

Faculté de Médecine
Université Ferhat Abbes, Sétif 1

Module d'Endocrinologie-Diabétologie
Cours à l'intention des étudiants de 4^{ème} Année de Médecine

LE SYNDROME DE CUSHING

Dr. A. BOUKRI

Année 2021-2022

Objectifs pédagogiques :

- Savoir évoquer cliniquement un syndrome de cushing.
- Savoir confirmer le diagnostic d'un syndrome de cushing.
- Connaitre les diagnostics différentiels et les complications.
- Connaitre les moyens thérapeutiques et les principes de prise en charge.

Plan :

- I. INTRODUCTION-DEFINITION
- II. PHYSIOPATHOLOGIE
- III. DIAGNOSTIC POSITIF
- IV. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL
- V. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE
- VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE
- VII. CONCLUSION

I. INTRODUCTION :

-Le syndrome de Cushing (SC) endogène regroupe l'ensemble des symptômes secondaires à une sécrétion chronique de glucocorticoïdes dont les causes sont multiples.

-Il s'agit d'une maladie rare qui touche de façon prédominante les femmes.

-Le diagnostic du syndrome de Cushing s'articule en plusieurs étapes successives : dépistage, confirmation puis diagnostic étiologique afin de permettre un traitement adapté à l'étiologie causale.

-Le syndrome de Cushing est associé à une surmortalité essentiellement d'origine cardiovasculaire, une morbidité sévère et une altération de la qualité de vie.

-La fréquence des séquelles morbides au long terme après guérison, souligne l'importance d'un diagnostic précoce et la nécessité d'un suivi prolongé des patients.

II. PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE :

-Le cortisol dite hormone vitale ou hormone de stress est sécrétée par la couche fasciculée de la corticale surrénalienne.

-Sa sécrétion suit un rythme nyctéméral avec un pic entre 7-9h. La sécrétion de cortisol est sous l'influence de l'ACTH (résultant du clivage de POMC sécrété par l'antéhypophyse) qui assure en plus de la stimulation de la sécrétion des hormones corticosurrénales, le maintien de la trophicité des surrénales.

-La sécrétion d'ACTH est elle-même régulée par le cortex cérébral et l'hypothalamus où s'intègrent les trois mécanismes principaux du contrôle neuroendocrine : le rythme circadien, la réponse au stress, le rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol sur les sécrétions de CRH et d'AVP hypothalamiques et consécutivement sur l'ACTH hypophysaire. L'augmentation ou la diminution des niveaux de cortisol plasmatique entraîne respectivement une diminution ou une augmentation de la CRH hypothalamique et l'ACTH hypophysaire par un rétrocontrôle négatif.

-Au cours du SC : il y a un excès de cortisol, une rupture du rythme circadien et une perte du rétrocontrôle des glucocorticoïdes exogènes sur la sécrétion d'ACTH hypophysaire.

III. DIAGNOSTIC POSITIF :

III. A. CLINIQUE :

*Les signes cliniques sont acquis et directement liés à l'action du cortisol. (Intérêt de photographies antérieures).

III. A. 1. Signes spécifiques : leur présence renforce considérablement la probabilité de syndrome de Cushing.

III. A. 1. a. Signes d'hyper catabolisme protidique+++ :

- Atrophie musculaire : prédominant aux racines, ceintures, sangle abdominale et aux cuisses. Elle provoque une faiblesse musculaire parfois très invalidante (signes de tabouret positif)
- Atrophie cutanée : peau mince, fragile, excoriée, aspect en « feuille de papier à cigarette»
- Fragilité vasculaire : taches purpuriques ou ecchymoses spontanées ou survenant pour des traumatismes minimes avec une lenteur à la cicatrisation

- Vergetures+++ : typiquement larges, pourpres, verticales, siégeant sur l'abdomen, la racine des cuisses et des bras, les seins, elles sont dues à la rupture des fibres élastique.
- Fragilité osseuse : Fractures-tassements du rachis, ostéopénie ou ostéoporose

III. A. 1. b. Redistribution facio-tronculaire de la graisse: ++

Les glucocorticoïdes altèrent l'accumulation et la répartition des graisses, préférentiellement vers le secteur viscéral avec :

- Obésité androïde : prise de poids avec abdomen protubérant et tour de taille augmenté, en contraste avec des membres inférieurs grêles et amyotrophie des ceintures.
- Visage : « faciès lunaire érythrosique » avec hypertrophie des boules de Bichat.
- Aspect de « bosse de bison » au niveau du cou avec comblement des creux sus claviculaires et axillaires.

III. A. 2. Autres signes moins spécifiques :

- HTA résistante au traitement.
- Insuffisance gonadotrope (aménorrhée, impuissance sexuelle...).
- Troubles psychiatriques : dépression, irritabilité, agressivité (résistants aux traitements).
- Hirsutisme, signes de virilisation (Corticosuerrénalome++++)
- Troubles de l'immunité (immunodépression) avec tendance aux infections.
- Mélanodermie si les taux d'ACTH sont très augmentés (sécrétion ectopique+++)
- Des œdèmes des membres inférieurs (rarement)

*Compte tenu de la prévalence relativement élevée du syndrome de Cushing pauci symptomatique, il faudra rechercher un syndrome de Cushing devant :

- Un DT2 se déséquilibrant sans cause évidente
- Une HTA du sujet jeune ou résistante
- Un tableau psychiatrique atypique ou résistant aux traitements usuels.
- Une ostéoporose sans cause évidente.
- Chez l'enfant, un ralentissement de la croissance staturale, surtout si prise pondérale paradoxale.
- Devant tout « Incidentalomes surrénalien ».

III. A. 3. Formes cliniques :

a. Formes pauci symptomatiques: diabète sucré avec déséquilibre glycémique sans cause évidente, HTA résistante, tableau psychiatrique atypique....

b. Formes enrichies: sécrétion multiple (cortisol, androgènes, précurseurs....) avec hyperandrogénie, virilisation... (Corticosuerrénalome +++).

c. Syndrome de Cushing comme urgence médicale : se voit surtout dans les sécrétions ectopiques : HTA sévère ou maligne, hypokaliémie profonde, infections sévères.

d. Syndrome de Cushing intermittent ou cyclique : (exemple hypercorticisme rythmé par les repas dû à l'expression des récepteurs aux GIP au niveau des surrénales)

e. Cushing chez l'enfant : ralentissement de la croissance staturale avec prise pondérale paradoxale, virilisation et syndrome tumoral

f. Femme enceinte : diagnostic difficile, certains signes sont attribués à tort à la grossesse (prise de poids, vergetures), complications fœto-maternelles très élevées (d'où l'intérêt d'une contraception efficace en cas de syndrome de Cushing).

III. B. BIOLOGIE :

III. B. 1. Signes biologiques non spécifiques :

- Intolérance aux hydrates de carbone +++, rarement un véritable DT sucré
- La NFS : polyglobulie ; hyperleucocytose à neutrophiles modérée
- Ionogramme sanguin : hypokaliémie (ectopique+++)
- Dyslipidémie athérogène (LDL et triglycérides augmentés, HDL bas)
- Insuffisances gonadotrope et thyroïdienne par freinage hypothalamique
- Bilan hépatique perturbé

III. B. 2. Signes biologiques spécifiques :

III. B. 2. a. Confirmation d'hypercorticisme :

➤ Mise en évidence de la sécrétion excessive de cortisol :

- Cortisol libre urinaire (CLU ou FLU) : 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 > 3-4 fois la normale suffit au diagnostic.
- Cortisol plasmatique matinal à 08h00 : peu informatif

➤ Rupture du rythme circadien de sécrétion du cortisol :

- Cortisolémie à minuit < 1,8 µg/dl (50 nmol/l) élimine un hypercorticisme et à l'inverse > 7,2 µg/dl (200 nmol/l) l'affirme.
- Cortisol salivaire à minuit +++
- Cycle de cortisol rompu (Cortisolémie/04h pdt 24H)

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

- Le test de freinage minute : « overnight »

-Test de débrouillage, s'effectue en ambulatoire.

-On donne 1 mg de Dexaméthasone à minuit et on dose le cortisol plasmatique ou salivaire à 8h.

-Freinage positif si cortisol à 08h < 1,8 µg/dl (50 nmol/L), éliminant un syndrome de Cushing.

-si cortisol à 8h > 50 nmol/l le test est négatif, un syndrome de Cushing est probable et on doit compléter par d'autres explorations.

-Il présente des faux positifs (un test négatif) dans certaines situations (grossesse, contraception oestro-progestative, obésité).

- Le test de freinage faible : freinage "standard" ou test de « LIDDLE »

-Plus sensible et plus spécifique que le test de freinage minute,

-0,5 mg de DXM toutes les 6 h (soit 2 mg/j) pendant 2 jours et dosage du cortisol 06h après la dernière prise et CLU le 2^{ème} jour.

-Test positif si cortisol < 1,8 µg/dl (50 nmol/L) et un CLU < 10 µg/j, éliminant un SC.

➤ Indication des examens biologiques :

- Le choix des examens complémentaires pour confirmer ou éliminer le diagnostic d'un SC est fonction de la présomption clinique, de la disponibilité des dosages et de la capacité à pratiquer certains tests en ambulatoire ou en hospitalier.

- En première intention, en ambulatoire :
 - Cortisolurie des 24 h (CLU)
 - Cortisol salivaire
 - Cortisol plasmatique après un freinage minute
- En seconde intention, en milieu hospitalier :
 - Freinage faible
 - Cortisol à minuit (cycle rompu).
 - CLU des 24h de base et après freinage faible
- Parfois alternance d'hypercortisolisme/eucortisolisme voire d'insuffisance corticotrope (plusieurs semaines ou mois) : cas du Cushing cyclique ou intermittent : intérêt de répéter les dosages.

III. B. 2. b. Diagnostic étiologique : l'examen clé pour savoir l'origine de l'hypercorticisme est le dosage de **ACTH** :

-ACTH >15 pg/ml = origine hypophysaire ou ectopique = ACTH dépendant

-ACTH effondrée <5pg/ml = origine surrénalienne = ACTH indépendant

-ACTH entre 5-15 pg/ml = Refaire les dosages + Test au CRH : si ACTH < 15 pg/ml après test au CRH, donc Cushing ACTH indépendant.

III. C. L'IMAGERIE : dépend de l'étiologie (voir diagnostic étiologique)

VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

1. Syndrome de Cushing iatrogène : Corticoïdes +++, Progestatifs à forte dose

2. Obésité : pas de signes cataboliques

3. Syndrome de résistance généralisée au cortisol : plus rare cause génétique

4. Eliminer un pseudo syndrome de Cushing (hypercorticisme fonctionnel CRH dépendant):

-SC sans signes cataboliques, un hypercortisolisme avec un cycle relativement conservé mais à des taux plus élevés de cortisol

-Les affections les plus fréquentes sont : alcoolisme chronique, stress chronique, les maladies psychiatriques (dépression endogènes sévères) et l'anorexie mentale.

V. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

V. A. Syndrome de Cushing ACTH dépendant : 80 % des cas

Une sécrétion excessive et relativement autonome d'ACTH qui va stimuler les surrénales d'une manière bilatérale donnant un hypercorticisme.

V. A. 1. Maladie de Cushing :

- 80-85% des causes de SC ACTH dépendant, c'est la cause la plus fréquente du SC.

-Elle est due à un adénome hypophysaire.

-Typiquement, c'est une femme jeune avec des manifestations cataboliques modérées qui s'installent progressivement en plusieurs années.

-Cortisol, CLU et ACTH modérément élevés.

-IRM hypothalamus-hypophysaire est systématique devant un SC ACTH dépendant. Dans 90% des cas c'est un micro adénome; mais elle n'est positive que dans 70% des cas (micro adénome difficile à visualiser); ainsi la négativité de l'imagerie n'exclut pas le diagnostic de maladie de

Cushing d'où la nécessité de recourir à d'autres investigations (CSPI= cathétérisme des sinus pétreux inférieur avec dosage de l'ACTH).

V. A. 2. Cushing paranéoplasique :

-10-15% des cas, l'ACTH est d'origine ectopique, produite par une tumeur endocrine non hypophysaire : tumeurs neuroendocrines (TNE) bronchique peu différenciée, bronchique différenciée (carcinoïde), thymique, pancréatique, Cancer médullaire thyroïde, Phéochromocytome, ...

-Tableau plus grave et d'installation rapide avec des signes francs d'hyper catabolisme (perte de poids, vergetures++, altération de l'état général, mélanodermie++...), Parfois autres signes spécifiques à l'étiologie (syndrome tumoral, tumeur évidente...)

- Biologiquement l'ACTH, le cortisol sont très élevés parfois hypokaliémie sévère

- Des examens complémentaires sont nécessaires à la recherche de la tumeur primitive : Body scan, Octréoscan, PET-scan au FDG, Marqueurs tumoraux: (thyreocalcitonine, dérivés méthoxylés, ACE, chromogranine A...).

V. A. 3. Différencier maladie de Cushing - sécrétion ectopique d'ACTH

➤ C'est facile lorsque les arguments clinico-biologiques sont présents et la lésion en cause est évidente (grosse tumeur thoracique ; adénome hypophysaire typique....) mais parfois c'est difficile et nécessite des tests supplémentaires :

➤ Test de freinage fort à la DXM :

-02 mg DXM/06H pendant 48h et mesure du CLU et cortisol de base et de cortisol 06h après la dernière prise et du CLU le 2^{ème} jour.

-Une diminution franche ($\geq 50\%$ par rapport au taux de base) de l'ACTH et $<1.8 \mu\text{g/dl}$ du cortisol est observée dans la maladie de Cushing.

-Absence de freinage dans les sécrétions ectopiques d'ACTH.

➤ Test de stimulation par CRH : $1\mu\text{g/kg}$ ou $100\mu\text{g}$ de CRH/IV :

-Accroissement des [ACTH] et [cortisol] sont observés dans la maladie de Cushing

-Accroissement faible ou nul dans les sécrétions ectopiques d'ACTH.

➤ Test à la desmopressine :

-Positif si maladie de Cushing,

-Négatif si sécrétion ectopique d'ACTH.

V. B. Syndrome de Cushing ACTH indépendant: 20 % des cas

Une sécrétion surrénalienne autonome d'où indication d'une TDM surrénalien en 1^{er} intention

V. B. 1. Tumeur unilatérale : 95 % des cas

V. B. 1. a. Corticoadénome surrénalien : 60 % des cas

V. B. 1. b. Corticosurrénalome : 40%

-Tumeur maligne de la corticosurrénale, elle est rare mais agressive et de mauvais pronostic.

-Responsable d'une sécrétion panachée de cortisol, des androgènes, œstrogènes, minéralocorticoïdes.

-Cliniquement : SC, virilisation chez les femmes, HTA, hypokaliémie, les signes en rapport avec la masse tumorale (pesanteur, lenteur abdominale, douleurs, compression cave, œdèmes des MI, phlébites) + altération de l'état général, asthénie, amaigrissement.

V. B. 1. Tumeur bilatérale 1%

V. B. 1. a. Hyperplasie macro-nodulaire AIMAH : Syndrome de McCune Albright

- Dysplasie fibreuse osseuse multiple + puberté précoce + taches café-au-lait, acromégalie, syndrome de Cushing,...
- Mutation somatique activatrice de la sous-unité alpha de la protéine Gs.

V. B. 1. b. Dysplasie micronodulaire pigmentée PPNAD : Syndrome de Carney

- Acromégalie, une hyperplasie micronodulaire pigmentée bilatérale des surrénales (hypercorticisme ACTH-indépendant) et des myxomes cutanés, cardiaques,...
- Mutation germinale de la sous-unité régulatrice 1-a de la protéine kinase A (PRKAR1A).

IV. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

IV. A. Objectifs thérapeutiques :

- ✓ L'exérèse de la lésion tumorale en cause.
- ✓ La correction de l'hypercortisolisme.
- ✓ Le rétablissement d'une fonction corticotrope normale.
- ✓ La prise en charge des complications du syndrome de Cushing

IV. B. Moyens :

IV. B. I. Chirurgie : en 1^{ère} intention chaque fois que cela est possible, pour la maladie de Cushing (chirurgie hypophysaire), pour l'origine surrénalienne (surrénalectomie), ou ectopique (Tumorectomie). Parfois la résection complète est impossible (chirurgie palliative)

IV. B. II. Radiothérapie : pour l'adénome hypophysaire

- Conventionnelle, stéréotaxique, radio chirurgie (gamma-knife)
- Risque : tumeurs cérébrales Radio-induites, Hypopituitarisme, AVC

IV. B. III. Traitement médical : traitement de l'hypercorticisme

- Dans les cas où l'hypercorticisme est sévère pour réduire la morbi-mortalité.
- Plusieurs armes thérapeutiques :

IV. B. III. A. Bloquer la sécrétion d'ACTH : (hypophysaire)

- Analogues de la somatostatine : bloquent les Rc SST5 (Pasireotide) : ⚡ 75 % de Cortisol
- Agoniste dopaminergique D2 (Cabergoline): ⚡ 25-50% de cortisol

IV. B. III. B. Bloquer la synthèse du cortisol: (surrénalien)

- Kétoconazole, Op'DDD (mitotane), Ethomidate, Mitopirone
- Elles induisent une surrénalectomie chimique d'effet tardif, elles impliquent une surveillance des effets secondaires et une substitution systématique par HC.

IV. B. III. C. Bloquer l'action du cortisol: (périphérique) le mifépristone à forte doses a une action anti-cortisonique.

- Souvent c'est l'association de ces drogues.

IV. B. IV. Surrénalectomie bilatérale : en dernier recours pour les formes graves et récidivantes de Cushing ACTH dépendant ou lésions bilatérales des surrénales.

IV. C. Indications :

IV. C. 1. Maladie de Cushing

- Chirurgie par voie transphénoïdale en première intention : Adénoméctomie sélective, Hémihypophysectomie
- Si échec ou récurrence : radiothérapie ou traitement médical
- Rarement surrénalectomie bilatérale (risque de syndrome de Nelson)

IV. C. 2. Adénome surrénalien

- Surrénalectomie unilatérale ± OP'DDD (mitotane)

IV. C. 3. Corticosurrénalome

- Tumorectomie + OP'DDD en préparation et en relai.

IV. C. 4. Cushing paranéoplasique

- Chirurgie de la tumeur si possible et surtout traitement anti-cortisonique (mitotane++)
- Surrénalectomie bilatérale (risque de syndrome de Nelson)

IIV/ CONCLUSION :

- Le SC, maladie grave et lourde par ses complications et retentissements, elle est toujours sous-estimée.
- Actuellement, le diagnostic est de plus en plus souvent évoqué devant des formes modérées ou infra cliniques.
- La prise en charge et le pronostic dépendent de la cause.
- La chirurgie est en général proposée en première intention.