



Syndrome de Cushing

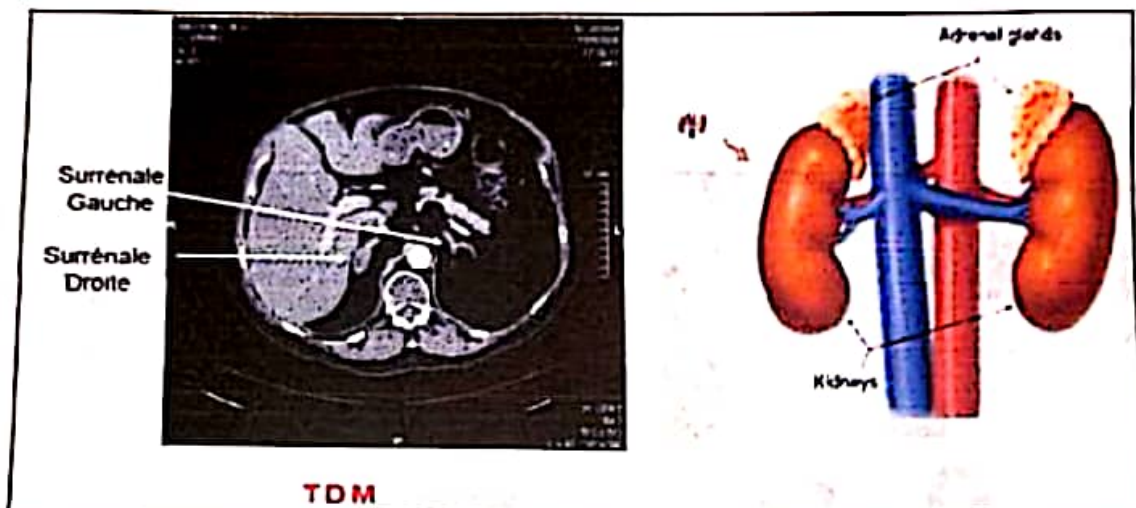
◆ **Introduction**

L'hypercorticisme est une affection rare avec un sex-ratio 3/1. L'âge moyen de découverte se situe entre 30 et 40 ans. C'est l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques engendrées par un excès chronique des glucocorticoïdes sécrétés par la zone fasciculée de la surrénale.

En dehors des causes iatrogènes (corticothérapie à forte dose) les adénomes hypophysaires corticotropes sont la cause + fréquente.

❖ **Historique**

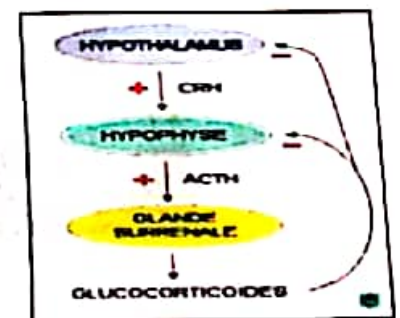
Cushing, Harvey Williams neurochirurgien américain fondateur de la neurochirurgie. C'est lui qui décrit en premier le syndrome portant son nom : le syndrome de Cushing en 1932.



❖ **Définition**

L'hypercorticisme ou syndrome de Cushing: correspond à un dysfonctionnement surrénalien caractérisé par un hypercortisolisme endogène inapproprié, non freinable, associé à la perte du rythme circadien de sécrétion du cortisol.

◆ **Diagnostic positif**



A- Diagnostic clinique :

1- Anomalies morphologiques :

Ils sont secondaires à l'effet catabolique des glucocorticoïdes.

- **Amyotrophie** :- prédomine au niveau des ceintures et sur l'abdomen, elle est parfois discrète mise en évidence par la manœuvre du tabouret.
- **L'atrophie cutanée et sous-cutanée** : elle est responsable d'une lenteur à la cicatrisation, la peau au niveau de la face dorsale des mains est amincie en « feuille de papier à cigarette ».
- **Des ecchymoses** : surviennent au moindre choc (signes très spécifiques) crête tibiale, dos de la main, avant-bras.

- Vergetures cutanées : larges ($>1\text{cm}$), pourpres sur les flancs et la racine des membres ou dans la région mammaire et sur l'abdomen (péri ombilicale).
- La prise pondérale : *modérée*, facio tronculaire respectant les extrémités. Un aspect en "bosse de bison" au niveau de la nuque (Buffalo neck) survient et résiste à la restriction calorique.
- Erythroses des pommettes : Le visage devient arrondi, rose, bouffi avec augmentation de volume des pommettes qui donne au patient un faciès lunaire.
- Ostéoporoses : responsable de fractures pathologiques spontanée, costales ou vertébrales avec des tassements vertébraux.
- Troubles gonadiques : spanioménorrhée voire aménorrhée secondaire chez la femme sans bouffées de chaleur, baisse de la libido, impuissance chez l'homme.
- *Hypertension artérielle : généralement modérée.
- *Troubles neuropsychologiques: ils sont variable à type d'irritabilité, anxiété, insomnie nocturne, tendance dépressive, céphalées, troubles de l'humeur, parfois troubles mentaux susceptibles d'aller jusqu'à la psychose hallucinatoire et tendance suicidaire.
- Mélanodermie
- Douleurs abdominales.
- Les infections (surtouts fongiques).



2- Autres anomalies morphologiques : se sont Les symptômes d'hyper androgénie, moins spécifiques :

- Hirsutisme
- Une séborrhée du visage et du cuir chevelu avec des lésions acnéiques.
- Des œdèmes des membres inférieurs sont parfois notés (œdème malléolaire).



Principaux symptômes et signes cliniques du syndrome de Cushing

Symptômes et signes cliniques	Incidence
• Généraux - Obésité	%85
- HTA	%75
• Cutanés - Bouffissure de la face	%80
- Fragilité cutanée	%80
- Hirsutisme	%75
- Vergetures	%50
- Acné	%40
- Mycoses cutanées	%35
• Neuropsychiatriques	%85
• Altérations cycle menstruel ~ libido	%70
• Ostéoporose	%80
• Faiblesse musculaire proximale	%60
• Diabète ou Intolérance glucidique	%75
• Retard de croissance chez l'enfant	%85

Hypercortisolisme de l'enfant

Il est rare, on doit l'évoquer en présence :

obésité avec arrêt de la croissance staturale et retard pubertaire

Les tumeurs surrénaliennes, souvent malignes, fr à cette âge .



B - Diagnostic biologique d'hypercorticisme :

a - Anomalies biologiques non spécifiques : Intolérance aux hydrates de carbone avec hyperinsulinisme et l'apparition d'un diabète sucré chez environ 25% des patients

- ☐ Plus rarement, FNS peut objectiver une polyglobulie modérée avec hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, lymphopénie et éosinopénie .
- ☐ L'ionogramme en règle normal la découverte d'une hypo-kaliémie avec alcalose hypochlorémique est en faveur d'une étiologie néoplasique .
- ☐ Une hypercalciurie modérée responsable de lithiases est parfois notée.

b - Anomalies biologiques spécifiques :

1- Anomalies quantitatives :

- ❖ Le dosage du cortisol plasmatique (CP) matinal est peu utile car il peut être strictement normal dans un vrai syndrome de Cushing.

Une cortisolémie à minuit inférieure à 1,8 µg /dl élimine un hypercorticisme ,à l'inverse si elle est supérieure à 7,2 µg /dl l'affirme .

Ce dosage est surtout utile dans le cadre de l'évaluation du rythme circadien du cortisol.

- ❖ La mesure du cortisol libre urinaire (CLU) est le meilleur test de dépistage , le CLU est toujours élevé dans le syndrome de cushing .
- ❖ Le cortisol salivaire, étroitement corrélé au cortisol libre plasmatique, peut être dosé dans des prélèvements vespéraux réalisés en ambulatoire.

2- Anomalies qualitatives:

Rupture du rythme nyctéméral de sécrétion du cortisol:

Mise en évidence en réalisant des prélèvements veineux diurnes et nocturnes.

Cette investigation ne se conçoit donc qu'en hospitalisation afin d'éviter les augmentations de la cortisolémie liées au stress de la ponction veineuse ou à un sommeil perturbé.

Le rythme nyctéméral de sécrétion du cortisol est rompu, cette perte du rythme circadien est caractéristique de syndrome de Cushing

◆ Diagnostic étiologique :

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 — le dosage de l'ACTH plasmatique.

Un Tx effondré (< 5 pg/mL) : l'hyperC ACTH indépendant

Un Tx conservé (> 15 pg/mL) : l'hypercorticisme ACTH-dépendant.

1- Etiologies du syndrome de Cushing ACTH-dépendant :

a - Maladie de Cushing:

C'est une hyperplasie bilatérale des glandes surrénales avec hypercorticisme secondaire à une production excessive d'ACTH par l'hypophyse et représente 70 % des causes endogènes.

Les adénomes hypophysaires responsables de la maladie de Cushing sont généralement des micro adénomes.

b - Hypercorticisme paranéoplasique

Il s'agit d'une sécrétion ectopique d'ACTH responsable d'une hyperplasie bilatérale des surrénales.

La sécrétion ectopique de l'ACTH par une lésion primaire maligne extra surrénalienne est une cause rare de maladie de Cushing.

Les tumeurs responsables sont par ordre de fréquence : broncho-pulmonaire (carcinome à petites cellules ou carcinoïde), pancréatique et thymique.

Le tableau clinique comporte une altération importante de l'état général.

2- Etiologies du syndrome de Cushing ACTH-indépendant:

a - Adénome bénin de la surrénale:

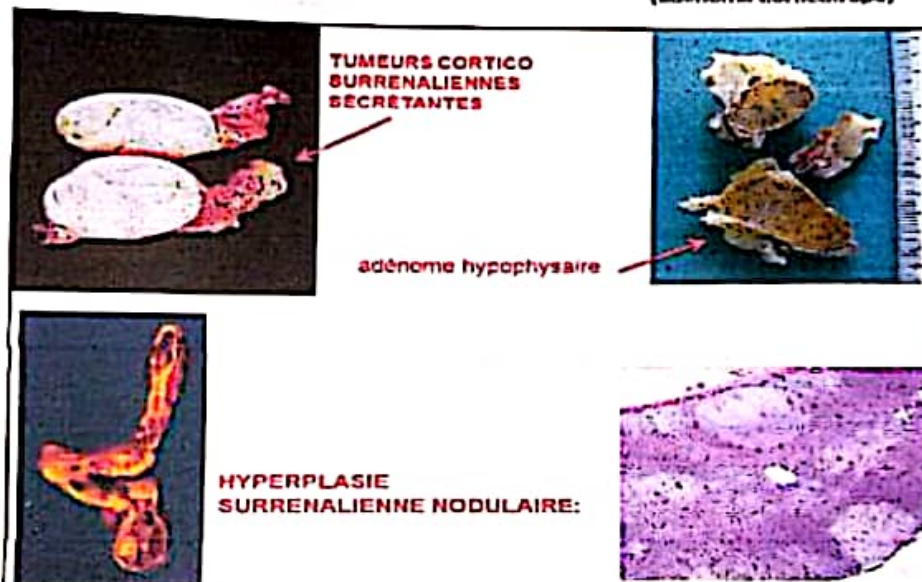
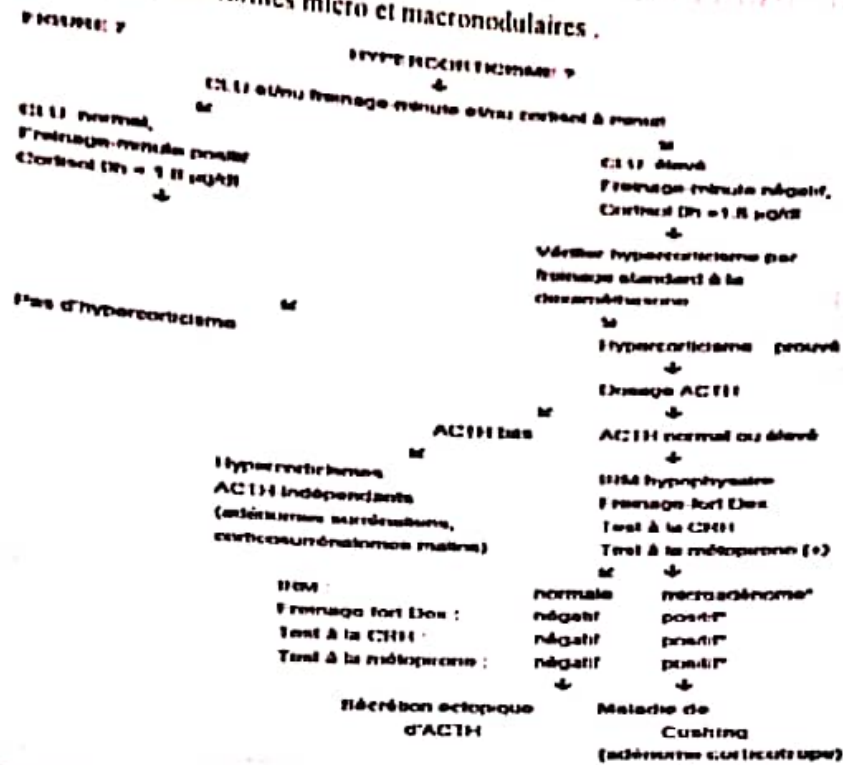
- * Le taux d'ACTH est bas
- * Pas d'hyper androgénie et les tests dynamiques sont négatifs
- * La TDM montre une masse unilatérale bien limitée avec atrophie de la surrénale controlatérale.

b - cortico-surrénalome malin:

- * D' évolution rapide.
- * Une asthénie, des crampes musculaires, une HTA et des troubles psychiques +++ atteinte rapide de l'état général avec signes de virilisation, sans mélanodermie
- * L'ACTH est basse et les tests dynamiques sont négatifs.
- * L'imagerie objective une tumeur surrénalienne unilatérale volumineuse, la surrénale controlatérale est atrophiée.

L'imagerie permet de différencier des formes micro et macronodulaires.

L'imagerie permet de différencier des formes micro et macronodulaires.



◆ Diagnostic différentiel

- ✚ **L'obésité**
- ✚ **Le syndrome de Cushing iatrogénique**
- ✚ **Les hypercorticismes fonctionnels (pseudo-cushing) :** Se sont les hypercortisolémies sans hypercorticisme.
 - Le stress intense, les dépressions sévères et psychoses,
 - L'alcoolisme chronique, les états de dénutrition sévère par anorexie mentale, le choc activent l'axe corticotrope .
 - Les contraceptifs œstro progestatifs et la grossesse augmentent le cortisol par l'intermédiaire d'une augmentation de la transcortine (CBG) avec absence de symptomatologie clinique.
- ✚ **L'hypercorticisme factice :** Il est difficile à diagnostiquer quand il s'agit de sujets qui s'auto-administrent en cachette de l'hydrocortisone.

◆ Complications possibles

- Insuffisance cardiaque
- Diabète sucré
- Risque plus élevé d'infections, surtout de la peau et de l'appareil urinaire
- Psychose avec des troubles mentaux
- Lithiases (calculs) rénales
- Fracture de la colonne vertébrale.

◆ Traitement

1 - Moyens thérapeutiques

a- Les médicaments : Ce sont les anti cortisoliques de synthèse en réalisant une véritable surrénalectomie chimique

- L'Op'DDD ou mitotane (comprimé à 500 mg) est le plus utilisé, il inhibe la production des hormones cortico surrénaliennes, il a un effet anti tumoral propre, il est administré per os en 2 ou 3 prises quotidiennes (3 à 6 g/j). la cure dure 6 à 12 mois.
- Le kétoconazole (nizoral) antimycosique prescrite à la dose quotidienne de 200 à 1200 mg/j, en surveillant la fonction hépatique.
- L'aminogluthétimide (orémétène) administré à raison de 0,75 à 2 g/j.
- La métirapone : rarement utilisé.

b- La chirurgie : Selon les cas elle s'adresse aux surrénales (surrénalectomie) ou à l'hypophyse

(hypophysectomie par voie trans-sphénoïdale) en associant un anti cortisolique et une hormonothérapie substitutive pré, per, post opératoire.

c- La radiothérapie : Elle s'applique à la maladie de Cushing.

2 - Les indications

a/ La maladie de Cushing

Le traitement est d'abord chirurgical par exérèse transphénoïdale. Il permet la guérison dans 70% des cas avec un risque faible de récurrence.

En cas d'échec ou de risque opératoire, l'Op'DDD (Mitotane) ou (Orimétène) doivent être associés à un traitement substitutif par hydrocortisone et fludrocortisone. Ils permettent à long terme une guérison définitive. Les autres alternatives sont la radiothérapie ou la surrénalectomie bilatérale, qui est rarement pratiquée.

b/ Adénome bénin de la surrénale : La surrénalectomie unilatérale s'impose mais un traitement substitutif prolongé voire à vie est nécessaire en raison de l'atrophie surrénale contralatérale

c/ Corticosurrénalome malin : En l'absence de métastase on fait une surrénalectomie complétée par L'Op'DDD, le traitement médical est la seule possibilité s'il existe d'emblée des métastases.

d/ Hypercorticisme paranéoplasique : L'Op'DDD et l'orémétène permettent de contrôler l'hypercortisolisme. L'ACTH est alors un marqueur tumoral qui évolue parallèlement à la tumeur.

e/ Hyperplasie nodulaire : La surrénalectomie bilatérale complétée par la radiothérapie hypophysaire est le traitement de choix.