

# Diagnostic et Traitement du syndrome de Cushing

*Réunion commune cours DESC chirurgie viscérale-SCVO  
Poitiers 7 et 8 mai 2007*

Vincent Arnault, David Orry

---

# Diagnostic

David Orry

---

# Définition et épidémiologie

- Syndrome de Cushing : exposition excessive et prolongée aux glucocorticoïdes responsable morbi-mortalité importante
  - *Patients présentant un syndrome de Cushing mal contrôlé : mortalité à 5 ans = 50%\**
- Maladie de Cushing : syndrome de Cushing lié à un adénome hypophysaire
- Incidence : 0,7 à 2,4 cas / million / an
- Prévalence sous estimée dans certaines population :
  - 2 à 5% chez diabétiques obèses type II\*\*
- Sex ratio différent selon étiologie

\*Jenkins et al, J Clin Endoc Metab 1995

\*\*Lindholm et al, J Clin Endoc Metab 2001

# Etiologie

- Sd Cushing ACTH dépendant (80%)
  - Origine hypophysaire : maladie cushing (70%)
  - Sd paranéoplasique (sécrétion ectopique) (10%)
    - Tumeurs carcinoïdes bronchiques ou digestives,
    - Cancer bronchique à petites cellules
    - Tumeurs endocrines pancréatique, phéochromocytome
  - Sécrétion ectopique de CRH (rare)
- Sd Cushing ACTH indépendant (20%)
  - Adénome ou ADK corticosurrénalien (15%)
  - Hyperplasie macronodulaire bilatérale et dysplasie micronodulaire pigmentée (5%)
  - Syndrome de Mc Cune Albright

# Étiologie et sex ratio

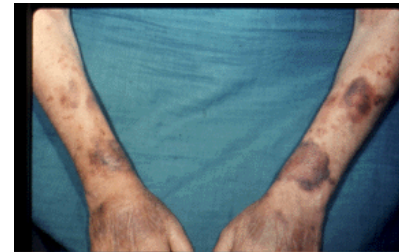
	Proportion	Female:male
<b>Corticotropin-dependent</b>		
Cushing's disease	70%	3.5:1.0
Ectopic corticotropin syndrome	10%	1:1
Unknown source of corticotropin*	5%	5:1
<b>Corticotropin-independent</b>		
Adrenal adenoma	10%	4:1
Adrenal carcinoma	5%	1:1
Macronodular hyperplasia	<2%	1:1
Primary pigmented nodular adrenal disease	<2%	1:1
McCune-Albright syndrome	<2%	1:1

\*Patients might ultimately prove to have Cushing's disease.

**Table 1:** Causes of Cushing's syndrome

# Signes cliniques

- *Modification de la répartition des graisses* : obésité facio tron
- *Hypercatabolisme protidique*
  - ❑ Atrophie musculaire ++ (cuisse)
  - ❑ Atrophie cutanée, vergetures
  - ❑ Fragilité capillaire : ecchymoses, taches purpuriques
  - ❑ Ostéoporose : douleurs, tassements vertébraux, fractures
- *Autres signes liés à l'excès de cortisol* :
  - ❑ HTA,
  - ❑ diabète
  - ❑ Érythrose
  - ❑ Hirsutisme
  - ❑ Aménorrhée
  - ❑ Trouble psychiatrique : syndrome dépressif, irritabilité, psychose...
  - ❑ Immunodépression
- *Selon étiologie* :
  - ❑ Mélanodermie des sd paranéoplasiques
  - ❑ Virilisme des cancers surrenaliens



## *Fréquence des signes cliniques*

Prise de poids	95%
Bouffissure de la face	90%
Face arrondie	90%
Baisse libido	90%
Peau amincie	85%
Cassure courbe croissance	75%
Cycles menstruels irréguliers	80%
HTA	75%
Hirsutisme	75%
Dépression labilité émotionnelle	70%
Fragilité capillaire	65%
Intolérance glucose	60%
Asthénie	60%
Ostéopénie ou fracture	50%
Lithiases urinaires	50%

---

# Signes biologiques

- **Hyperglycémie**
  - Polyglobulie et polynucléose
  - Hyperlipidémie
  - Hypokaliémie (*corticosurrénalement et sd paranéoplasique*)
  - Insuffisance gonadotrope et thyroïdienne
-

---

# Diagnostic : 2 étapes

- Diagnostic positif devant

- Suspicion clinique

- Dépistage (diabète, HTA non contrôlée, OP inexplicquée)

→ éviter faux positif

- Diagnostic étiologique

---

# A. Diagnostic positif

- Cycle du cortisol : *Se Sp 95%*  
→ *perte variation circadienne*
- Cortisolémie à minuit : *élevée*
- CLU/24h : *élevé*
- Freinage minute : *Se 98% Sp 80%*  
→ *pas de freinage du cortisol plasmatique par 1 mg de dexaméthasone à 0h (test de débrouillage)*
- Freinage faible : *30% FP, 3-8% FN*  
→ *pas de freinage du cortisol plasmatique par 2 mg de dexaméthasone pdt 2 j*
- Cortisol salivaire : *Se 95% Sp 98%*

⇒ *Diagnostic d'un hypercorticisme non freinable*

Dosages à réaliser hors problèmes intercurrents

## B. Diagnostic étiologique

Syndrome Cushing confirmé

ACTH

*normal ou élevé*

*effondré*

origine hypophysaire  
ou  
paranéoplasique

cause surrénalienne

# 1) ACTH effondré : cause surrénalienne

⇒ TDM abdo :

- ❑ **adénome ou cancer**

- ❑ Hyperplasie macro nodulaire bilatérale

*mais parfois nodules avec causes ACTH dépendantes*

- **Hypersécrétion de cortisol :**

- ❑ Pas stimuable par le synactène ou le CRH

- ❑ Non freinable au test de freinage fort *Se Sp 80% (8mg/j pdt 2 jours)*

## *ACTH effondré : cause surrénalienne*

### ■ Adénome :

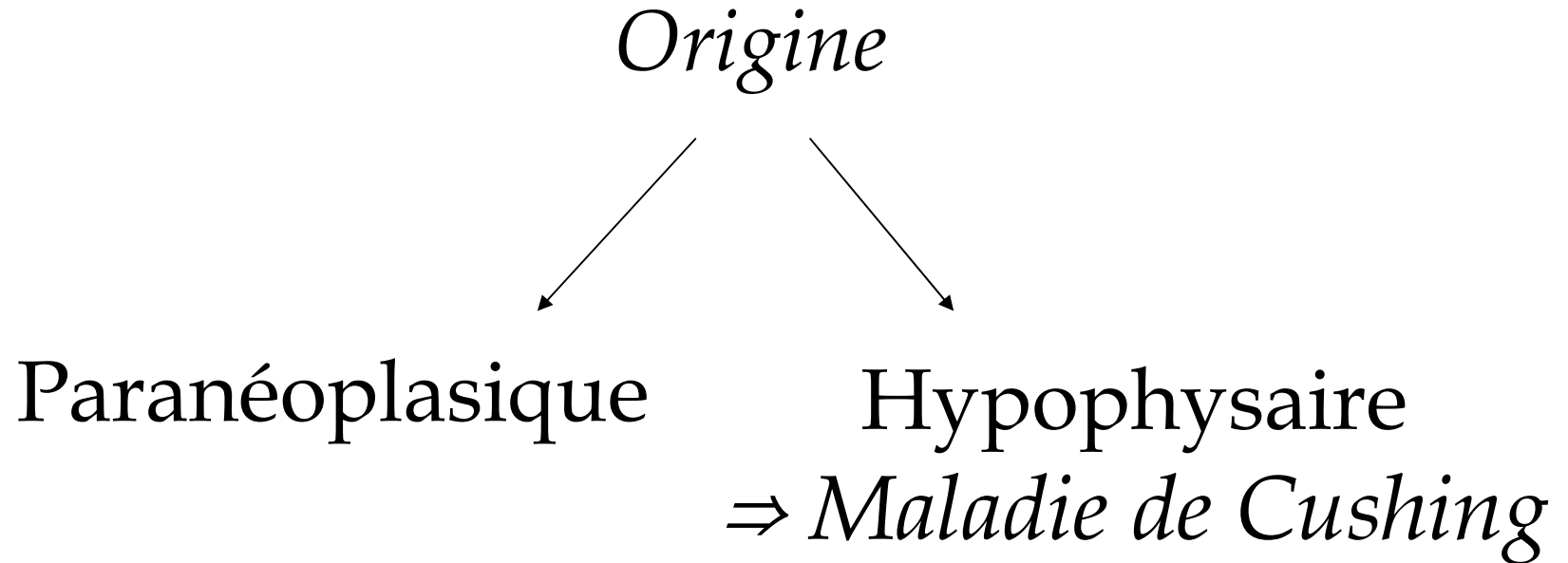
- *Biologie* : Hypersécrétion exclusive de glucocorticoïdes
- *TDM* : tumeur surrénalienne bien limitée
- *Scinti à l'iodocholestérol* : fixation exclusive et homogène du côté de l'adénome (extinction controlatérale)

### ■ Cancer :

- *Clinique* : AEG
- *Biologie* :
  - Hypokaliémie
  - Association à une hypersécrétion d'androgène  
→ DHA et DHAS,  $\Delta 4AS$ , Testostérone plasmatique élevée
  - $\pm$  Augmentation des précurseurs : 17 OH prog composé S, DOC
- *TDM* : Masse invasive, taille >4cm, méta hépatique ou pulm.
- *Scinti à l'iodocholestérol* : fixation hétérogène

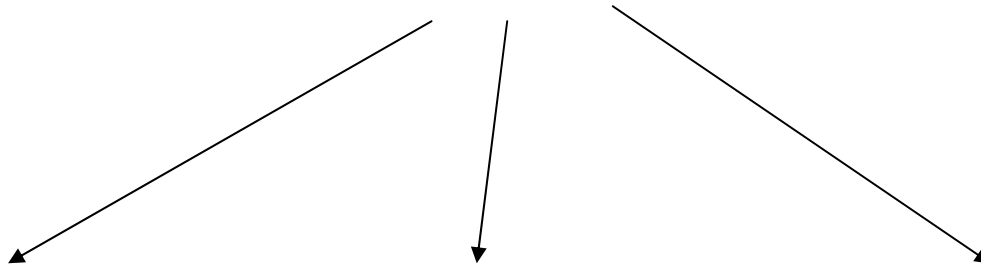
**Pas de certitude absolue même histologique : suivi ++**

## 2) ACTH normal ou élevé



	Maladie de Cushing	Syndrome paranéoplasique
ACTH	Normal ou peu élevé	Très élevé (+ mélanodermie)
Rapport LPH/ACTH	1	> 6
Freinage fort	Positif	Négatif
Test stimulation (CRH-Minirin, métopirone, hypoglycémie insulinique)	Réponse explosive	Pas de réponse
Imagerie	IRM hypophysaire → adénome	TDM TAP Scinti Octréotide → tumeur pulmonaire, pancréatique...
KT sinus pétreux	Gradient	Pas de gradient

POMC



LPH

ACTH

Mélanocortine

Sd de Cushing

Mélanodermie

	Maladie de Cushing	Syndrome paranéoplasique
ACTH	Normal ou peu élevé	Très élevé (+ mélanodermie)
Rapport LPH/ACTH	1	> 6
Freinage fort	Positif	Négatif
Test stimulation (CRH-Minirin, métopirone, hypoglycémie insulinique)	Réponse explosive	Pas de réponse
Imagerie	IRM hypophysaire → adénome	TDM TAP Scinti Octréotide → tumeur pulmonaire, pancréatique...
KT sinus pétreux	Gradient	Pas de gradient

# Difficultés diagnostiques

## ❑ IRM hypophysaire

- jusqu'à 40% d'adénomes non visibles
- 10% incidentalomes dans la population

⇒ *importance des tests biologiques*

## ❑ Tumeur carcinoïdes :

- ACTH parfois peu élevé
- Réponse au test parfois
- Tumeur souvent très petite révélée après Syndrome Cushing

→ *Scinti à l'octréotide*

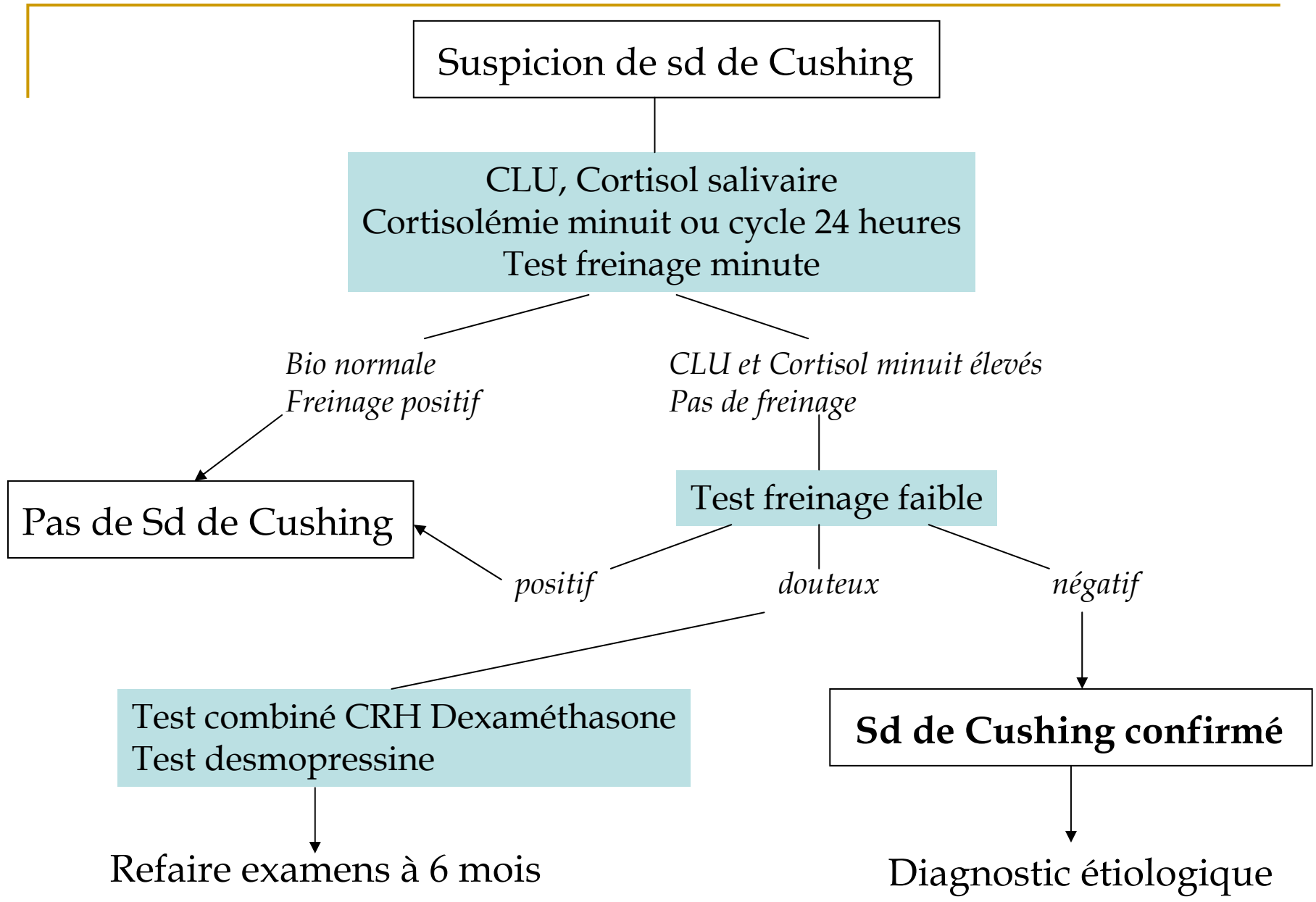
→ *Dosage ACTH dans sinus pétreux ± CRH (Se Spe 94%)*

## ❑ **Sécrétion reste occulte dans 5 à 15% des cas**

---

# Diagnostics différentiels

- Obésité : *CLU et freinage minute*
  - Dépression endogène : *pas de signes cliniques :*
  - Alcoolisme chronique : *sevrage*
  - Prise de corticoïdes :
    - *interrogatoire (y compris topiques et corticoïdes inhalés)*
-



*Diagnostic positif du sd de Cushing*

**Diagnostic étiologique**  
Syndrome de Cushing

**ACTH**

*Basse*

*Normale ou Elevée*

Sd Cushing ACTH indépendant

Sd Cushing ACTH dépendant

**TDM abdo**

**IRM**  
Freinage fort et test CRH

*normal*

**Adénome**  
**Corticosurréalome**  
**Hyperplasie macronodulaire**

*Adénome > 6mm*  
*Réponse aux tests*

*Pas ou petit adénome*  
*Pas de réponse*

**KT sinus pétreux**

*gradient*

*Pas de gradient*

**Dyspl. micronod. Pigm.**  
**Prise exogène**

**Maladie de Cushing**

**TDM TAP**  
**Scinti octréotide**

**Syndrôme paranéoplasique**

---

# Traitement

---

Vincent Arnault

---

# Buts du traitement

- Normaliser la concentration plasmatique en glucocorticoïdes permettant:
    - Normalisation de la TA
    - Équilibration des glycémies
    - Disparition de l'immunosuppression
    - Diminution du surpoids
    - Prévention de l'ostéoporose
-

---

# Indications

- Tout patient présentant un syndrome de Cushing clinique et/ou biologique doit bénéficier d'un traitement, qu'il soit:
    - Médical
    - Chirurgical
    - Radiothérapie
  - Le type de traitement varie selon l'étiologie du syndrome de Cushing.
-

---

# Traitement des syndromes de Cushing ACTH dépendants

- Maladie de Cushing
  - Sécrétion ectopique d'ACTH
-

---

# Maladie de Cushing

- 70 % des syndromes de Cushing.
- Traitement de 1 ère intention:
  - Exérèse sélective de l'adénome hypophysaire par voie trans-sphénoïdale.
  - Supplémentation temporaire (6 à 12 mois) en glucocorticoïdes.
- Résultats:
  - 60 à 80 % de rémission précoce.
  - Récidive à long terme: 20%.

Boscaro et al. Lancet 2001; 357: 783-91.

---

# Maladie de Cushing (2)

- Traitements de 2e intention en cas d'échec:
  - Résection trans-sphénoïdale
    - Indiquée si tumeur hypophysaire visible à l'imagerie.
    - Résultats décevants.
    - Si pas d'adénome visible: hypophysectomie partielle.
  - Radiothérapie hypophysaire
    - 83% de rémission.
    - Risque: insuffisance hypophysaire globale (50% à 10 ans).

---

# Maladie de Cushing (3)

- ❑ Surrénalectomie bilatérale:
  - Résolution rapide du syndrome de Cushing.
  - Traitement substitutif à vie en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes.
  - Parfois en 1<sup>ère</sup> intention (forme rapidement évolutive avec «autonomisation» des surrénales, femme jeune désirant une grossesse).
  - Risque d'apparition d'un syndrome de Nelson dans 30% des cas; délai variable de quelques mois à plusieurs années.

Jenkins et al; J Clin Endoc Metab 1995; 80: 165-71

---

# Syndrome de Cushing d 'origine paranéoplasique

- Traitement de choix: Exérèse de la tumeur primitive en cause (cancer bronchique à petite cellules, tumeurs carcinoïdes...) +/- des métastases, mais:
  - contexte souvent poly métastatique: CT adaptée.
  - Tumeur primitive non retrouvée malgré l'imagerie: surveillance
- Alternatives:
  - traitement médical (Metyrapone, Ketoconazole, Mitotane).
  - Surrénalectomie bilatérale.

Ilias et al. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4955-62.

Isidori et al. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 371-77.

---

# Traitement des syndromes de Cushing ACTH indépendants

- Adénome cortico-surrénalien
  - Cortico-surrénalome malin
  - Hyperplasie nodulaire bilatérale des surrénales
-

# Adénome cortico-surrénalien

- Typiquement: unilatéral, bien limité de diamètre variable.
- Traitement:
  - Surrénalectomie unilatérale.
  - Opothérapie substitutive par glucocorticoïdes per et post-opératoire, transitoire.
- Évolution:
  - La guérison est la règle.
  - Sevrage de l'opothérapie substitutive dans les 6 à 12 mois.
  - Surveillance nécessaire.

---

# Cortico-surrénalome malin

- Environ 60 % d'entre eux sont sécrétants.
- 40 % sont responsables d'un syndrome de Cushing.
- Traitement dépend de leur extension locorégionale et générale.
- Facteurs pronostiques:
  - Stade tumoral.
  - Qualité de la résection chirurgicale.
- Survie à 5 ans (tous stades confondus): 0 à 20 %!

Mongiat-Artus et al. Ann Uro 2004; 38: 148-72

---

# Classification TNM

Tableau 7 Classification TNM et stades des carcinomes corticosurrénaux.

	TNM
Tumeur primitive (T)	T1 : Tumeur primitive < 5 cm ; absence d'invasion locale T2 : Tumeur primitive > 5 cm ; absence d'invasion locale T3 : Tumeur primitive quelle que soit sa taille avec invasion locale sans invasion des organes adjacents T4 : Tumeur primitive quelle que soit sa taille avec invasion des organes adjacents
Métastase ganglionnaire lymphatique (N)	N0 : absence de métastase ganglionnaire lymphatique N1 : métastases ganglionnaires lymphatiques locorégionales
Métastase à distance (M)	M0 : absence de métastase à distance M1 : présence de métastases à distance
Stade	TNM
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1 ou T2, N1, M0 ou T3, N0, M0
IV	T3 ou T4, N1, M0 ou Tous T, Tous N, M1

# Traitement

- Bilan de résecabilité (TDM ++):
  - Chirurgie pour résection R0 si possible (néphrectomie/ splénectomie associée parfois nécessaire), curage ganglionnaire latéro-aortique et pédiculaire rénal.
    - Gain en terme de survie
  - Si chirurgie complète impossible:
    - Traitement médical:
      - Inhibiteurs de la stéroïdogénèse (Mitotane\*): bon contrôle des signes endocriniens mais pas de bénéfice de survie.
      - Chimiothérapie (cisplatine, 5-FU...): efficacité variable.

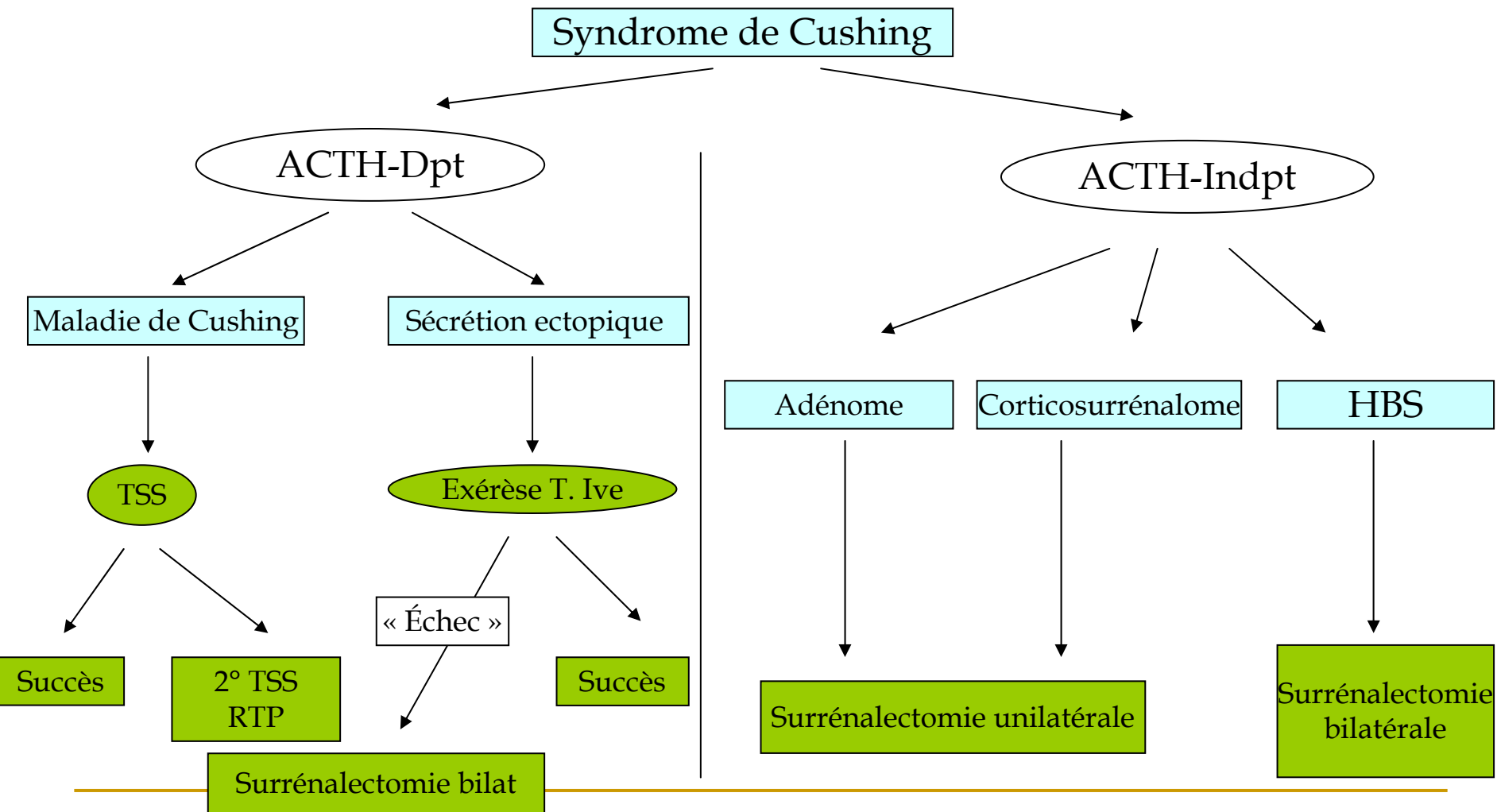
Mongiart-Artus et al. Ann Uro 2004; 38: 148-72

---

# Hyperplasie nodulaire bilatérale des surrénales

- Traitement de référence:
    - Surrénalectomie bilatérale
    - Parfois: surrénalectomie unilatérale (surrénale la plus volumineuse) et surveillance de la surrénale contro-latérale.
  - Opothérapie substitutive à vie en cas de surrénalectomie bilatérale.
-

# Prise en charge du sd de Cushing



# Syndrome de Cushing d 'origine indéterminée...

- Microadénome hypophysaire non visible sur imageries.
- Tumeur ectopique non décelable.



Traitement médical

ou



Surrénalectomie bilatérale

---

---

# Grands principes de la chirurgie surrénalienne dans le sd de Cushing

- Centres spécialisés.
  - Concertation pluri-disciplinaire
-

# Conditionnement pré-opératoire

- Morbidité propre au syndrome de Cushing:
  - Altération de la cicatrisation
  - Immunodépression
  - Risque élevé de phlébite et EP
- Inhibiteurs synthèse et sécrétion surrénalienne de glucocorticoïdes:
  - Inhibiteurs enzymatiques: Metyrapone, Ketoconazole.
  - Mitotane\* (OP' DDD)

---

# Geste chirurgical

- Quelque soit la voie d 'abord:
  - ❑ Contrôle vasculaire premier.
  - ❑ Réduction au minimum de toute manipulation de la glande.
  - ❑ Exérèse de la totalité du tissu sécréteur.

# Voie d 'abord

- Conditionnée par l 'étiologie\*:
  - Voie ouverte: volumineuse tumeur (>5-6 cm) ou tumeur maligne avec envahissement.
  - Pour le reste, coelioscopie = référence.
- En cas de syndrome de Cushing: évaluation\*\*
  - coelioscopie réduit de manière significative:
    - durée d 'hospitalisation et de convalescence.
    - consommation d 'antalgiques.

\* Gagner et al. New Eng J Med; 1992; 327: 1033

\*\* Imai et al. Am J Surg 1999; 178: 50-53.

# Traitement substitutif

- Opothérapie substitutive per et post-opératoire:
  - Surrénalectomie bilatérale:
    - Définitive
    - Glucocorticoïde (cortisone) ET minéralocorticoïde (fludrocortisone)
    - Éducation du patient
  - Surrénalectomie unilatérale:
    - Transitoire (« réveil » surrénale controlatérale)
    - Glucocorticoïde

---

# Conclusion

- Diagnostic et prise en charge du syndrome de Cushing restent difficiles
  - Respecter 2 étapes diagnostiques pour éviter bilans lourds et coûteux
  - Associer les tests et examens, *aucun n'étant parfait*
  - Maladie grave nécessitant dépistage dans les populations à risque (*diabète, obésité, HTA*)
  - Si résultats douteux, les refaire à 6 mois
-

---

## Conclusion (2)

- Traitement adapté à l'étiologie
  - Le plus précoce possible
  - Concertation pluridisciplinaire (endocrino, chirurgien, anesthésiste) chez ces patients à risque.
  - Nécessité contrôle hormonal pré, per et postopératoire.
  - Voie d'abord coelioscopique validée.
  - Surveillance à long terme.
-

# Références

- *Newell-Price et al, Lancet 2006*
- *Jenkins et al, J Clin Endoc Metab 1995*
- *Lindholm et al, J Clin Endoc Metab 2001*
- *Rockall et al, Radiographics 2004*
- *Invitti et al, J Clin Endocrinol Metab 1999*
- *Hall et al, Ann Intern Med 1994*
- *Isidori AM et al, J Clin Endocrinol Metab 2003*
- *Findling et al, J Clin Endocrinol Metab 2004*
- *Boscaro et al, Lancet 2001*
- *Ilias et al, J Clin Endocrinol Metab 2005*
- *Isidori et al, J Clin Endocrinol Metab 2006*
- *Joffe et al, Surgery 1983*
- *Mongiart-Artus et al, Ann Uro 2004*
- *Gagner et al, New Eng J Med 1992*
- *Imai et al, Am J Surg 1999*