



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Syndrome de Cushing

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

PNDS

[Cliquez ici](#)

Liste des actes et prestations - affection de longue durée

[Cliquez ici](#)

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Syndrome de Cushing

Protocole national de diagnostic et de soins

Septembre 2008

Ce guide médecin est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2, avenue du Stade-de-France – F 93218 Saint-Denis-la-Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Liste des abréviations	5
Définition du syndrome de Cushing	7
Synthèse médecin généraliste.....	8
1. Introduction	11
1.1. Objectifs	11
1.2. Méthode	13
2. Bilan initial.....	14
2.1. Objectifs principaux.....	14
2.2. Professionnels impliqués	14
2.3. Démarche diagnostique et évaluation de la gravité	15
3. Prise en charge thérapeutique	27
3.1 Objectifs	27
3.2 Professionnels impliqués	27
3.3 Information et éducation thérapeutique des patients	28
3.4 Traitement spécifique du syndrome de Cushing	28
3.5 Traitement substitutif de l'hypocortisolisme/de l'insuffisance surrénale ..	29
3.6 Prévention et traitements des complications du syndrome de Cushing ..	30
4. Cas particuliers	35
4.1 Syndrome de Cushing chez l'enfant	35
4.2 Syndrome de Cushing chez la femme enceinte	37
4.3 Causes génétiques	40
5. Suivi	42
5.1 Objectifs	42
5.2 Professionnels impliqués	43
5.3 Rythme et contenu du suivi.....	43
5.4 Renouvellement de l'ALD.....	45
RÉFÉRENCES.....	46
Annexe 1. Groupes d'experts du PNDS	49
Annexe 2. Figures et tableaux : diagnostic positif et étiologique du syndrome de Cushing	51

Annexe 3. Retentissement psychologique et social.....	55
Annexe 4. Traitements médicaux	56
Substances agissant au niveau de la sécrétion d'ACTH.....	56
Substances à action périphérique	58
Substances à action surrénalienne	58

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la Haute Autorité de Santé édite le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour le syndrome de Cushing. Ce PNDS a été élaboré en partenariat avec le(s) centre(s) de référence labellisé(s), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005 – 2008. Ce PNDS et la liste des actes et prestations (LAP) qui en découle, sont actualisés tous les 3 ans. Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et rendue disponible sous format électronique uniquement (www.has-sante.fr).

Liste des abréviations

ACTH	Corticotrophine ou Corticostimuline
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ALD	Affection de longue durée
AIMAH	ACTH-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ASAT	Aspartate aminotransférase
BNP	Brain derived natriuretic peptide
CBG	Corticosteroid-binding globulin ou transcortine
CNAMTS	Caisse Nationale d'assurance-maladie des Travailleurs Salariés
CPAMTS	Caisse Primaire d'assurance-maladie des Travailleurs Salariés
CRH	Corticolibérine
CRP	C Reactive Protein (protéine C-réactive)
CSPI	Cathétérisme des sinus pétreux inférieurs
CCS	Cancer corticosurrénalien
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DMO	Densité minérale osseuse
DOC	11-désoxycorticostérone
DS	Déviation standard
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
ECG	Électrocardiogramme
ED3D	Écho de gradient 3D
FDG	Fluorodéoxyglucose
FSH	Hormone folliculostimulante
Gamma GT	Gammaglutamyl transpeptidase
GH	Growth hormone ou Hormone de croissance
GHRH	Growth hormone-releasing hormone ou somatolibérine
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone ou gonadolibérine
HAS	Haute Autorité de Santé
hCG	Human chorionic gonadotropin ou hormone chorionique gonadotrope humaine
HDL	High density lipoprotein
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
5 HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid ou acide 5-hydroxyindolacétique

HTA	Hypertension artérielle
IGF-I	Insulin-like Growth Factor 1
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de masse corporelle (P/T^2)
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Intraveineux
LDL	Low density lipoprotein
LH	Hormone lutéotrope
Lpa	Lipoprotéine a
MAPA	Holter tensionnel
PA	Pression artérielle
PAL	Phosphatase alcaline
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
POMC	Pro-opiomélanocortine
PPNAD	Primary Pigmented Nodular Adrenal Disease
SC	Syndrome de Cushing
SDHA	(ou DHEAS) sulfate de DHEA
TCA	Temps de Céphaline Activée
TeBG	Testosterone-Estrogen Binding Globulin
TEP	Tomographie par émission de positons
TP	Temps de prothrombine
TSH	Thyréostimuline ou hormone thyroïdienne
VIP	Vasoactive Intestinal Peptide ou Peptide Intestinal Vasoactif
VS	Vitesse de sédimentation

Définition du syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations cliniques induites par une exposition chronique à un excès endogène de glucocorticoïdes.

Le syndrome de Cushing répond à deux grands cadres physiopathologiques :

- Le syndrome de Cushing-ACTH dépendant dans environ 85 % des cas : les surrénales sont stimulées par une sécrétion excessive et inappropriée d'ACTH. Dans environ 80 à 85 % des cas, l'ACTH est d'origine eutopique et sécrétée par une tumeur bénigne développée à partir de cellules corticotropes hypophysaires, c'est la maladie de Cushing. Dans 10 à 15 % des cas, l'ACTH est d'origine ectopique, produite par une tumeur endocrine non hypophysaire (syndrome de Cushing paranéoplasique). Une sécrétion ectopique de corticolibérine (CRH) est très rarement associée.
- Le syndrome de Cushing-ACTH indépendant dans environ 15 % des cas : la sécrétion surrénalienne est autonome, indépendante de l'ACTH. Il s'agit d'une tumeur surrénalienne unilatérale, bénigne (adénome corticosurrénalien) dans environ 60 % des cas, maligne (cancer corticosurrénalien) dans environ 40 % des cas et d'une atteinte bilatérale primitive des surrénales dans environ 1 % des cas. Cette dernière peut être en rapport avec une hyperplasie macronodulaire (AIMAH, ACTH-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia) ou bien une dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (PPNAD, Primary Pigmented Nodular Adrenal Disease).

Synthèse médecin généraliste

Cette synthèse a été élaborée à partir du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) – syndrome de Cushing disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé www.has-sante.fr.

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations induites par une exposition chronique à un excès endogène de glucocorticoïdes. Non traité, il induit une surmortalité et une morbidité significative, notamment cardiovasculaire. Son diagnostic et son traitement restent délicats.

ÉVOCATION DU SYNDROME DE CUSHING

Le syndrome de Cushing comporte de nombreux symptômes non spécifiques comme l'obésité, l'hypertension artérielle, les troubles de la glycorégulation, les troubles de l'humeur etc. (tableau 1, Annexe 2). La recherche d'un syndrome de Cushing est conseillée devant :

- Des symptômes plus spécifiques tels que les symptômes d'hypercatabolisme :
 - cutané (fragilité cutanée, ecchymoses, vergetures) ;
 - musculaire (amyotrophie proximale) ;
 - osseux (ostéoporose).
- Un ralentissement de la croissance staturale, en particulier s'il est associé à une prise pondérale paradoxale, chez l'enfant.
- Un diabète de type 2 entrant dans le cadre d'un syndrome plurimétabolique ou déséquilibré sans cause évidente.
- Une hypertension artérielle du sujet jeune ou résistant.
- Un tableau psychiatrique atypique ou résistant aux antidépresseurs usuels.
- Une ostéoporose sans cause évidente.
- Toute tumeur surrénalienne d'origine corticale découverte fortuitement (« incidentalome surrénalien »).
- La précocité du diagnostic d'un syndrome de Cushing est déterminante, l'évolution spontanée étant marquée par une surmortalité et une morbidité importante (notamment complications cardiovasculaires, infectieuses, psychiatriques, petite taille chez l'enfant, déformations osseuses, etc.).

CONFIRMATION DU SYNDROME DE CUSHING

(cf. figure 1 Annexe 2)

Les examens conseillés en première intention, en ambulatoire si le patient est compliant, sont l'un et/ou l'autre des examens suivants :

- 2 à 3 mesures de la cortisolurie des 24 heures avec créatininurie.
- Un freinage minute (dexaméthasone 1 mg *per os* à minuit et dosage du cortisol plasmatique à 8 heures le lendemain matin) (et/ou salivaire avec envoi dans un laboratoire spécialisé).
- 2 à 3 mesures du cortisol salivaire nocturne (classiquement à 24 heures) (envoi dans un laboratoire spécialisé).

Si l'un de ces examens est anormal :

- cortisolurie des 24 heures augmentée ;
- et/ou cortisol plasmatique supérieur à 50 nmol/l (18 ng/ml) (et/ou cortisol salivaire augmenté) après freinage minute ;
- et/ou cortisol salivaire nocturne augmenté ;

Le patient doit être adressé à un endocrinologue, au sein ou en lien avec un centre de référence/centre de compétence pour (cf. PNDS).

- La confirmation du diagnostic de syndrome de Cushing.
- La recherche étiologique pour distinguer syndrome de Cushing-ACTH dépendant *versus* ACTH indépendant et identifier, devant un syndrome de Cushing-ACTH dépendant, une maladie de Cushing d'une tumeur endocrine avec sécrétion ectopique d'ACTH ou bien l'étiologie d'un syndrome de Cushing-ACTH indépendant parmi les causes potentielles.
- L'évaluation de la sévérité du syndrome de Cushing et la recherche de complications.
- L'étape thérapeutique, en particulier le traitement adapté à l'étiologie du syndrome de Cushing.

GROSSESSE ET ENFANTS

La prise en charge d'une suspicion de syndrome de Cushing chez une femme enceinte ou un enfant doit être effectuée directement dans un centre de référence/centre de compétence.

SUIVI

Un suivi au long cours, au sein ou en lien avec un centre de référence/centre de compétence, est indispensable afin de :

- Surveiller et adapter le traitement substitutif.
- Prendre en charge les complications du syndrome de Cushing, qui ne disparaissent pas immédiatement ou dont le risque ne se corrige pas obligatoirement après traitement efficace de l'hypercortisolisme (en particulier le risque cardiovasculaire).
- Dépister des récidives éventuelles pour certaines causes (en particulier les tumeurs malignes et la maladie de Cushing où la récurrence d'un

adénome corticotrope peut parfois s'observer, même plusieurs années après une chirurgie efficace).

- Dans l'intervalle des visites, le médecin généraliste (ou le pédiatre) traite les maladies intercurrentes, en relation si besoin avec l'endocrinologue. La possibilité d'une récurrence ou d'une nouvelle complication doit être évoquée devant la réapparition de signes cliniques et/ou d'anomalies biologiques présentes lors du diagnostic ou devant l'apparition d'autres signes pouvant témoigner d'une nouvelle complication. Une consultation anticipée auprès du centre de référence/centre compétence est alors conseillée.

Informations utiles

- Informations générales – source internet : <http://www.orphanet.net> (rubrique surrénales).
- Centre de Référence Maladies Rares de la Surrénales – source internet : <http://surrenales.aphp.fr>
- Association Surrénales – source internet : <http://www.surrenales.com>

1. Introduction

1.1. Objectifs

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé, la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD au titre de l'ALD 31 : Syndrome de Cushing. C'est un outil pragmatique auquel le médecin traitant en concertation avec le médecin spécialiste, peut se référer pour la prise en charge de la maladie considérée notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient souffrant de syndrome de Cushing, dont le dépistage est fait par les médecins généralistes et/ou les spécialistes confrontés à un symptôme/une complication et dont la prise en charge se fait au sein du centre de référence et/ou de centres de compétence ou en lien avec ces derniers. Ce PNDS n'aborde pas la surveillance et l'adaptation du traitement substitutif qui fera l'objet d'un PNDS « insuffisance surrénale » et ne détaille pas la prise en charge du cancer corticosurrénalien qui fera également l'objet d'un PNDS spécifique.

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations cliniques induites par une exposition chronique à un excès endogène de glucocorticoïdes.

Le syndrome de Cushing est considéré comme rare avec une incidence annuelle de l'ordre d'un à six cas par million d'habitants et par an. Des données récentes suggèrent que la prévalence de formes atténuées, paucisymptomatiques serait plus importante dans certains groupes de patients tels que des patients diabétiques, hypertendus ou psychiatriques « atypiques » et les sujets présentant une masse surrénalienne de découverte fortuite.

Le syndrome de Cushing répond à deux grands cadres physiopathologiques :

- Le syndrome de Cushing-ACTH dépendant dans environ 85 % des cas : les surrénales sont stimulées par une sécrétion excessive et inappropriée d'ACTH. Dans environ 80 à 85 % des cas, l'ACTH est d'origine eutopique et sécrétée par une tumeur développée à partir de cellules corticotropes hypophysaires, c'est la maladie de Cushing. Dans 10 à 15 % des cas, l'ACTH est d'origine ectopique, produite par une tumeur endocrine non hypophysaire (syndrome de Cushing

paranéoplasique). Une sécrétion ectopique de CRH est très rarement associée.

- Le syndrome de Cushing-ACTH indépendant dans environ 15 % des cas : la sécrétion surrénalienne est autonome et l'hypercortisolisme inhibe la sécrétion d'ACTH. Il s'agit d'une tumeur surrénalienne, unilatérale bénigne (adénome corticosurrénalien) dans environ 60 % des cas, maligne (cancer corticosurrénalien) dans environ 40 % des cas et d'une atteinte bilatérale primitive des surrénales dans environ 1 % des cas. Cette dernière peut être en rapport avec une hyperplasie macronodulaire (AIMAH, ACTH-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia) ou bien une dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (PPNAD, Primary Pigmented Nodular Adrenal Disease). Une AIMAH peut être secondaire à l'expression « illégitime » de récepteurs membranaires, rarement familiale, ou survenir dans le cadre d'un syndrome de McCune-Albright (mutation activatrice de G_{α} à l'état de mosaïque) ou, exceptionnellement, être liée à des mutations de G_{α} (mutations somatiques au niveau surrénalien), du récepteur de l'ACTH (mutations germinales activatrices) ou de la phosphodiesterase 11A4 (mutations germinales inactivatrices) ou associée à une maladie à transmission autosomique dominante par mutation du gène de la fumarate hydratase responsable d'une léiomyomatose et de cancer rénal. La dysplasie micronodulaire pigmentée évolue le plus souvent dans le cadre d'un complexe de Carney.

La prise en charge du syndrome de Cushing comporte plusieurs étapes successives :

- L'évocation du syndrome de Cushing.
- Sa confirmation [diagnostic positif du syndrome de Cushing et diagnostic différentiel éliminant les syndromes de Cushing iatrogènes et les situations simulant un syndrome de Cushing (pseudo-syndrome de Cushing ou hypercortisolisme fonctionnel)].
- La recherche étiologique pour distinguer syndrome de Cushing-ACTH dépendant *versus* ACTH indépendant et identifier, devant un syndrome de Cushing-ACTH dépendant, une maladie de Cushing d'une tumeur endocrine avec sécrétion ectopique d'ACTH ou bien l'étiologie d'un syndrome de Cushing-ACTH indépendant parmi les causes potentielles.
- L'évaluation de la sévérité du syndrome de Cushing et la recherche de complications.
- L'étape thérapeutique, en particulier le traitement adapté à l'étiologie du syndrome de Cushing.
- Le suivi au long cours.

Le diagnostic de syndrome de Cushing étant posé, le droit à l'ALD devra être accordé.

Un document plus détaillé ayant servi de base à la rédaction de ce PNDS est accessible dans la rubrique « espace médecin » du site internet du Centre de Référence des Maladies Rares de la Surrénale (<http://surrenales.aphp.fr>).

Pour toutes informations sur le Syndrome de Cushing, des documents peuvent être consultés sur les sites suivants :

- Informations générales – source internet : <http://www.orphanet.net> (rubrique surrenales)
- Centre de Référence Maladies Rares de la Surrénale – source internet : <http://surrenales.aphp.fr>
- Association Surrénale – source internet : <http://www.surrenales.com>

1.2. Méthode

Après analyse critique de la littérature internationale¹, le PNDS a été élaboré conformément à la méthode publiée par la HAS et discuté par un groupe d'experts multidisciplinaire. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture qui a coté chacune des propositions énoncées (Annexe 1). Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire. Par ailleurs, les propositions thérapeutiques ont fait l'objet d'une relecture par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

¹ Méthode d'élaboration du Protocole national de diagnostic et de soins et de la Liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare, 2006.

2. Bilan initial

2.1. Objectifs principaux

- Évoquer le syndrome de Cushing.
- Confirmer le syndrome de Cushing : diagnostic positif du syndrome de Cushing et diagnostic différentiel éliminant les syndromes de Cushing iatrogènes et les situations simulant un syndrome de Cushing (pseudosyndrome de Cushing ou hypercortisolisme fonctionnel).
- Rechercher l'étiologie du syndrome de Cushing :
 - déterminer le mécanisme du syndrome de Cushing : ACTH dépendant versus ACTH indépendant ;
 - puis distinguer devant un syndrome de Cushing-ACTH dépendant, une maladie de Cushing d'une tumeur endocrine avec sécrétion ectopique d'ACTH ;
 - ou bien déterminer l'étiologie d'un syndrome de Cushing-ACTH indépendant parmi les causes potentielles ;
- Évaluer la sévérité du syndrome de Cushing et rechercher les complications.
- Proposer une prise de contact avec l'association de patients (www.surrenales.com).

2.2 Professionnels impliqués

Le dépistage est fait par les médecins généralistes et/ou les spécialistes confrontés à un symptôme/une complication. La prise en charge ultérieure est multidisciplinaire, coordonnée par l'endocrinologue (ou le pédiatre endocrinologue ou le pédiatre expérimenté dans le syndrome de Cushing) du centre de référence et/ou de centres de compétence ou en lien avec ces derniers.

Pour le dépistage :

- Médecins généralistes, pédiatres.
- Endocrinologues, pédiatres endocrinologues.
- Médecins spécialistes confrontés à une complication révélatrice ou un signe révélateur du syndrome de Cushing (psychiatres, rhumatologues, orthopédistes, cardiologues, internistes, dermatologues, pneumologues, chirurgiens etc.).
- Biologistes.

Pour la confirmation du syndrome de Cushing et la recherche de l'étiologie :

- Endocrinologues, pédiatres endocrinologues.
- Biologistes.
- Radiologues, neuroradiologues.
- Médecins nucléaires.
- Paramédicaux : infirmiers(ères).

Pour l'évaluation de la sévérité du syndrome de Cushing et la recherche des complications :

- Endocrinologues, pédiatres endocrinologues.
- Gynécologues.
- Biologistes.
- Radiologues.
- Médecins nucléaires.
- Psychiatres ou pédopsychiatres.
- Autres médecins spécialistes : cardiologues, rhumatologues, orthopédistes, infectiologues, dermatologues, pneumologues, etc., si besoin.
- Médecin scolaire si nécessaire.
- Médecin du travail si nécessaire.
- Paramédicaux : psychologue, diététicien(ne), kinésithérapeute, infirmier(ère).
- Assistante sociale.

2.3 Démarche diagnostique et évaluation de la gravité

► Évocation du syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing comporte de nombreux symptômes non spécifiques tels que l'obésité, l'hypertension artérielle, les troubles de la glycorégulation, les symptômes de dépression etc. et des symptômes plus spécifiques qui sont :

- Les symptômes d'hypercatabolisme :
 - cutané (fragilité cutanée, ecchymoses, vergetures) ;
 - musculaire (amyotrophie proximale) ;
 - osseux (ostéoporose).
- La répartition faciotronculaire des graisses.
- Chez l'enfant, un ralentissement de la croissance staturale, en particulier s'il est associé à une prise pondérale paradoxale.

Compte tenu de la prévalence relativement élevée (2 à 9,4 %) de syndromes de Cushing paucisymptomatiques, il faudra rechercher un syndrome de Cushing devant :

- Un diabète sucré de type 2 entrant dans le cadre d'un syndrome plurimétabolique (syndrome X) ou se déséquilibrant sans cause évidente ;
- Une hypertension artérielle du sujet jeune ou résistant ;
- Un tableau psychiatrique atypique ou résistant aux antidépresseurs usuels ;
- Une ostéoporose sans cause évidente.

Il convient également de rechercher un syndrome de Cushing devant toute tumeur surrénalienne d'origine corticale découverte fortuitement (« incidentalome surrénalien »), un syndrome de Cushing étant alors retrouvé dans 5 à 47 % des cas selon les études et les critères diagnostiques retenus.

► Confirmation du diagnostic de syndrome de Cushing

Il conviendra d'éliminer

- Un syndrome de Cushing iatrogène, en recherchant la prise :
 - de médicaments et préparations pouvant contenir des corticoïdes (quelle que soit la voie d'administration), éventuellement associés à la prise d'un inhibiteur enzymatique du cytochrome P450 comme l'itraconazole, le ritonavir qui peuvent majorer la biodisponibilité des corticoïdes ;
 - de progestatifs à fortes doses (acétate de mégestrol ou de médroxyprogestérone) ;
 - de tétracosactide.
- Un pseudo-syndrome de Cushing, terme qui regroupe les situations cliniques dans lesquelles les patients présentent d'une part des symptômes cliniques compatibles avec un syndrome de Cushing et d'autre part des anomalies biologiques d'hypercortisolisme, en dehors de tout syndrome de Cushing « organique ». Les causes de pseudo-syndrome de Cushing incluent essentiellement l'alcoolisme, des maladies psychiatriques, le stress.

Aucun test n'offre des performances diagnostiques absolues et il est le plus souvent nécessaire de réaliser plusieurs investigations pour porter le diagnostic. De multiples algorithmes combinant plusieurs investigations ont été proposés. En pratique, il est légitime d'envisager en première intention des investigations possédant une forte sensibilité, simples à réaliser (éventuellement en ambulatoire), peu onéreuses. Les performances attendues de ces tests sont une valeur prédictive négative élevée de manière à pouvoir exclure avec une forte probabilité le syndrome de Cushing en cas de résultat normal.

Les examens conseillés en première intention, éventuellement en ambulatoire si le patient est compliant, sont l'un et/ou l'autre des examens suivants :

- 2 à 3 mesures de la cortisolurie des 24 heures avec créatininurie.
- Un freinage minute (dexaméthasone 1 mg *per os* à minuit et dosage du cortisol plasmatique à 8 heures le lendemain matin) (et/ou salivaire avec envoi dans un laboratoire spécialisé).
- 2 à 3 mesures du cortisol salivaire nocturne (classiquement à 24 heures) (envoi dans un laboratoire spécialisé).

La mesure du cortisol salivaire n'est pas inscrite à la nomenclature.

Si l'un de ces examens est anormal :

- cortisolurie des 24 heures augmentée ;
- et/ou cortisol plasmatique supérieur à 50 nmol/l (18 ng/ml) (et/ou cortisol salivaire augmenté) après freinage minute ;
- et/ou cortisol salivaire nocturne augmenté ;
- Le patient doit être adressé à un endocrinologue, au sein ou en lien avec un centre de référence/centre de compétence.

Les examens conseillés en seconde intention, sont :

- La répétition d'un ou de plusieurs examens de première ligne ;
- et, si nécessaire, l'un et/ou l'autre des tests suivants :
 - un freinage faible (dexaméthasone 0,5 mg/6hx48h) sur la cortisolurie des 24 heures et/ou le cortisol plasmatique en fin de test ;
 - une étude du rythme nyctéméral du cortisol plasmatique et/ou salivaire ;
 - un test à la desmopressine et un test couplé dexaméthasone-CRH peuvent se discuter en cas de doute persistant.

En cas de doute, ou devant des signes cliniques nouveaux ou bien en cas de suspicion de syndrome de Cushing intermittent, il faut savoir répéter les explorations quelques semaines, mois ou années plus tard. En effet, parfois les périodes d'hypercortisolisme alternent avec des périodes d'eucortisolisme voire d'insuffisance corticotrope pouvant durer plusieurs semaines ou mois. La reproductibilité de l'alternance de ces deux phases définit le syndrome de Cushing « cyclique » ou « intermittent ». Il faut évoquer cette possibilité lorsque l'impression clinique contraste avec des examens biologiques normaux voire une insuffisance corticotrope transitoire, ou lorsque des symptômes s'amendent spontanément puis réapparaissent. Le recueil du cortisol salivaire au coucher pendant plusieurs semaines peut être très utile.

► **Recherche de l'étiologie du syndrome de Cushing**

Il convient de :

- Déterminer le mécanisme du syndrome de Cushing : syndrome de Cushing secondaire à une production exagérée d'ACTH (syndrome de Cushing-ACTH dépendant) ou bien d'origine primitivement surrénalienne (syndrome de Cushing-ACTH indépendant).
- Puis :
 - de distinguer devant un syndrome de Cushing-ACTH dépendant, une maladie de Cushing d'une tumeur endocrine avec sécrétion ectopique d'ACTH ;
 - ou bien de déterminer l'étiologie d'un syndrome de Cushing-ACTH indépendant parmi les causes potentielles.

Déterminer le mécanisme du syndrome de Cushing

La première étape du diagnostic étiologique du syndrome de Cushing repose sur le dosage de l'ACTH plasmatique. Le taux plasmatique d'ACTH est théoriquement effondré en cas d'hypercortisolisme d'origine primitivement surrénalienne, l'hypersecretion surrénalienne autonome de cortisol venant alors rétro-inhiber la production hypophysaire d'ACTH. Il est en revanche au-dessus de la limite inférieure des valeurs normales en cas de sécrétion inappropriée d'ACTH qu'elle soit d'origine hypophysaire ou ectopique. Le dosage de l'ACTH plasmatique doit obéir à quelques règles strictes permettant d'éviter la dégradation du peptide dans le tube de prélèvement et les artefacts qui en résultent. Un taux d'ACTH inférieur à deux reprises à 5-10 pg/ml (1,1-2,2 pmol/l) permet d'affirmer le caractère ACTH-indépendant du syndrome de Cushing. Si au moins l'une des 2 valeurs d'ACTH est supérieure à 15-20 pg/ml (3,3-4,4 pmol/l) en phase d'hypercortisolisme, la nature ACTH-dépendante du syndrome de Cushing est très vraisemblable. En cas de doute, il est recommandé de pratiquer un test à la CRH, voire un test de freinage fort par la dexaméthasone et un scanner surrénalien.

Distinguer, devant un syndrome de Cushing-ACTH dépendant, une maladie de Cushing d'une tumeur endocrine avec sécrétion ectopique d'ACTH

Compte tenu des limites de chaque type d'exploration, (biologie, radiologie conventionnelle, imagerie nucléaire et cathétérisme veineux), il est souvent nécessaire de combiner les explorations et, pour certaines, de les répéter dans le temps. Il n'existe pas à ce jour d'algorithme diagnostique faisant l'unanimité ni d'étude du rapport « coût/efficacité ».

- Tests dynamiques

Le principe des tests dynamiques est la recherche d'une réponse corticotrope discriminant les maladies de Cushing – qui restent souvent soumis à une régulation partielle (tests dits « positifs »)- des tumeurs endocrines avec sécrétion ectopique d'ACTH qui échappent en général à la régulation (tests dits « négatifs »).

- Test de freinage fort ou renforcé : administration de 2 mg per os toutes les 6 heures pendant deux jours, ou de 8 mg per os en une seule prise à minuit ou encore de 4 à 7 mg en intraveineux de dexaméthasone ; réponse évaluée sur la cortisolurie le deuxième jour du test ou sur le cortisol plasmatique et éventuellement salivaire en fin de test. La sensibilité du test dans cette indication varie de 60 % à 80 % selon les études avec un seuil de 50 % pour la baisse de la cortisolémie.
- Test de stimulation par la CRH : administration en intraveineux de 1 µg/kg chez l'enfant ou 100 µg chez l'adulte de CRH ovine synthétique dans de nombreux pays dont les USA, ou de CRH humaine synthétique en Europe ; réponse évaluée sur l'ACTH, le

cortisol plasmatique et éventuellement le cortisol salivaire aux temps – 5, 0, 15, 30, 45 et 60 min avant et après l'injection de la CRH. La sensibilité du test pour le diagnostic de la maladie de Cushing est de 70 à 95 % et sa spécificité de 90 à 100 %, selon les études. Une réponse positive est très en faveur d'une maladie de Cushing et l'est d'autant plus que la réponse est franche.

- Test de stimulation par la desmopressine : administration en intraveineux de 10 µg de desmopressine seule ou couplée à un bolus de CRH (cf. supra) ; réponse évaluée sur l'ACTH, le cortisol plasmatique et éventuellement le cortisol salivaire aux temps – 5, 0, 15, 30, 45 et 60 min avant et après l'injection de la desmopressine. L'intérêt du test de stimulation par la desmopressine reste limité par le fort pourcentage de tumeurs ectopiques répondant à la desmopressine (20-50 %). Le test couplé desmopressine – CRH pourrait être plus discriminant que le test à la CRH seule, avec une spécificité de 80 à 100 %.

- Marqueurs tumoraux

Certaines tumeurs responsables d'une sécrétion ectopique d'ACTH ont un marqueur tumoral performant, qui doit être dosé au moindre doute, comme :

- Les phéochromocytomes (dérivés méthoxylés urinaires) ;
- les cancers médullaires de la thyroïde (calcitonine) ;
- les gastrinomes (gastrinémie).

D'autres marqueurs tumoraux peuvent être dosés dans des situations particulières : chromogranine A, 5-HIAA urinaires, sous-unité alpha des glycoprotéines, sous unité β libre de l'hCG, antigène carcinoembryonnaire, éolase neurone spécifique, VIP, glucagon, taux plasmatiques de pro-opiomélanocortine (POMC) et de ses dérivés.

- IRM hypophysaire

L'IRM (imagerie par résonance magnétique) hypophysaire est systématique devant un syndrome de Cushing-ACTH dépendant.

Elle comporte la réalisation de coupes fines coronales et sagittales, en pondération T1 sans et avec injection de gadolinium et T2, des clichés dynamiques et éventuellement une séquence écho de gradient 3D pondérée en T1 (ED3D). L'adénome hypophysaire apparaît comme une image focalisée intrasellaire en hypo-, iso- ou hypersignal en pondération T1 et T2 ; il est souvent mieux détecté et parfois uniquement visible après injection de gadolinium en séquences dynamiques ou en séquence ED3D. Bien que très rare, la localisation parasellaire (sinus caverneux, sinus sphénoïdal, nasopharynx) de l'adénome corticotrope doit être recherchée lorsque l'hypophyse ne présente pas d'anomalie de signal focalisée évocatrice d'un adénome. L'adénome est détecté dans environ 50 à 70 % de cas, et est souvent de petite taille. Les faux positifs sont constitués par les incidentalomes hypophysaires et les artefacts.

De plus, l'IRM détermine la taille de l'adénome, ses rapports avec les sinus caverneux et son caractère éventuellement invasif. Elle guide le chirurgien durant l'exploration évitant une chirurgie agressive et ses complications. Elle apprécie la pneumatisation du sinus sphénoïdal, recherche une sinusite sphénoïdale, une arachnoïdocèle, une ectasie carotidienne, etc. qui peuvent conditionner la stratégie opératoire.

- **Scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien multibarrette**
Il est utile pour détecter une tumeur endocrine bronchique, pancréatique ou autre, effectuer le bilan d'extension et pour le suivi postthérapeutique. Lorsqu'un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs est discuté, il est conseillé de faire le scanner au préalable, afin d'éliminer une tumeur endocrine évidente. En cas de négativité du scanner, une IRM thoraco-abdomino-pelvienne peut être utile.
- **Scintigraphie aux analogues de la somatostatine**
Elle permet rarement d'identifier une tumeur non vue par une imagerie conventionnelle de qualité et comporte des faux positifs. Cependant un examen minutieux (temps d'acquisition long, tomographie voire acquisition en mode tomographique couplée avec un scanner X, voire à doses plus fortes) peut aider à identifier et localiser une tumeur endocrine avec sécrétion ectopique d'ACTH lors du diagnostic de syndrome de Cushing ou dans le suivi en répétant l'examen. Une confrontation multidisciplinaire est indispensable pour optimiser la recherche d'une tumeur endocrine.
- **Cathétérisme veineux central (sinus pétreux inférieurs (CSPI) ou sinus caverneux voire veines jugulaires internes, en cas de difficultés techniques).**
L'expertise nécessaire, l'invasivité et le risque de complications du cathétérisme justifient de ne poser l'indication et de ne réaliser cet examen que dans des centres qui en ont une grande pratique. La réalisation d'un CSPI est recommandée chez les patients porteurs d'un syndrome de Cushing-ACTH dépendant, après avoir éliminé un pseudo-syndrome de Cushing, lorsque les explorations du patient par tests dynamiques, l'IRM hypophysaire et le scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien laissent une incertitude sur son origine hypophysaire ou ectopique. Avant réalisation du CSPI, il est impératif de vérifier que le patient est toujours en phase d'hypercortisolisme. Il n'existe pas de consensus établi sur les indications :
 - ▶ absence d'image typique d'adénome corticotrope à l'IRM hypophysaire et absence de réponse typique d'une maladie de Cushing sur deux tests dynamiques, généralement le test à la CRH et un test de freinage par la dexaméthasone ;
 - ▶ absence d'image typique d'adénome corticotrope à l'IRM hypophysaire, même si les tests dynamiques, généralement le test à

la CRH et un test de freinage par la dexaméthasone, sont typiques d'une maladie de Cushing ;

- Image typique d'adénome corticotrope à IRM hypophysaire, mais absence de réponse typique d'une maladie de Cushing sur deux tests dynamiques, généralement le test à la CRH et un test de freinage par la dexaméthasone.

La mise en évidence d'un gradient centropériphérique supérieur à 2 à l'état basal et/ou supérieur à 3 après stimulation par la CRH est fortement en faveur d'une origine hypophysaire de la sécrétion d'ACTH.

Les causes essentielles de faux négatifs sont :

- une cathétérisation insuffisamment sélective des sinus pétreux inférieurs ;
- une vascularisation plexiforme d'au moins l'un des sinus ;
- un drainage veineux anormal d'un adénome intrasphénoïdal mais non strictement intrasellaire ;
- une sécrétion intermittente d'ACTH par une maladie de Cushing non sensible à la CRH.
- une grande partie de ces causes peut être évitée par :
- l'expérience du neuroradiologue qui diminue le taux d'échec de cathétérisation sélective ;
- la réalisation systématique d'un angiogramme veineux avec vérification de la position des cathéters en fin de procédure ;
- la mesure systématique, avec l'ACTH, de la prolactine, comme témoin de bonne cathétérisation.

Les causes essentielles de faux positifs sont : une exploration en période d'eucortisolisme d'une tumeur responsable d'une sécrétion ectopique mais intermittente d'ACTH, une sécrétion tumorale ectopique de CRH. Une partie de ces faux positifs peut être évitée :

- en vérifiant systématiquement la permanence de l'hypercortisolisme dans les jours précédents la procédure ;
- et en réalisant avant le CSPI un scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche d'une tumeur endocrine.

Dans le cadre d'une maladie de Cushing, la mise en évidence d'un gradient latéral (entre les deux sinus) d'ACTH $> 1,4$ donne une indication sur la latéralisation du microadénome hypophysaire corticotrope, de fiabilité imparfaite.

Le cathétérisme permet d'affirmer le diagnostic de maladie de Cushing chez des patients n'ayant pas de lésion hypophysaire formellement identifiée à l'IRM : son intérêt principal est de pouvoir ensuite proposer un traitement neurochirurgical à ces patients. Ceci suppose que ces patients puissent être confiés à une équipe neurochirurgicale experte, capable de prendre en charge des patients atteints d'une maladie de Cushing avec une IRM hypophysaire normale ou simplement douteuse.

- **Autres**
Certaines tumeurs endocrines avec sécrétion ectopique d'ACTH requièrent une imagerie spécifique (échographie thyroïdienne pour les cancers médullaires de la thyroïde, échoendoscopie pancréatique pour les tumeurs pancréatiques, scanner cardiaque pour une tumeur paracardiaque, etc.). D'autres examens peuvent être indiqués selon la situation clinique et les résultats des examens morphologiques, comme la TEP (tomodensitométrie par émission de positons) au ^{18}F -FDG (fluorodéoxyglucose) et au ^{18}F -DOPA.

Déterminer l'étiologie d'un syndrome de Cushing-ACTH indépendant parmi les causes potentielles

- **Scanner des surrénales**
Le scanner des surrénales est la technique de choix de l'exploration des surrénales et il est indispensable dans les syndromes de Cushing-ACTH indépendant. Les coupes fines (1 à 5 mm) jointives ou chevauchées acquises en une apnée permettent des reconstructions multiplanaires. L'injection intraveineuse de produit de contraste iodé permet d'étudier la prise de contraste, la cinétique de lavage afin de mieux caractériser les lésions surrénaliennes et d'en analyser les limites et les rapports aux organes adjacents.
Une densité spontanée basse, inférieure ou égale à 10 UH a une sensibilité de 71 à 80 %, et une spécificité de 98 % pour le diagnostic d'adénome corticosurrénalien. Un pourcentage de lavage (wash-out) absolu (densité précoce [1 mn]-densité tardive [10 mn]/densité précoce [1 mn]-densité spontanée) supérieur à 60 % ou relatif (densité précoce [1 mn]-densité tardive [10 mn]/densité précoce [1 mn]) supérieur à 50 % est en faveur d'un adénome.
Les cancers corticosurrénaux (CCS) ont en général un contenu lipidique faible, un signal hétérogène, une prise de contraste intense et un lavage tardif.
Dans l'hyperplasie macronodulaire, les surrénales sont volumineuses et comportent de multiples macronodules. Dans les hyperplasies micronodulaires pigmentées, les surrénales peuvent être de taille normale, comporter de micronodules multiples voire des macronodules.
- **IRM des surrénales**
L'IRM surrénalienne est un examen de deuxième intention, mais peut être indispensable en cas de contre-indication au scanner (grossesse) ou complémentaire (difficultés diagnostiques, bilan d'extension, évaluation des rapports anatomiques). Une chute du signal sur les séquences en déplacement chimique (en comparant le signal de la lésion sur les séquences in phase et out phase en pondération T1) a une sensibilité de 80 % et une spécificité voisine de 100 % pour le diagnostic d'adénome corticosurrénalien.

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien
Si suspicion de cancer corticosurrénalien afin de pratiquer un bilan d'extension avant une décision thérapeutique.

- Scintigraphie à l'iodocholestérol

Un adénome corticosurrénalien est associé en général à une hyperfixation unilatérale voire bilatérale mais asymétrique, tandis que les hyperplasies surrénales entraînent une hyperfixation bilatérale. Par ailleurs, dans le cadre d'une tumeur surrénalienne unilatérale, une fixation du traceur « concordante » du côté de la lésion radiologique est en faveur de la bénignité.

- TEP (tomodensitométrie par émission de positons) au ^{18}F -FDG (fluorodéoxyglucose).

Une absence de fixation est en faveur de la bénignité, tandis qu'une fixation intense est en faveur de la malignité. Il existe des faux positifs, c'est-à-dire les lésions surrénaliennes bénignes (sécrétantes ou non) fixant modérément le FDG. Dans le cadre d'une tumeur corticosurrénalienne suspecte d'être un cancer corticosurrénalien, la TEP au ^{18}F -FDG participe au bilan d'extension de cette lésion avant une décision thérapeutique.

- Détection de récepteurs illégitimes

Dans le cadre d'une hyperplasie macronodulaire des surrénales qui peut être liée à des récepteurs illégitimes comme le récepteur pour le gastric inhibitory polypeptide (GIP), le récepteur β -adrénergique, le récepteur de la LH/hCG, les récepteurs sérotoninergiques (5-HT4 et 5-HT7), les récepteurs vasopressinergiques (V1, V2, V3), le récepteur de l'angiotensine II (AT1), etc., la détection de récepteurs illégitimes *in vivo* fait appel à des stimuli physiologiques (repas, orthostatisme) ou à des tests utilisant des agonistes ou des antagonistes synthétiques (terlipressine, métoclopramide, GnRH, GH-RH, TRH, bêtabloquants, etc.) ou encore modulant le ligand (octréotide, hypoglycémie insulinique, etc.). Les variations des taux d'ACTH et de cortisol plasmatiques sont étudiées au cours de chaque test. Ces tests complexes relèvent de services très spécialisés.

- Cathétérisme des veines surrénales avec dosage du cortisol et/ou de l'adrénaline et de l'aldostérone

Il peut aider à latéraliser la surrénale responsable du syndrome de Cushing ou de l'essentiel de la sécrétion de cortisol, guidant ainsi la chirurgie.

► **Évaluer la sévérité du syndrome de Cushing et rechercher les complications**

Toutes les complications potentielles doivent être recherchées, au minimum cliniquement, souvent par des examens paracliniques.

L'appréciation de l'ensemble des caractéristiques du patient (âge, antécédents, terrain, désir de grossesse, aptitude à une bonne compliance, etc.) est également importante pour les choix thérapeutiques.

Examen clinique

- Âge, poids, taille (rechercher une perte de taille), indice masse corporelle (IMC), répartition des graisses, analyse de la courbe de croissance et stade pubertaire si enfant.
- Pression artérielle, fréquence cardiaque.
- Examen cutanéomuqueux : rechercher une fragilité cutanée et capillaire (atrophie cutanée, ecchymoses, plaies et lenteur de cicatrisation, rougeur du visage, télangiectasies, vergetures), des signes d'hyperandrogénie chez la femme (hirsutisme, hyperséborrhée, acné, alopecie) voire de virilisation (raucité de la voix, hypertrophie clitoridienne) ; une mélanodermie ; des infections cutanéomuqueuses.
- Rechercher une amyotrophie, en particulier proximale.
- Rechercher de fractures (interrogatoire, déformations osseuses, impotence fonctionnelle, douleurs, etc.).
- Rechercher une neuropathie, une atteinte cardiovasculaire, une phlébite, un syndrome d'apnée du sommeil.
- Évaluer le retentissement endocrinien :
 - Axe gonadotrope : un hypogonadisme hypogonadotrope est fréquent, secondaire à l'effet inhibiteur du cortisol. En cas de sécrétion importante d'ACTH ou dans les cancers corticosurrénaux, la sécrétion excessive de DHEA peut entraîner des signes d'hyperandrogénie chez la femme (cf. plus haut) Les cancers corticosurrénaux peuvent également sécréter des œstrogènes responsables de gynécomastie et d'insuffisance gonadotrope chez l'homme, de métrorragies chez la femme. Des hyperprolactinémies modérées ont été rapportées ;
 - Axe somatotrope : une diminution de la concentration de l'hormone de croissance (growth hormone, GH) plasmatique en réponse aux stimuli classiques de l'axe somatotrope est souvent observée ;
 - Minéralocorticoïdes : la sécrétion de précurseurs des hormones minéralocorticoïdes (DOC) peut entraîner une hypokaliémie responsable de fatigabilité musculaire et une hypertension artérielle.
- Rechercher des complications infectieuses : si la recherche systématique de maladies infectieuses n'est pas validée, elle doit être approfondie devant une aggravation de l'état général, une fièvre, ou des signes d'appel spécifiques d'organes. Il est utile de vérifier, chez les patients ayant un hypercortisolisme majeur, l'absence de tuberculose latente ou active et le statut sérologique (décrit ci dessous) comme cela est conseillé chez les patients immunodéprimés.
- Proposer une évaluation psychologique et psychiatrique (cf. Annexe 3).

Examens paracliniques

Ils sont adaptés à l'âge du patient, aux circonstances diagnostiques et aux signes cliniques :

- Répétition des dosages de cortisolurie, de cortisol plasmatique et/ou salivaire nocturne(s).
- Hémogramme, VS, CRP, TP-TCA, ionogramme sanguin, créatininémie, urémie, ASAT, ALAT, gamma GT, PAL, bilirubine totale.
- Groupe sanguin, rhésus si hémorragie ou chirurgie prévue.
- Complications cardio-vasculaires :
 - ECG, écho-Doppler cardiaque transthoracique ;
 - En cas de suspicion d'atteinte cardiovasculaire, d'autres explorations peuvent être nécessaires (troponine Ic, BNP, automesure de la pression artérielle, MAPA, écho-Doppler artériel des troncs supra-aortiques avec mesure de l'intima média, écho-Doppler artériel des membres inférieurs, épreuve d'effort, scanner coronaire, IRM cardiaque, coronarographie, etc.) ;
 - Protéinurie et fond d'œil (si HTA) ;
- Complications cutanéomuqueuses : bilan dermatologique, prélèvements locaux cutanéomuqueux si signes cliniques ;
- Complications osseuses : calcémie, phosphorémie, calciurie, phosphaturie, natriurèse et créatininurie, 25OHD sérique, PTH ; Densitométrie osseuse et éventuellement marqueurs du remodelage osseux ;
- Complications métaboliques :
 - Diabète : Glycémie à jeun, HbA1C et éventuellement hyperglycémie provoquée orale. Bilan des complications du diabète (cf. guide d'ALD diabète, HAS 2006) ;
 - Recherche d'une anomalie lipidique : cholestérol total, triglycérides, HDL cholestérol, LDL cholestérol +/- Lpa ;
- Complications thromboemboliques et hémorragiques :
 - Écho-Doppler veineux des membres inférieurs ;
 - gaz du sang, angioscanner et/ou scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion si suspicion clinique d'embolie pulmonaire ;
 - temps de saignement, facteurs de coagulation, homocystéine, endothéline-1, folates, si complication thromboembolique ou hémorragique ;
- Complications infectieuses :
 - Hémodcultures, prélèvements locaux, sérologies (HBV, HCV, toxoplasmose, CMV, VZV, etc.) ;
 - test à la tuberculine, test de détection de la production d'interféron gamma, radiographie thoracique, scanner thoracique si suspicion de tuberculose.

Par ailleurs, il faut noter qu'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles modérée associée à une lympho- et éosinopénie est fréquente.

- Complications respiratoires
 - Oxymétrie nocturne, Examen polysomnographique du sommeil si suspicion clinique de syndrome d'apnée du sommeil ;
 - Épreuves fonctionnelles respiratoires complètes si déformation thoracique.
- Retentissement endocrinien :
 - Axe gonadotrope : œstradiol, testostérone, FSH, LH ; Prolactine, TeBG ;
 - Androgènes : SDHA, delta4androstènedione ;
 - Axe thyroïdienne : TSH, FT4, FT3 (le cortisol entraîne une baisse de la concentration de T3 par inhibition de la 5' désiodase périphérique voire, en cas d'hypercortisolisme important, une baisse de concentration de T3, T4 et thyroid stimulating hormone (TSH) par inhibition centrale de l'axe thyroïdienne (euthyroid sick syndrome) ;
 - Minéralocorticoïdes : kaliémie, DOC, aldostérone, rénine ;
 - Axe somatotrope : Une diminution de la concentration de l'hormone de croissance (GH) plasmatique en réponse aux stimuli classiques de l'axe somatotrope est souvent observée. La concentration plasmatique d'insuline-like growth factor 1 (IGF-1) est généralement normale, mais sa bioactivité est diminuée.

3. Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

Les objectifs du traitement du syndrome de Cushing sont :

- L'exérèse de la lésion tumorale responsable.
- La correction de l'hypercortisolisme.
- Le rétablissement d'une fonction corticotrope normale, car un traitement efficace imposera souvent, voire systématiquement avec certaines thérapeutiques, de recourir à une substitution glucocorticoïde et parfois minéralocorticoïde.
- La prise en charge des complications du syndrome de Cushing.

Le ou les traitements doivent être discutés dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire en fonction du diagnostic, du retentissement du syndrome de Cushing, des comorbidités, etc. Le choix d'un traitement chirurgical (hypophysaire ou surrénalien), médical ou par radiothérapie est une décision basée sur l'analyse de chaque cas.

Pour des raisons de simplicité, les PNDS citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la maladie concernée.

Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

3.2 Professionnels impliqués

- Endocrinologue, pédiatre endocrinologue.
- Biologiste.
- Radiologue.
- Neurochirurgien entraîné à la chirurgie transsphénoïdale.
- Chirurgien entraîné à la surrénalectomie.
- Radiothérapeute.
- Anatomopathologiste.
- Médecin généraliste.
- Autres médecins spécialistes : cardiologue, rhumatologue, orthopédiste, infectiologue, dermatologue, pneumologue, psychiatre ou pédopsychiatre, chirurgien plasticien/esthétique, etc., si besoin ;
- Paramédicaux : psychologue, diététicien(ne), kinésithérapeute, infirmier(ère).
- Pharmacien d'hôpital et de ville.

3.3 Information et éducation thérapeutique des patients

L'information doit porter sur les points suivants :

- Le syndrome de Cushing : notions physiopathologiques, information sur les complications éventuelles, les symptômes et les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation ou une hospitalisation, information sur les options thérapeutiques, les risques/effets secondaires des traitements.
- L'importance de la bonne observance thérapeutique.
- Les précautions à prendre pour les femmes en âge de procréer (nécessité de contraception fiable en phase d'hypercortisolisme et sous certains traitements, risques et contre-indications transitoires à conduire une grossesse et à allaiter).
- Mode de vie : éducation diététique, adaptation de l'activité sportive/physique, adaptation éventuelle de l'activité scolaire ou professionnelle.
- L'existence d'une association de patients (Association Surrénales, source internet : www.surrenales.com).

3.4 Traitement spécifique du syndrome de Cushing

Les traitements sont décrits ci dessous de façon très schématique, selon l'étiologie du syndrome de Cushing. La liste des médicaments utilisés est détaillée en annexe 4.

► Maladie de Cushing

La chirurgie hypophysaire par voie transsphénoïdale est le traitement de première intention en cas de microadénome hypophysaire accessible et non invasif et, pour certains, en cas d'IRM négative lorsque le CSPI confirme la maladie de Cushing. En cas de succès, un traitement substitutif par hydrocortisone est nécessaire. Certaines équipes ne débutent pas immédiatement la substitution par hydrocortisone en postopératoire, pour suivre la sécrétion de cortisol et proposer une réintervention immédiate en cas de non-guérison et de cible thérapeutique plausible. En cas d'échec, sont discutés au cas par cas, une reprise de la chirurgie hypophysaire, un traitement médical, une surrénalectomie bilatérale ou une radiothérapie hypophysaire.

Un macroadénome hypophysaire invasif peut nécessiter une chirurgie hypophysaire de décompression, suivie d'une radiothérapie.

Un désir de grossesse à court terme contre-indique un traitement médical, notamment par o,p'-DDD et mifépristone (hors AMM), faisant discuter une surrénalectomie bilatérale en cas d'échec de la chirurgie hypophysaire.

Un syndrome de Cushing très sévère avec une complication grave engageant le pronostic vital doit faire discuter un traitement médical rapidement efficace (métyrapone ou étomidate ou kétoconazole, hors AMM), éventuellement associé à de l'o,p'-DDD et/ou une surrénalectomie bilatérale de sauvetage.

▶ **Tumeurs endocrines avec sécrétion ectopique d'ACTH**

Le traitement de choix est le traitement de la tumeur responsable (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, etc.). À défaut, le contrôle du syndrome de Cushing nécessite un traitement médical ou une surrénalectomie bilatérale.

▶ **Adénome corticosurrénalien**

Le traitement d'un adénome corticosurrénalien responsable d'un syndrome de Cushing est une surrénalectomie unilatérale, en règle par laparoscopie, éventuellement après une préparation médicale par anticortisolique. Une substitution par hydrocortisone est nécessaire en per- et postopératoire (transitoirement pendant quelques mois ou années, ou bien à vie).

▶ **Cancer corticosurrénalien (CCS)**

La chirurgie d'une forme localisée est le seul traitement curatif. Elle consiste en une exérèse monobloc de la tumeur surrénalienne. Les autres options thérapeutiques comportent le traitement médical (o,p'-DDD et autres chimiothérapies), la radiothérapie externe, la chimioembolisation hépatique, et la radiofréquence de localisations hépatiques ou pulmonaires (voir PNDS « corticosurréalome »).

▶ **Dysplasie micronodulaire pigmentée**

Le traitement est la surrénalectomie bilatérale, le plus souvent laparoscopique.

▶ **Hyperplasie macronodulaire bilatérale**

La chirurgie est indiquée en cas d'échecs des traitements spécifiques et consiste en une surrénalectomie bilatérale, le plus souvent laparoscopique. En cas de maladie asymétrique, une surrénalectomie unilatérale peut être intéressante.

3.5 Traitement substitutif de l'hypocortisolisme/de l'insuffisance surrénale

Le traitement substitutif fera l'objet d'un PNDS « insuffisance surrénale ». Il repose en particulier sur l'hydrocortisone (voie orale ou parentérale), la 9 alpha-fludrocortisone (obtention d'AMM en cours), le désoxycortone (insuffisance surrénale aiguë avec déficit en minéralocorticoïdes).

3.6 Prévention et traitements des complications du syndrome de Cushing

► Complications cutanées et muqueuses

- Éviter les traumatismes cutanés.
- Traiter rapidement les lésions cutanées, le cas échéant, en faisant appel à un dermatologue ou encore à un spécialiste des brûlures
- Se protéger du soleil (crèmes indice de protection + 50), éviter les irritations/plaies, en cas de mélanodermie.
- Traitement de l'hirsutisme.
- Prévention et traitement des ulcérations gastroduodénales : inhibiteurs de la pompe à protons, pansements gastriques (hors AMM en prévention primaire).

► Complications musculaires

- Kinésithérapie d'entretien en phase d'hypercortisolisme sévère.
- Renforcement musculaire de la sangle abdominale et des racines, secondairement.

► Complications osseuses

- Prévenir le risque de chute (type troubles visuels, accidents de l'environnement, etc.).
- Éviter le tabac, l'alcool, l'excès de sel.
- Antalgiques, anti-inflammatoires si douleur (associés à un inhibiteur de la pompe à protons) compte tenu du risque hémorragique majoré : seuls esoméprazole, lansoprazole, pantoprazole et oméprazole 20 ont l'AMM chez les patients à risque.
- Prévenir ou traiter la carence vitaminocalcique. Par analogie avec l'ostéoporose cortisonique, la carence calcique peut être traitée par l'ajustement de l'alimentation et/ou par complément médicamenteux pour atteindre un apport calcique de 1 500 mg/jour, en surveillant la calciurie/24 heures (hors AMM)(HAS 2006). L'apport de vitamine D doit être de 800 UI/jour.
- Un traitement œstroprogestatif ou androgénique substitutif est susceptible d'avoir un bénéfice, mais n'est pas recommandé en phase d'hypercortisolisme en raison du risque thromboembolique.
- La discussion d'un traitement spécifique de l'ostéoporose requiert un avis spécialisé auprès d'un rhumatologue, dans le cadre de confrontation multidisciplinaire. Par analogie aux recommandations concernant la prévention de l'ostéoporose cortisonique², les patients suivants seraient

² Biphosphonates [risédronate 5 mg, alendronate 5 mg ont l'AMM dans la prévention de l'ostéoporose cortisonique, les autres formes galéniques des biphosphonates

les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement spécifique (hors AMM) :

- ▶ Fracture ostéoporotique ;
- ▶ Un T score $\leq -1,5$ au rachis ou au fémur (zone totale).

Les contre-indications communes aux biphosphonates sont l'insuffisance rénale sévère, la grossesse et l'allaitement. Les biphosphonates sont déconseillés chez les femmes en âge de procréer. Un examen dentaire et des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant l'instauration d'un traitement par biphosphonate à cause du risque d'ostéonécrose de la mâchoire chez ces sujets car l'hypercorticisme constitue un facteur de risque.

Le tériparatide ne doit pas être utilisé chez le sujet jeune en raison de sa propriété d'anabolisant osseux. L'expérience clinique de l'usage des biphosphonates dans l'ostéoporose cortisonique est de 2 ans, celle du tériparatide de 18 mois. La poursuite du traitement au-delà de cette période ou après guérison de l'hypercortisolisme doit être réévaluée au cas par cas. En l'absence de traitement et en cas de persistance de l'hypercortisolisme, un contrôle de la DMO à 1 an est conseillé.

▶ **Complications métaboliques**

- Mesures hygiénodététiques.
- Traitement médicamenteux adapté en cas de diabète (insulinothérapie, antidiabétique oral) (recommandations générales définies par l'ANAES et la HAS ; cf. recommandations de l'Afediam, publications de l'HAS, en particulier « traitement diabète de type 2, HAS novembre 2006 » et Guide d'ALD, prise en charge diabète de type 2, mai 2006).
- Traitements hypolipémiants (recommandations de l'HAS 2005). Une surveillance attentive du bilan hépatique est préconisée lors de l'association des traitements hypolipémiants et du kétoconazole ou de l'o,p'-DDD, du fait du risque de cytolyse et cholestase, majoré par l'association.

▶ **HTA**

- Conseils diététiques pour une alimentation pauvre en sel.
- Supplémenter et surveiller l'hypokaliémie éventuellement associée.
- Le traitement antihypertenseur nécessite le plus souvent des associations thérapeutiques.

L'aldactone (ou l'éplérénone en cas d'intolérance à la spironolactone) peut être utilisé(s) préférentiellement en cas d'hypokaliémie.

- ▶ Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'angiotensine II ont également une justification physiopathologique et

sont hors AMM], strontium [hors AMM] ou tériparatide [hors AMM]) (accord professionnel, AFSSAPS 2002, HAS 2006).

permettent de contrôler les chiffres tensionnels dans environ 50 % de cas.

- ▶ Les bêtabloquants peuvent être tout particulièrement indiqués dans l'optique d'un geste chirurgical, compte tenu de leur effet démontré chez les patients à haut risque cardiovasculaire sur la prévention périopératoire des accidents ischémiques myocardiques lors de la chirurgie extracardiaque.
- ▶ Les inhibiteurs calciques et les autres diurétiques (thiazidiques, diurétiques de l'anse, et épargneurs potassiques) font partie de l'arsenal thérapeutique et leur utilisation relève des précautions d'emploi habituelles. Notamment pour le furosémide, il convient de surveiller l'hypokaliémie et l'hypercalciurie qui risquent d'être majorées.

▶ **Complications thromboemboliques**

Le risque thromboembolique semble majoré chez les patients présentant un hypercortisolisme, en particulier en postopératoire. Les complications observées sont essentiellement des phlébites des membres inférieurs et des embolies pulmonaires, mais également des thromboses de la veine cave inférieure, des sinus cérébraux, etc.

Une prévention thromboembolique simple par des bas de contention ou pressothérapie intermittente et une mobilisation précoce et active est conseillée. Un traitement anticoagulant peut se discuter au cas par cas, notamment en péri opératoire (surrénalectomie, chirurgie hypophysaire, cathétérisme des sinus pétreux). Il n'existe pas de recommandations spécifiques au syndrome de Cushing mais des recommandations françaises et américaines pour la prévention thromboembolique et le traitement des complications thromboemboliques.

▶ **Risque cardio-vasculaire global**

Une augmentation de la morbidité cardiovasculaire est observée chez les patients présentant un syndrome de Cushing sévère mais également modéré. Il existe une augmentation de l'incidence des différents facteurs de risque cardiovasculaire : obésité abdominale, diabète et intolérance au glucose, dyslipidémie, hypertension artérielle, et probablement une hypercoagulabilité. Une action spécifique du cortisol sur la paroi vasculaire est également suspectée. Le syndrome de Cushing semble favoriser une fragilité vasculaire pouvant conduire à des dissections des gros vaisseaux.

Un traitement par aspirine à dose antiagrégante peut être instauré à la discrétion de l'endocrinologue ou du cardiologue en fonction de l'évaluation du risque cardiovasculaire global.

▶ **Complications infectieuses**

Les infections bactériennes, virales, mycosiques et parasitaires seront traitées par les antibiotiques, antiviraux, antifongiques ou antiparasitaires adaptés. Par analogie avec la prévention de la tuberculose chez les patients

sous corticoïdes, chez les patients ayant des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie, ou ayant eu un contact récent avec un tuberculeux, une prophylaxie de la tuberculose pourra être proposée en fonction de l'enquête infectieuse qui sera effectuée. Celle-ci sera une bithérapie (rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 4 mg/kg/j, en une prise quotidienne pendant 3 mois ; ou rifampicine 300 mg + isoniazide 150 mg, 2 cp/j en une seule prise quotidienne, pendant 3 mois). L'isoniazide seul à la dose de 4 mg/kg/j, pendant 9 mois, est une alternative en cas de contre-indication ou de toxicité de la rifampicine, ou chez les patients cirrhotiques. L'intérêt d'une prophylaxie **systématique**, contre *Pneumocystis carinii* par exemple, ou de la vaccination antipneumococcique ou antigrippale n'est pas validé.

► **Complications respiratoires**

- Appareillage de l'apnée du sommeil.
- Kinésithérapie respiratoire.
- Prise en charge des infections éventuelles.

► **Retentissement endocrinien**

- Axe gonadotrope

Un traitement substitutif du déficit gonadotrope n'est pas conseillé en phase aiguë en raison du risque thromboembolique. En cas de sécrétion importante d'ACTH ou dans les CCS, un traitement spécifique de l'hirsutisme peut être nécessaire. En cas de sécrétion importante d'œstrogènes par un CCS, un traitement spécifique de la gynécomastie peut être nécessaire.

En cas de déficit gonadotrope, le rétablissement d'une fertilité impose un traitement par gonadotrophines.

- Axe somatotrope

En cas de déficit en hormone de croissance, les indications du traitement relèvent des indications de l'AMM chez l'adulte et chez l'enfant.

- Axe thyroïdienne, posthypophyse : un traitement substitutif sera effectué en cas de déficit.

► **Retentissement psychologique et social**

Il est décrit en annexe 3.

Le psychiatre pourra orienter le choix des psychotropes si besoin. Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine pourraient n'avoir qu'un effet transitoire. Le suivi spécialisé psychiatrique, sa fréquence et ses modalités (psychothérapie cognitivocomportementale, psychothérapie de soutien, suivi ambulatoire, hospitalisations, intervention d'un psychologue) sont à l'initiative du psychiatre. Le plus souvent, les troubles psychiatriques régressent avec la disparition du syndrome de Cushing, parfois lentement

sur quelques mois mais ils peuvent aussi perdurer ou s'aggraver, notamment si les troubles préexistaient à l'hypercortisolisme.

Les troubles maniaques, hypomaniaques, l'anxiété, les troubles du sommeil peuvent nécessiter un traitement par anxiolytique (benzodiazépines notamment), hypnotique ou neuroleptique. Comme pour la dépression, ces symptômes peuvent perdurer après résolution de l'hypercortisolisme.

Les troubles cognitifs peuvent persister à distance.

Tous ces symptômes psychiatriques participent à la moindre qualité de vie.

L'hypercortisolisme, même en rémission, peut avoir des répercussions sur la vie sociale et professionnelle des patients atteints. Un arrêt de travail est souvent nécessaire lors de la prise en charge initiale. Un reclassement professionnel ou une mise en invalidité peuvent être indispensables. L'intervention de l'assistance sociale hospitalière, de l'assistance sociale du domicile du patient, du médecin du travail ou du médecin scolaire peut être nécessaire. Au besoin, le patient pourra être dirigé vers les Maisons Départementales pour les Personnes Handicapées (MDPH), créées par la loi du 11 février 2005, remplaçant la Commission départementale d'éducation spéciale (CDES) et la Commission Technique d'Orientat ion et de Reclassement Professionnel (Cotorep) : guichet unique ayant mission d'information, d'accueil, de conseil, évaluant les besoins et proposant un plan personnalisé de compensation, accompagnement et suivi par le biais d'une commission des droits et de l'autonomie.

► **Chirurgie plastique/réparatrice/esthétique**

- Informer des possibilités thérapeutiques chirurgicales (chirurgie de la paroi abdominale, ptose mammaire, plastie mammaire, gynécomastie, cicatrices chéloïdes, etc.), à distance du syndrome de Cushing.
- Informer du risque accru de cicatrices pigmentées en cas de mélanodermie.
- Prévenir l'anesthésiste et le chirurgien des spécificités de l'étiologie du syndrome de Cushing et le statut corticosurrénalien (insuffisance corticotrope, insuffisance surrénale périphérique, eucortisolisme).

4. Cas particuliers

4.1 Syndrome de Cushing chez l'enfant

► Professionnels impliqués

- La prise en charge du syndrome de Cushing chez l'enfant doit être réalisée par un centre de référence/de compétence.
- Les professionnels concernés sont les :
 - Pédiatres, pédiatres endocrinologues.
 - Radiologues pédiatres.
 - Infirmières puéricultrices.

► Étiologies

La maladie de Cushing est très rare chez l'enfant (0,55/100 000 enfants de 0-19 ans) et représente 85 % des syndromes de Cushing. L'âge moyen est de 14,1 ans et 90 % sont des microadénomes. Les tumeurs surrenaliennes unilatérales sont, par définition, malignes chez l'enfant et ont un mode de présentation clinique différent, avec une sécrétion pure de cortisol très rare (3-5 %). Le syndrome de Cushing dans le cadre de syndrome de McCune Albright survient chez de très jeunes enfants (0-5 ans, âge moyen 1,2 an), surtout des filles, qui présentent d'autres signes de la maladie (puberté précoce, tâches cutanées, dysplasie fibreuse des os, hyperthyroïdie). L'aspect histologique est celui d'une hyperplasie nodulaire corticale. Une dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales peut survenir dès la petite enfance, avec parfois un syndrome de Cushing cyclique, sans cassure de la courbe de croissance. Les sécrétions ectopiques d'ACTH et les hyperplasies macronodulaires bilatérales (en dehors du syndrome de McCune Albright) sont exceptionnelles chez l'enfant.

► Présentation clinique

Le retard moyen au diagnostic de syndrome de Cushing est de 2-3 ans. Un ralentissement de la vitesse de croissance accompagnant une prise de poids est le point d'appel clinique le plus spécifique. Environ la moitié des enfants présente aussi des signes de virilisation et des androgènes élevés, accompagnés d'un retard pubertaire ou d'une aménorrhée. Dans les tumeurs surrenaliennes, c'est la virilisation aiguë du patient qui fait évoquer le diagnostic (70-85 % des cas), plus que le syndrome de Cushing (5-36 %). Une déminéralisation osseuse est notée lors du diagnostic chez 75 % des patients.

► Examens complémentaires

- 3 cortisoluries des 24 heures élevées et un dosage du cortisol à minuit supérieur à 110 nmol/l (>44 ng/ml ou 4,4 µg/dl) confirment le syndrome de Cushing.
- Le dosage de l'ACTH permet de différencier maladie de Cushing et syndrome de Cushing-ACTH indépendant.
- La présentation clinique des tumeurs surrenaliennes unilatérales de l'enfant, toujours malignes et la rareté des sécrétions ectopiques d'ACTH et des incidentalomes rendent la question du diagnostic différentiel souvent caduque et limitent l'intérêt des explorations complémentaires utilisées chez l'adulte. L'IRM hypophysaire localise l'adénome dans 20-60 % des cas. Il n'y a pas d'indication à faire un cathétérisme veineux si l'IRM hypophysaire retrouve une image typique d'adénome. En cas d'IRM normale, le cathétérisme se justifie pour certaines équipes en raison d'une valeur localisatrice de 75-90 %, alors qu'il ne permet de déterminer le côté de l'adénome que dans 60 % des cas pour d'autres, de façon non supérieure significativement à l'IRM.

► Traitements

Dans la maladie de Cushing, la chirurgie transsphénoïdale est le traitement de première intention. Le taux de guérison est de 45-85 %, globalement moins bon que chez l'adulte, avec une médiane de récurrence plus courte. L'insuffisance antéhypophysaire postopératoire est plus fréquente que chez l'adulte.

En cas de rechute, une radiothérapie peut être proposée. Elle entraîne un déficit en hormone de croissance dans 90 % des cas, plus rarement un déficit thyroïdien ou gonadotrope, à substituer. Aucune étude sur le développement cognitif à long terme n'est disponible. Il n'existe pas de données à long terme sur la radiochirurgie stéréotaxique en pédiatrie.

Les maladies surrenaliennes requièrent un traitement chirurgical.

Aucune évaluation des thérapeutiques médicamenteuses (o,p'DDD, kétoconazole) en pédiatrie, ni dans le traitement postopératoire des cancers corticosurrenaliens ni dans la maladie de Cushing n'est disponible. Ces traitements sont considérés comme utilisables ponctuellement, mais ne sont pas recommandés au long cours.

► Séquelles

Un déficit en hormone de croissance peut être la conséquence de la chirurgie élargie ou de l'irradiation. Chez l'enfant, la sécrétion d'hormone de croissance doit être évaluée (IGF1 et test de stimulation de l'hormone de croissance) 3 mois après une chirurgie transsphénoïdale ou une radiothérapie puis en fonction des éléments cliniques et biologiques du suivi. Lorsqu'il y a un déficit en hormone de croissance, le traitement substitutif est justifié. La croissance doit être particulièrement surveillée même après

correction du syndrome de Cushing, du fait d'un rattrapage statural incomplet et d'un pronostic de taille adulte souvent abaissée

Dans ce contexte, certains auteurs recommandent un traitement par hormone de croissance, même sans déficit en hormone de croissance.

Le surpoids qui persiste fréquemment, avec une masse grasse et un ratio graisse viscérale/sous-cutanée élevé, doit être pris en charge par des mesures diététiques.

Les données concernant la densitométrie osseuse (DMO) sont discordantes. Des études rétrospectives ont montré des DMO normales au diagnostic et en postopératoire. Une seule étude prospective sur 14 enfants traités pour maladie de Cushing confirme la perte osseuse notée lors du diagnostic, qui n'est rattrapée que partiellement dans les années qui suivent la rémission.

4.2 Syndrome de Cushing chez la femme enceinte

La morbidité voire la mortalité maternelle et fœtale sont élevées au cours du syndrome de Cushing, justifiant une contraception efficace chez une femme en période d'activité génitale présentant une maladie non contrôlée

► Professionnels spécifiques impliqués

- Obstétriciens.
- Gynécologues.
- Sages-femmes.

► Étiologies

Les tumeurs de la surrénale représentent la cause la plus fréquente (> 55% des cas), devant les maladies de Cushing.

► Présentation clinique

L'âge gestationnel moyen au diagnostic est de 18 semaines. Le diagnostic du syndrome de Cushing est parfois difficile. Certains signes sont attribués à tort à la grossesse (prise de poids, vergetures) ou à une toxémie gravidique (hypertension). Il faut rechercher des signes plus spécifiques mais inconstants (hyperandrogénie et/ou signes d'hypercatabolisme). Les complications maternelles d'un syndrome de Cushing non contrôlé sont fréquentes, survenant dans plus de deux tiers des cas. Ces complications sont représentées avant tout par l'hypertension artérielle et le diabète, survenant dans respectivement 60 % et 26 % des cas. Une prééclampsie ou éclampsie est observée chez une patiente sur dix. Les complications cardiovasculaires et psychiatriques surviennent dans 5 à 7 % des cas. Sur 105 cas rapportés dans la littérature depuis 1953, 3 décès maternels ont été signalés. Les complications fœtales sont fréquentes, en particulier la prématurité (65 % des cas). Le retard de croissance intra-utérin est observé

dans un quart des cas et la mortalité périnatale est élevée (12 %). Les risques de malformations ne semblent pas augmentés. Insuffisance surrénale et virilisation fœtales sont rares. Seuls 3 cas d'insuffisance surrénalienne néonatale ont été publiés.

► Examens complémentaires

Diagnostic positif

- Le diagnostic positif se fait essentiellement sur le dosage du cortisol libre urinaire et du cortisol salivaire à 24 heures. Même si la production de cortisol augmente au cours de la grossesse normale, la cortisolurie augmente modérément et le rythme nyctéméral du cortisol est préservé. Les normes précises au cours de la grossesse pour le diagnostic positif d'hypercortisolisme n'ont cependant pas été établies.
- Ces dosages sont préférables à celui du cortisol plasmatique qui est augmenté du fait du doublement du taux de CBG, alors que seule la fraction libre du cortisol passe dans l'urine et la salive.
- Dans certains cas, le test de freinage par la dexaméthasone à dose faible peut être utile, mais la suppression de la sécrétion endogène de cortisol par la dexaméthasone n'est pas toujours normale au cours de la grossesse.

Diagnostic étiologique

Le diagnostic étiologique repose principalement sur :

- Le dosage d'ACTH plasmatique.
- Les données de l'échographie surrénalienne.
- Et surtout de l'IRM surrénalienne et/ou hypophysaire sans injection de Gadolinium.

Il faut être prudent dans l'interprétation des dosages d'ACTH, certaines patientes enceintes présentant un syndrome de Cushing primitivement surrénalien ayant un ACTH non effondré. Le test de freinage fort à la dexaméthasone est probablement moins discriminant qu'en dehors de la grossesse pour différencier la maladie de Cushing de la sécrétion ectopique d'ACTH.

Le test à la CRH a été utilisé au cours de la grossesse dans de rares observations mais son innocuité et sa valeur diagnostique n'ont pas été établies.

L'absence d'injection de produit de contraste limite nettement la sensibilité de l'IRM hypophysaire. Le bénéfice d'une IRM hypophysaire au cours du premier trimestre doit être bien pesé compte tenu de l'incertitude sur sa totale innocuité.

Quelques rares cathétérismes des sinus pétreux ont été effectués. La place de cette exploration invasive chez la femme enceinte est cependant très

difficile à préciser aujourd'hui. Le cathétérisme ne doit être envisagé qu'en dernier recours chez une patiente dont l'IRM hypophysaire n'est pas suffisamment contributive et pour laquelle une chirurgie hypophysaire est jugée nécessaire au cours de la grossesse si le diagnostic de maladie de Cushing est confirmé.

► **Traitement**

L'hypercortisolisme pose des problèmes thérapeutiques délicats. Le taux de naissances vivantes serait plus élevé chez les femmes dont l'hypercortisolisme était traité durant la grossesse que chez les patientes non traitées (89 % *versus* 76 %). En revanche, la prématurité et les retards de croissance ne semblent pas réduits chez les femmes traitées. Il est cependant important de souligner que la rareté du syndrome de Cushing et l'hétérogénéité de la prise en charge des cas publiés ne permettent pas à ce jour de conclure.

La prise en charge d'un syndrome de Cushing chez une femme enceinte doit s'effectuer dans un centre spécialisé et nécessite une équipe multidisciplinaire associant endocrinologues, obstétriciens, chirurgiens spécialisés dans la chirurgie endocrine ou hypophysaire.

Les indications sont fonction du terme, de l'étiologie, de l'évolutivité de l'hypercortisolisme, de la réponse au traitement symptomatique. Ce dernier est souvent un élément majeur de la prise en charge et a été, dans certaines formes peu évolutives de maladie de Cushing, le seul traitement réalisé durant la grossesse.

- Dans la maladie de Cushing avec adénome hypophysaire visualisé, l'adénomectomie par voie transsphénoïdale se discute surtout en milieu de grossesse.
- La gravité du cancer corticosurrénalien (CCS) rend souhaitable un geste chirurgical rapide.
- En cas d'adénome corticosurrénalien, la chirurgie peut être différée si le traitement symptomatique est efficace. L'incertitude sur la nature histologique de la tumeur surrénalienne et la sévérité du syndrome de Cushing peuvent conduire à intervenir en cours de grossesse.

Traitements médicaux

- L'o,p'DDD est formellement contre-indiqué en raison de sa tératogénicité. Rappelons qu'une durée de 6 à 12 mois est nécessaire après l'interruption du traitement pour éliminer l'o,p'DDD stocké dans les tissus.
- Les autres inhibiteurs de la synthèse du cortisol (kétocazole, métyrapone) sont en théorie contre-indiqués. Onze patientes traitées par métyrapone ont cependant été rapportées dans la littérature : Une amélioration de l'hypercortisolisme sous métyrapone est signalée, mais la stimulation des précurseurs ayant une activité minéralocorticoïde peut induire une hypertension voire une prééclampsie. 3 cas de grossesse

sous kétoconazole ont été rapportés, mais le kétoconazole est susceptible de bloquer la stéroïdogénèse gonadique du fœtus. Ce traitement pourrait être une alternative chez des patientes intolérantes au métyrapone et pour lesquelles un traitement médical est jugé nécessaire. À la naissance, une réanimation doit être prévue pour le nouveau-né, en raison de la prématurité, des risques d'hypoglycémie, et d'insuffisance surrénale.

► Suivi

Une grossesse après traitement d'un syndrome de Cushing est possible mais demande, au préalable, une évaluation soigneuse et spécialisée de la situation. Après un CCS, une grossesse est déconseillée en raison du risque théorique de reprise évolutive, sauf cas particulier et sous réserve d'un recul suffisant.

Une grossesse chez une patiente présentant une insuffisance surrénale séquellaire nécessite la même adaptation du traitement substitutif que pour les autres causes de ce déficit hormonal, en particulier l'apport de glucocorticoïde par voie parentérale lors de l'accouchement. Sous réserve d'une surveillance spécialisée et des adaptations thérapeutiques habituelles, cette situation ne pose que rarement problème.

4.3 Causes génétiques

Dans certains cas le syndrome de Cushing peut être lié à une prédisposition génétique monogénique. Ces formes génétiques, bien que rares, sont maintenant mieux identifiées et les progrès dans l'identification des gènes impliqués sont encore évolutifs. La fréquence d'une origine génétique et le type de maladie génétique dépendent avant tout de l'étiologie du syndrome de Cushing. L'analyse des données cliniques et histologiques, des associations syndromiques, l'histoire familiale peuvent orienter vers une maladie génétique. La suspicion d'une origine génétique chez un patient justifie une consultation spécialisée multidisciplinaire d'oncogénétique. La mise en évidence d'un facteur génétique de susceptibilité chez un patient justifie le plus souvent un dépistage chez les apparentés.

Ont été identifiées les maladies génétiques suivantes (liste non exhaustive) :

- La maladie de Cushing peut s'observer dans la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM-1) et les adénomes hypophysaires familiaux par mutation du gène AIP (*aryl hydrocarbon receptor interacting protein*).
- Certaines tumeurs responsables d'un syndrome de Cushing par sécrétion ectopique d'ACTH peuvent s'observer dans une susceptibilité génétique, en particulier les phéochromocytomes et les cancers médullaires de la thyroïde. Les anomalies génétiques connues sont pour les phéochromocytomes : la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (NEM-2), la maladie de von Hippel-Lindau, la neurofibromatose de type 1

(maladie de Recklinghausen), les paragangliomes héréditaires par mutation de SDHB, SDHD et SDHC. Des gastrinomes peuvent s'observer dans une NEM-1.

- Les cancers corticosurrénaux de l'enfant et l'adulte jeune peuvent s'observer dans le cadre d'un syndrome de Li-Fraumeni ou de Beckwith-Wiedemann. De rares cancers corticosurrénaux ont été observés chez les patients ayant une NEM-1.
- Le syndrome de McCune Albright est lié à une mutation activatrice de la sous-unité alpha de la protéine Gs en mosaïque, donc non héréditaire.
- La dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales peut être en rapport avec une mutation germinale inactivatrice de la sous-unité de type 1A de la protéine kinase A (PPKAR1A), soit de façon isolée (il s'agit alors très souvent d'une mutation de novo), soit dans le cadre d'un complexe de Carney (avec transmission autosomique dominante, de pénétrance variable).
- De rares cas d'hyperplasie macronodulaire des surrénales isolées de l'adulte ont été rapportés à des mutations germinales activatrices du gène codant pour le récepteur de l'ACTH ou des mutations germinales inactivatrices du gène codant pour la phosphodiesterase 11A4. Des cas familiaux d'hyperplasie macronodulaire des surrénales isolées avec expression illégitime de récepteur à la vasopressine, à la sérotonine, aux catécholamines ont été décrits. Une hyperplasie macronodulaire des surrénales peut être associée à une maladie à transmission autosomique dominante par mutation du gène de la fumarate hydratase responsable d'une léiomyomatose et de cancer rénal.

5. Suivi

5.1 Objectifs

Il est indispensable que les patients soient suivis au long cours afin :

- De surveiller l'efficacité, la tolérance (dépister les effets indésirables) et l'observance du/des traitement(s) prescrit(s).
- De surveiller et d'adapter le traitement substitutif.
- De prendre en charge les complications du syndrome de Cushing, d'autant que le risque ne se corrige pas obligatoirement après traitement efficace de l'hypercortisolisme, en particulier le syndrome métabolique, le risque cardiovasculaire, le retentissement osseux et statural, les troubles cognitifs et le retentissement sur la qualité de vie.
- De dépister des récurrences éventuelles pour certaines causes (la maladie de Cushing où la récurrence d'un adénome corticotrope peut parfois s'observer, même plusieurs années après une chirurgie efficace, les tumeurs endocrines avec sécrétion ectopique d'ACTH, les cancers corticosurrénaux, les hyperplasies macronodulaires bilatérales après une surrénalectomie unilatérale).
- D'informer les patients sur l'état des connaissances scientifiques et avancées récentes.
- De poursuivre l'éducation thérapeutique du patient et/ou de sa famille.
- D'accompagner un éventuel projet de grossesse : conseil génétique, diagnostic prénatal dans certaines causes.

Les points concernant la prise en charge des complications du syndrome de Cushing, l'accompagnement d'un éventuel projet de grossesse et le conseil génétique sont abordés dans les chapitres correspondants. La surveillance et l'adaptation du traitement substitutif feront l'objet d'un PNDS « insuffisance surrénale » et ne seront pas abordées dans le PNDS « syndrome de Cushing ».

Critères de guérison

La surveillance de l'efficacité du traitement et le dépistage des récurrences requièrent au préalable de définir des critères de guérison. La guérison est définie pour certains de façon très stricte par un cortisol plasmatique le matin bas (inférieur à 50 nmol/l ou 1,8 µg/dl ou 18 ng/ml), mais par d'autres de façon moins sévère par la normalité du cycle de cortisol plasmatique ou encore la normalité de la cortisolurie, parallèlement avec la disparition des signes cliniques.

5.2 Professionnels impliqués

Le suivi s'effectue par un endocrinologue, au sein ou en lien avec le centre de référence/centre de compétence en coordination avec le médecin traitant et les éventuels autres spécialistes :

- Endocrinologue, pédiatre endocrinologue.
- Médecin généraliste, pédiatre.
- Autres médecins spécialistes si besoin.
- Chirurgien endocrinien et neurochirurgien.
- Biologiste.
- Radiologue.
- Diététicienne.
- Psychologue/psychiatre.
- Kinésithérapeute.
- Médecin scolaire/médecin du travail.
- Assistance sociale.

5.3 Rythme et contenu du suivi

Le rythme et le contenu du suivi sont fonction de l'étiologie du syndrome de Cushing, de la sévérité de la pathologie, et de la thérapeutique suivie.

► Rythme des consultations

Une surveillance clinique et paraclinique systématique est nécessaire dans le suivi des patients.

Sa fréquence, tous les mois à 12 mois, sera adaptée :

- En fonction du contrôle ou non du syndrome de Cushing (persistance d'un hypercortisolisme, eucortisolisme, insuffisance corticotrope ou surrénalienne).
- À l'évolution des complications.
- Aux traitements utilisés (surveillance, tolérance, effets indésirables).
- En cas de récurrence de la maladie, de complications, d'effets indésirables du traitement, des consultations et/ou des examens supplémentaires peuvent être nécessaires.

► Modalités

Le suivi a lieu :

- au sein ou en lien avec un centre de référence/centre de compétence.
- en consultation, en hospitalisation de jour ou hospitalisation.

Certains examens complémentaires peuvent être réalisés en ville.

Le médecin généraliste traite les maladies intercurrentes en relation avec l'endocrinologue.

Le cas échéant, transition de l'âge pédiatrique à l'âge adulte :

- Préparation progressive de la transition à la fin de l'adolescence, afin d'organiser le transfert des soins en service adulte, proposant une prise en charge multidisciplinaire adaptée. L'âge optimal n'est pas déterminé mais cette période pourra être envisagée vers l'âge de 18 ans. Le pédiatre s'assurera si possible de la poursuite de la prise en charge de son patient en service adulte.
- Identifier les structures d'endocrinologie adultes proposant une prise en charge multidisciplinaire qui s'attachera à assurer la continuité du suivi des complications durant l'enfance et à dépister les complications potentielles à l'âge adulte.
- Transmission du dossier médical pédiatrique.

► **Contenu**

À chaque visite :

- Examen clinique, poids, taille, stade pubertaire, IMC, pression artérielle
- Surveiller la croissance à l'âge pédiatrique.
- Rechercher à l'interrogatoire d'éventuels signes fonctionnels.
- Vérifier l'observance des traitements et rechercher des possibles effets indésirables.
- Insister sur l'importance d'un suivi prolongé multidisciplinaire.
- Évaluer le retentissement sur le mode de vie, la scolarité ou l'activité professionnelle, les relations sociales.
- Évaluer et mettre à jour régulièrement les connaissances sur le syndrome de Cushing adaptées à l'âge du patient (réponse aux questions, reprise de l'annonce diagnostique).

Si nécessaire :

- Consultation spécialisée (gynécologique, cardiologique, rhumatologique, ORL, orthopédique, etc.).
- Consultation diététique (surpoids, intolérance glucidique, diabète, dyslipidémie, HTA).
- Consultation psychologue/psychiatre.
- Entretien avec l'assistante sociale.

► **Examens paracliniques**

Ils sont adaptés à l'âge du patient, à l'étiologie, à la sévérité du retentissement, aux manifestations cliniques, aux complications éventuelles, à l'évolution de la maladie (guérison, persistance, récurrence, etc.).

- Évaluation de la fonction surrénalienne :
cortisolurie, cortisol plasmatique et/ou salivaire nocturne(s) ou cycle, freinage minute et/ou faible pour évaluer la persistance ou non d'un hypercortisolisme :
 - si insuffisance surrénale : test au Synacthène® immédiat et éventuellement test à la Métopirone® courte pour rechercher une insuffisance surrénale ; aldostérone et rénine plasmatique ;
 - pour rechercher une récurrence de maladie de Cushing : test à la CRH, test à la desmopressine, IRM hypophysaire ;
 - pour rechercher un syndrome de Nelson : ACTH basal et réponse à la CRH, à la desmopressine et/ou au freinage fort, IRM hypophysaire, et éventuellement examen ophtalmologique avec fond d'œil et champ visuel ;
 - dans les tumeurs endocrines avec sécrétion ectopique d'ACTH : marqueurs tumoraux (en fonction de la tumeur), scanner, scintigraphie aux analogues de la somatostatine et éventuellement TEP au FDG ;
 - dans les CCS : SDHA, delta4androstènedione, œstradiol, œstrone, testostérone, 17 hydroxyprogestérone, DOC et autres précurseurs, scanner thoracoabdominopelvien, TEP au FDG.
- Génotypage en fonction de l'évolution des connaissances médicales.
- Dosage sérique de l'o,p'DDD si traitement par o,p'DDD en cours ou datant de moins d'un an.
- Hémogramme, VS, CRP, TP-TCA, ionogramme sanguin, créatininémie, urémie, ASAT, ALAT, gamma GT, PAL, bilirubine totale.
- Les examens complémentaires nécessaires au diagnostic, au suivi et à la prise en charge des complications sont décrits dans le chapitre correspondant (cardiovasculaires, HTA, cutanées et muqueuses, osseuses, métaboliques (diabète, bilan lipidique), hémorragiques ou thromboemboliques, infectieuses, respiratoires.
- Dosages hormonaux pour étudier le retentissement endocrinien : Œstradiol, testostérone, FSH, LH ; Prolactine ; TeBG ; IGF1 ; TSH, FT4, FT3 +/- tests de stimulation de la GH si enfant (la sécrétion d'hormone de croissance doit être testée 3 mois après une chirurgie transsphénoïdale ou une radiothérapie chez l'enfant).

5.4 Renouvellement de l'ALD

La prise en charge au titre de l'ALD 31 devra être poursuivie en fonction de la nécessité de la surveillance au long cours.

RÉFÉRENCES

- NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consensus State Sci Statements 2002;19(2):1-25.
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. La prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Saint Denis : AFSSAPS, 2005
- Ambrosi B, Bochicchio D, Ferrario R, Colombo P, Faglia G. Screening tests for Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1990;33(6):809-11.
- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(12):5593-602.
- Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. Pediatrics 2007;120(3):e575-86.
- Bertagna X, Raux-Demay MC, Guillaume B, et al. Cushing's disease. In : The Pituitary . Shlomo Melmed, éd. New York: Blackwell Science, 1995 p.478-545.
- Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(7):2454-62.
- Bolland MJ, Bagg W, Thomas MG, Lucas JA, Ticehurst R, Black PN. Cushing's syndrome due to interaction between inhaled corticosteroids and itraconazole. Ann Pharmacother 2004;38(1):46-9.
- Bourdeau I, Bard C, Forget H, Boulanger Y, Cohen H, Lacroix A. Cognitive function and cerebral assessment in patients who have Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2005;34(2):357-69.
- Bülow B, Jansson S, Juhlin C, Steen L, Thoren M, Wahrenberg H, et al. Adrenal incidentaloma - follow-up results from a Swedish prospective study. Eur J Endocrinol 2006;154(3):419-23.
- Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(12):5808-13.
- Cavagnini F, Pecori GF. Epidemiology and follow-up of Cushing's disease. Ann Endocrinol (Paris) 2001;62(2):168-72.
- Chiodini I, Torlontano M, Scillitani A, Arosio M, Bacci S, Di LS, et al. Association of subclinical

- hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. *Eur J Endocrinol* 2005;153(6):837-44.
- Contreras LN, Cardoso E, Lozano MP, Pozzo J, Pagano P, Claus-Hermberg H. Detección de síndrome de Cushing preclínico en pacientes con sobrepeso y diabetes mellitus tipo 2. *Medicina (B Aires)* 2000;60(3):326-30.
- Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40(4):479-84.
- Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, Yu F, Goebel SU, Serrano J, et al. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med* 1999;40(4):539-53.
- Haute Autorité de Santé. ALD n°8 - Prise en charge du diabète de type 2. Saint Denis La Plaine : HAS, 2006.
- Haute Autorité de Santé. Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Saint Denis La Plaine : HAS, 2006.
- Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4955-62.
- Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):371-7.
- Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, Salameh M, Raz I, Cerasi E, et al. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44(6):717-22.
- Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):117-23.
- Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL, Cutler GB, Jr., et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med* 1994;331(10):629-36.
- Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004;25(2):309-40.
- Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367(9522):1605-17.

Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998;19(5):647-72.

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1526-40.

Samaras K, Pett S, Gowers A, McMurchie M, Cooper DA. Iatrogenic Cushing's syndrome

with osteoporosis and secondary adrenal failure in human immunodeficiency virus-infected patients receiving inhaled corticosteroids and ritonavir-boosted protease inhibitors: six cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):4394-8.

Torpy DJ, Chen CC, Mullen N, Doppman JL, Carrasquillo JA, Chrousos GP, et al. Lack of utility of (111)In-pentetreotide scintigraphy in localizing ectopic ACTH producing tumors: follow-up of 18 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(4):1186-92.

1.

Annexe 1. Groupes d'experts du PNDS

Ce travail a été coordonné par le D^r Laurence Guignat, Centre de référence des maladies rares de la surrénale, service d'endocrinologie, CHU Cochin, Paris, sous la direction du P^r Jérôme Bertherat, en liaison avec le D^r Caroline Latapy, chef de projet au service des maladies chroniques et accompagnement des malades, et réalisé avec les participants suivants :

Groupe multidisciplinaire de rédaction

Pr Bertagna, hôpital Cochin, Paris
Pr Bertherat, hôpital Cochin, Paris
Dr Bouvattier, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris
P^r Brue, CHU de la Timone, Marseille
P^r Chabre, CHU de Grenoble, Grenoble
P^r Chanson, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
P^r Dousset, hôpital Cochin, Paris
D^r Druï, CHU Hôtel-Dieu, Nantes
D^r Dupas, CHU Hôtel-Dieu, Nantes
D^r Gaillard, hôpital Foch, Suresnes
D^r Guignat, hôpital Cochin, Paris
P^r Lefebvre, hôpital de Boisguillaume, Rouen
P^r Oliver, CHU de la Timone, Marseille
D^r Gérard Raverot, Fédération d'endocrinologie du Pôle Est, CHU de Lyon, Bron
P^r Tabarin, USN Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac
P^r Tauveron, hôpital Gabriel-Montpied, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand
D^r Tenenbaum, hôpital Cochin, Paris
P^r Young, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Groupe de lecture

P^r Bouchard, hôpital Saint-Antoine, Paris
P^r Brue, CHU de la Timone, Marseille
P^r Caron, Hôpital Rangueil CHU, Toulouse
P^r Chabre, CHU de Grenoble, Grenoble
D^r Chaillous, CHR Hôtel-Dieu, Nantes
P^r Conte-Delvoix, CHU de la Timone, Marseille
P^r Delemer, CHU de Reims, Reims
D^r Druï, CHU Hôtel-Dieu, Nantes
P^r Fenichel, CHU de Nice, Nice
D^r Guibourdenche, hôpital Cochin, Paris
P^r Kerlan, CHU de Brest, Brest
P^r Leheup, Hôpital d'enfants de Bradois, Vandœuvre-lès-Nancy, CHU de Nancy
P^r Reznik, CHU de Caen, Caen

P^r Rodien, CHU d'Angers, Angers

P^r Tabarin, USN Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac

P^r Tielbot, hôpital Gabriel Montpied, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand

P^r Touraine, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

P^r Wemeau, CHRU de Lille, Lille

Groupe de travail

D^r Amar, réseau Comète, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris

P^r Bertherat, centre de référence des maladies rares de la surrenale, hôpital Cochin, Paris

P^r Bonneville, Société française de neuroradiologie, hôpital Jean-Minjoz, Besançon

P^r Carel, Société française de pédiatrie, hôpital Robert-Debré, Paris

P^r Carnaille, Association francophone de chirurgie endocrinienne, hôpital Claude-Huriez, Lille

P^r Chabre, Club français de l'hypophyse, Grenoble

M^{me} Colin, associations surrenales, Gravenchon

D^r Ducourant, médecin-conseil RSI

D^r Guignat, centre de référence des maladies rares de la surrenale, hôpital Cochin, Paris

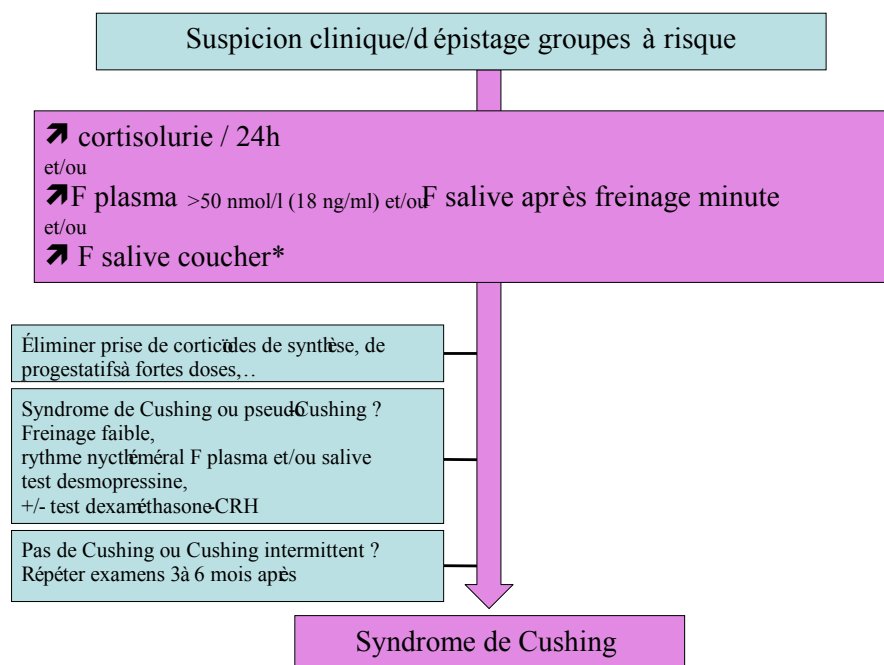
D^r Lahlou, Société française de biologie clinique, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris

D^r Risse, médecin-conseil CNAMTS, Paris

P^r Rodien, Société française d'endocrinologie, CHU d'Angers, Angers

Annexe 2. Figures et tableaux : diagnostic positif et étiologique du syndrome de Cushing

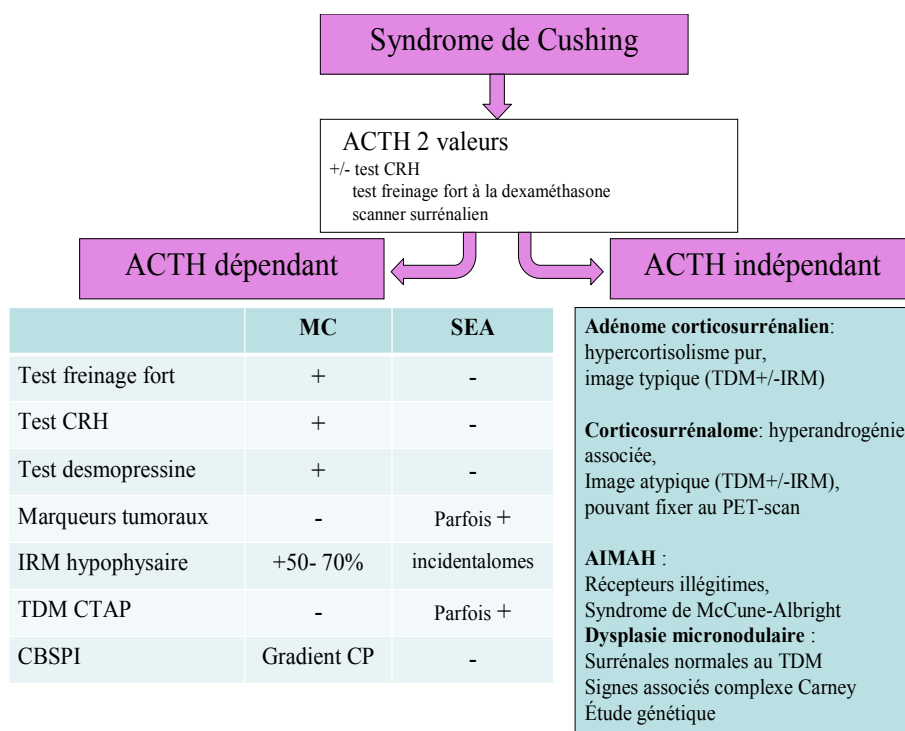
Figure 1 : Diagnostic positif du syndrome de Cushing.



Abréviations : F : cortisol, CRH : Corticolibérine

* hors nomenclature

Figure 2 : Diagnostic étiologique du syndrome de Cushing.



Abréviations : MC : maladie de Cushing, SEA : sécrétion ectopique d'ACTH, AIMAH : ACTH-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia, CRH : Corticolibérine, CSPI : cathétérisme des sinus pétreux inférieurs, gradient CP : gradient centropériphérique d'ACTH.

Tableau 1 : Signes cliniques du syndrome de Cushing (adapté de Newell-Price J, Lancet, 2006 et Bertagna X, *In* : The Pituitary. Blackwell Science, 1995)

Signes cliniques	%
Obésité ou prise pondérale	95 (100 chez enfant)
Surcharge facio-tronculaire	90
Bouffissure du visage	90
Diminution de la libido	90
Peau fine, fragile	85
Ralentissement de la croissance staturale	70-80
Règles irrégulières	80
Hypertension artérielle	75
Hypokaliémie	20-60
Hirsutisme	75
Dépression / labilité émotionnelle	70
Ecchymoses	65
Intolérance au glucose	60
Faiblesse musculaire	60
Ostéopénie ou fracture	50
Lithiase urinaire	50

Tableau 2 : Étiologies du syndrome de Cushing (adapté de Newell-Price J, Lancet, 2006 et Bertagna X, *In* : The Pituitary. Blackwell Science, 1995)

Etiologies	%	Ratio femme:homme
ACTH-dépendant		
Maladie de Cushing	68-70	2,8-3,5 : 1,0
Sécrétion ectopique d'ACTH	7-10	1 : 1-4
Source d'ACTH inconnue	5	5 : 1
ACTH-indépendant		
Adénome corticosurrénalien	10-14	4-5 : 1
corticosurréalome	5-11	1-3,6 : 1
Hyperplasie macronodulaire	< 2	1 : 1
Syndrome de McCune-Albright	< 2	1 : 1
Dysplasie micronodulaire	< 2	1 : 1

Annexe 3. Retentissement psychologique et social

Description des troubles

La dépression est la maladie psychiatrique la plus fréquente, touchant environ 60 % à 70 % des patients en hypercortisolisme. Elle peut être typique ou atypique (augmentation de l'appétit, asthénie, sommeil excessif sans les signes mélancoliques). Elle peut se manifester sous la forme de labilité émotionnelle, d'accès de violence, de crise de larmes. Le plus souvent, les troubles psychiatriques régressent avec la disparition du syndrome de Cushing, parfois lentement sur quelques mois mais ils peuvent aussi perdurer ou s'aggraver, notamment si les troubles préexistaient à l'hypercortisolisme.

Des épisodes maniaques ou hypomaniaques peuvent être observés.

Les autres symptômes psychiatriques qui peuvent être rencontrés sont l'anxiété, qui peut être la conséquence d'un syndrome dépressif ou bien être autonome, des troubles du sommeil et des symptômes psychotiques (persécutions, hallucinations) qui sont surtout des complications d'accès maniaques et dépressifs sévères. Comme pour la dépression, ces symptômes peuvent perdurer après résolution de l'hypercortisolisme.

Des troubles cognitifs ont été décrits, tels que des troubles de la mémoire, de la concentration, du raisonnement. La baisse des performances scolaires peut être un des signes de l'hypercortisolisme chez l'enfant et l'adolescent. Ces troubles paraissent corrélés à l'intensité de l'hypercortisolisme et peuvent persister à distance.

Retentissement sur la qualité de vie et la vie sociale

Tous ces symptômes psychiatriques participent à la moindre qualité de vie de ces patients et au risque suicidaire rencontré chez certains d'entre eux. La qualité de vie peut être diminuée en lien avec les symptômes anxieux, dépressifs ou psychotiques mais elle peut aussi être diminuée par diminution des capacités physiques, intellectuelles et psychiques.

L'altération de la qualité de vie peut perdurer après rémission de l'hypercortisolisme. Un des symptômes rapporté le plus souvent est l'asthénie. L'atteinte de la qualité de vie peut perdurer après rémission de l'hypercortisolisme.

L'hypercortisolisme, même en rémission, peut avoir des répercussions sur la vie sociale et professionnelle des patients atteints.

Annexe 4. Traitements médicaux

Substances agissant au niveau de la sécrétion d'ACTH

L'efficacité de diverses substances (cyproheptadine, ritansérine, valproate de sodium) n'a pas été démontrée.

Certaines maladies de Cushing et tumeurs endocrines avec sécrétion ectopique d'ACTH répondraient aux analogues dopaminergiques, en particulier la cabergoline : aucune étude contrôlée n'a été réalisée, les effectifs sont toujours faibles et les études sont évaluées à court terme uniquement.

Les analogues du sous-type 2 des récepteurs de la somatostatine (octréotide, lanréotide) sont peu actifs dans la maladie de Cushing du fait d'une faible expression des récepteurs dans les adénomes corticotropes sous l'influence de l'hypercortisolisme. Le sous-type 5 de ces récepteurs est en revanche fortement exprimé et le SOM230 (pasireotide), un analogue de la somatostatine qui possède une plus forte affinité pour les récepteurs SST5 inhibe significativement la sécrétion d'ACTH *in vitro*. Les premières études humaines sont en cours.

Les tumeurs ectopiques ACTH-sécrétantes peuvent être riches en analogues du sous-type 2 des récepteurs de la somatostatine et leur sécrétion peut être inhibée par l'octréotide et le lanréotide, mais les études rapportent uniquement des cas cliniques isolés, sur de brefs délais et associant divers traitements.

Récemment, l'utilisation des glitazones, agonistes des récepteurs PPAR-gamma jusqu'ici indiqués dans le traitement du diabète sucré, a été proposée. En effet, ces récepteurs sont exprimés dans les cellules corticotropes normales et sont surexprimés dans les cellules corticotropes tumorales humaines et murines, les glitazones inhibent la sécrétion d'ACTH et la croissance tumorale dans un modèle cellulaire corticotrope murin (AtT20) et dans un modèle de souris nudes injectées avec cellules corticotropes AtT20.

Peu de données sont actuellement disponibles chez l'homme : la rosiglitazone (8 mg/j) a permis une diminution de l'ACTH et du cortisol (non significative) et une normalisation de la cortisolumie (diminution significative) chez 6 des 14 patients atteints d'une maladie de Cushing, 30 à 60 jours après le début du traitement. Deux de ces patients ont eu une amélioration clinique modérée pendant les 7 mois de suivi. Quelques cas isolés de traitement court par la rosiglitazone ont été rapportés. Dans une étude contrôlée, contre placebo chez 30 patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, la rosiglitazone (8 mg/j pendant 26 semaines) n'a pas eu d'effet significatif sur le cortisol plasmatique basal. Chez 10

patients atteints d'une maladie de Cushing l'administration d'une dose unique de rosiglitazone (8 mg) ne modifiait pas les taux d'ACTH, de cortisol plasmatique et la réponse à la CRH. Chez 14 patients atteints d'une maladie de Cushing, traités pendant 4 à 12 mois (moyenne 6.8 mois) avec la rosiglitazone, jusqu'à une dose maximum de 24 mg/j, les taux d'ACTH et de cortisol ont diminué de façon significative après entre 12 et 28 semaines, mais ont réaugmenté ensuite, parallèlement à la recrudescence des symptômes. Chez 10 patients atteints d'une maladie de Cushing traités par rosiglitazone avec une dose de charge de 8 mg/j pendant 2 jours puis 4 à 16 mg/j pendant 1 à 8 mois (médiane 3 mois), la dose de charge n'a pas eu d'effet mais la cortisolurie a diminué chez 4 patients et s'est normalisée chez 3 d'entre eux. Des effets secondaires (prise de poids, œdèmes, aggravation des ecchymoses) ont été notés. Par ailleurs, la pioglitazone (45 mg/j pendant 30 jours) n'a eu aucun effet chez cinq patients atteints d'une maladie de Cushing. Dans une étude en ouvert, prospective et non randomisée, les taux plasmatiques d'ACTH n'ont pas été modifiés chez 6 patients avec un syndrome de Nelson traités par rosiglitazone (12 mg/j jusqu'à 8 semaines) alors que le récepteur PPAR-gamma était exprimé dans le tissu tumoral. D'autres travaux sont donc nécessaires pour préciser l'impact réel et la place des glitazones dans l'arsenal thérapeutique de la maladie de Cushing (accord professionnel).

In vitro sur le modèle cellulaire corticotrope (cellules AtT20) ou bien sur des modèles murins (souris nude), l'acide rétinoïque diminue l'activité transcriptionnelle des récepteurs orphelins AP1, Nur77 et Nurr1 dans des cellules tumorales sécrétant de l'ACTH et réduit la transcription du gène de la POMC et la sécrétion d'ACTH. Il diminue la sécrétion d'ACTH, *in vitro*, dans des adénomes corticotropes humains et dans une lignée cellulaire de cancer à petites cellules du poumon. Son activité antitumorale passe par une activité antiproliférative et pro-apoptotique. Les rétinoïdes bloquent également la synthèse surrénalienne de corticostérone et la prolifération cellulaire

Une étude randomisée comparant l'effet de l'acide rétinoïque et du kétoconazole pendant 6 mois chez des chiens ayant une maladie de Cushing (respectivement 22 et 20 chiens) a montré une amélioration clinique, une réduction des taux d'ACTH plasmatique, du rapport cortisol/créatinine dans les urines et de la taille de l'adénome hypophysaire, sans effet secondaire hépatique. Chez 11 patients atteints de psoriasis traité par acitretin (acide rétinoïque all-trans, 35 mg/j pendant 3 mois), les taux de cortisol plasmatique n'étaient pas modifiés, tandis que les taux de TSH, de T3 libre et de prolactine étaient diminués. Il n'y a pas d'étude chez les patients atteints de syndrome de Cushing. Par ailleurs, il existe une toxicité potentielle et une tératogénicité. D'autres travaux sont donc nécessaires pour préciser l'impact réel et la place des rétinoïdes dans l'arsenal thérapeutique de la maladie de Cushing (accord professionnel).

Substances à action périphérique

La mifépristone (Mifégyne[®]) ou RU 486 (hors AMM) est un antiprogestérone possédant également, à fortes doses, une activité antagoniste du récepteur des glucocorticoïdes et une faible activité antiandrogène. Par son mode d'action, elle ne permet pas une évaluation de la sécrétion de cortisol, antagonise le traitement substitutif et entraîne, dans la maladie de Cushing, une forte élévation de l'ACTH avec stimulation de la sécrétion de cortisol, de la DOC et des androgènes. Les effets secondaires rapportés sont des douleurs abdominales, des nausées/vomissements, des céphalées, une aménorrhée et une hyperplasie endométriale, une gynécomastie, une hypokaliémie. Elle n'a été utilisée que dans de très rares cas. Une étude multicentrique est en cours et permettra de définir sa place par rapport aux autres thérapeutiques.

Substances à action surrénalienne

o,p'DDD (Mitotane)

L'o,p'DDD est un dérivé de l'insecticide DTT. Il inhibe les cytochromes P450scc (*side chain cleavage*) porteur de l'activité 20-22 lyase et du CYP11B1 porteur de l'activité 11-hydroxylase et a une action cytotoxique retardée vis-à-vis des cellules corticosurrénales réticulofasciculées puis glomérulées. Ces effets sont bien démontrés chez le chien et également constatés chez les patients atteints de syndrome de Cushing et de cancers corticosurrénaux. À côté de ces effets directs, l'o,p'DDD possède un puissant effet inducteur enzymatique au niveau du foie qui aboutit à l'accélération du métabolisme hépatique des stéroïdes et tout particulièrement du cortisol en dérivés 6 β -hydroxylés.

L'o,p'DDD agit lentement, l'effet thérapeutique n'apparaissant en général qu'après plusieurs semaines, et s'accumule dans le tissu adipeux, ce qui explique sa demi-vie très longue.

Seul le Lysodren[®] sous forme de comprimé à 500 mg est disponible, alors qu'auparavant l'o,p'DDD était utilisé en France sous la forme de gélule à 500 mg où le principe actif était enrobé dans l'acétyl phtalate de cellulose (Mitotane[®]) qui en diminuait l'absorption digestive.

L'accélération du métabolisme hépatique des corticoïdes exogènes oblige, en cas d'insuffisance surrénale, à utiliser des doses substitutives d'hydrocortisone plus importantes que celles classiquement utilisées dans d'autres causes d'insuffisance surrénale. L'o,p'DDD augmente également la synthèse hépatique de CBG et la surveillance des patients traités repose donc sur la mesure du cortisol urinaire ou du cortisol salivaire.

Les effets secondaires sont nombreux, en général dose-dépendants, et limitent l'utilisation de l'o,p'DDD. Les plus invalidants et fréquents sont digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, inflammation muqueuse, inconfort épigastrique) ou neurologiques (sommolence, confusion asthénie,

paresthésies, ataxie, vertiges). Une cholestase biologique est fréquente. Une hypercholestérolémie aux dépens du *low density lipoprotein* (LDL)-cholestérol et une hypertriglycéridémie sont très fréquents. Une hypouricémie est un effet secondaire rare. Une gynécomastie est rencontrée chez environ un tiers des hommes traités. L'effet inducteur modifie le métabolisme hépatique des antivitaminiques K et des contraceptifs oraux. Des allongements du temps de saignement sont très fréquemment rapportés, ainsi qu'une leucopénie. Une anémie et une thrombocytopénie sont des effets secondaires fréquents. Des éruptions cutanées ont été rapportées dans 5 à 25 % des cas et ne semblent pas liées à la dose. Des troubles oculaires et des cystites hémorragiques ont été rapportés de façon rare. Ses effets tératogènes contre-indiquent son utilisation chez la femme enceinte et justifient une contraception fiable pendant les 2 ans qui suivent l'arrêt du traitement.

Un seuil de toxicité a été défini pour une mitotanémie supérieure à 20 mg/l dans une étude rétrospective chez des patients atteints d'un cancer corticosurrénalien et les effets secondaires semblent apparaître pour des mitotanémies supérieures à 10 mg/l dans une étude rétrospective chez 2 patients ayant une maladie de Cushing. La fourchette d'efficacité thérapeutique pourrait se situer entre des mitotanémies de 5 à 10 mg/l dans le syndrome de Cushing mais au-delà de 14 mg/l dans le cancer corticosurrénalien métastatique.

Le Lysodren® a obtenu en 2002 le statut de médicament orphelin dans l'indication du CCS. Ce médicament n'a pas actuellement d'AMM en dehors du CCS avancé.

L'o,p'DDD peut être utilisé en cas de syndrome de Cushing en préparation à un traitement chirurgical (chirurgie hypophysaire, chirurgie d'une tumeur avec sécrétion ectopique ou surrénalectomie), en cas de contre-indication chirurgicale, de tumeur non opérable ou non localisée, d'échec de la chirurgie, en complément de la radiothérapie, ou bien comme traitement adjuvant d'un corticosurréalome.

Kétoconazole

Le kétoconazole est un antifongique imidazolé qui inhibe rapidement la stéroïdogénèse surrénalienne au niveau des cytochromes P450_{scc} (*side chain cleavage*) porteur de l'activité 20-22 lyase, P450_{c17} porteur de l'activité 17 α -hydroxylase et du CYP11B1 porteur de l'activité 11 β -hydroxylase. Il permet, à la dose de 400 à 1 200 mg/j, de contrôler à court terme, dans plus de 80 % des cas, l'hypercortisolisme des syndromes de Cushing d'origine hypophysaire, ectopique ou surrénalienne. Il possède une action antiandrogénique, intéressante chez la femme et l'enfant, et il ne compromet pas la stéroïdogénèse ovarienne. À cause de son activité inhibitrice sur plusieurs cytochromes, son association à plusieurs médicaments est contre-indiquée, notamment avec la simvastatine, l'atorvastatine. L'effet indésirable le plus redouté est l'hépatite fulminante dont la probabilité est estimée à un cas sur 15 000. L'élévation des enzymes hépatiques a une incidence de 5 à

10 %, justifiant la surveillance régulière du bilan hépatique. Les autres effets indésirables fréquents sont les troubles digestifs. Plus rarement ont été rapportés des céphalées, des vertiges, une augmentation isolée des enzymes hépatiques, des troubles menstruels, un prurit, un rash cutané, une urticaire, des réactions allergiques de type anaphylactique. Une gynécomastie et une oligospermie peuvent s'observer surtout lors des traitements à dose élevée. Peu de données sont disponibles concernant son utilisation à long terme ; sa prescription est souvent associée à d'autres traitements anticorticosurrénaux ou associée à la radiothérapie. Quelques cas d'utilisation du kétoconazole au cours de la grossesse ont été décrits dans le syndrome de Cushing, mais aussi dans le cadre de protocole d'induction de l'ovulation mais il est potentiellement tératogène. L'indication comme anticorticosurrénal du kétoconazole est hors AMM.

Le kétoconazole peut être utilisé :

- En cas de syndrome de Cushing sévère en préparation à un traitement chirurgical (chirurgie hypophysaire, chirurgie d'une tumeur avec sécrétion ectopique ou surrénalectomie).
- En cas de contre-indication chirurgicale, de tumeur non opérable ou non localisée, d'échec de la chirurgie.
- En complément de la radiothérapie.

Métyrapone

Le métyrapone inhibe la 11 β -hydroxylase rapidement et permet, à la dose de 750 à 6 000 mg/j, de contrôler efficacement à court terme l'hypercortisolisme des syndromes de Cushing d'origine hypophysaire, ectopique ou surrénalienne. Toutefois, peu de données sont disponibles concernant son utilisation à long terme ; ses effets indésirables sont nombreux : nausées, vomissements, douleurs abdominales, rash, sensations vertigineuses, sédation, céphalées, aggravation de l'hyperandrogénie, HTA, hypokaliémie. Sa prescription est souvent associée à d'autres traitements anticorticosurrénaux ou associée à la radiothérapie. Quelques cas d'utilisation du métyrapone au cours de la grossesse ont été décrits. L'AMM du métyrapone concerne uniquement le traitement des hypercortisolismes ACTH-indépendants ;

Le métyrapone peut être utilisé :

- en cas de syndrome de Cushing sévère en préparation à un traitement chirurgical (chirurgie hypophysaire, chirurgie d'une tumeur avec sécrétion ectopique ou surrénalectomie).
- en cas de contre-indication chirurgicale, de tumeur non opérable ou non localisée, d'échec de la chirurgie.
- en complément de la radiothérapie.

Étomidate

L'étomidate est un anesthésique utilisable uniquement par voie intraveineuse. Il inhibe le cytochrome CYP11B1 porteur de l'activité 11 β -hydroxylase et à plus forte concentration le cytochrome P450scc (*side chain cleavage*) porteur de l'activité 20-22 lyase. Utilisé à des doses sédatives mais non hypnotiques dans une structure de soins intensifs, l'étomidate diminue rapidement la cortisolémie et l'aldostéronémie (plus de 10 publications originales depuis 1967 rapportant des cas isolés ou pour deux d'entre elle 6 patients avec un syndrome de Cushing). L'effet persiste de quelques heures à quelques jours après l'arrêt du traitement. L'étomidate peut être utilisé en cas de syndrome de Cushing, en particulier chez les patients ayant un hypercortisolisme sévère avec une complication aiguë menaçante (sepsis, états psychiatriques aigus, etc.) ou chez qui l'administration d'un autre inhibiteur de la stéroïdogénèse est impossible par voie orale, en préparation à un traitement chirurgical (chirurgie hypophysaire, chirurgie d'une tumeur avec sécrétion ectopique ou surrénalectomie).

Traitements spécifiques des récepteurs illégitimes

La mise en évidence de l'expression illégitime de récepteurs dans l'hyperplasie macronodulaire des surrénales par des explorations hormonales complexes réalisées en milieu spécialisé permet de proposer des thérapeutiques spécifiques. Un tel traitement pourrait représenter une alternative thérapeutique à la surrénalectomie, en freinant la sécrétion du ligand endogène d'un récepteur illégitime ou en antagonisant le récepteur illégitime. Ainsi ont été tentés des analogues de la somatostatine afin d'inhiber la sécrétion de gastric inhibitory polypeptide (GIP) lors des repas dans les traitements des syndromes de Cushing liés à l'alimentation, des agonistes de la gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pour les syndromes de Cushing-LH dépendant, le propranolol pour les syndromes de Cushing dépendant des catécholamines. En général, ces traitements n'ont qu'un effet partiel ou transitoire sur le syndrome de Cushing et ils ne permettent pas de régression significative de l'hyperplasie surrénalienne.

Achévé d'imprimer en xxxxx – Imprimerie Moderne de l'Est – Dépôt Légal Mois aaaa



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Syndrome de Cushing

Protocole national de diagnostic et de soins

Septembre 2008

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication

2 avenue du Stade de France - F93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

1.	Avertissement.....	2
2.	Liste des actes et prestations	3
2.1	Actes médicaux et paramédicaux	3
2.2	Biologie.....	6
2.3	Actes techniques.....	10
2.4	Traitements pharmacologiques.....	13
2.5	Rééducation fonctionnelle	15
2.6	Autres traitements	16
2.7	Dispositifs et autres matériels	17

Mise à jour des PNDS / ALD

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour le syndrome de Cushing a été élaboré par le centre de référence labellisé avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005-2008.

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les 3 ans. Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site Internet de la HAS (www.has-sante.fr).

1. Avertissement

La loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie a créé la Haute Autorité de Santé et a précisé ses missions, notamment dans le domaine des affections de longue durée (article R. 161-71 du Code de la sécurité sociale).

En son article 6, elle modifie l'article L. 322-3 du Code de la sécurité sociale qui définit les circonstances d'exonération du ticket modérateur pour l'assuré et l'article L. 324-1 du même code qui précise les obligations en cas d'affection de longue durée, notamment celle d'établir un protocole de soins de façon conjointe, entre le médecin traitant et le médecin conseil de la sécurité sociale. Ce protocole est signé par le patient ou son représentant légal.

Conformément à ses missions, fixées par le décret n° 2004-1139 du 26 octobre 2004, la Haute Autorité de santé formule des recommandations sur les actes et prestations nécessités par le traitement des affections mentionnées à l'article L. 324-1 pour lesquelles la participation de l'assuré peut être limitée ou supprimée, en application du 3° de l'article L. 322-3.

Ces recommandations portent le cas échéant sur les conditions dans lesquelles doivent être réalisés ces actes et prestations, notamment leur fréquence de réalisation. La liste des actes et prestations qui suit pour le syndrome de Cushing cible ainsi l'ensemble des prestations qui peuvent apparaître justifiées pour la prise en charge d'un malade en ALD. Elle doit servir de base aux protocoles de soins pour les patients en ALD, en sachant que certaines situations particulières de complications faisant l'objet d'hospitalisation peuvent être à l'origine d'actes et de soins non listés ici.

2. Liste des actes et prestations

2.1 Actes médicaux et paramédicaux

Professionnels	Situations particulières
Médecin généraliste	Tous les patients en coordination avec le CR ¹ /CC ²
Pédiatre	Tous les nourrissons, enfants, adolescents
Endocrinologue	Tous les patients
Pédiatre endocrinologue	Tous les nourrissons, enfants, adolescents
Biologiste	Tous les patients
Anatomopathologiste	En cas de biopsie d'organe ou tissu
Anesthésiste	Si intervention, pose de voie centrale
Cardiologue	Dépistage et prise en charge complications
Chirurgien, neurochirurgien, chirurgien endocrinien	Chirurgie transphénoïdale, chirurgie surrénalienne, chirurgie d'une tumeur endocrine, plastie abdominale ou autre chirurgie réparatrice
Dermatologue	Selon symptômes
Interniste	Selon symptômes
Médecin de médecine physique et de réadaptation	Prévention et prise en charge complications
Médecin nucléaire	Examen de médecine nucléaire
Gastro-entérologue, hépatologue	Prise en charge de complications
Généticien	Génotypage, Conseil génétique
Gynécologue	Toutes les patientes

¹ CR : Centre de référence

² CC : Centre de compétence

Professionnels	Situations particulières
Gynécologue-obstétricien	Suivi de grossesse
Orthopédiste	Prise en charge de complications
Pneumologue	Prise en charge de complications
Professionnels de santé impliqués dans le bilan adapté en cas de facteur de risque cardio-vasculaire	Se reporter à l'ALD 3, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, chapitre « contrôle des facteurs de risques cardio-vasculaires »
Psychiatre	Dépistage et prise en charge de complications
Radiologue, radiologue pédiatre	Tous les patients, cathétérisme des veines surrénales
Neuroradiologue	Cathétérisme veineux central
Radiothérapeute	radiothérapie
Rhumatologue	Dépistage et prise en charge complications
Autres spécialistes d'organes (néphrologue, ORL, stomatologue chirurgien dentiste, etc.)	Selon besoins
Diététicien(ne)	Tous les patients (acte hors nomenclature dont la prise en charge n'est possible que dans le cadre des centres hospitaliers)
Infirmier(ère)	Tous les patients
Kinésithérapeute	Selon besoin
Psychologue	Dépistage et prise en charge complications (acte hors nomenclature dont la prise en charge n'est possible que dans le cadre des centres hospitaliers)
Puéricultrice	Tous les enfants
Sage femme	Suivi de grossesse et post-partum

Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de certains professionnels. Elle doit veiller à l'implication du patient (et/ou de ses parents) ayant un syndrome de Cushing : compréhension de sa maladie, observance thérapeutique et éventuellement adaptation du mode de vie. Elle comporte :

- Une information, qui porte sur la connaissance de la maladie, les thérapeutiques disponibles, les effets indésirables possibles des traitements reçus par le patient, les événements intercurrents motivant une adaptation du traitement et/ou une consultation au Centre de Référence/Centre de Compétence ou du médecin généraliste voire une hospitalisation, la planification des examens de suivi ou de dépistage de complications éventuelles et leurs résultats ;
- Un renforcement de l'observance thérapeutique ;
- Une adaptation du mode de vie (éducation diététique, adaptation de l'activité physique et sportive, adaptation de l'environnement...).

Ces actions d'éducation requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des malades ou par une éducation de groupe. La coordination des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'interventions isolées.

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix devant en rester au patient.

2.2 Biologie

Examens	Situations particulières
Examens spécifiques	
Cortisol libre urinaire avec créatininurie	Bilan initial et suivi
Cortisol plasmatique ou salivaire au coucher	Bilan initial et suivi (cortisol salivaire : Acte hors NABM dont la prise en charge est possible dans le cadre des centres hospitaliers) ³
Cortisol plasmatique ou salivaire après freinage minute	Bilan initial et suivi (cortisol salivaire : Acte hors NABM)
Test de freinage faible	Bilan initial et suivi (cortisol salivaire : Acte hors NABM)
Test à la desmopressine	Bilan initial et suivi (cortisol salivaire : Acte hors NABM)
Test couplé dexaméthasone-CRH	Bilan initial (cortisol salivaire : Acte hors NABM)
ACTH plasmatique	Bilan initial et suivi
Test à la CRH	Bilan initial et suivi (cortisol salivaire : Acte hors NABM)
Test de freinage fort	Bilan initial et suivi (cortisol salivaire : Acte hors NABM)
Marqueurs tumoraux (dérivés de la POMC, dérivés méthoxylés urinaires, calcitonine, chromogranine A, gastrinémie, 5-HIAA urinaires, NSE, ACE, VIP, glucagon, somatostatine, sous unité alpha des glycoprotéines, sous unité hCG bêta libre...)	Syndrome de Cushing-ACTH dépendant (dérivés de la POMC, glucagon, somatostatine, sous unité alpha : Actes hors NABM dont la prise en charge est possible dans le cadre des centres hospitaliers)

Examens	Situations particulières
Génotype	Si besoin (Acte hors NABM dont la prise en charge est possible dans le cadre des centres hospitaliers)
Dosage sérique de l'OP'DDD	Si traitement par OP'DDD (Acte hors NABM dont la prise en charge est possible dans le cadre des centres hospitaliers)
Dosages ACTH, prolactine, de base et après CRH et/ou desmopressine lors d'un cathétérisme veineux central	Diagnostic différentiel maladie de Cushing / tumeur endocrine avec sécrétion ectopique d'ACTH
Tests dynamiques à la recherche de récepteurs illégitimes	Hyperplasie macronodulaire des surrénales (Acte hors NABM dont la prise en charge est possible dans le cadre des centres hospitaliers)
Cathétérisme des veines surrénales avec dosage du cortisol et de l'aldostérone et/ou de l'adrénaline	Évaluation de l'origine préférentielle du cortisol dans un syndrome de Cushing –ACTH indépendant
Examens systématiques	
NFS y compris plaquettes	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique, suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
VS, CRP	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique, suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Ionogramme sanguin	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique, suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Urée sanguine	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique, suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Créatinine sanguine	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique, suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Transaminases, γ GT, bilirubine totale et conjuguée, phosphatases alcalines	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique, suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent

Examens	Situations particulières
Glycémie, HbA1c	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique, suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Exploration anomalie lipidique (Cholestérol, triglycérides, HDL, LDL calculé)	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique, suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Taux de prothrombine ou temps de Quick, TCA	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique, suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Ionogramme urinaire (sodium, potassium, créatininurie)	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique, suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Calcémie, phosphorémie	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique, suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Calciurie, phosphaturie	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique, suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Dosages hormonaux (biologie hypophysaire basale, autres hormones surrénaliennes)	Évaluation initiale, prise en charge thérapeutique, suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Examens indiqués selon la situation clinique	
Hyperglycémie provoquée <i>per os</i> et bilan biologique adapté en cas de diabète	Se reporter à la liste des actes et prestations de l'ALD 8 (diabète)
Bilan biologique adapté en cas de facteur de risque cardio-vasculaire	Se reporter à l'ALD 3, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, chapitre « contrôle des facteurs de risques cardio-vasculaires »
Groupage sanguin ABO, Rhésus	Si hémorragie ou chirurgie
Temps de saignement	Si hémorragie ou chirurgie
Facteurs de coagulation	Si complications thromboemboliques
Troponine Ic, BNP	Si suspicion de complication cardio-respiratoire
Tests de stimulation de l'hormone de croissance	Si besoin

Examens	Situations particulières
25OHD, PTH , marqueurs du remodelage osseux	Si besoin marqueurs du remodelage osseux (inscrits à la NABM sauf peptide d'extension C et N terminaux du procollagène dont la prise en charge est possible dans le cadre d'une hospitalisation)
Prélèvements cutanéomuqueux, hémocultures	Si besoin, recherche de complications infectieuses
Sérologie VHA, VHB, VHC	Si hépatopathie
Sérologie toxoplasmose, CMV, VZV, HIV , test de détection de la production d'interféron gamma	Si besoin détection de la production d'interféron gamma (Acte hors NABM dont la prise en charge est possible dans le cadre d'une hospitalisation)
Autres dosages hormonaux (axe gonadotrope, somatotrope, thyrotrope)	Si besoin, recherche de complications

*NABM : nomenclature des actes de biologie médicale

2.3 Actes techniques

Actes	Situations particulières
Examens spécifiques du syndrome de Cushing	
IRM hypophysaire	Syndrome de Cushing-ACTH dépendant
Tomodensitométrie hypophysaire	Si contre-indication IRM hypophysaire, claustrophobie ou évaluation envahissement osseux
Scanner ou IRM thoracoabdominopelvien	Syndrome de Cushing-ACTH dépendant, bilan d'extension d'une masse surrénalienne
Cathétérisme veineux central avec prélèvements sanguins hypersélectifs étagés des sinus pétreux/sinus caverneux/veines jugulaires par voie transcutanée	Syndrome de Cushing-ACTH dépendant, si besoin
Scanner ou IRM surrénalien	Syndrome de Cushing-ACTH indépendant, Syndrome de Cushing-ACTH dépendant avant chirurgie surrénalienne
Scintigraphie aux analogues de la somatostatine	Syndrome de Cushing-ACTH dépendant
Tomographie par émission de positons (TEP) corps entier	Syndrome de Cushing-ACTH dépendant, tumeur endocrine, tumeur surrénalienne
Scintigraphie au iodocholestérol (scintigraphie corticosurrénalienne)	Syndrome de Cushing-ACTH indépendant
Endoscopie bronchique	Recherche tumeur endocrine bronchique
Echoendoscopie pancréatique	Recherche tumeur endocrine pancréatique
Entéroscanner	Recherche tumeur endocrine digestive
Prélèvements sanguins bilatéraux étagés ou simultanés des veines surrénales par voie veineuse transcutanée	Si besoin

Actes	Situations particulières
Examens systématiques	
ECG	Evaluation initiale, prise en charge thérapeutique, suivi, et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Examens non systématiques, selon la situation clinique	
Radiographie de thorax face et profil	Evaluation initiale et en cas de besoin ou d'évènement intercurrent
Test à la tuberculine (5 unités)	En cas d'hypercortisolisme majeur
Actes techniques adaptés en cas de diabète	Recherche de microangiopathie diabétique et autres complications : se reporter à la liste des actes et prestations de l'ALD 8 (diabète)
Holter tensionnel (MAPA)	Si besoin (non pris en charge sauf hospitalisation)
Échographie Doppler transthoracique du cœur et des vaisseaux intrathoraciques	Si besoin
Fond d'oeil, champ visuel	Macroadénome corticotrope, syndrome de Nelson
Echographie doppler des veines des membres inférieurs et des veines iliaques, Echographie doppler de la veine cave inférieure et de ses affluents	Si besoin Recherche de thrombose veineuse profonde
Gaz du sang artériel	Selon la situation clinique et SaO ₂
Angioscanner pulmonaire	Suspicion embolie pulmonaire
Scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion	Suspicion embolie pulmonaire
Epreuve d'effort, scanner coronaire, IRM cardiaque, coronarographie	Si besoin
EFR complète avec capacité pulmonaire totale et volume résiduel	Si besoin

Actes	Situations particulières
Oxymétrie nocturne, polysomnographie	Si besoin
Échographie abdominale (+/- Doppler)	Si besoin
Échographie Doppler des artères cervico-thoraciques extracrâniennes	Si besoin
Échographie Doppler des artères de membres inférieurs, Échographie Doppler de l'aorte abdominale, des branches viscérales et des artères iliaques	Si besoin
Densitométrie osseuse (absorptiométrie biphotonique)	Bilan initial, surveillance, et en cas de fracture Non pris en charge pour la surveillance
Panoramique dentaire	Si traitement par bisphosphonates
Age osseux	Enfant
Radiographie ostéo-articulaire	Si besoin
Echographie ostéo-articulaire	Si besoin
Radiographie de l'abdomen sans préparation	Si besoin
Echographie rénale et des voies urinaires	Si besoin
Scanner thoracique	Si suspicion de tuberculose
Pose de dispositif veineux site implantable	Nécessité de ponctions fréquentes Accès veineux difficile

2.4 Traitements pharmacologiques

Traitements médicamenteux¹	Situations particulières
Traitements médicamenteux spécifiques du syndrome de Cushing : Op'DDD,, métyrapone, étomidate, kétoconazole, analogues de la somatostatine, agonistes dopaminergiques, traitements spécifiques des récepteurs illégitimes, mifépristone	(hors AMM à l'exception de l'Op'DDD dans le traitement symptomatique du cancer corticosurrénalien avancé et de la métyrapone dans le traitement des hypercorticismes indépendants de l'ACTH; Op'DDD soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en endocrinologie, en cancérologie, en pédiatrie ou en médecine interne)
Potassium per os ou parentéral	Si besoin
Sel en gélules, comprimés ou sachets	Si insuffisance surrénale (prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation sauf si prescrit sous forme de « préparation magistrale »)
Hydrocortisone (voie orale ou parentérale)	Si insuffisance surrénale
acétate de fludrocortisone	Si insuffisance surrénale (en l'attente de l'AMM, préparation magistrale par l'APHP)
désoxycortone	Substitution minéralocorticoïde de l'insuffisance surrénale aiguë
Prévention et traitement des facteurs de risque cardio-vasculaires associés : Antihypertenseurs Antiagrégants plaquettaires Antidiabétiques oraux, Insuline hypolipémiants	Se reporter à la LAP de l'ALD 3, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, chapitre « contrôle des facteurs de risques cardio-vasculaires » et à la LAP de l'ALD 8 « Diabète »
Anticoagulants	Si besoin

¹ Les guides mentionnent généralement une classe thérapeutique. Le prescripteur doit s'assurer que les médicaments prescrits appartenant à cette classe disposent d'une indication validée par une autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans le cas d'une prescription hors AMM, celle-ci doit faire l'objet d'une information complémentaire spécifique pour le patient.

Traitements médicamenteux¹	Situations particulières
Antibiothérapie orale, parentérale, locale ou inhalée, Antiviraux, Antiparasitaires	Si besoin
Antifongiques généraux, locaux	Si besoin
Antituberculeux	Se référer à la LAP de l'ALD 29 « tuberculose »
Antalgiques (paracétamol...)	Selon symptômes (amyotrophie, fracture, etc.)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Selon symptômes
Lidocaïne, prilocaïne crème et patch	Selon besoins anesthésiques locaux
Protecteurs gastriques : inhibiteurs de la pompe à proton, pansements gastriques	Prévention et traitement de l'hémorragie digestive (esomeprazole, lansoprazole, oméprazole et pantoprazole ont l'AMM dans la prévention des ulcères liés aux AINS chez les patients à risque) Hors AMM en prévention primaire
Calcium	Prévention et traitement de l'ostéoporose adaptée à la prise alimentaire de calcium et à la calciurie (hors AMM, recommandé dans l'ostéoporose cortisonique)
Vitamine D	Carence vitaminique
Biphosphonates oraux (étidronate, risédronate ou alendronate) ou injectables (pamidronate)	Prévention et traitement de l'ostéoporose en respectant les précautions d'emploi (hors AMM)
Tériparatide	Prévention et traitement de l'ostéoporose en respectant précautions d'emploi
Strontium	Prévention et traitement de l'ostéoporose en respectant précautions d'emploi (hors AMM)
Traitement hormonal substitutif (oestrogénique ou oestroprogestatif ou androgénique thyroïdien, post hypophysaire, gonadotrope)	Si déficit hormonal
Anxiolytiques, Antidépresseurs	Selon symptômes

Traitements médicamenteux¹	Situations particulières
Contraceptifs oraux, Dispositif intra-utérin Implant à l'étonorgestrel	Si grossesse contre-indiquée (non remboursée pour certaines spécialités)
Hormone de croissance	Selon l'AMM prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou endocrinologie et maladies métaboliques ; procédure des médicaments d'exception

2.5 Rééducation fonctionnelle

Dispositifs et autres	Situations particulières
Kinésithérapie respiratoire et motrice)	Si besoin (entretien musculaire, traitement des troubles de la statique vertébrale)
Réhabilitation respiratoire et réentraînement à l'effort	Selon besoin (acte hors nomenclature dont la prise en charge n'est possible que dans le cadre des centres hospitaliers)

2.6 Autres traitements

Traitements	Situations particulières
Traitements chirurgicaux	
Chirurgie hypophysaire (exérèse de lésion de la loge hypophysaire par abord trans-sphénoïdal)	Maladie de Cushing
Radiothérapie hypophysaire ou autre	Maladie de Cushing, tumeur endocrine, cancer corticosurrénalien
Surrénalectomie	Syndrome de Cushing
Exérèse d'une tumeur endocrine	Tumeur endocrine avec sécrétion ectopique d'ACTH
Chimoembolisation hépatique	Métastases hépatiques
Chimiothérapie	Corticosurrénalome métastatique, tumeur endocrine
Chirurgie plastique, esthétique, réparatrice	Paroi abdominale : prise en charge en cas de dégradation majeure de la paroi abdominale antérieure avec tablier abdominal recouvrant partiellement le pubis, justifié par des photographies préopératoires Ptose mammaire : non prise en charge Plastie mammaire : selon les critères de la CCAM Gynécomastie : prise en charge selon les critères de la CCAM Cicatrices chéloïdes : prise en charge
Traitement des complications	
Traitement du syndrome d'apnée du sommeil	Si besoin ; forfait de dispositif médical à pression positive continue prise en charge selon les critères de la LPP
Produits topiques de protection solaire sous forme de crème, indice de protection 50+	Sécrétion importante d'ACTH (prestations dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)
Épilation laser ou électrique	Si hirsutisme

2.7 Dispositifs et autres matériels

Dispositifs et autres matériels	Situations particulières
Dispositifs nécessaire au traitement d'un diabète	Voir la LAP de l'ALD 8 (diabète)
Autotensiomètre	Automesure de la tension artérielle (hors nomenclature)
Produits d'hygiène (savon antiseptique, solutions et gel hydroalcooliques, lingettes bactéricides, eau de Javel), masques, blouse de protection	Si infection (prestations dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)
Dispositifs médicaux pour perfusion à domicile	Si nécessité de perfusion
Pompe programmable pour perfusion intraveineuse	Si nécessité de perfusion
Diffuseur portable	Si nécessité de perfusion
Articles pour pansements	Si plaie cutanée
Aiguilles, seringues	(prestations dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)
Bas de contention, pressothérapie intermittente	Si risque thromboembolique Pressothérapie hors nomenclature
Coussins, matelas et surmatelas d'aide à la prévention des escarres	Si besoin, en fonction du handicap ou de l'invalidité



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr