

Le syndrome de Cushing

I - Définition – Généralités :

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations cliniques induites par une exposition chronique à un excès endogène de glucocorticoïdes. Non traité, il induit une surmortalité et une morbidité significative, notamment cardiovasculaire. Son diagnostic et son traitement restent délicats.

Le syndrome de Cushing est considéré comme rare avec une incidence annuelle de l'ordre d'un à six cas par million d'habitants et par an.

La prévalence des formes atténuées, paucisymptomatiques serait plus importante (2 à 9,4%) dans certains groupes de patients tels que des patients diabétiques, hypertendus ou psychiatriques « atypiques » et les sujets présentant une masse surrénalienne de découverte fortuite « incidentalome surrénalien » où la prévalence serait de 5 à 47% selon les séries.

II - Etiopathogénie

Le syndrome de Cushing peut être ACTH dépendant ou non ACTH dépendant :

II – 1 - Le syndrome de Cushing-ACTH dépendant : dans environ 85 % des cas :

Les surrénales sont stimulées par une sécrétion excessive et inappropriée d'ACTH.

- Dans environ 80 à 85 % des cas, l'ACTH est sécrétée par une tumeur bénigne développée à partir de cellules corticotropes hypophysaires, c'est la **maladie de Cushing**.
- Dans 10 à 15 % des cas, l'ACTH est d'origine ectopique, produite par une tumeur endocrine non hypophysaire (syndrome de Cushing paranéoplasique). Une sécrétion ectopique de corticolibérine (CRH) est très rarement associée.

II – 2 - Le syndrome de Cushing-ACTH indépendant : dans environ 15 % des cas :

La sécrétion surrénalienne est autonome, indépendante de l'ACTH.

Il s'agit d'une tumeur surrénalienne unilatérale, bénigne (adénome corticosurrénalien) dans environ 60 % des cas, maligne (cancer corticosurrénalien) dans environ 40 % des cas et d'une atteinte bilatérale primitive des surrénales dans environ 1 % des cas. Cette dernière peut être en rapport avec une hyperplasie macronodulaire (AIMAH, ACTH Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia) ou bien une dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (PPNAD, Primary Pigmented Nodular Adrenal Disease).

Une AIMAH peut être secondaire à l'expression « illégitime » de récepteurs membranaires, rarement familiale, ou survenir dans le cadre d'un syndrome de McCune-Albright (mutation activatrice de Gs α à

l'état de mosaïque) ou, exceptionnellement, être liée à des mutations de $G\alpha$ (mutations somatiques au niveau surrénalien), du récepteur de l'ACTH (mutations germinales activatrices) ou de la phosphodiesterase 11A4 (mutations germinales inactivatrices) ou associée à une maladie à transmission autosomique dominante par mutation du gène de la fumarate hydratase responsable d'une léiomyomatose et de cancer rénal.

La dysplasie micronodulaire pigmentée évolue le plus souvent dans le cadre d'un complexe de Carney.

III - Tableau clinique et biologie courante:

III – 1 Signes cliniques en rapport avec l'hypercortisolisme :

- Signes d'hypercatabolisme :

*cutané : fragilité cutanée, capillaire, retard à la cicatrisation des plaies, ecchymoses,

Vergetures larges, pourpres au niveau de l'abdomen, des seins, des aisselles et des cuisses

*musculaire : amyotrophie proximale

*osseux: ostéoporose marquée surtout au niveau du rachis avec douleurs, tassements vertébraux à l'origine d'une perte de quelques centimètres à la taille.

- La répartition faciotronculaire des graisses :

*visage arrondi, bouffi, « lunaire ».

*comblement de l'espace préauriculaire et des creux sus-claviculaires avec au niveau de la nuque un aspect de « bosse de bison »

*augmentation du tour de taille et obésité sans modification des habitudes alimentaires

- Signes non spécifiques :

*Hypertension artérielle

*Accidents thromboemboliques

*Autres signes : 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...).

III – 2 - Signes cliniques en rapport avec l'étiologie :

-Une mélanodermie évoque une forte sécrétion d'ACTH : elle est surtout marquée dans les syndromes paranéoplasiques

-Syndrome tumoral intracranien (céphalées, troubles visuels...) et signes cliniques d'insuffisance antéhypophysaire sont exceptionnels et sont l'apanage des **macroadénomes corticotropes**.

-Un hirsutisme discret est possible dans toutes les étiologies, mais lorsqu'il est important et s'accompagne d'autres signes de virilisme il oriente vers une sécrétion anormale d'androgènes associée et donc vers une tumeur maligne surrénale.

III – 3 - Biologie courante :

- NFS : Polyglobulie (le cortisol stimule l'érythropoïèse), polynucléose neutrophile (par démargination des leucocytes)
- 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.
- L'augmentation de la synthèse hépatique des VLDL, LDL, HDL, et des triglycérides stimulée par le cortisol est à l'origine d'une hyperlipidémie.
- L'hypokaliémie est en général modérée due à l'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

IV – Démarche diagnostic :

Les explorations suivantes visent à confirmer d'abord l'hypercorticisme non freinable puis à rechercher sa cause.

IV – 1 Confirmation de l'hypercortisolisme non freinable

- 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. Cependant, il existe plusieurs écueils (difficultés de recueil complet des urines, ininterprétable en cas d'insuffisance rénale, les résultats doivent être rapportés au terme chez la femme enceinte et rapportés à la surface corporelle chez les enfants).
- Cortisol plasmatique et salivaire à minuit : leur puissance diagnostic est équivalente au CLU voire supérieure mais il existe plusieurs précautions à prendre lors du prélèvement sanguin (pose du cathéter de prélèvement avant le dosage pour éviter les stress, patient jeunant plusieurs heures et au repos...).
- 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 confirmation diagnostic: 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®.

Si le cortisol reste supérieur à 1,8 µg/dl (50 nmol/l), le diagnostic d'hypercorticisme non freinable est confirmé.

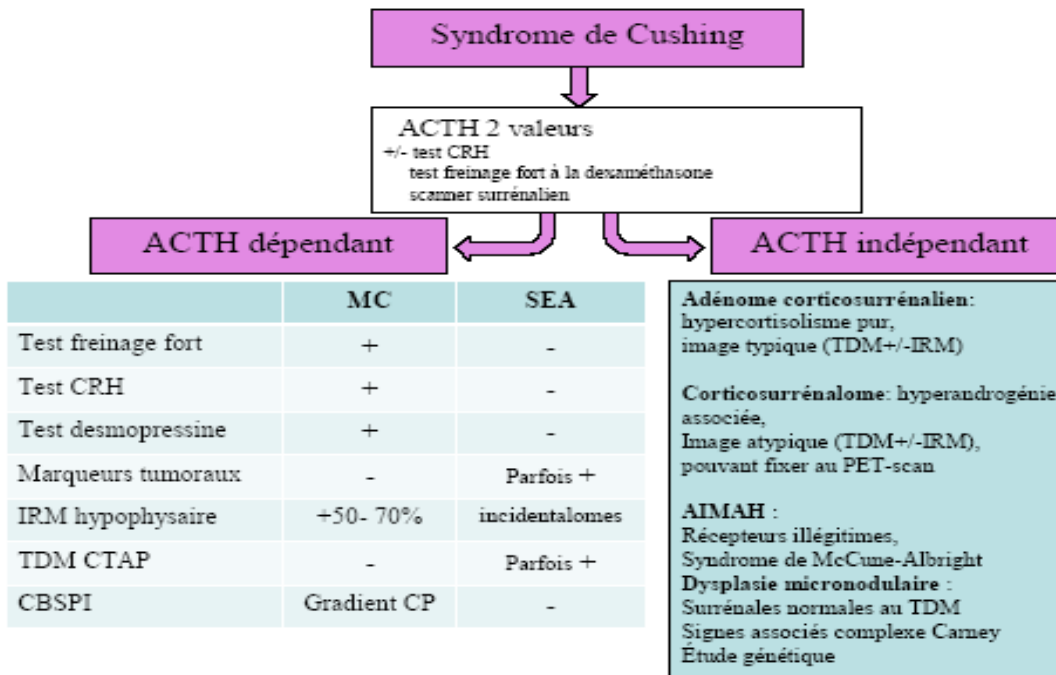
IV – 2 Diagnostic étiologique:

- ACTH plasmatique :
 - *ACTH indétectable < 5 pg/ml dans l'hypercorticisme ACTH indépendant d'origine surrénalienne.
 - *ACTH normale « inappropriée » voire élevée dans l'hypercorticisme ACTH dépendant : soit d'origine hypophysaire ou paranéoplasique.

- 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 tests aussi peuvent aider à départager entre une maladie de Cushing et une sécrétion ectopique d'ACTH : test au CRH, test à la Desmopressine.
- **Imagerie**: surrénalienne ou hypophysaire ou autre (en fonction de la localisation suspectée): TDM, IRM.

Le cathétérisme des sinus pétreux ou du sinus caverneux ou des veines jugulocarotidiennes, geste invasif, est utilisé dans les cas douteux pour confirmer une origine hypophysaire de la sécrétion d'ACTH.

Diagnostic étiologique du syndrome de Cushing.



Abréviations : MC : maladie de Cushing, SEA : sécrétion ectopique d'ACTH, AIMAH : ACTH-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia, CRH : Corticolibérine, CSPI : cathétérisme des sinus pétreux inférieurs, gradient CP : gradient centropériphérique d'ACTH.

V- Formes cliniques :

V – 1 Syndrome de Cushing chez l'enfant : La maladie de Cushing est très rare chez l'enfant et représente 85 % des syndromes de Cushing. Les tumeurs surrenaliennes unilatérales sont, par définition, malignes chez l'enfant avec une sécrétion pure de cortisol très rare (3-5 %). Les sécrétions ectopiques d'ACTH et les hyperplasies macronodulaires bilatérales (en dehors du syndrome de McCune Albright) sont exceptionnelles chez l'enfant.

Le signe clinique le plus spécifique est le ralentissement de la vitesse de croissance associé à une prise de poids. Environ la moitié des enfants présente aussi des signes de virilisation et des androgènes élevés, accompagnés d'un retard pubertaire ou d'une aménorrhée. Dans les tumeurs surrenaliennes, c'est la virilisation aiguë du patient qui fait évoquer le diagnostic (70-85 % des cas), plus que le syndrome de Cushing (5-36 %). Une déminéralisation osseuse est notée lors du diagnostic chez 75 % des patients.

V – 2 Syndrome de Cushing chez la femme enceinte : Les tumeurs de la surrenale représentent la cause la plus fréquente (> 55% des cas), devant les maladies de Cushing.

Le diagnostic du syndrome de Cushing est parfois difficile. Certains signes sont attribués à la grossesse (prise de poids, vergetures) ou à une toxémie gravidique (hypertension). Il faut rechercher des signes plus spécifiques mais inconstants (hyperandrogénie et/ou signes d'hypercatabolisme).

Le diagnostic étiologique repose principalement sur : le dosage d'ACTH plasmatique, l'échographie surrenalienne, et surtout l'IRM surrenalienne et/ou hypophysaire **sans injection de Gadolinium**.

Les complications maternelles d'un syndrome de Cushing non contrôlé sont fréquentes : hypertension artérielle, diabète, prééclampsie ou l'éclampsie, rarement des complications cardiovasculaires et psychiatriques (5 à 7% des cas).

Les complications fœtales sont fréquentes : prématurité, retard de croissance intra-utérin, mortalité périnatale. Les risques de malformations ne semblent pas augmentés. Insuffisance surrenale et virilisation fœtales sont rares, insuffisance surrenalienne néonatale est exceptionnelle.

VI - Diagnostic différentiel : il se pose avec :

-Un syndrome de Cushing iatrogène : à l'interrogatoire on trouve la prise de médicaments et préparations pouvant contenir des corticoïdes (quelle que soit la voie d'administration), éventuellement associés à la prise d'un inhibiteur enzymatique du cytochrome P450 comme l'itraconazole, le ritonavir qui peuvent majorer la biodisponibilité des corticoïdes ; de progestatifs à fortes doses (acétate de mégestrol ou de médroxyprogestérone) ; de tétracosactide.

-Un pseudo-syndrome de Cushing, terme qui regroupe les situations cliniques dans lesquelles les patients présentent d'une part des symptômes cliniques compatibles avec un syndrome de Cushing et

d'autre part des anomalies biologiques d'hypercortisolisme (un CLU légèrement élevé, un test de freinage minute voire parfois faible négatif), en dehors de tout syndrome de Cushing «organique ». Les causes de pseudosyndrome de Cushing incluent essentiellement **l'alcoolisme, des maladies psychiatriques, le stress**. Souvent, ce sont les arguments évolutifs qui permettent de trancher : disparition de ces anomalies après sevrage alcoolique ou traitement spécifique de l'affection psychiatrique.

VII- Prise en charge thérapeutique

VII- 1- Objectifs : Les objectifs du traitement sont :

- L'exérèse de la lésion tumorale responsable.
- La correction de l'hypercortisolisme.
- Le rétablissement d'une fonction corticotrope normale, un traitement efficace impose souvent, voire systématiquement avec certaines traitement, le recoure à une substitution glucocorticoïde
- La prise en charge des complications du syndrome de Cushing : diabète, hypertension...

VII – 2- Moyens : Le traitement est principalement chirurgical plus ou moins associé aux autres mesures thérapeutiques (traitement médical, radiothérapie et chimiothérapie) selon les cas, sauf pour le syndrome de Cushing par expression illégitime des récepteurs membranaires où des traitements spécifiques peuvent être d'abord tentés.

Traitement médical :

Substances à action périphérique :

La mifépristone (Mifégyne®) ou RU 486 (hors AMM= autorisation de mise sur le marché) est un antiprogestérone 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. Des études sont en cours permettront de définir sa place exacte dans la prise en charge du syndrome de cushing.

Substances à action surrénaliennne :

op'DDD (Mitotane) : L'op'DDD est un dérivé de l'insecticide DTT. Seul le Lysodren® sous forme de comprimé à 500 mg est actuellement disponible. 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 vis-à-vis des cellules corticosurréaliennes. De plus, l'op'DDD possède un puissant effet inducteur enzymatique au niveau du foie qui aboutit à l'accélération du métabolisme hépatique des stéroïdes particulièrement du cortisol.

L'accélération du métabolisme hépatique des corticoïdes exogènes exige, en cas d'insuffisance surrénale, l'utilisation de doses substitutives d'hydrocortisone plus importantes que celles classiquement utilisées dans d'autres causes d'insuffisance surrénale.

Les effets secondaires sont nombreux, en général dose-dépendants, et limitent l'utilisation de ce produit.

Kétoconazole : C'est un antifongique imidazolé qui inhibe rapidement la stéroïdogénèse surrénalienne au niveau des cytochromes P450₁₇, P450_{c17} (porteur de l'activité 17 α -hydroxylase) et du CYP11B1. Il est utilisé à la dose de 400 à 1 200 mg/j. Il possède aussi une action antiandrogénique, intéressante chez la femme et l'enfant, et il ne compromet pas la stéroïdogénèse ovarienne.

L'association du Kétoconazole à plusieurs médicaments est contre indiquée (simvastatine, atorvastatine) à cause de son activité inhibitrice sur plusieurs cytochromes.

L'effet indésirable le plus redoutable est l'hépatite fulminante justifiant la surveillance régulière du bilan hépatique.

L'indication comme anticorticosurrénalien du kétoconazole est hors AMM.

Métyrapone : Il inhibe la 11 β -hydroxylase rapidement et permet, à la dose de 750 à 6 000 mg/j, de contrôler efficacement à court terme l'hypercortisolisme des syndromes de Cushing d'origine hypophysaire, ectopique ou surrénalienne. Sa prescription est souvent associée à d'autres traitements anticorticosurrénaux ou associée à la radiothérapie.

L'AMM du métyrapone concerne uniquement le traitement des hypercortisolismes ACTH-indépendants.

Étomidate : L'étomidate est un anesthésique utilisable uniquement par voie intraveineuse. Il inhibe le cytochrome CYP11B1 et à plus forte dose le cytochrome P450₁₇. Il diminue rapidement la cortisolémie et l'aldostéronémie à des doses sédatives mais non hypnotiques. L'effet persiste de quelques heures à quelques jours après l'arrêt du traitement.

Traitements spécifiques des récepteurs illégitimes

La mise en évidence de l'expression illégitime de récepteurs par des explorations hormonales complexes réalisées en milieu spécialisé permet de proposer des thérapeutiques spécifiques, en freinant la sécrétion du ligand endogène d'un récepteur illégitime ou en antagonisant le récepteur illégitime.

Les analogues de la somatostatine peuvent être essayés afin d'inhiber la sécrétion de gastric inhibitory polypeptide (GIP) lors des repas dans les traitements des syndromes de Cushing liés à l'alimentation. **Les agonistes de la GnRH** sont proposés pour les syndromes de Cushing-LH dépendant et **le propranolol** pour les syndromes de Cushing dépendant des catécholamines.

En général, ces traitements ont un effet partiel ou transitoire sur le syndrome de Cushing sans régression significative de l'hyperplasie surrénalienne.

VII – 3 Indication

Maladie de Cushing : La chirurgie hypophysaire par voie trans-sphénoïdale est le traitement de première intention en cas de microadénome hypophysaire accessible et non invasif. Un traitement substitutif par hydrocortisone est nécessaire en cas de succès. En cas d'échec, sont discutés au cas par cas, une reprise de la chirurgie hypophysaire, un traitement médical, une surrénalectomie bilatérale ou une radiothérapie hypophysaire.

Un macroadénome hypophysaire invasif peut nécessiter une chirurgie hypophysaire de décompression, suivie d'une radiothérapie.

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

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.

Adénome corticosurrénalien : Surrénalectomie unilatérale, éventuellement après une préparation médicale par anticortisolique. Une substitution par hydrocortisone est nécessaire en per- et postopératoire (transitoirement pendant quelques mois ou années, ou bien à vie).

Cancer corticosurrénalien : La chirurgie d'une forme localisée est le seul traitement curatif. Les autres alternatives thérapeutiques sont : le traitement médical, chimiothérapies, la radiothérapie externe, la chimioembolisation hépatique, et la radiofréquence de localisations hépatiques ou pulmonaires.

Dysplasie micronodulaire pigmentée : surrénalectomie bilatérale.

Hyperplasie macronodulaire bilatérale : La chirurgie est indiquée en cas d'échecs des traitements spécifiques et consiste en une surrénalectomie bilatérale. En cas de maladie asymétrique, une surrénalectomie unilatérale peut être proposée.