







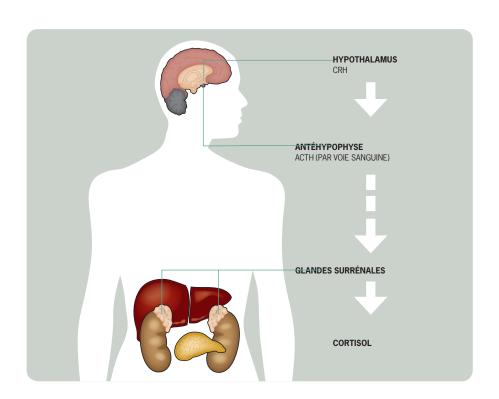
La maladie de Cushing, mais qu'est-ce donc?

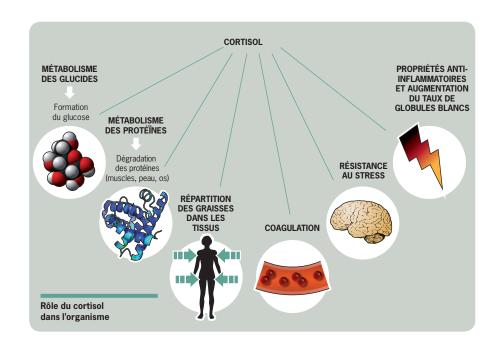
La maladie de Cushing est une maladie rare, qui touche une à dix personnes par million d'habitants et par an. Cette maladie touche plus souvent les femmes que les hommes.

La maladie de Cushing est une des formes du syndrome de Cushing. Celui-ci

est dû à une fabrication de cortisol en trop grande quantité, dont la présence en excès dans l'organisme est responsable des différents symptômes observés. On parle d'hypercorticisme.

Il existe deux origines possibles à cette hypersécrétion.





1. Dans 85% des cas, l'hypercorticisme est dû à une quantité trop importante d'ACTH (syndrome de Cushing ACTH-dépendant).

L'ACTH est une hormone produite par l'hypophyse qui stimule la sécrétion du cortisol par les surrénales. Le plus souvent (80 à 85% des patients), un adénome (tumeur bénigne) situé dans l'hypophyse est responsable de cette surproduction d'ACTH, et donc de l'hypercorticisme. On parle alors de maladie de Cushing.

Plus rarement, cela peut être dû à des tumeurs situées en dehors de l'hypophyse qui fabriquent de l'ACTH (sécrétion ectopique d'ACTH).

2. L'hypercorticisme peut provenir dans 15% des cas de tumeurs présentes sur les surrénales (Syndrome de Cushing ACTH-indépendant). Le cortisol joue de multiples rôles au sein de notre organisme. Il participe à la régulation de différents mécanismes dont le métabolisme des glucides, celui des protéines (principalement leur dégradation), la répartition des graisses dans les tissus. Il joue également un rôle dans la coagulation du sang, les mécanismes inflammatoires (propriétés anti-inflammatoires) et la résistance au stress.

Trop de cortisol entraîne de nombreux symptômes souvent très différents, variables dans le temps et d'un individu à l'autre (développés à la question 5).

La maladie de Cushing peut, très rarement, être d'origine génétique. Dans ce cas, les patients associent une maladie de Cushing à d'autres problèmes endocriniens dans un contexte de Néoplasie Endocrinienne multiple de type 1.



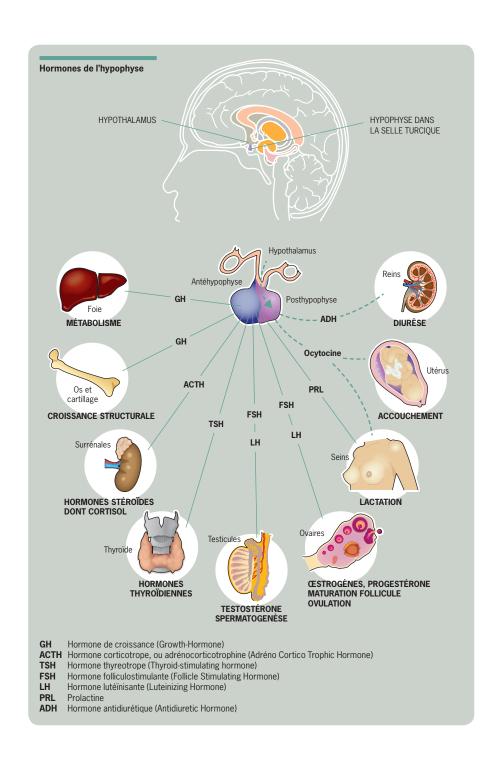
Qu'est-ce que l'hypophyse?

L'hypophyse est une **glande endo- crine** qui agit sous le contrôle notamment de l'hypothalamus. Elle sécrète des hormones lui permettant de contrôler la fabrication des hormones d'autres hormones par les **surrénales**, la thyroïde, les ovaires ou les testicules et de réguler différentes fonctions métaboliques du corps humain.

Cette glande est située sous le cerveau en dessous de l'hypothalamus, quasiment au milieu du crâne dans une petite cavité osseuse qui s'appelle la selle turcique. Comme le montre le schéma ci-contre, cette glande est formée par la réunion de deux lobes: l'anté-hypophyse et la post-hypophyse.

Ces deux lobes sécrètent et stockent différentes hormones: GH, TSH, **ACTH,** LH, FSH, prolactine, qui sont synthétisées au niveau de l'anté-hypophyse et ADH et ocytocine qui sont stockées au niveau de la post-hypophyse. Toutes ces hormones agissent à distance sur différents organes cibles, via la circulation sanguine, afin de contrôler leurs activités.





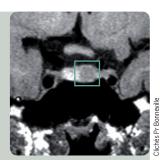


Coupe frontale d'hypophyse avec un adénome (IRM)

On m'a parlé d'adénome de l'hypophyse, qu'est-ce que c'est?







MICROADÉNOME

Un adénome est le nom donné à une tumeur **bénigne** qui peut affecter une glande sécrétrice telle que l'hypophyse.

Une tumeur est caractérisée par une multiplication non-contrôlée de cellules. L'hypophyse est constituée par différents types cellulaires qui peuvent donner naissance à une tumeur.

Si des **cellules sécrétrices d'ACTH** sont touchées par la tumeur, la multiplication de ces cellules conduit à l'augmentation de la quantité d'ACTH sécrétée et à l'apparition progressive de la maladie de Cushing.

Les adénomes peuvent être répartis en deux catégories, les micro et les macroadénomes, en fonction de leur taille.

- Les microadénomes mesurent moins de 1 cm
- Les macroadénomes sont plus grands.

Ces derniers peuvent être invasifs et peuvent fabriquer des quantités beaucoup plus importantes d'hormones. Quels symptômes peuvent être en rapport avec l'adénome hypophysaire (et non avec l'hormone qu'il sécrète)?



Origine du trouble visuel et du syndrome caverneux Coupe frontale d'un macroadénome hypophysaire

CHIASMA OPTIQUE
TROUBLE DU
CHAMP VISUEL

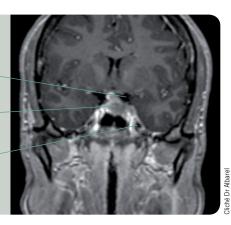
MACROADÉNOME HYPOPHYSAIRE

SINUS CAVERNEUX
SYNDROME
CAVERNEUX

Les signes propres à l'adénome hypo-

physaire impliqué dans la maladie de

Cushing dépendent de l'importance du



et sa compression peut être à l'origine de troubles du champ visuel.

 à un envahissement du sinus caverneux, situé de chaque côté de l'hypophyse (syndrome caverneux) et la compression des nerfs responsables de la motricité de l'œil peut alors être à l'origine d'une vision dédoublée.

Enfin, un volume important de l'adénome peut empêcher la fabrication des hormones normalement synthétisées par l'hypophyse. Il survient alors un ou des déficits hypophysaires, un diabète insipide (carence en ADH) et/ou une hyperprolactinémie (problème de transport de la dopamine qui nor-

malement freine la synthèse de prolactine).

volume de la tumeur au sein de l'hypophyse. L'espace autour de l'hypophyse est si restreint qu'une augmentation du volume de la tumeur hypophysaire peut comprimer les structures environnantes.

Une taille importante de la tumeur peut

Une taille importante de la tumeur peut induire des maux de tête et des troubles de la vision.

Les troubles de la vision peuvent être liés:

 à une compression du chiasma optique par la tumeur. En effet, le chiasma, situé juste au-dessus de l'hypophyse, est le lieu de croisement des nerfs optiques



Quels sont les symptômes cliniques évoquant une hypersécrétion de cortisol?

Le cortisol est impliqué dans de nombreuses fonctions de l'organisme, aussi, les symptômes d'une **hypersécrétion de cortisol** sont nombreux. Ils peuvent évoluer dans le temps et être différents d'un individu à l'autre.

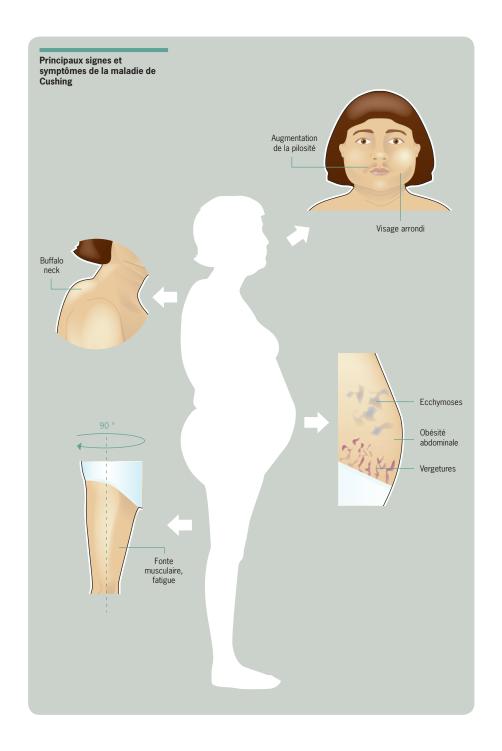
Ainsi, les manifestations et leur intensité sont variées, il peut s'agir de:

- Prise de poids à prédominance facio-tronculaire: obésité abdominale, visage arrondi et rouge (erythrose faciale), bosse au niveau de la nuque appelée « buffalo neck ».
- Fonte des muscles avec une faiblesse accompagnée d'une fatigue importante (difficulté pour se relever, monter les escaliers...).
- Fragilité cutanée et sous-cutanée (amincissement de la peau) avec apparition de bleus au moindre choc (ecchymoses) et de vergetures pourpres (sur le ventre, les flancs, la racine des membres...). Il existe également une cicatrisation plus lente.

- Fragilité osseuse avec une ostéoporose pouvant parfois être responsable de fracture.
- Augmentation de la pilosité (hirsutisme) et apparition d'acné au niveau du visage, du dos...
- Troubles du comportement ou de l'humeur: anxiété, irritabilité, difficulté de concentration, perte de mémoire, dépression...
- Troubles des règles et infertilité chez la femme, troubles sexuels chez l'homme.

Rare chez l'enfant, la maladie de Cushing peut être responsable d'un ralentissement de la croissance associée à une prise de poids.







Quelles sont les conséquences d'une hypersécrétion prolongée de cortisol sur le corps?

L'hypersécrétion prolongée d'ACTH, et donc de cortisol est à l'origine de multiples complications, plus ou moins sévères dans différents organes dont il régule habituellement le fonctionnement.

Le tableau ci-dessous présente les différents **rôles du cortisol** dans l'organisme, les **conséquences possibles d'une hypersécrétion prolongée** et les **symptômes** liés au déséquilibre provoqué. La présence et l'intensité de ces symptômes sont variables selon les individus atteints.

_		
Rôle du cortisol	Conséquences	Symptômes
MÉTABOLISME DES SUCRES ET LIPIDES	MÉTABOLIQUE	APPARITION DE DIABÈTE DE TYPE 2 OU DE DYSLIPIDÉMIE
MÉTABOLISME DES	OSSEUSE	OSTÉOPOROSE
PROTÉINES (DÉGRADATION DES PROTÉINES)	MUSCULAIRE	DIMINUTION DU VOLUME
	CUTANÉOMUQUEUSE	FRAGILITÉ CUTANÉ
RÉPARTITION DES GRAISSES	CARDIO-VASCULAIRE	OBÉSITÉ FACIO-TRONCULAIRE AUGMENTATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE
COAGULATION	THROMBO-EMBOLIQUE	AUGMENTATION DU RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE
RÉTENTION HYDROSODÉE	CARDIO-VASCULAIRE	HYPERTENSION ARTÉRIELLE
PROPRIÉTÉS ANTI-INFLAMMATOIRES	INFECTIEUSE	SENSIBILITÉ ACCRUE AUX INFECTIONS

Plusieurs de ces symptômes, comme l'hypertension artérielle, l'obésité, le diabète, la dyslipidémie... sont des facteurs de risques cardiovasculaires. Ainsi, l'hypercortisolémie peut être à l'origine de l'augmentation du risque cardiovasculaire.

En premier lieu, quels traitements peuvent être proposés pour soigner la maladie de Cushing?

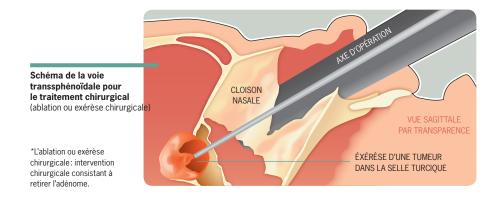


L'ablation ou exérèse chirurgicale* de l'adénome hypophysaire responsable de l'hypersécrétion d'ACTH est le traitement de premier choix dans la maladie de Cushing. Cette solution est proposée dans la majorité des cas, en première intention, si cela est possible. Aujourd'hui, l'opération est réalisée grâce à des techniques de microchirurgie, souvent endoscopiques. L'opération se déroule, en passant par la narine, en suivant les cloisons nasales, puis en longeant les sinus, jusqu'au sinus sphénoïde puis l'hypophyse (c'est la voie transsphénoïdale).

Cependant la réussite de cette opération dépend de la taille et de l'accessibilité de l'adénome. La chirurgie aboutit à une **rémission dans environ 80% des cas,** selon la taille et le caractère invasif de l'adénome. Celle-ci peut être plus difficile si l'adénome est trop petit et non visualisé à l'IRM (30% à 50% des cas), ou trop gros, ne pouvant pas être retiré dans sa totalité. L'adénome détecté est le plus souvent de petite taille.

On peut être amené à confirmer l'origine hypophysaire de la synthèse excessive d'ACTH grâce à la réalisation d'un **cathétérisme des sinus pétreux**, qui permet de comparer la concentration d'ACTH au niveau de l'hypophyse et du sang périphérique. Si le dosage confirme que l'hypersécrétion d'ACTH provient bien d'un adénome hypophysaire, un traitement neurochirurgical pourra être proposé.

Parfois, lorsque l'adénome n'est pas visible sur l'IRM, on met en place un traitement médical afin de contrôler l'hypercorticisme clinique.





En cas de récidive après chirurgie, que peut-on envisager ensuite?

En cas d'échec du traitement chirurgical ou d'impossibilité, il existe d'autres options thérapeutiques, adaptées à chaque patient.

Un **traitement médical** peut être prescrit dans la maladie de Cushing.

Le médecin peut également proposer une **ré-intervention** ou un traitement par **radio-thérapie** (conventionnelle ou stéréotaxique par gamma-knife) en fonction de la visibilité, de la taille et de la localisation de la tumeur résiduelle.

La radiothérapie conventionnelle consiste généralement en une série d'irradiations



externes centrées sur la tumeur et fractionnées en plusieurs séances.

Certains centres proposent des techniques permettant des irradiations plus focalisées (gamma-knife). Elles assurent une irradiation plus ciblée, sur des lésions de taille limitée et à distance des voies optiques, en une séance unique et lèsent moins les tissus environnants tout en permettant une diminution progressive des taux d'hormones.

La radiothérapie va permettre de freiner le développement de l'adénome corticotrope et parallèlement l'hypersécrétion d'ACTH, donc de cortisol. Cependant, son effet n'est pas immédiat.

Enfin, rarement, en cas de persistance d'un hypercorticisme symptomatique malgré la chirurgie et un traitement médical voire une radiothérapie, une surrénalectomie bilatérale peut être réalisée. Cette opération consiste en l'ablation des 2 surrénales, et empêche donc définitivement la synthèse de cortisol. Cependant dans ce dernier cas, l'adénome hypophysaire est toujours présent et une poursuite de la surveillance est donc nécessaire. De plus suite à cette opération, le patient n'est plus capable de fabriquer d'hormones surrénaliennes, vitales. Il est en insuffisance surrénale ce qui nécessite une surveillance et un traitement hormonal à vie.

Quelles peuvent être les conséquences des traitements de la maladie de Cushing?





Un des principaux risques après traitement est l'insuffisance corticotrope transitoire ou définitive, pouvant mettre en jeu le pronostic vital si non traitée. Un traitement substitutif par hydrocortisone peut alors être nécessaire.

1. Conséquences hormonales et/ou neurologiques d'un traitement chirurgical ou par radiothérapie (conventionnelle ou par gamma-knife) de la maladie de Cushing:

La radiothérapie conventionnelle ou ciblée ainsi que le traitement chirurgical peuvent

engendrer des **complications endocri- niennes et/ou neurologiques.** Ces complications sont d'une importance variable en
fonction des traitements.

Les manifestations les plus fréquentes sont:

- Un déficit anté-hypophysaire caractérisé par un taux anormalement bas d'hormones, particulièrement le cortisol (à l'origine d'une fatigue extrême et d'une hypotension artérielle), mais aussi les hormones thyroïdiennes ou les hormones sexuelles...
- Un défaut de sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH), stockée dans la post-hypophyse. Une diminution du taux d'ADH provoque des troubles de la balance hydrique induisant alors un diabète insipide, caractérisé par des urines abondantes et diluées ainsi qu'une soif permanente et très importante.
- Une lésion des nerfs crâniens impliqués dans la vision (soit par atteinte du chiasma optique, soit directement au niveau du sinus caverneux).

2. Les conséquences des traitements médicamenteux:

Selon les traitements, des **effets indésirables** peuvent survenir nécessitant une surveillance clinique et biologique régulière par votre médecin.



Une surveillance régulière est-elle nécessaire à court, moyen et long terme dans la maladie de Cushing et pourquoi?



Oui.

Une surveillance est nécessaire.

En effet, même si une rémission est constatée dans environ 80% des cas après une intervention chirurgicale, la maladie de Cushing est une maladie qui peut récidiver. Ainsi, ce risque nécessite une surveillance régulière.

S'il existe un **résidu adénomateux**, il faut surveiller sa taille, les éventuelles répercussions de son volume et celles de la chirurgie ou tout autre traitement sur les autres hormones anté-hypophysaires et le champ visuel.

Si le patient est **traité médicalement**, surveiller l'efficacité et la tolérance du traitement. Si le patient est considéré en **rémission**, il est nécessaire de rechercher une éventuelle sécrétion résiduelle d'ACTH et donc de cortisol qui signerait une récidive de la maladie.

Dans toutes les situations, il faut surveiller les éventuels **retentissements de l'hyper-corticisme sur l'organisme**.

Cette **surveillance à vie** est très régulière au début puis peut être espacée dans les situations de rémission.

Elle comprend bien sûr un **examen cli- nique** complet, à la recherche de signes cliniques de récidive ou de complications (prise
de poids à prédominance abdominale, fragilité
cutanée, réapparition ou aggravation d'une
HTA ou d'un diabète...).

Elle inclut d'autres examens:

- **Imagerie** par résonance magnétique (IRM) de l'hypophyse.
- Champ visuel s'il existe un résidu adénomateux à proximité du chiasma optique.
- Dosages biologiques (comme le cortisol libre urinaire), tests de freinage minute à la dexamethasone sur le cortisol...
- Dosages des autres hormones synthétisées par l'hypophyse.
- Surveillance métabolique et des organes sur lesquels un excès de cortisol pourrait être délétère, donc des complications (cardiovasculaires, osseuses, dyslipidémie, diabète...).

La maladie de Cushing en 10 questions-réponses

La maladie de Cushing est due à... Le traitement premier de la une hypersécrétion d'ACTH maladie de Cushing peut être... un manque en cortisol une ablation de l'hypophyse entière une synthèse excessive une ablation de l'adénome d'hormone de croissance une ablation des organes abimés par le cortisol L'hypophyse est... En cas de récidive de la une glande située sous le cerveau une glande intra-cérébrale maladie après la chirurgie, (dans le cerveau) que peut-on proposer? une tumeur un traitement médical et/ Un micro-adénome ou radiothérapique une simple surveillance hypophysaire est... un gros cancer intracérébral clinique régulière (dans le cerveau) Après un traitement chirurgical, une tumeur bénigne de moins de 1 cm une tumeur maligne de moins de 1 cm on peut observer... une fatigue due à l'apparition d'un Un adénome hypophysaire de déficit d'une lignée anté-hypophysaire par son volume peut entraîner... une sécrétion excessive d'hormone de croissance des vertiges des troubles du champ visuel des sueurs nauséabondes une hypertension artérielle On surveille les patients ayant Un patient ayant une maladie de une maladie de Cushing en Cushing présente typiquement... rémission à long terme pour... observer si l'hormone de croissance des dents écartées des vergetures pourpres n'est pas sécrétée en excès des extrémités infiltrées observer si le cortisol n'est pas

La maladie de Cushing

d'un cancer des os

d'un diabète

d'asthme

peut être responsable...

à nouveau secrété en excès

déceler l'apparition d'un

cancer des os

Réponses

- **1.**a La maladie de Cushing est due à la présence d'un adénome (tumeur bénigne) dans l'hypophyse (au niveau des cellules corticotropes) responsable de la surproduction d'ACTH et donc du cortisol par les surrénales.
- **2.** a L'hypophyse est une glande située sous le cerveau en dessous de l'hypothalamus, quasiment au milieu du crâne dans une petite cavité osseuse qui s'appelle la selle turcique.
- **3.**b Un adénome est le nom donné à une tumeur bénigne qui peut affecter une glande sécrétrice telle que l'hypophyse. Les microadénomes mesurent moins de 1 cm.
- **4.**b Une taille importante de la tumeur peut induire des maux de tête et des troubles de la vision.
- **5.**b Fragilité cutanée et sous-cutanée (amincissement de la peau) avec apparition de bleus au moindre choc (ecchymoses) et de vergetures pourpres (sur le ventre, les flancs, la racine des membres...). Il existe également une cicatrisation plus lente.
- **6.b** Le cortisol en excès perturbe le métabolisme des glucides, pouvant entraîner un taux de sucre dans le sang élevé, responsable de l'apparition du diabète.
- **7.**b L'ablation ou exérèse chirurgicale de l'adénome hypophysaire responsable de l'hypersécrétion d'ACTH est le traitement de premier choix dans la maladie de Cushing.
- **8.**b En cas de récidive, plusieurs options thérapeutiques sont possibles, adaptées à chaque patient. Le traitement médicamenteux ou/et la radiothérapie font parties de ces options.
- **9.a** Une des complications possible après un traitement chirurgical est un déficit anté-hypophysaire caractérisé par un taux anormalement bas d'hormones telles que le cortisol à l'origine d'une fatigue extrême et d'une hypotension artérielle, ou telles que les hormones thyroïdiennes ou les hormones sexuelles...
- **10.** Dune récidive de la maladie de Cushing est possible après plusieurs années de rémission. Si le patient est considéré en rémission, il est nécessaire de rechercher régulièrement une éventuelle sécrétion résiduelle d'ACTH et donc de cortisol qui signerait une récidive de la maladie.

La maladie de Cushing en 10 questions-réponses

La maladie de Cushing est due à... Le traitement premier de la une hypersécrétion d'ACTH maladie de Cushing peut être... un manque en cortisol une ablation de l'hypophyse entière une synthèse excessive une ablation de l'adénome d'hormone de croissance une ablation des organes abimés par le cortisol L'hypophyse est... une glande située sous le cerveau En cas de récidive de la une glande intra-cérébrale maladie après la chirurgie, (dans le cerveau) que peut-on proposer? une tumeur un traitement médical et/ Un micro-adénome ou radiothérapique hypophysaire est... une simple surveillance un gros cancer intracérébral clinique régulière (dans le cerveau) Après un traitement chirurgical, une tumeur bénigne de moins de 1 cm une tumeur maligne de moins de 1 cm on peut observer... une fatigue due à l'apparition d'un Un adénome hypophysaire de déficit d'une lignée anté-hypophysaire par son volume peut entraîner... une sécrétion excessive d'hormone de croissance des vertiges des sueurs nauséabondes des troubles du champ visuel une hypertension artérielle On surveille les patients ayant Un patient ayant une maladie de une maladie de Cushing en Cushing présente typiquement... rémission à long terme pour... des dents écartées observer si l'hormone de croissance des vergetures pourpres n'est pas sécrétée en excès des extrémités infiltrées observer si le cortisol n'est pas à nouveau secrété en excès

déceler l'apparition d'un

cancer des os

La maladie de Cushing

d'un cancer des os

d'un diabète

d'asthme

peut être responsable...



- **1.a** La maladie de Cushing est due à la présence d'un adénome (tumeur bénigne) dans l'hypophyse (au niveau des cellules corticotropes) responsable de la surproduction d'ACTH et donc du cortisol par les surrénales.
- **2.** a L'hypophyse est une glande située sous le cerveau en dessous de l'hypothalamus, quasiment au milieu du crâne dans une petite cavité osseuse qui s'appelle la selle turcique.
- **3.**b Un adénome est le nom donné à une tumeur bénigne qui peut affecter une glande sécrétrice telle que l'hypophyse. Les microadénomes mesurent moins de 1 cm.
- **4.**b Une taille importante de la tumeur peut induire des maux de tête et des troubles de la vision.
- **5.b** Fragilité cutanée et sous-cutanée (amincissement de la peau) avec apparition de bleus au moindre choc (ecchymoses) et de vergetures pourpres (sur le ventre, les flancs, la racine des membres...). Il existe également une cicatrisation plus lente.
- **6.b** Le cortisol en excès perturbe le métabolisme des glucides, pouvant entraîner un taux de sucre dans le sang élevé, responsable de l'apparition du diabète.
- **7.**b L'ablation ou exérèse chirurgicale de l'adénome hypophysaire responsable de l'hypersécrétion d'ACTH est le traitement de premier choix dans la maladie de Cushing.
- **8.**b En cas de récidive, plusieurs options thérapeutiques sont possibles, adaptées à chaque patient. Le traitement médicamenteux ou/et la radiothérapie font parties de ces options.
- **9.a** Une des complications possible après un traitement chirurgical est un déficit anté-hypophysaire caractérisé par un taux anormalement bas d'hormones telles que le cortisol à l'origine d'une fatigue extrême et d'une hypotension artérielle, ou telles que les hormones thyroïdiennes ou les hormones sexuelles...
- **10.** Dune récidive de la maladie de Cushing est possible après plusieurs années de rémission. Si le patient est considéré en rémission, il est nécessaire de rechercher régulièrement une éventuelle sécrétion résiduelle d'ACTH et donc de cortisol qui signerait une récidive de la maladie.

