

Le Hypercorticismes métaboliques

Pr Ag HANNOUS.I
Service diabétologie HCA

Objectifs pédagogiques

- Comprendre les mécanismes physiopathologiques des hypercortisolismes métaboliques
- Savoir évaluer et diagnostiquer les hypercortisolismes métaboliques.
- Connaître les options de traitement pour les hypercortisolismes métaboliques

PLAN

I. INTRODUCTION – DEFINITION

II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

III. CLINIQUE

IV. DIAGNOSTIC POSITIF

V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

VI. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

VII. TRAITEMENT

I- INTRODUCTION - DEFINITION

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.

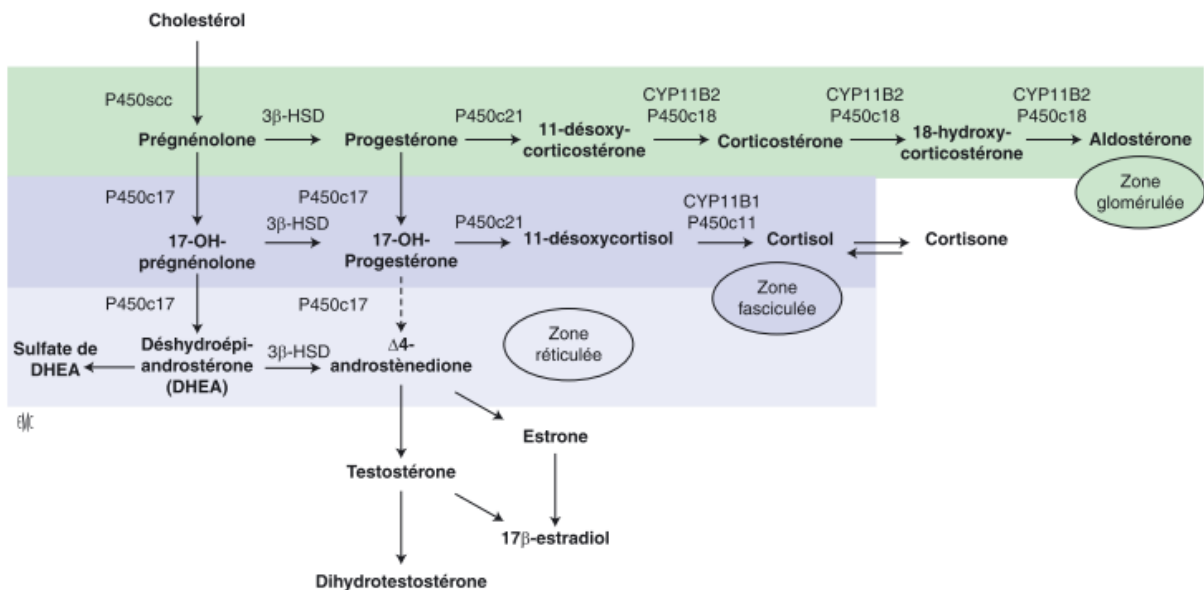
II- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

Trois types d'hormones stéroïdes sont synthétisés dans la corticosurrénale à partir du cholestérol :

Cortisol → zone fasciculée

Minéralocorticoïdes → zone glomérulée

Androgène → zone réticulée.



III- CLINIQUE :

Les anomalies sont acquises (en comparaison avec des photographies antérieures).

Signes d'hypercatabolisme protidique :

- Atrophie musculaire : prédominant aux racines des membres et aux cuisses (fatigabilité à la marche et signe du tabouret).
- Atrophie cutanée : peau mince et fragile.
- Vergetures cutanées, sont larges, pourpres, horizontales sur les flancs et à la racine des membres ou à disposition radiaire dans la région mammaire et périombilicale.
- Fragilité vasculaire : ecchymoses spontanées et taches purpuriques.
- Fragilité osseuse : ostéoporose et ses conséquences (douleurs, fractures, tassements).

Redistribution facio-tronculaire du tissu adipeux :

- Obésité androïde contrastant avec une amyotrophie des membres.
- Visage : rond (pleine lune) avec érythrose des pommettes et hypertrophies des boules de Bichat (graisse des pommettes).
- Cou avec « bosse de bison ».
- Tronc : comblement des creux axillaires et sus claviculaires

Conséquences sur le métabolisme en général :

- HTA résistante au traitement, liée à l'action minéralocorticoïde du cortisol sécrété en excès.
- Insuffisance gonadotrope : l'excès de cortisol freine l'axe gonadotrope, spanioménorrhée voire aménorrhée secondaire, sans bouffées de chaleur chez la femme; baisse de la libido, impuissance chez l'homme.

- Troubles psychiatriques : dépression, irritabilité, agressivité.
- Troubles de l'immunité avec tendance aux infections.

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.

IV-DIAGNOSTIC POSITIF:

Signes biologiques non spécifiques :

- L'intolérance aux hydrates de carbone est fréquente, le diabète sucré est plus rare (le cortisol stimule la néoglucogenèse et induit une insulino-résistance).
- La NFS peut objectiver une polyglobulie, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles avec relative lymphopénie, thrombocytose (le cortisol stimule la myélopoïèse).
- Ionogramme sanguin : des signes d'hypersécrétion minéralocorticoïdes (hypokaliémie, tendance à l'hyponatrémie parfois alcalose).
- Une hypercalciurie modérée parfois responsable de lithiases est parfois notée.
- Dyslipidémie de tout type (le cortisol stimule la synthèse des lipoprotéines).
- Bilan hépatique : cholestase anictérique.

Biologie spécifique :

Devant un tableau clinico-biologique évocateur, il faut confirmer l'hypersécrétion de cortisol par des dosages hormonaux statiques et dynamiques qui affirment un hypercorticisme endogène non freinable.

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

1- Le dosage plasmatique du cortisol matinal à 08h00 est peu utile s'il est normal 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) rapportée à la créatinurie 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 du 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;

A 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 (DXM) qui est un analogue du cortisol capable d'induire un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et qui n'est pas reconnue lorsque l'on dose le cortisol dans le sang ou dans les urines.

1- Le test de freinage "minute" « overnight », réalisable en ambulatoire.

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

- 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 : 1,8 µg/dl (50 nmol/L)

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

Le test de freinage minute peut être négatif en cas :

- Obésité,
- Dépression,
- Intoxication alcoolique

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

On dose le cortisol libre urinaire pendant 48h

On administre 0,5 mg de Dexaméthasone 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.

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 en 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.

V- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:

- **Hypercorticismes iatrogènes :** ce sont les plus fréquents, doivent être toujours recherchés à l'interrogatoire (corticoïdes exogènes par voie générale, par voie locale, certains progestatifs à forte dose).

-Obésités androïdes : cliniquement il n'y a pas de signes d'hypercatabolisme.

-Les "PSEUDO-CUSHING" par hypercorticisme fonctionnel :

Le stress intense, les dépressions sévères et psychoses, l'anorexie mentale et l'alcoolisme activent l'axe corticotrope et s'accompagnent d'une résistance relative et réversible aux glucocorticoïdes.

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.

VI-DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE :

Une fois l'hypersecrétion confirmée (freinage négatif, absence de rythme nyctéméral du cortisol plasmatique et/ou CLU élevé), il faut en déterminer l'origine. Pour cela, on commence par des explorations hormonales statiques et dynamiques qui seront complétées, en fonction des résultats, par des examens d'imagerie et, éventuellement, des dosages étagés.

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

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 corticosurrénalome 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- le syndrome de Cushing est ACTH-dépendant, il peut s'agir :

1. La maladie de Cushing : adénome hypophysaire corticotrope :

- Forme la plus fréquente : 70% des syndromes de Cushing
- Micro-adénome dans 90% des cas (donc syndrome tumoral rare)

2. Syndrome paranéoplasique : sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur :

- 10% des syndromes de Cushing : sécrétion d'une ACTH-like qu'on ne peut distinguer de l'ACTH par les dosages actuels.
- Essentiellement : cancer broncho-pulmonaire anaplasique à petites cellules et tumeur bronchique carcinoïde.
- Plus rarement : tumeurs du pancréas endocrine, tumeur thymique (thymome), tumeur carcinoïde digestive, cancer médullaire de la thyroïde.

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'hypersecrétion 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).

c- Syndromes de Cushing ACTH-indépendants :

La tumeur surrénale sécrète du cortisol de façon autonome. Le rétro-contrôle négatif sur l'ACTH endogène fonctionne normalement. Comme il s'agit généralement d'une lésion unilatérale, son hyperactivité freine l'axe corticotrope et met la surrénale controlatérale au repos.

1. L'adénome surrénalien :

- 10% des syndromes de Cushing
- Tumeurs bénignes encapsulées de petite taille.

* il existe d'une part une difficulté à distinguer adénome et corticosurrénalome et, d'autre part, un risque de passage à la malignité. Cela implique un suivi régulier à long terme après traitement.

2. Le corticosurrénalome malin :

- 10% des syndromes de Cushing
- Tumeurs malignes de grande taille
- Association fréquente à une sécrétion d'aldostérone et d'androgènes
- Très mauvais pronostic : tumeurs rapidement invasives localement et à distance (Fréquence des métastases pulmonaires et hépatiques)

VII- TRAITEMENT :**A. Méthodes :****1) à visée hypophysaire :**

- hypophysectomie
- cobaltothérapie

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 et 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) corticosurrénalome : 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 cobaltothérapie éventuellement, rarement actuellement, une surrénalectomie bilatérale.

C. Evolution : Dépend 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.

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.