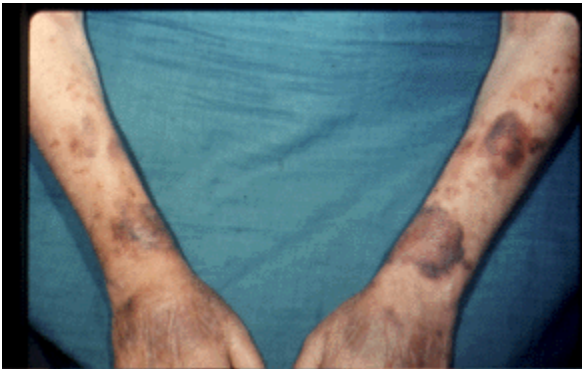


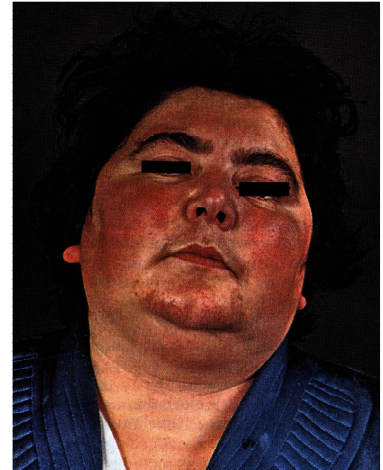
## HYPERCORTICISME (SYNDROME DE CUSHING)

Le syndrome de Cushing est l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques engendrées par 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.

### A – LE TABLEAU CLINIQUE FAIT ÉVOQUER LE DIAGNOSTIC



**Buffalo hump and hirsutism in Cushing's syndrome** 25 year-old woman with Cushing's disease who has facial hirsutism and acne, increased supraclavicular fat pads, and a dorsocervical fat pad ("buffalo hump"). Courtesy of David N Orth, MD.



**Centripetal obesity in Cushing's syndrome** 30 year-old woman with Cushing's disease showing centripetal obesity, relatively thin limbs, dorsal kyphosis, and thick neck. (Reproduced with permission from Williams Textbook of Endocrinology, 8th ed, Foster, DW, Wilson, JD (Eds), WB Saunders, Philadelphia, 1996.)



**Striae in Cushing's disease** Axillary and lower abdominal striae in a 21 year-old man with Cushing's disease. Abdominal obesity is also present. Courtesy of David N Orth, MD.

1- Ces anomalies sont **acquises** (comparaison avec des photographies antérieures).

2- **Les signes spécifiques** sont les **signes secondaires à l'effet catabolique des glucocorticoïdes**:

L'**amyotrophie** prédomine au niveau des ceintures et de l'abdomen et peut être responsable d'une fatigabilité à la marche. Elle est parfois discrète (manoeuvredu tabouret).

L'**atrophie cutanée et sous-cutanée** est responsable d'une lenteur à la cicatrisation.

La peau (mains) est amincie.

Des **ecchymoses** surviennent au moindre choc (signes très spécifique).

Les **vergetures cutanées**, sont **larges** (de plus d'un centimètre), **pourpres**, orientées horizontalement sur les **flancs et à la racine des membres** ou à disposition radiaire dans la région mammaire et périombilicale.

La **peau du visage est érythrosique**, congestive avec varicosités et télangiectasies.

3- **Les signes non spécifiques** :

La **prise pondérale** est *modérée*, généralement d'une dizaine de kg et présente une *topographie particulière, faciotronculaire* (modification de la répartition des graisses) respectant les extrémités.

Le **visage** devient **arrondi, bouffi** avec une **hypertrophie des boules de Bichat**.

On note un comblement des creux susclaviculaires et un aspect en "bosse de bison" au niveau de la nuque et une augmentation du rapport taille/hanche.

Enfin, cette obésité contraste avec une *amyotrophie des membres* .

4- **Autres anomalies morphologiques**, moins spécifiques :

- Les *symptômes d'hyperandrogénie* : se limitent généralement à un hirsutisme modéré (duvet de la lèvre supérieure, poils fins parsemés au niveau du menton, ébauche de favoris) et à une **séborrhée** du visage et du cuir chevelu avec des **lésions acnéiques**.

- Des *œdèmes des membres inférieurs* sont parfois notés.

## **B- D'AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES PEUVENT ÊTRE ASSOCIÉES AUX ANOMALIES MORPHOLOGIQUES :**

1- **Ostéoporose**, le plus souvent asymptomatique (ostéodensitométrie) mais parfois responsable de fractures pathologiques, volontiers costales ou vertébrales.

2- **Troubles gonadiques** : spanioménorrhée voire aménorrhée secondaire, sans bouffées de chaleur chez la femme; baisse de la libido, impuissance chez l'homme

3- **Hypertension artérielle**, généralement modérée

4- **Troubles psychiatriques**: ils sont de nature variable à type d'irritabilité, anxiété, insomnie nocturne, tendance dépressive. Exceptionnellement, le tableau psychiatrique est aigu à type de psychose hallucinatoire et tendance suicidaire.

## **C- ANOMALIES BIOLOGIQUES NON SPÉCIFIQUES**

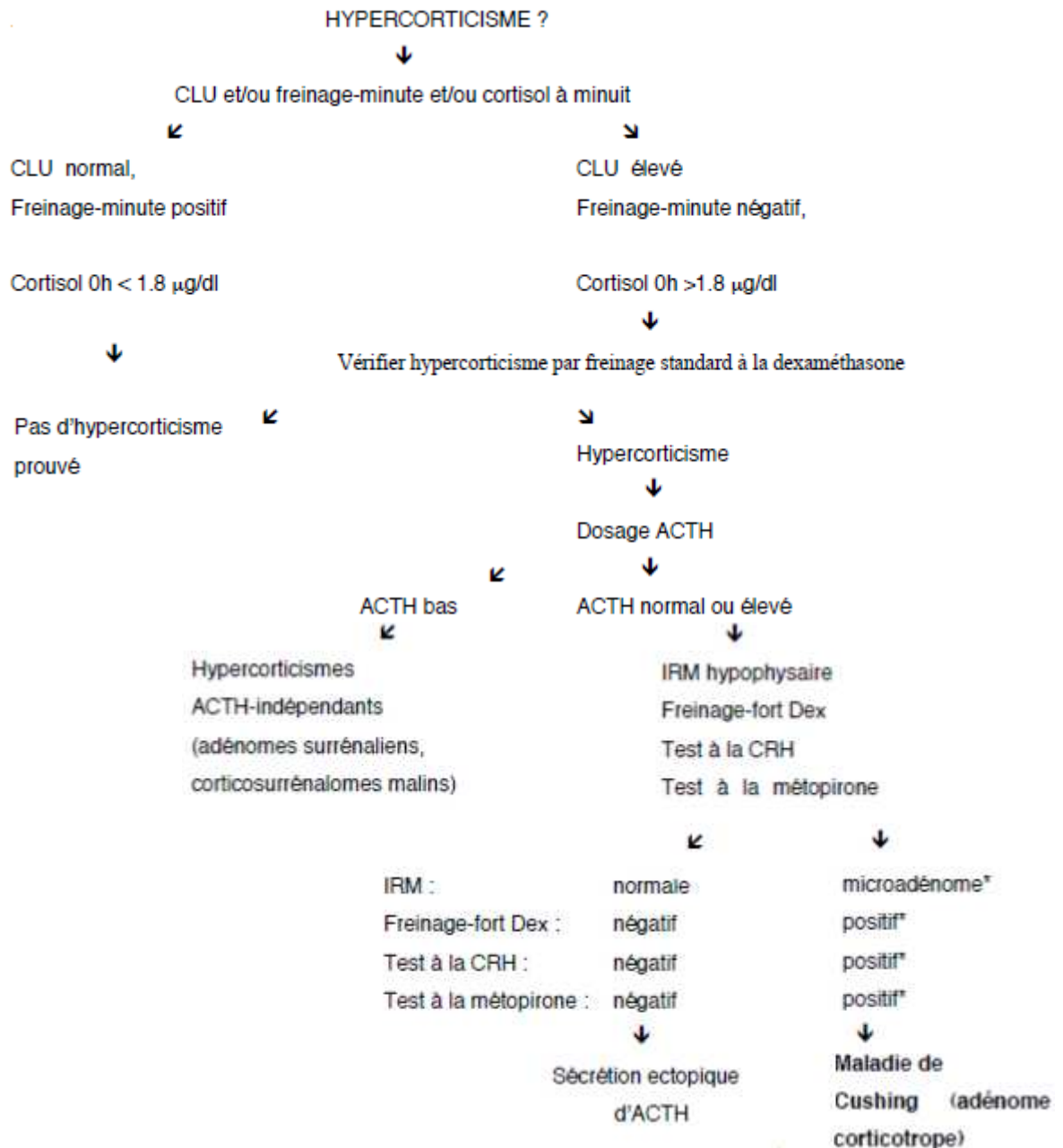
L'**intolérance aux hydrates de carbone** est fréquente, le diabète sucré est plus rare.

La NFS peut objectiver une **hyperleucocytose** à polynucléaires neutrophiles avec relative **lymphopénie**.

Une **alcalose hypokaliémique** est parfois rencontrée.

Une **hypercalciurie** modérée parfois responsable de lithiases est parfois notée.

## D- LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE : AFFIRMER L'HYPERCORTICISME



\*En cas de doute (IRM normale + tests discordants) : cathétérisme des sinus pétreux

### a - Mise en évidence de la sécrétion excessive de cortisol :

- 1- Le dosage plasmatique du **cortisol matinal** à 08h00 est *peu utile* si il est normale car il n'élimine pas le diagnostic (chevauchement des valeurs normales et de celles rencontrées dans le syndrome de Cushing).
- 2- La mesure du **cortisol libre urinaire (CLU)** est l'examen de choix car elle permet d'apprécier indirectement la quantité de cortisol produit sur l'ensemble du nyctémère (doit être faite sur plusieurs jours consécutifs car la sécrétion peut être fluctuante d'un jour à l'autre).

### b- Rupture du rythme circadien de sécrétion du cortisol:

Le dosage du **cortisol à minuit**, moment où la concentration est physiologiquement minimale est *plus discriminatif* que le dosage de cortisol le matin mais ne peut être réalisé que dans le cadre d'une hospitalisation.

Une **cortisolémie à minuit** inférieure à 1,8 µg/dl (50 nmol/l) élimine un hypercorticisme ; à l'inverse, une cortisolémie à minuit supérieure à 7,2 µg/dl (200 nmol/l) l'affirme.

### **c - Perte du rétrocontrôle des glucocorticoïdes exogènes sur la sécrétion d'ACTH hypophysaire (tests de freinages négatifs):**

Plusieurs modalités de "**freinage**" **surrénalien** peuvent être proposées. Elles utilisent un glucocorticoïde de synthèse très puissant, la dexaméthasone (Dex) qui n'est pas reconnue lorsque l'on dose le cortisol dans le sang ou dans les urines.

**1- Le test de freinage "minute"** est le plus simple et peut être fait en ambulatoire.

- La *cortisolémie est mesurée le matin à 8 heures après la prise orale de 1 mg de Dexaméthasone la veille à minuit*

- Ce test permet de dépister la très grande majorité des syndromes de Cushing (grande sensibilité) mais sa spécificité est moins satisfaisante, des faux-positifs (c'est-à-dire un freinage négatif) survenant chez 10 à 20 % des sujets indemnes de syndrome de Cushing.

- Le *seuil de cortisol* au-delà duquel le freinage est considéré comme négatif est variable selon les équipes : **5 µg/dl (140 nmol/l)** classiquement, **3,6 µg/dl (100 nmol/L)** pour beaucoup, **1,8 µg/dl (50 nmol/L)** pour certains actuellement (valeur qu'on gardera en tête pour nos explorations).

Plus le seuil choisi est bas, plus la sensibilité du test (c'est-à-dire le nombre de personnes ayant vraiment la maladie dépistés par le test) augmente mais plus la spécificité (c'est-à-dire le nombre de personnes saines considérées comme malades par le test) diminue.

Dans la logique du dépistage, un seuil bas (1,8 µg/dl, 50 nmol/L) se justifie.

**2- Le test de freinage "faible"** (souvent appelé freinage "standard" ou test de « LIDDLE »)

On recueille les urines pour la mesure du cortisol urinaire pendant 48h et le recueil se poursuit pendant les 48 h suivantes cependant que 0,5 mg de Dexaméthasone sont administrés toutes les 6 h (soit 2 mg/j pendant 2 jours). Un CLU < 10 µg/j le dernier jour du test élimine le syndrome de Cushing.

Dans notre pratique, en l'absence de cortisol libre urinaire, on aura à utiliser le cortisol plasmatique aux mêmes valeurs que le test de freinage minute.

### **d- Stratégie d'exploration paraclinique :**

- *Le test de freinage-minute à la Dexaméthasone est le plus simple des tests de dépistage du syndrome de Cushing et sera proposé de première intention.*

Il est particulièrement utile pour éliminer un syndrome de Cushing devant des signes non spécifiques.

- *Chez des patients observants, on peut envisager de réaliser en première intention le dosage du CLU.*

Dans les autres cas, on réservera cette investigation aux patients non répondeurs lors du test de freinage-minute.

- Le test de freinage « faible » est utilisé pour confirmer le diagnostic d'hypercorticisme.

## **E- DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE : AFFIRMER L'ORIGINE HYPOPHYSIAIRE DE L'HYPERCORTICISME ( )**

### **a - L'hypercorticisme est-il ou non ACTH-dépendant ?**

L'hypercorticisme étant établi (freinage négatif, absence de rythme nyctéméral du cortisol plasmatique et/ou CLU élevé), la **première étape** de l'enquête étiologique consiste à **établir si l'hypercorticisme dépend ou non de l'ACTH.**

Cette étape repose sur le **dosage de l'ACTH plasmatique.**

Une ACTH effondrée est en effet évocatrice d'un syndrome de Cushing d'origine surrénalienne (adénome ou corticosurréalome malin). Elle impose alors la réalisation d'un scanner abdominal.

Des concentrations d'ACTH dans les valeurs normales (non effondrées en présence d'un hypercorticisme) ou élevées sont en faveur d'un hypercorticisme ACTH-dépendant.

## **b- Si le syndrome de Cushing est ACTH-dépendant, comment affirmer qu'il est en rapport avec un adénome hypophysaire corticotrope (et éliminer une sécrétion ectopique d'ACTH) ?**

Cette étape peut être particulièrement difficile car les adénomes corticotropes responsables de la maladie de Cushing sont généralement de petite taille (microadénomes).

Leur mise en évidence à l'IRM peut donc ne pas être possible.

D'autre part, les tumeurs neuroendocrines (TNE) non hypophysaires responsables d'une sécrétion ectopique d'ACTH sont parfois, elles-aussi, de très petite taille et difficiles à mettre en évidence avec les moyens radiologiques conventionnels (carcinoïdes « occultes »).

Dans la mesure où les concentrations d'ACTH sont souvent dans les mêmes zones au cours des 2 pathologies, il faut souvent avoir recours à des tests plus sophistiqués.

En faveur de l'adénome hypophysaire corticotrope, à l'origine de l'hypersécrétion d'ACTH (maladie de Cushing) :

- Présence d'un microadénome à l'IRM (dans la moitié des cas) beaucoup plus rarement d'un macroadénome,

- Test de **freinage fort** par la dexaméthasone (2mg toutes les 6h, soit 8mg/jour, pendant 2 jours) **partiellement positif** : le cortisol plasmatique et le CLU diminuent

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

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

- 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) comparativement à celle d'une veine périphérique (du fait de la dilution ultérieure de l'ACTH dans le circuit vasculaire).

A l'inverse, il n'existe pas de gradient d'ACTH pétro-périphérique en cas de tumeur sécrétante non hypophysaire (sécrétion ectopique d'ACTH).

## **F- À PART LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES SYNDROMES DE CUSHING: ÉLIMINER LES "PSEUDO-CUSHING" PAR HYPERCORTICISME FONCTIONNEL**

a-Ce sont : le **stress intense**, les **dépressions sévères** et psychoses, l'**alcoolisme** qui activent l'axe corticotrope et s'accompagnent d'une résistance relative et réversible aux glucocorticoïdes.

b- Ils sont marqués par une **élévation modérée du CLU et un test de freinage minute (voire un test de freinage standard) négatif**. Ceci peut être à l'origine de problèmes diagnostiques, en particulier chez les dépressifs et les éthyliques, lorsque la symptomatologie clinique est compatible avec le syndrome de Cushing (pseudo-syndrome de Cushing).

**Un faisceau d'arguments cliniques** (analyse critique des symptômes) **et paracliniques** tels que le test d'hypoglycémie insulinique permettent de s'orienter (une réponse de l'axe corticotrope est présente dans les pseudo-syndromes contrairement au syndrome de Cushing). Surtout, l'épreuve du temps et la réévaluation clinique et biologique des patients à distance, éventuellement après mise en route d'un traitement psychotrope adapté ou après sevrage alcoolique, permet souvent de trancher.

## **TRAITEMENT**

### **A. Méthodes**

1) à visée hypophysaire  
hypophysectomie  
cobalthérapie

2) à visée surrénalienne

surrénalectomie uni ou bilatérale

traitement médical: OP'DDD (Mitotane 500mg) préparation hospitalière : a été retiré le 1er octobre 2004 au profit du Lysodren® (Mitotane 500mg) cp à 500mg ; dose d'attaque entre 4 à 6 g pour atteindre des concentrations plasmatiques de mitotane comprises entre 14 et 20 mg/l

Le traitement par mitotane constitue une surrénalectomie chimique(irréversible)

KETOCONAZOLE (Nisorale®) et Aminoglutétimide (Orimétène®) (blocage réversible)

Dans le cas de ces traitements médicaux, on bloque la synthèse de cortisol. On adjoint donc de l'hydrocortisone, pour éviter une insuffisance surrénale.

### **B. Indications**

1) hypercortisolisme paranéoplasique :il faut traiter la tumeur primitive

2) adénome surrénalien : surrénalectomie unilatérale, surveiller les malades, car inertie corticotrope transitoire

3) corticosurréalome : surrénalectomie unilatérale et traitement médical (Lysodren).

La récurrence est plus fréquente si le rein est laissé en place, intérêt du traitement préopératoire par le lysodren

le pronostic est plus grave après 40ans

4) tumeur hypophysaire

Hypophysectomie et cobalthérapie éventuellement, rarement actuellement, une surrénalectomie bilatérale

### **C. Evolution**

Va naturellement dépendre de l'étiologie

La guérison de l'hypercorticisme entraîne des modifications spectaculaires, notamment sur le plan général, de l'amyotrophie, de la tension artérielle, des signes cutanés (desquamation précoce de bonne valeur)

Se pose le problème de l'insuffisance corticotrope secondaire

- en cas d'adénome surrénalien, l'inertie corticotrope est transitoire mais requiert pour certain un traitement substitutif transitoire et parfois à vie.

- en cas de maladie de Cushing, une opothérapie substitutive est nécessaire à vie