Dochead dossier

Sous-dochead Les syndromes de Cushing

Les syndromes de Cushing endogènes

Igor Tauveron^{a,*,b}

Professeur des Universités, praticien hospitalier chef de service

Marie Batisse-Lignier^b

Praticien hospitalier

Antoine Martinez^a

Directeur de recherches CNRS, responsable d'équipe physiopathologie moléculaire des tissus surréniaux et endocriniens Mop@et

Pierre Val^a

Directeur de recherches CNRS, responsable d'équipe physiopathologie moléculaire des tissus surréniaux et endocriniens Mop@et

Salwan Maqdasy^{a,b}

Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier

^aUniversité Clermont-Auvergne UMR GRéD, 28 place Henri-Dunant, BP 38, 63001 Clermont-Ferrand, France

^bService d'endocrinologie, Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, 58 rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France

**Auteur correspondant.*

Adresse e-mail : itauveron@chu-clermontferrand.fr (I. Tauveron).

Résumé

Une fois que le syndrome de Cushing est confirmé biologiquement, le dosage de l'adrénocorticotrophine (ACTH) permet d'en préciser l'étiologie. Les formes ACTH-dépendantes sont

dues très majoritairement à la maladie de Cushing, les syndromes paranéoplasiques, peu fréquents, relèvent de nombreuses tumeurs, avant tout bronchiques, et les formes ACTH-indépendant, rares, de tumeurs malignes, les corticosurrénalomes, ou bénignes, les adénomes surrénaliens.

© 2019

Mots clés – adrénocorticotrophine ; corticosurrénalome ; maladie de Cushing ; syndrome de Cushing paranéoplasique

Summary à venir

© 2018

Keywords à venir

Alors que la clinique permet de suspecter un syndrome de Cushing, seuls les examens biologiques sont en mesure de le confirmer. Le dépistage s'appuie sur trois tests biologiques différents [1,2]. Il faut proposer en première intention soit un recueil du cortisol libre urinaire des 24 heures (au moins deux mesures), soit une mesure du cortisol salivaire à minuit (au moins deux mesures), soit enfin un test de freinage, dit "minute", à la dexaméthasone (*encadré 1*).

T1 Le dépistage

TEG1 Le cortisol libre urinaire des 24 heures, longtemps considéré comme le *gold standard*, présente finalement une sensibilité et une spécificité moindres que les autres tests. Il impose un recueil urinaire parfait et demeure faussé par une forte diurèse, la présence d'une infection urinaire ou d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min.). De même, il existe une variabilité intra-individuelle significative, ce qui impose de répéter le dosage. Enfin, la fiabilité du recueil doit être confortée par la mesure simultanée de la créatininurie des 24 heures, qui doit être supérieure à 1,5 g/jour chez les hommes et 1 g/jour chez les femmes.

TEG1 La mesure du cortisol salivaire vise à objectiver la perte du rythme circadien caractéristique dans les hypercorticismes. Aussi le recueil doit-il être effectué idéalement entre 23 et 2 heures du matin. Simple à réaliser, il se pratique à domicile, sans stress. L'échantillon peut être conservé au réfrigérateur pendant une semaine à température ambiante avant d'être envoyé au laboratoire. Ce dosage salivaire évite donc la réalisation du cortisol plasmatique nocturne, mais il n'est pas pris en charge par l'Assurance maladie. Son interprétation est, par ailleurs, difficile chez les sujets présentant des troubles du sommeil, exerçant un travail posté, fumeurs, dépressifs ou en situation aiguë. Ce dosage doit lui aussi être répété compte tenu des fluctuations intra-individuelles.

TEG1 Le freinage minute à la dexaméthasone sur le cortisol s'appuie sur l'absence de rétrocontrôle, donc l'absence d'inhibition de la corticolibérine (CRH) et de l'ACTH. Ce test consiste à administrer 1 mg de dexaméthasone par voie orale à 23 heures, puis à doser le cortisol plasmatique le lendemain, entre 8 et 9 heures du matin. Le résultat est considéré comme anormal (freinage dit

“négatif”) lorsque la cortisolémie reste supérieure à 50 nmol/L. Néanmoins, l’interprétation peut être faussée par les troubles du sommeil induits par la dexaméthasone ou, au contraire, par la prise de médicament pouvant interférer avec l’absorption de la dexaméthasone.

Encadré 1. Confirmation diagnostique

Si le dépistage du syndrome de Cushing s’appuie sur un seul test, la confirmation diagnostique nécessite que deux des tests (cortisol libre urinaire des 24 heures, mesure du cortisol salivaire et freinage minute à la dexaméthasone) soient anormaux.

TEG1 Enfin, certaines équipes restent fidèles aux fondamentaux historiques et demandent confirmation pour affirmer le diagnostic de syndrome de Cushing en réalisant un test dit “de freinage standard” (ou test de Liddle faible) qui consiste en l’administration de 0,5 mg de dexaméthasone toutes les six heures pendant 48 heures pour évaluer la réponse sur le taux de cortisol plasmatique (et/ou de cortisol libre urinaire des 24 heures).

TEG1 Le syndrome de Cushing étant une maladie chronique d’évolution particulièrement lente, parfois fluctuante, il est d’usage, s’il existe une discordance entre les tests, de les renouveler après quelques mois.

TEG1 Une fois le diagnostic de syndrome de Cushing endogène affirmé, l’étape suivante consiste à réaliser le diagnostic étiologique dont la première phase repose sur le dosage plasmatique de l’ACTH, simultanément avec celui de cortisol. Ce dosage permet de différencier les syndromes de Cushing ACTH-dépendants (liés à une sécrétion endogène d’ACTH), qui regroupent essentiellement les maladies de Cushing (adénomes corticotropes) ou les syndromes paranéoplasiques sécrétant de l’ACTH, des syndromes de Cushing ACTH-indépendants, secondaires à des sécrétions cortisoliques primitivement d’origine surrénalienne (*figure 1*).

T1 La maladie de Cushing

TEG1 La maladie de Cushing, qui représente 70 à 80 % des causes de syndrome de Cushing, est liée à la production excessive d’ACTH par l’antéhypophyse, presque exclusivement en raison d’un adénome corticotrope antéhypophysaire, exceptionnellement par hyperproduction hypothalamique de CRF. Cette maladie reste rare, avec une incidence de 2,4 cas par million/an. Il existe une discrète prédominance féminine et le pic de survenue se situe entre 50 et 60 ans. Il s’agit d’une maladie sévère, avec un taux de mortalité élevé du fait de multiples comorbidités [3].

T2 Diagnostic

TEG1 Le diagnostic est souvent retardé, de trois à six ans en moyenne après le début des symptômes [1]. Le tableau clinique rapporté précédemment est retrouvé, mais avec une grande variabilité des manifestations d'un individu à l'autre. Il faut être particulièrement réceptif à une ostéoporose précoce, des manifestations cutanées évocatrices, des infections mycosiques à répétition, une répartition facio-tronculaire des graisses plus évocatrice que dans le syndrome métabolique ou des troubles du cycle. L'ensemble des manifestations est secondaire à l'hyperproduction chronique du cortisol induite par une tumeur, le plus souvent un micro-adénome, hypophysaire. Ainsi, les manifestations tumorales telles que céphalées ou anomalies du champ visuel sont inhabituelles. En effet, les macro-adénomes corticotropes ne représentent que 5 à 10 % des lésions.

TEG1 Les tests biologiques permettent de confirmer le diagnostic de syndrome de Cushing. Le diagnostic étiologique "maladie de Cushing" est affirmé par les tests dynamiques chez un patient présentant un hypercorticisme ACTH-dépendant. Aujourd'hui, la préférence va à la réalisation d'un test de stimulation à la CRH, ou CRH couplée à la vasopressine, lesquels entraînent, chez les patients porteurs d'un adénome corticotrope, une stimulation de la production de l'ACTH et du cortisol (alors qu'il n'existe pas de réponse en cas de production paranéoplasique d'ACTH). D'autres auteurs continuent d'utiliser le test de freinage fort à la dexaméthasone (chez les patients porteurs de maladie de Cushing, il existe un maintien relatif du rétrocontrôle, donc une réduction de la production de cortisol).

TEG1 Les examens morphologiques sont également importants. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) hypothalamo-hypophysaire permet de localiser la plupart des adénomes corticotropes. Toutefois, la majorité des patients sont porteurs d'un micro-adénome de moins de 5 mm de grand axe (tandis qu'à peine 10 % peuvent être qualifiés de macro-adénomes supérieurs à 10 mm). Ainsi, l'interprétation de l'IRM doit être confiée à une équipe entraînée. Il arrive toutefois que l'imagerie ne puisse conclure. Les centres spécialisés peuvent alors proposer la réalisation d'un cathétérisme du sinus pétreux inférieur. Cette technique invasive permet de rechercher un gradient d'ACTH entre le sinus pétreux inférieur, site de drainage de l'hypophyse, et la périphérie. Cet examen peut être réalisé dans des conditions basales ou après stimulation par la CRH. Toutefois, son coût élevé et ses éventuelles complications, rares mais sérieuses, chez des patients particulièrement fragiles amènent à en limiter la réalisation aux cas incertains et par des équipes ultraspecialisées. Enfin, l'IRM TEP à la 11-C méthionine est en cours d'évaluation pour tenter d'identifier des adénomes corticotropes non visualisés par l'imagerie conventionnelle.

T2 Prise en charge

TEG1 La prise en charge des maladies de Cushing repose en premier choix sur la chirurgie ; il s'agit d'une résection transsphénoïdale de l'adénome corticotrope, abordée par voie endonasale ou sublabiale. Une guérison est obtenue dans environ 80 % des cas, à la condition de confier le patient à des neurochirurgiens entraînés à la pathologie hypophysaire. Cette chirurgie expose à un risque d'échec ou, au contraire, d'insuffisance antéhypophysaire postopératoire, ainsi qu'à celui de diabète insipide.

TEG1 Si la guérison chirurgicale n'est pas obtenue, et après discussion multidisciplinaire, plusieurs alternatives peuvent être proposées, au cas par cas :

- la radiothérapie hypophysaire est privilégiée par certaines équipes ; elle expose néanmoins à un risque d'insuffisance antéhypophysaire et son efficacité est inconstante ;
- la surrénalectomie bilatérale peut permettre de couper immédiatement la production de cortisol, mais elle entraîne une insuffisance surrénale iatrogène définitive et un risque de syndrome de Nelson (développement d'un macro-adénome corticotrope hypophysaire plus de dix ans après le geste) ;
- les traitements anticortisoliques (kétokonazole, métopirone, mitotane, étomodate, mifépristone) ou antisécrétoires d'ACTH (pasiréotide, cabergoline) sont proposés au cas par cas.

TEG1 Enfin, la prise en charge doit comprendre le traitement des comorbidités particulièrement lourdes chez ces patients : diabète sucré, hypertension artérielle, infections mycosiques sévères, ostéoporose, etc.

T2 Suivi

Un suivi à vie de ces patients est indispensable pour s'assurer de la guérison (au risque parfois d'une insuffisance corticotrope définitive), mais aussi surveiller une éventuelle réapparition de la maladie. De même, le suivi de la récupération des comorbidités doit être assuré.

T1 Le syndrome de Cushing paranéoplasique

Le syndrome de Cushing paranéoplasique, qui représente environ 10 % de l'ensemble des syndromes de Cushing, est secondaire à la production d'ACTH par une tumeur extra-hypophysaire [4]. Il survient chez des sujets plus âgés que dans la maladie de Cushing et le sexe-ratio est proche de 1.

T2 Diagnostic

TEG1 Le tableau clinique est extrêmement variable :

- chez les patients porteurs de pathologies malignes extrêmement agressives, la clinique d'hypercorticisme est en règle peu marquée, l'évolution de la pathologie maligne prenant le pas sur les manifestations de l'hyperproduction de cortisol (alors souvent restreintes à des infections sévères ou à des signes d'hypokaliémie par exemple) ;
- chez les sujets dont la néoplasie évolue lentement, le tableau d'hypercorticisme pourra se développer de façon plus complète.

L'intensité de l'hypercorticisme joue également un rôle majeur dans l'apparition ou non de manifestations cliniques.

TEG1 Le diagnostic biologique, une fois le syndrome de Cushing ACTH-dépendant affirmé, repose sur les tests dynamiques. Traditionnellement, la kaliémie est plus basse et l'ACTH est plus élevée dans les syndromes paranéoplasiques. De même, la réponse aux différents tests de stimulation est non-physiologique (par opposition à la maladie de Cushing). Les marqueurs tumoraux peuvent être élevés, indépendamment du type de tumeurs retrouvées, notamment calcitonine et gastrine ; plus rarement, il est possible de mettre en évidence des élévations d'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5HIAA), de glucagon, somatostatine, polypeptide pancréatique, peptide vasoactif intestinal (VIP), hormone bêta-HCG et antigène carcino-embryonnaire (ACE).

TEG1 Du côté des examens morphologiques, l'imagerie est l'outil indispensable pour rechercher la tumeur responsable [4]. Traditionnellement, une tomодensitométrie en coupes fines thoraco-abdomino-pelvienne représente le choix de première intention. Dans certains cas, un IRM thoracique et pelvien peut être proposé en complément. En combinant ces deux techniques, moins de 15 % des lésions malignes ne sont pas détectées. La médecine nucléaire peut également apporter son soutien dans ce diagnostic. Les scintigraphies au ¹¹¹In-octréotide, de même que les tomographies à émission de positons au 2-[¹⁸]-fluoro-2-désoxy-D-glucose (TEP-FDG) ou encore des TEP à la fluorodopa (F-DOPA) sont également proposés, avec 50 à 70 % de succès.

TEG1 Tous les types de tumeur peuvent être retrouvés dans la littérature. Les plus fréquentes sont, par ordre décroissant, les carcinomes à petites cellules bronchiques, les carcinoïdes bronchiques, les tumeurs neuroendocrines pancréatiques, les carcinoïdes thymiques, les phéochromocytomes ou les cancers médullaires de la thyroïde. Elles sont responsables de plus de 95 % des syndromes de Cushing paranéoplasiques. Enfin, malgré des explorations répétées, 10 à 30 % des tumeurs ne seraient jamais identifiées.

T2 Prise en charge

TEG1 La prise en charge se fixe pour objectif une résection chirurgicale curative, qui n'est toutefois obtenue que dans environ un tiers des cas. L'analyse anatomopathologique de la pièce doit permettre de réaliser des marquages à la recherche de sécrétions endocrines, notamment d'ACTH. Dans de nombreux cas, en l'absence de chirurgie curative, la production de cortisol doit être contrôlée. L'utilisation d'anticortisoliques doit être envisagée, voire la surrénalectomie bilatérale. Enfin, selon le type histologique de la tumeur responsable, d'autres stratégies peuvent être proposées tels que les analogues de la somatostatine en cas de tumeurs neuroendocrines, des traitements par radiofréquence, des radiothérapies ou bien sûr des chimiothérapies spécifiques [4].

TEG1 Le pronostic des syndromes de Cushing paranéoplasiques est directement lié au stade et au type histologique de la tumeur, ainsi qu'à la sévérité de l'hypercorticisme.

T1 Le corticosurréalome

Le corticosurrénalome est une tumeur corticosurrénalienne maligne rare (0,7 à 2 cas par million d'habitants et par an), survenant en moyenne entre 40 et 50 ans, avec une légère prédominance féminine.

T2 Diagnostic

TEG1 Environ la moitié des corticosurrénalomes présente des manifestations cliniques d'hypercorticisme, lesquelles comprennent plus fréquemment un tableau d'hirsutisme, voire de virilisation chez la femme [5]. Si les sécrétions prédominantes sont celles de cortisol et d'androgènes, un faible pourcentage de tumeurs sécrète des estrogènes ou de l'aldostérone, voire de l'*insulin-like growth factor 2* (IGF-2). Certains patients présentent un tableau tumoral abdominal (troubles digestifs, douleurs lombaires, etc.).

TEG1 Biologiquement, les patients présentent un hypercorticisme non freinable, ACTH-indépendant. Des sécrétions excessives de précurseurs de la synthèse des stéroïdes sont fréquemment retrouvées. L'imagerie, IRM ou tomodensitométrie, est largement évocatrice lorsqu'elle met en évidence une tumeur inhomogène avec des zones de nécrose ou d'hémorragie et des bords irréguliers. Le scanner avec mesure du *wash out* constitue l'un des meilleurs outils, les lésions bénignes étant caractérisées par une densité basse et un *wash out* supérieur à 50 %, les autres lésions étant suspectes de malignité. Le TEP-FDG montre une forte fixation des corticosurrénalomes. Toutefois, aucun examen ne permet de distinguer formellement un corticosurrénalome d'un phéochromocytome ou d'une métastase surrénalienne. Pour autant, la réalisation d'une biopsie surrénalienne n'est, en règle, pas recommandée.

TEG1 Les tumeurs, de pronostic en règle péjoratif, doivent être réparties selon la classification proposée par l'*European Network for the Study of Adrenal Tumors* (ENS@T)¹ qui s'appuie sur la taille, l'infiltration régionale ou la présence de métastases à distance. Sur le plan histologique, le marquage SF1 (*steroidogenic factor 1*) confirme la nature corticosurrénalienne des tumeurs, tandis que le score de Weiss et l'index de prolifération Ki 67 contribuent à préciser le pronostic [5].

T2 Prise en charge

TEG1 La prise en charge est coordonnée par le réseau Comete-cancer (Institut national du cancer [INCa]). Elle repose avant tout sur la résection chirurgicale par une équipe entraînée car de la qualité de la chirurgie dépend le pronostic final. Un traitement adjuvant par mitotane est en règle proposé, ainsi, si besoin, d'autres anticortisoliques. À un stade plus avancé ou en cas de récurrence, des chimiothérapies à base d'étoposide, doxorubicine, cisplatine ou encore streptozotocine peuvent être proposées.

TEG1 La compréhension des mécanismes moléculaires de la tumorigenèse (hyper-expression des gènes de l'IGF-2, de la voie bêta-caténine, de facteurs de croissance tels *fibroblast growth factor 2* [FGF-2], *transforming growth factor* [TGF] alpha ou bêta, *vascular endothelial growth factor* [VEGF] et, plus récemment, le profil génétique des corticosurrénalomes) laisse entrevoir des perspectives de

thérapies ciblées. Le pronostic global reste cependant médiocre, avec une survie à cinq ans d'à peine 30 à 40 %.

T1 Les autres causes

Le syndrome de Cushing peut trouver son origine dans d'autres causes, bien plus rares.

T2 Les adénomes bénins de la surrénale

Les adénomes bénins de la surrénale constituent une cause rare (moins de 10 %) des syndromes de Cushing. Il s'agit de syndromes sécrétant uniquement du cortisol. La surrénalectomie unilatérale amène à la guérison.

T2 L'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales

L'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales est définie par la présence de nodules surrénaux de plus de 1 cm. Si la plupart des formes sont sporadiques, certaines sont associées à des mutations du gène *Armadillo repeat containing 5* (ARMC5) [5]. D'autres hyperplasies bilatérales sont liées à l'expression aberrante, par les cellules surrénales, de récepteurs au peptide insulinothèque dépendant du glucose (IGF), bêta, à la sérotonine et à la vasopressine.

T2 L'hyperplasie micronodulaire bilatérale

Rare, l'hyperplasie micronodulaire bilatérale peut être associée à un syndrome génétique complexe, le syndrome de Carney ou de Beckwith-Wiedemann [5].

Points à retenir

- Seuls les examens biologiques permettent de confirmer un syndrome de Cushing.
- Deux des tests suivants doivent être anormaux : recueil du cortisol libre urinaire des 24 heures, mesure du cortisol libre salivaire à minuit et test de freinage dit "minute" à la dexaméthasone
- La maladie de Cushing est le plus courant des syndromes endogènes. Elle est liée à la production excessive d'adrénocorticotrophine (ACTH). L'exérèse de l'adénome par chirurgie est le traitement de première intention.

- Le syndrome de Cushing paranéoplasique (10 % de tous les syndromes de Cushing) résulte de la production d'ACTH par une tumeur extra-hypophysaire. La chirurgie et les médicaments anticortisoliques sont les traitements de référence.
- Le corticosurrénalome, rare, est une tumeur corticosurrénalienne maligne. Chirurgie, anticortisoliques et chimiothérapie sont les traitements de référence. Le pronostic vital demeure médiocre et dépend le plus souvent de la possibilité de la chirurgie.

Sur 1 colonne après la puce de fin

Note

¹ www.ensat.org

Références

- [1] Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(2):259-73.
- [2] Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(2):117-26.
- [3] Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA et al. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2015;386(9996):913-27.
- [4] Loriaux DL. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1451-9.
- [5] Fassnacht M, Libé R, Kroiss M et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(6):323-35.

Pour en savoir plus

- Filière maladies rares endocriniennes ; centre de référence maladies rares de la surrénale, hôpital Cochin (Pr Jérôme Bertherat) : www.firendo.fr.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Figure

Tau_fig1

Figure 1. Arbre décisionnel étiologique de la maladie de Cushing.

© I. Tauveron/Elsevier Masson SAS

Sur 1 colonne + marge près de son appel

Syndrome de Cushing

```
graph TD; A[Syndrome de Cushing] --> B["Cortisol vespéral à minuit<br/>Cortisol libre urinaire (CLU) des 24 heures<br/>Freinage minute<br/>Freinage standard ?"]; B --> C[Adrénocorticotrophine (ACTH)]; C --> D[Dosage élevé]; C --> E[Dosage abaissé]; D --> F["Maladie de Cushing<br/>(adénome corticotrope)"]; D --> G[Paranéoplasique]; E --> H[Corticosurrénalome]; E --> I[Adénome surrénalien];
```

Cortisol vespéral à minuit
Cortisol libre urinaire (CLU) des 24 heures
Freinage minute
Freinage standard ?

Adrénocorticotrophine (ACTH)

Dosage élevé

Maladie de Cushing
(adénome corticotrope)

Paranéoplasique

Dosage abaissé

Corticosurrénalome

Adénome
surrénalien