes sévères), anorexie mentale.
- Obésité: pas de signes cataboliques

VII- Le Traitement

VII.1/ Les objectifs :

- 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

VII.2/ Les moyens :

- Chirurgie +++
- Traitement médicale
- Radiothérapie

Traitement médical :

1-Substances à action périphérique :

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

2- Substances à action surrénalienne :

- Op'DDD (Mitotane) :
- ✓ (Lysodren®500mg) insecticide : Il inhibe les cytochromes P450_{11β} (porteur de l'activité 11-hydroxylase) et du CYP11B1 (porteur de l'activité 17α-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 P450_{11β}, P450₁₇ (porteur de l'activité 17α-hydroxylase) et du CYP11B1.
- ✓ L'effet indésirable : risque hépatite fulminante justifiant la surveillance régulière du bilan hépatique
- Métyrapone :
- ✓ Il inhibe la 11β-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 P450_{11β}.

3-Substances à action hypophysaire :

- Bloquer la sécrétion d'ACTH : par les analogues de la SMS (octréotide, lanréotide) (mdie de Cushing)

VII.3/ Les indications :

A/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 Efficacité 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

B/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

C/Cushing ACTH indépendant :

- Adénome surrénalien
- Corticosurréalome
- Atteinte bilatérale primitive des surrénales :
- ✓ Dysplasie micronodulaire pigmentée
- ✓ Hyperplasie macronodulaire bilatéral

VIII- 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 infracliniques.
- 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