Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016 N° 3123

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Mlle Aurélie LAVIELLE
Née le 26/02/1988 à L'Hay-les-Roses

Le 20/10/2016

Séquelles cognitives de la maladie de Cushing : étude MEMOCUSH

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Antoine TABARIN

Rapporteur de thèse

Madame le Docteur Sophie AURIACOMBE

Jury

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE	Président du jury
Madame le Docteur Sophie AURIACOMBE	Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Antoine TABARIN	Directeur de thèse
Madame le Professeur Blandine GATTA-CHERIFI	Membre du jury
Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU	Membre du jury

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE, Président du jury
Merci de me faire le grand honneur de présider ce jury.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Sophie AURIACOMBE, Rapporteur de thèse
Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de mon travail de thèse.
Merci également pour votre présence au sein du jury.
Veuillez agréer l'expression de ma haute considération.

Monsieur le Professeur Antoine TABARIN, Directeur de thèse
Merci de m'avoir fait confiance pour ce travail de thèse, dont le sujet vous tient à cœur.
Je vous remercie pour vos conseils et vos encouragements.
Ces quatre dernières années, votre enseignement a été précieux, ainsi que votre soutien.
Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Madame le Professeur Blandine GATTA-CHERIFI, Membre du jury
Merci d'avoir accepté de juger ce travail, ainsi que de m'avoir soutenue dans mes décisions.

Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU, Membre du jury
Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A ceux qui ont participé à ce travail,

Merci à Emilie PUPIER pour avoir fait naître ce projet, pour sa présence et ses nombreux conseils au cours des inclusions.

Merci à Anouk CHIGNAC pour sa bonne humeur et son professionnalisme. C'était un plaisir d'avoir pu travailler avec toi.

Merci à Nicole ETCHAMENDY pour nous avoir guidé dans la réalisation des tests cognitifs, ainsi que sa grande aide à la réalisation des statistiques.

Merci à Sarah CAZENAVE pour ton soutien et ton aide. Désolée d'avoir perturbé ton organisation de nombreux jeudis matins, car oui nous sommes jeudi !

Merci à l'équipe médicale (Marie-Laure NUNES et Marie MARTY) et paramédicale (Stéphanie, Michel, Isabelle, Sylvie et Christelle) du service d'endocrinologie et maladies métaboliques pour avoir participé activement à cette étude.
Merci à tous ceux qui ont rendu cette étude possible.

Aux médecins qui m'ont encadrée pendant mon internat,

Merci de m'avoir fait aimer ma spécialité et de m'avoir transmis vos connaissances.
J'ai pu grandir grâce à des rencontres formidables, parfois surprenantes, parfois difficiles.
A tous ceux qui ont su partager et encourager … Merci.

A mes co-internes,

Merci pour leur bonne humeur et pour tous ces moments fabuleux partagés ensembles.
Mais également pour leur soutien dans les moments difficiles.
Merci d'avoir été comme une deuxième famille.

A ma famille,

A mes parents pour leur amour et leur soutien. Merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir été présents dans les moments de doutes. Merci tout particulièrement à ma maman pour avoir eu la patience d'être mon coach ces dix dernières années.

A mon grand frère, Nicolas, qui a toujours su me protéger. Nous n'avons malheureusement pas eu beaucoup de moments partagés ces dernières années, entre tes études et les miennes, mais nous avons su garder cette complicité gravé dans nos cœurs.

A toute ma famille, oncles, tantes, cousins et cousines, qui ont également été d'un grand soutien toutes ces années, avec qui je partage de merveilleux souvenirs.

A mes grands parents, qui auraient été fiers d'être là.

A mes amis,

Merci à mes amis du lycée pour ces merveilleuses années de joie et d'insouciance. Merci à ceux qui sont toujours présents aujourd'hui pour me soutenir malgré le fait que nous n'ayons pas pu nous voir autant de fois que nous le souhaitions.

Merci à mes amis de la fac et de l'internat qui m'ont accompagnée dans cette aventure. A toutes ces belles rencontres qui ont fait celle que je suis aujourd'hui.

Merci tout particulièrement à Diane et à Léa pour leur amitié précieuse et pour leur talent de relectrice.

A tous ceux que je ne vois plus mais que je n'oublie pas et à tous ceux que j'oublie parce qu'il y en a … Merci.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS 2

SOMMAIRE 4

ABREVIATIONS 6

INTRODUCTION 8

DONNEES DE LA LITTERATURE 10
I/ Le Syndrome de Cushing : 10
1) Définition : 10
2) Signes cliniques : 10
3) Diagnostic biologique : 11
4) Diagnostic étiologique : 12
5) Complications : 13
II/ La Cognition : 15
1) Rappels neuroanatomiques et physiopathologiques de la cognition : 15
2) Les différentes mémoires : 17
3) Processus d'acquisition et de restitution : 18
III / Conséquences neuropsychologiques du syndrome de Cushing : 19
1) Effets des corticoïdes au niveau cellulaire cérébral : 19
2) Effets des corticoïdes sur le fonctionnement cérébral/cognitif : 22
3) Anomalies structurelles ou morphofonctionnelles chez l'Homme 27
4) Troubles de la mémoire au cours de la maladie de Cushing : 29
a. À la phase active : 29
b. Après rémission : 31
5) Troubles psychiatriques au cours de la maladie de Cushing : 35
a. À la phase active : 35
b. Après rémission : 37
6) Altération de la qualité de vie au cours de la maladie de Cushing : 38
a. À la phase active : 38
b. Après rémission : 40
7) Cas particulier de l'enfant et de l'adolescent : 41
IV / Facteurs pouvant influencer les tests cognitifs : 44
1) Age : 44
2) Sexe : 45
3) IMC : 46
4) Diabète déséquilibré : 47
5) Dysthyroïdie : 49
6) Déficit en Hormone de Croissance : 50
7) Radiothérapie hypophysaire : 50
8) AVC : 51
9) Traitements Psychotropes : 51
10) Toxiques (Alcool et drogues) : 52

OBJECTIFS 53

PATIENTS et METHODES 54
I/ Présentation de l'étude : 54
II/ Population de l'étude : 55
1) Critères d'inclusion : 55
2) Critères de non-inclusion : 56
III/ Description du mode de recrutement et du recueil de données: 57
IV/ Outils originaux d'évaluation de la mémoire: le labyrinthe radiaire virtuel en 3D : 59
1) Evaluation de la mémoire déclarative : 59
2) Evaluation de la mémoire de travail : 61
V/ Autres méthodes d'évaluation de la mémoire utilisées : 62
1) Etude de la mémoire déclarative : 62
2) Etude de la mémoire de travail : 63
3) Etude de la mémoire visuelle : 65

VI/ Evaluation de l'altération de la qualité de vie et des troubles psychopathologiques : ... 66
1) Altération de la qualité de vie : ... 66
2) Troubles psychopathologiques : ... 66
VII/ Analyse statistique des données : ... 67

RESULTATS ... 68
I/ Inclusion des patients en rémission d'une maladie de Cushing : ... 68
II/ Caractéristiques des populations de l'étude : ... 70
III/ Données complémentaires concernant les cas : ... 71
IV / Résultats de l'évaluation cognitive : ... 74
A. Tests évaluant les troubles de la mémoire : ... 74
1) Labyrinthe radiaire virtuel en 3D : ... 74
a. Evaluation de la mémoire déclarative : ... 74
b. Evaluation de la mémoire de travail : ... 76
2) Autres tests : ... 77
a. Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) : ... 77
b. Test de fluence verbale catégorielle et lexicale (Test de Cardebat) : ... 79
c. L'Echelle clinique de Mémoire de Wechsler (MEM-IV-2012) ... 80
d. Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) : ... 81
B. Tests des troubles psychopathologiques : ... 82
1) L'Echelle de Montgomery et Asberg (MADRS) ... 82
2) Le Test HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) ... 84
C. Tests de la qualité de vie : ... 86
1) Questionnaire général : le questionnaire SF-36 : ... 86
2) Questionnaire spécifique de la maladie de Cushing : le Cushing-Qol : ... 89
V / Relations entre l'évaluation des tests cognitifs et les caractéristiques des patients atteints d'une maladie de Cushing : ... 90
1) L'intensité de l'hypercortisolisme au diagnostic ... 90
2) L'âge au diagnostic ... 90
3) La durée estimée en hypercortisolisme avant le diagnostic : ... 90
4) Le délai depuis la rémission : ... 91

DISCUSSION ... 92
I/ Méthodes utilisées, forces et faiblesses : ... 92
1) Etude transversale : ... 92
2) Etude monocentrique : ... 93
3) Critères de non inclusion : ... 94
II/ Principaux résultats de notre étude : ... 95
1) Caractéristiques de la population d'étude : ... 95
2) Troubles de la mémoire : ... 97
3) Troubles psychopathologiques et altération de la qualité de vie : ... 99
III/ Perspectives : ... 101

CONCLUSION ... 102

BIBLIOGRAPHIE ... 103

ANNEXES ... 115
Annexe I : Définition des termes psychiatriques évoqués dans le texte ... 115
Annexe II : Tableau regroupant les principales études parues sur les troubles psychiatriques à la phase active d'une maladie de Cushing, ainsi qu'à la rémission. ... 117
Annexe III : Echelle SF-36 ... 119
Annexe IV : Questionnaire Cushing-QoL ... 125
Annexe V : Echelle MADRS ... 129
Annexe VI : Echelle HADS ... 132

ABREVIATIONS

3D : 3 Dimensions

ACTH : Adreno Cortico Trophic Hormone

ANOVA : Analyse de variance

ARNm : Acide Ribonucléique messager

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLN : Cortical Laminar Necrosis

CLU : Cortisol Libre Urinaire

CPP : Comité de Protection des Personnes

CPRS : Comprehensive Psychopathological Rating Scale

CRH : Corticotropin Releasing Hormone

CRP : C-Reactive Protein

Cushing-Qol : Cushing's Quality of Life

CVLT : California Verbal Learning Test

DMO : Densitométrie Osseuse

DSM-IV : Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders-IV

EJE : European Journal of Endocrinology

FIS : Fatigue Impact Scale

GCs : Glucocorticoïdes

GH : Growth Hormone

GHQ-28 : General Health Questionnaire-28

GH-RH Arginine : Growth Hormone-Releasing Hormone Arginine

GR : récepteurs aux glucocorticoïdes

HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HPA : Hypophyso-Pituitary-Adrenal axis

HR : Hasard Ratio

HTA : Hypertension Artérielle

IC95 : Intervalle de Confiance à 95%

IGF1 : Insulin-like Growth Factor 1

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

MAP kinase : Mitogen Activated Proteins kinase

MCS : Mental Component Summary

MEM-IV-2012 : échelle clinique de Mémoire de Wechsler-IV-2012

MR : récepteurs aux minéralocorticoïdes

NMDA : N-Methyl-D-Aspartate

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PCS : Physical Component Summary

p-value : valeur-p

RAVLT : Rey Auditory Verbal Learning Test

ROCF : Rey - Osterrieth Complex Figure

SF-36 : Short Form-36

T3L : Tri-iodothyronine Libre

T4L : Thyroxine Libre

TAG : Trouble Anxieux Généralisé

TMT : Trail Making Test

TNE : Tumeur Neuro-Endocrine

TOMAL : Test Of Memory And Learning

TSH : Thyreostimuline

Tuebingen CD-25: Tuebingen Cushing-25 quality of life inventory

ULN : Upper Limit of Normal

WAIS-III : Wechsler Adult Intelligence Scale-third edition

WHOQoL : World Health Organization Quality of Life

INTRODUCTION

Le syndrome de Cushing est la conséquence de l'excès chronique de production de cortisol par les surrénales, pouvant être secondaire à une lésion surrénalienne (bénigne en cas d'adénome, maligne en cas de corticosurrénalome), ou à une stimulation excessive de la surrénale par l'hormone régulatrice, l'ACTH, le plus souvent liée à un adénome hypophysaire corticotrope, appelé alors maladie de Cushing. Cet hypercortisolisme endogène est rare, contrairement à l'hypercortisolisme exogène par corticothérapie.

En effet, le syndrome de Cushing est une maladie rare qui touche environ 1 à 3 personnes sur 1 million par an. À l'échelle de la France, cela correspond à une incidence d'environ 130 personnes par an (1).

Il est fréquent d'observer un retard diagnostic devant une installation progressive des signes cliniques non spécifiques pouvant amener à une errance médicale. En effet, 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.

La précocité du diagnostic d'un syndrome de Cushing est déterminante, l'évolution spontanée étant marquée par une surmortalité et une morbidité importante.
La mortalité chez les patients présentant un syndrome de Cushing est accrue par rapport à la population générale (2-6), notamment du fait des conséquences cardiovasculaires de l'exposition à l'excès de cortisol (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux).
La morbidité associée est marquée par de l'hypertension artérielle, athérosclérose, dyslipidémie, hypercoagulabilité, complications métaboliques (obésité, insulino-résistance et troubles du métabolisme glucidique) (7,8), osseuses (fractures vertébrales chez 30 à 50 % des patients atteints) (9), ainsi que des troubles cognitifs, neuropsychiatriques, et une altération de la qualité de vie, qui feront l'objet de ce travail.

Le traitement du syndrome de Cushing permet une réduction significative de la mortalité des patients guéris par rapport aux patients dont la maladie reste active (3-5,10), et le risque de mortalité rejoint celui de la population générale (4,11). Cependant plusieurs études récentes suggèrent la persistance d'un risque augmenté même après guérison de l'hypercortisolisme (2,5,6), un niveau tensionnel plus élevé (12), une prévalence de diabète et dyslipidémie supérieure (12,13).

Par ailleurs, les glucocorticoïdes possèdent des récepteurs au niveau du système nerveux central et jouent un rôle important dans son homéostasie.
Le cortisol est le principal médiateur de la réponse au stress et dans cette circonstance, l'activation de l'axe corticotrope est immédiate et induit une augmentation considérable du taux de cortisol qui gouverne les modifications psychiques caractéristiques de l'état de stress tels que l'éveil, l'état d'alerte et de vigilance accrue. Toutes ces modifications ont pour but de s'adapter à la situation stressante. Cependant lorsque le stress devient chronique, un phénotype vulnérable se développe caractérisé par des modifications neurodégénératives dans le système nerveux central, des troubles psychologiques, cognitifs et une inadaptation comportementale (14, 15). Il n'est donc pas surprenant que le syndrome de Cushing, qui peut être considéré comme l'équivalent d'un stress chronique intense, soit associé à des anomalies neuropsychologiques.

Ainsi, le syndrome de Cushing actif est marqué par de fréquents troubles psychiatriques, surtout à type de symptômes de dépression, de troubles anxieux et de labilité émotionnelle (16-18).

Peu d'études ont été dédiées aux troubles cognitifs au cours du syndrome de Cushing. La plupart concordent pour la forte prévalence des troubles de la mémoire concernant plus spécifiquement les processus de mémoire dépendant de l'hippocampe (mémoire verbale déclarative) (19).

De plus, les études utilisant des questionnaires génériques de qualité de vie (SF-36, GHQ-28, WHOQoL) ainsi que des questionnaires spécifiques (Cushing-Qol) ont montré une altération de celle-ci dans le syndrome de Cushing comparativement à des populations témoins et indépendamment de son étiologie (20, 21).

La question qui constitue le fondement de notre démarche est qu'à long terme, les données sont plus rares et les méthodes d'évaluation de la cognition sont hétérogènes.
Les quelques données de la littérature sont en faveur de la persistance de troubles cognitifs après la guérison biologique de l'hypercortisolisme, avec une altération de la mémoire ou un état maladaptatif (17, 19, 22), et cela même après une rémission de médiane de treize ans (23). L'hétérogénéité des séquelles étant exceptionnellement décrite à ce jour.

Ces résultats introduisent donc la notion de séquelles somatiques de l'exposition prolongée à l'hypercortisolisme : la rémission biologique ne permettrait pas une restitution *ad integrum* de l'état de santé, et ces séquelles pourraient constituer une source de handicap chronique chez les patients, à titre de maladaptation à l'environnement familial, social ou professionnel (24).

Le diagnostic de troubles cognitifs, et plus particulièrement mémoriels, séquellaires à long terme après traitement d'un syndrome de Cushing reste donc une problématique qui constitue le fondement de notre projet.

Le but de notre étude, intitulée MEMOCUSH, était d'évaluer l'état cognitif de patients en rémission prolongée d'une maladie de Cushing avec un outil original développé par notre groupe, le labyrinthe radiaire virtuel en 3D, pour lequel nous émettons l'hypothèse de performances diagnostiques supérieures à celle des autres tests cognitifs précédemment utilisés dans ce contexte.

DONNEES DE LA LITTERATURE

I/ Le Syndrome de Cushing :

1) Définition :

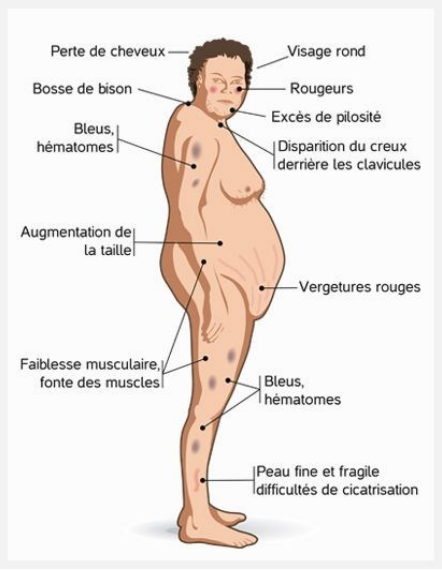
Le syndrome de Cushing est l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques engendrées par un excès chronique de glucocorticoïdes. En dehors des causes iatrogènes (corticothérapie), les adénomes hypophysaires corticotropes (maladie de Cushing) sont la cause la plus fréquente du syndrome de Cushing (25).

2) Signes cliniques :

Les signes cliniques sont acquis (Image 1).

Les signes cliniques les plus spécifiques sont ceux secondaires à l'effet catabolique des glucocorticoïdes. L'amyotrophie prédomine au niveau des ceintures et de l'abdomen et peut être responsable d'une fatigabilité à la marche. Elle est parfois discrète (manœuvre du tabouret). L'atrophie cutanée et sous-cutanée est responsable d'une lenteur à la cicatrisation, des ecchymoses surviennent au moindre choc. Les vergetures cutanées sont larges (> 1 cm), pourpres. La peau du visage est érythrosique, congestive avec varicosités et télangiectasies.

Les signes cliniques les moins spécifiques sont la prise pondérale modérée, facio-tronculaire, visage arrondi, comblement des creux sus-claviculaires et un aspect en « bosse de bison » au niveau de la nuque. Cette obésité contraste avec une amyotrophie des membres. On peut noter des symptômes d'hyperandrogénie, qui se limitent généralement à un hirsutisme modéré, une séborrhée du visage et du cuir chevelu avec des lésions acnéiques (26).



(27)

Image 1 : Signes cliniques du syndrome de Cushing.

La recherche d'un syndrome de Cushing est conseillée par l'HAS devant des symptômes d'hypercatabolisme (fragilité cutanée, ecchymoses, vergetures pourpres, amyotrophie proximale, ostéoporose), un ralentissement de la croissance staturale chez l'enfant (en particulier s'il est associé à une prise pondérale paradoxale), 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 résistante, un tableau psychiatrique atypique ou résistant aux antidépresseurs usuels, une ostéoporose sans cause évidente, toute tumeur surrénalienne d'origine corticale découverte fortuitement (« incidentalome surrénalien ») (28).

3) Diagnostic biologique : (26)

Le diagnostic biologique permet d'affirmer l'hypercortisolisme.

Le caractère autonome de l'excès de sécrétion en cortisol est défini par une perte de rétrocontrôle des glucocorticoïdes exogènes sur la sécrétion d'ACTH hypophysaire (et donc de cortisol) avec un Test de freinage pathologique, soit un cortisol non freiné, au dessus de 18 ng/mL (50 nmol/L).

La mesure du cortisol libre urinaire sur 24h (CLU) est un examen permettant d'apprécier la quantité de cortisol produite sur l'ensemble du nycthémère. Il est le plus souvent augmenté en cas d'excès chronique en cortisol.

On observe également une rupture du rythme circadien de la sécrétion en cortisol avec l'absence de diminution du cortisol à minuit. Ces résultats peuvent être observés par prélèvement sanguin, ou bien par mesure du cortisol salivaire à minuit.

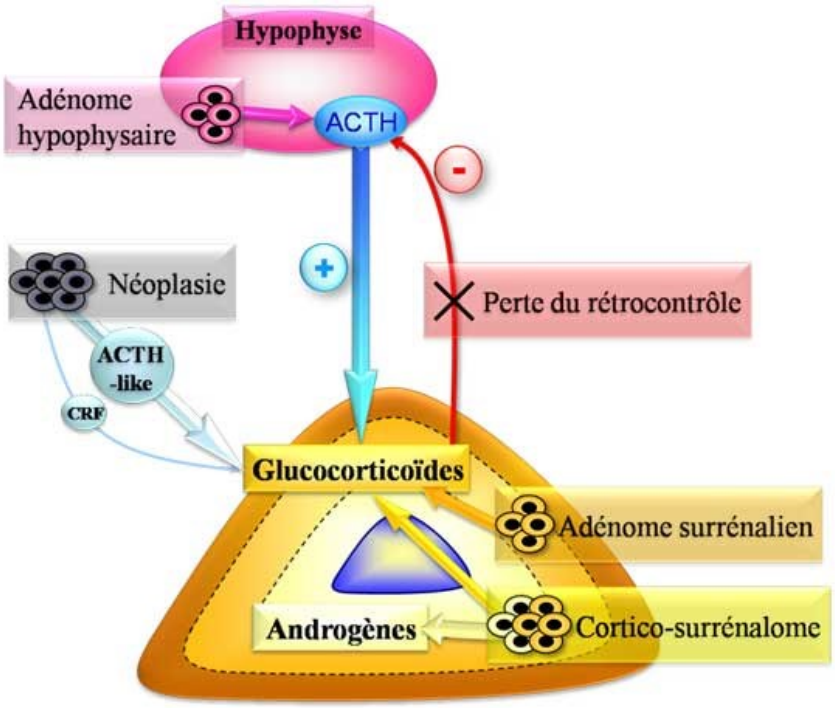
4) Diagnostic étiologique : (25)

Il est nécessaire de réaliser des analyses complémentaires afin de préciser l'étiologie de l'hypercortisolisme, notamment afin de savoir s'il s'agit d'un hypercortisolisme ACTH-dépendant ou indépendant (Image 2).

Une concentration d'ACTH effondrée est évocatrice d'un syndrome de Cushing d'origine surrénalienne, ACTH-indépendant (adénome ou corticosurrénalome malin). Elle impose alors la réalisation d'un scanner des surrénales.

Des concentrations d'ACTH dans les valeurs normales (non effondrées en présence d'un hypercortisolisme) ou élevées sont en faveur d'un hypercortisolisme ACTH-dépendant.
Les adénomes corticotropes responsables de la maladie de Cushing sont généralement de petite taille (microadénomes). Leur mise en évidence à l'IRM n'est pas aisée.
Par ailleurs, les tumeurs neuroendocrines (TNE) non hypophysaires, responsables d'une sécrétion ectopique d'ACTH, sont parfois elles aussi de très petite taille et difficiles à mettre en évidence avec les moyens radiologiques conventionnels.

En cas de doute, un cathétérisme des sinus pétreux peut être réalisé. Dans la maladie de Cushing, on observe une concentration d'ACTH élevée dans les sinus pétreux comparativement à celle d'une veine périphérique.



(29)

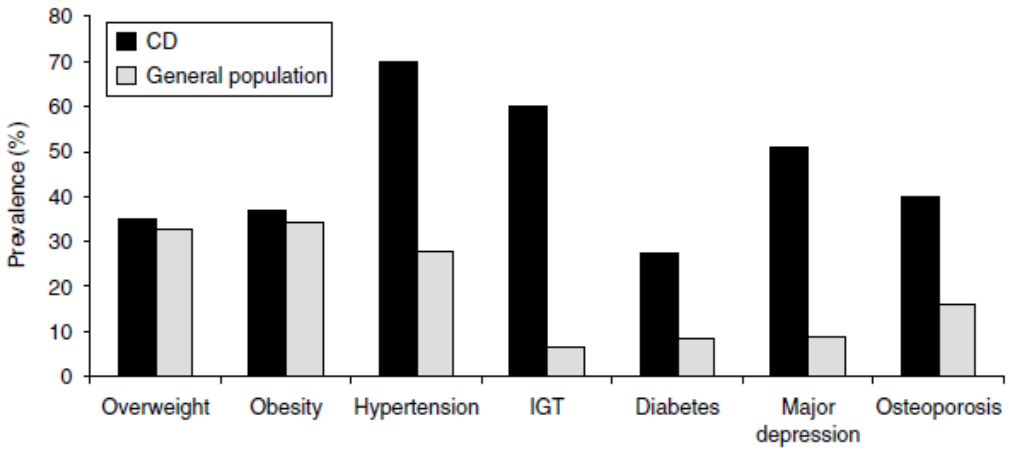
Image 2 : Orientation étiologique d'un hypercortisolisme.

5) Complications :

Les complications pouvant se manifester au cours d'un syndrome de Cushing sont multiples (ostéoporose, troubles gonadiques par déficit gonadotrope - spanioménorrhée ou aménorrhée secondaire sans bouffée de chaleur chez la femme, impuissance chez l'homme, baisse de la libido - hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, hypercoagulabilité, augmentation de la susceptibilité aux infections, …), avec une augmentation de la morbi-mortalité métabolique et cardiovasculaire (30).

L'étude de Feelders, parue dans l'EJE en 2012, évalue la prévalence des complications au diagnostic de la maladie de Cushing (16).

Dans son étude, Feelders réalise une méta-analyse des articles parus sur le sujet entre 2000 et 2012, en incluant des références bibliographiques de ces articles. Il est décrit qu'au moment du diagnostic de la maladie de Cushing, 58-85% des patients sont hypertendus, 32-41% sont obèses, 20-47% sont diabétiques, 50-81% souffrent d'une dépression sévère, 31-50% présentent une ostéoporose, et 38-71% une dyslipidémie (Figure 1).

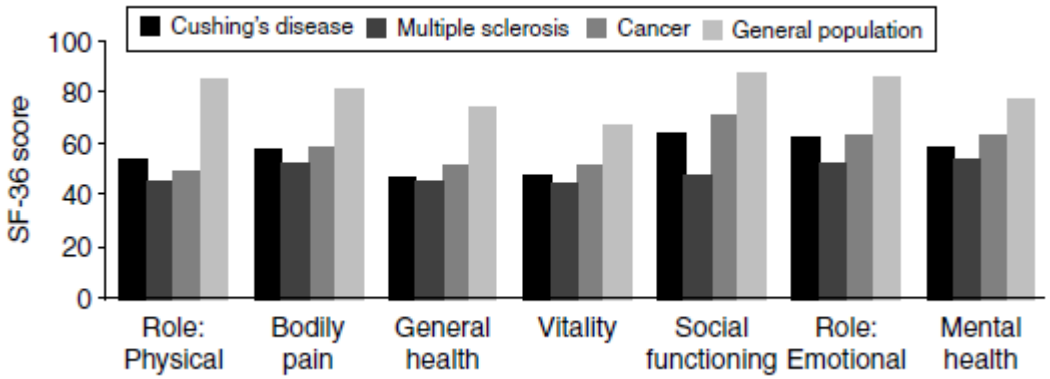


(16)

Figure 1 : Prévalence des complications à la phase aigue d'un syndrome de Cushing, comparée à la population générale.

Feelders y décrit également une nette altération de la qualité de vie, de par l'atteinte physique et psychologique, associée à une altération de la vie sociale.
Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont la fatigue (85%), l'altération de la vie de famille et de couple (80%), l'instabilité émotionnelle (61%), une diminution des performances scolaires ou au travail (56%), des troubles de la mémoire (49%), une dépression (32%), et des troubles du sommeil (12%).

Feelders a approfondi son étude en comparant les résultats du questionnaire général de qualité de vie SF-36 de patients souffrant d'une maladie de Cushing en phase active à ceux de la population générale, mais également à ceux de patients atteints d'une sclérose en plaque ou d'un cancer. Il en résulte que la qualité de vie des patients présentant une maladie de Cushing est nettement altérée comparée à la population générale, et comparable à celle de ceux souffrant d'une sclérose en plaque ou d'un cancer (Figure 2).



(16)

Figure 2 : Résultats au questionnaire SF-36 de patients atteints d'une maladie de Cushing, d'une sclérose en plaque, ou d'un cancer, comparés à ceux de la population générale.

Il est également mentionné dans de nombreuses études que des troubles psychiatriques de nature variable peuvent être observés au cours d'une maladie de Cushing (irritabilité, anxiété, insomnie nocturne, syndrome anxio-dépressif), exceptionnellement le tableau psychiatrique est aigu à type de psychose hallucinatoire et tendance suicidaire (31).

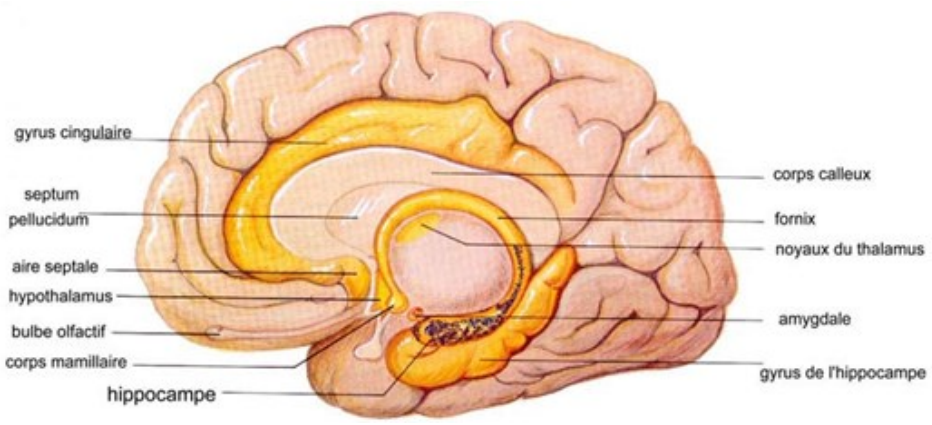
Les séquelles neuro-psychiatriques de la maladie de Cushing après rémission sont cependant peu décrites, et feront l'objet de notre étude.

II/ La Cognition :

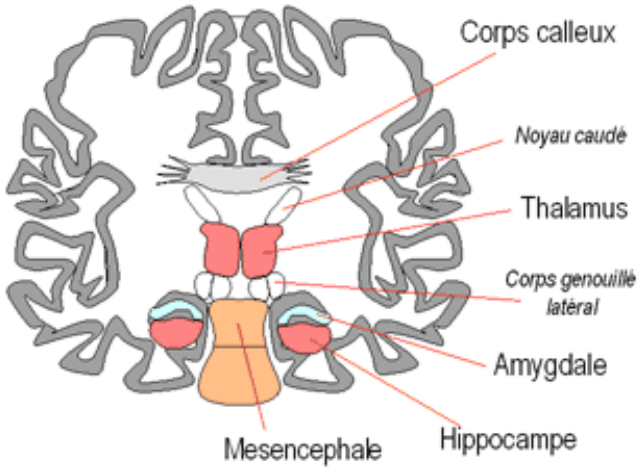
1) Rappels neuroanatomiques et physiopathologiques de la cognition :

Il existe plusieurs zones anatomiques du cerveau impliquées dans la gestion des émotions et de la mémoire.

Le système limbique est le nom donné à un groupe de structure du cerveau jouant un rôle très important au niveau des comportements et en particulier dans diverses émotions, comme l'agressivité, la peur, le plaisir ainsi que la formation de la mémoire. On considère généralement que les principales composantes du système limbique sont les structures subcorticales suivantes : L'hippocampe (impliqué dans la formation de la mémoire à long terme), l'amygdale (impliquée dans l'agressivité et la peur), la circonvolution cingulaire, le fornix, le thalamus et l'hypothalamus (Images 3 et 4).



(32)



(33)

Images 3 et 4 : Coupes sagittale (3) et coronale (4) du cerveau avec mise en évidence des structures du système limbique.

Thalamus :

C’est une structure anatomique paire. Les deux thalamus sont situés de part et d'autre du IIIème ventricule dont ils constituent les parois latérales. Situé entre le cortex et le tronc cérébral, il a principalement une place de relais et d'intégration des afférences sensitives et sensorielles et des efférences motrices. Il permet aussi la régulation du sommeil, de la vigilance et de la conscience. Le thalamus trie les nouvelles informations captées par le cerveau (34).

Amygdale :

Elle fait partie du système limbique et est impliquée dans la reconnaissance et l'évaluation de la valence émotionnelle des stimuli sensoriels, dans l'apprentissage associatif et dans les réponses comportementales et végétatives associées en particulier dans la peur et l’anxiété. Cette structure fait partie du « circuit de la peur ». L'analyse du stimulus par le cortex va maintenir ou freiner l'action de l'amygdale sur les structures cérébrales responsables de l'expression physiologique de la peur. Les informations sont envoyées à l'hypothalamus.
Elle joue un rôle déterminant pour la consolidation des souvenirs émotifs. Cette structure associe le souvenir avec l’émotion appropriée, ce qui peut favoriser ultérieurement le rappel de ce souvenir (35).

Hippocampe :

Il est responsable de la consolidation des souvenirs. Il va transformer la trace mnésique en mémoire à court terme, puis en souvenir dans la mémoire à long terme. C’est cette structure qui est responsable d’associer ensemble les différentes parties d’un évènement pour former un souvenir complet. L’hippocampe joue un rôle essentiel pour créer de nouveaux souvenirs ou apprentissages, il consolide l’information pour la stocker dans le cortex (36).

2) Les différentes mémoires :

La mémoire est la fonction qui permet et assure l'enregistrement de nouvelles informations, leur stockage et leur restitution. Il existe plusieurs systèmes de mémoire, interdépendants, chacun pouvant être subdivisé en plusieurs sous-systèmes.

Mémoire à court terme, mémoire de travail

La mémoire à court terme ou primaire est une mémoire de capacité limitée permettant l'analyse d'une information sensorielle au niveau d'aires cérébrales spécialisées et sa restitution après 1 à 2 min. Elle est indispensable à la réalisation de tâches diverses.

La durée de rétention de l'information est sensible à la distraction. La rétention de l'information diminue si on y ajoute une tâche intermédiaire, une distraction, avec diminution de la performance mnésique.

Les informations retenues temporairement, voire analysées grâce à la mémoire à court terme, sont ensuite soit effacées, soit stockées dans un autre système, à savoir la mémoire à long terme (37).

Mémoire à long terme

La mémoire à long terme n'est pas une mémoire unique, et on distingue, en fonction de son contenu, plusieurs subdivisions.

En 1992, Squire propose un modèle dichotomique de la mémoire basé sur des observations menées chez l'homme et l'animal (38).

La mémoire à long terme est alors divisée en deux sous-systèmes majeurs. Le premier système est la mémoire déclarative (explicite et relationnelle). C'est une mémoire accessible à la conscience. Elle dépend essentiellement de l'intégrité de l'hippocampe et regroupe la mémoire sémantique et la mémoire épisodique.

C'est E. Tulving, qui dès 1972, est à l'origine de la distinction entre *mémoire épisodique et mémoire sémantique* (39).

Le second système est la mémoire non déclarative (ou implicite). Elle représente quant à elle un système très hétérogène qui regroupe un grand nombre d'apprentissages inconscients.

La *mémoire épisodique* fait référence au souvenir conscient d'expériences passées, spécifiées dans le temps et dans l'espace. Elle est subdivisée en mémoire biographique faisant référence aux souvenirs anciens de nature autobiographique, et en mémoire prospective, de nature intentionnelle, permettant la mémorisation d'actions à entreprendre dans le futur (40).

La *mémoire sémantique* se rapporte aux concepts qui font la connaissance générale du monde. Contrairement à la mémoire épisodique, son évocation n'est pas associée au rappel du contexte de son apprentissage, et est peu sensible à l'affectivité (41).

Face à la mémoire déclarative se trouve *la mémoire procédurale,* qui fait partie de la mémoire non déclarative, et qui est la mémoire des automatismes. Elle permet de conduire, de marcher, de faire du vélo ou du ski sans avoir à réapprendre à chaque fois. Ces processus sont effectués de façon implicite**,** c'est-à-dire de façon inconsciente. Les mouvements se font sans contrôle conscient et les circuits neuronaux sont automatisés (42).

Mémoire sensorielle (ou perceptive)

Il s'agit d'une mémoire très brève qui prolonge pendant environ 300 ms une information sensorielle, visuelle (dite mémoire iconique) ou auditive (mémoire échoïque) (43).

3) Processus d'acquisition et de restitution :

L'élaboration et l'emploi d'une trace mnésique permanente supposent trois temps : l'encodage, le stockage et le rappel.
Ces trois temps sont étroitement interdépendants à l'intérieur d'une modalité spécifique de traitement de l'information (visuelle, verbale écrite ou verbale auditive).

Encodage
L'enregistrement d'une information sensorielle nécessite tout d'abord que celle-ci soit transformée sous une forme plus ou moins élaborée pour être mise en mémoire, c'est l'encodage. Il est fondé sur les caractéristiques de l'information à enregistrer qui sont fixées avec elle ; on reconnaît des codages contextuels (environnement contemporain), phonologiques ou sémantiques. La qualité de l'encodage initial conditionne directement la qualité du rappel (principe de spécificité d'encodage de E. Tulving) (44).
Cet encodage ne peut nécessiter aucun effort conscient mis en jeu (processus automatique) – c'est le cas de multiples données biographiques ou contextuelles – ou au contraire exiger un effort conscient et limitant la capacité de réalisation simultanée d'autres tâches, c'est le cas le plus fréquent des tests de laboratoire. Enfin, le contexte, au sens large, influence considérablement l'enregistrement des données. Il peut s'agir d'un indiçage volontaire (sémantique ou selon l'apparence de la donnée) ou automatique (en particulier environnemental : heure de la journée, lieu, environnement subjectif, humeur ...).

Stockage
Le stockage est le maintien dans le temps des informations apprises.
La mémorisation des données visuelles est meilleure que celle des données verbales, suggérant des modes de stockage différents. Le modèle de A. Paivio postule l'existence de deux stocks, riches en interconnexions, avec un double codage pour les données visuelles (45).

Rappel (ou récupération)
Le succès de la récupération dépend étroitement de la compatibilité entre la donnée stockée initialement et les conditions du rappel (nature de l'indice fourni et environnement).
Plusieurs modèles tentent de rendre compte des processus de récupération ; ils diffèrent essentiellement par le nombre d'étapes distinctes postulées pour le rappel (46).

Par ailleurs, l'oubli est primordial. Il est nécessaire que toutes les données enregistrées ne persistent pas indéfiniment, comme l'ont montré les études de sujets hypermnésiques (47). La courbe d'oubli a été étudiée dès 1885, montrant une décroissance initiale rapide des souvenirs puis un aplatissement de la courbe. L'oubli est lié à deux phénomènes : le déclin de la trace, ou l'inaccessibilité du souvenir par interférence.

III / Conséquences neuropsychologiques du syndrome de Cushing :

1) Effets des corticoïdes au niveau cellulaire cérébral :

Les glucocorticoïdes (le cortisol chez l'Homme et la corticostérone chez le rongeur) sont des hormones stéroïdiennes dérivées du cholestérol et synthétisées par les corticosurrénales.
La demi-vie du cortisol est de 60 à 90 minutes et celle de la corticostérone de 50 minutes.
La majorité du cortisol est réduite et conjuguée dans les cellules cibles et le foie, puis éliminée dans les urines.

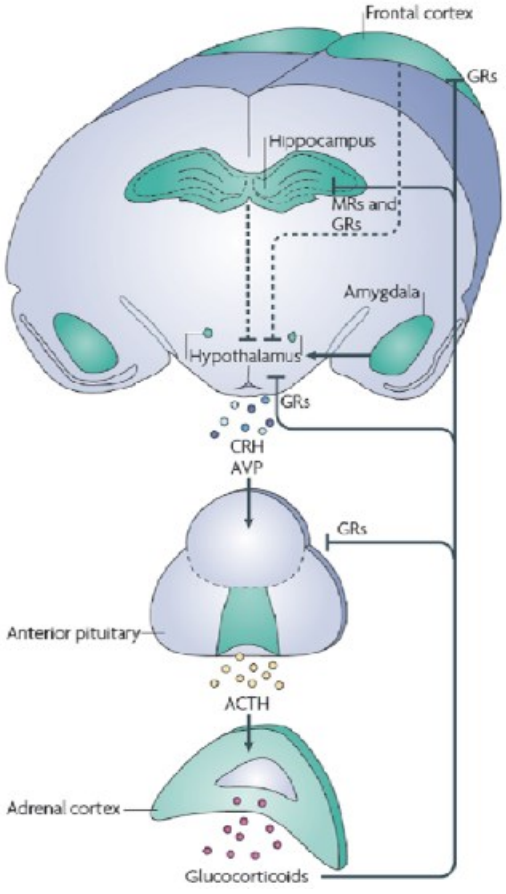
Les corticoïdes jouent un rôle important dans la fonction et l'homéostasie du système nerveux central. Les glucocorticoïdes pénètrent la barrière hémato-encéphalique et se lient à des 2 types de récepteurs cellulaires, les récepteurs glucocorticoïdes (GR) et les récepteurs minéralocorticoïdes (MR). Des travaux ont étudié les rôles respectifs du GR et MR dans la réponse cérébrale et comportementale au stress et à ses conséquences morbides (14).

Le stress est une notion créée par Hans Selye (1936) pour définir la réponse physiologique d'un organisme en situation de détresse (48). Cette réponse permet à l'individu de s'adapter aux changements de l'environnement et implique de nombreuses structures cérébrales (notamment de la zone cortico-limbique).

La réponse au stress emprunte deux axes principaux : l'axe catécholaminergique et l'axe corticotrope (ou hypothalamo-hypophyso-surrénalien ; HPA pour l'anglais Hypophyso-Pituitary-Adrenal axis).

L'axe catécholaminergique est déclenché par le système nerveux sympathique, ainsi que par l'hypothalamus, qui permet la libération de l'acétylcholine qui va activer l'aire médullaire des glandes surrénales. Les hormones produites par celles-ci sont des catécholamines, telles que la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline. L'axe catécholaminergique, empruntant des chemins nerveux, est le premier recruté par le stress.

L'axe corticotrope, est déclenché plus tardivement par l'hypothalamus, qui sécrète de la CRH (Corticotropin Releasing Hormone). Celle-ci est libérée quelques secondes à quelques minutes après un stress par les terminaisons axonales de l'éminence hypothalamique médiane.
Ce neuropeptide agit sur les récepteurs de l'hypophyse, de l'hippocampe, et de l'amygdale. La CRH exerce des effets modulateurs sur les neurones cibles quelques secondes après sa libération par l'intermédiaire de deux récepteurs couplés à la protéine G : le CRHR1 et le CRHR2.
La CRH active ensuite l'hypophyse qui déclenche la libération de l'ACTH pour enfin activer l'aire corticale des glandes surrénales (Image 5). Les hormones produites par celles-ci sont des glucocorticoïdes, tel que le cortisol, ainsi que des minéralocorticoïdes, telle que l'aldostérone. Les hormones produites se lient à deux types de récepteurs : les récepteurs aux minéralocorticoïdes (MR) et les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) (49).



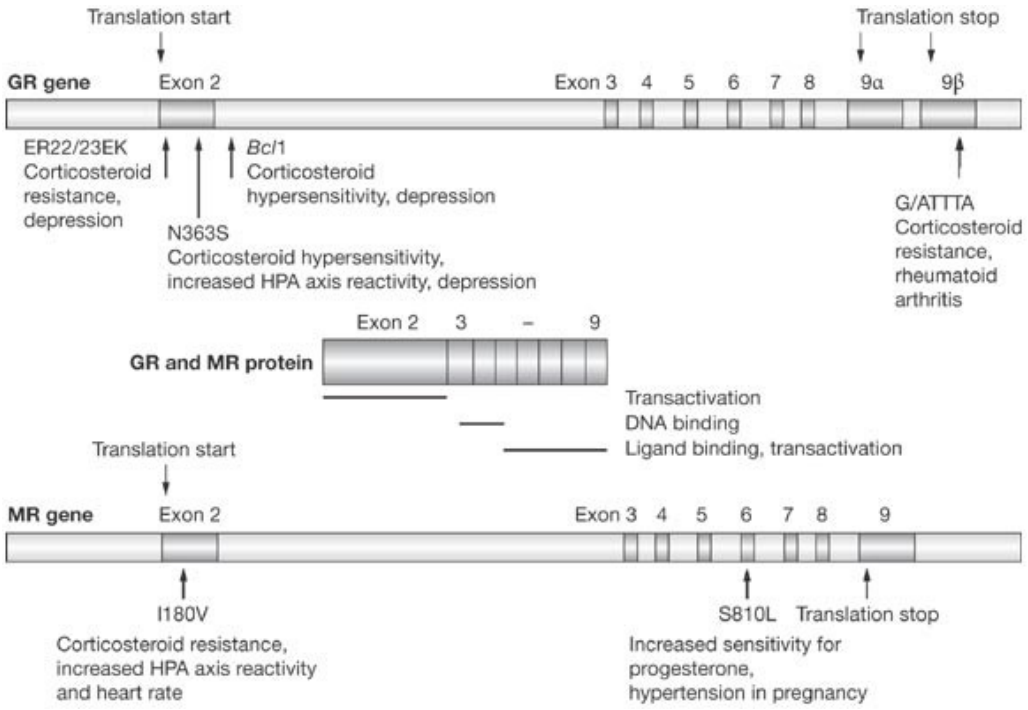
(50)

Image 5 : Organisation fonctionnelle de l'axe corticotrope.

Comme il est décrit dans l'étude de Roumestan parue en 2004, les MR et les GR appartiennent à la même famille de récepteurs, ils sont étroitement liés et montrent une similitude dans leur structure génique (51 ; Image 6 : 52).

Cependant, l'affinité de ces deux récepteurs à leur ligand est différente. Le MR lie le cortisol (ou la corticostérone) et l'aldostérone avec une forte affinité (constante de dissociation Kd = 0,5 nM) alors que le GR présente une forte affinité pour les glucocorticoïdes de synthèse (déxaméthasone). Les GR lient les corticostéroïdes avec une affinité dix fois moins forte que celle des MR (Kd = 5 nM) (53).
En condition normale, du fait des affinités différentes du MR et du GR, les glucocorticoïdes sont préférentiellement liés aux MR. La saturation des GR ne peut avoir lieu qu'en cas d'hypersécrétion de glucocorticoïdes.

Des études d'hybridation *in situ*, de double marquage immunohistochimique, d'immunocytochimie et d'analyse par microscopie confocale menées sur le système nerveux central du rongeur ont permis de localiser les GR et les MR.
Les MR sont exprimés au sein du cortex préfrontal, de l'amygdale centrale et médiane, du septum latéral et au sein des noyaux thalamiques et hypothalamiques (54).
Les GR sont largement exprimés à travers tout le cerveau.
Cependant, c'est dans l'hippocampe que les récepteurs MR et GR sont le plus co-localisés mais inégalement répartis. En effet, les MR seraient plus abondants que les GR dans l'hippocampe dorsal (régions du CA1, CA2, CA3 et le gyrus denté) et ventral (région du CA3) (55).



(52)

Image 6 : Variants des gènes MR et GR humains.

Les cellules gliales, les astrocytes en particulier, sont un composant clé de la neurogénèse. Elles fournissent le microenvironnement local nécessaire pour la production de neurones dans des zones spécifiques du cerveau. Elles soutiennent la maturation et l'intégration de nouveaux neurones, en libérant un cocktail de facteurs de croissance et de cytokines.

Dans des conditions physiologiques, les microglies sont au repos, en cas de stress celles-ci peuvent s'activer en subissant un remodelage structurel important et produire des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'élévation de l'interleukine-1β (IL-1β) et 6 (IL-6), qui sont préjudiciables pour la fonction neuronale et la viabilité des neurones, diminuant également la neurogénèse (56, 57, 58).

En effet, les microglies humaines et murines sont porteuses de récepteurs de type NMDA fonctionnels, rendant les microglies susceptibles de s'activer directement dans les suites d'une lésion excitotoxique.

Il a été noté une aggravation des processus neurodégénératifs, avec de nombreux travaux témoignant de l'implication des cytokines pro-inflammatoires dans la neurodégénérescence (59). Les mécanismes cellulaires sous-jacents médiateurs de l'effet inhibiteur du stress ou de l'inflammation sur la neurogénèse sont largement inconnus.
Un mécanisme évoqué par Sapolsky en 1999, pour expliquer les effets neurotoxiques des glucocorticoïdes, était une diminution du transport du glucose dans les neurones et les cellules gliales de l'hippocampe (60).

2) Effets des corticoïdes sur le fonctionnement cérébral/cognitif :

Les glucocorticoïdes et leurs récepteurs sont présents dans de nombreux organes au niveau périphérique mais également dans de nombreuses structures cérébrales, dont l'hippocampe, structure clé de la mémoire.

Les glucocorticoïdes agissent sur les récepteurs cérébraux aux minéralocorticoïdes (MR) et glucocorticoïdes (GR). Leurs principales actions sont restreintes aux structures cérébrales exprimant ces récepteurs : hippocampe, amygdale, cortex préfrontal, septum latéral, locus coeruleus et noyau parvocellulaire. Ces régions définissent un circuit impliqué dans les processus cognitifs, émotionnels et endocriniens, en réponse à des événements stressants.

L'hippocampe joue un rôle majeur dans le processus de rappel mnésique à long terme (61). Cette structure exprime une forte densité de récepteurs aux glucocorticoïdes (62,63). Ainsi, les glucocorticoïdes, par l'intermédiaire des récepteurs hippocampiques, modulent les processus de mémoire et de rappel (64).

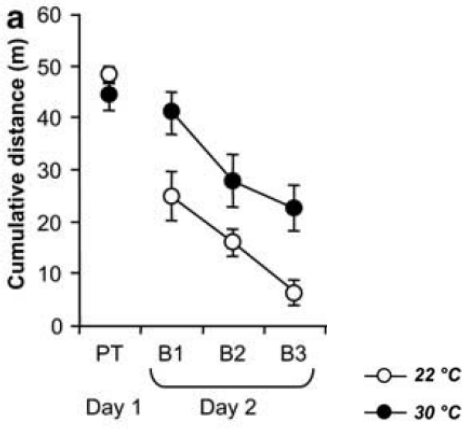
L'axe corticotrope peut avoir un rôle bénéfique comme un rôle délétère dans le processus mnésique. Son action a été étudiée dans des situations de stress aigu et chronique.

Les effets bénéfiques des glucocorticoïdes sur le processus mnésique sont décrits dans les études évaluant l'effet d'un stress aigu modéré.

Dans l'étude de Roozendaal, celui-ci montre que lors d'un stress aigu modéré, la libération de la CRH dans le noyau central de l'amygdale (mémoire liée aux émotions), améliore le processus de consolidation mnésique (65). De plus, il est décrit par Blank qu'au sein de l'hippocampe, la libération de la CRH lors d'un stress aigu modéré initie le phénomène de potentialisation à long terme (66).

Oitzl et De Kloet avaient déjà montré en 1992 que lors de l'apprentissage d'une tâche modérément stressante, comme une navigation spatiale, la consolidation de cette tâche est améliorée par la sécrétion aigue de glucocorticoïdes (GCs) (67). L'hypothèse physiologique sous jacente était que l'activation du GR peut modifier l'excitabilité des neurones hippocampiques induite par la stimulation du système noradrénergique dans le noyau basolatéral de l'amygdale induisant des effets stimulants sur le processus de consolidation de la mémoire.
Des résultats similaires sont observés dans l'étude de Roozendaal parue en 2002 (68). L'injection aigue d'une faible dose d'agoniste des GR, RU 28362, 10 minutes avant un exercice de rétention d'information, a montré une amélioration des performances d'apprentissage.

De plus, une étude récente de 2010, menée dans la piscine de Morris, par Conboy et Sandi, montre que les souris entrainées dans des conditions de stress aigu modéré, correspondant à une température de l'eau à 22°C, développent une meilleure capacité d'apprentissage par rapport à des souris entraînées dans une eau à 30°C (69 ; Figure 3).
La piscine de Morris (conçue en 1984), est un dispositif aquatique circulaire contenant une plateforme immergée. L'animal doit trouver et grimper le plus rapidement possible sur la plateforme. La position de la plateforme reste inchangée, contrairement à la position de départ du rongeur qui, elle, varie de quadrant en quadrant au fil des essais. Les données analysées sont la latence à trouver la plateforme, la distance parcourue et la vitesse pour l'atteindre. Il est ainsi attendu que la latence soit de plus en plus courte et que le chemin parcouru soit plus direct et plus rapidement effectué au fil des essais.



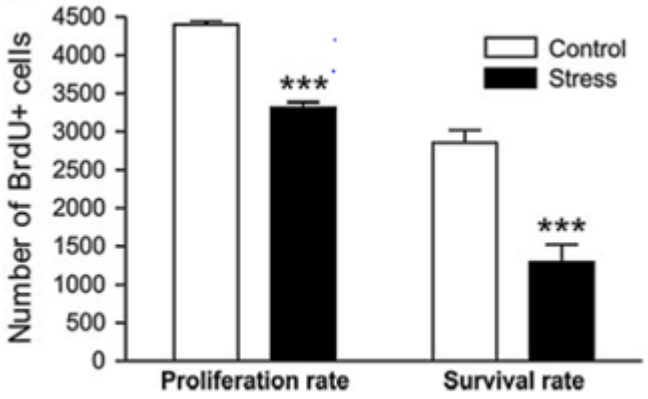
(69)

Figure 3 : Distances parcourues par des souris dans une eau à 22 et à 30°C.

A contrario, une série d'études a mis en évidence une perturbation du rappel mnésique provoquée par le stress chronique.

De Pablos décrit en 2006 que le stress chronique augmente à la fois la mort neuronale et astrocytaire, de manière glucocorticoide-dépendante, dans le cortex (70).
En effet, dans son étude il constate une activation de la microglie avec une augmentation des niveaux de cytokines pro-inflammatoires et la perte de cellules telles que les astrocytes. Une augmentation significative de l'expression de l'ARNm du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et des modifications dans les niveaux de phosphorylation de la MAP kinase ont également été observées.
Ces données montrent un effet synergique entre l'inflammation et le stress, ce qui pourrait expliquer la relation décrite entre le stress chronique et certaines pathologies neurodégénératives.

Le stress chronique peut également réduire le taux de cellules gliales en prolifération.
Ceci a été démontré dans une étude de 2007, dans le cortex préfrontal médian de rats soumis à 5 semaines de stress chronique (71), ainsi que dans l'étude de Lucassen, parue en 2014, étudiant les conséquences structurales du stress chronique sur les différentes régions cérébrales (72). Le stress chronique inhibe à la fois le taux de prolifération et le taux de survie des cellules nouvellement générées dans l'hippocampe de rats adultes (Figure 4).



(72)

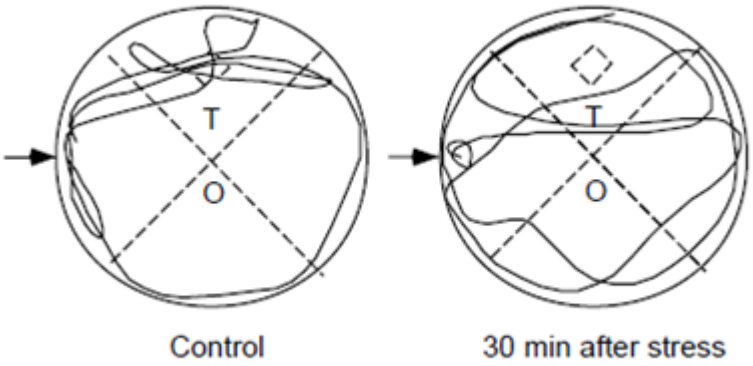
Figure 4 : Action du stress, inhibant la neurogénèse hippocampique.

Par ailleurs, les processus de rappel mnésique semblent être perturbés par de hauts niveaux de glucocorticoïdes circulants ou par l'injection dans l'hippocampe d'une grande quantité d'agonistes des récepteurs aux glucocorticoïdes (65).

En effet, il a été émis l'hypothèse que des niveaux élevés de cortisol au moment d'un stress aigu entraîneraient des dommages neuronaux hippocampiques.

Différentes études menées chez l'animal et *in vitro* ont examiné les effets des glucocorticoïdes à forte dose sur la morphologie et l'activité des neurones cérébraux. Chez le rat, la corticostérone exogène à dose élevée induit une atrophie des dentrites dans les neurones pyramidaux CA3 de l'hippocampe et inhibe également la neurogénèse au niveau des cellules progénitrices de l'hippocampe (19, 73).

Des travaux, comme celui de De Quervain, paru en 1998, menés chez des rats, ont montré un effet délétère de fortes doses de glucocorticoïdes sur le rappel mnésique (74).
En effet, des rats non préalablement stressés ont reçu une forte dose de corticostérone en sous cutané (0,3 ou 1 ou 3 mg par kg) 30 min avant la restitution de l'apprentissage réalisé 24h avant du test de la piscine de Morris. Les deux doses les plus élevées de corticostérone induisent des effets délétères sur le rappel mnésique (Figure 5). Les résultats obtenus sont comparables à ceux observés après choc électrique.

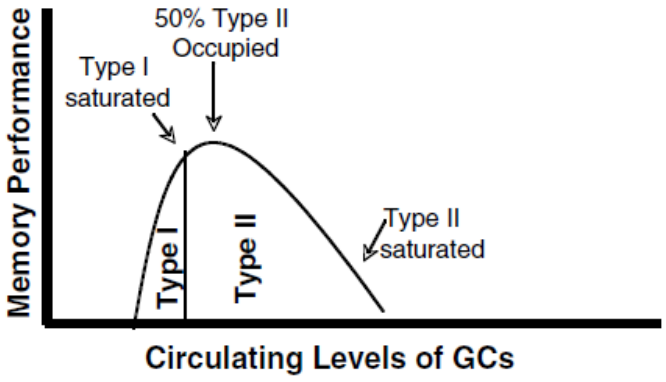


(74)

Figure 5 : Allongement du temps et de la distance parcourue par un rat, 30 min après un stress, pour atteindre la plateforme de la piscine de Morris.

Dans l'étude de Lupien, parue en 2007, celui-ci reprend les études déjà publiées sur l'effet des hormones du stress sur la cognition (75).
Une courbe en « U » inversée est observée entre les taux de glucocorticoides circulants et les performances cognitives.
Cette constatation est expliquée par le taux d'occupation des différents récepteurs aux glucocorticoïdes, les MR et GR (respectivement nommés dans l'étude récepteurs de type I et de type II).

Il est décrit une altération des performances cognitives lorsque les taux de glucocorticoïdes circulants sont soit trop haut soit trop bas.
Lors d'un stress modéré, les MR sont saturés permettant l'occupation partielle des GR, potentialisant la mémoire à long terme. Cependant, en cas d'insuffisance en glucocorticoïdes (MR et GR non stimulés) ou en cas de saturation des MR et des GR, il est constaté de moins bons résultats aux tests mémoriels (Figure 6).
La situation permettant les meilleures performances mémorielles étant celle d'un stress modéré faisant augmenter le taux de glucocorticoïdes au niveau permettant la saturation des MR et 50% d'occupation des GR. L'activation des MR permettant l'acquisition des informations, celles des GR étant nécessaire à la consolidation de la mémoire à long terme.



(75)

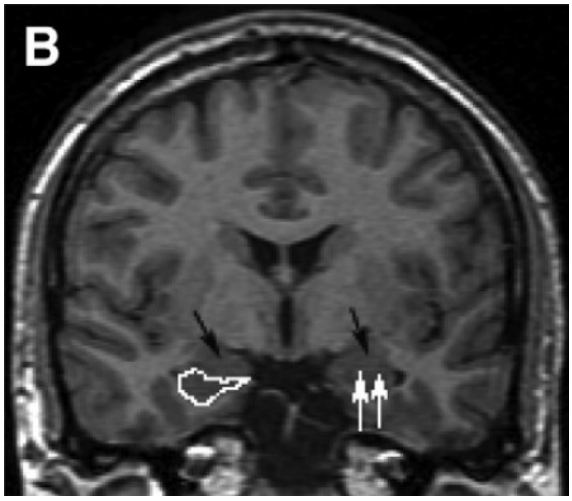
Figure 6 : Taux d'occupation des récepteurs aux glucocorticoïdes (Type I: MR ; Type II: GR) selon le taux de glucocorticoïdes circulants, et ses conséquences sur les performances mémorielles.

En conclusion, un stress aigu modéré permet une occupation optimale des MR et GR et favorise la consolidation mémorielle. Alors qu'un stress aigu intense ou bien un stress chronique entraine une saturation des MR et GR, gênant à la consolidation mémorielle.
De plus, il a été vu précédemment que le stress chronique augmente à la fois la mort neuronale et astrocytaire, de manière glucocorticoïde-dépendante, engendrée par l'activation des microglies sécrétant des facteurs pro inflammatoires.

La maladie de Cushing équivaut à un état de stress chronique pour l'organisme puisqu'elle correspond à une sécrétion en continue d'une dose élevée de glucocorticoïdes. Il n'est donc pas étonnant d'observer des conséquences négatives sur les performances mémorielles en phase active d'une maladie de Cushing.

3) Anomalies structurelles ou morphofonctionnelles chez l'Homme

Des études d'imagerie cérébrale morphologique et d'imagerie cérébrale fonctionnelle ont mis en évidence des anomalies à la phase active du syndrome de Cushing.
Une diminution du volume cérébral est notée chez une majorité de patients présentant un syndrome de Cushing comparativement à une population contrôle (19, 76). L'imprégnation cérébrale chronique en cortisol est connue pour entrainer une atrophie plus particulière de la région hippocampale, ainsi qu'une diminution du volume amygdalien (77, 78 ; Image 7).



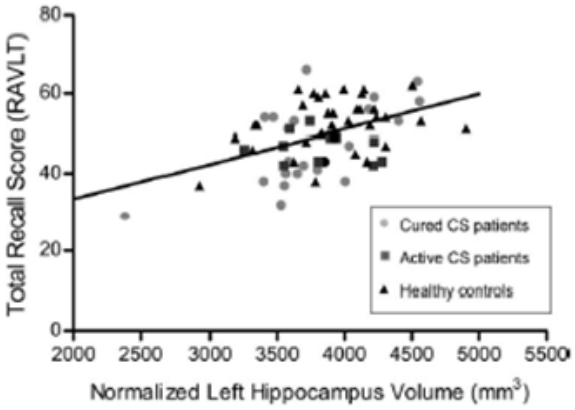
(77)

Image 7 : Diminution du volume hippocampal et amygdalien en hypercortisolisme chronique.

Des études ont montré que le syndrome de Cushing induit une certaine atrophie cérébrale et un dysfonctionnement cognitif. Des corrélations positives existent entre le volume hippocampique et les tests de mémoire, ainsi qu'une corrélation négative avec les niveaux de cortisol plasmatique.

Dans l'étude de Resmini, parue en 2012, il est évalué 33 patients atteints d'un syndrome de Cushing et 34 témoins (appariés sur l'âge, le sexe et le niveau éducatif), les résultats des tests mémoriels ont été comparés à des séquences d'imagerie par IRM cérébrale (76).
Lorsqu'ils ont mesuré les volumes hippocampiques des 33 patients présentant un syndrome de Cushing, il n'y avait pas de différence significative avec les mesures réalisées chez les 34 témoins (p=0,3).

Cependant, en réalisant un sous groupe de 6 patients présentant un déficit sévère de la mémoire verbale, le volume hippocampique gauche de ces patients était significativement plus petit que celui de leurs témoins appariés (p=0,02) (Figure 7).

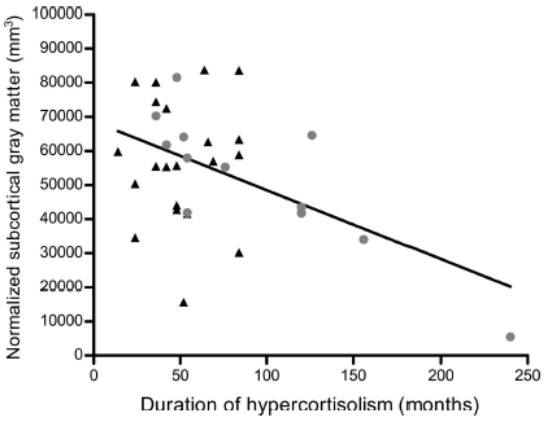


(76)

Figure 7: Mesure du volume hippocampique gauche en fonction des résultats au test de mémoire verbale RAVLT.

De plus, dans un autre sous groupe de 10 patients présentant un déficit sévère de la mémoire visuelle, le volume hippocampique droit de ces patients était significativement plus petit que celui de leurs témoins appariés (p=0,03).
Par ailleurs, il a été constaté que le volume de matières grises corticales était également diminué chez les patients atteints d'un syndrome de Cushing par rapport aux témoins (p=0,03).

Dans cette même étude, il est décrit une corrélation négative entre la durée estimée en hypercortisolisme et le volume de matière grise sous corticale chez les patients ayant présenté un syndrome de Cushing (p= 0,005), suggérant qu'une longue exposition à un hypercortisolisme est associée à un déclin hippocampique morphologique et fonctionnel (Figure 8).



(76)

Figure 8 : Corrélation négative entre la durée estimée de l'hypercortisolisme et le volume de matières grises sous corticale chez les patients ayant présenté un syndrome de Cushing.

Ces résultats ont conduit à réaliser des imageries cérébrales de type Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) chez des patients en rémission d'une maladie de Cushing afin de suivre l'évolution du volume hippocampique, amygdalien, et du cortex cérébral d'une façon plus globale.

Huit études ont évalué par IRM la réversibilité de ces lésions après correction de l'hypercorticisme (en moyenne, 6 à 40 mois plus tard).
Toutes ont rapporté une amélioration de tous les paramètres décrits précédemment, sans retour aux valeurs normales. Quand le suivi est prolongé (3,5 à 12 ans), il existe une amélioration significative par rapport au diagnostic, il semble cependant persister une altération morphologique constante de la substance grise et inconstante de la substance blanche, ce qui s'associe à des désordres psychologiques et des perturbations cognitives (79, 80).

4) Troubles de la mémoire au cours de la maladie de Cushing :

a. À la phase active :

La plupart des études concordent pour la forte prévalence des troubles de la mémoire concernant plus spécifiquement les processus de mémoire dépendant de l'hippocampe (19). Dans une étude de Starkman, une corrélation significative entre la sévérité de l'hypercortisolisme, le degré d'atrophie hippocampale à l'IRM et la sévérité du déficit mémoriel est constatée (81).

D'autres études ont mis en évidence des atteintes globales et variées des fonctions cognitives (traitement des informations visuelles et spatiales, attention, capacité d'apprentissage, performance intellectuelle) dans le syndrome de Cushing comparativement à des sujets témoins (82, 83). Il est noté également des troubles de l'attention associés à une réduction de la mémoire à court terme et des capacités d'apprentissage.

Dans l'étude de Forget, parue en 2000, 19 patients atteints d'un hypercortisolisme chronique due à un syndrome de Cushing ont été comparés à des témoins sains appariés pour l'âge, le sexe, et le niveau d'éducation. Les tests réalisés concernaient le traitement de l'information visuelle et spatiale, les capacités de raisonnement, le langage, les fonctions verbales et de l'attention (82).
Des analyses multivariées ont révélé une moins bonne performance des patients atteints d'un syndrome de Cushing avec des différences globales dans les essais de traitement de l'information visuelle et spatiale, le raisonnement et la formation de concepts, ainsi que de la performance verbale et de la langue. Les différences ont également été observées dans les aspects non verbaux de la mémoire et dans les tâches d'attention.

Leurs résultats suggèrent que l'exposition chronique à des niveaux élevés de cortisol est associée à des déficits cognitifs dans plusieurs domaines, en particulier ceux impliquant le traitement de l'attention sélective et des composants visuels.

D'autres auteurs ont proposé l'hypothèse selon laquelle l'excès de cortisol aboutit à un vieillissement cérébral prématuré. Ainsi, dans une étude de Michaud, parue en 2009, les performances cognitives de sujets atteints de syndrome de Cushing sont comparées à celles de sujets appariés pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation, ainsi qu'à un autre groupe de sujets témoins mais plus âgés de 15 années. Les sujets témoins plus âgés de 15 ans et les patients atteints d'un syndrome de Cushing ont présenté des résultats similaires aux différents tests (évaluation de l'attention, capacité visuo-spatiale, apprentissage, raisonnement, formation de concepts et fluidité verbale) (84).

Dans l'étude de Resmini, parue en 2012, il est évalué 33 patients atteints d'un syndrome de Cushing et 34 témoins (appariés sur l'âge, le sexe et le niveau éducatif), avec comparaison de leurs résultats aux tests de mémoire suivants : le Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), et le Rey - Osterrieth Complex Figure (ROCF) (76).
Les performances mémorielles étaient moins bonnes chez les patients atteints d'un syndrome de Cushing par rapport aux témoins (p= 0,04). Leurs résultats étaient moins bons aux tests de la mémoire verbale (p=0,02) et visuelle (p=0,04) (Tableau 1).

Tableau 1 : Performances mémorielles et volume Hippocampique des patients atteints d'un syndrome de Cushing, comparés à des sujets contrôles (76).

	CS patients (n = 33)	Controls (n = 34)	*P*
Left HV (mm^3)	3781.34 ± 423.94	3924.53 ± 405.97	NS
Right HV (mm^3)	3893.32 ± 357.94	4025.63 ± 357.29	NS
Rey5	12.09 ± 1.89	13.23 ± 1.15	0.01
Retention index	9.12 ± 2.93	11.14 ± 2.39	0.01
Total recall score	46.97 ± 8.46	52.32 ± 6.06	0.01
Recognition-A	12.85 ± 1.75	13.95 ± 1.33	0.01
Recognition-B	7.36 ± 3.71	9.50 ± 2.87	0.02
Fig-Rey-Im	18.86 ± 7.07	22.23 ± 6.43	NS
Fig-Rey-delayed	18.50 ± 6.90	22.34 ± 6.62	0.04

(IRM : Left HV : volume hippocampique gauche ; Right HV : volume hippocampique droit ;
RAVLT : Rey5 : nombre de mots de la liste A correctement rappelé au cinquième essai ; Retention index : nombre de mots de la liste A correctement rappelé après la liste d'interférence B ; Total recall score : somme des mots correctement rappelés au cours des cinq essais ; Recognition-A : nombre de mots de la liste A reconnus après 30 minutes ; Recognition-B : nombre de mots de la liste B reconnus après 30 minutes ;
ROCF : Fig-Rey-Im : mémoire immédiate visuelle ; Fig-Rey-delayed : mémoire visuelle retardée)

b. Après rémission :

Plusieurs études se sont attachées à évaluer la persistance des altérations cognitives au décours de la guérison biologique de l'hypercortisolisme (85 ; Tableau 2).

La variabilité des méthodes d'étude de la cognition entre les études empêche de réaliser une synthèse univoque de ces travaux. Il apparaît néanmoins que la plupart des études converge vers la persistance de troubles cognitifs au décours de la guérison même au long terme (17, 19, 22, 23).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des travaux publiés étudiant les troubles cognitifs chez des patients traités pour un syndrome de Cushing (85).

	Sujets	Sexe (H/F)	Age (ans)	Paramètres principaux	Tests utilisés	Design	Temps d'évaluation	Résultats
Mauri et al,1993 (86)	25 MC 60 contrôles	8/17	36+/-14	Mémoire, apprentissage, attention partagée, vitesse de traitement de l'information, fluence verbale		Prospective	Pré et post traitement (8/25 patients réévalués à 6 mois post traitement)	Seulement 8 patients re-testés à 6 mois : amélioration de la mémoire, de l'attention, mais pas des autres fonctions.
Dorn et al, 2000 (87)	29 MC 3 SEA 1 ASSC 17 contrôles	5/28	36+/-9	Mémoire, apprentissage, résolution de problèmes, construction visuelle, QI	Echelle d'intelligence de Wechsler Profil des états d humeur Checklist symptômes psychiatriques	Prospective	Pré traitement et post traitement à 3, 6, 12 mois	Pas d'amélioration significative des fonctions cognitives.
Forget et al, 2002 (88)	9 MC 4 ASSC 13 contrôles	2/11	47+/-13	Attention, traitement visuel, visuospatial, mémoire, raisonnement, fluence verbale		Prospective	Pré traitement et 1 an post traitement	Amélioration uniquement sur les fonctions visuelles et la fluence verbale après traitement.

Hook et al, 2007 (89)	27 MC	4/23	39+/-13	Mémoire, apprentissage, attention, mémoire de travail, fluence verbale	-Test de mémoire de Buschke -Mémoire de travail digit span Fluence verbale, -IRM	Prospective	Pré et post à 3-5, 6-12, 13-18 mois	Amélioration de la mémoire, apprentissage, fluence verbale.
Tiemensma et al, 2010 (90)	74 MC 74 contrôles 54 AHNS	13/61	52+/-13	Fonction cognitive globale, mémoire, apprentissage, mémoire de travail, fluence verbale	-Mini Mental State Evaluation, -Mémoire : Echelle de mémoire de Wechsler, Test de Rey (apprentissage verbal), Test de la figure complexe de Rey, -Fonctions executives : Test des tracés (trail making test), Test de Stroop (couleur, mot), Test de substitution..	Transversale	Durée moyenne de rémission 13 +/- 13 ans	Performance inférieure (Fonction cognitive globale, mémoire, apprentissage, mémoire de travail, fluence verbale) en cas de maladie de Cushing, comparés aux AHNS

Resmini et al, 2012 (76)	25 MC 7 ASSC 1 SEA 34 contrôles			Mémoire visuelle et verbale		Transversale	11/33 avec syndrome de Cushing actif. Durée moyenne de rémission des 22 autres : 5.5 +/- 3.7 ans	Mémoires verbale et visuelle dégradées en cas de SC (actif et rémission) comparés aux contrôles. Pas de différence SC actif / en rémission
Ragnarsson et al, 2012 (23)	43 MC 12 ASSC 55 contrôles		54+/-14	Mémoire de travail, attention, vitesse de traitement de l'information, fluence verbale, vitesse de lecture, vigilance, orientation		Transversale	Durée de rémission moyenne 13 ans	Dégradation de l'attention, orientation spatiale, mémoire de travail, fluence verbale, vitesse de lecture par rapport aux contrôles, indépendamment des scores de dépression, anxiété et fatigue

(MC : maladie de Cushing, ASSC : adénome surrénalien sécrétant du cortisol, SEA : syndrome de Cushing avec sécrétion ectopique d'ACTH, AHNS : adénome hypophysaire non sécrétant, SC : syndrome de Cushing)

Par exemple, dans l'étude de Ragnarsson parue en 2012, il est comparé les résultats de tests cognitifs de 55 patients en réémission d'une maladie de Cushing avec 55 témoins, appariés sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation (23).
La durée depuis la rémission était en moyenne de 13 ans et l'âge moyen au moment des tests de 54 ans.
Il est observé de moins bons scores chez les patients en rémission, concernant les tests de rapidité d'acquisition, d'attention auditive, de fluence verbale et d'orientation spatiale.
De plus une corrélation positive est mise en évidence entre le temps passé en hypercortisolisme non contrôlé et des moins bons résultats à ces différents tests.

Il a été récemment évoqué que tous les patients ne sont pas égaux en termes de récupération cognitive, puisque Ragnarsson a évoqué, dans un article paru en 2014, que la présence de 2 polymorphismes des gènes 11ßHSD1 et NR3C1 était associée à une dysfonction cognitive plus importante chez des patients évalués en moyenne 13 ans après la rémission de leur hypercortisolisme (91). Cette étude ayant fait suite à celle décrite ci-dessus.
Dans cette nouvelle étude, Ragnarson a voulu analyser la composante génétique des patients présentant les résultats les moins bons aux différents tests mémoriels réalisés.
Il s'est concentré sur les polymorphismes des gênes codants pour les GR et les MR, ainsi que du gêne codant pour le 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1.
Il a été constaté dans cette étude que le variant Bcl1 du gêne NR3C1 codant pour le GR, ainsi que le variant SNP rs11119328 du gêne 11ßHSD1 codant pour le 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1, sont associés à des moins bons résultats.

Le variant Bcl1 est associé à une augmentation de la sensibilité du GR. Cliniquement, il est observé une asthénie plus prononcée ainsi que de moins bons résultats en orientation spatiale.
Le variant SNP rs11119328 semble rendre l'exposition cérébrale aux glucocorticoïdes plus importante, et plus particulièrement au niveau de l'hippocampe, expliquant donc leur susceptibilité au développement d'altération cognitive.

5) Troubles psychiatriques au cours de la maladie de Cushing :

Les définitions des termes psychiatriques évoqués ci-dessous figurent en Annexe I (92).

Tableau regroupant les principales études parues sur les troubles psychiatriques à la phase active d'une maladie de Cushing, ainsi qu'à la rémission, figure en Annexe II (17).

a. À la phase active :

La maladie de Cushing active semble associée avec une prévalence élevée de troubles psychiatriques. De manière concordante, l'association entre corticothérapie et émergence de symptômes de dépression est la plus évidente (93).

- Troubles dépressifs

De nombreuses études mettent en évidence des symptômes de dépression à la phase active d'un syndrome de Cushing, ainsi qu'une corrélation entre l'importance et la durée de l'hypercortisolisme.

Dans une étude de prévalence des troubles psychiatriques chez 35 patients présentant un syndrome de Cushing actif, Starkman et Schteingart retrouvaient une symptomatologie anxieuse, dépressive et une irritabilité chez la majorité des patients. Un indice global de perturbation psychiatrique développé par les auteurs était corrélé à l'intensité de l'hypercortisolisme (94).
Dans leur étude, 35 patients consécutifs atteints du syndrome de Cushing ont été étudiés de façon prospective avant la mise en place d'un traitement. Des troubles neuropsychiatriques ont été observés (déficiences dans l'affect, altération des fonctions cognitives).
Trente-quatre pour cent des patients ont été classés comme ayant une atteinte légère, 26 % modérée, 29 % sévère, et 11% présentant un handicap psychiatrique très sévère.

En utilisant des échelles de dépression multiples, Kelly et collaborateurs ont observé un score de dépression significativement plus élevé chez les patients présentant une maladie de Cushing active par rapport à ceux atteints d'adénomes hypophysaires à GH ou prolactine (acromégalies et prolactinomes). Seuls 19% des 43 patients ayant une maladie de Cushing ne présentaient pas de symptomatologie psychiatrique notable (95).

L'étude d'Haskett (96) a pu retracer sur une longue période de vie l'historique des symptômes psychiatriques chez 30 patients ayant un syndrome de Cushing et a observé que 83% rapportaient des troubles psychiatriques qui ressemblaient à un trouble de l'humeur majeur.

- Troubles anxieux

Les données concernant les troubles anxieux sont moins documentées.

La présence de symptômes d'anxiété est fréquente et une seule étude atteste d'une prévalence très importante de tableaux d'anxiété généralisée et de troubles paniques (97).
Dans cette étude, parue en 1992, il a été évalué 20 patients atteints de la maladie de Cushing. Le diagnostic de trouble anxieux généralisé (TAG) était posé chez 79% des patients atteints d'une maladie de Cushing. Il a également été observé des atteintes de type troubles paniques chez 63% des patients atteints d'une maladie de Cushing.

Pour d'autres auteurs ces troubles sont rares et semblent associés avec les formes les plus anciennes de syndrome de Cushing (20).

- Troubles psychotiques

De manière rare également ont été décrits des états psychotiques aigus avec des tableaux de délire paranoïde. Ces tableaux seraient plus volontiers rencontrés chez les patients ayant une psychopathologie antérieure (19, 20, 96, 98).

Dans l'étude de Haskett, parue en 1985, l'auteur a obtenu l'histoire psychiatrique longitudinale de 30 patients atteints du syndrome de Cushing (96).
Vingt-cinq des patients (83 %) répondaient aux critères diagnostiques stricts pour un épisode de troubles affectifs au cours de la maladie. Vingt patients (66%) répondaient aux critères de symptômes de dépression et huit patients (26%) ont également signalé un épisode de manie ou d'hypomanie. L'apparition d'épisodes de syndromes schizophréniques n'est pas certaine, bien que deux patients répondaient aux critères pour une dépression psychotique. Les patients étaient souvent tentés de minimiser ou de dissimuler des troubles psychiatriques graves, y compris des tentatives de suicide.

Les épisodes d'états psychotiques aigus sont principalement observés dans la littérature chez des patients souffrants de syndromes de Cushing paranéoplasiques explosifs, avec des taux de cortisol et d'ACTH extrêmement élevés dans le sang. Ces tableaux aigus semblent liés à l'intensité de l'hypercortisolisme.
Deux études ont notamment rapporté des psychoses sévères chez des patients présentant un syndrome de Cushing paranéoplasique secondaire à des carcinomes pulmonaires. Dans les deux cas ces états psychotiques aigus ont été difficilement traités, seule la baisse de l'hypercortisolisme permettait d'améliorer la symptomatologie psychiatrique aigue (99, 100).

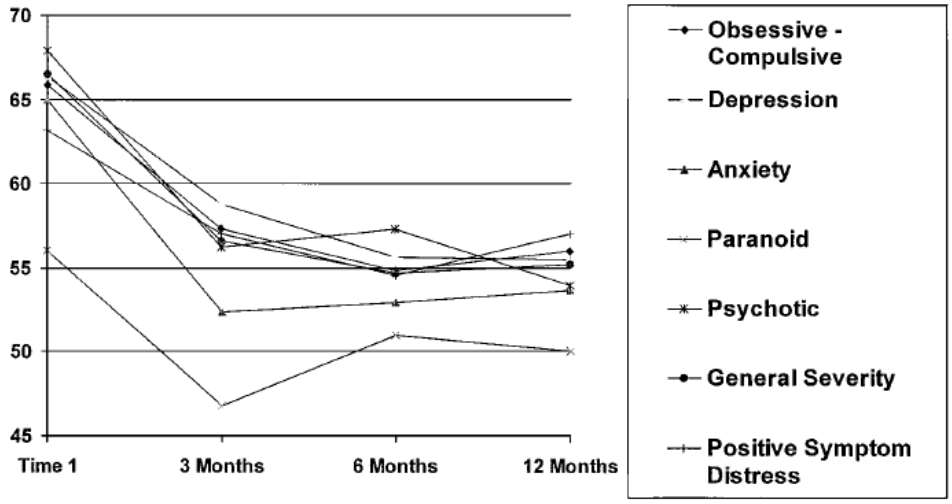
b. Après rémission :

Peu de données dans la littérature sont disponibles concernant la réversibilité des troubles psychiatriques après le traitement chirurgical du syndrome de Cushing.

Les rares données disponibles témoignent d'une amélioration qui survient durant la première année de traitement (19, 95).

Dans une étude longitudinale menée sur 12 mois chez 33 patients, Dorn et collaborateurs ont montré que 67% des patients présentaient des troubles psychopathologiques significatifs principalement à type de dépression atypique et que ce chiffre diminuait à 54% à 3 mois, 36% à 6 mois et 24% à 12 mois en miroir avec la récupération fonctionnelle de l'axe corticotrope (101 ; Figure 9).

S'il existe des données en faveur d'une amélioration des troubles psychiatriques associés au syndrome de Cushing après la guérison de celui-ci, leur réversibilité complète au long terme reste hypothétique et ne semble pas être la règle.



(101)

Figure 9 : Evolution des troubles psychopathologiques à 3 mois, 6 mois et 12 mois de la rémission d'un syndrome de Cushing.

6) Altération de la qualité de vie au cours de la maladie de Cushing :

a. À la phase active :

Le concept de qualité de vie se réfère au ressenti d'un individu et à la manière dont il fonctionne et s'adapte à la vie quotidienne. La qualité de vie est habituellement mesurée avec 2 types de questionnaires, des questionnaires généraux ou des questionnaires spécifiques de maladie.

Les questionnaires généraux ont l'avantage de pouvoir être utilisés pour évaluer n'importe quelle population. Des comparaisons peuvent être faites entre des patients ayant diverses maladies.
Cependant, pour étudier l'impact caractéristique d'une maladie, des questionnaires spécifiques doivent être utilisés pour identifier les paramètres particuliers de qualité de vie qui seront influencés par les caractéristiques de cette maladie. L'absence de psychopathologie significative, selon les critères diagnostiques et psychiatriques classiques, ne sont pas synonymes de qualité de vie préservée.

Plusieurs études utilisant des questionnaires génériques (tels que HADS, SF-36) ont montré une atteinte de la qualité de vie dans le syndrome de Cushing comparativement à des populations témoins et indépendamment de son étiologie.
Dans une étude de Gotch et collaborateurs, 80% des patients ayant un syndrome de Cushing rapportèrent un impact de la maladie sur leur relation familiale et 56% dans leur travail ou leur performance scolaire (102).
Dans une étude de Lindsay, parue en 2006, il a été évalué, grâce au questionnaire SF-36, la qualité de vie de patients en phase active de maladie de Cushing. Il observe un score plus faible au PCS (Physical Component Summary) et au MCS (Mental Component summary) par rapport à des témoins, appariés sur l'âge et le sexe ($p<0,05$) (103).

Un questionnaire spécifique de la maladie de Cushing (Cushing-QoL) a été développé et validé dans différentes langues notamment le Français (21). Ce questionnaire se rapporte plus particulièrement aux 4 semaines précédentes et comporte 12 items qui sont généralement complétés en moins de 5 minutes. Il aboutit à un score global, unidimensionnel, plus facile à utiliser que des questionnaires multidimensionnels étudiant les dimensions émotionnelles, physiques ou sociales de la qualité de vie. Ce questionnaire est capable d'identifier un retentissement sur la qualité de vie lié au syndrome de Cushing, qu'ignorent des questionnaires généraux tel que le questionnaire SF-36.

Le Cushing-QoL a été validé en 2008 par une étude multicentrique, internationale, portant sur 125 patients. Parmi eux, 107 patients présentaient un syndrome de Cushing ACTH-dépendant. Au total, 83 % des patients étaient des femmes, âge moyen de 45 ans (20 - 73 ans), 39 patients étaient en hypercortisolisme actif, et 47 insuffisants surrénaliens.

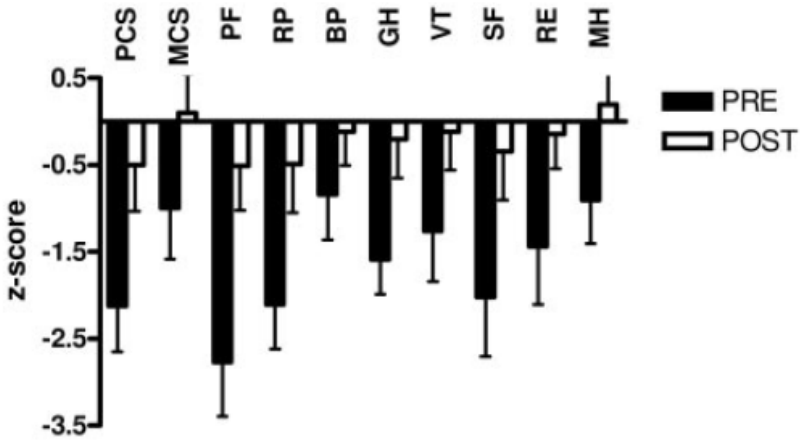
Une importante corrélation a été observée entre le score Cushing-QoL et celui du SF-36 ($p<0,001$). De plus, dans cette étude, les patients atteints d'hypercortisolisme actif avaient de moins bons scores que ceux en rémission ($p= 0.004$) (21).

Ce nouveau questionnaire a, part la suite, été repris dans de nombreuses études (104, 105, 106). Notamment dans celles de Nelson, parue en 2013, qui utilise ce questionnaire pour suivre l'évolution de la qualité de vie de patients atteints d'une maladie de Cushing bénéficiant d'un traitement médicamenteux (pasireotide) (107).
L'étude comprenait 162 patients adultes atteints d'une maladie de Cushing. Il s'agissait d'une étude randomisée, en double aveugle, multinationale, essai clinique de phase III.
L'auto-questionnaire Cushing-QOL était réalisé à quatre reprises : JO (n=160), M3 (n=134), M6 (n=113) et M12 (n=76).
L'auteur conclu que le questionnaire Cushing-QOL est un instrument fiable, valide et sensible pour l'évaluation de la qualité de vie chez les adultes avec une maladie de Cushing, conformément aux recommandations formulées par les organismes de réglementation aux États-Unis et en Europe.

Par ailleurs, un autre nouveau questionnaire spécifique de la qualité de vie dans la maladie de Cushing est apparu, le Tuebingen Cushing-25 quality of life inventory (Tuebingen CD-25) (108).
Dans l'étude de Milian, parue en 2012, 63 patients présentant une maladie de Cushing active ont été examinés avec ce nouvel instrument d'évaluation de qualité de vie.
Une version finale de l'outil de mesure a été obtenue évaluant six dimensions de la qualité de vie : la dépression, la sexualité, l'environnement, le comportement alimentaire, les restrictions corporelles, et la cognition.
Dans cette étude, il a été constaté que les femmes atteintes d'une maladie de Cushing sont plus touchées par la dépression (31,7 % versus 10%, $p<0,05$) et présentent plus de retentissements sur leur environnement social que les hommes. De façon générale, pour les 6 items abordés, les hommes présentent des scores de qualité de vie meilleurs que les femmes.
Il est constaté dans cette étude que près des trois quarts des patients, tous sexes confondus, atteints d'une maladie de Cushing souffrent d'une diminution de leur qualité de vie.
La version finale du Tuebingen CD- 25 a révélé une grande fiabilité, et sa validité a été établie par l'organisation mondiale de la santé de la qualité de vie (108).

b. Après rémission :

Parmi les rares travaux concernant la qualité de vie après rémission d'une maladie de Cushing, retenons l'étude transversale menée par Lindsay et son équipe. Celle-ci met en évidence que lors de l'évaluation la plus éloignée de la date de la rémission (11,8 +/- 4,9 années) les différents sous-score de qualité de vie du SF-36 sont en nette amélioration en comparaison avec les résultats initiaux à la phase active de la maladie de Cushing, mais moindres par rapport à la population contrôle pour la plupart des sous-scores (103 ; Figure 10).



(103)

Figure 10 : Résultats des sous catégories du questionnaire SF-36 avant et après rémission d'une maladie de Cushing.

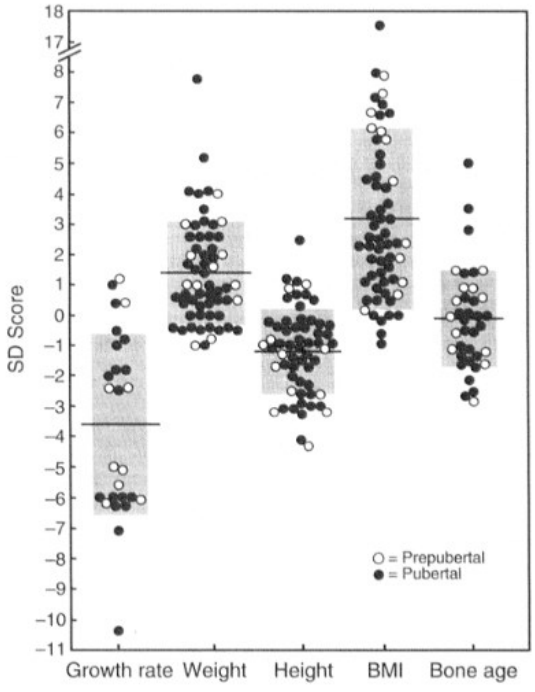
Dans une étude menée à l'aide de questionnaires de vie généraux chez 40 patients atteints de maladie de Cushing et traités par surrénalectomie bilatérale, une amélioration de la qualité de vie était notée chez environ 86% d'entre eux (109). Néanmoins, un état de fatigue chronique, dans lequel le déterminisme du statut d'insuffisance surrénalienne intervenait peut-être, était noté chez 46% des patients.

Les rares études de qualité de vie menées après guérison du syndrome de Cushing sont concordantes à celles concernant les séquelles cognitives : amélioration globale mais persistance de déficits.

Il a été montré, dans une étude chez un petit nombre de patients, que le CushingQoL s'améliorait 4 et 9 mois après la chirurgie du syndrome de Cushing sans que l'on puisse démontrer que celui-ci soit pour autant comparable à un groupe témoin (104).
Le développement d'outils d'évaluation neuropsychologique utilisables aisément en pratique clinique tel que le Cushing-QoL (21), et leur utilisation dans des registres, sont importants pour améliorer nos connaissances vis à vis des séquelles à long terme de la maladie et adapter nos approches thérapeutiques en conséquence.

7) Cas particulier de l'enfant et de l'adolescent :

Le syndrome de Cushing est rare chez les enfants.
Une exposition prolongée à l'excès de glucocorticoïdes à partir d'une source endogène ou exogène provoque un retard de croissance et une obésité chez les enfants et adolescents (110 ; Figure 11).



(110)

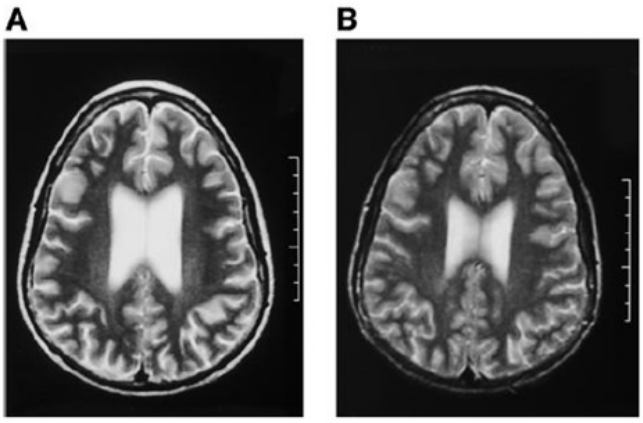
Figure 11 : Retard de croissance et obésité chez les enfants et adolescents atteints d'une maladie de Cushing.

Le syndrome de Cushing a été associé à plusieurs perturbations psychiatriques et psychologiques, une labilité émotionnelle le plus souvent, une dépression et/ou de l'anxiété.

D'autres conséquences plus rares ont été rapportées : des épisodes de manie, des troubles paniques, des idées suicidaires, des schizophrénies, des troubles obsessionnels compulsifs, et des troubles de l'estime de soi.
Notamment dans une étude récente de Stratakis et son équipe, parue en 2016, retrouvant une augmentation des idées suicidaires chez ces enfants en rémission, dont un enfant ayant commis un passage à l'acte 5 ans après sa rémission suite à l'arrêt de ses traitements antidépresseurs (111).

Dans l'étude de Merke, parue en 2005, onze enfants (âgés de 8 à 16 ans) présentant une maladie de Cushing et 10 sujets témoins ont été étudiés.
Les enfants atteints de la maladie de Cushing ont été évalués avant la chirurgie et 1 an après la chirurgie (78).
En comparaison avec les sujets témoins appariés sur l'âge, les enfants atteints d'une maladie de Cushing avaient un volume total cérébral significativement plus faible (P< 0,001), de plus grands ventricules (P= 0,02), et des volumes amygdaliens plus petits (P= 0,004).

Une importante augmentation du volume cérébral total et une diminution de la taille des ventricules ont été observées à 1 an du traitement chirurgical (P< 0,001) (Image 8).



(78)

Image 8 : Imageries cérébrales à l'IRM d'un garçon de 15 ans présentant une maladie de Cushing, à la phase active (A) puis à 1 an après rémission chirurgicale (B).

Bien qu'une augmentation de la taille de l'hippocampe était également observée, cette augmentation n'a pas été statistiquement significative, il en était de même pour le volume amygdalien (Tableau 3).

Tableau 3 : Volume des différentes structures cérébrales chez des enfants atteints de la maladie de Cushing avant le traitement (baseline), 1 an après la rémission chirurgicale, et des témoins sains appariés sur le sexe et l'âge (78).

Cerebral volumes (ml)	Control (n = 10)	Cushing baseline (n = 11)	Cushing 1-yr follow-up (n = 11)	P value Cushing baseline *vs.* control	P value Cushing baseline *vs.* 1-yr follow-up
Total cerebrum	1119 ± 116	947 ± 94	1050 ± 74	<0.001	<0.001
Lateral ventricle	10.8 ± 4.2	21.4 ± 12.5	14.5 ± 11.6	0.02	0.001
Temporal lobe	175.1 ± 20.1	160.0 ± 20.8	171.7 ± 20.1	0.11	<0.001
Hippocampus	8.2 ± 0.7	7.7 ± 0.9	8.1 ± 0.8	0.19	0.08
Amygdala	7.4 ± 0.8	6.1 ± 0.8	6.1 ± 0.8	0.004	0.60

L’étude de Stratakis, parue en 2012, observe que 70% des enfants et adolescents présentent une amélioration progressive des symptômes psychiatriques après correction de l’hypercortisolisme (112).

Dans les études évaluant les performances cognitives des enfants en rémission d’une maladie de Cushing, il a été constaté une diminution de la performance cognitive à l'école, même 1 an après le traitement chirurgical. Le syndrome de Cushing, en particulier chez les jeunes enfants, a été associé à de faibles scores psychosociaux, malgré l'amélioration 1 an après la guérison (113).

Les enjeux thérapeutiques pour l'enfant ou l'adolescent traités pour une maladie de Cushing sont d’optimiser la croissance et le développement pubertaire, de normaliser la composition corporelle, et promouvoir la santé psychologique et la maturation cognitive. Tous ces facteurs ont un impact sur la qualité de vie (114).

Des études transversales et prospectives obtenues chez des enfants et adolescents (78, 113) objectivent la persistance de la dégradation de qualité de vie perçue un an après guérison du syndrome de Cushing.

Un certain degré de dysmorphophobie peut rester après la rémission de l'hypercortisolisme, avec une vision erronée de leur propre corps correspondant à la vision qu’ils ont de leurs séquelles.
Par exemple, dans l’étude de Tiemensma et Pereira, parue en 2012, il a été demandé à 47 patients en rémission à long terme d’un syndrome de Cushing de dessiner la vision qu’ils ont d’eux-mêmes avant, pendant et après la rémission (115).
Les proportionnalités observées sur les dessins ont été comparées aux données objectives médicales. Il est constaté une plus grande sévérité du jugement des patients sur leur propre corps comparé aux recueils médicaux.
Les dessins reflètent donc une nouvelle dimension de l'impact psychologique de la rémission à long terme du syndrome de Cushing (Image 9).



(115)

Image 9 : Exemple de dessins d’un patient, avant, pendant et après rémission d’un syndrome de Cushing.

IV / Facteurs pouvant influencer les tests cognitifs :

Nous avons, dans notre étude, voulu évaluer les troubles cognitifs séquellaires de la maladie de Cushing en souhaitant soustraire les biais éventuels qu'entraineraient d'autres co-morbidités influençant sur la cognition.
Certains facteurs ont été inclus dans les critères d'appariement cas-témoins (comme l'âge et le sexe), les autres figurent dans les critères de non inclusion.
Sont énumérés ci-dessous les facteurs pouvant interférer dans les tests réalisés.

1) Age :

Le vieillissement est un processus inévitable qui est le résultat d'une perte progressive de la fonctionnalité de tous les organes. Au cours du siècle précédent, l'amélioration des conditions de vie dans les sociétés modernes a permis une forte augmentation de l'espérance de vie (116). Actuellement, au sein des pays développés, environ 15% de la population est âgée de plus de 65 ans et cette proportion devrait être de l'ordre de 20% d'ici à 2030 (117).

Concernant les dégradations que le vieillissement peut engendrer sur certaines capacités cognitives, de nombreux auteurs se sont posé la question de savoir comment les différentes structures du cerveau, qui ont un rôle crucial dans la cognition, évoluent avec l'âge et si des facteurs, comme le stress, contribuent aux modifications de la fonctionnalité de ces structures (118, 119).

De nombreux travaux ont déjà montré qu'il existerait chez l'Homme, mais aussi dans d'autres espèces, une perte neuronale ou une diminution de la densité neuronale corrélée avec le vieillissement.

L'effet de l'âge sur la taille de l'hippocampe est un axe de recherche important. Le volume de l'hippocampe peut être déterminé par des méthodes d'imagerie non invasive (telle que l'imagerie par résonance magnétique nucléaire, IRM). Il a été montré que la taille de l'hippocampe présente une forte variabilité interindividuelle et qu'avec l'âge celle-ci diminue (120, 121).

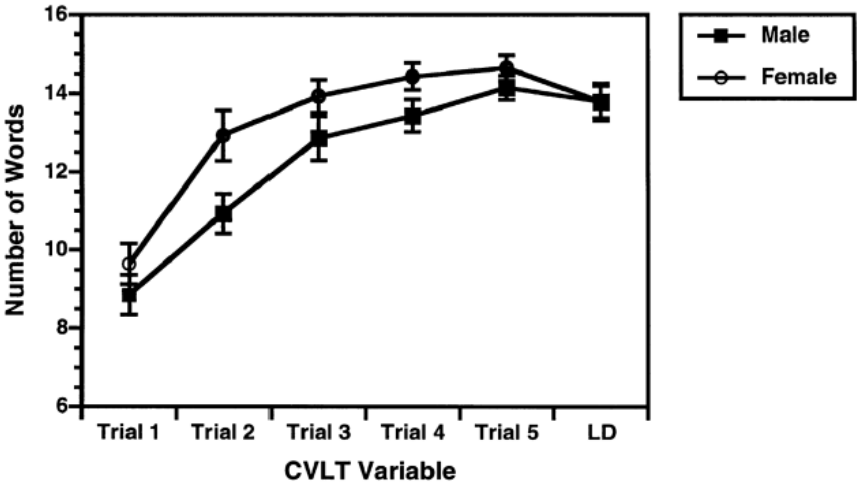
L'hippocampe âgé est également caractérisé par des modifications neurochimiques et neurophysiologiques qui pourraient compromettre les fonctions cognitives. A titre d'exemple, les cellules pyramidales de l'hippocampe de rat âgé montrent une diminution de la réponse à l'acétylcholine. De plus, l'hippocampe de singe âgé est également caractérisé par une perte de l'intégrité microvasculaire et une baisse de la consommation de glucose (122).

Enfin, avec l'âge, la recapture du calcium peut se dérégler, ce qui a pour conséquence d'induire des déficits importants aussi bien pour les neurones que pour les cellules gliales (123).

2) Sexe :

De nombreuses études ont montré des différences entre les sexes dans les processus psychologiques et cognitifs. Il a été constaté à plusieurs reprises que les femmes sont meilleures dans les tests verbaux et les hommes dans les tests spatiaux. De plus, les femmes ont tendance à mieux performer sur les tâches verbales d'apprentissage et de rappel (124, 125).

Par exemple, dans l'étude de Ragland, parue en 2000, les femmes présentaient de meilleurs résultats aux tests d'apprentissage et de mémoire verbale CVLT (California Verbal Learning Test) (126 ; Figure 12).



(126)

Figure 12 : Scores au test de mémoire verbale en fonction du sexe.

Dans l'étude de Hill, parue en 2014, il est observé une activation cérébrale différente entre les hommes et les femmes au cours d'exercices de mémoire de travail. En effet, les femmes activent plus le système limbique (hippocampe, amygdale) et les structures préfrontales (gyrus frontal inférieur droit), alors que les hommes activent plutôt des régions plus pariétales (lobe pariétal inférieur et supérieur) (127).

De plus, dans l'étude de Lowe, parue en 2003, il a été évalué la mémoire à court terme de 1279 enfants et adolescents (637 garçons, 642 filles), de 5 à 19 ans, à partir de 14 sous parties du test TOMAL (Test of Memory and Learning). Les résultats observent des différences significatives selon le sexe. Les filles ont de meilleurs résultats dans les tests verbaux (Word Selective Reminding, Object Recall), et les garçons dans les tests spatiaux (Memory for Location, Abstract Visual Memory) (128).

3) IMC :

Selon plusieurs études épidémiologiques, l'obésité au cours de la vie adulte augmente le risque de démence (129, 130).

Dans l'étude de Gorospe, parue en 2007, il a été identifié huit études de cohorte évaluant l'IMC (Indice de Masse Corporelle) et la démence (28 697 participants, dont 1.688 cas de démence, représentant les populations d'étude de la Finlande, de France, de Suède, du Japon et des Etats-Unis) (129). Il a été prouvé qu'il existait un lien significatif du risque de démence avec l'augmentation de l'IMC dans 4 études (Tableau 4).

Il est suggéré dans leur étude que l'augmentation de l'IMC est susceptible d'être un facteur de risque indépendant de démence.

Le lien entre l'IMC et les fonctions cognitives pourrait s'expliquer par l'action de substances sécrétées par les cellules adipeuses sur le tissu neuronal (comme la leptine) ou par les conséquences vasculaires de l'obésité, déjà mises en cause dans certaines démences (131).

Tableau 4 : Récapitulatif des 4 études retrouvant une association significative du risque de démence avec l'augmentation de l'IMC (129).

Studies presenting positive & significant results

Authors	Results		Conclusions
Whitmer *et al.*	BMI	HR (95% CI)	Adjusted for age, smoking, and other comorbidities; high BMI significantly increases the risk of dementia
	≥30	1.74 (1.34–2.26)	
	25–29.9	1.35 (1.14–1.60)	
	18.5–24.9	1.0	
	≤18.5	1.24 (0.70–2.21)	BMI-associated risk of dementia higher among women than in men
Rosengren *et al.*	BMI	HR (95% CI)	Adjusted for age, smoking, and other comorbidities; high BMI significantly increases the risk of dementia
	≥30	1.98 (1.10–3.56)	
	27.5–29.99	1.72 (1.03–2.88)	
	25–27.49	1.49 (0.92–2.41)	
	22.5–24.99	1.49 (0.92–2.41	
	20–22.49	1.0	
	<20	2.43 (1.10–5.29)	
Gustafson *et al.*	HR for total dementia among women		Adjusted for smoking, comorbidities, and socioeconomic status; women with high BMI at ages 70–79 have significant risk for dementia
	Age with high BMI	HR (95% CI)	
	BMI at age 70	1.13 (1.04–1.24)	
	BMI at age 75	1.13 (1.04–1.24)	
	BMI at age 79	1.15 (1.05–1.26)	No association found in men
Kalmijn *et al.*	BMI (1 − SD increase) 2.9 kg/m^2	RR 95% CI 1.21 (1.05–1.40)	Adjusted for age and education only, high BMI significantly increases the risk of dementia 25 years later

De plus, des études transversales ont présenté qu'un rapport taille/hanche élevé et une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) sont associés à une atrophie du lobe temporal et une diminution du volume de l'hippocampe (132).

Dans l'étude de Horie, parue en 2016, a été évaluée l'amélioration des performances mémorielles après une induction de perte pondérale. Il est alors observé qu'une diminution de l'IMC était associée à l'amélioration de la mémoire verbale, la fluence verbale, la fonction exécutive et la cognition globale. Cette association était plus forte chez les sujets les plus jeunes (133). Les analyses de corrélation concernant les variables métaboliques retrouvaient une association entre l'amélioration aux résultats des tests mémoriels et la diminution de l'insulino-résistance et du marqueur de l'inflammation, la CRP.

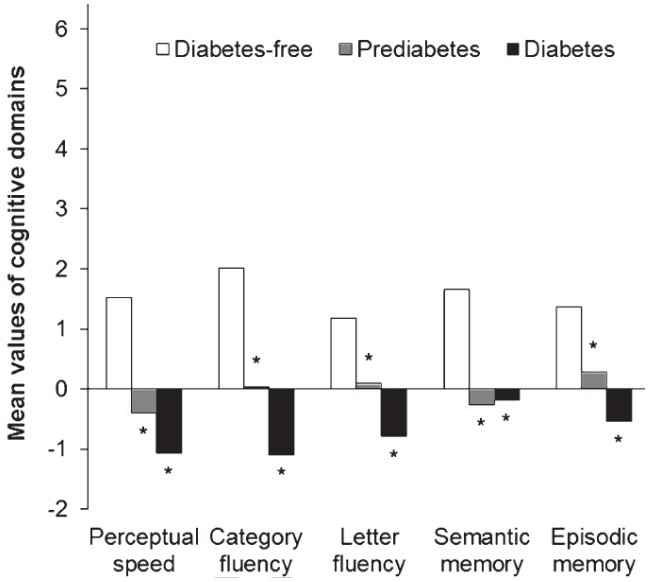
4) Diabète déséquilibré :

Des déficits cognitifs ont été rapportés dans le diabète de type 2. La recherche a identifié un certain nombre de facteurs contributifs potentiels, tels que l'hyperglycémie chronique et la survenue d'hypoglycémies sévères.

Dans l'étude de Roberts, parue en 2014, 1450 patients diabétiques de type 2 de plus 70 ans ont été suivis sur une période de 4 ans en moyenne. Parmi eux, 348 patients ont développé des troubles cognitifs. Le diabète a été associé à un risque accru d'apparition de troubles cognitifs chez les personnes âgées (134).

Dans l'étude de Pappas, parue en 2016, les données de 4419 personnes âgées avec (n = 950) et sans (n = 3469) diabète ont été examinées. L'âge moyen était de 72,66 ans, 58% des participants étaient des femmes. Il a été constaté qu'un taux d'HbA1c élevé était associé à des résultats moins bons aux tests de mémoire épisodique (p = 0,036). L'HbA1c était significativement liée aux troubles de la mémoire épisodique seulement chez les personnes diabétiques (135).

Dans l'étude de Marseglia, parue en 2016, le but était d'identifier les domaines cognitifs initialement affaiblis par le diabète. Parmi les 2305 participants, 196 (8,5%) souffraient de diabète (dont 144 (73,5%) diabètes déséquilibrés) et 571 (24,8%) présentaient un pré-diabète. Les résultats constatent de moins bonnes performances chez les patients diabétiques, surtout en cas de diabète déséquilibré, lors des tests de vitesse de perception, de fluence verbale, et de mémoire sémantique et épisodique (136; Figure 13).



(136)

Figure 13 : Comparaison des résultats aux tests cognitifs des patients diabétiques, pré-diabétiques, et non diabétiques.

La survenue d'hypoglycémies sévères à un âge moyen (entre 55 et 65 ans) semble être un facteur de risque de démence 20 ans plus tard, comme le rapporte l'étude de Withmer (137). Dans cette cohorte rétrospective incluant plus de 16000 sujets, des hypoglycémies conduisant à une hospitalisation ou à une consultation aux urgences étaient considérées comme des hypoglycémies sévères et recensées via les registres médicaux, tout comme les cas de démence. En analyse multivariée, les sujets ayant présenté plus de deux hypoglycémies sévères avaient un risque de démence augmenté (HR=1,65 ; IC95:1,10-2,48) comparativement aux sujets sans hypoglycémies.

L'impact de ces mécanismes sur la mémoire a principalement été étudié à travers l'utilisation d'imageries cérébrales retrouvant une atrophie cérébrale diffuse. D'autres données suggèrent une atrophie localisée dans la région hippocampique (138).

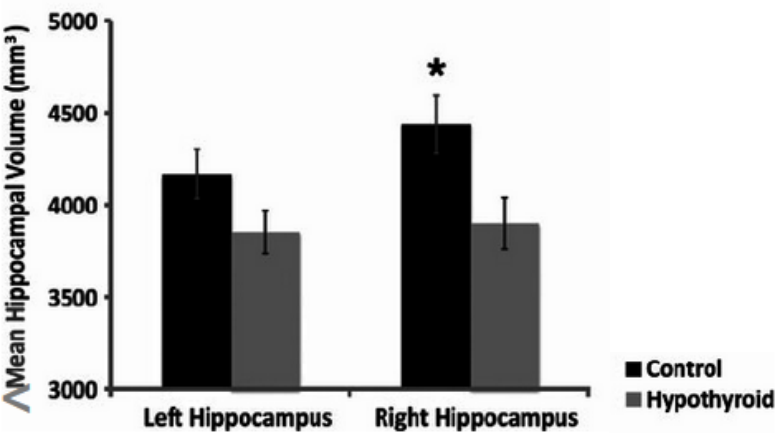
Par ailleurs, plusieurs travaux expérimentaux de l'équipe de Craft, renforcent l'hypothèse d'un lien entre insulinorésistance et démence d'Alzheimer, notamment via une action directe de l'hyperinsulinémie sur le métabolisme de la protéine tau et du peptide bêta-amyloïde (139).

Il faut cependant noter que le patient diabétique de type 2 présente le plus souvent des comorbidités non négligeable, comme l'hypertension artérielle et l'obésité, qui représentent à eux seuls des facteurs de risque d'atteintes cognitives.

5) Dysthyroïdie :

Le cerveau est un organe cible majeur des hormones thyroïdiennes. L'hypothyroïdie à l'âge adulte peut avoir des effets significatifs sur la fonction neuropsychiatrique.

L'hypothyroïdie peut affecter toute une gamme de domaines cognitifs (140, 141). Les études rapportent une altération de l'attention, de la concentration, de la mémoire, de la fonction de perception, de la fonction psychomotrice, et des fonctions exécutives. La mémoire est le domaine le plus constamment affecté, avec des déficits spécifiques dans la mémoire verbale (142, 143).
Les études d'imagerie fournissent des preuves objectives que la structure et le fonctionnement du cerveau sont altérés chez les patients en hypothyroïdie, avec une diminution du volume hippocampique (144 ; Figure 14) et du débit sanguin cérébral (145).



(144)

Figure 14 : Diminution du volume hippocampique chez des patients en hypothyroïdie.

L'hyperthyroïdie a également été suspectée d'affecter négativement la fonction cognitive.

L'hippocampe exprime des niveaux élevés de récepteurs aux hormones thyroïdiennes, ce qui suggère que les fonctions hippocampiques, y compris la cognition et la régulation de l'humeur, peuvent être perturbées par une pathologie thyroïdienne. En effet, les modifications structurales et fonctionnelles au sein de l'hippocampe ont été observées chez les patients atteints d'hyperthyroïdie (146, 147).

Dans l'étude de Yuan, parue en 2014, 37 patients souffrant d'hyperthyroïdie ont été recrutés pour réaliser des tests mémoriels. Cette étude a démontré que les patients souffrant d'hyperthyroïdie non traitée ont des déficits importants dans l'alerte et les réseaux de contrôle exécutif. De plus, une association positive significative a également été constatée entre le niveau de T4 et le niveau d'atteinte cognitive chez les patients souffrant d'hyperthyroïdie (147).

Dans l'étude de Zhang, parue en 2014, il est observé qu'une diminution de la connectivité fonctionnelle, entre l'hippocampe, le cortex cingulaire antérieur et postérieur et le cortex orbitofrontal médial, peut contribuer au dysfonctionnement émotionnel et cognitif associé à l'hyperthyroïdie (148).

6) Déficit en Hormone de Croissance :

Les effets du déficit en hormone de croissance sur la cognition à l'âge adulte indiquent qu'il provoque des déficiences de la fonction hippocampique.

Dans de nombreuses études, l'évaluation neuropsychologique a été réalisée chez des adultes avec un déficit en hormone de croissance. L'interprétation des données disponibles est compliquée par la variation de la sélection des patients, ainsi que les tests neuropsychologiques utilisés dans ces études. La plupart des études disponibles indiquent qu'un déficit en hormone de croissance peut conduire à des troubles de la mémoire modérés, principalement sous la forme de trouble de l'attention et de rapidité d'acquisition des informations (149).

Dans l'étude de Nieves-Martinez, parue en 2010, il est démontré qu'un déficit en GH chez le rat âgé de 4 à 14 semaines, retenti sur l'apprentissage spatial (150).

Le traitement substitutif en GH de patients atteints de déficit acquis entraîne des changements de la composition corporelle (augmentation de la masse maigre et la densité minérale osseuse). Falleti réalise en 2006 une méta-analyse des études préalablement publiées sur les effets du traitement substitutif en GH sur la cognition (151). Même si les patients traités réalisent des scores inférieurs à ceux des contrôles, des améliorations ont été constatées dans les performances cognitives, en particulier l'attention et la mémoire, par rapport à leurs propres scores initiaux (avant initiation du traitement substitutif).

7) Radiothérapie hypophysaire :

L'étude de McCord, parue en 1997, semble observer une atteinte cognitive chez des patients ayant bénéficié d'une radiothérapie hypophysaire. En effet, l'évaluation de la fonction neurocognitive a révélé que les patients du groupe radiothérapie étaient plus susceptibles aux troubles de la mémoire ($p = 0,005$) que ceux du groupe sans radiothérapie hypophysaire (152).

Plus tard, en 2004, l'étude de Nord confirme ces craintes en évaluant 2 groupes de patients, tumeurs hypophysaires traitées par chirurgie et radiothérapie hypophysaire versus chirurgie seule. Les données suggèrent que les patients bénéficiant d'une radiothérapie avaient des résultats significativement plus mauvais, notamment sur l'évaluation des fonctions exécutives, que ceux traités par chirurgie seule (153).

D'autres études, comme celle de Brummelman parue en 2012, ne constatent pas de différence significative sur les performances cognitives de 30 patients ayant bénéficié d'une radiothérapie hypophysaire versus 45 patients n'en ayant pas bénéficié (154).

8) AVC :

Les troubles cognitifs après un AVC (Accident Vasculaire Cérébral) sont fréquents et peuvent entraîner une invalidité avec des répercussions importantes sur la qualité de vie et l'indépendance. Il y a aussi des effets indirects de la déficience cognitive sur la récupération fonctionnelle après un AVC suite à la participation réduite dans la réhabilitation et une mauvaise observance des directives de traitement (155).

Dans l'étude de Kant, parue en 2014, les résultats de tests mémoriels de 39 patients ayant survécu à un AVC sont comparés à ceux de 53 témoins sains. Les performances mémorielles de 41% des patients victimes d'un AVC étaient inférieures à celles des témoins concernant les tâches de mémoire prospective (156).

Dans l'étude de Campos, parue en 2010, il a été évalué l'influence de la survenue d'un AVC sur les processus de mémoire (encodage, stockage et récupération). Douze patients (6 lésions droites et 6 lésions gauches ; 6 à 36 mois après l'évènement aigu) et 12 sujets sains, âgés entre 45 et 65 ans, ont été étudiés. Les performances mémorielles ont été moins bonnes chez les patients ayant eu un AVC ($p = 0,0001$). Ceux qui avaient des lésions droites avaient de moins bonnes performances dans l'encodage visuel ($p = 0,0005$) et ceux avec des lésions gauches avaient de moins bons résultats dans le stockage verbal ($p = 0,0246$) et les processus de récupération ($p = 0,0001$) (157).

9) Traitements Psychotropes :

La prise de psychotropes, tels que les antidépresseurs et les benzodiazepines, peut provoquer une amnésie antérograde, correspondant à une perte de la mémoire des faits récents, qui peut survenir aux doses thérapeutiques avec un risque qui augmente proportionnellement à la dose. Il est observé une altération des fonctions psychomotrices pouvant survenir dans les heures suivant la prise, des troubles du comportement, de la mémoire et une altération de l'état de conscience.

Dans l'étude de Pomara, parue en 2015, les patients avaient une capacité de rappel moindre et des performances psychomotrices ralenties suite à la prise de benzodiazépine (Lorazepam) (158).

Dans l'étude de Popovic, parue en 2015, 67 patients consécutifs, traités pour dépression ou anxiété majeure par des antidépresseurs de type ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) en monothérapie pendant au moins six mois, ont été évalués sur les effets secondaires du traitement, en particulier sur la cognition. Plus de 20% des patients ont signalé des effets secondaires cognitifs (fatigue, inattention, manque de concentration, troubles de la mémoire, apathie). Les troubles de la mémoire et le déficit de l'attention ont été classés comme modéré à sévère (159).

Dans l'étude d'Husa, parue en 2014, 40 sujets schizophrènes et 73 sujets contrôles du nord de la Finlande, ont été évalués par le California Verbal Learning Test (de CVLT) à l'âge de 34 et 43 ans. Les données sur les doses d'antipsychotiques en équivalents chlorpromazine ont été recueillies. L'association entre les doses d'antipsychotiques absorbées sur plusieurs années et la performance au CVLT a été analysée. Les patients consommant les doses les plus élevées d'antipsychotiques étaient significativement associés à une moins bonne performance dans plusieurs dimensions de l'apprentissage verbal et de la mémoire (p = 0,031). Par rapport aux témoins, la baisse a été plus importante dans certaines variables du CVLT parmi ceux qui utilisent des doses élevées d'antipsychotiques, mais pas chez ceux qui utilisent de faibles doses. L'utilisation de doses élevées d'antipsychotiques peut donc être associée à une diminution de l'apprentissage verbal et de la mémoire dans les années suivant l'apparition de la maladie (160).

10) Toxiques (Alcool et drogues) :

L'alcool est connu pour engendrer des troubles mnésiques à long terme.
Dans l'étude de Draper, parue en 2011, ont été inclus un total de 462 patients présentant une démence liée à l'alcool (n = 300; 82% d'hommes, âge moyen 63,9 ans), une encéphalopathie de Wernicke (n = 77) ou un syndrome amnésique dû à l'alcool (n = 126).
La démence liée à l'alcool représente 1,4% des patients atteints de démence, et est plus présente chez les jeunes et les hommes (161).

Il a été décrit des infarctus hippocampiques chez des patients consommant de la cocaïne
Dans l'étude de Morales, parue en 2012, il rapporte le cas clinique d'un homme d'âge moyen ayant présenté un épisode de désorientation avec altération de la mémoire due à un infarctus bilatéral hippocampique secondaire à la consommation de cocaïne (162).

Dans une étude de Benoilid, parue en 2013, il est rapporté le cas d'un homme de 33 ans, ayant présenté une amnésie de 48 heures après inhalation d'héroïne. L'amnésie antérograde a été démontrée par une altération des performances sur les tests verbaux et visuels du Wechsler Memory Scale-Revised tests. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau a été effectuée 48 heures après l'inhalation de l'héroïne et évoque une nécrose laminaire corticale (CLN) de l'hippocampe gauche sans anomalie vasculaire. Ceci est la première description de complète CLN hippocampique comme complication à la suite de l'abus aiguë intranasale d'héroïne. Le mécanisme pathogène reste incertain (163).

OBJECTIFS

Nous formulons l'hypothèse que certains patients « guéris » biologiquement du syndrome de Cushing gardent des séquelles cognitives et des troubles émotionnels.

Plusieurs études attestent des séquelles cognitives chez un nombre significatif de patients guéris d'un syndrome de Cushing. Cependant, les résultats de ces études sont étroitement dépendants des tests qui ont été utilisés pour mettre en évidence les troubles cognitifs.
Ces tests sont excessivement variables d'une étude à l'autre et sont souvent multiples.

Dans ce contexte, notre étude visera à préciser la nature et l'intensité de ces troubles grâce à l'utilisation d'outils diagnostiques originaux plus sensibles que les outils utilisés jusqu'alors, élaborés en collaboration avec l'équipe référente de l'INSERM en pathologies de la mémoire et de la cognition, le labyrinthe radiaire virtuel 3D.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'état cognitif de patients en rémission prolongée d'une maladie de Cushing avec un outil original développé par notre groupe, le labyrinthe radiaire virtuel en 3D, pour lequel nous émettons l'hypothèse de performances diagnostiques supérieures à celles des autres tests cognitifs précédemment utilisés dans ce contexte.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la qualité de vie ainsi que les facteurs psychopathologiques influençant l'état cognitif et émotionnel des patients aux antécédents de maladie de Cushing en rémission depuis plus d'un an (syndrome dépressif, anxiété et phobie sociale).

PATIENTS et METHODES

I/ Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude pilote transversale cas-témoins, monocentrique (Hôpital Haut Lévêque à Pessac), intitulée MEMOCUSH. Celle-ci s'est déroulée sur une période de 6 mois, de février à juillet 2016, permettant d'inclure 15 cas et 15 témoins, soit 30 personnes au total.

Les cas étaient des patients guéris de leur maladie de Cushing depuis plus d'un an permettant l'étude du caractère séquellaire des altérations cognitives. L'étiologie la plus prévalente du syndrome de Cushing est la maladie de Cushing hypophysaire, c'est la raison pour laquelle nous nous sommes concentrés sur elle prioritairement. Nous avons utilisé des critères de rémissions validés et stricts (Cortisol libre urinaire des 24 heures normal et test de freinage à la Dexaméthasone 1 mg normal, ou cortisol à 8h bas pour les patients en insuffisance corticotrope séquellaire) (164).

Les données des cas étaient comparées à celles obtenues chez des sujets témoins, appariés sur l'âge, le sexe, et le niveau d'éducation.
Le niveau d'éducation avait été défini selon cinq niveaux (165) : 1 = non scolarisé, 2 = jusqu'au cours préparatoire, 3 = entre 5 et 9 années de scolarisation (fin du collège), 4 = > 9 années de scolarisation, 5 = niveau supérieur, après 12 années de scolarisation.

Les tests réalisés se faisaient sur une seule journée, dans le service d'endocrinologie de l'hôpital Haut Lévêque. Le patient et son témoin étaient convoqués la même journée, avec réalisation des tests en parallèle, avec alternance, une fois sur deux, de qui du cas ou du témoin débute les tests en premier.

Le consentement éclairé écrit était recueilli. Un exemplaire de la note d'information et du consentement signé était remis aux participants.

L'évaluation cognitive a été réalisée à l'aide de tests classiques validés et d'outils originaux, sensibles, récemment développés et validés par l'unité INSERM U862.

Les évaluations cognitives, psychologiques et de qualité de vie ont été réalisées par une psychologue clinicienne sous forme de questionnaires ou d'épreuves virtuelles, non invasives.

Nous avions reçu le 30 septembre 2015 l'avis favorable sans réserve délivré par le Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Ouest et Outre-mer III à propos du protocole soumis, dont le numéro d'identification est le 2015-A00617-42.

La promotion de l'étude était assurée par l'INSERM, protocole numéro C15-02.

II/ Population de l'étude :

1) Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

* pour les patients :

- Antécédent de maladie de Cushing.
- Sujets âgés de 18 à 60 ans.
- En rémission depuis plus d'un an selon les critères validés et sans traitement anticortisolique : cortisol libre urinaire des 24 heures normal et test de freinage à la Dexaméthasone 1 mg normal (cortisol à 8h < 80 nmol/L), ou cortisol à 8h bas pour les patients en insuffisance corticotrope séquellaire.
- Les patients en insuffisance corticotrope pourront être inclus à la condition de recevoir une dose substitutive d'HYDROCORTISONE adaptée au poids (166).
- Affiliation au régime de la Sécurité Sociale.
- Consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant et l'investigateur (au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen nécessité par la recherche).

* pour les témoins sains :

- Sujets âgés de 18 à 60 ans, appariés sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation au groupe syndrome de Cushing guéri.
- Affiliation au régime de la Sécurité Sociale.
- Consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant et l'investigateur (au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen nécessité par la recherche).

2) Critères de non-inclusion :

Afin d'éviter les facteurs confondants pouvant altérer les fonctions cognitives par d'autres mécanismes, comme décrit en amont dans les données de la littérature, nous avions souhaité réaliser une liste exhaustive de critères de non-inclusion, pour les patients ainsi que pour les témoins.

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

* pour les patients :

- Hypercortisolisme même minimal persistant.
- Syndrome de Cushing traité médicalement même si l'hypercortisolisme est contrôlé
- Obésité (IMC > 30 kg/m²).
- Abus d'alcool ou drogue actuels ou anciens.
- Déficit en hormone de croissance.
- Diabète sucré déséquilibré avec HbA1c > 7.5% et/ou glycémie à jeûn > 1.40 g/L.
- Antécédent de radiothérapie hypophysaire.
- Antécédent d'Accident Vasculaire Cérébral.
- Antécédents de maladies neurologiques cérébrales.
- Dysthyroïdie non équilibrée.
- Traitement psychotrope en cours.
- Utilisation ou antécédent d'utilisation chronique de corticoïdes (> 1 mois).
- Cure courte de corticoïdes (exemple : en cas infection ORL) durant les 3 mois précédant l'étude.
- Traitement par HYDROCORTISONE à dose inadaptée au poids (166), et/ou avec prise vespérale.

* pour les témoins sains :

- Obésité (IMC > 30 kg/m²).
- Abus d'alcool ou drogue actuels ou anciens.
- Traitement psychotrope en cours.
- Antécédent d'Accident Vasculaire Cérébral.
- Antécédents de maladies neurologiques cérébrales.
- Grossesse.
- Utilisation ou antécédent d'utilisation chronique de corticoïdes (> 1 mois).
- Cure courte de corticoïdes (exemple : en cas infection ORL) durant les 3 mois précédant l'étude.
- Diabète sucré.
- Dysthyroidie non traitée, non équilibrée.

III/ Description du mode de recrutement et du recueil de données:

Les patients en rémission du syndrome de Cushing ont été sélectionnés sur dossier médical.

La rémission était confirmée par la normalité du cortisol libre urinaire des 24 heures (associé à une créatininurie des 24 heures s'assurant d'un recueil complet) et d'un test de freinage à la dexaméthasone 1 mg, dans les 3 mois précédents les tests.

Pour les patients en insuffisance corticotrope, seule une valeur basse du cortisol à 8h était suffisante.

Ont été également vérifiés les antécédents, les traitements actuels et antérieurs, la glycémie à jeun et l'HbA1c, l'indice de masse corporelle, les hormones thyroïdiennes périphériques, l'absence d'insuffisance somatotrope (par le dosage de l'IGF1 et un test de stimulation réalisé après l'exérèse de l'adénome hypophysaire : hypoglycémie insulinique, test au GH-RH Arginine, ou test au glucagon), absence de syndrome d'apnée du sommeil constaté à l'interrogatoire, ainsi que la présence d'une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer.

Nous avons par ailleurs récupéré les données médicales cliniques sur l'intensité du syndrome de Cushing en phase active de la maladie, et les avons comparés aux séquelles persistantes observées le jour de l'inclusion, en établissant un score clinique.

En effet, nous avons souhaité évaluer le score clinique de l'intensité de la maladie de Cushing chez nos patients au diagnostic de cette maladie. Nous nous sommes aidés des données recueillies dans les dossiers médicaux, des souvenirs des patients sur les signes cliniques présents au diagnostic, ainsi que parfois à l'aide de photos datant de l'époque du diagnostic. Cela nous a permis de réaliser un score d'activité clinique coté sur 18.

Score clinique de la Maladie de Cushing :

	Absent	Modéré	Intense
Amyotrophie	❑	❑	❑
Fragilité cutanée	❑	❑	❑
Vergetures pourpres	❑	❑	❑
Troubles du cycle	❑	❑	❑
Bosse de bison	❑	❑	❑
Erythrose faciale	❑	❑	❑
Obésité facio-tronculaire	❑	❑	❑
Hirsutisme	❑	❑	❑
Trouble psychiatrique/ Humeur	❑	❑	❑

Diabète	❑ oui	❑ non
HTA	❑ oui	❑ non
Ostéoporose (DMO) / fracture	❑ oui	❑ non
Dyslipidémie	❑ oui	❑ non

De préférence, les sujets témoins étaient recrutés parmi les connaissances des patients en rémission.

Nous avions demandé aux patients de trouver un sujet sain dans leur entourage, apparié sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation.

Le patient transmettait alors les coordonnées téléphoniques du témoin potentiel, un appel téléphonique nous permettant de préciser l'organisation du protocole et de vérifier les critères d'inclusion et de non-inclusion.

Le jour des tests, un examen clinique était réalisé afin d'éliminer un hypercortisolisme clinique.

La réalisation d'une prise de sang était proposée aux sujets témoins afin de s'assurer de l'absence de dysthyroidie ou de diabète (TSH, glycémie, hémoglobine glyquée).

IV/ Outils originaux d'évaluation de la mémoire: le labyrinthe radiaire virtuel en 3D :

L'analyse psychométrique des participants a été réalisée grâce à des échelles classiquement utilisées en recherche clinique, validées et étalonnées sur un très grand nombre de sujets. Ces analyses ont été complétées par des évaluations réalisées avec de nouveaux outils originaux, relativement récents et de ce fait encore peu utilisés, mais qui évaluent des composantes cognitives que les tests classiques ne permettent pas de capturer.

1) Evaluation de la mémoire déclarative :

Nos collaborateurs (N. Etchamendy et A. Marighetto, «Physiopathologie de la mémoire déclarative» INSERM U862) ont développé, par analogie au labyrinthe radial utilisé chez le rongeur, une tâche virtuelle permettant d'étudier chez l'Homme des propriétés élémentaires et caractéristiques de la mémoire déclarative très peu appréhendées par les épreuves classiques de mémoire et pourtant sensibles au dysfonctionnement hippocampique (167, 168).

La mémoire déclarative (regroupant la mémoire épisodique et sémantique) est flexible c'est-à-dire qu'elle permet d'utiliser nos souvenirs de façon flexible dans toutes les situations, en particulier en dehors de leur contexte d'apprentissage.

Le labyrinthe radiaire virtuel en 3D se compose d'une plateforme centrale d'où partent en étoile 12 chemins au bout desquels se trouve une pente menant à une zone pouvant contenir potentiellement une pièce de monnaie.
Le labyrinthe radiaire est entouré de paysages virtuels permettant au participant de se situer virtuellement dans l'espace. Les tâches sont administrées sur un ordinateur.
Les 12 chemins du labyrinthe sont combinés sous forme de 6 paires invariantes de chemins adjacents. Ces paires de chemins sont présentées successivement l'une après l'autre et à plusieurs reprises au participant.
Au sein de chaque paire, un des 2 chemins, toujours le même, contient une pièce de monnaie. Le participant reçoit pour instruction d'apprendre la localisation invariante de la pièce de monnaie au sein de chaque paire de chemin.

Un essai se déroule comme suit (Images 10 et 11) :
Le participant est virtuellement au centre de la plateforme, le sujet choisit de s'engager et de visiter un des deux chemins. Le sujet parcourt le chemin choisi et descend dans la fosse. S'il a choisi le bon chemin, il y trouvera une pièce de monnaie. Il est ensuite virtuellement ramené au centre de la plateforme. Le participant sera confronté tour à tour aux 6 paires, plusieurs fois de suite et jamais dans le même ordre.
Au fur et à mesure des essais, le sujet apprend au sein de chaque paire dans quel chemin se situe la pièce de monnaie.
Une fois cet apprentissage réalisé, c'est-à-dire lorsque le sujet obtient plus de 90% de réponses correctes, nous testons la flexibilité des mémoires qu'il a formées. Il est soumis à des essais tests au cours desquels les paires initiales sont recombinées pour former de nouvelles paires mais la position des pièces de monnaie ne changent pas.
Par exemple, les paires A et B composées respectivement des chemins 1, 2 et 3, 4 vont être recomposées en une paire AB composée des bras 2 et 3, la pièce de monnaie sera comme lors de l'apprentissage dans le chemin 2.

Les sujets présentant un dysfonctionnement hippocampique sont capables d'apprendre les paires initiales mais sont incapables d'exprimer leurs acquis de façon flexible.



Image 10 : Labyrinthe radiaire virtuel en 3D, démonstration.

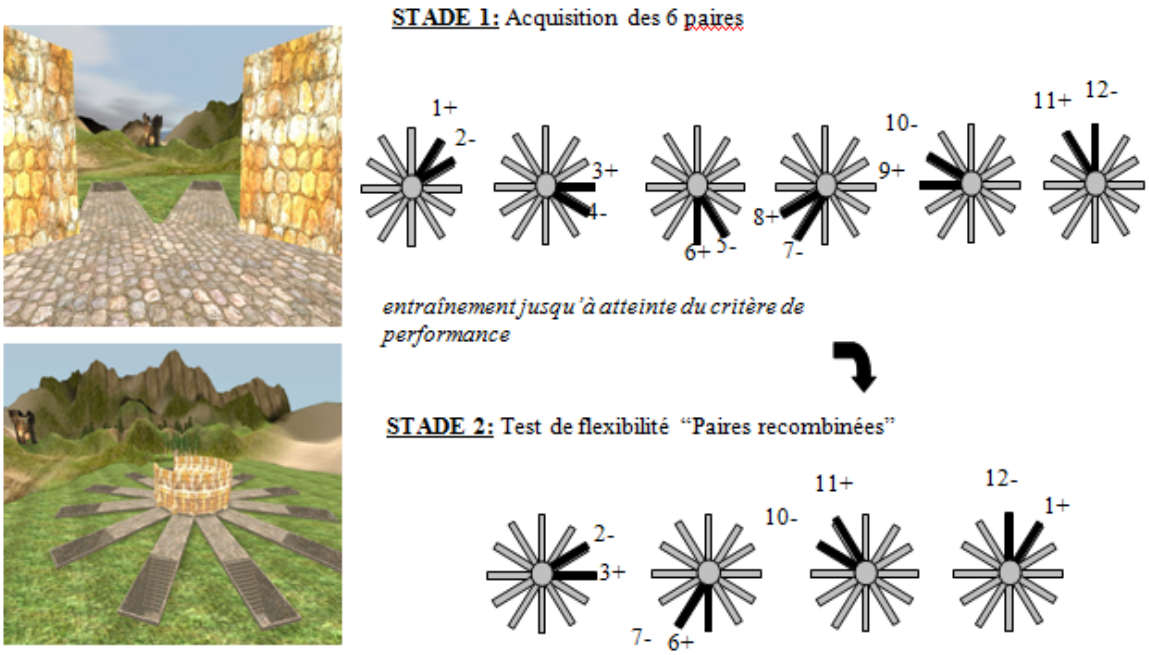
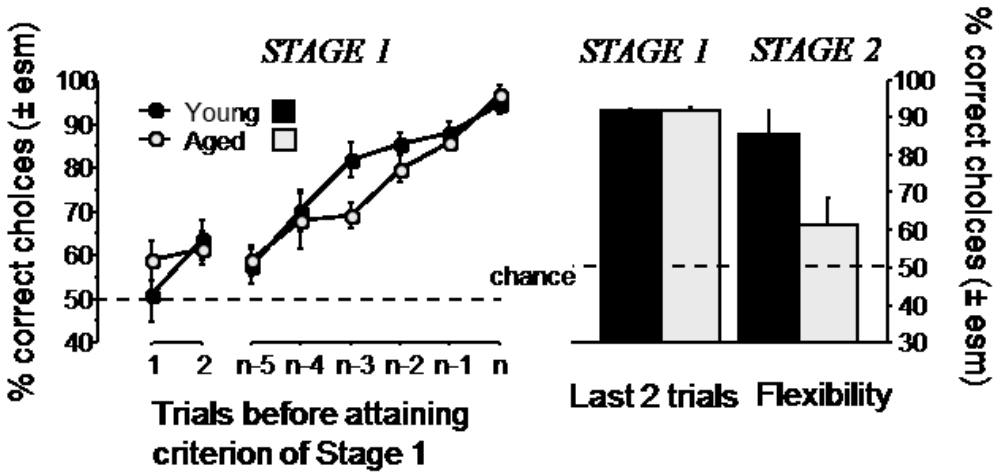


Image 11 : Tests d'acquisition et de flexibilité

Comme le montre la figure ci-après (Figure 15), les participants âgés présentent la même courbe d'apprentissage que celle des jeunes quant à l'acquisition de la position des pièces de monnaie au sein des 6 paires initiales. En fin d'apprentissage, leurs niveaux de performance sont identiques et témoignent de leur capacité discriminative intacte.
En revanche, les personnes âgées se comportent comme si elles étaient naïves lorsqu'on les interroge sur les mêmes informations familières mais présentées selon un nouvel arrangement.
Cette épreuve permet de mettre en évidence un déficit spécifique et sélectif de la mémoire déclarative et a été validée par nos collaborateurs auprès d'une population de 148 de participants appartenant à 2 groupes d'âge [18-25 ans] et [+ de 65 ans] (167).



(167)

Figure 15 : Courbe d'apprentissage des sujets jeunes et âgés lors du test du labyrinthe radiaire virtuel en 3D.

2) Evaluation de la mémoire de travail :

La mémoire de travail, très dépendante du cortex préfrontal, a été également évaluée grâce à une tâche développée par nos collaborateurs dans le labyrinthe radiaire virtuel 3D.
Cette tâche permet d'évaluer à la fois la capacité de rétention en mémoire des informations et la capacité à gérer et à organiser les informations de manière à réduire les interférences, source d'oubli.
La structure de cette épreuve est similaire à celle de la tâche de mémoire déclarative.
La différence majeure est que la position de l'objet au sein de chaque paire n'est jamais la même d'un essai à l'autre en suivant la règle d'alternance : à chaque nouvelle présentation d'une paire donnée, le chemin contenant l'objet est celui que le sujet n'avait pas visité à l'essai précédent. A chaque présentation, le sujet doit donc mémoriser le chemin qu'il visite pour alterner son choix à l'essai suivant sur cette paire.
Les 4 paires constituées sont présentées de façon mixée et plusieurs fois de suite.
A chaque essai, le sujet doit réactualiser les informations pertinentes à retenir.

Cette épreuve permet de mettre en évidence une sensibilité accrue aux interférences liée à un dysfonctionnement frontal et validé par nos collaborateurs auprès d'une population de 132 participants appartenant à 2 groupes d'âge [18-25 ans] et [+ de 65 ans] (167).

V/ Autres méthodes d'évaluation de la mémoire utilisées :

1) Etude de la mémoire déclarative :

- La mémoire déclarative de type épisodique a été explorée avec le *Rey Auditory Verbal Learning Test* (169).
Ce test permet l'évaluation de la mémoire verbale, des capacités d'apprentissage et de rappel immédiat et différé.
En pratique, l'épreuve originale des 15 mots de Rey consiste en l'apprentissage d'une liste de 15 mots avec une tâche interférente suivi d'un rappel immédiat, puis différé à 15 minutes, et à 30 minutes.
La performance est évaluée en comptant le nombre de mots correctement rappelés après chaque rappel de liste, mais un grand nombre d'indices quantitatifs et qualitatifs peuvent être également calculés (mots répétés, intrus sémantiquement et phonologiquement reliés etc.).
Ce test, créé par André Rey en 1964, a été étalonné auprès d'une population référente et largement diffusé au niveau mondial. Très utilisé en clinique, il fournit des indices qualitatifs et quantitatifs très riches.

- La mémoire déclarative de type sémantique a été évaluée par le *test de fluence verbale catégorielle et lexicale (*Test de Cardebat).
Les tests de fluence verbale sont classiquement utilisés pour évaluer les capacités d'initiation verbale, la stratégie de recherche lexico-sémantique et permet d'évaluer l'intégrité lexico-sémantique.
Au cours de ces tâches de fluence verbale sémantique et lexicale, le sujet doit en un temps donné (2 minutes) produire le plus de mots appartenant à une catégorie sémantique donnée (animaux, meubles, fruits) ou lexicale (mots commençant par la lettre P, R, V).
Ce test a été validé et normé ; les résultats en pathologie focale montrent que la fluence verbale sémantique implique les régions frontales et temporales (170).

2) Etude de la mémoire de travail :

La mémoire de travail a été évaluée avec des outils psychométriques plus classiques comme la *tâche d'addition spatiale et la tâche de mémoire des symboles, issues de l'Echelle clinique de Mémoire de Wechsler (MEM-IV-2012)* (171).
Ces tests évaluent les composantes de stockage du calepin visuo-spatial de la mémoire de travail. Les deux épreuves impliquent également la manipulation mentale d'informations visuelles, processus du centre exécutif.

- *L'épreuve d'addition spatiale* évalue la capacité de stockage et de manipulation d'informations visuo-spatiale en mémoire de travail.
L'expérimentateur présente une grille 4x4 avec des points bleus et des points rouges pendant 5 secondes. Le sujet doit se rappeler l'emplacement des points bleus et ignorer les points rouges. L'expérimentateur présente une seconde grille avec de nouveau des points bleus et rouges pendant 5 secondes.
Au moment du test, le sujet dispose d'une grille 4x4 vierge et des jetons bleus et blancs. Il doit placer les jetons bleus là où ils sont apparus dans chacune grille et des points blancs dans les postions des jetons bleus communes des 2 grilles (Image 12).

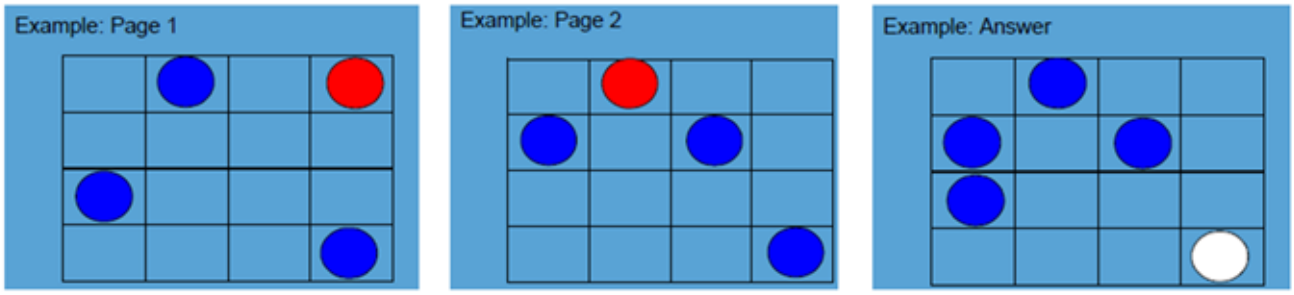


Image 12 : Addition spatiale : exemple d'un essai de la tâche.

- *La tâche de mémoire des symboles*, ou l'empan des symboles, évalue la capacité de stockage et de manipulation de détails visuels en mémoire de travail.

L'empan est la quantité maximale d'informations que le sujet est capable de rappeler après une seule présentation (chez l'adulte 7± 2 éléments).
Ce test est un analogue de la tâche d'empan des chiffres.
Des symboles sont ici utilisés à la place des chiffres pour limiter l'autorépétition.
En effet, les chiffres sont facilement lus et répétés verbalement mentalement.
A l'inverse, les symboles sont difficilement verbalisables.

L'expérimentateur présente une série de dessins pendant 5 secondes. Pour tester sa mémoire de travail, l'expérimentateur présente au sujet une feuille avec les dessins initiaux et des distracteurs. Le sujet doit sélectionner dans le bon ordre les dessins présentés initialement (Image 13).
Au fur et à mesure des essais, la taille de la séquence de dessin augmente.

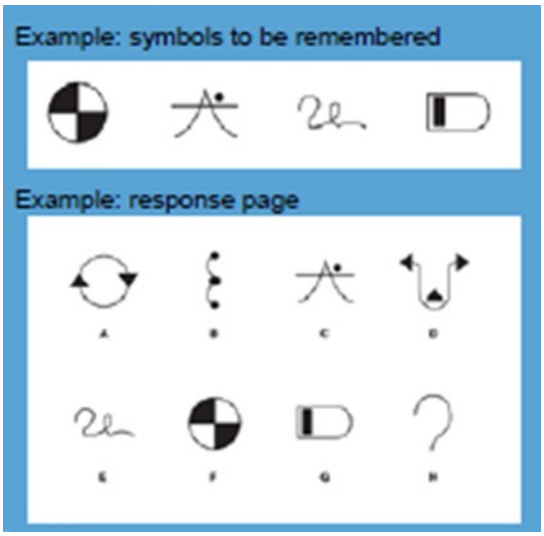


Image 13 : Mémoire de symboles : exemples de symboles et d'essai d'évaluation.

3) Etude de la mémoire visuelle :

La mémoire visuelle a été étudiée à l'aide du *test Rey-Osterrieth Complex Figure* (ROCF).

L'objectif général du test est de mesurer la mémoire épisodique sous une modalité visuelle et les habiletés visuo-constructives. Il sert également à mesurer plus indirectement une variété de processus cognitifs tels que la planification, les habiletés d'organisation, les stratégies de résolution de problèmes ainsi que les fonctions perceptuelles et motrices.

Il est demandé au patient de dessiner une figure qui lui est présentée, selon trois étapes : tout d'abord avec le modèle à disposition, puis sans modèle, puis sans modèle après 20 minutes de délai.

La figure est complexe, géométrique et sans signification manifeste (Image 14).

Le score est défini selon le nombre de parties du dessin correctement retranscrites.
Ce test est couramment utilisé en clinique et en recherche fondamentale pour évaluer les capacités de perception visuo-spatiales, les capacités visuo-constructives mais également les capacités de planification et d'organisation.
Il existe un grand nombre de données normatives pour des sujets d'âges différents et une bonne fiabilité inter-juge a été constatée à la fois pour la copie et pour le rappel (172).

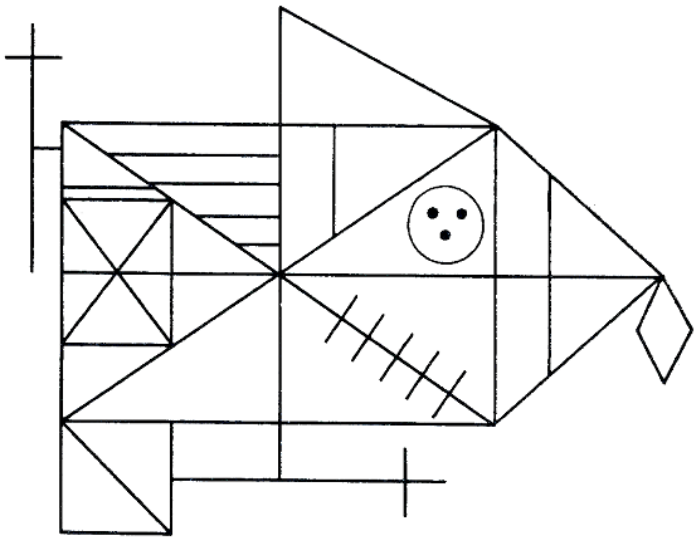


Image 14 : Figure de Rey.

VI/ Evaluation de l'altération de la qualité de vie et des troubles psychopathologiques :

1) Altération de la qualité de vie :

La comparaison des scores de qualité de vie entre les patients guéris d'une maladie de Cushing et les témoins était déterminée par des auto-questionnaires validés :

Le questionnaire général SF-36 (Annexe III) et le questionnaire spécifique Cushing-QoL (Annexe IV).

- Le SF-36 est composé de 8 domaines, regroupés en 2 grandes catégories : PCS (Physical Component Summary) et MCS (Mental Component summary) (173).

Pour chaque domaine le score est calculé en faisant la somme des points obtenus.
Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie.

- Le Cushing-QoL est capable d'identifier un retentissement sur la qualité de vie directement liée aux conséquences de l'excès de cortisol qu'ignorent des questionnaires généraux (21).
Sont additionnés les points obtenus à chaque question, plus le score est bas plus l'impact sur la qualité de vie est important.

Ces questionnaires étaient remplis par les sujets dans une pièce au calme, seul, avec possibilité de nous demander des précisions en cas de difficulté de compréhension de la question posée.

2) Troubles psychopathologiques :

Nous avons tenté d'évaluer des troubles psychopathologiques sous-jacents pouvant influencer l'état cognitif et émotionnel des sujets participants aux tests, grâce à des scores d'évaluation de tests validés à la recherche d'une dépression sous-jacente :

- l'Echelle de Montgomery et Asberg (MADRS) (174 ; Annexe V) :
Ce questionnaire permet l'évaluation de la dépression. Il s'agit d'une hétéro-évaluation de la dépression. Elle étudie 10 items, avec un score maximum possible à 60. Plus le score est élevé, plus la dépression est sévère.
Les sous groupes les plus couramment utilisés sont : patient sain (0-6), dépression légère (7-19), dépression moyenne (20-34), dépression sévère (>34)
Dans certaines études, le seuil fixé pour parler de dépression est celui de 15.

- Le Test HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) (175 ; Annexe VI) :
Ce questionnaire permet l'évaluation de l'anxiété et de la dépression.
Ces deux paramètres sont évalués chacun par 7 questions, avec un score maximum de 21.
Le diagnostic certain (anxiété ou dépression) étant posé en cas de score supérieur ou égal à 11. Un score inférieur à 7 élimine le diagnostic. Entre 8 et 10, la symptomatologie est douteuse.

VII/ Analyse statistique des données :

La comparaison des groupes portait sur le pourcentage de réponses correctes au test du labyrinthe radiaire virtuel en 3D. Les participants étaient appariés sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation. Il s'agit d'un test de supériorité bilatéral apparié.

La puissance statistique souhaitée était de 80% et le risque de première espèce α =5%. Dans cette situation, le calcul fondé sur la formule du test de student apparié avec le logiciel SAS indique qu'il faut inclure au moins 27 participants par groupe.

Les variables qualitatives sont décrites en termes d'effectif, de pourcentage.
Les variables quantitatives sont décrites en termes d'effectif, moyenne, écart-type.

Les résultats biologiques dont les normes varient selon les laboratoires et selon les trousses d'analyse sont exprimés en ULN (= Upper Limit of Normal ; valeur obtenue par le dosage biologique divisée par la limite supérieure de la norme du laboratoire).

Les résultats aux tests des participants (cas et témoins) appariés sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation ont été comparés à l'aide de tests d'analyse de variance (ANOVA).

Une analyse individuelle qualitative des résultats a également été réalisée.

L'évaluation des facteurs psychopathologiques, influençant le niveau cognitif et émotionnel a été analysée dans chaque groupe de patients séparément.

La corrélation entre les scores cognitifs, et la durée évaluée d'exposition à l'excès de cortisol d'une part, et à son intensité d'autre part, a été évaluée en estimant le coefficient de corrélation de Pearson et son intervalle de confiance.

RESULTATS

I/ Inclusion des patients en rémission d'une maladie de Cushing :

Les inclusions se sont déroulées sur une période de 6 mois, de février à juillet 2016.

Sur les 84 patients suivis pour une maladie de Cushing, 15 patients ont pu être inclus dans l'étude MEMOCUSH (Figure 16).

Au total 15 cas et 15 témoins, soit 30 personnes, ont été inclus dans l'étude.

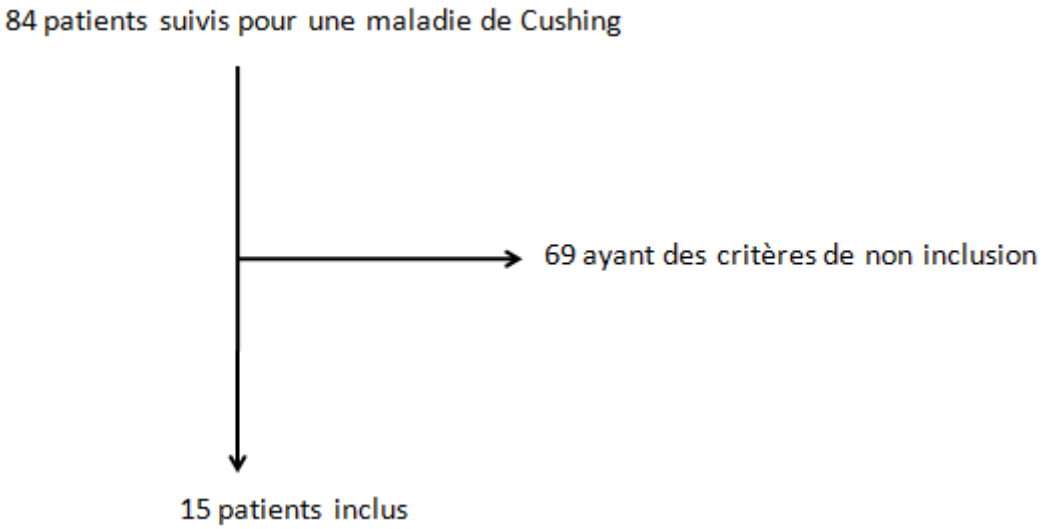


Figure 16 : Flowchart de l'étude.

Les causes de non-inclusion des 69 patients étaient variées (Figure 17).

La cause principale de non inclusion étant l'âge. En effet 36% des patients non inclus avaient plus de 60 ans.

La forte prévalence de patients non inclus s'explique également (pour 30% d'entre eux) par notre souhait de réduire les biais éventuels qu'entraineraient d'autres co-morbidités sur la cognition, en particulier l'IMC supérieur à 30.

Par ailleurs, 19% des patients non inclus présentaient une rémission datant de moins d'un an, ou n'étaient pas en rémission de la maladie de Cushing.

Les rémissions datant le plus souvent de plusieurs années, l'éloignement géographique a également été un obstacle à l'inclusion (12% des patients non inclus).

L'antécédent de radiothérapie hypophysaire et de prise actuelle d'antidépresseurs ou de benzodiazépines représentaient chacun 7% des patients non inclus.

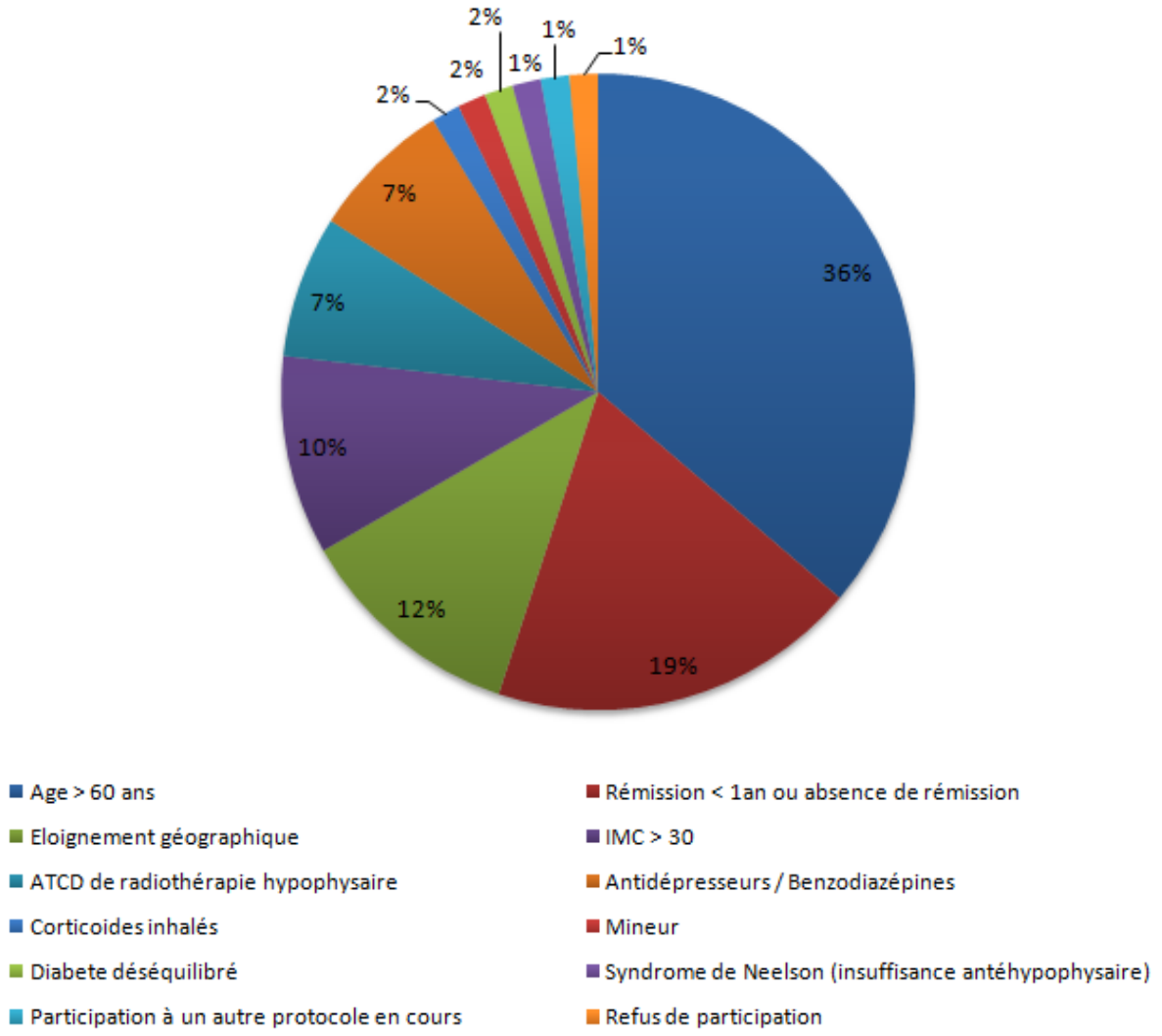


Figure 17 : Les différentes causes de non-inclusion des cas à l'étude.

II/ Caractéristiques des populations de l'étude :

Les cas et les témoins étaient appariés sur l'âge, le sexe, et le niveau d'éducation.

Les caractéristiques cliniques et biologiques des 2 populations (cas et témoins) ne diffèrent pas, celles-ci figurent dans le Tableau 5.

L'âge moyen des 30 participants de l'étude était de 45,9 ans +/- 9,3 ans.
La population était composée de 80% de femmes. Le niveau d'éducation était globalement élevé, seuls 4 des 30 sujets inclus avaient un niveau d'éducation de 4/5.

Cliniquement et biologiquement, les cas et les témoins ne différaient pas quant au poids (moyenne de 64,4 kg versus 62,2 kg), à l'IMC (moyenne de 23,9 kg/m2 versus 22,8 kg/m2), au tour de taille (moyenne de 84,9 cm versus 81,9 cm), à la tension artérielle (moyenne de 120/73 mmHg versus 114/70 mmHg), à la glycémie à jeun (moyenne de 0,87 g/L versus 0,91 g/L), à l'hémoglobine glyquée (moyenne de 5,3% versus 5,4%) et à la TSH (moyenne de 1,6 µUI/mL versus 1,9 µUI/mL).

Tableau 5 : Caractéristiques des populations de l'étude (cas et témoins).

Caractéristiques	CAS	Témoins	P
Age (années)	46,2 +/- 9,5 (29-59)	45,6 +/- 9,2 (29-58)	NS
Femmes (%)	80	80	NS
Niveau d'éducation (/5)	4,8 (4-5)	4,8 (4-5)	NS
Poids (kg)	64,4 +/- 10,8 (51-82)	62,2 +/- 11,5 (46-81)	NS
IMC (kg/m2)	23,9 +/- 3 (18-28)	22,8 +/- 3,1 (17-27)	NS
Tour de taille (cm)	84,9 +/- 10,5 (66-104) *	81,9 +/- 9,9 (69-96) **	NS
Tension artérielle (mmHg)	120/73	114/70	NS
Glycémie à jeun (g/L)	0,87 +/- 0,08 (0,76-1,03)	0,91 +/- 0,08 (0,81-1,05)	NS
Hba1c (%)	5,3 +/- 0,1 (5-5,6)	5,4 +/- 0,2 (4,8-5,7)	NS
TSH (µUI/mL)	1,6 +/- 1	1,9 +/- 1,3	NS

moyenne +/- écart type (bornes inférieure et supérieure) ou pourcentage
**: n=14*
*** : n=13*

III/ Données complémentaires concernant les cas :

L'analyse des dossiers médicaux des patients en rémission d'une maladie de Cushing a permis d'évaluer l'intensité initiale des symptômes cliniques et biologiques, pour pouvoir les comparer aux données actuelles (Tableau 6).
Nous observons que la perte pondérale suite à la rémission est le plus souvent conséquente, puisque celle-ci est en moyenne de 10,1 +/- 6,6 kg perdus, correspondant à une baisse de l'IMC de 4,1 /-2,5 kg/m2 (p= 0,004).
Au diagnostic de la maladie de Cushing, 5 des 15 patients inclus présentaient une obésité (IMC> 30), dont un patient présentant une obésité de grade 2 (IMC>35).
Lors de l'étude, 8 des 15 cas inclus sont en surpoids (IMC>25).

Biologiquement, l'intensité de la maladie de Cushing à la phase active a été évaluée sur la moyenne des 3 premiers cortisols libres urinaires (CLU) à partir du diagnostic. La moyenne des CLU de la population d'étude était de 5,06 +/- 3,16 ULN, avec une variabilité d'intensité allant de 1,3 à 12,4 ULN au sein des cas.

Le délai entre le diagnostic (date du premier CLU positif) et la rémission (premier bilan post thérapeutique prouvant l'état de rémission) est de 24 mois +/- 22 mois, avec une dispersion de délais de 2 à 108 mois.

De plus, le délai estimé entre les premiers signes observés par le patient ou son médecin et la rémission est de 6 ans +/- 2,9 années (extrêmes : 2 à 11 années) avec un délai moyen de 4 ans +/- 2,7 années entre les premiers signes cliniques et le diagnostic.

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques, passées et actuelles, des cas.

Caractéristiques cliniques au moment du diagnostic	Cas
Poids au diagnostic (kg)	74,5 +/- 13,4 (55-107)
IMC au diagnostic (kg/m2)	28,1 +/- 4,1 (21,1-35,1)
Moyenne des 3 premiers CLU à la phase active (ULN) (*n = 12)*	5,06 +/- 3,16 (1,3-12,4)
Délai entre diagnostic et rémission (mois)	24 +/- 22 (2-108)
Délai estimé entre les premiers signes cliniques et le diagnostic (années)	4 +/- 2,7 (1-8,5)
Délai estimé entre les premiers signes cliniques et rémission (années)	6 +/- 2,9 (2-11)
Délai entre rémission et tests cognitifs (années)	6,2 +/- 5,3 (2-20)
Score clinique de la maladie de Cushing à la phase active (/18)	10,5 +/- 2,7 (5-14)

Caractéristiques cliniques actuelles	Cas
Poids actuel (kg)	64,4 +/- 10,8 (51-82)
Perte pondérale (kg)	10,1 +/- 6,6 (0-26)
IMC actuel (kg/m2)	23,9 +/- 3 (18-28)
Baisse de l'IMC (kg/m2)	4,1 +/- 2,5 (0-8,1)
Score clinique de la maladie de Cushing au moment des tests cognitifs (/ 18)	1,8 +/- 1,7 (0-6)
Ressenti de troubles actuels de la mémoire (% des patients)	40

Les tests cognitifs ont été réalisés à 6,2 ans +/- 5,3 ans de la date de rémission de la maladie de Cushing (entre 2 et 20 ans en rémission).

En phase aigue de la maladie de Cushing, la moyenne au score d'activité clinique était de 10,5 +/- 2,7 (extrêmes : 5 à 14).
Au moment de l'étude, le score d'activité clinique a diminué à 1,8 +/- 1,7 (p<0,0001).

Nous constatons par ailleurs que 40% des patients en rémission d'une maladie de Cushing déclarent présenter actuellement des troubles de la mémoire (principalement de type difficulté de rétention des informations avec oublis fréquents et ralentissement).

Devant cette variabilité des scores d'activité cliniques et des valeurs biologiques, nous avons voulu rechercher une corrélation positive entre ces deux paramètres au moment du diagnostic, représentée par la Figure 18 (coefficient de corrélation linéaire, r = 0,53 ; p=0,04).

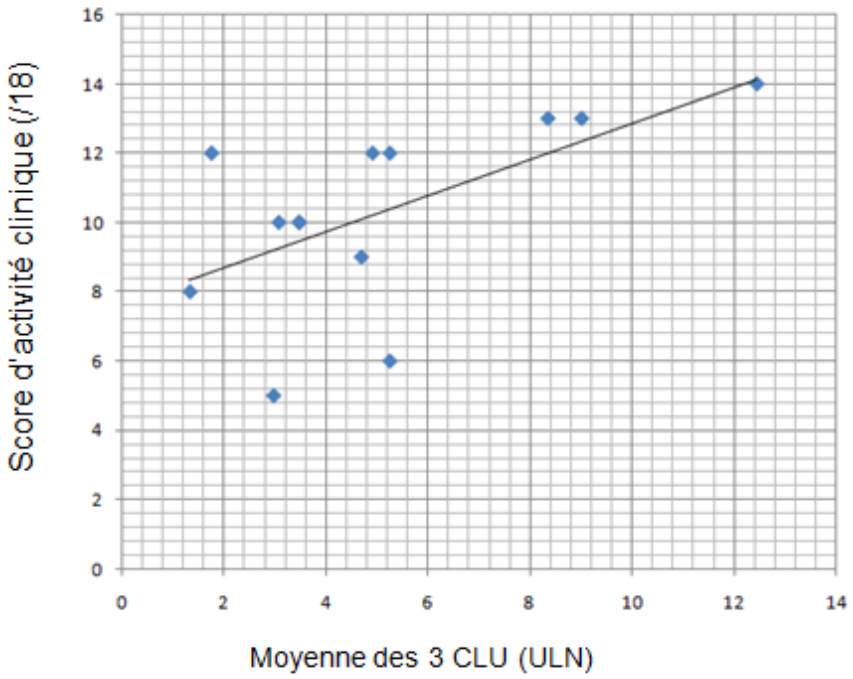


Figure 18 : Corrélation positive entre l'intensité des signes cliniques (score d'activité clinique coté sur 18) et biologiques (moyenne des 3 CLU en ULN)
à la phase active de la maladie de Cushing chez les patients de l'étude.
(N = 12 ; Données manquantes de CLU)

Les caractéristiques biologiques et thérapeutiques des cas de l'étude au moment des tests sont représentées dans le Tableau 7.

Le cortisol à 8h était en moyenne à 183 +/- 141 nmol/L. Cinq des 15 patients, soit 1/3, présentaient une insuffisance corticotrope ou surrénalienne et étaient traités par hydrocortisone à la dose de 20 mg/jour en moyenne (soit 0,3 mg/kg).

Pour les 10 patients considérés eucortisoliques, nous nous sommes assurés de l'absence de récidive de la maladie de Cushing, avec réalisation de contrôles biologiques dans les 3 mois précédant les tests cognitifs. La moyenne des CLU actuels était de 0,28 +/- 0,14 ULN (extrêmes : 0,1 à 0,5 ULN) et la moyenne des cortisols à 8h après freinage minute était de 17,3 +/- 14,8 nmol/L (extrêmes : 0 à 44 nmol/L).

Par ailleurs, nous nous sommes assurés de l'absence d'insuffisance, ou de la qualité de la substitution thyréotrope et somatotrope.
Quatre des cas étaient traités par Levothyrox®, 2 pour insuffisance centrale et 2 pour insuffisance périphérique. La dose moyenne quotidienne était adaptée au poids (dose moyenne de 81,25 µg/jour, soit 1,3 µg/kg) et permettait un contrôle satisfaisant (T4L dans le tiers supérieur de la norme du laboratoire pour les insuffisances centrales, TSH dans les normes du laboratoire pour les insuffisances périphériques).
Deux patients présentaient une insuffisance somatotrope substituée, à la dose de 0,2 mg en injection sous cutanée quotidienne, avec contrôle de l'IgF1 dans les normes pour l'âge.

Tableau 7 : Caractéristiques biologiques et thérapeutiques des cas au moment de l'étude.

Caractéristiques biologiques et thérapeutiques au moment de l'étude	Cas
Cortisol à 8h (nmol/L)	183 +/- 141 (0-438)
Insuffisance corticotrope/surrénalienne (% des patients)	33
Dose moyenne d'Hydrocortisone quotidienne (mg)	20 *
Cortisol à 8h, après Freinage minute (nmol/L)	17,3 +/- 14,8 **
Cortisol Libre Urinaire des 24h (ULN)	0,28 +/- 0,14 **
Traitement substitutif d'une Hypothyroïdie centrale/périphérique (% des patients)	27
Dose moyenne de Levothyrox® quotidienne (µg)	81,25 ***
T3L (ULN)	0,82+/- 0,11
T4L (ULN)	0,61 +/- 0,09
Insuffisance somatotrope substituée (% des patients)	13
IGF1 (ULN)	0,72 +/- 0,09
Traitement antihypertenseur (% des patients)	6
Traitement antidiabétique (% des patients)	0
Traitement par statine (% des patients)	6

** : n = 5*
*** : n=10*
**** : n = 4*

IV / Résultats de l'évaluation cognitive :

A. Tests évaluant les troubles de la mémoire :

1) Labyrinthe radiaire virtuel en 3D :

a. Evaluation de la mémoire déclarative :

La première phase du test était la phase d'apprentissage de la localisation invariante de la pièce de monnaie au sein de chaque paire de chemin.

L'apprentissage est considéré comme réalisé lorsque le sujet obtient plus de 90% de réponses correctes.

La Figure 19 représente le nombre moyen d'essais nécessaires pour l'apprentissage du stade 1. La différence entre les cas et les témoins n'est pas significative (p = 0,41), traduisant un apprentissage à la même vitesse de la première phase du test.

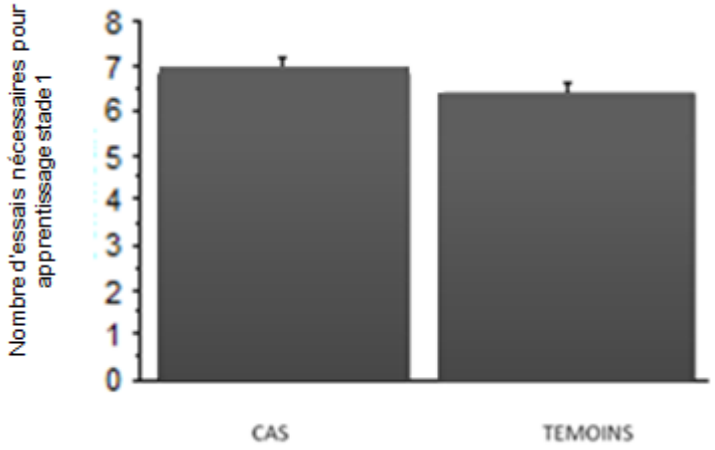


Figure 19 : Moyennes du nombre d'essais nécessaires pour l'apprentissage du stade 1 du Labyrinthe radiaire virtuel en 3D, cas versus témoins.

La deuxième phase du test étudie la flexibilité de la mémoire.
Les paires initiales sont recombinées pour former de nouvelles paires mais la position des pièces de monnaie ne change pas.
Il est alors réalisé 2 séries de tests de flexibilité.

La Figure 20 représente les moyennes du pourcentage de bonnes réponses (= chemin retrouvé contenant la pièce) obtenues par les cas et les témoins aux deux séries de tests.

La différence n'était pas significative quant à la moyenne du pourcentage de bonnes réponses entre les cas et les témoins (p = 0,41), traduisant les mêmes capacités de flexibilité de la mémoire après un apprentissage.

On note par ailleurs une amélioration significative des résultats de flexibilité à la 2ème série par rapport à la 1ère, chez les cas et les témoins (p = 0,0001).

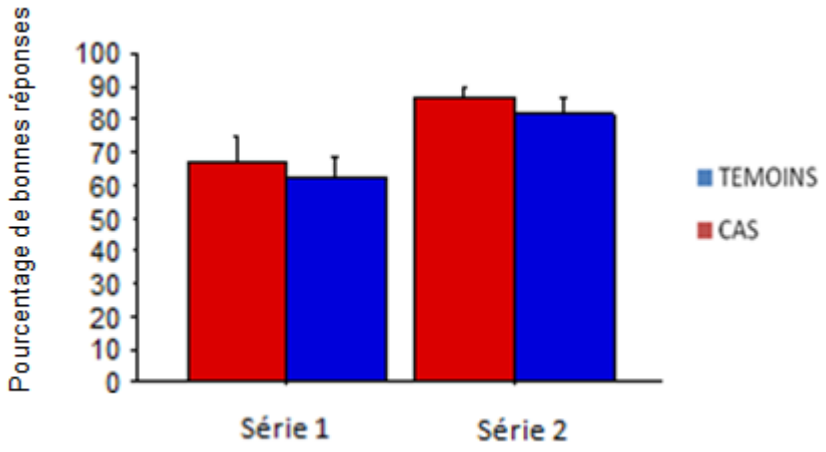


Figure 20 : Moyennes du pourcentage de bonnes réponses aux deux séries de tests de flexibilité, cas versus témoins.

b. Evaluation de la mémoire de travail :

La troisième phase du test consiste à évaluer la mémoire de travail.
La position de l'objet au sein de chaque paire n'est jamais la même d'un essai à l'autre en suivant la règle d'alternance : à chaque nouvelle présentation d'une paire donnée, le chemin contenant l'objet est celui que le sujet n'avait pas visité à l'essai précédent.

La Figure 21 représente les moyennes du pourcentage de bonnes réponses (= chemin retrouvé contenant la pièce) obtenues par les cas et les témoins aux deux séries de tests.

La différence n'était pas significative quant à la moyenne du pourcentage de bonnes réponses entre les cas et les témoins (p = 0,27), traduisant les mêmes capacités de mémoire de travail.

On note cette fois-ci l'absence d'amélioration des résultats entre les deux séries pour les cas et les témoins.

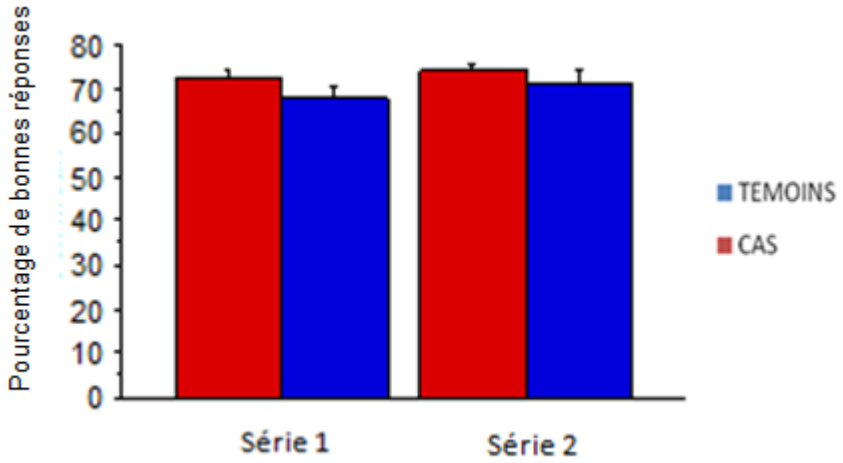


Figure 21 : Moyennes du pourcentage de bonnes réponses aux deux séries de tests de mémoire de travail, cas versus témoins.

2) Autres tests :

a. Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) :

Ce test consiste à l'apprentissage d'une liste A de 15 mots avec répétition celle-ci à 5 reprises. Puis intrusion d'une nouvelle liste B, tâche interférente, suivie d'un rappel immédiat de la liste A, puis différé à 30 minutes.

Comme il est représenté sur les Figures 22 et 23, on observe une tendance à une meilleure performance de la mémoire verbale chez les témoins par rapport aux cas, puisque la moyenne des nombres de mots correctectement rappelés est toujours supérieure chez les témoins.

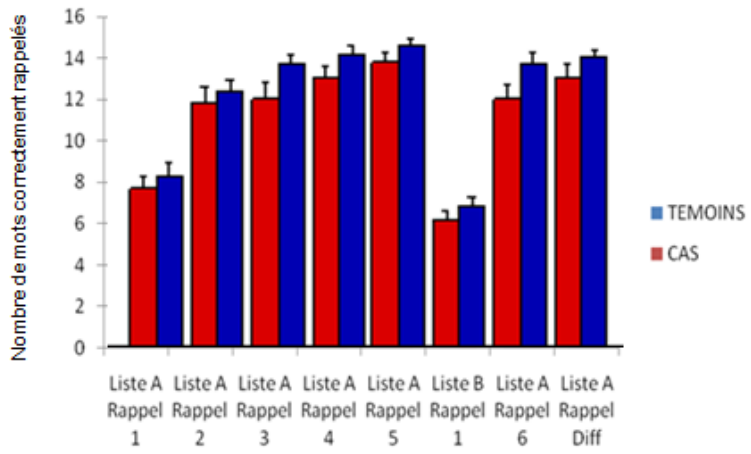


Figure 22 : Moyennes de nombre de mots correctement rappelés, cas versus témoins.

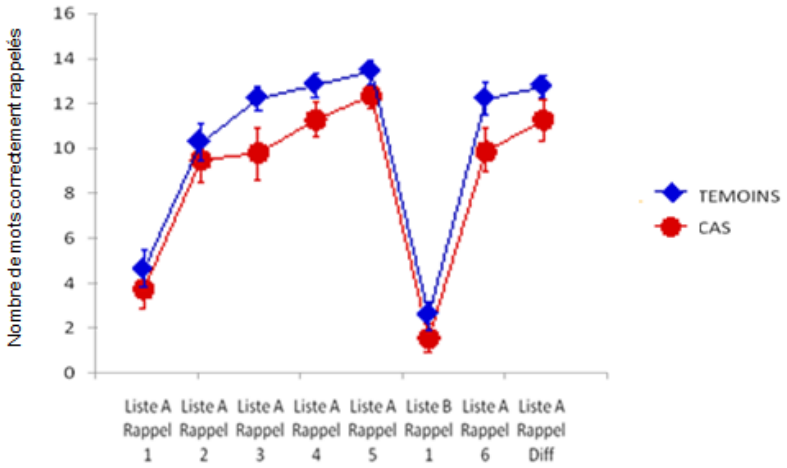


Figure 23 : Autre représentation des résultats du RAVLT, cas versus témoins.

Il est interessant de noter qu'avant l'intrusion de la liste interférente B, on observe une progression dans le rappel de la liste A identique chez les témoins et les cas.

En effet, avant intrusion de la liste B, sur le 5ème rappel de la liste A, la moyenne de mots correctement rappelés était de 13,2 +/- 1,5 mots chez les cas et de 13,7 +/- 1,2 mots chez les témoins, soit l'absence de différence (p=0,15).

Cependant, après intrusion de la liste B, sur le rappel 6 de la liste A, la moyenne de mots correctectement rappelés était de 11,3 +/- 2,5 mots chez les cas, alors qu'elle était de 13,2 +/- 1,2 mots chez les témoins (soit une différence moyenne de 1,9 mots, p=0,06) (Figure 24). Suggérant une diminution des performances mémorielles des cas après intrusion de la liste B, nommée interférence rétro-active.

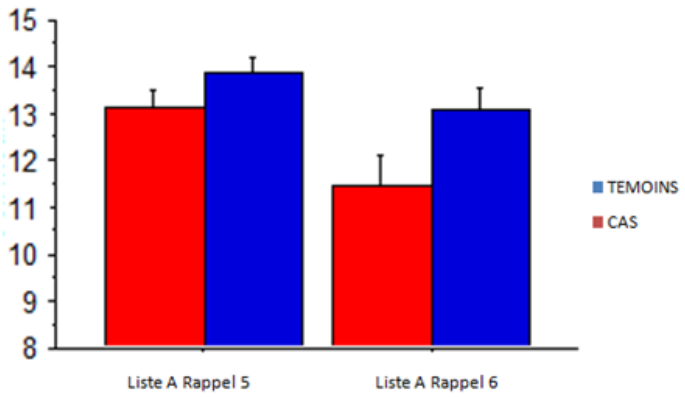


Figure 24 : Moyennes de nombre de mots correctement rappelés avant et après intrusion de la liste B, cas versus témoins.

Par ailleurs, il nous semble observer une meilleure capacité des témoins à l'apprentissage d'une nouvelle liste, la liste B, par rapport aux cas, puisque la moyenne de mots correctement rappelés était seulement de 5,8 mots chez les cas, alors qu'elle était de 6,7 mots chez les témoins, cependant cette différence n'est pas significative (p=0,25)(Figure 25). Une diminution des performances d'apprentissage d'une nouvelle liste est nommée l'interférence proactive.

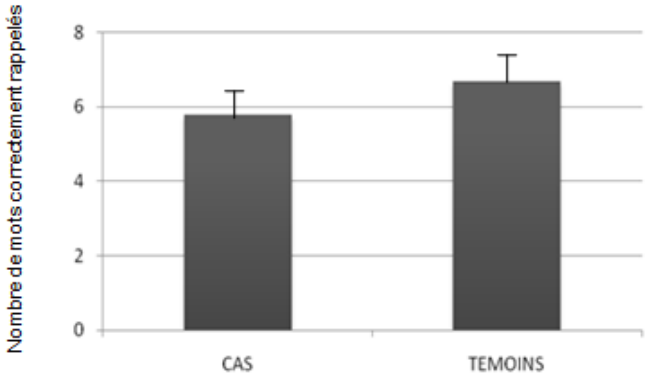


Figure 25 : Moyennes de nombre de mots correctement rappelés de la liste B, cas versus témoins.

Par ailleurs, l'étude de l'épreuve de reconnaissance de la liste A observait des résultats identiques chez les cas et les témoins, avec une moyenne de 14,2 mots reconnus chez les cas, et de 14,4 mots reconnus chez les témoins.

b. Test de fluence verbale catégorielle et lexicale (Test de Cardebat) :

Au cours de ces tâches de fluence verbale catégorielle et lexicale, le sujet doit en 2 minutes produire le plus de mots appartenant à une catégorie sémantique donnée (animaux, meubles, fruits) ou lexicale (mots commençant par la lettre P, R, V).
Les résultats de ces tests sont représentés sur la Figure 26.

On remarque sur ces histogrammes que l'évaluation de la fluence verbale lexicale est meilleure chez les cas que les témoins (pour les 3 lettres P, R et V), alors que l'évaluation de la fluence verbale catégorielle est meilleure chez les témoins que les cas (pour les 3 catégories animaux, meubles, fruits).

Il est classiquement retenu que la fluence catégorielle nécessite plus spécifiquement des processus sous-tendus par les lobes temporaux et frontaux, alors que la fluence lexicale nécessite des processus typiquement sous-tendus par le lobe frontal.

Ces données pourraient donc être interprétées comme des signes d'atteinte des lobes temporaux chez les patients ayant présenté une maladie de Cushing. Cependant, même si en valeur absolue une tendance semble se dessiner, les différences entre les 2 groupes ne sont pas significatives (p=0,51 en sémantique, p=0,44 en lexical).

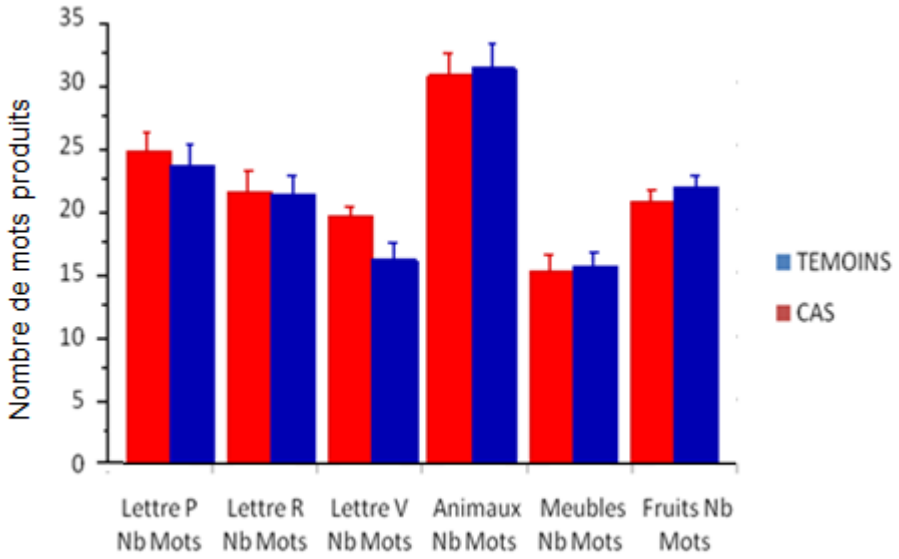


Figure 26 : Moyennes de nombre de mots produits selon les catégories, cas versus témoins

c. L'Echelle clinique de Mémoire de Wechsler (MEM-IV-2012)

- Addition spatiale :

Il a été comptabilisé le nombre de fois où les points bleus et les points blancs étaient correctement placés sur la grille. On note des résultats similaires dans le nombre de bonnes réponses : moyenne de bonnes réponses à 13,9 chez les cas, versus 13,6 chez les témoins (p=0,52) (Figure 27).

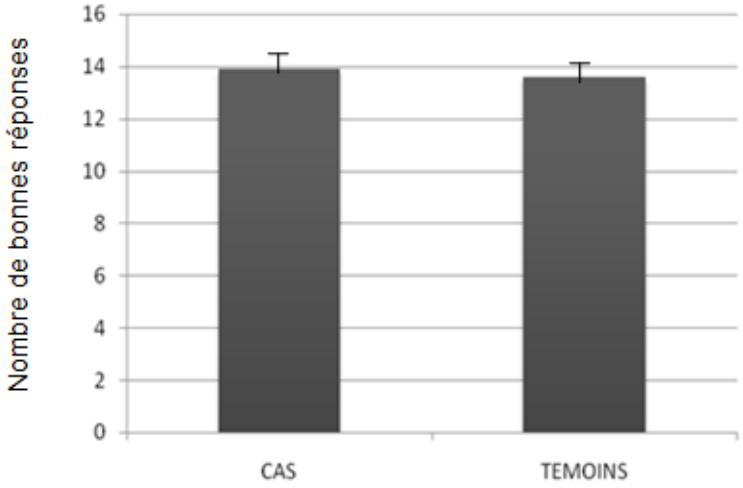


Figure 27 : Moyenne de bonnes réponses au test d'addition spatiale, cas versus témoins.

- Mémoire des symboles :

Il a été comptabilisé le nombre de fois où les symboles ont été tous retrouvés dans le bon ordre. Les témoins ont obtenu en moyenne 24,5 fois la bonne réponse, versus 22,2 fois chez les cas. La différence entre les deux groupes n'est pas significative (p=0,29) (Figure 28).

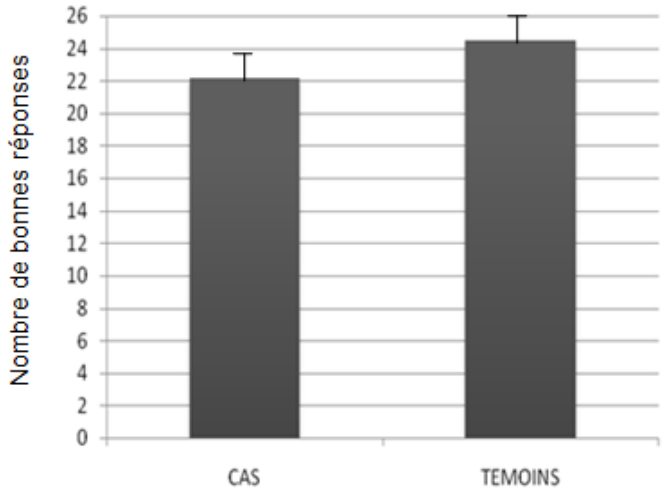


Figure 28 : Moyenne de bonnes réponses au test de mémoire des symboles, cas versus témoins.

d. Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) :

Le score est défini selon le nombre de parties du dessin correctement retranscrites.

Nous avons étudié chez les cas et les témoins les résultats du score de copie avec modèle, ainsi que du score de reproduction sans modèle avec un intervalle de 20 minutes.

On observe alors une moyenne de score de copie similaire entre les cas et les témoins (respectivement 69 versus 70). Au score de reproduction, la moyenne des résultats des témoins semblait légèrement meilleure que celle des cas (respectivement 41 versus 38), cependant ce résultat fut non significatif (p=0,56) (Figure 29).

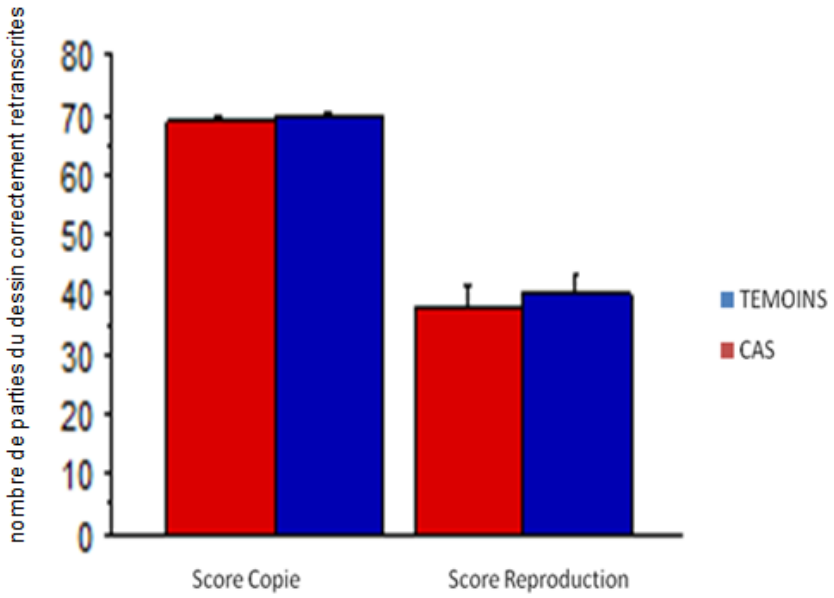


Figure 29 : Moyenne des scores de copie et de reproduction du ROCF, cas versus témoins.

B. Tests des troubles psychopathologiques :

Il est tout d'abord important de rappeler qu'aucun des sujets inclus, cas et témoins, n'étaient traités par antidépresseurs ou psychotropes.

1) L'Echelle de Montgomery et Asberg (MADRS)

Ce questionnaire permet l'évaluation de la dépression.
Plus le score est élevé, plus la dépression est sévère.

La moyenne des scores obtenus chez les cas était de 10,8 alors qu'elle était de 5,3 pour les témoins (Figure 30). La différence entre les scores obtenus chez les cas et les témoins fut significative (p=0,043).

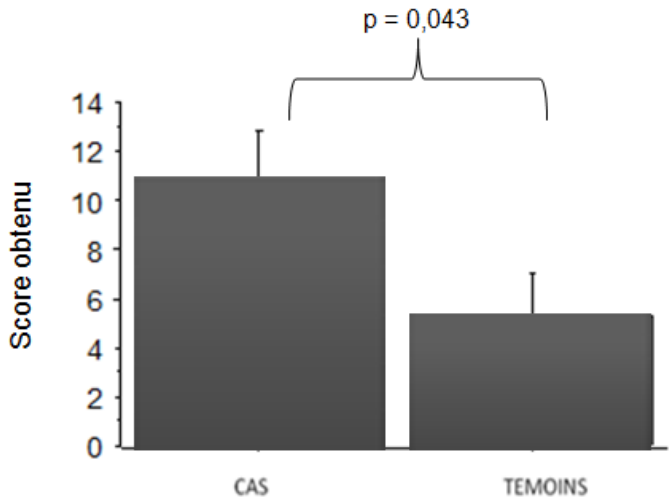


Figure 30 : Moyennes des scores obtenus au questionnaire MADRS, cas versus témoins.

Les sous-groupes les plus couramment utilisés sont : patient sain (0-6), dépression légère (7-19), dépression moyenne (20-34), dépression sévère (>34).

Nous retrouvons une plus forte présence des cas dans les groupes dépression légère à moyenne (respectivement 6 cas versus 2 témoins, et 2 cas versus 1 témoin). Alors qu'une plus forte présence des témoins est observée dans le groupe absence de dépression (12 témoins versus 7 cas) (Figure 31).
Les analyses statistiques en sous-groupes n'ont pas pu être réalisées au vu des effectifs.

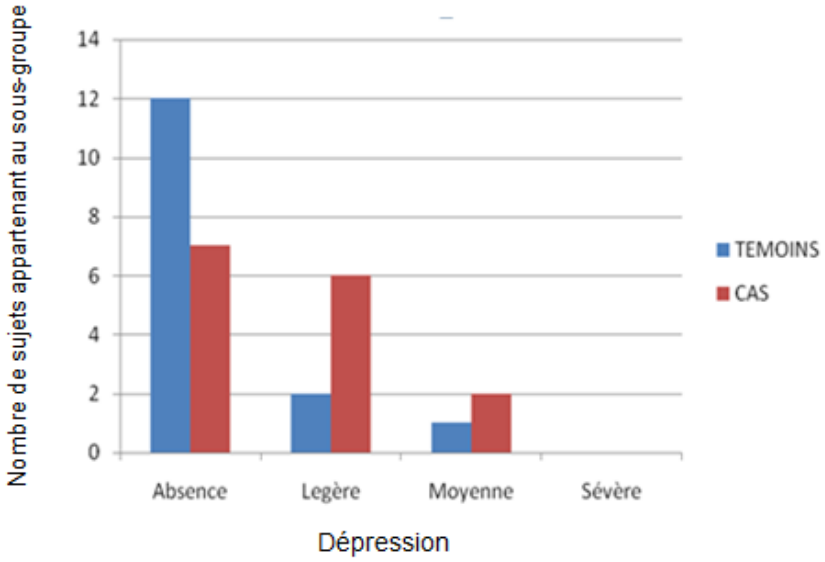


Figure 31 : Evaluation de la dépression en sous-groupes selon l'échelle MADRS, cas versus témoins.

Dans certaines études, le seuil fixé pour parler de dépression est celui de 15.
Nous avons donc réparti les cas et les témoins en deux groupes : score inférieur et score supérieur à 15.

Dans le groupe score supérieur à 15, on observe également une prédominance de cas, 6 cas contre seulement 2 témoins (Figure 32).

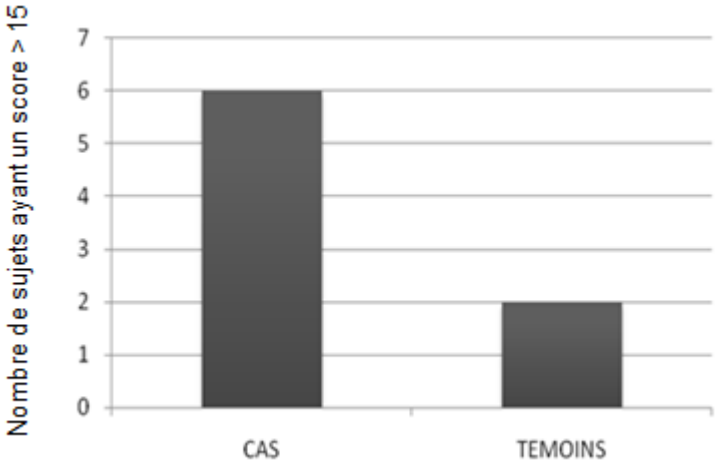


Figure 32 : Evaluation de la dépression en fonction du score > 15, selon l'échelle MADRS, cas versus témoins.

2) Le Test HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)

Ce questionnaire permet l'évaluation de l'anxiété et de la dépression.
Ces deux paramètres sont évalués chacun par 7 questions, avec un score maximum de 21.
Le diagnostic certain (anxiété ou dépression) étant posé en cas de score supérieur ou égal à 11. Un score inférieur à 7 élimine le diagnostic. Entre 8 et 10, la symptomatologie est douteuse.

- Anxiété :

Lorsque nous analysons la partie des résultats au test de HADS évaluant l'anxiété, nous constatons que les cas souffrent plus souvent d'anxiété par rapport aux témoins (4 cas versus seulement 1 témoin) (Figure 33).
De plus, le diagnostic d'anxiété est douteux pour 2 cas supplémentaires et seulement 1 témoin.

Seuls 9 des 15 cas inclus ne souffraient pas d'anxiété, soit 60% des patients en rémission d'une maladie de Cushing, alors que 87% des témoins ne souffraient pas d'anxiété.

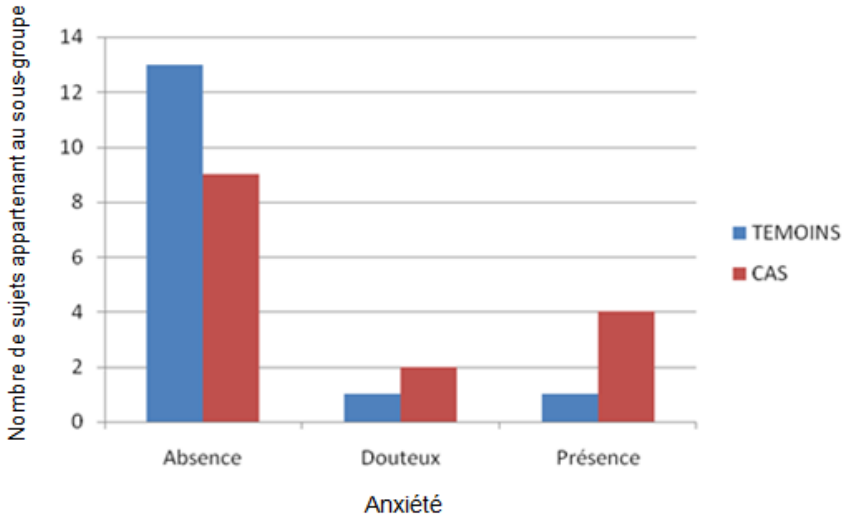


Figure 33 : Evaluation de l'anxiété en sous-groupes selon le test HADS, cas versus témoins.

La différence des moyennes des scores obtenus chez les cas et les témoins n'est pas significative (p=0,35).

- Dépression :

Lorsque nous analysons la partie des résultats au test de HADS évaluant la dépression, nous observons que seul 1 témoin présente un score en faveur de la présence d'une dépression.

Seul 2 cas se situaient dans le sous-groupe diagnostic douteux de dépression (Figure 34).

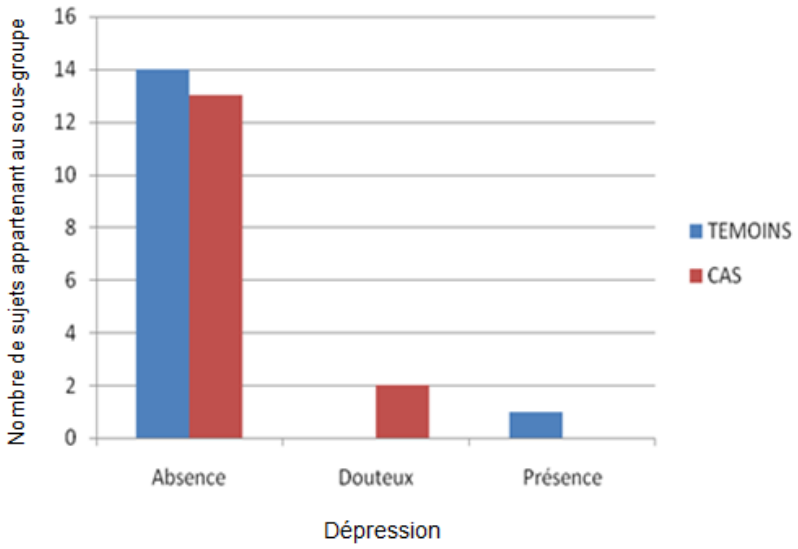


Figure 34 : Evaluation de la dépression en sous-groupes selon le test HADS, cas versus témoins.

La différence des moyennes des scores obtenus chez les cas et les témoins n'est pas significative (p=0,39).

C. Tests de la qualité de vie :

1) Questionnaire général : le questionnaire SF-36 :

Ce questionnaire est composé de 8 domaines comprenant : l'activité physique, les limitations dues à la santé physique, les douleurs physiques, la santé générale, la vitalité (énergie/fatigue), le fonctionnement ou bien-être social, les limitations dues à l'état psychique, la santé psychique.

Pour chaque domaine, le score est calculé en faisant la somme des points obtenus.
Plus le score est haut, meilleure est la qualité de vie.

Les moyennes des résultats observés sont représentées par la Figure 35.

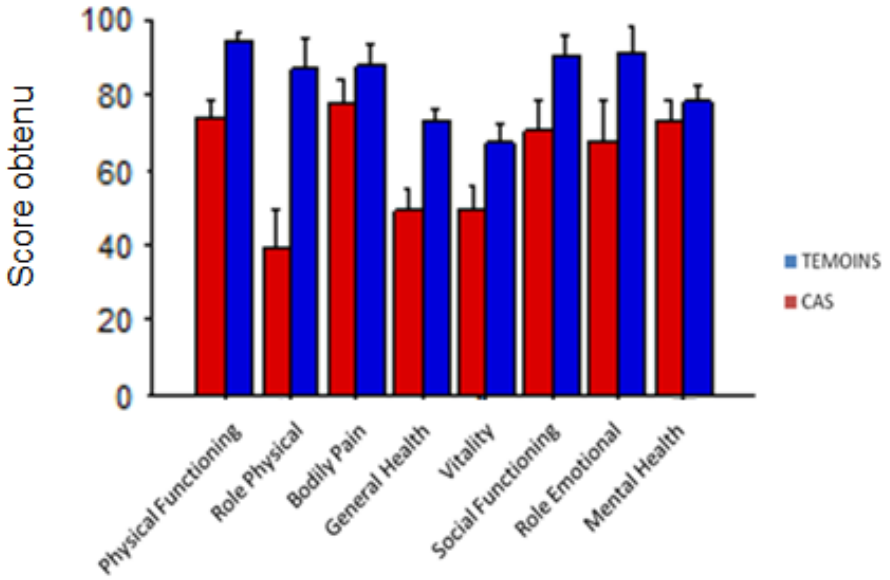


Figure 35 : Scores obtenus par les cas et les témoins de l'étude au questionnaire SF-36.

Nous observons pour les cas de moins bons scores dans tous les domaines du questionnaire SF-36 par rapport aux témoins, comme le montre le score global qui est significativement plus bas pour les cas par rapport aux témoins (respectivement 62,4 versus 83,6 ; p= 0,006).

Le domaine où la différence est la plus marquée est celui des limitations dues à la santé physique. En effet, une moyenne du score obtenu était de 39,1 pour les cas, versus 86,7 pour les témoins (p= 0,0009).

De plus, la différence observée entre les scores deux groupes est significative pour l'activité physique (73,8 versus 94,4 ; p= 0,0016), la santé générale (49,1 versus 73 ; p= 0,0015), et la vitalité (49,4 versus 67,1 p= 0,05).

La différence est également présente, mais à la limite de la significativité statistique, pour le fonctionnement ou bien-être social (70,1 versus 89,9 ; p= 0,06)) et les limitations dues à l'état psychique (67,7 versus 91,1 ; p= 0,08).

Les scores obtenus par les cas dans les domaines de douleurs physiques et de santé psychique sont proches de ceux obtenus par les témoins (respectivement 77,6 versus 88 (p= 0,23) et 72,9 versus 78,3 (p= 0,43)).

Nous avons comparé le score global et les sous-scores obtenus dans notre étude avec ceux de la population générale française (Tableau 8 ; Figure 36).

Tableau 8 : Comparaison du score global et des sous-scores obtenus par les cas et les témoins au questionnaire SF-36 à ceux obtenus par la population générale française.

Populations	TEMOINS	CAS	Normes de la population générale
Global Score	83,6	62,4	75,1
Physical Functioning	94,4	73,8	84,5
Role Physical	86,7	39,1	81,2
Bodily Pain	88	77,6	73,4
General Health	73	49,1	69,1
Vitality	67,1	49,4	59,9
Social Functioning	89,9	70,1	81,5
Role Emotional	91,1	67,7	82,1
Mental Health	78,3	72,9	68,5

Dix des quinze cas inclus (soit 67%) présentent un score global inférieur à la norme de la population générale française.

Dans chacun des 8 domaines nous observons un pourcentage de cas en dessous de la norme de la population générale française : 60% pour l'activité physique, 80% pour les limitations dues à la santé physique, 27% pour les douleurs physiques, 80% pour la santé générale, 60% pour la vitalité (énergie/fatigue), 40% pour le fonctionnement ou bien-être social, 40% pour les limitations dues à l'état psychique, et 40% pour la santé psychique.

La Figure 36 montre la représentation de ces résultats sous forme d'histogrammes mettant en évidence les moins bons résultats au questionnaire SF-36 des cas par rapport aux témoins, mais également une nette altération de la qualité de vie des cas par rapport à la population générale française dans la plupart des domaines.

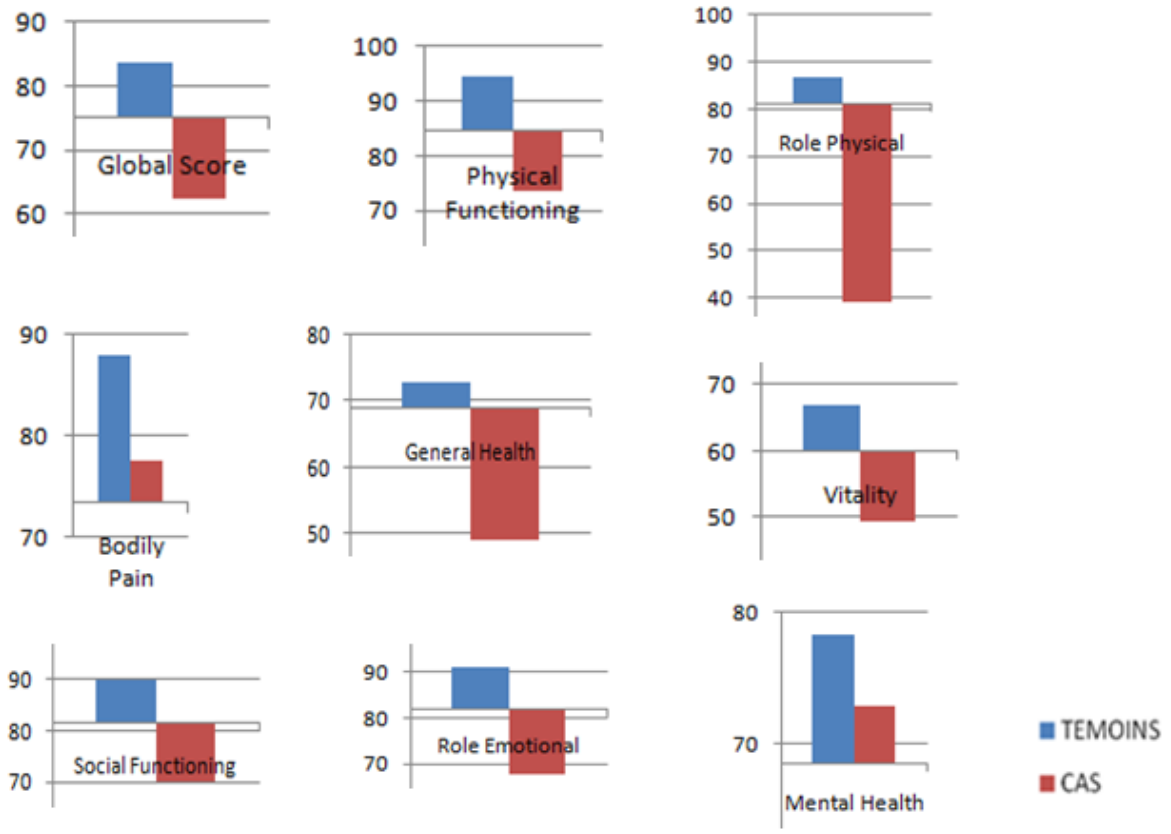


Figure 36 : Représentation du score global et des sous-scores obtenus par les cas et les témoins au questionnaire SF-36, comparés aux résultats de la population générale française.

2) Questionnaire spécifique de la maladie de Cushing : le Cushing-Qol :

Le Cushing-QoL est capable d'identifier un retentissement sur la qualité de vie directement liée aux conséquences de l'excès de cortisol, ce qu'ignorent des questionnaires généraux.

Sont additionnés les points obtenus à chaque question, plus le score est bas plus la qualité de vie est dégradée.

Nous constatons une moyenne du score significativement plus basse pour les cas par rapport aux témoins (59 versus 83 ; p = 0,0003) (Figure 37). Cela montre un retentissement sur la qualité de vie secondaire spécifiquement à la maladie de Cushing chez les cas.

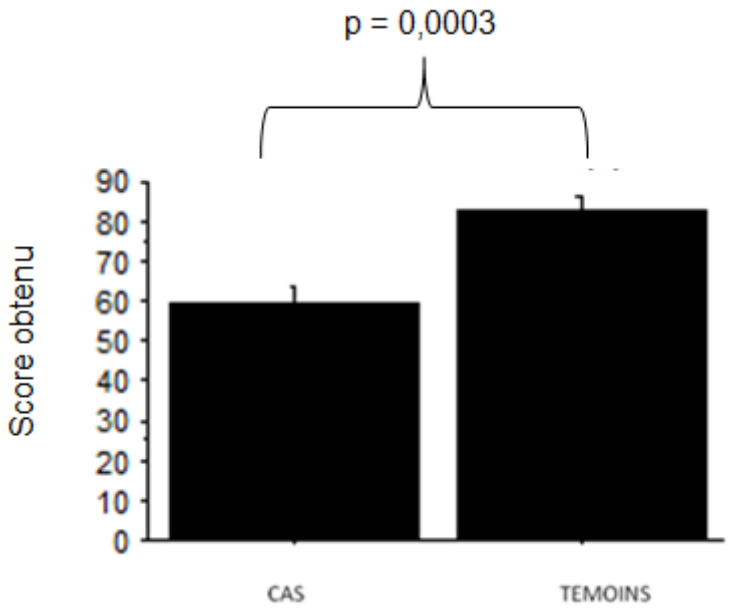


Figure 37 : Scores obtenus par les cas et les témoins de l'étude au questionnaire CushingQol.

V / Relations entre l'évaluation des tests cognitifs et les caractéristiques des patients atteints d'une maladie de Cushing :

1) L'intensité de l'hypercortisolisme au diagnostic

L'intensité de l'hypercortisolisme au diagnostic a été évaluée à l'aide de deux paramètres. Le premier étant clinique (le score d'activité clinique au diagnostic) et le second biologique (la moyenne des 3 premiers CLU).

Nous n'avons pas observé de corrélation significative entre les résultats obtenus à tous les tests cognitifs réalisés et l'intensité de l'hypercortisolisme biologique (p-value entre 0,14 et 0,97) et clinique au diagnostic (p-value entre 0,22 et 0,92).

2) L'âge au diagnostic

L'âge au diagnostic de la maladie de Cushing chez les cas allait de 20 ans à 56 ans.

Nous n'avons pas observé de corrélation significative entre les résultats obtenus à tous les tests cognitifs réalisés et l'âge au diagnostic (p-value entre 0,51 et 0,98).

3) La durée estimée en hypercortisolisme avant le diagnostic :

La durée estimée en hypercortisolisme avant le diagnostic était définie par le délai entre la date rapportée des premiers signes cliniques constatés par le patient ou son médecin et la date du diagnostic biologique.

Nous observons une corrélation significative entre la durée estimée en hypercortisolisme avant le diagnostic de la maladie de Cushing et les résultats aux questionnaires Cushing-Qol, HADS et MADRS. Le résultat est à la limite de la significativité pour les données du SF-36 (Tableau 9).

Tableau 9 : Corrélation entre le délai avant le diagnostic et les résultats aux questionnaires évaluant les troubles psychopathologiques et la qualité de vie.

	Correlation	P-Value	95% Lower	95% Upper
DELAI AVT DIAG, SF36	-,480	,0703	-,796	,043
DELAI AVT DIAG, CUSHING ql	-,616	,0128	-,858	-,152
DELAI AVT DIAG, HDAS anxiété	,683	,0038	,263	,885
DELAI AVT DIAG, HDAS dépression	,526	,0427	,019	,818
DELAI AVT DIAG, MADRS	,538	,0371	,036	,824

Ces résultats montrent une corrélation entre un long délai avant le diagnostic d'une maladie de Cushing et la profondeur des séquelles laissées par l'hypersortisolisme chronique sur les troubles psychopathologiques (anxiété et dépression) ainsi que sur la qualité de vie.

Plus la période en hypercortisolisme est longue, plus les scores évaluant les troubles psychopathologiques ainsi que la qualité de vie sont pathologiques.

Par ailleurs, nous n'avons pas constaté de corrélation entre la durée estimée en hypercortisolisme avant le diagnostic de la maladie de Cushing et les résultats à tous les tests de mémoire (p-value entre 0,28 et 0,86).

4) Le délai depuis la rémission :

Le délai depuis la rémission était défini par le délai entre la date des contrôles biologiques prouvant la rémission et la date des tests cognitifs réalisés pour l'étude.

Nous n'avons pas observé de corrélation significative entre les résultats obtenus aux tests réalisés et le délai depuis la rémission (p-value entre 0,12 et 0,76) excepté dans le domaine « santé générale » du questionnaire SF-36 où une corrélation significative est constatée (p= 0,035).
Ce résultat met en évidence une amélioration de la santé générale à distance de la rémission. Plus la rémission est longue, plus le score évaluant la santé générale est bon.

DISCUSSION

Ce travail s'inscrit dans un nouveau champ d'intérêt qui est celui d'évaluer les séquelles de la maladie de Cushing malgré une guérison biochimique, situation pour laquelle la notion de restitution *ad integrum* ne s'applique pas.

I/ Méthodes utilisées, forces et faiblesses :

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'état cognitif de patients en rémission prolongée d'une maladie de Cushing avec un outil original développé par notre groupe, le labyrinthe radiaire virtuel en 3D, pour lequel nous émettons l'hypothèse de performances diagnostiques supérieures à celles des autres tests cognitifs précédemment utilisés dans ce contexte.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la qualité de vie ainsi que les facteurs psychopathologiques influençant l'état cognitif et émotionnel des patients aux antécédents de maladie de Cushing en rémission depuis plus d'un an (syndrome dépressif, anxiété et phobie sociale).

1) Etude transversale :

Il s'agissait d'une étude transversale cas-témoins et non d'une étude longitudinale cas-cas pour plusieurs raisons.

En premier lieu, le facteur temps dégrade les performances mémorielles. En comparant les résultats aux tests des cas en phase active par rapport à ceux obtenus des mêmes personnes après rémission de plusieurs années, nous ne pouvons pas faire abstraction de la variable temps qui joue en notre défaveur.

Par ailleurs, le fait de refaire passer deux fois les mêmes tests mémoriels à une personne est un biais puisque l'on voit apparaître alors les effets liés à l'apprentissage des procédures. En effet, les patients gardent une mémoire du test, les résultats sont moins bons lorsque l'on découvre pour la première fois un test mémoriel. L'effet d'apprentissage donne des scores meilleurs aux tests réalisés par rapport à des sujets natifs.
Cela ne s'applique pas aux questionnaires de qualité de vie ni aux questionnaires évaluant l'anxiété et la dépression car ils étudient à un instant T l'état dans lequel se trouve le sujet. Le fait de connaître les questions n'influencera pas les réponses.

De plus, l'objectif de l'étude étant de rechercher les séquelles des patients suite à leur maladie de Cushing, il nous paraissait plus logique de comparer leurs résultats à ceux d'une population saine, appariée sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation. L'objectif étant de comparer leurs résultats à ceux qu'ils auraient eus s'ils n'avaient pas présenté cette maladie.

S'agissant d'une étude transversale, le recueil des données concernant les caractéristiques des cas au diagnostic se faisait de manière rétrospective en procédant à l'analyse des dossiers médicaux. Cela induit par conséquent un risque de données manquantes.

2) Etude monocentrique :

Il s'agissait d'une étude monocentrique, réalisée au CHU de Bordeaux dans le service d'Endocrinologie. La maladie de Cushing est une maladie rare, le fait de réaliser cette étude sur un centre unique limite les capacités d'inclusion à l'étude.

Nous avions réalisé en amont de la réalisation de l'étude le calcul du nombre de sujets nécessaire, la comparaison des groupes portant sur le pourcentage de réponses correctes au test du labyrinthe radiaire virtuel en 3D. Nous avions émis l'hypothèse que le pourcentage de réponses correctes au test du labyrinthe serait de 80% chez les témoins, avec un écart-type de 13% et de 60% avec un écart-type de 23% au sein du groupe Cushing. La puissance statistique souhaitée était de 80% et le risque de première espèce de 5%. Dans cette situation, le calcul fondé sur la formule du test de student apparié avec le logiciel SAS indiquait qu'il fallait inclure au moins 27 participants par groupe.

Dans le cadre d'une collaboration avec l'Hôpital Sant Pau de Barcelone, il était convenu que les résultats de notre étude seraient cumulés avec ceux obtenus par nos confrères espagnols, conduisant l'étude selon un protocole identique et dans le même temps, afin de pouvoir analyser les résultats d'un total de 30 patients et 30 témoins. Cependant, ces résultats n'étaient pas disponibles au moment de la rédaction de la présente thèse. La puissance de notre étude est donc réduite et pourrait rendre compte au moins en partie de l'absence de significativité à certains tests. *A contrario,* la positivité de l'altération des paramètres de dépression et de qualité de vie sur un petit effectif témoigne de l'importance des séquelles dans la maladie de Cushing guérie.

Nous réaliserons donc dans un deuxième temps une étude complémentaire analysant les résultats des 60 sujets inclus en France et en Espagne, permettant un effectif plus large et donc une meilleure puissance de l'étude.

3) Critères de non inclusion :

Nous avons fait le choix de réaliser une liste exhaustive de facteurs de non inclusion afin d'observer les effets propres de l'excès en cortisol endogène chronique sur les séquelles cognitives après rémission en soustrayant des facteurs éventuellement confondants. Nous n'avons ainsi pas pu inclure 82% des patients que nous suivons pour une maladie de Cushing.
Cette précaution avait pour ambition, en cas de différence significative, de pouvoir imputer un lien de causabilité entre les antécédents d'hypercortisolisme et les troubles constatés.

En effet, dans la littérature, les auteurs mentionnent souvent dans leurs discussions le fait de n'avoir pas été assez rigoureux dans leurs critères d'inclusion entrainant des biais induits par des facteurs confondants connus qui auraient pu être anticipés (Tableau 10).

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des facteurs confondants présents dans les caractétistiques des patients inclus dans les travaux publiés.

Etude	Type d'étude	Facteurs confondants dans les caractéristiques des patients inclus
Mauri et al, 1993 (86)	Prospective	Délai depuis la rémission de seulement 6 mois en moyenne (n=8). Pas de vérification de l'absence d'insuffisance somatotrope par un test de stimulation (n=8).
Dorn et al, 1997 (101)	Prospective	Radiothérapie hypophysaire (n=4). Abus d'alcool ou de drogues (n=5). Traitement par antidépresseurs ou anxiolytiques (n=7). Absence de renseignement sur le niveau d'éducation des patients inclus (n=33)
Lindsay et al, 2006 (103)	Prospective	Radiothérapie hypophysaire (n=1). Pas de vérification de la rémission avant l'inclusion dans l'étude (n=23). Pas de vérification de l'absence d'insuffisance somatotrope par un test de stimulation (n=23).
Tiemensma et al, 2010 (17)	Transversale	Radiothérapie hypophysaire (n=24). Déficit en GH sans notion de substitution (n=20). Différence d'âge acceptée de maximum 10 ans entre le cas et son témoin apparié.
Tiemensma et al, 2010 (90)	Transversale	Radiothérapie hypophysaire (n=20). Déficit en GH sans notion de substitution (n=26).
Resmini et al, 2012 (76)	Transversale	Traitement par Metyrapone (n=4) ou par Ketoconazole (n=6) au moment des explorations cognitives. Pas de vérification de l'absence d'insuffisance somatotrope par un test de stimulation (n=33). Radiothérapie hypophysaire (n= 5).
Ragnarsson et al, 2012 (23)	Transversale	Radiothérapie hypophysaire (n=15). Pas de vérification de l'absence d'insuffisance somatotrope par un test de stimulation (n=55). Test de freinage à la Dexaméthasone 1mg pathologique (n=2). Traitement par antidépresseurs ou anxiolytiques (n=5).

Tous ces facteurs confondants représentent des biais dans l'analyse des résultats et gênent leurs interprétations.

II/ Principaux résultats de notre étude :

1) Caractéristiques de la population d'étude :

Les cas et les témoins étaient appariés sur l'âge, le sexe, et le niveau d'éducation.
L'âge moyen des 30 participants de l'étude était de 45,9 ans +/- 9,3 ans.
Les extrêmes d'âge des sujets inclus étaient larges, de 29 à 59 ans. Les cas étant appariés sur l'âge à leurs témoins, cela n'a pas créé d'interférence quant à l'interprétation des résultats.
La population était composée de 80% de femmes. Le niveau d'éducation était globalement élevé, seuls 4 des 30 sujets inclus avaient un niveau d'éducation de 4/5.
Les tests cognitifs ont été réalisés à 6,2 ans +/- 5,3 ans de la date de rémission de la maladie de Cushing (entre 2 et 20 ans en rémission).

Le Tableau 11 récapitule les caractéristiques des patients inclus dans les travaux publiés.

Prenons l'exemple de l'étude de Resmini, parue en 2012, dont les cas inclus présentaient des caractéristiques similaires aux nôtres. Sur les 33 cas inclus, l'âge moyen était de 44,8 +/- 11,8 ans, 83% de femmes, niveau d'éducation correspondant à celui de 5/5, délai depuis la rémission de 7,3 +/- 2,4 ans (76).

Tableau 11 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des patients inclus dans les travaux publiés.

Etude	Nombre de cas inclus	Age moyen (années)	Pourcentage de femmes	Niveau d'éducation	Délai depuis rémission (années)
Mauri et al, 1993 (86)	25	35,7 +/- 14,3	68%	4/5	0,5 *
Dorn et al, 1997 (101)	33	36,4 +/- 9,1	85%	DM	1
Lindsay et al, 2006 (103)	23	42,7 +/- 12	83%	5/5	3,2 +/- 1,5
Tiemensma et al, 2010 (17)	51	53 +/- 13	84%	4/5	11 +/- 9
Tiemensma et al, 2010 (90)	74	52 +/- 13	82%	4/5	13 +/- 13
Resmini et al, 2012 (76)	33	44,8 +/- 11,8	83%	5/5	7,3 +/- 2,4
Ragnarsson et al, 2012 (23)	55	52,9 +/- 14,1	88%	4/5	13 (5-19)

* : n = 8
DM = Donnée Manquante

De plus, dans notre étude, le délai estimé entre les premiers signes cliniques observés par le patient ou son médecin et la date de la rémission est de 6 ans +/- 2,9 années.
L'étude de Resmini a également prêté attention à ce délai et constate une durée de l'hypercortisolisme de 5,5 +/- 3,7 années, soit une durée similaire à la notre entre les premiers signes cliniques et la rémission.

Nous avions utilisé des critères de rémissions validés et stricts (Cortisol libre urinaire des 24 heures normal et test de freinage à la Dexaméthasone 1 mg normal, ou cortisol à 8h bas pour les patients en insuffisance corticotrope séquellaire).
Ces critères sont ceux classiquement utilisés dans la littérature.
Cependant, nous remarquons dans l'étude de Ragnarsson parue en 2012 que 2 cas inclus présentaient un freinage à la Dexaméthasone 1mg pathologique. Leur CLU étant dans les normes du laboratoire ils n'ont pas été exclus.
Pour éviter cela, nous avons vérifié, avant l'inclusion des cas, l'absence de résultats pathologiques aux analyses réalisées dans les 3 mois avant l'inclusion.

Dans notre étude, la moyenne des CLU de la population d'étude au moment du diagnostic était de 5,06 +/- 3,16 ULN, avec une variabilité d'intensité allant de 1,3 à 12,4 ULN au sein des cas.
Les études évaluant les séquelles cognitives de la maladie de Cushing ne font pas apparaitre ces données dans leurs résultats, ne nous permettant pas de comparer l'intensité biologique de la maladie de Cushing avec celle des cas inclus dans la littérature.

Par ailleurs, nous avons souhaité évaluer l'intensité clinique de la maladie de Cushing à son diagnostic en élaborant un score d'activité clinique.
Cela avait déjà été fait dans des études précédentes, comme celle d'Andela, parue en 2013, portant sur le volume de matière grise chez les patients en rémission à long terme d'une maladie de Cushing (24). Il avait alors été rapporté un score d'activité clinique qui avait été mesuré à la phase active et à la phase de rémission de la maladie de Cushing. Dans cette étude, comme dans la notre, le score était élevé au moment de la phase aigue (8,1 +/- 2 sur 16) et plus bas après rémission (2,5 +/- 1,5 sur 16). Dans son étude, Andela utilise l'indexe de sévérité du syndrome de Cushing qu'avait décrit Sonnino en 2000 (176). Pour ce qui nous concerne, nous avons élaboré notre propre score d'activité clinique.

Nous avons essayé de corréler l'intensité clinique à l'intensité biologique au diagnostic de la maladie de Cushing. Nous avons observé une corrélation positive, avec une intensité clinique se majorant avec l'intensité biologique.
Ce résultat est surprenant car dans la littérature il n'est le plus souvent pas observé de corrélation entre la clinique et les résultats biologiques au diagnostic, expliqué par les fluctuations et les multiples facteurs déterminant les effets tissulaires du cortisol (177,178).

2) Troubles de la mémoire :

L'échantillon des patients en rémission d'une maladie de Cushing qui ont été recrutés dans l'étude MEMOCUSH ne présentaient pas de troubles de la mémoire significativement plus importants que leurs témoins appariés à l'âge, au sexe et au niveau d'éducation.

Nous ne pouvons donc conclure à partir de cette population d'étude à la supériorité diagnostique ou non du labyrinthe radiaire virtuel en 3D sur les autres tests classiques d'évaluation de troubles de la mémoire. Nous n'observons pas d'apport du labyrinthe radiaire virtuel 3D par rapport aux autres tests de mémoire couramment utilisés.

En effet, dans notre étude nous avons voulu analyser les capacités du test labyrinthe radiaire virtuel en 3D à dépister des troubles de la mémoire déclarative et de la mémoire de travail chez nos patients aux antécédents de maladie de Cushing.
L'apprentissage se faisait à la même vitesse pour les cas et pour les témoins lors de la première phase du test, puis nous observions les mêmes capacités de flexibilité de la mémoire après l'apprentissage et enfin les mêmes capacités de mémoire de travail entre les cas et les témoins.

En analysant séparément les cas inclus, 5 cas présentent des déficits mémoriels au test du labyrinthe radiaire virtuel en 3D. Parmi ces 5 cas, 2 présentent des scores pathologiques aux autres tests mémoriels ainsi qu'à l'évaluation des troubles psychopathologiques et à la qualité de vie. Ces deux cas sont âgés de 29 et 46 ans, niveau d'éducation à 5/5, traités uniquement par exérèse de l'adénome hypophysaire, un seul des deux cas présentant une insuffisance corticotrope postopératoire substituée par Hydrocortisone, absence actuelle de diabète, d'hypertension artérielle et de dyslipidémie.

Nous ne retrouvons pas pour ces deux cas de corrélation entre les résultats pathologiques aux tests mémoriels et l'intensité de l'hypercortisolisme au diagnostic (CLU à 9 et 3 ULN, score d'activité clinique à 13 et 5/18), la durée en hypercortisolisme (4 et 5 ans) et le délai depuis la rémission (20 et 2 ans).

La plupart des tests mémoriels classiquement utilisés (comme le RAVLT, le test de fluence verbale, le MEM-IV-2012 et le ROCF) n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les cas et les témoins.

Seul le RAVLT montre la notion intéressante d'interférence rétro-active, définie par une diminution des performances mémorielles des cas après intrusion de la liste B sur le rappel de la liste A.
En effet, dans notre étude, 9 des 15 cas sont influencés par l'interférence, cela nuit à leurs capacités de rappel. L'interférence rétroactive est une compétition entre ce qui a été appris antérieurement et un nouvel apprentissage.
Ce résultat n'a pas encore été décrit dans les études précédentes, étudiant le plus souvent les résultats au 5ème rappel de la liste A mais décrivant peu les données suivant l'interférence de la liste B.

Ainsi, dans l'étude de Resmini parue en 2012, évaluant les performances mémorielles verbales et visuelles de patients ayant présenté une maladie de Cushing (76), les résultats du RAVLT des cas et des témoins sont comparés uniquement sur le rappel 5 de la liste A (correspondant à la fin de l'apprentissage de la liste). Il est observé une différence significative entre les 2 groupes (p=0,01).
Cependant, dans le groupe des cas, les maladies de Cushing actives et les patients en rémission étaient regroupées sans distinction. Par ailleurs, les résultats obtenus à la liste B et aux rappels de la liste A n°6 et différé n'étaient pas décrits.

Nous n'avons pas observé de corrélation entre les cas présentant les résultats les moins bons aux tests mémoriels et l'altération de la qualité de vie ou la présence de troubles psychopathologiques.
Nous ne retrouvons pas non plus de corrélation avec l'intensité de l'hypercortisolisme (qu'elle soit évaluée cliniquement ou biologiquement). Il existe en effet une diversité du retentissement de l'hypercortisolisme d'un patient à l'autre.

Peu d'études cherchent à évaluer à la fois les séquelles mémorielles, les troubles psychopathologiques et l'altération de la qualité de vie.

Nous pouvons citer l'étude de Ragnarsson, parue en 2012, réalisant sur 3 jours distincts séparés de 2 à 4 semaines, les tests suivants : FIS (Fatigue Impact Scale), SF-36 (Short Form-36), CPRS-A (Comprehensive Psychopathological Rating Scale), TMT (Trail Making Test), WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale-third edition), test de fluence verbale FAS et tests de rapidité de lecture DLS (23). Dans son étude, il compare 55 cas en rémission d'un syndrome de Cushing à 55 témoins appariés selon l'âge, le sexe et le niveau d'éducation.

Il observe de moindres performances des cas aux tests mémoriels ainsi qu'aux autres tests d'évaluation psychopathologiques et de qualité de vie sans montrer de corrélation entre eux.

Une hypothèse soulevée pour expliquer l'absence de différence significative dans notre étude dans les résultats des tests mémoriels des 2 groupes est le manque de concentration et d'implication parfois observé dans le groupe des témoins. Cette tendance à été remarquée au cours des séances d'évaluation par notre psychologue clinicienne.

Une autre hypothèse est celle d'un effectif trop petit. En effet, le calcul du nombre de sujets nécessaire pour pouvoir conclure à une différence significative était d'un minimum de 27 participants par groupe.

Par ailleurs, nous avons observé de nombreux biais dans les études publiées. Les facteurs confondants cités précédemment ont pu gêner l'interprétation des résultats aux tests mémoriels en faisant conclure, peut être à tort, à des séquelles mémorielles à distance de l'hypercortisolisme chronique.

3) Troubles psychopathologiques et altération de la qualité de vie :

Les résultats obtenus aux tests évaluant les troubles psychopathologiques et l'altération de la qualité de vie après rémission de la maladie de Cushing mettent en évidence une différence significative entre les cas et les témoins, avec persistance des troubles chez les cas en rémission depuis 6 années en moyenne.

En effet, au questionnaire MADRS, il a été observé une différence significative entre les scores des cas et des témoins, avec une prédominance de dépression chez les cas.
Dans notre étude, 40% des cas présentent un score pathologique au questionnaire MADRS.
Ceci rejoint les travaux de Tiemensma de 2010 évaluant la persistance de troubles psychopathologiques de 51 patients en rémission d'une maladie de Cushing (17). Il compare leurs résultats à ceux de témoins appariés sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation. Un diagnostic de dépression a été posé pour 50% des cas de son étude.

Dans l'étude de Ragnarsson, parue en 2012, le test utilisé pour évaluer l'anxiété et la dépression était le CPRS (Comprehensive Psychopathological Rating Scale) (23). Celui-ci constate une différence significative entre les moyennes des scores d'anxiété et de dépression des cas par rapport aux témoins (respectivement p=0,02 et p= 0,002) avec une prévalence plus importante d'anxiété et de dépression chez les cas (le nombre de cas présentant ces résultats pathologiques n'est pas précisé dans l'article).
De plus, celui-ci observe également une corrélation positive entre le temps passé en hypercortisolisme non contrôlé et des moins bons résultats aux tests des cas.

Notre étude observe également une corrélation entre la durée estimée en hypercortsolisme avant le diagnostic, et les séquelles représentées par les faibles scores obtenus aux questionnaires de qualité de vie et la forte prévalence de dépression et anxiété chez les cas.
Ces résultats indiquent que plus le diagnostic tarde à être posé, plus les séquelles à long terme concernant la qualité de vie, l'anxiété et la dépression semblent importantes.
Ceci a été également noté pour les séquelles somatiques, notamment dans l'étude de Lambert parue en 2013 évaluant le risque cardio-vasculaire et la mortalité après rémission d'une maladie de Cushing (179). Il a été démontré, en étudiant les données de 346 patients en rémission d'une maladie de Cushing, qu'une longue durée d'exposition à l'hypercortisolime augmente la mortalité (p=0,038).

Par ailleurs, il est surprenant de constater l'absence de diagnostic de dépression dans notre étude dans le groupe des cas avec le questionnaire HADS.
Cela met en évidence une différence d'appréciation de la dépression selon le test.
En effet, le questionnaire MADRS est un questionnaire spécifiquement dédié à l'évaluation de la dépression sous la forme de 10 questions classant selon le résultat global en l'absence de dépression, dépression légère, dépression modérée et dépression sévère. Contrairement au questionnaire HADS moins spécialisé dans le diagnostic de dépression puisqu'il évalue à la fois l'anxiété et la dépression par 2 séries de 7 questions, sans faire de distinction sur l'intensité de la dépression. Le questionnaire HADS peut fournir des résultats faussement négatifs chez des personnes présentant une dépression légère.

Le questionnaire SF-36 montre dans notre étude une altération significative de la qualité de vie des cas par rapport à celle des témoins mais également par rapport à la population générale française.
Le score global au questionnaire SF-36 est plus bas chez les cas que chez les témoins (p= 0,006). La différence entre les cas et les témoins est significative pour les domaines limitations dues à la santé physique (p= 0,0009), activité physique (p= 0,0006), santé générale (p= 0,0015), et vitalité (p= 0,05).

De la même façon, dans l'étude de Lindsay, parue en 2006, celui-ci évalue l'altération de la qualité de vie de 23 cas avant et après rémission d'une maladie de Cushing (103). Il compare alors les résultats aux questionnaires SF-36 des mêmes patients avant et après rémission, ainsi qu'aux normes obtenues par la population des Etats-Unis.
Lindsay observe une amélioration des résultats des cas dans tous les domaines après rémission par rapport aux résultats initiaux avant traitement ($p<0,05$). Cependant, il montre une différence significative persistante entre les résultats des patients en rémission et les normes de la population des Etats-Unis quant aux domaines activité physique (p=0,04) et limitations dues à la santé physique (p=0,049).

Ceci rejoint aussi les travaux de Van Aken de 2005 évaluant l'altération de la qualité de vie de 58 patients en rémission d'une maladie de Cushing (180). Il observe une altération de la qualité de vie des cas avec des scores plus faibles au questionnaire SF-36 par rapport aux témoins ($p<0,001$). Comme dans notre étude, il ne constate pas d'altération dans le domaine des douleurs physiques.

Nous observons par ailleurs dans notre étude une corrélation significative entre les résultats obtenus dans le domaine « santé générale » du questionnaire SF-36 et le délai depuis la rémission (défini par le délai entre la date des contrôles biologiques prouvant la rémission et la date des tests cognitifs réalisés pour l'étude) (p= 0,035).
Ce résultat met en évidence une amélioration de la santé générale à distance de la rémission. Plus la rémission est longue, plus le score évaluant la santé générale est bon.

Le questionnaire Cushing-Qol met en évidence un retentissement significatif sur la qualité de vie des cas spécifiquement causé par la maladie de Cushing.
Il doit être noté que ce questionnaire est spécifiquement adressé aux patients ayant présenté une maladie de Cushing (qu'elle soit active ou en rémission), le fait de présenter ce questionnaire à des personnes n'ayant jamais été confrontées à cette maladie peut présenter un biais. Cependant, il n'existe pas de normes pour ce questionnaire et nous ne disposons malheureusement pas des scores antérieurs, au moment de la phase active de la maladie de Cushing, de nos patients inclus dans l'étude.
Nous observons tout de même une altération significative de la qualité de vie des patients après 6 années en moyenne de rémission (p = 0,0003).

III/ Perspectives :

Nous avons pu observer, à l'analyse des dossiers médicaux des patients inclus, que les troubles de mémoire en phase aiguë d'une maladie de Cushing sont le plus souvent non évoqués et non étudiés.

Il en était de même pour les troubles psychopathologiques et l'évaluation de l'altération de la qualité de vie.

Une notion de dépression a été relevée dans 2 observations médicales seulement, avec l'absence de questionnaire d'évaluation de la dépression réalisé. La qualité de vie des patients inclus à la phase aiguë d'une maladie de Cushing n'est pas évoquée, aucune échelle de qualité de vie, qu'elle soit générale ou spécifique, n'a été retrouvée.

Ce manque de données au moment de la phase active de la maladie de Cushing ne nous permet pas de comparaison possible avec les scores actuels.

Nous pouvons en conclure que les conséquences cognitives et psychopathologiques, qui sont pourtant reconnue dans cette pathologie, ainsi que leurs conséquences sur la qualité de vie, ne sont que très rarement évaluées en phase aiguë.

Le retentissement neuropsychologique de maladie, telle que la maladie de Cushing, est trop souvent négligé. Il s'avère donc nécessaire que les praticiens soient formés à dépister ces troubles et à orienter les patients vers des professionnels de santé dès le diagnostic de la maladie de Cushing. Ceci pose alors la question de savoir quels tests utiliser.

L'étude MEMOCUSH va se poursuivre avec les inclusions prochainement réalisées en Espagne selon le même protocole, en collaboration avec l'Hôpital Sant Pau de Barcelone (Dr Susan Webb, Dr Eugenia Resmini, Dr Alicia Santos). Ce complément d'étude permettra d'ajouter des inclusions, l'objectif étant de doubler l'effectif en incluant 15 cas et 15 témoins supplémentaires.

Les résultats actuels montrent une tendance, mais il n'est constaté que de rares différences significatives entre les cas et les témoins, ceci pouvant pour partie s'expliquer par le faible nombre de sujets inclus compte tenu des contraintes d'inclusion retenues.

CONCLUSION

Dans notre étude, nous n'observons pas de différence significative entre les résultats des cas et ceux des témoins aux différents tests évaluant les troubles de la mémoire.

Cependant, nous avons pu observer une altération de la qualité de vie et une persistance de troubles psychopathologiques chez les cas inclus à distance de la rémission.
Ces résultats restent nettement significatifs lorsque nous comparons les résultats obtenus chez les cas par rapport aux témoins. Ils mettent en évidence les séquelles à distance d'une maladie physiquement et psychologiquement destructrice.

Ces conséquences ne devraient pas être négligées par le corps médical et devraient déboucher sur une prise en charge thérapeutique et socio-professionnelle adaptée.

Les données de notre étude devraient être prochainement complétées par celles obtenues par nos confrères espagnols, permettant d'inclure plus de cas et de témoins afin, nous l'espérons, de transformer les tendances observées en résultats significatifs.

Ce complément d'inclusion nous permettra également d'avoir une meilleure puissance statistique afin de pouvoir conclure si oui ou non l'hypercortisolisme chronique présent dans la maladie de Cushing, s'il n'est pas associé à d'autres facteurs de risque cognitif, entraîne des séquelles mémorielles à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Société Française d'Endocrinologie. (page consultée le 10/07/2016). Cushing Infos, [en ligne]. http://www.sfendocrino.org/cushing-infos/

2. Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, Lim S, Dransfield WJ, Conaglen JV, et al. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. Clin Endocrinol (Oxf). oct 2011;75(4):436‑42.

3. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clin Endocrinol (Oxf). avr 1994;40(4):479‑84.

4. Graversen D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt CH, Jørgensen JOL. Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. avr 2012;23(3):278‑82.

5. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, Arlt W, Ayuk J, Toogood AA, et al. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. J Clin Endocrinol Metab. avr 2012;97(4):1194‑201.

6. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jorgensen JOL, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. J Clin Endocrinol Metab. juin 2013;98(6):2277‑84.

7. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. juin 2005;34(2):327‑39.

8. Chanson P, Salenave S. Metabolic syndrome in Cushing's syndrome. Neuroendocrinology. 2010;92 Suppl 1:96‑101.

9. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. sept 2011;165(3):383‑92.

10. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. J Clin Endocrinol Metab. déc 2004;89(12):6348‑57.

11. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. J Clin Endocrinol Metab. mars 2011;96(3):632‑42.

12. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. J Clin Endocrinol Metab. août 1999;84(8):2664‑72.

13. Barahona MJ, Resmini E, Sucunza N, Webb SM. Diagnosis of cure in Cushing's syndrome: lessons from long-term follow-up. Front Horm Res. 2010;38:152‑7.

14. de Kloet ER, de Jong IE, Oitzl MS. Neuropharmacology of glucocorticoids: focus on emotion, cognition and cocaine. European journal of pharmacology. 2008;585(2-3):473-82.

15. McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. Biological psychiatry. 2000;48(8):721-31.

16. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. sept 2012;167(3):311‑26.

17. Tiemensma J, Biermasz NR, Middelkoop HAM, van der Mast RC, Romijn JA, Pereira AM. Increased prevalence of psychopathology and maladaptive personality traits after long-term cure of Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. oct 2010;95(10):E129‑41.

18. Pereira AM, Tiemensma J, Romijn JA. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. Neuroendocrinology. 2010;92 Suppl 1:65‑70.

19. 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. juin 2005;34(2):357‑69.

20. Sonino N, Fallo F, Fava GA. Psychosomatic aspects of Cushing's syndrome. Rev Endocr Metab Disord. juin 2010;11(2):95‑104.

21. Webb SM, Badia X, Barahona MJ, Colao A, Strasburger CJ, Tabarin A, et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. mai 2008;158(5):623‑30.

22. Tiemensma J, Kokshoorn NE, Biermasz NR, Keijser B-JSA, Wassenaar MJE, Middelkoop HAM, et al. Subtle cognitive impairments in patients with long-term cure of Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. juin 2010;95(6):2699‑714

23. Ragnarsson O, Berglund P, Eder DN, Johannsson G. Long-term cognitive impairments and attentional deficits in patients with Cushing's disease and cortisol-producing adrenal adenoma in remission. J Clin Endocrinol Metab. sept 2012;97(9):E1640‑8.

24. Andela CD, van der Werff SJA, Pannekoek JN, van den Berg SM, Meijer OC, van Buchem MA, et al. Smaller grey matter volumes in the anterior cingulate cortex and greater cerebellar volumes in patients with long-term remission of Cushing's disease: a case-control study. Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc. déc 2013;169(6):811‑9.

25. Chabre O; Cushing syndrome: Physiopathology, etiology and principles of therapy. Presse Med. 2014 Apr;43(4 Pt 1):376-92.

26. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. Eur J Endocrinol. 2015 Oct;173(4):M33-8.

27. Société Française d'Endocrinologie. (page consultée le 10/07/2016). Cushing infos, [en ligne]. http://www.sfendocrino.org/cushing-infos/symptome.php

28.Haute autorité de santé. (page consultée le 12/07/2016). Syndrome de Cushing, [en ligne]. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/pnds_syndrome_de_cushing_version_web_051208.pdf

29. QuestMachine (page consultée le 14/07/2016). Syndrome de Cushing, [en ligne]. http://m.fr.questmachine.org/Maladie_de_Cushing

30. Aulinas A, Valassi E, Webb SM. Prognosis of patients treated for Cushing syndrome. Endocrinol Nutr. 2014 Jan;61(1):52-61.

31. Chen YF, Li YF, Chen X, Sun QF. Neuropsychiatric disorders and cognitive dysfunction in patients with Cushing's disease. Chin Med J (Engl). 2013 Aug;126(16):3156-60.

32. TPE Emotions (page consultée le 22/04/2016). Thalamus et hypothalamus, [en ligne]. http://tpemotions.e-monsite.com/pages/thalamus-et-hypothalamus.html

33. Sommeil paradoxal (page consultée le 22/04/2016). Conscience sociale et sommeil paradoxal, la conscience revisitée, [en ligne]. http://www.sommeil-paradoxal.com/livre3-page/07-suppression_dialogue.html

34. Cassel JC, de Vasconcelos AP. The cognitive thalamus: A bridal chamber not to forget. Neurosci Biobehav Rev. 2015 Jul;54:1-2.

35. Sublette ME, Galfalvy HC, Oquendo MA, Bart CP, Schneck N, Arango V, et al.. Relationship of recent stress to amygdala volume in depressed and healthy adults. J Affect Disord. 2016 May 24;203:136-142.

36. Cha J, Greenberg T, Song I, Blair Simpson H, Posner J, Mujica-Parodi LR. Abnormal hippocampal structure and function in clinical anxiety and comorbid depression. Hippocampus. 2016 May;26(5):545-53.

37. Scott BH, Mishkin M. Auditory short-term memory in the primate auditory cortex. Brain Res. 2016 Jun 1;1640(Pt B):264-77.

38. Squire LR. Declarative and nondeclarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. J Cogn Neurosci. 1992 Summer; 4(3):232-43.

39. Tulving, E. Memory and consciousness. Can. Psychol. 1985; 26:1-12

40. Levine B, Black SE, Cabeza R, Sinden M, Mcintosh AR, Toth JP, et al. Episodic memory and the self in a case of isolated retrograde amnesia. Brain. 1998 Oct;121 (Pt 10):1951-73.

41. Ciaramelli E, Lauro-Grotto R, Treves A. Dissociating episodic from semantic access mode by mutual information measures: evidence from aging and Alzheimer's disease. J Physiol Paris. 2006 Jul-Sep;100(1-3):142-53.

42. Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (page consultée le 13/07/2016). Mémoire, [en ligne]. http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/memoire

43. Rondina R 2nd, Curtiss K, Meltzer JA, Barense MD, Ryan JD. The organisation of spatial and temporal relations in memory. Memory. 2016 May 16:1-14.

44. Tulving E, Thomson D. Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. Psychological Review. 1973, vol. 80, No. 5, 352-373.

45. Thompson VA, Paivio A. Memory for pictures and sounds: independence of auditory and visual codes. Can J Exp Psychol. 1994 Sep;48(3):380-98.

46. Franklin DR, Mewhort DJ. Memory as a hologram: an analysis of learning and recall. Can J Exp Psychol. 2015 Mar;69(1):115-35.

47. Groninger LD, Murray KN. Reminiscence, forgetting, and hypermnesia using face-name learning: isolating the effects using recall and recognition memory measures. Memory. 2004 May;12(3):351-65.

48. Taché Y, Brunnhuber S. From Hans Selye's discovery of biological stress to the identification of corticotropin-releasing factor signaling pathways: implication in stress-related functional bowel diseases. Ann N Y Acad Sci. 2008 Dec; 1148:29-41.

49. Reul JM, de Kloet ER. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. Endocrinology. 1985 Dec;117(6):2505-11.

50. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. Nat Rev Neurosci. 2009 Jun;10(6):434-45.

51. Roumestan C, Gougat C, Jaffuel D, Mathieu M. Glucocorticoids and their receptor: mechanisms of action and clinical implications. Rev Med Interne. 2004 Sep;25(9):636-47.

52. de Kloet ER, DeRijk RH, Meijer OC. Therapy Insight: is there an imbalanced response of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in depression? Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007 Feb;3(2):168-79.

53. Meijer OC, de Kloet ER. Corticosterone and serotonergic neurotransmission in the hippocampus: functional implications of central corticosteroid receptor diversity. Crit Rev Neurobiol. 1998;12(1-2):1-20.

54. Herman JP, Patel PD, Akil H, Watson SJ. Localization and regulation of glucocorticoid and mineralocorticoid receptor messenger RNAs in the hippocampal formation of the rat. Mol Endocrinol. 1989 Nov;3(11):1886-94.

55. Van Eekelen JA, Jiang W, De Kloet ER, Bohn MC. Distribution of the mineralocorticoid and the glucocorticoid receptor mRNAs in the rat hippocampus. J Neurosci Res. 1988 Sep;21(1):88-94.

56. Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia. Neurosci¬ence. 2009; 158:1021–1029.

57. Walker FR, Nilsson M, Jones K. Acute and chronic stress-induced disturbances of microglial plasticity, phenotype and function. Curr Drug Targets. 2013; 14:1262–1276.

58. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Choudhury S, Musaelyan K, Myint AM, et al. Interleu¬kin-1b: a new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis. Neuropsychopharmacology. 2012; 37:939–949.

59. Vitkovic L, Bockaert J, Jacque C. Inflammatory cytokines : neuromodulators in normal brain ? J Neurochem 2000 ; 74 : 457-71.

60. Sapolsky RM. Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: relevance to aging. Exp Gerontol. 1999 Sep;34(6):721-32.

61. Tulving E1, Markowitsch HJ. Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. Hippocampus. 1998;8(3):198-204.

62. Roozendaal B, Griffith QK, Buranday J, De Quervain DJ, McGaugh JL. The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: dependence on the basolateral amygdala. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Feb 4;100(3):1328-33

63. Lightman SL. The neuroendocrinology of stress: a never ending story. J Neuroendocrinol. 2008 Jun;20(6):880-4

64. Joëls M, Pu Z, Wiegert O, Oitzl MS, Krugers HJ. Learning under stress: how does it work? Trends Cogn Sci. 2006 Apr;10(4):152-8.

65. Roozendaal B, Brunson KL, Holloway BL, McGaugh JL, Baram TZ. Involvement of stress-released corticotropin-releasing hormone in the basolateral amygdala in regulating memory consolidation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Oct 15;99(21):13908-13.

66. Blank T, Nijholt I, Eckart K, Spiess J. Priming of long-term potentiation in mouse hippocampus by corticotropin-releasing factor and acute stress: implications for hippocampus-dependent learning. J Neurosci. 2002 May 1;22(9):3788-94.

67. Oitzl MS, de Kloet ER. Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. Behav Neurosci. 1992 Feb;106(1):62-71.

68. Roozendaal B, Quirarte GL, McGaugh JL. Glucocorticoids interact with the basolateral amygdala beta-adrenoceptor--cAMP/cAMP/PKA system in influencing memory consolidation. Eur J Neurosci. 2002 Feb;15(3):553-60.

69. Conboy L, Sandi C. Stress at learning facilitates memory formation by regulating AMPA receptor trafficking through a glucocorticoid action. Neuropsychopharmacology. 2010 Feb;35(3):674-85.

70. de Pablos RM, Villarán RF, Argüelles S, Herrera AJ, Venero JL, Ayala A, et al. Stress increases vulnerability to inflammation in the rat prefrontal cortex. J Neurosci. 2006 May 24;26(21):5709-19.

71. Czéh B, Müller-Keuker JI, Rygula R, Abumaria N, Hiemke C, Domenici E, Fuchs E. Chronic social stress inhibits cell proliferation in the adult medial prefrontal cortex: hemispheric asymmetry and reversal by fluoxetine treatment. Neuropsy¬chopharmacology. 2007; 32:1490–1503.

72. Lucassen PJ, Pruessner J, Sousa N, Almeida OF, Van Dam AM, Rajkowska G, et al. Neuropathology of stress. Acta Neuropathol. 2014 Jan;127(1):109-35.

73. Patil CG, Lad SP, Katznelson L, Laws ER, Jr. Brain atrophy and cognitive deficits in Cushing's disease. Neurosurgical focus. 2007;23(3):E11.

74. de Quervain DJ, Roozendaal B, McGaugh JL. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. Nature. 1998 Aug 20;394(6695):787-90.

75. Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. Brain Cogn. 2007 Dec;65(3):209-37.

76. Resmini E, Santos A, Gómez-Anson B, Vives Y, Pires P, Crespo I, et al. Verbal and visual memory performance and hippocampal volumes, measured by 3-Tesla magnetic resonance imaging, in patients with Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. févr 2012;97(2):663‑71.

77. Brown ES, Woolston DJ, Frol AB. Amygdala volume in patients receiving chronic corticosteroid therapy. Biological psychiatry. 2008;63(7):705-9.

78. Merke DP, Giedd JN, Keil MF, Mehlinger SL, Wiggs EA, Holzer S, et al. Children experience cognitive decline despite reversal of brain atrophy one year after resolution of Cushing syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism.2005;90(5):2531-6.

79. Van der Werff SJ, Andela CD, Nienke Pannekoek J, Meijer OC, van Buchem MA, Rombouts SA, et al. Widespread reductions of white matter integrity in patients with long-term remission of Cushing's disease. Neuroimage Clin. 2014 Feb 10;4:659-67.

80. Andela CD, Van Haalen FM, Ragnarsson O, Papakokkinou E, Johannsson G, Santos A, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Cushing's syndrome causes irreversible effects on the human brain: a systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies. Eur J Endocrinol. 2015 Jul;173(1):R1-14.

81. Starkman MN, Giordani B, Gebarski SS, Schteingart DE. Improvement in learning associated with increase in hippocampal formation volume. Biol Psychiatry. 1 févr 2003;53(3):233‑8.

82. Forget H, Lacroix A, Somma M, Cohen H. Cognitive decline in patients with Cushing's syndrome. Journal of the International Neuropsychological Society : JINS. 2000;6(1):20-9.

83. Starkman MN, Giordani B, Berent S, Schork MA, Schteingart DE. Elevated cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements. Psychosomatic medicine. 2001;63(6):985-93.

84. Michaud K, Forget H, Cohen H. Chronic glucocorticoid hypersecretion in Cushing's syndrome exacerbates cognitive aging. Brain and cognition. 2009;71(1):1-8.

85. Tabarin A. Conséquences psychiques et cognitives du syndrome de Cushing. SFE, Recos et Revues. 2012.

86. Mauri M, Sinforiani E, Bono G, Vignati F, Berselli ME, Attanasio R, et al. Memory impairment in Cushing's disease. Acta Neurol Scand. 1993 Jan;87(1):52-5.

87. Dorn LD, Cerrone P. Cognitive function in patients with Cushing syndrome: a longitudinal perspective. Clin Nurs Res. 2000 Nov;9(4):420-40.

88. Forget H, Lacroix A, Cohen H. Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome. Psychoneuroendocrinology. 2002 Apr;27(3):367-83.

89. Hook JN, Giordani B, Schteingart DE, Guire K, Giles J, Ryan K, et al. Patterns of cognitive change over time and relationship to age following successful treatment of Cushing's disease. J Int Neuropsychol Soc JINS. janv 2007;13(1):21‑9.

90. Tiemensma J, Kokshoorn NE, Biermasz NR, Keijser B-JSA, Wassenaar MJE, Middelkoop HAM, et al. Subtle cognitive impairments in patients with long-term cure of Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. juin 2010;95(6):2699‑714.

91. Ragnarsson O, Glad CA, Berglund P, Bergthorsdottir R, Eder DN, Johannsson G. Common genetic variants in the glucocorticoid receptor and the 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 genes influence long-term cognitive impairments in patients with Cushing's syndrome in remission. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Sep;99(9):E1803-7.

92. Association d'Aide aux Personnes avec un « Etat Limite ». (page consultée le 17/08/2016). Glossaire, dictionnaire de termes médicaux sur les maladies mentales et le trouble état limite borderline, [en ligne]. http://aapel.org/bdp/dico.html#M

93. Cornic F, Rousset I. Glucocorticoids induced neuropsychiatric disorders. La Revue du praticien. 2008;58(5):469-75.

94. Starkman MN, Schteingart DE. Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's syndrome. Relationship to cortisol and adrenocorticotropic hormone levels. Archives of internal medicine. 1981;141(2):215-9.

95. Kelly WF, Kelly MJ, Faragher B. A prospective study of psychiatric and psychological aspects of Cushing's syndrome. Clinical endocrinology. 1996;45(6):715-20.

96. Haskett RF. Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome. The American journal of psychiatry. 1985;142(8):911-6.

97. Loosen PT, Chambliss B, DeBold CR, Shelton R, Orth DN. Psychiatric phenomenology in Cushing's disease. Pharmacopsychiatry. 1992;25(4):192-8.

98. Sonino N, Fava GA, Raffi AR, Boscaro M, Fallo F. Clinical correlates of major depression in Cushing's disease. Psychopathology. 1998;31(6):302-6.

99. Bilgin YM, van der Wiel HE, Fischer HR, De Herder WW. Treatment of severe psychosis due to ectopic Cushing's syndrome. J Endocrinol Invest. 2007 Oct;30(9):776-9.

100. Baba M, Ray D. Severe psychosis due to Cushing's syndrome in a patient with a carcinoid tumour in the lung: a case report and review of the current management. World J Surg Oncol. 2015 Apr 30;13:165.

101. Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1997;82(3):912-9.

102. Gotch PM. Cushing's syndrome from the patient's perspective. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 1994;23(3):607-17.

103. Lindsay JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J, Nieman LK. Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(2):447-53.

104. Santos A, Resmini E, Martínez-Momblán MA, Crespo I, Valassi E, Roset M, et al. Psychometric performance of the CushingQoL questionnaire in conditions of real clinical practice. Eur J Endocrinol. 2012 Sep;167(3):337-42.

105. Santos A, Crespo I, Aulinas A, Resmini E, Valassi E, Webb SM. Quality of life in Cushing's syndrome. Pituitary. 2015 Apr;18(2):195-200.

106. Carluccio A, Sundaram NK, Chablani S, Amrock LG, Lambert JK, Post KD, et al. Predictors of quality of life in 102 patients with treated Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2015 Mar;82(3):404-11.

107. Nelson LM, Forsythe A, McLeod L, Pulgar S, Maldonado M, Coles T, et al. Psychometric evaluation of the Cushing's Quality-of-Life questionnaire. Patient. 2013; 6(2):113-24.

108. Milian M, Teufel P, Honegger J, Gallwitz B, Schnauder G, Psaras T. The development of the Tuebingen Cushing's disease quality of life inventory (Tuebingen CD-25). Part II: normative data from 1784 healthy people. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Jun;76(6):861-7.

109. Smith PW, Turza KC, Carter CO, Vance ML, Laws ER, Hanks JB. Bilateral adrenalectomy for refractory Cushing disease: a safe and definitive therapy. Journal of the American College of Surgeons. 2009;208(6):1059-64.

110. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gomez MT, Doppman JL,
Cutler Jr GB, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. N Engl J Med 331:629–636.

111. Keil MF, Zametkin A, Ryder C, Lodish M, Stratakis CA. Cases of Psychiatric Morbidity in Pediatric Patients After Remission of Cushing Syndrome. Pediatrics. 2016 Apr;137(4). pii: e20152234.

112. Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012 Dec;41(4):793-803.

113. Keil MF, Merke DP, Gandhi R, Wiggs EA, Obunse K, Stratakis CA. Quality of life in children and adolescents 1-year after cure of Cushing syndrome: a prospective study. Clin Endocrinol. 2009; 71(3):326–33.

114. Keil MF. Quality of life and other outcomes in children treated for Cushing syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jul;98(7):2667-78.

115. Tiemensma J, Daskalakis NP, van der Veen EM, Ramondt S, Richardson SK, Pereira AM, et al. Drawings reflect a new dimension of the psychological impact of long-term remission of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep;97(9):3123-31.

116. Viidik A1. The biological aging is our inescapable fate--but can we modify it? Z Gerontol Geriatr. 1999 Dec;32(6):384-9.

117. Kinsella K. Urban and rural dimensions of global population aging: an overview. J Rural Health. 2001 Fall;17(4):314-22.

118. Heuser I, Lammers CH. Stress and the brain. Neurobiol Aging. 2003 May-Jun;24 Suppl 1:S69-76; discussion S81-2.

119. Miller DB, O'Callaghan JP. Effects of aging and stress on hippocampal structure and function. Metabolism. 2003 Oct;52(10 Suppl 2):17-21.

120. Jernigan TL, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Gamst AC, Stout JC, Bonner J, et al. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. Neurobiol Aging. 2001 Jul-Aug;22(4):581-94.

121. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, et al. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. Cereb Cortex. 2005 Nov;15(11):1676-89.

122. Keuker JI, Luiten PG, Fuchs E. Preservation of hippocampal neuron numbers in aged rhesus monkeys. Neurobiol Aging. 2003 Jan-Feb;24(1):157-65.

123. Toescu EC, Verkhratsky A. Ca2+ and mitochondria as substrates for deficits in synaptic plasticity in normal brain ageing. J Cell Mol Med. 2004 Apr-Jun;8(2):181-90.

124. Kimura D, Harshman RA. Sex differences in brain organization for verbal and non-verbal functions. Prog Brain Res. 1984; 61:423–41.

125. Kramer JH, Delis DC, Daniel M. Sex differences in verbal learning. J Clin Psychol. 1988; 44:907–15.

126. Ragland JD, Coleman AR, Gur RC, Glahn DC, Gur RE. Sex differences in brain-behavior relationships between verbal episodic memory and resting regional cerebral blood flow. Neuropsychologia. 2000 ; 38(4): 451–461.

127. Hill AC, Laird AR, Robinson JL. Gender differences in working memory networks: a BrainMap meta-analysis. Biol Psychol. 2014 Oct;102:18-29.

128. Lowe PA, Mayfield JW, Reynolds CR. Gender differences in memory test performance among children and adolescents. Arch Clin Neuropsychol. 2003 Dec;18(8):865-78.

129. Gorospe EC, Dave JK. The risk of dementia with increased body mass index. Age Ageing. 2007;36:23–29.

130. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. BMJ. 2005;330(7504):136011.

131. Fewlass DC, Noboa K, Pi-Sunyer FX. Obesity-related leptin regulates Alzheimer's Abeta. FASEB J 2004; 18:1870–78.

132. Ward MA, Carlsson CM, Trivedi MA. The effect of body mass index on global brain volume in middle-aged adults: a cross sectional study. BMC Neurol 2005; 5: 23

133. Horie NC, Serrao VT, Simon SS, Gascon MR, Dos Santos AX, Zambone MA, et al. Cognitive Effects of Intentional Weight Loss in Elderly Obese Individuals With Mild Cognitive Impairment. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Mar;101(3):1104-12.

134. Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, Baertlein L, et al. Association of diabetes with amnestic and nonamnestic mild cognitive impairment. Alzheimers Dement. 2014 Jan;10(1):18-26.

135. Pappas C, Andel R, Infurna FJ, Seetharaman S. Glycated haemoglobin (HbA1c), diabetes and trajectories of change in episodic memory performance. J Epidemiol Community Health. 2016 Jul 20. pii: jech-2016-207588.

136. Marseglia A, Fratiglioni L, Laukka EJ, Santoni G, Pedersen NL, Bäckman L, et al. Early Cognitive Deficits in Type 2 Diabetes: A Population-Based Study. J Alzheimers Dis. 2016 Jun 15;53(3):1069-78.

137. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2009;301(15):1565-72.

138. Jones N, Riby LM, Mitchell RL, Smith MA. Type 2 diabetes and memory: using neuroimaging to understand the mechanisms. Curr Diabetes Rev. 2014 Mar;10(2):118-23.

139. Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. Curr Alzheimer Res 2007;4:147-52

140. Davis JD, Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. Minerva Endocrinol. 2007; 32:49–65.

141. Constant EL, Adam S, Seron X. Anxiety and depression, attention, and executive functions in hypothyroidism. J Int Neuropsychol Soc. 2005; 11:535–544.

142. Correia N, Mullally S, Cooke G. Evidence for a specific defect in hippocampal memory in overt and subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:3789–3797. [PubMed: 19584178]

143. Miller KJ, Parsons TD, Whybrow PC. Verbal memory retrieval deficits associated with untreated hypothyroidism. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2007; 19:132–136.

144. Cooke GE, Mullaly S, Correia N. Hippocampal volume is decreased in adults with hypothyroidism. Thyroid. 2014; 24:1–8.

145. Constant EL, de Volder AG, Ivanoiu A. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:3864–3870.

146. Ritchie M, Yeap BB. Thyroid hormone: Influences on mood and cognition in adults. Maturitas. 2015 Jun;81(2):266-75

147. Yuan L, Tian Y, Zhang F, Dai F, Luo L, Fan J, et al. Impairment of attention networks in patients with untreated hyperthyroidism. Neurosci Lett. 2014 Jun 27; 574:26-30.

148. Zhang W, Liu X, Zhang Y, Song L, Hou J, Chen B, et al. Disrupted functional connectivity of the hippocampus in patients with hyperthyroidism: evidence from resting-state fMRI. Eur J Radiol. 2014 Oct;83(10):1907-13.

149. Van Dam PS. Neurocognitive function in adults with growth hormone deficiency. Horm Res. 2005;64 Suppl 3:109-14.

150. Nieves-Martinez E, Sonntag WE, Wilson A, Donahue A, Molina DP, Brunso-Bechtold J, et al. Early-onset GH deficiency results in spatial memory impairment in mid-life and is prevented by GH supplementation. J Endocrinol. 2010 Jan; 204(1):31-6

151. Falleti MG, Maruff P, Burman P, Harris A. The effects of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement on cognitive performance in adults: a meta-analysis of the current literature. Psychoneuroendocrinology. 2006 Jul;31(6):681-91.

152. McCord MW, Buatti JM, Fennell EM, Mendenhall WM, Marcus RB Jr, Rhoton AL, et al. Radiotherapy for pituitary adenoma: long-term outcome and sequelae. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Sep 1;39(2):437-44.

153. Noad R, Narayanan KR, Howlett T, Lincoln NB, Page RC. Evaluation of the effect of radiotherapy for pituitary tumours on cognitive function and quality of life. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2004 Jun;16(4):233-7.

154. Brummelman P, Sattler MG, Meiners LC, Elderson MF, Dullaart RP, Van den Berg G, et al. Cognitive performance after postoperative pituitary radiotherapy: a dosimetric study of the hippocampus and the prefrontal cortex. Eur J Endocrinol. 2012 Feb;166(2):171-9.

155. Cumming TB, Marshall RS, Lazar RM. Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture. Int J Stroke. 2013 Jan;8(1):38-45.

156. Kant N, Van den Berg E, Van Zandvoort MJ, Frijns CJ, Kappelle LJ, Postma A. Functional correlates of prospective memory in stroke. Neuropsychologia. 2014 Jul;60:77-83.

157. Campos TF, Barroso MT, de Lara Menezes AA. Encoding, storage and retrieval processes of the memory and the implications for motor practice in stroke patients. NeuroRehabilitation. 2010;26(2):135-42.

158. Pomara N, Lee SH, Bruno D, Silber T, Greenblatt DJ, Petkova E, et al. Adverse performance effects of acute lorazepam administration in elderly long-term users: pharmacokinetic and clinical predictors. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2015 Jan 2;56:129-35.

159. Popovic D, Vieta E, Fornaro M, Perugi G. Cognitive tolerability following successful long term treatment of major depression and anxiety disorders with SSRi antidepressants. J Affect Disord. 2015 Mar 1;173:211-5.

160. Husa AP, Rannikko I, Moilanen J, Haapea M, Murray GK, Barnett J, et al. Lifetime use of antipsychotic medication and its relation to change of verbal learning and memory in midlife schizophrenia - An observational 9-year follow-up study. Schizophr Res. 2014 Sep;158(1-3):134-41

161. Draper B, Karmel R, Gibson D, Peut A, Anderson P. Alcohol-related cognitive impairment in New South Wales hospital patients aged 50 years and over. Aust N Z J Psychiatry. 2011 Nov;45(11):985-92.

162. Morales Vidal SG, Hornik A, Morgan C. Cocaine induced hippocampi infarction. BMJ Case Rep. 2012 Jul 3;2012. pii: bcr0320125998.

163. Benoilid A, Collongues N, de Seze J, Blanc F. Heroin inhalation-induced unilateral complete hippocampal stroke. Neurocase. 2013 Aug;19(4):313-5.

164. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. J Clin Endocrinol Metab. mai 2011;96(5):1223‑36.

165. Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. J Neurol Neurosurg Psychiatry. Févr 1999;66(2):177‑83.

166. Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A, Newell-Price J, Doane A, Ibbotson V, et al. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf). sept 2004;61(3):367‑75.

167. Etchamendy N, Konishi K, Pike GB, Marighetto A, Bohbot VD. Evidence for a virtual human analog of a rodent relational memory task: a study of aging and fMRI in young adults. Hippocampus. avr 2012;22(4):869‑80.

168. Konishi K, Bohbot VD. Spatial navigational strategies correlate with gray matter in the hippocampus of healthy older adults tested in a virtual maze. Front Aging Neurosci. 2013;5:1.

169. Rosenberg SJ, Ryan JJ, Prifitera A. Rey Auditory-Verbal Learning Test performance of patients with and without memory impairment. J Clin Psychol. mai 1984;40(3):785‑7.

170. Gleissner U, Elger CE. The hippocampal contribution to verbal fluency in patients with temporal lobe epilepsy. Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav. févr 2001;37(1):55‑63.

171. Tulsky DS. A new look at the WMS-III: new research to guide clinical practice. J Clin Exp Neuropsychol. juin 2004;26(4):453‑8.

172. Liberman J, Stewart W, Seines O, Gordon B. Rater agreement for the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. J Clin Psychol. juill 1994;50(4):615‑24.

173. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Med Care. mars 1993;31(3):247‑63.

174. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry J Ment Sci. avr 1979;134:382‑9.

175. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. Health Qual Life Outcomes. 2003;1

176. Sonino N, Boscaro M, Fallo F & Fava GA. A clinical index for rating severity in Cushing's syndrome. Psychotherapy and Psychosomatics. 2000 69 216–220.

177. 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 ClinEndocrinolMetab. 2008 May;93(5):1526-40.

178. Meier CA, Biller BM. Clinical and biochemical evaluation of Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997 Dec;26(4):741-62.

179. Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S, Kostadinov J, Post KD, Geer EB. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Mar;98(3):1022-30.

180. Van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, van Thiel SW, Hoftijzer HC, Smit JW, et al. Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jun;90(6):3279-86.

ANNEXES

Annexe I : Définition des termes psychiatriques évoqués dans le texte.

La Dépression : Définition du DSM-IV : Au moins cinq des symptômes parmi les neuf suivants doivent avoir été présents pendant une même période de deux semaines. Ils doivent avoir présenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur *(1) ou (2) indispensable* :

1. humeur dépressive ou irritabilité chez les enfants et les adolescents
2. diminution de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quotidiennes
3. perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime
4. insomnie ou hypersomnie
5. agitation ou ralentissement psychomoteur
6. fatigue ou perte d'énergie ;
7. sentiment de dévalorisation ou de culpabilité
8. diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer, indécision
9. pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes, tentatives de suicide.

Aucun de ces symptômes ne doit être expliqué par un deuil ou imputable aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale Ils doivent s'accompagner d'une souffrance cliniquement significative ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel. La détermination du degré de sévérité de la dépression majeure (léger, moyen, sévère) est fonction de la présence ou non de symptômes supplémentaires par rapport au nombre requis pour établir le diagnostic, et de l'impact des troubles sur le fonctionnement professionnel, social et relationnel.

Le Trouble panique est un trouble anxieux caractérisé par des attaques de panique récurrentes et sévères. Il peut aussi inclure une peur des conséquences ou des inquiétudes d'avoir d'autres attaques, ce que l'on appelle des attaques anticipatoires.
L'attaque de panique est un moment (rarement plus de 20 à 30 minutes) d'anxiété, de peur ou de malaise très intense accompagné de quelques uns de ces symptômes physiques ou cognitifs :

1. palpitations, battements de cœur ou accélération du rythme cardiaque
2. transpiration
3. tremblements ou secousses musculaires,
4. sensations de "souffle coupé" ou impression d'étouffement,
5. sensation d'étranglement,
6. douleur ou gêne thoracique,
7. nausée ou gêne abdominale,
8. sensation de vertige, d'instabilité, de tête vide ou impression d'évanouissement,
9. déréalisation (sentiments d'irréalité) ou dépersonnalisation (être détaché de soi),
10. peur de perdre le contrôle de soi ou de devenir fou,
11. peur de mourir,
12. sensations d'engourdissement ou de picotements,
13. frissons ou bouffées de chaleur

Le Trouble anxieux généralisé (TAG) est caractérisé par une anxiété quasi permanente, avec des symptômes anxieux non spécifiques. Dans la définition du TAG, cette tendance exagérée à l'inquiétude doit être présente presque chaque jour, depuis au moins 6 mois, afin de différencier le TAG de troubles anxieux passagers et souvent réactionnels.

Le Délire paranoïde est construit à partir de mécanismes multiples (hallucination, illusion, interprétation, intuition, imagination), comprend des thèmes multiples imbriqués, il est non structuré, hermétique, flou, bizarre. Il est non systématisé, c'est-à-dire qu'il n'obéit à aucune logique interne, les

thèmes s'enchaînent sans lien logique, s'imbriquent, se confondent donnant une impression de désorganisation du sens et de la pensée. On appelle délire paranoïde un syndrome délirant (une perte de contact avec la réalité partagée par d'autres) caractéristique de la schizophrénie.

Les Troubles affectifs : Perturbations émotionnelles liées au manque
On appelle affect une émotion éprouvée, réprimée ou inhibée, consciemment ou inconsciemment liée au cheminement d'un désir. Les troubles résultent de l'insatisfaction durable des besoins affectifs.

Un Episode Maniaque : Période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon anormale et persistante (euphorie, enthousiasme ou irritabilité) pendant au moins une semaine (ou toute autre durée si une hospitalisation est nécessaire). Au cours de cette période de perturbation de l'humeur, au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) ont persisté avec une intensité suffisante :
1. augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
2. réduction du besoin de sommeil
3. plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment.
4. fuite des idées ou sensations subjectives que les idées défilent.
5. distractibilité
6. augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
7. engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables

Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.
La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles, ou pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou bien il existe des caractéristiques psychotiques.

Un Episode Hypomaniaque : Période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon persistante, expansive ou irritable, clairement différente de l'humeur non dépressive habituelle, et ce tous les jours pendant au moins 4 jours.
La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social, ou pour nécessiter l'hospitalisation, et il n'existe pas de caractéristiques psychotiques.

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique qui peut prendre des formes très variées (on parle des schizophrénies). Elle peut avoir un impact important sur l'adaptation sociale et entraîner une grande souffrance chez la personne et ses proches. Les symptômes les plus fréquents en sont une altération du processus sensoriel (hallucination) et du fonctionnement de la pensée (idées de référence, délire). La personne atteinte de schizophrénie entend des voix qui la critiquent ou commentent ses actions. Elle peut aussi percevoir des objets ou des entités en réalité absents. Elle accorde à des éléments de l'environnement des significations excentriques ou croit qu'ils ciblent sa personne, en dehors de tous liens logiques.

L'état psychotique aigu est un épisode psychotique aigu survenant brutalement chez un sujet sans antécédent de même nature. Un tel état psychotique bref survient sans cause évidente. L'intensité des symptômes, ainsi que leur apparition plus ou moins brutale et l'absence d'antécédents médicaux fait classiquement évoquer dans la littérature médicale l'image « d'un coup de tonnerre dans un ciel serein ». Ces évènements sont vécus par le patient comme un délire. Une sensation de persécution, ou d'être possédé, peut être perçu et vécu par le patient comme réelle.

Annexe II : Tableau regroupant les principales études parues sur les troubles psychiatriques à la phase active d'une maladie de Cushing, ainsi qu'à la rémission.

TABLE 1. Overview of studies on psychopathology and personality traits in patients with Cushing's disease

Author, year	Subjects, n	Gender (male/female)	Age yr (SD)	Active/treated	Methods	Outcomes
Cohen, 1980 (2)	29 Cushing's syndrome	7/22	42 (SD or range NA)	Almost all were seen during admission for diagnosis. A few were first seen immediately after surgery	Interviews. Detailed clinical history and an examination of mental state	Of all patients, 86% had distinct affective disorders. Twenty-five patients suffered from depression, and one had manic and depressive episodes.
Starkman *et al.*, 1981 (17)	35 Cushing's syndrome	7/28	35 (range 19–59)	Active	Semistructured interview	Multiple psychiatric disturbances were found, including impairments in affect and vegetative functions. Low ACTH levels were associated with milder rather than pronounced depressed mood.
Haskett, 1985 (18)	30 Cushing's syndrome	6/24	37 ± 11 (at time of diagnosis)	6 untreated, 24 treated (0–18 yr before)	Schedule for affective disorders and schizophrenia-lifetime version of structured interview	83% of the patients met the criteria for an episode of affective disorder during the course of the disease. Patients frequently attempted to minimize or conceal psychiatric disturbance.
Starkman *et al.*, 1986 (24)	23 Cushing's syndrome	5/18	37 (range 19–60)	Before and after treatment (2–72 months)	Semistructured interview, Hamilton rating scale for depression	Depressed mood after treatment was significantly decreased in terms of decreased frequency compared to before treatment.
Sablowski *et al.*, 1986 (6)	9 Cushing's disease, 9 acromegaly, 6 prolactinoma, 24 controls	NA	NA	Before and after surgery	Freiburger Personality Inventory, Gießen test, State-trait-anxiety inventory	Preoperatively, there is a tendency to higher scores of trait-anxiety in pituitary patients compared with controls. This did not change after surgery. Furthermore, Cushing's disease patients seemed more nervous and restrained than acromegaly patients.
Loosen *et al.*, 1992 (19)	20 Cushing's disease, 20 major depressive disorder	1/19	39 ± 11	Active	Structured clinical interview for DSM-III-R, research diagnostic criteria, family history research diagnostic criteria	79% of the patients received the diagnosis generalized anxiety disorder, 68% major depressive disorder, and 53% panic disorder.
Kelly, 1996 (20)	209 Cushing's syndrome, 24 pituitary adenoma patients	47/162	39 (range 8–74)	Active	Clinical interview, present state examination, Hamilton rating scale for depression	When Cushing's syndrome was diagnosed, 57% of the patients showed significant psychiatric illness, usually depression.
Kelly *et al.*, 1996 (3)	43 Cushing's syndrome, 24 acromegaly and prolactinoma	10/33	NA	Before and after treatment	Present state examination, Hamilton rating scale Crown-Crisp experiential index, Eysenck personality inventory	Present state examination: only 19% of the active Cushing's syndrome patients were normal, whereas 87% of the controls were normal. Depression and all scales of the Crown-Crisp improved after treatment. When patients were reassessed after appropriate treatment, there was a significant decrease in neuroticism score but no change in extraversion.
Dorn *et al.*, 1995 (21)	33 Cushing's syndrome, 17 matched hospitalized controls	5/28	36 ± 9	Hypercortisolaemic during interview	Interviews, atypical depression diagnostic scale, Hamilton rating scale, self-report instruments, medical records information	Anytime during the active phase, 67% of the patients had at least one diagnosis. Atypical depression was the most frequent finding (52%). The duration of Cushing's syndrome was an important factor in predicting whether patients sought psychological intervention.
Dorn *et al.*, 1997 (22)	33 Cushing's syndrome	5/28	36 ± 9	Before and 3, 6, and 12 months after correction for hypercortisolism	Interviews, atypical depression diagnostic scale, Hamilton rating scale, self-report instruments, medical records information	Before cure, 67% had significant psychopathology. After cure, overall psychopathology decreased to 54% at 3 months, 36% at 6 months, and 24% at 12 months. There was an inverse correlation between psychological recovery and baseline morning cortisol. Atypical depression remained the most frequent finding.
Sonino *et al.*, 1998 (23)	162 Cushing's disease	38/124	38 ± 13	Active	Paykel's clinical interview for depression	54% of the patients suffered from a major depressive disorder during the course of their illness. Depression was associated with older age, female sex, and higher pretreatment urinary cortisol levels among others.

Author, year	Subjects, n	Gender (male/female)	Age yr (SD)	Active/treated	Methods	Outcomes
Flitsch *et al.*, 2000 (29)	19 Cushing's disease, 18 acromegaly, 11 NFMA	7/12	34 ± 12	Before and 6 months after transsphenoidal microsurgery	Semistructured interview, Reiburger Personlichkeitsinventar, state-trait-anxiety inventory, Rosenzweig picture frustration test, Befindlichkeitsskala, Giessener Beschwerdebogen	Most common psychopathological signs were excitability and depression. At least one of these signs was found in 12 of 19 Cushing's disease patients. Six to 8 months after surgery, majority of the Cushing's disease patients (10 of 19) noticed an increase in physical well-being.
Sonino *et al.*, 2006 (7)	24 Cushing's syndrome, 24 healthy matched controls	5/19	35 ± 11	1–3 yr in remission	Tridimensional personality questionnaire, symptom rating test	No significant differences in personality dimensions between patients and controls. On the symptom rating test, patients scored higher on anxiety, depression, and psychotic symptoms compared with controls.
Sonino *et al.*, 2007 (25)	Cushing's disease: 15; other pituitary: 71; nonpituitary: 60	NA	39 ± 12 (total sample)	Cured disease or in remission for >9 months to <3 yr	Structured clinical interview for DSM-IV, diagnostic criteria for psychosomatic research, psychosocial index, medical outcomes study	Patients with Cushing's disease reported more stress and less well-being than controls. Twenty percent of the patients suffered from major depression, 33% from generalized anxiety disorder, and 47% from irritable mood.
Present study	51 Cushing's disease, 51 matched controls, 55 NFMA, 55 matched controls	10/57	53 ± 13	13 ± 13 yr in remission	Apathy Scale, Irritability Scale, HADS, MASQ, and DAPPs	Patients with cured Cushing's disease have an increased prevalence of psychopathology and maladaptive personality traits compared with matched controls and patients treated for NFMA. Compared with NFMA patients, the patients treated for Cushing's disease scored worse on apathy, irritability, negative affect and lack of positive affect, somatic arousal, and 11 of 18 maladaptive personality traits of the DAPPs.

Annexe III : Echelle SF-36

QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36

1. En général, diriez-vous que votre santé est :
   □ Excellente

   □ Très bonne

   □ Bonne

   □ Satisfaisante

   □ Mauvaise

2. Par comparaison avec il y a un an, que diriez-vous sur votre santé aujourd'hui ?
   □ Bien meilleure qu'il y a un an

   □ Un peu meilleure qu'il y a un an

   □ A peu près comme il y a un an

   □ Un peu moins bonne qu'il y a un an

   □ Pire qu'il y a un an

3. Vous pourriez vous livrer aux activités suivantes le même jour. Est-ce que votre état de santé vous impose des limites dans ces activités ? Si oui, dans quelle mesure ?
   a. Activités intenses : courir, soulever des objets lourds, faire du sport.
   □ Oui, très limité

   □ Oui, plutôt limité

   □ Pas limité du tout

   b. Activités modérées : déplacer une table, passer l'aspirateur.
   □ Oui, très limité

   □ Oui, plutôt limité

   □ Pas limité du tout

   c. Soulever et transporter les achats d'alimentation.
   □ Oui, très limité

   □ Oui, plutôt limité

   □ Pas limité du tout

d. Monter plusieurs étages à la suite.
□ Oui, très limité

□ Oui, plutôt limité

□ Pas limité du tout

e. Monter un seul étage.
□ Oui, très limité

□ Oui, plutôt limité

□ Pas limité du tout

f. Vous agenouiller, vous accroupir ou vous pencher très bas.
□ Oui, très limité

□ Oui, plutôt limité

□ Pas limité du tout

g. Marcher plus d'un kilomètre et demi.
□ Oui, très limité

□ Oui, plutôt limité

□ Pas limité du tout

h. Marcher plus de 500 mètres
□ Oui, très limité

□ Oui, plutôt limité

□ Pas limité du tout

i. Marcher seulement 100 mètres.
□ Oui, très limité

□ Oui, plutôt limité

□ Pas limité du tout

j. Prendre un bain, une douche ou vous habiller.
□ Oui, très limité

□ Oui, plutôt limité

□ Pas limité du tout

4. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre santé ?
   a. Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ? □ Oui □ Non
   b. Faire moins de choses que vous ne l'espériez ? □ Oui □ Non
   c. Trouver des limites au type de travail ou d'activités possibles ? □ Oui □ Non
   d. Arriver à tout faire, mais au prix d'un effort □ Oui □ Non

5. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes parce que vous étiez déprimé ou anxieux ?
   a. Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ? □ Oui □ Non
   b. Faire moins de choses que vous ne l'espériez ? □ Oui □ Non
   c. Ces activités n'ont pas été accomplies aussi soigneusement que d'habitude ? □ Oui □ Non

6. Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état physique ou mental ont perturbé vos relations avec la famille, les amis, les voisins ou d'autres groupes ?
   □ Pas du tout

   □ Très peu

   □ Assez fortement

   □ Enormément

7. Avez-vous enduré des souffrances physiques au cours des 4 dernières semaines ?
   □ Pas du tout

   □ Très peu

   □ Assez fortement

   □ Enormément

8. Au cours des 4 dernières semaines la douleur a-t-elle gêné votre travail ou vos activités usuelles ?
   □ Pas du tout

   □ Très peu

   □ Assez fortement

   □ Enormément

9. Ces 9 questions concernent ce qui s'est passé au cours de ces dernières 4 semaines. Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti. Comment vous sentiez-vous au cours de ces 4 semaines :
   a. Vous sentiez-vous très enthousiaste ?
   □ Tout le temps

   □ Très souvent

□ Parfois

□ Peu souvent

□ Jamais

b. Etiez-vous très nerveux ?
□ Tout le temps

□ Très souvent

□ Parfois

□ Peu souvent

□ Jamais

c. Etiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?
□ Tout le temps

□ Très souvent

□ Parfois

□ Peu souvent

□ Jamais

d. Vous sentiez-vous au calme, en paix ?
□ Tout le temps

□ Très souvent

□ Parfois

□ Peu souvent

□ Jamais

e. Aviez-vous beaucoup d'énergie ?
□ Tout le temps

□ Très souvent

□ Parfois

□ Peu souvent

□ Jamais

f. Etiez-vous triste et maussade ?
□ Tout le temps

□ Très souvent

□ Parfois

□ Peu souvent

□ Jamais

g. Aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?
□ Tout le temps

□ Très souvent

□ Parfois

□ Peu souvent

□ Jamais

h. Etiez-vous quelqu'un d'heureux ?
□ Tout le temps

□ Très souvent

□ Parfois

□ Peu souvent

□ Jamais

i. Vous êtes-vous senti fatigué(e) ?
□ Tout le temps

□ Très souvent

□ Parfois

□ Peu souvent

□ Jamais

10. Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc ?
□ Tout le temps

□ Très souvent

□ Parfois

□ Peu souvent

□ Jamais

11. Ces affirmations sont-elles vraies ou fausses dans votre cas ?

a. Il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres.

□ Tout à fait vrai

□ Assez vrai

□ Ne sais pas

□ Plutôt faux

□ Faux

b. Ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais.

□ Tout à fait vrai

□ Assez vrai

□ Ne sais pas

□ Plutôt faux

□ Faux

c. Je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave.

□ Tout à fait vrai

□ Assez vrai

□ Ne sais pas

□ Plutôt faux

□ Faux

d. Mon état de santé est excellent.

□ Tout à fait vrai

□ Assez vrai

□ Ne sais pas

□ Plutôt faux

□ Faux

Annexe IV : Questionnaire Cushing-QoL

Les phrases suivantes se réfèrent à ce que vous pouvez penser ou ressentir par rapport au syndrome de Cushing. Vos réponses nous permettront de savoir comment vous vous trouvez et jusqu'à quel point votre maladie a interféré sur vos activités habituelles au cours **des 4 dernières semaines**.

Au-dessous de chaque phrase vous trouverez plusieurs options de réponse. Veuillez lire attentivement chacune des phrases. Après avoir lu chaque phrase, cochez d'une croix l'option qui décrit le mieux ce que vous pensez être votre cas.

Il n'y a **PAS** de réponse correcte ou incorrecte. Nous voulons simplement prendre connaissance de ce qu'il vous arrive en raison de votre syndrome de Cushing.

1. J'ai des problèmes de sommeil (je me réveille la nuit, je mets beaucoup de temps à m'endormir…).
   - ☐ Toujours
   - ☐ Souvent
   - ☐ Parfois
   - ☐ Rarement
   - ☐ Jamais

2. J'ai une douleur qui m'empêche d'avoir une vie normale.
   - ☐ Toujours
   - ☐ Souvent
   - ☐ Parfois
   - ☐ Rarement
   - ☐ Jamais

3. Mes blessures mettent beaucoup de temps à cicatriser.
   - ☐ Toujours
   - ☐ Souvent
   - ☐ Parfois
   - ☐ Rarement
   - ☐ Jamais

4. J'ai facilement des bleus/hématomes.
   - ☐ Toujours
   - ☐ Souvent
   - ☐ Parfois
   - ☐ Rarement
   - ☐ Jamais

5. Je suis plus irritable, j'ai des changements brusques d'humeur et des colères soudaines.
   - ☐ Toujours
   - ☐ Souvent
   - ☐ Parfois
   - ☐ Rarement
   - ☐ Jamais

6. J'ai moins confiance en moi, je me sens moins sûr(e).
   - ☐ Toujours
   - ☐ Souvent
   - ☐ Parfois

☐ Rarement

☐ Jamais

7. Je suis préoccupé par les changements de mon aspect physique dus à ma maladie.
   ☐ Énormément

   ☐ Assez

   ☐ Un peu

   ☐ Très peu

   ☐ Pas du tout

8. J'ai moins envie de sortir ou de rencontrer la famille ou les amis.
   ☐ Toujours

   ☐ Souvent

   ☐ Parfois

   ☐ Rarement

   ☐ Jamais

9. J'ai dû abandonner mes activités sociales ou de loisirs à cause de ma maladie.
   ☐ Toujours

   ☐ Souvent

   ☐ Parfois

   ☐ Rarement

   ☐ Jamais

10. Ma maladie affecte mes activités de la vie quotidienne telles que le travail et les études.

- ☐ Toujours
- ☐ Souvent
- ☐ Parfois
- ☐ Rarement
- ☐ Jamais

11. J'ai du mal à me rappeler des choses.

- ☐ Toujours
- ☐ Souvent
- ☐ Parfois
- ☐ Rarement
- ☐ Jamais

12. Je me préoccupe pour l'avenir de ma santé.

- ☐ Énormément
- ☐ Assez
- ☐ Un peu
- ☐ Très peu
- ☐ Pas du tout

Annexe V : Echelle MADRS

Echelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)

1) Tristesse apparente

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se dérider.

0 Pas de tristesse.
1
2 Semble découragé mais peut se dérider sans difficulté.
3
4 Parait triste et malheureux la plupart du temps.
5
6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2) Tristesse exprimée

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir. Coter selon l'intensité, la durée et le degré auquel l'humeur est dite être influencée par les événements.

0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.
1
2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.
3
4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression.
5
6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuation.

3) Tension intérieure

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.
1
2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.
3
4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
5
6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

4) Réduction du sommeil

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

0 Dort comme d'habitude.
1
2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit. Léger ou agité.
3
4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.
5
6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

5) Réduction de l'appétit

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel. Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

0 Appétit normal ou augmenté.
1
2 Appétit légèrement réduit.
3.
4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.
5
6 Ne mange que si on le persuade.

6) Difficultés de concentration

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer. Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

0 Pas de difficulté de concentration.
1
2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.
3
4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.
5
6 Incapacité de lire ou de converser sans grande difficulté.

7) Lassitude

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

0 Guère de difficultés à se mettre en route ; pas de lenteur.
1
2 Difficultés à commencer des activités.
3
4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.
5
6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8) Incapacité à ressentir

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.

0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.
1
2 Capacité réduite à prendre plaisir à ses intérêts habituels.
3
4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.
5
6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir, et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches, parents et amis.

9) Pensées pessimistes

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché ou de ruine.

0 Pas de pensées pessimistes.

1

2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation et d'autodépreciation.

3

4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises, mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.

5

6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10) Idées de suicide

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.

1

2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.

3

4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible, mais sans projet ou intention précis.

5

6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

Résultats :

Chaque item est coté de 0 à 6, seules les valeurs paires sont définies. Le médecin doit décider si l'évaluation doit reposer sur les points de l'échelle bien définis (0, 2, 4, 6) ou sur des points intermédiaires (1, 3, 5).
Score maximal de 60.
Le seuil de dépression est fixé à 15.
Echelle assez rapide et sensible à l'efficacité thérapeutique.

Références :
Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie, M.Bouvard, J.Cottraux, Ed. Masson 2002.
Consultation en gériatrie L.Hugonot-Diener, Ed. Masson, Consulter Prescrire 2001.

Annexe VI : Echelle HADS

Le questionnaire HADS (de l'anglais *Hospital Anxiety and Depression Scale*)

Dans la série de questions ci-dessous, cochez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler. Ne vous attardez pas sur la réponse à faire : votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longuement méditée.

Score	Anxiété	Score	Dépression
	Je me sens tendu ou énervé :		Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois
3	❒ la plupart du temps	0	❒ oui, tout autant
2	❒ souvent	1	❒ pas autant
1	❒ de temps en temps	2	❒ un peu seulement
0	❒ jamais	3	❒ presque plus
	J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver		Je ris facilement et vois le bon côté des choses
3	❒ oui, très nettement	0	❒ autant que par le passé
2	❒ oui, mais ce n'est pas grave	1	❒ plus autant qu'avant
1	❒ un peu, mais cela ne m'inquiète pas	2	❒ vraiment moins qu'avant
0	❒ pas du tout	3	❒ plus du tout
	Je me fais du souci :		Je suis de bonne humeur :
3	❒ très souvent	3	❒ jamais
2	❒ assez souvent	2	❒ rarement
1	❒ occasionnellement	1	❒ assez souvent
0	❒ très occasionnellement	0	❒ la plupart du temps
	Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté :		J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :
0	❒ oui, quoi qu'il arrive	3	❒ presque toujours
1	❒ oui, en général	2	❒ très souvent
2	❒ rarement	1	❒ parfois
3	❒ jamais	0	❒ jamais
	J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :		Je ne m'intéresse plus à mon apparence :
		3	❒ plus du tout
0	❒ jamais	2	❒ je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais
1	❒ parfois		❒ il se peut que je n'y fasse plus autant attention
2	❒ assez souvent	1	❒ j'y prête autant d'attention que par le passé
3	❒ très souvent		
		0	
	J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :		Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses :
	❒ oui, c'est tout à fait le cas		❒ autant qu'auparavant
3	❒ un peu	0	❒ un peu moins qu'avant
2	❒ pas tellement	1	❒ bien moins qu'avant
1	❒ pas du tout	2	❒ presque jamais
0		3	
	J'éprouve des sensations soudaines de panique :		Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision :
	❒ vraiment très souvent		
3	❒ assez souvent	0	❒ souvent
2	❒ pas très souvent	1	❒ parfois
1	❒ jamais	2	❒ rarement
0		3	❒ très rarement
	☜ **Total du score pour l'anxiété**		☜ **Total du score pour la dépression**

Chaque réponse correspond à un chiffre. En additionnant ces chiffres, on obtient un score total par colonne (anxiété et dépression). Si le score d'une colonne est supérieur ou égal à 11, cela signifie que vous souffrez d'anxiété ou de dépression (selon la colonne concernée).

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

RESUME : Séquelles cognitives de la maladie de Cushing : étude MEMOCUSH

La maladie de Cushing (MC) est une maladie rare. L'hypercortisolisme de la MC active entraine fréquemment des troubles psychiatriques, des troubles de la mémoire, et une altération de la qualité de vie (Qol). Quelques études récentes ont signalé la persistance d'altérations cognitives chez des patients en rémission d'une MC. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'état cognitif de patients en rémission prolongée d'une MC à l'aide d'outils conventionnels et d'un outil original développé par notre groupe, le labyrinthe radiaire virtuel en 3D (LRV3D).
Etude pilote transversale cas-témoins, intitulée MEMOCUSH, incluant, de février à juillet 2016, 15 cas et 15 témoins, appariés sur l'âge, le sexe, et le niveau d'éducation. Nous avons pris le soin d'exclure tout facteur confondant pouvant être à l'origine de troubles cognitifs (radiothérapie hypophysaire, IMC>30, traitement par antidépresseurs ou anxiolytiques...).
Plusieurs tests ont été réalisés permettant d'évaluer la mémoire (LRV3D, RAVLT, test de fluence verbale, addition spatiale, mémoire des symboles, ROCF), la Qol (SF-36, Cushing-QoL) et les troubles psychopathologiques (MADRS, HADS).
L'âge moyen était de 45,9 +/- 9,3 ans, 80% de femme, niveau d'éducation élevé. Les tests cognitifs ont été réalisés à 6,2 +/- 5,3 ans de la date de rémission de la MC. Nous n'observons pas de troubles de la mémoire plus marqués chez les cas par rapport aux témoins aux différents tests (p entre 0,06 et 0,56). Cependant, nous observons une altération de la Qol des cas (SF-36 : p=0,006 ; CushingQol : p=0,0003) et une persistance de dépression chez les cas au MADRS (p=0,043) avec une corrélation entre la durée estimée en hypercortisolisme avant le diagnostic de MC et les résultats aux tests.
L'inclusion complémentaire de 15 autres cas est prévue prochainement en Espagne pour doubler l'effectif et avoir une puissance statistique pour confirmer ou non nos résultats.

ABSTRACT : Cognitive impairments of Cushing's disease: MEMOCUSH study.

Cushing's disease (CD) is a rare disease. Hypercortisolism in active CD is a frequent cause of psychiatric disorders, memory disorders, and impaired quality of life (QoL). Some recent studies have reported the persistence of cognitive impairment among patients in remission from a CD. The objective of the study was to assess the cognitive impairments of prolonged remission in patients with CD using conventional tests and an original test developed by our group, the virtual radial maze in 3D (LRV3D).
Case-control study, entitled MEMOCUSH, including, from February to July 2016, 15 cases and 15 controls, matched on age, sex, and educational level. We have taken care to exclude confounding factors that may cause cognitive impairment (pituitary radiotherapy, BMI> 30, treatment with antidepressants or anxiolytics ...). Several tests were performed to evaluate the memory (LRV3D, RAVLT, verbal fluency test, spatial addition, memory symbols ROCF), the Qol (SF-36, Cushing-QoL) and psychopathology (MADRS, HADS).
The average age was 45.9 +/- 9.3 years, 80% of female, high level of education. Cognitive tests were performed at 6.2 +/- 5.3 years from the date of remission of CD. We didn't observe more marked memory disorders among cases compared to controls in different tests (p between 0.06 and 0.56). However, we observe impaired Qol cases (SF-36: p = 0.006; CushingQol p = 0.0003) and persistence of depression in case at the MADRS (p = 0.043) with a correlation between the estimated duration hypercortisolism in before the diagnosis of CD and test scores.
An additional inclusion of 15 cases is expected soon in Spain to double the size of inclusions and have a statistical power to confirm or not our results.

DISCIPLINE : Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques.

MOTS-CLES : Maladie de Cushing ; Hypercortisolisme ; Cognition ; Troubles de la mémoire ; Qualité de vie ; Troubles psychiatriques.

Université de Bordeaux – U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES
146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex