université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019 Thèse n°3015

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 13/03/2019

Par ROTFUS, Yaël Emmanuel Benoit

Né le 21/12/1971 à Paris

Maladie de Cushing dans le département de la Réunion : prévalence, caractéristiques lors du diagnostic, rémissions et récidives après chirurgie transphénoïdale

Sous la direction de

Madame le Docteur Muriel COGNE

Membres du jury

M. le Professeur Antoine TABARIN	Président
M^{me} le Professeur Blandine GATTA-CHERIFI	Rapporteur
M^{me} le Professeur Estelle NOBECOURT	Examinateur
M^{me} le Docteur Christine COFFIN-BOUTREUX	Examinateur

université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019 Thèse n°3015

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 13/03/2019

Par ROTFUS, Yaël Emmanuel Benoit

Né le 21/12/1971 à Paris

Maladie de Cushing dans le département de la Réunion : prévalence, caractéristiques lors du diagnostic, rémissions et récidives après chirurgie transphénoïdale

Sous la direction de

Madame le Docteur Muriel COGNE

Membres du jury

M. le Professeur Antoine TABARIN	Président
M[me] le Professeur Blandine GATTA-CHERIFI	Rapporteur
M[me] le Professeur Estelle NOBECOURT	Examinateur
M[me] le Docteur Christine COFFIN-BOUTREUX	Examinateur

REMERCIEMENTS

A M^{me} le Docteur Muriel Cogne,

Je vous remercie d'avoir dirigé mon travail de thèse. Recevez ici toute ma gratitude.

A M. le Professeur Antoine Tabarin,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour la qualité et la rigueur de votre enseignement. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon estime.

A M^{me} le Professeur Blandine Gatta-Cherifi,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de ma thèse et de m'avoir accompagné avec bienveillance tout au long de mon internat. Soyez assurée de mon profond respect et de ma considération.

A M^{me} le Professeur Estelle Nobecourt,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Recevez ici toute ma reconnaissance.

A M^{me} le Docteur Christine Coffin-Boutreux,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude.

Aux personnes ayant participé à ce travail par leurs conseils et leur aide :

Je remercie les équipes des services d'Endocrinologie du CHU de la Réunion pour leur aide, le Dr Bintner pour sa relecture des IRM, les médecins du DIM pour la recherche informatique, le Dr Debussche pour ses remarques sur les spécificités épidémiologiques de la population réunionnaise, et les différents services d'Endocrinologie pour m'avoir permis d'accéder aux dossiers des patients.

A toutes les personnes qui ont marqué mon internat :

Aux équipes des services de Diabétologie,d'Endocrinologie et de Nutrition des CHU de La Réunion et de Bordeaux, je vous remercie pour la qualité de la formation médicale reçue,

Au Pr. Barat, au Dr. Vautier et à l'équipe du service d'Endocrinologie Pédiatrique-Néphrologie de l'Hôpital Pellegrin, merci pour votre confiance et votre enseignement,

Au Dr Gerber, et à l'équipe du service de Médecine Interne du CHU Nord Réunion, merci de votre accueil et de votre confiance,

Au Dr Nunes, merci pour ta compétence et ta disponibilité.

Je remercie l'ensemble de mes co-internes, réunionnais et bordelais, pour ces moments intenses passés ensemble, et pour le soutien qu'ils m'ont apporté.

Un merci particulier à Stéphane, pour son enthousiasme et sa créativité, à Florent, pour sa rigueur et son calme, à Olivier pour sa disponibilité, à Diane pour les moments de détente au bord du lagon, et à mes co-internes réunionnaises pour leur patience durant l'élaboration de cette thèse.

Merci à ma famille et à mes amis, pour leur présence et leur soutien, indispensables.

Je dédie cette thèse à ma Fleur, pour sa douce présence, son amour, et sa relecture attentive, et à ma fille, Rebecca, pour sa lumière.

SOMMAIRE

TABLE DES ABREVIATIONS 7
TABLE DES FIGURES, GRAPHIQUES, TABLEAUX 8
INTRODUCTION 9
I) DEFINITION ET DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE CUSHING 9
I.1) Définitions 9
I.2) Suspicion clinique du syndrome de Cushing 9
I.3) Confirmation biologique de l'hypercorticisme 10
I.3.1) Qui dépister ? 10
I.3.2) Investigations biologiques 10
I.3.3) Le pseudo syndrome de Cushing 12
I.4) Mise en évidence de l'ACTH dépendance de l'hypercorticisme 13
I.5) Mise en évidence de l'origine hypophysaire de la sécrétion 13
II) TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CUSHING PAR CHIRURGIE HYPOPHYSAIRE-REMISSION ET RECIDIVE 15
2.1) Indication de la chirurgie transphénoïdale 15
2.2) Rémission après chirurgie transphénoïdale 15
2.2.1) Définition de la rémission 15
2.2.2) Pourcentage de rémission et facteurs prédictifs de rémission 16
2.2.3) Devenir des patients en rémission 16
2.3) Récidive après chirurgie hypophysaire 17
2.4) Facteurs prédictifs de récidive après chirurgie hypophysaire 18
2.4.1) Liés aux caractéristiques invasives et prolifératives de la tumeur : classification de Knosp et classification de Trouillas 18
2.4.2) Autres facteurs prédictifs de récidive. 19
III) TRAITEMENTS ADJUVANTS DES RECIDIVES ET DES MALADIES PERSISTANTES 20
3.1) Qui traiter ? 20
3.2) Réintervention par chirurgie transphénoïdale 20
3.3) Traitements médicamenteux 20
3.3.1) Indications 20
3.3.2) Traitements ciblant l'adénome corticotrope 21
3.3.3) Traitements ciblant la corticosurrénale 21
3.4) Radiothérapie hypophysaire 23
3.5) Surrénalectomie bilatérale 24
IV) OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE 25

MATERIEL ET METHODES 26
I) POPULATION 26
I.1) Population étudiée 26
I.2) Critères d'exclusion 26
I.3) Critères d'inclusion 26
II) METHODE 27
2.1) Type d'étude 27
2.2) Méthode de recueil des données 27
2.3) Caractéristiques étudiées lors du diagnostic 27
2.3.1) Caractéristiques anthropométriques de la population incluse 27
2.3.2) Manifestations cliniques initiales du syndrome de Cushing 28
2.3.3) Caractéristiques de l'hypercortisolisme initial 28
2.3.4) Caractéristiques radiologiques et anatomopathologiques de l'adénome 28
2.4) Rémission et récidive post-chirurgicale 29
2.4.1) Rémission en post-opératoire immédiat 29
2.4.2) Rémission en post-opératoire tardif 29
2.4.3) Récidives 29
2.4.4) Maladie persistante 30
2.4.5) Rémission prolongée 30
2.5) Efficacité des traitements adjuvants 30
2.6) Tumeur agressive et carcinome hypophysaire 30
III) STATISTIQUES 31
RESULTATS 32
I) POPULATION INCLUSE 32
II) ESTIMATION DE LA PREVALENCE DE LA MALADIE DE CUSHING A LA REUNION 33
III) CARACTERISTIQUES LORS DU DIAGNOSTIC 33
3.1) Caractéristiques anthropométriques de la population lors du diagnostic 33
3.2) Caractéristiques cliniques du syndrome de Cushing. 34
3.3) Caractéristiques de l'hypercortisolisme initial 35
3.4) Caractéristiques radiologiques et anatomopathologiques de l'adénome 35
IV) REMISSIONS, RECIDIVES ET LEUR TRAITEMENT 37
4.1) Rémission en post-opératoire immédiat et tardif 37
4.2) Récidives et maladies persistantes 37
4.3) Traitements adjuvants des récidives et des maladies persistantes 39

4.3.1) Absence de traitement adjuvant durant la période d'étude 40
4.3.2) Traitements adjuvants et leur efficacité 40
4.3.3) Adénome hypophysaire agressif et carcinome corticotrope 42
4.3.4) Résultats de la thérapie multimodale en fin d'étude 43
CONCLUSION- DISCUSSION 45
I) PREVALENCE 45
II) CARACTERISTIQUES LORS DU DIAGNOSTIC 46
II.1) Caractéristiques anthropométriques lors du diagnostic 46
II.2) Caractéristiques cliniques 46
II.3) Caractéristiques de l'hypercortisolisme 47
II.4) Caractéristiques de l'adénome 47
III) REMISSIONS ET RECIDIVES POSTCHIRURGICALES 48
3.1) Rémissions 48
3.2) Récidives 49
3.3) Effets des différents traitements en fin d'étude. 50
IV) CONCLUSION 52
RESUME 53
BIBLIOGRAPHIE 54
SERMENT D'HIPPOCRATE 59

TABLE DES ABREVIATIONS

AMM : *Autorisation de Mise sur le Marché*

CBG : *Corticosteroïd Binding Globulin*
CHFG : *Centre Hospitalier Felix Guyon*
CHGM *: Centre Hospitaliser Gabriel Martin*
CIM-10 *: Classification Internationale des Maladies, 10ème version*
CLU *: Cortisol Libre Urinaire*
CRH : *Corticotrophin Releasing Hormon*
CSPI : *Cathétérisme des Sinus Pétreux Inférieurs*

DIM *: Département d'Informatique Médicale*
Dex *: Dexaméthasone*
DOX : *11 Déoxycortisone*

EP : *Embolie Pulmonaire*
ERCUSYN *: European Register on Cushing Syndrome*

FFDex *: Freinage Faible à la Dexaméthasone*
FMDex *: Freinage Minute à la Dexaméthasone*

GHER : *Groupe Hospitalier Est Réunion*
GHSR *: Groupe Hospitalier Sud Réunion*

LSN : *Limite Supérieur de la Normale*

MC *: Maladie de Cushing*

11β–HSD1 : *11 béta-hydroxysteroid-déshydrogénase de type 1*

RR : *Risque Relatif*

SC *: Syndrome de Cushing*
SurBi : *Surrénalectomie Bilatérale*

TSP : *Transphénoïdale*
TVP : *Thrombose Veineuse Profonde*

TABLE DES FIGURES, GRAPHIQUES, TABLEAUX

FIGURES

Figure 1 : Critères de rémission en post-opératoire d'après Nieman et al.(17) *16*
Figure 2 : Classification de Knosp revisitée adaptée de (24) *18*
Figure 3 : Définition des grades des tumeurs selon Raverot et Trouillas (25,27) *19*
Figure 4: Diagramme de flux *32*
Figure 5 : Résultats de la thérapie multimodale *43*

GRAPHIQUES

Graphique 1 : Nombre de signes cliniques en fonction du CLU *35*

TABLEAUX

Tableau 1 : Tests recommandés pour le dépistage du Syndrome de Cushing _____ *12*
Tableau 2 : Caractéristiques anthropométriques de la population lors du diagnostic _____ *33*
Tableau 3 : Caractéristiques cliniques lors du diagnostic _____ *34*
Tableau 4 : Caractéristiques radiologiques et anatomopathologiques des adénomes _____ *36*
Tableau 5 : Rémission en postopératoire immédiat et tardif _____ *37*
Tableau 6 : Pourcentage de récidive selon différents facteurs _____ *38*
Tableau 7 : Caractéristiques lors de la récidive, traitements adjuvants et résultats _____ *39*
Tableau 8 : Caractéristiques des patients avec une maladie persistante, traitements et résultats ___ *40*
Tableau 9 : Efficacité des différents traitements _____ *41*

INTRODUCTION

I) DEFINITION ET DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE CUSHING

I.1) Définitions

Le Syndrome de Cushing (SC) est un ensemble de symptômes provoqué par une exposition chronique à un excès de glucocorticoïdes endogènes ou exogènes. La cause la plus fréquente de SC endogène est la Maladie de Cushing (MC), conséquence d'un hypercortisolisme chronique, causé par un adénome hypophysaire corticotrope secrétant de l'ACTH. Dans les séries les plus récentes, cette MC représente environ 70% des SC endogènes (1,2).
C'est une maladie rare dont la prévalence varie selon les études entre 1 et 9 cas pour 100000 habitants, et l'incidence annuelle entre 1,2 et 1,7 cas par million d'habitants (2,3). En Europe, la prévalence est actuellement estimée à 4/100000 (4).
Cet état d'hypercortisolisme chronique entraine des comorbidités, cardiovasculaires, métaboliques, infectieuses, psychiatriques, qui diminuent la qualité de vie et augmentent le taux de mortalité standardisé par rapport à la population générale (5). Si la maladie n'est pas traitée, ce taux de mortalité est d'environ 50% à 5 ans, d'après une étude ancienne datant de 1952 (6). Dans ce cas, la majorité des patients décède de causes cardiovasculaires ou infectieuses. Actuellement, la plupart des études indique qu'un diagnostic et un traitement précoce de la MC permettent de réduire la mortalité et la morbidité (7,8).

Ce diagnostic de MC repose sur plusieurs étapes successives : la suspicion clinique du SC, la confirmation biologique de l'hypercorticisme, la mise en évidence de l'ACTH dépendance de cet hypercorticisme, et enfin, la mise en évidence de l'origine hypophysaire de cette sécrétion d'ACTH (9).

I.2) Suspicion clinique du syndrome de Cushing

La présentation clinique du SC est très variée, allant de formes paucisymptomatiques difficiles à identifier, à des formes cliniques franches, avec une présentation typique.
Cette dernière comprend des signes spécifiques hypercatabloliques, dits aussi « consomptifs », dus à l'activité hypercatabolique et anti-anabolique du cortisol :
des signes cutanés (vergetures pourpres, ecchymoses faciles, fragilité cutanée), des signes musculaires (amyotrophie proximale), des signes osseux (ostéoporose précoce, fractures pathologiques).
Les autres signes du SC sont plus fréquents dans la population générale et sont donc peu spécifiques : signes métaboliques (diabète), cardiovasculaires (HTA, syndrome coronarien aigu, AVC, Embolie Pulmonaire, Thrombose Veineuse Profonde), infectieux (infections communautaires et opportunistes), signes gynécologiques (hirsutisme, anomalies du cycle menstruel, infertilité), signes psychiatriques (dépression, anxiété, labilité émotionnelle, insomnie), neurologiques (céphalées, troubles cognitifs), et enfin obésité facio-tronculaire et prise de poids récente.
En l'absence de signes consomptifs spécifiques, le diagnostic de SC est difficile, et doit prendre en compte l'histoire clinique du patient. Dans une publication récente, Nieman propose de suspecter un SC devant (10) :
- l'aggravation rapide et inexpliquée de pathologies préexistantes chez le patient (comme un diabète, une HTA).
- L'apparition de signes inhabituels pour l'âge, comme des fractures ou une HTA chez une personne jeune.

- L'aggravation inexpliquée, ou l'apparition de symptômes psychiatriques (labilité émotionnelle, insomnie, dépression), cognitifs (difficultés de compréhension et de synthèse), ou mnésiques (touchant plus particulièrement la mémoire à court terme).
- Une prise de poids inexpliquée associée à une répartition des graisses supraclaviculaire.

Lorsque la présentation du SC est paucisymptomatique, le diagnostic est difficile à poser après une consultation unique. Comme le SC tend à progresser au cours du temps, l'accumulation de différents signes oriente souvent le diagnostic. Plusieurs publications récentes montrent que l'expression clinique du SC ne semble pas liée à l'intensité de l'hypercortisolisme, mais plutôt à son ancienneté (un SC qui débute serait moins symptomatique, contrairement à un SC ancien), et à la sensibilité des tissus périphériques au cortisol (11). Cette sensibilité est déterminée, entre autres, par le polymorphisme du récepteur aux glucocorticoïdes et par l'activité de l'enzyme 11 béta-hydroxysteroid-déshydrogénase de type 1 (11β-HSD1), qui convertit, dans les tissus périphériques, les formes inactives des glucocorticoïdes (comme la cortisone) en forme actives (cortisol) sur le récepteur intracellulaire des glucocorticoïdes. Une enzyme peu active limiterait donc les effets métaboliques indésirables provoqués par un excès de glucocorticoïdes circulants (12).

Dans une étude cas-témoin s'appuyant sur des avis d'experts, Broder et al. (13) ont mis en évidence, chez des patients avec un SC causé ou non par une MC, 10 signes clés plus fréquents chez les patients avec une MC : adiposité localisée à la partie supérieure du corps, prise de poids inexpliquée, hirsutisme, syndrome des ovaires polykystiques, hypokaliémie, thrombose veineuse profonde, amyotrophie, alopécie chez la femme, et ostéoporose. Chacun de ces signes est au moins 5 fois plus présent chez les patients avec une MC (Risque Relatif (RR) >5). Certaines associations de deux signes augmentent ce RR : par exemple, asthénie et hirsutisme (RR= 128), diabète de type 2 non contrôlé et hypokaliémie (RR= 64), obésité et ostéoporose (RR= 52). La principale limitation de cette étude est qu'elle s'appuie uniquement sur des avis d'experts.

Enfin, lorsqu'un SC a été mis en évidence, l'exposition à des glucocorticoïdes exogènes doit être exclue par l'interrogatoire avant de poursuivre les investigations et de réaliser un dépistage d'une sécrétion de glucocorticoïdes endogènes.

I.3) Confirmation biologique de l'hypercorticisme

I.3.1) Qui dépister ?

Devant la rareté du SC, la forte prévalence de nombreux signes du SC dans la population générale (comme le diabète, l'obésité, l'HTA, la dépression), et la limitation des tests de dépistage, le risque de faux positifs est élevé. Afin de diminuer le nombre de faux positifs, les recommandations internationales actuelles, établies en 2008, préconisent de **réaliser un dépistage chez les patients qui ont une probabilité clinique prétest élevée d'avoir un SC**, après avoir exclu l'exposition à des corticoïdes exogènes (7).

I.3.2) Investigations biologiques

Le dépistage du SC est réalisé par au moins deux tests choisis parmi les tests de première ligne (7) : mesure du Cortisol Libre Urinaire (CLU) sur un recueil d'urine des 24 heures (à réaliser 2 fois, associée à la mesure de la créatininurie), mesure du cortisol salivaire vespéral (à réaliser 2 fois), test de Freinage Minute à la Dexaméthasone (FMDex).
Le cortisol minuit sérique ne fait pas partie des tests de première ligne dans les recommandations de 2008 car il nécessite une hospitalisation d'au moins 48 heures pour s'affranchir des variations liées au stress induit par le dosage. Cependant, dans la pratique, il est souvent utilisé en première ligne, en alternative au cortisol salivaire lorsque celui-ci n'est

pas disponible. Le test de Freinage Faible à la Dexaméthasone (FFDex) est souvent utilisé pour distinguer un pseudo syndrome de Cushing (pseudo-SC) d'un SC.
Le **Tableau 1** présente ces tests, leur valeur seuil, et les principaux facteurs confondants à éliminer (d'après Nieman (10)). **Les seuils retenus dans les recommandations internationales ont été choisis pour augmenter la sensibilité, et donc diminuer les faux positifs, au dépend d'une diminution de la spécificité (7)**.
Les différents tests utilisés mesurent soit un niveau de base de cortisol (dans les urines, la salive, le sérum) soit la réponse de l'axe corticotrope à une molécule stimulante (Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), Desmopressine) ou inhibante (dexaméthasone (Dex)).
Nous ne détaillerons pas les limites de tous les tests, ce qui sortirait du champ de notre étude, mais uniquement les problèmes posés par le dosage du CLU, très souvent utilisé pour le diagnostic dans la pratique.
Ce test est réalisé sur un recueil des urines durant 24 heures, à deux reprises. Il mesure le cortisol libre dans le plasma filtré dans les urines par le rein, ce qui reflète l'exposition des tissus au cortisol durant 24 heures. La mesure du CLU peut présenter plusieurs biais (9,10):

- **Le biais principal réside dans la difficulté d'obtenir un recueil** complet des urines des 24 heures. L'omission d'un recueil d'urines, en particulier nocturne ou matinale, modifie considérablement le résultat final. La qualité du recueil urinaire peut être jugée par l'évaluation de la diurèse totale et de la créatininurie. La diurèse ne doit pas dépasser 3L/j, car une hyperhydratation aboutit à une augmentation du CLU. Inversement, une diurèse très faible suggère un recueil incomplet. La créatininurie est relativement stable chez des sujets sains, ce qui permet des comparaisons entre les échantillons d'urine.
- **Un biais est lié au terrain** : chez les patients insuffisants rénaux, le CLU n'est pas interprétable pour un DFG<30mL/min ; il peut être modérément élevé en cas de stress, de dépression, d'obésité morbide ; il est augmenté chez la femme enceinte, de part un hypercortisolisme physiologique.
- **Un biais est inhérent au syndrome de Cushing** : la variabilité intra-patient de la sécrétion cortisolique est importante. Selon une étude Petersen et al.(14) portant sur 152 patients atteints de MC, cette variabilité est de 50% entre différents dosages du CLU. L'analyse de plus de 2 CLU ne la fait pas diminuer sensiblement. Les prélèvements urinaires doivent donc être renouvelés durant 2 jours.
- **Un biais lié à la technique de mesure** : selon la méthode biochimique utilisée, l'intervalle de dosage varie sensiblement. Ce biais peut être corrigé en exprimant le CLU en nombre de fois la norme. Par ailleurs, la spécificité des anticorps utilisés dans les techniques de dosage biochimique peut être imparfaite (certains métabolites du cortisol peuvent interférer). Les nouvelles techniques de dosage utilisant la chromatographie en phase liquide seule ou couplée à la spectrométrie de masse ne présentent pas ce problème de spécificité et minimise la variabilité du CLU.

Des tests de seconde ligne peuvent être utilisés en cas de résultats ambigus : test Dex-CRH ou test à la Desmopressine.
Le test Dex-CRH est utilisé pour distinguer pseudo-SC et SC. Il présente une performance diagnostique identique au FFDex dans cette indication, avec respectivement une sensibilité de 98 et 96% et une spécificité de 70% et 79% (10).
Le test à la Desmopressine ne fait pas partie des recommandations de 2008, mais une revue récente de la littérature par Vassiliadi et Tsagarakis (15) montre qu'il a une bonne performance diagnostique, y compris dans les situations où les tests de première ligne entrainent beaucoup de faux positifs (comme dans le pseudo-SC) ou de faux négatifs (comme dans le SC modéré), et peut donc être utilisé en seconde ligne dans ces cas de figure. Sa performance dépend des critères d'interprétation utilisés. Avec un critère basé sur un maximum d'ACTH au cours du test>71,8pg/mL, la sensibilité est de 91% et la spécificité de 95%.

Tableau 1 : Tests recommandés pour le dépistage du Syndrome de Cushing

Nom du test et mesure	Agent inhibant/ stimulant	Heure de collection ou d'administration	Délai de mesure après administration	Seuil	Biais
Tests de première ligne					
CLU*2 (cortisolurie)	aucun	24h	-	Limite sup du dosage (LSN)	Recueil incomplet, insuffisance rénale hyperhydratation, hypercortisolisme modéré ou cyclique.
Cortisol salivaire vespéral*2	aucun	Entre 22h et minuit	-	Limite sup du dosage (LSN)	Sujet âgé, HTA, diabète, tabagisme, travail en horaires décalés.
FMDex (cortisolémie 8h)	Dex 1mg PO	Entre 23h et minuit	A 8h le lendemain matin	1,8µg/dL (50nM)	Variations dans la CBG (contraception oestrogénique), métabolisme de la Dex modifié (inducteurs enzymatiques, insuffisance rénale, insuffisance hépatique).
Approches alternatives aux tests de première ligne					
Cortisol sérique à minuit*2	aucun	minuit	-	7,5µg/dL (205nM) si le patient est réveillé	Variations dans la CBG, travail en horaires décalés.
FFDex (cortisolémie à 8h à J2)	Dex 0,5mg PO	Dex/6h*8 doses. Commence à 8h à J0.	6h après la dernière dose	1,4µg/dL (38nM)	Variations dans la CBG, métabolisme de la Dex modifié
Tests de seconde ligne					
Dex-CRH (cortisol sérique)	Dex 0,5mg PO + CRH 1µg/kg IV (max=100µg)	Dex/6h*8 doses. Commence à 8h à J0. CRH à 8h à J2, 6h après Dex	-5, 0, 15 min après l'administration du CRH	1,4µg/dL (38nM)	Variations dans la CBG, métabolisme de la Dex modifié
Test à la Desmopressine (ACTH plasmatique et cortisolémie)	Desmopressine 10µg IV	-	-5, à, 10, 20, 30 min après administration	variable	sécrétion ectopique d'ACTH peut répondre

I.3.3) Le pseudo syndrome de Cushing

Le pseudo syndrome de Cushing (pseudo-SC) désigne un état où le patient présente des signes cliniques et parfois biologiques du SC, mais sans hypercortisolisme endogène pathologique. Il est dû à une hyperactivation physiologique de l'axe corticotrope, probablement dépendante du CRH, qui survient en cas de dépression, d'alcoolisme chronique, d'obésité sévère, de diabète non contrôlé, ou de stress physiologique intense.
Certaines études ont comparé la prévalence de différents signes cliniques chez des patients avec un SC établi et des patients avec un pseudo-SC : la plupart des signes non spécifiques du SC (diabète, HTA, hirsutisme, anomalies du cycle menstruel) ont une prévalence identique dans les deux groupes. L'ostéoporose et la tendance aux ecchymoses sont plus fréquentes chez les patients avec un SC.
Lorsque les patients avec un pseudo SC sont comparés aux patients avec une maladie de Cushing authentifiée, plus de la moitié des patients avec un pseudo-SC présente une obésité

avec une répartition des graisses supra- claviculaire, et moins de 20% des signes protéolytiques (amyotrophie proximale, ostéoporose) (5). Les signes protéolytiques spécifiques du SC sont donc moins fréquents dans le pseudo-SC.
Sur le plan biologique, chez les patients avec un pseudo SC : le CLU est rarement supérieur à 3 fois la norme, le rythme nycthéméral du cortisol est souvent respecté. Le FFDex, le test à la Desmopressine et le test Dex-CRH sont souvent négatifs chez les patients avec un pseudo-SC. Des publications récentes montrent une performance diagnostique supérieure du test à la Desmopressine dans cette indication (15).
Au total, seule l'épreuve du temps permet de retenir le diagnostic de pseudo SC, le traitement de la perturbation causale entrainant sa résolution. On observe ainsi une normalisation du cortisol après traitement de la dépression, du diabète, ou sevrage en alcool (9,16).

À la suite de ces investigations, pour les patients avec une forte probabilité prétest d'avoir un SC, lorsque deux tests sont positifs et après avoir éliminé un pseudo-syndrome de Cushing, le diagnostic de SC est retenu et sa cause peut être recherchée.
Si deux tests sont négatifs, le SC est exclu, et l'on arrête les investigations sauf en cas de suspicion de SC cyclique ou modéré. En cas de résultats discordants chez un patient avec une probabilité prétest élevée d'avoir un SC, les investigations doivent être poursuivies (7).

I.4) Mise en évidence de l'ACTH dépendance de l'hypercorticisme

Une fois le SC diagnostiqué, sa cause doit être identifiée. Un excès de cortisol entraînant une suppression de la sécrétion d'ACTH par les cellules corticotropes saines, la mesure de la concentration plasmatique d'ACTH est essentielle au diagnostic différentiel.
D'un point de vue physiopathologique, le SC peut être classifié en ACTH dépendant, dû soit à une tumeur hypophysaire (dans la maladie de Cushing) soit à une tumeur ectopique (SC paranéoplasique), et ACTH indépendant, lié à une cause surrénalienne.
Lorsque la sécrétion d'ACTH est élevée, c'est à dire supérieure à 20pg/mL (4,4pmol/L) et inadaptée à la cortisolémie (sécrétion de cortisol en regard >400nM), le syndrome de Cushing est considéré ACTH dépendant.
Pour une sécrétion d'ACTH intermédiaire comprise entre 10 et 20pg/mL (2,2 et 4,4pM), des tests supplémentaires sont nécessaires car il y a un chevauchement entre les MC et certains SC surrénalien modérés, qui ne suppriment que partiellement la sécrétion d'ACTH. Dans ce cas, une réponse positive au test au CRH est en faveur d'une MC (8).

Dans l'étude de Valassi et al.(1), basée sur le registre européen ERCUSYN (European Register on Cushing Syndrome), et comprenant les données de 1341 patients avec un SC collectées entre le 1er janvier 2000 et le 31 Janvier 2016 à partir de 57 centres et de 26 pays européens : 73% ont un SC ACTH dépendant (67% ont une MC, 6% une tumeur ectopique) et 24% un SC ACTH indépendant de cause surrénalienne.

I.5) Mise en évidence de l'origine hypophysaire de la sécrétion

Une fois le SC ACTH dépendant diagnostiqué, la recherche de sa localisation vise à distinguer les MC avec un adénome hypophysaire des SC paranéoplasiques par sécrétion ectopique d'ACTH.
L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) est l'examen morphologique de référence. Elle permet d'identifier l'adénome hypophysaire chez la majorité des patients avec une MC, et la majorité de ces lésions sont des microadénomes (<10mm). Dans l'étude précédemment citée de Valassi et al.(1), l'IRM retrouve l'adénome dans 76,2% des cas de MC : 53,4% sont des microadénomes, 22,8% des macroadénomes (>10mm) et environ 24% des patients avec une MC n'ont pas d'adénome visualisé.

Inversement, des lésions hypophysaires non sécrétantes <6mm sont retrouvées chez environ 10% de la population générale, indemne de SC (16).

Au total : la négativité de l'IRM ne permet donc pas d'exclure une MC ; inversement, la positivité de l'IRM n'affirme pas la MC. En cas de diagnostic très vraisemblable devant un SC clinicobiologique non ambigu et une image hypophysaire>6mm, la possibilité de faux positifs persiste (9).

Lorsque l'IRM ne permet pas de distinguer une MC et un SC ectopique (absence d'image ou image<6mm), la technique de référence pour mettre en évidence l'origine de la sécrétion d'ACTH reste à l'heure actuelle le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs (CSPI). Il s'agit d'un examen invasif, qui requiert une expertise en radiologie interventionnelle dans un centre spécialisé. En cas d'adénome corticotrope hypophysaire, il repose, après stimulation par le CRH, sur la mise en évidence d'un gradient de concentration d'ACTH entre les veines des sinus pétreux inférieurs, situées anatomiquement à proximité de l'adénome, et une veine périphérique. En cas de tumeur ectopique, la concentration d'ACTH sera équivalente entre ces deux réseaux veineux.

Ainsi, lors du CSPI, un gradient centro-périphérique d'ACTH supérieur à 2 avant stimulation et supérieur à 3 après stimulation par le CRH a une sensibilité et une spécificité de 95% pour le diagnostic de MC (16). Les faux positifs peuvent survenir, par exemple, chez des patients avec une sécrétion ectopique modérée ou cyclique (absence d'inhibition des cellules corticotropes saines qui vont donc répondre au CRH), et les faux négatifs, lors d'un mauvais positionnement du cathéter dans les sinus pétreux.

Lorsqu'un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs est discuté, il est conseillé de réaliser un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien au préalable, afin d'éliminer une tumeur ectopique évidente (17).

Enfin, des tests non invasifs (test au CRH, test à la Desmopressine, freinage fort par la Dex) peuvent être utilisés pour identifier la source d'ACTH, mais ils ont une performance diagnostique inférieure au CSPI. Ils sont utilisés par certaines équipes pour confirmer l'indication du CSPI lorsque la tumeur n'est pas visualisée sur l'IRM hypohysaire et que le scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien ne met pas en évidence de tumeur ectopique évidente. Le principe de ces tests est que la plupart des adénomes hypophysaires corticotropes répondent à une stimulation par le CRH ou la Desmopressine, et sont inhibés par de fortes doses de Dex, alors que la plupart des tumeurs ectopiques produisant de l'ACTH (mais pas toutes) sont résistantes au CRH, à la Desmopressine et à de fortes doses de Dex.

Plus particulièrement, la Desmopressine peut stimuler la production d'ACTH par les adénomes corticotropes car, contrairement aux cellules hypophysaires saines, ils surexpriment les récepteurs de type 2 et 3 à la vasopressine ; mais certaines tumeurs ectopiques secrétant de l'ACTH expriment aussi ces récepteurs et peuvent donc répondre positivement au test (15).

II) TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CUSHING PAR CHIRURGIE HYPOPHYSAIRE- REMISSION ET RECIDIVE

2.1) Indication de la chirurgie transphénoïdale

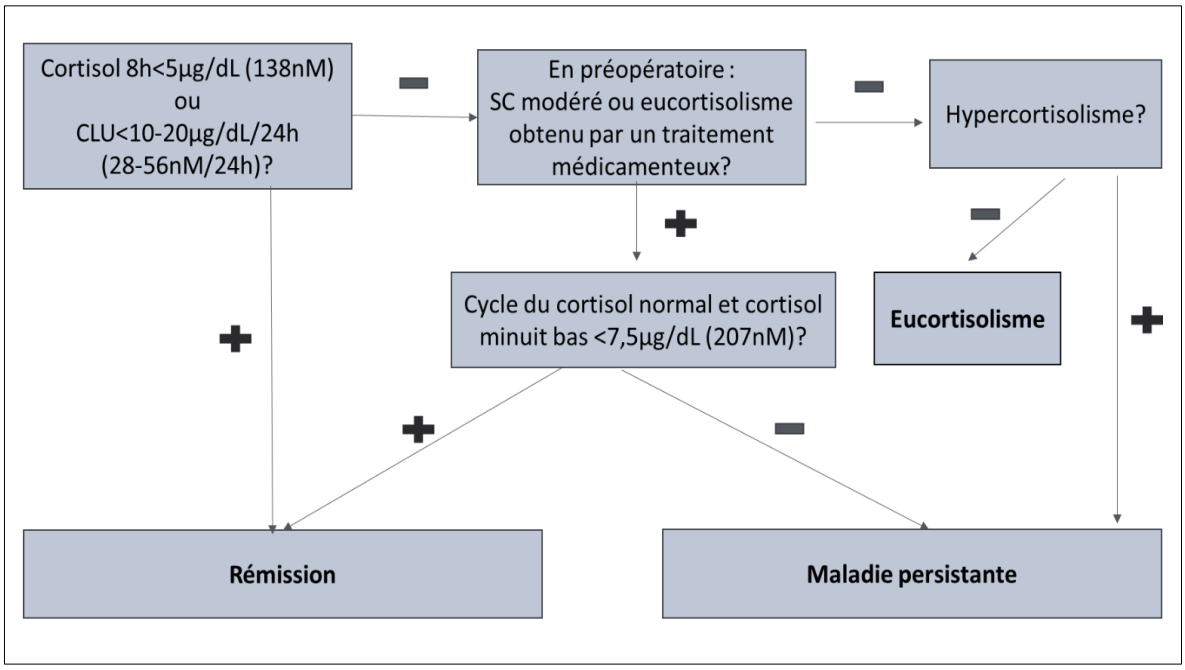
Chez les patients avec un diagnostic établi de SC franc, il est actuellement recommandé de normaliser le cortisol pour éliminer les symptômes du SC, et de traiter les comorbidités associées. En effet, comme indiqué précédemment, le taux de mortalité standardisé diminue sensiblement après traitement du SC et de ses comorbidités, par rapport aux patients non traités. En revanche, chez les patients avec un hypercortisolisme modéré, sans comorbidités provoquées par le SC, les traitements visant à normaliser le cortisol ne sont pas recommandés, car leur bénéfice n'est pas prouvé pour l'instant dans cette indication (18).
La résection de l'adénome hypophysaire par chirurgie transphénoïdale (TSP) est le traitement optimal de la maladie de Cushing. Elle peut être réalisée chez la plupart des patients, sauf ceux présentant un risque opératoire important. Elle doit idéalement être pratiquée par un neurochirurgien expert dans ce domaine, ce qui augmente le succès de la résection et diminue les complications de la chirurgie (hypopituitarisme, diabète insipide, sécrétion inappropriée d'ADH, atteintes visuelles, fuite de LCR, infection). Elle permet enfin, dans la plupart des cas, de confirmer le diagnostic en apportant la preuve histologique de la présence d'un adénome hypophysaire corticotrope

2.2) Rémission après chirurgie transphénoïdale

2.2.1) Définition de la rémission

Lors de la MC, l'hypersécrétion de cortisol inhibe la sécrétion d'ACTH par les cellules hypophysaires saines. Chez un patient présentant un SC avec un hypercortisolisme franc ou sévère, la résection réussie de l'adénome entraîne donc un effondrement de l'ACTH et du cortisol et une substitution en glucocorticoïdes est nécessaire.
On distingue la rémission en post-opératoire immédiat (dans les 7 jours suivant la chirurgie), et la rémission en post-opératoire tardif, entre 7 jours et 6 mois après la chirurgie. Il n'existe pas de consensus sur les critères biochimiques de rémission précoce, mais la définition la plus souvent utilisée, présentée dans les recommandations sur le traitement du SC, est la suivante : cortisolémie à 8h<5µg/dL (138nM) ou CLU <10-20µg/24h (28-56nM/24h) dans les 7 jours post opératoires.
Pour les patients avec un hypercortisolisme modéré en préopératoire, ou rendus eucortisoliques par un traitement médical avant la chirurgie, la sécrétion d'ACTH par les cellules hypophysaires saines est moins inhibée, et une résection réussie de l'adénome n'entraîne pas forcément d'effondrement de l'ACTH et du cortisol : le cortisol 8h et le CLU peuvent être normaux chez des patients en rémission. L'évaluation de la rémission sera d'avantage basée sur la normalisation du cortisol minuit (qui doit être bas) et sur le rétablissement d'un cycle nycthéméral du cortisol (**Figure 1**).
Par ailleurs, il n'est pas recommandé d'utiliser la dépendance aux glucocorticoïdes pour caractériser la rémission, car la mesure de la cortisolémie à 8h donne une valeur quantifiable plus fiable.

Figure 1 : Critères de rémission en post-opératoire d'après Nieman et al.(18)



2.2.2) Pourcentage de rémission et facteurs prédictifs de rémission

Dans une méta-analyse portant sur 44 études et 1640 patients, Petersenn et Beckers (2) retrouvent des taux de rémission post-chirurgicale variant de 42 à 96,6% avec une médiane de 77,9%. Une maladie persistante est retrouvée chez 21,9% des patients (minimum 3,4% et maximum 35%). Ces écarts proviennent d'une grande variabilité des définitions selon les études, certains auteurs proposant une définition biologique seule (cortisolémie à 8h<5µg/dL ou effondrement du CLU) ou clinique (amélioration des signes de SC, présence de signes d'insuffisance corticotrope, dépendance à l'hydrocortisone) et biologique.
Dans l'étude de Valassi et al.(19) parue en 2018 et utilisant la base de données ERCUSYN, 71,1% des patients avec une MC sont en rémission biochimique (cortisolémie à 8h <5µg/dL) en post-opératoire immédiat et 93% en post-opératoire tardif (entre 7 jours et 6 mois). De manière intéressante, les patients ayant reçu une prémédication par un traitement à visée anticortisolique en préopératoire, ont un taux de rémission en post-opératoire précoce plus faible que les autres (61% vs 75%, p = 0,003) et sont plus souvent en eucortisolisme. La prémédication est donc un facteur confondant pour l'interprétation de la rémission en postopératoire immédiat.
Concernant les facteurs qui influencent la rémission, plusieurs études montrent une décroissance du taux de rémission à court terme et à long terme en présence d'un macroadénome, d'une invasion du sinus caverneux, et en l'absence d'image à l'IRM ou de tumeur corticotrope lors de l'analyse anatomopathologique (16).
L'expérience du neurochirurgien n'a pas d'effet sur le taux de rémission dans la méta-analyse de Petersenn et Beckers contrairement à ce que montrent d'autres publications (2) ; en revanche, elle diminue significativement la survenue de complications post-chirurgicales.

2.2.3) Devenir des patients en rémission

Sur le plan clinique, la disparition des comorbidités et des signes du SC est variable chez les patients en rémission, probablement liée à l'ancienneté de l'hypercortisolisme avant la

chirurgie (20). Plusieurs études montrent que les comorbidités peuvent persister malgré la disparition de l'hypercortisolisme, en particulier sur le plan cardiovasculaire, psychiatrique, cognitif, métabolique et de la qualité de vie. Par conséquent, chez les patients en rémission, la mortalité reste augmentée par rapport à la population générale, malgré un traitement réussi. Dans leur méta-analyse, van Haalen et al.(21) retrouvent ainsi un taux de mortalité standardisé de 2.5 (95% CI 1.4–4.2). L'hypopituitarisme consécutif à la chirurgie TSP pourrait être aussi impliqué dans cette augmentation de la mortalité.

Chez les patients en rémission, la récupération de l'axe corticotrope est très variable et l'hypocortisolisme peut parfois persister plusieurs années.

2.3) Récidive après chirurgie hypophysaire

Le taux de récidive chez les patients en rémission est variable dans la littérature selon les critères retenus. Dans la méta-analyse de Beckers et Petersenn (2), il est de 15% en moyenne pour les études qui utilisent un critère biochimique seul, avec un minimum de 5% et un maximum de 20,8%. Il est plus variable pour les études utilisant un critère combiné clinique et biochimique avec un minimum de 11,5%, et un maximum de 47,4% pour une moyenne de 14,4%. Les critères cliniques retenus sont l'apparition de nouveaux signes cliniques spécifiques du SC, ou l'aggravation de signes préexistants. La fréquence importante de survenue des récidives impose une surveillance régulière clinicobiologique des patients après la chirurgie.

Le critère biochimique utilisé historiquement pour dépister l'apparition des récidives est l'élévation du CLU, mais des données récentes montrent qu'il n'est probablement pas assez sensible pour le dépistage précoce des récidives. En effet, dans plusieurs études, l'élévation du cortisol minuit salivaire est un marqueur précoce de récidive, qui précède toujours l'élévation du CLU. Dans l'étude de Bou Khalil et al. (22), pour les patients en rémission, l'élévation du cortisol minuit survient 38,2 mois après une chirurgie TSP réussie contre 50,6 mois pour le CLU. Ceci est confirmé dans l'étude de Caroll et al. (23), où le cortisol minuit salivaire s'élève en premier, le FMDex en deuxième et le CLU en dernier. Devant la variabilité intrapatient du dosage du cortisol salivaire minuit d'un jour à l'autre, une stratégie de dépistage avec la réalisation de 3 ou 4 échantillons collectés successivement a été proposée par Danet-Lamasou et al.(24).

Certains tests dynamiques comme le test à la Desmopressine pourrait aussi permettre un dépistage précoce des récidives. Dans leur revue sur le rôle du test à la Desmopressine dans la MC, Vassiliadi et Tsagarakis soulignent que l'ensemble des données, limitées, montrent qu'une réponse positive au test peut réapparaitre au cours du suivi à long terme des patients en rémission. Elle précède les autres marqueurs de récidive. Selon les auteurs, la réapparition de cette réponse indiquerait une vraie récidive (15).
Le dépistage biochimique précoce des récidives nécessite donc en postopératoire une surveillance régulière du cortisol salivaire minuit et du freinage minute, en plus du dosage du CLU. La réapparition d'une réponse au test à la Desmopressine pourrait être utilisée comme marqueur de récidive précoce, pour les patients répondeurs en préopératoire et non répondeurs en postopératoire précoce.

D'après les recommandations internationales (18), la surveillance doit être réalisée à vie, avec au minimum un dépistage dès que l'axe corticotrope récupère, puis annuellement, ou plus tôt, dès qu'il existe une suspicion (apparition de nouveaux signes cliniques ou radiologiques, ou aggravation de signes préexistants).

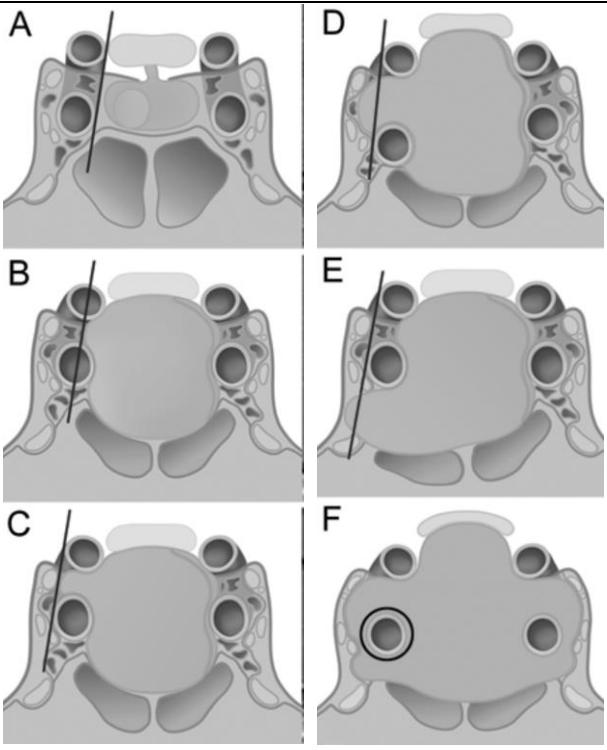
2.4) Facteurs prédictifs de récidive après chirurgie hypophysaire

2.4.1) Liés aux caractéristiques invasives et prolifératives de la tumeur : classification de Knosp et classification de Trouillas

Les caractéristiques invasives et prolifératives de l'adénome sont des facteurs prédictifs majeurs de récidive (25,26).

- Le caractère invasif des adénomes hypophysaires est décrit dans la classification de Knosp. En faisant le lien entre les caractéristiques radiologiques et chirurgicales des adénomes, elle définit les tumeurs invasives en se basant sur l'invasion radiologique du sinus caverneux. Cette dernière est un facteur pronostique important pour les tumeurs hypophysaires. En effet , la limite anatomique constituée par le sinus caverneux ne permet pas au chirurgien de réaliser une résection complète de la tumeur, ce qui conduit à la persistance d'un résidu post-opératoire associé à un haut risque de progression tumorale au cours du suivi (25). La classification de Knosp initiale distingue 4 grades, en fonction du franchissement ou non de lignes virtuelles tracées entre la partie intra et supra-caverneuse des carotides internes (27). Elle a été améliorée récemment en tenant compte des avancées de la chirurgie TSP par voie endoscopique (25). Le groupe 3 a été divisé en 2 sous-groupes, 3A et 3B, en fonction de l'invasion de la partie supracarotidienne ou infracarotidienne du sinus caverneux (**Figure 2**). Les tumeurs de grade 3 B et 4 sont associées à un fort risque d'invasion donc de récidive.

Figure 2 : Classification de Knosp revisitée adaptée de (25)



A : grade 0 ; l'adénome est à distance de la ligne tangente interne intercarotidienne ; **B : Grade 1** : l'adénome dépasse la ligne tangente interne mais pas la ligne médiane intercarotidienne ; **C : Grade 2** : l'adénome dépasse la ligne médiane mais pas la ligne tangente externe intercarotidienne ; **D : Grade 3A** : l'adénome dépasse la ligne tangente externe mais reste dans le compartiment supérieur du sinus caverneux **E : Grade 3B** : l'adénome dépasse la ligne tangente externe et envahit le compartiment inférieur du sinus caverneux ; **F : Grade 4** : englobement total de la carotide intracaverneuse.

- Le caractère invasif et prolifératif des adénomes est décrit dans la classification de Trouillas et Raverot.

Dans 2 études, Trouillas, Raverot et al. (26,28) combinent l'invasion et la prolifération tumorale pour identifier les tumeurs à plus haut risque de récurrence.

L'invasion tumorale est définie par des signes radiologiques ou histologiques d'invasion du sinus caverneux ou sphénoïdal : pour l'invasion du sinus caverneux, il s'agit des grades de Knosp 3 et 4 ; l'invasion du sinus sphénoïdal vue radiologiquement doit être confirmée par le neurochirurgien ou l'anatomopathologiste ; l'expansion suprasellaire ne fait pas partie des critères d'invasivité.

La prolifération tumorale est définie par la présence d'aux moins 2 critères positifs parmi les 3 suivants : Ki67>3% (après fixation des cellules au formol), indice mitotique>2 mitoses pour 10 champs au fort grossissement (0,30mm2, *400), marquage p53 positif (>10 noyaux fortement positif pour 10 champs).

Les auteurs proposent une classification en 5 grades (Figure 3) : grade 1a : tumeur non invasive et non proliférative ; grade 1b : non invasive et proliférative ; grade 2a : invasive et non proliférative ; grade 2b : invasive et proliférative et grade 3 : métastatique

La valeur pronostique de cette classification a été montrée initialement en 2013 dans une étude rétrospective cas témoin de 410 patients porteurs d'une tumeur hypophysaire traitée par neurochirurgie, et suivis 8 ans en post-opératoire (28). Chez 125 patients, la tumeur avait récidivé ou progressé. Les tumeurs de grade 2b ont un risque de persistance ou de progression 25 et 12 fois plus élevé respectivement que les tumeurs de grade 1a.

Puis, elle a été confirmée dans une étude monocentrique prospective plus récente (26) incluant 374 patients suivi 5 ans après chirurgie d'une tumeur hypophysaire. Le grade était un facteur prédictif significatif de récurrence et/ou de progression alors que la taille initiale de la tumeur ne l'était pas. Ce risque était 3,72 fois plus élevée pour les tumeurs de grade 2b que pour celle de grade 1a (HR 3,72, 95% IC (1,90-7,26)).

Figure 3 : Définition des grades des tumeurs selon Raverot et Trouillas (26,28)

Prolifération	**Invasion**	
	Non	Oui
Non	1a	2a
Oui	1b	2b

2.4.2) Autres facteurs prédictifs de récidive.

Le taux de récidive serait augmenté par :

- La taille de la tumeur, les récidives étant plus fréquentes pour les macroadénomes que pour les microadénomes (2). Ce résultat n'est pas retrouvé dans l'étude de Raverot et al.(26) (qui inclut cependant des patients avec tous types d'adénomes).
- La durée de la maladie avant la chirurgie : une exposition plus longue à l'hypercortisolisme augmenterait le taux de récidive.
- Une récupération précoce, avant 6 mois, de l'axe corticotrope (29).
- La valeur de l'ACTH sérique en postopératoire immédiat. Une valeur >20pg/mL mesurée 36 heures après la chirurgie est un facteur prédictif de récidive, surtout chez les patients avec un hypocortisolisme profond (30).
- La persistance d'une réponse positive au test à la Desmopressine (déterminée par une variation absolue de la cortisolémie lors du test >7,4µg/dL) dans les 6 mois post-opératoires, chez les patients répondeurs en préopératoire (31).

- La présence, au niveau des cellules de l'adénome, de mutations somatiques du gène USP8 (Ubiquitin Specific Protease Eight Gene). Celles-ci sont plus fréquemment retrouvées dans les adénomes des patients qui récidivent (32).

Inversement, le taux de récidive serait diminué par :
- Une expertise importante du neurochirurgien, mais ce point est controversé (2). L'expertise du chirurgien entraîne, en revanche, une diminution significative des complications post-chirurgicales.
- L'hypocortisolisme en post-opératoire immédiat : plus il est important et précoce, plus le taux de rémission à long terme augmente (33). Un hypocortisolisme <2µg/dL dans les 21 heures postopératoires est un facteur prédictif de rémission à court terme (< 1 an).

III) TRAITEMENTS ADJUVANTS DES RECIDIVES ET DES MALADIES PERSISTANTES

3.1) Qui traiter ?

Selon les recommandations internationales sur le traitement du SC, après échec de la première chirurgie transphénoïdale (maladie persistante ou récidive), les patients avec un SC franc ou sévère doivent bénéficier d'un second traitement.
Pour les patients avec une récidive précoce modérée asymptomatique, les auteurs indiquent que l'on manque d'études prouvant que le traitement aurait un effet bénéfique (18).
Une étude rétrospective monocentrique de Carroll et al.(23) montre l'intérêt d'une intervention précoce chez des patients avec une récidive modérée symptomatique après chirurgie TSP. La récidive modérée a été définie par une élévation du cortisol salivaire minuit et un CLU normal ; le traitement précoce a permis une amélioration clinique chez 12 patients sur 14.

Après un échec du traitement initial par chirurgie TSP, de nombreux traitements adjuvants sont disponibles, ce qui traduit l'absence de traitement idéal : réintervention par chirurgie TSP, traitements médicamenteux, radiothérapie hypophysaire, et enfin, surrénalectomie bilatérale.

3.2) Réintervention par chirurgie transphénoïdale

Une seconde chirurgie TSP est recommandée quand un résidu tumoral est visible en postopératoire, ou lorsqu'un adénome devient à nouveau visible. Le pourcentage de rémission en post-opératoire précoce est plus faible et le pourcentage de récidive plus élevé qu'après la première chirurgie (34).

3.3) Traitements médicamenteux

3.3.1) Indications

Les traitements médicamenteux peuvent être utilisés en seconde ligne après échec de la chirurgie, soit seuls, soit associés à la radiothérapie, pour contrôler l'hypercortisolisme dans l'attente de l'effet différé de cette dernière. Ils sont aussi indiqués en cas de récidive présentant des complications aiguës sévères (infectieuses, cardiovasculaires, psychiatriques).
Les traitements médicamenteux peuvent être classés en trois grandes catégories selon qu'ils ciblent l'adénome corticotrope, la corticosurrénale, ou les récepteurs aux glucocorticoïdes.

3.3.2) Traitements ciblant l'adénome corticotrope

Les adénomes corticotropes peuvent exprimer le récepteur D2 à la dopamine et des récepteurs de la somatostatine, qui deviennent des cibles thérapeutiques.

- La Cabergoline
Cette molécule est un agoniste dopaminergique qui agit sur le récepteur D2 des cellules hypophysaires tumorales, en inhibant la sécrétion tumorale d'ACTH. Son taux de succès à long terme, défini par la proportion de patients normalisant leur CLU des 24H, reste faible, de 30% environ (35,36). Ceci pourrait être dû à la sous-représentation du récepteur D2 sur la tumeur. Ses effets secondaires principaux sont des troubles gastrointestinaux, des vertiges, des céphalées.

- Le Pasiréotide
Les tumeurs corticotropes expriment principalement le récepteur de la somatostatine de type 5 (SST5). Le Pasiréotide est un analogue de la somatostatine qui cible l'ensemble des récepteurs de la somatostatine avec une forte affinité pour SST5. Une étude (37) de phase 3 incluant 162 patients avec une MC et traités par Pasiréotide, le plus souvent après échec de la chirurgie, montre une normalisation du CLU à 6 mois chez 26% des patients ayant reçu la plus forte dose (900µg deux fois par jour). L'effet persiste à 12 mois avec peu d'échappement au long cours et certains patients peuvent présenter une diminution de la taille de la tumeur.
La principale limitation de ce traitement est la survenue d'hyperglycémies chez 73% des patients de l'étude (avec apparition ou aggravation d'un diabète). En effet, l'action de l'analogue inhibe la sécrétion d'insuline en agissant sur les cellules béta pancréatiques et en inhibant la sécrétion d'incrétine intestinale (20).
Le Pasiréotide est le seul traitement à visée hypophysaire à avoir reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Europe et dans de nombreux pays (dont les Etats-Unis, le Canada).

3.3.3) Traitements ciblant la corticosurrénale

On distingue les traitements inhibants la stéroïdogénèse par les glandes surrénales et ceux provoquant une destruction du cortex surrénalien.

- Inhibiteurs de la stéroïdogénèse surrénalienne
Quatre molécules sont utilisées : le Kétoconazole, la Métopirone, le LCI699, l'Etomidate.

Le Kétoconazole :
Il bloque la synthèse des stéroïdes en amont (au niveau du cytochrome P-450c17) et évite ainsi l'accumulation de précurseurs androgènes et minéralocorticoïdes. Il inhibe aussi la synthèse de stéroïdes gonadiques et peut ainsi être responsable d'un hypogonadisme chez l'homme.
Il permet de normaliser la sécrétion de cortisol pour des doses allant de 400 à 1200mg/jour en deux prises, avec un taux de succès (normalisation du CLU) d'environ 50% dans la MC, d'après une méta-analyse récente de Broersen et al. (35). Son effet secondaire principal est une hépatotoxicité, mais une surveillance étroite de la fonction hépatique, en particulier durant les 6 premiers mois, permet d'éviter les atteintes hépatiques sévères. Celles-ci concernent un faible pourcentage (entre 3 et 8%) des patients traités par Kétoconazole pour MC dans l'étude prospective de Young et al(38). La majorité des anomalies hépatiques constatées dans l'étude étaient principalement modérées, asymptomatiques et réversibles après l'arrêt du traitement.

La Métopirone et le LCI 699 :
Les deux molécules ont la même cible, la 11β-hydroxylase, et inhibent la dernière étape de la stéroïdogénèse qui transforme le 11-déoxycortisol (composé S) en cortisol. Elles n'agissent que sur la corticosurrénale, contrairement au Ketoconazole, et entraînent l'accumulation de précurseurs biologiquement actifs minéralocorticoïdes (11-Déoxycorticostérone ou DOC) et androgènes, Les effets secondaires peuvent donc être une HTA, des œdèmes ou une hypokaliémie et un hirsutisme chez la femme (20). Par ailleurs, l'accumulation de 11-déoxycortisol a une influence sur les mesures de la cortisolémie et du CLU : elles peuvent être surestimées en cas d'immunodosage, car il est souvent reconnu par les anticorps de ces dosages. Il faut donc privilégier un dosage du cortisol par spectrométrie de masse (39).
La Métopirone a une action rapide de l'ordre de l'heure. A des posologies quotidiennes de 500 à 4500mg, le taux de succès (normalisation du CLU) est d'environ 60% d'après la méta-analyse récente de Broersen et al. (35). La demi-vie courte de la Métopirone impose de fractionner la prise médicamenteuse (trois à quatre prises quotidiennes).
Le LCI 699 a une action intense et une demi-vie plus longue que la Métopirone, ce qui permet de diminuer le nombre de prises médicamenteuses quotidiennes, la posologie et par conséquent certains effets secondaires (troubles digestifs et vertiges). Il semble par ailleurs présenter une efficacité supérieure à celle de la Métopirone avec une normalisation du CLU chez 11 patients sur 12 dans l'étude princeps de Bertagna et al.(40).

L'Etomidate :
Cette molécule est un dérivé imidazolé utilisé en anesthésie pour l'étape d'induction. Pour le SC, il est indiqué chez des patients avec un hypercortisolisme sévère compliqué de comorbidités aiguës mettant en jeu le pronostic vital (décompensation cardiaque, sepsis sévère, psychose sévère) ou en cas d'instabilité préopératoire. Son administration en continue par voie parentérale (de préférence par une voie veineuse centrale) limite son usage aux unités de soins intensifs. Il permet de contrôler rapidement l'hypercortisolisme, en inhibant la 11β-hydroxylase, avec une dose de charge de 3-5mg suivi d'une perfusion continue de 2,5-3mg/h. A cette posologie les patients ne sont pas sédatés, mais il peut y avoir une toxicité rénale (18).

- Traitements adrénolytiques : le Mitotane
Le Mitotane entraîne la destruction anatomique de la corticosurrénale en provoquant localement une apoptose, ce qui aboutit à une surrénalectomie chimique. Il a un effet retardé de plusieurs semaines ou mois sur la diminution de la sécrétion du cortisol après l'introduction du traitement, qui peut se poursuivre de manière prolongée après l'arrêt du traitement (des mois ou des années). Il est très efficace, avec un taux de succès à 7 mois d'environ 80% pour une dose médiane de 2,7g/j, nettement inférieure à la dose utilisée dans le corticosurrénalome malin (35,41). Comme son effet est différé, des traitements anticortisoliques d'action immédiate devront être utilisés dans l'intervalle.
Sa principale limite concerne ses effets secondaires importants (digestifs, neurologiques) qui peuvent entraîner une mauvaise tolérance et imposer un arrêt du traitement chez environ 30% des patients (41). Le Mitotane augmente la CBG et donc la cortisolémie totale, imposant une surveillance du traitement par le CLU ou le cortisol salivaire. Par ailleurs, son effet inducteur enzymatique amène à augmenter les doses substitutives d'hydrocortisone lorsque l'insuffisance surrénalienne est obtenue (39). Le Mitotane n'a pas l'AMM en France pour le traitement du SC.

3.3.4) Traitement ciblant les récepteurs aux glucocorticoïdes : la Mifépristone

La Mifépristone (anciennement RU486) a été développée initialement pour son effet anti-progestatif et s'est avéré récemment avoir des effets anti-glucocorticoïdes.
En bloquant l'activation du récepteur aux glucocorticoïdes par le cortisol, elle supprime le rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol sur la production d'ACTH et entraîne une activation de l'axe corticotrope avec augmentation de la synthèse d'ACTH et de cortisol. Les paramètres biologiques (cortisolémie, CLU, cortisol salivaire) ne peuvent plus être utilisés pour évaluer les effets du traitement. Le critère d'efficacité repose alors sur l'amélioration de paramètres cliniques dépendant du cortisol (HTA, hyperglycémie) ce qui rend difficile l'adaptation de posologie. Une étude de phase III américaine incluant 50 patients avec un SC et un diabète ou une HTA, dont une majorité de patients avec une MC, et traités par une dose unique quotidienne de Mifépristone entre 300 et 1200mg/j, a montré une amélioration de l'hyperglycémie et de l'hypertension pour respectivement 60% et 38% des patients (42).
Les effets secondaires principaux observés portaient sur des symptômes en faveur d'une insuffisance surrénalienne (douleurs abdominales, vomissements), d'effets minéralocorticoïdes (hypertension, œdème, hypokaliémie) et d'effets antiprogestérone chez la femme (amincissement de l'endomètre). L'effet minéralocorticoïde constaté est lié à la stimulation du récepteur aux minéralocorticoïdes par le cortisol en excès (l'enzyme 11β-HSD rénale, saturée, ne peut pas l'inactiver en cortisone) et par la DOC (dont la synthèse est stimulée par l'augmentation de l'ACTH) (20).
La Mifépristone n'a pas l'AMM en France pour le traitement du SC, mais est autorisé aux Etats-Unis pour le traitement de l'hyperglycémie, chez les patients avec un SC qui ne peuvent pas bénéficier d'une chirurgie.

3.3.5) Combinaisons de traitements

Certaines études combinant les traitements ont montré une bonne efficacité :
- L'utilisation séquentielle de traitements chez des patients avec une MC non sévère (initiation avec le Pasiréotide seul, ajout de Cabergoline puis de Ketoconazole) a permis la normalisation du CLU chez environ 90% des patients (43).
- L'association d'emblée de plusieurs traitements en trithérapie, chez des patients avec un SC sévère sans possibilité de chirurgie (Ketoconazole et Métopirone d'action immédiate, associés au Mitotane qui a un effet différé), a permis de normaliser le CLU en quelques jours chez presque tous les patients (44).

3.4) Radiothérapie hypophysaire

La radiothérapie est indiquée comme traitement adjuvant après échec de la chirurgie TSP (maladie persistante ou récidive) surtout lorsque la tumeur est invasive ou n'est pas résécable. Elle peut être réalisée par une radiothérapie fractionnée conformationnelle (45 Gy délivré en plusieurs séance sur 6 semaines) ou par une radiochirurgie stéréotaxique (gammaknife ou protonthérapie pouvant être réalisé en une séance).
La radiothérapie a un effet différé de plusieurs mois, et il est donc indispensable de pouvoir contrôler médicalement l'hypercortisolisme dans l'intervalle. L'évaluation de la rémission doit être faite régulièrement tous les 6 à 12 mois, et nécessite de suspendre momentanément la thérapeutique médicamenteuse lors des dosages (18).
Dans une méta-analyse parue en 2018, Ironside et al.(45) ne retrouve pas de différence significative entre les deux techniques pour les pourcentages de rémission. Le temps moyen de rémission est de 19,9 mois (7,5-39,6) et le pourcentage de rémission prolongée, 4,5 ans

après le traitement, est d'environ 65% (16,7%-100%). Chez 94% des patients, la taille de la tumeur est contrôlée en fin d'étude.
L'irradiation du tissu sain hypophysaire entraîne fréquemment un hypopituitarisme (30 à 40% des patients) et rarement des lésions des nerfs crâniens (moins de 3% des patients), sans différence significative entre les deux techniques.

3.5) Surrénalectomie bilatérale

La surrénalectomie bilatérale (SurBi) est indiquée comme traitement adjuvant des récidives lorsque les autres thérapeutiques adjuvantes ont échoué (donc souvent en troisième ligne), ou en cas d'hypercortisolisme sévère menaçant le pronostic vital. Elle peut aussi être proposée aux femmes en âge de procréer qui souhaitent une grossesse rapide après la résolution du SC.

Elle présente plusieurs intérêts :

- L'approche laparoscopique permet une mortalité postchirurgicale quasi nulle (<1%) lorsqu'elle est réalisée par une équipe experte (46).

- La SurBi permet un contrôle immédiat de l'hypercortisolisme (le patient devient insuffisant surrénalien) avec 100% de rémission à court terme et une rémission prolongée chez presque tous les patients. Le pourcentage de récidive à long terme est faible, touchant moins de 2% des patients (46). La réapparition d'un hypercortisolisme est dû dans ce cas à la croissance de tissu surrénalien résiduel dans le lit chirurgical ou ectopique, stimulé par la sécrétion d'ACTH de l'adénome hypophysaire.

Cependant, elle présente aussi de nombreux inconvénients :

- Les patients deviennent Addisoniens immédiatement après la chirurgie et ont besoin, à vie, d'une supplémentation contraignante en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes, associée au risque d'insuffisance surrénalienne aiguë (ISA) : environ 10 ISA pour 100 patients par année dans la méta-analyse de Ritzel et al (46).

- Les patients présentent un risque de progression tumorale car l'adénome corticotrope hypophysaire est toujours présent. Celle-ci a été décrite à l'origine par Nelson dans les années 1950, sous le nom du syndrome qui porte son nom. Il s'agissait alors, après SurBi, d'une progression tumorale invasive symptomatique entrainant des atteintes visuelles, associée à une hyperpigmentation cutanée liée à l'augmentation de la synthèse d'ACTH. Actuellement, les techniques modernes de surveillance (IRM, mesure de l'ACTH) permettent une détection précoce de la croissance de l'adénome, et un traitement précoce évite d'atteindre le stade symptomatique. Dans une revue datant de 2015, Azad et al. (47) donnent une définition moderne du syndrome de Nelson : augmentation sur l'IRM de la taille de l'adénome comparée à la taille avant surrénalectomie bilatérale ou, taux d'ACTH>200ng/mL et augmentation de plus de 30% de la sécrétion d'ACTH constatée sur 3 évaluations différentes au moins.
Ce syndrome survient chez environ 20% des patients (46) et peut être traité par une nouvelle chirurgie TSP et/ou une radiothérapie adjuvante.

- La taux de mortalité après Surbi est augmenté par rapport aux autres traitements adjuvants (48). Il est estimé à environ 10% des patients après une durée médiane de suivi de 49 mois. Les causes principales de décès sont l'AVC, l'infarctus du myocarde et le sepsis, et 43% des patients décèdent dans l'année qui suit la chirurgie (46).

- La qualité de vie après SurBi semble diminuée par rapport aux autres options thérapeutiques (Sarkis et al.(49)). Cette diminution est liée pour les auteurs à une période prolongée

d'hypercorticisme non contrôlé, la SurBi étant souvent utilisée comme traitement adjuvant en 2ème ou 3ème intention (dans l'étude, 6,5 ans en moyenne après l'échec de la chirurgie TSP), associé à une insuffisance surrénalienne définitive.

IV) OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE

Il s'agit de la première étude sur la maladie de Cushing dans le département de la Réunion. Il n'existe pas à l'heure actuelle de registre de la maladie dans ce département.
Les objectifs de cette étude rétrospective sont de :

- Recenser les cas de MC pris en charge dans les quatre hôpitaux publics de la Réunion entre Janvier 2005 et Octobre 2018.
- Estimer la prévalence de la MC dans le département de la Réunion.
- Décrire, au moment du diagnostic, les caractéristiques cliniques. biologiques, radiologiques, et anatomopathologiques des patients.
- Déterminer, après chirurgie transphénoïdale, les proportions de patients en rémission et en récidive et l'influence de facteurs prédictifs de récidives connus sur ces proportions.
- Etudier, chez les patients en récidive ou avec une maladie persistante, l'efficacité des traitements adjuvants reçus.
- Rechercher des MC agressives et/ou des carcinomes corticotropes hypophysaires.

MATERIEL ET METHODES

I) POPULATION

I.1) Population étudiée

La population étudiée comprend les patients adultes (plus de 16 ans), dont au moins un séjour hospitalier a été codé « Adénome hypophysaire » (code D35.2) et/ou « Maladie de Cushing » (code E24.0) selon la Classification Internationale des Maladies, 10ème version (CIM-10).
Ces patients ont été identifiés dans les bases de données informatiques par le Département d'Informatique Médicale (DIM) des hôpitaux publiques de la Réunion qui comprennent : le CHU Sud (Groupe Hospitalier Sud Réunion ou GHSR), le CHU Nord (Centre Hospitalier Felix Guyon ou CHFG), le Groupe Hospitalier Est Réunion (GHER) , et le Centre Hospitalier Gabriel Martin à l'Ouest (CHGM).
Cette recherche a été effectuée sur la période allant de Janvier 2005 à Octobre 2018.
Elle a été complétée par une requête directe auprès du chef de service de chaque unité d'endocrinologie afin de ne pas méconnaitre certains patients suivis pour maladie de Cushing, mais dont le séjour aurait fait l'objet d'un codage différent.

I.2) Critères d'exclusion

Nous avons exclu les patients suivants :
- Absence d'hypercortisolisme ACTH dépendant ou caractérisation initiale de l'axe corticotrope incomplète ne permettant pas de conclure (exclusion entre autres des adénomes corticotropes non secrétant ou secrétant une ACTH non fonctionnelle) ;
- Hypercortisolisme ACTH dépendant mais absence de chirurgie hypophysaire ;
- Autres diagnostics dont kyste de la poche de Rathke.

I.3) Critères d'inclusion

Nous avons repris les critères de définition de la maladie de Cushing (MC) utilisés dans les publications de Valassi et al., interprétant les données du registre européen ERCUSYN (1,19,50,51).
Nous avons inclus les patients avec une MC définie par : un hypercortisolisme ACTH dépendant au diagnostic initial et, soit une confirmation anatomopathologique de la présence d'un adénome corticotrope après la chirurgie hypophysaire, soit, lorsque l'anatomopathologie n'était pas disponible, une résolution biologique de l'hypercortisolisme en post-chirurgie.
Nous avons choisi d'inclure également les patients sans signes cliniques spécifiques du syndrome de Cushing (SC), car la mise en évidence de ces signes dépend de l'expertise de l'examinateur et peut varier d'un médecin à un autre, en particulier chez les patients paucisymptomatiques.

L'hypercortisolisme était confirmé biologiquement lorsque deux tests différents était pathologiques parmi les 4 tests suivants (recommandations de la Société Européenne d'Endocrinologie(7)): cortisol libre urinaire (CLU), mesuré à 2 reprises avec un recueil urinaire correct, exprimé en nombre de fois la norme du laboratoire et considéré pathologique pour un résultat>2LSN ; cortisol minuit sérique avec un seuil pathologique>205nmol/L (7,5µg/dL); freinage minute à la dexaméthasone (FMDex) avec mesure du cortisol à 8h du matin, après la prise per os de 1mg de dexaméthasone (Dex) la veille entre 23h et minuit, considéré pathologique lorsque le cortisol 8h était supérieur à 50nM ; freinage faible à la dexaméthasone

(FFDex) après administration per os de 0,5mg de Dex toutes les 6 heures durant 48h soit 2mg au total, commençant à 9h00 à J1, avec mesure du cortisol à 8h à J2, 6 heures après la dernière prise de Dex, le seuil pathologique étant de 50nM.

Le syndrome de Cushing était considéré ACTH dépendant si la sécrétion d'ACTH était supérieure à 20pg/mL (4,4pmol/L) avec une sécrétion de cortisol en regard >400nM.

II) METHODE

2.1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude pluricentrique, observationnelle, rétrospective, sur tous les hôpitaux publics de la Réunion, soit 3 centres et 4 sites : CHU de la Réunion sur les sites Sud et Nord, GHER, CHGM, entre Janvier 2005 et Octobre 2018.

2.2) Méthode de recueil des données

Pour la population étudiée, nous avons collecté les informations dans le dossier informatique, ou dans les archives manuscrites lorsque le dossier informatique était incomplet (l'informatisation des dossiers a été réalisée en 2005 dans les hôpitaux publics de la Réunion).

Pour les patients avec une partie du suivi en Métropole (explorations endocrinologiques, cathétérisme des sinus pétreux, neurochirurgie hypophysaire, analyses anatomopathologiques, radiothérapie), les données manquantes ont été récupérées auprès des centres impliqués.
Soit, à Paris : à l'Hôpital Foch, service de neurochirurgie du Dr Gaillard et service d'anatomopathologie ; à l'Hôpital Ambroise Paré, service d'endocrinologie du Pr. Raffin Sanson ; à l'Hôpital Cochin, service d'endocrinologie du Pr. Bertagna ; à l'Hôpital Bicêtre, service d'endocrinologie du Pr. Chanson ; à Marseille : à l'Hôpital de la Timone, service de Radiothérapie du Pr.Cowen ; à Toulouse : à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse pour l'anatomopathologie réalisée par le Pr. Delisle.

Pour les patients inclus et perdus de vue au CHU de la Réunion, les médecins traitants et, le cas échéant, les endocrinologues libéraux de la Réunion, ont été contactés par téléphone afin de récupérer les derniers éléments du suivi.

2.3) Caractéristiques étudiées lors du diagnostic

2.3.1) Caractéristiques anthropométriques de la population incluse

Nous avons recueilli pour chaque patient les informations concernant : le sexe, la date et le lieu de naissance, l'âge et l'IMC au diagnostic. Pour ce le lieu de naissance, nous avons distingué les patients nés dans le département de la Réunion (groupe « Réunion ») des patients nés en dehors de ce département (groupe « hors Réunion »).

2.3.2) Manifestations cliniques initiales du syndrome de Cushing

Nous avons relevé pour chaque patient les signes cliniques initiaux en faveur du syndrome de Cushing en les classant en :
- signes spécifiques protéolytiques : signes cutanés (vergetures pourpres, ecchymoses faciles, fragilité cutanée), signes musculaires (amyotrophie), signes osseux (fractures pathologiques).
- autres signes parmi :
morphotype en faveur du syndrome de Cushing (obésité facio-tronculaire), prise de poids récente, diabète, HTA, diminution de la libido, hirsutisme, anomalies du cycle menstruel chez la femme, troubles psychiatriques, hypokaliémie, thrombose veineuse profonde, décompensation cardiaque, infections(9).
Les patients avec moins de 3 signes ont été définis comme paucisymptomatiques.

2.3.3) Caractéristiques de l'hypercortisolisme initial

L'hypercortisolisme a été évalué après avoir vérifié l'absence d'exposition aux corticoïdes exogènes et à distance d'une contraception oestroprogestative.
Différents kits de dosage avec différentes normes ont été utilisés selon les laboratoires où les tests initiaux ont été réalisés. Afin de pallier ces disparités, les résultats ont été exprimés en nombre de fois la norme pour le CLU.

En nous référant aux recommandations européennes concernant le traitement du SC (18) et à la publication de Guarnotta et al.(11), nous avons distingué 3 types de sécrétions :
- les patients avec un hypercortisolisme modéré : valeurs du CLU<2*LSN
- les patients avec un hypercortisolisme manifeste : valeurs du CLU entre 2 et 5*LSN.
- les patients avec un hypercortisolisme sévère : valeurs du CLU>5*LSN.

2.3.4) Caractéristiques radiologiques et anatomopathologiques de l'adénome

- **Caractéristiques radiologiques** : à partir de l'IRM, nous avons distingué les macroadénomes (>10mm) classés en intrasellaire et extrasellaire, les microadénomes (<10mm) et les adénomes non vus à l'IRM, pour lesquels nous avons indiqué les patients ayant bénéficié d'un cathétérisme des sinus pétreux positif et négatif.
Chaque adénome a été classé selon les différents grades de la classification de Knosp (25) : lorsque les images des IRM étaient disponibles, elles ont été relues avec l'aide du Dr. Bintner, neuroradiologue au CHU Sud Réunion ; dans le cas contraire, nous avons utilisé le compte-rendu fait par le radiologue dans le dossier médical.
Nous avons par ailleurs indiqué si le sinus sphénoïdal était envahi ou non radiologiquement et si cette invasion était confirmée par le neurochirurgien ou l'anatomopathologiste.

- **Caractéristiques anatomopathologiques** : à l'aide du compte-rendu d'anatomopathologie, nous avons indiqué le pourcentage de cellules exprimant l'ACTH (lorsqu'un adénome était retrouvé), et la positivité des différents marqueurs de prolifération (Ki67, p53, nombre de mitoses). La p53 était considéré positive si plus de 10 noyaux était marqués pour 10 champs à haute résolution (0,30mm2 ; grossissement *400). Un nombre de mitoses supérieure à 2 pour 10 champs était considéré comme positif. Le résultat est exprimé en pourcentage pour le Ki67, considéré comme positif s'il est supérieur à 3%.
En combinant ces caractéristiques, les tumeurs ont été classées selon les différents grades de la classification de Trouillas : grade 1a : tumeur non invasive et non proliférative, grade 1b : non invasive et proliférative, grade 2a : invasive et non proliférative, grade 2b : invasive et proliférative et grade 3 : métastatique.

La dernière classification OMS 2017 (52) n'a été appliquée que pour les tumeurs diagnostiquées en 2017-2018 et ne sera donc pas utilisée dans notre étude.

2.4) Rémission et récidive post-chirurgicale

En l'absence de consensus, nous avons utilisé les critères fréquemment retenus dans la littérature et publiés en 2015 dans les recommandations européennes sur le traitement du SC, pour distinguer les patients en rémission, en récidive et avec une maladie persistante (18).

Nous avons exclu de l'étude des rémissions, des récidives et de l'effet des traitements adjuvants, les patients décédés avant la fin de l'étude, ou perdus de vue avant la visite du 3ème mois en post-opératoire, ou avec des données insuffisantes pour déterminer la sécrétion cortisolique.

2.4.1) Rémission en post-opératoire immédiat

Dans les 7 jours après la chirurgie, nous avons retenu une définition biochimique de la rémission : cortisolémie à 8h<5µg/DL (<138nM) ou CLU <10-20µg/24h (28-56nM/24h).

Pour certains patients, les dosages ont été réalisés dans les services de neurochirurgie, pour d'autres dans les services d'endocrinologie.

2.4.2) Rémission en post-opératoire tardif

Lors des séjours hospitaliers, pour la période allant de 7 jours après la chirurgie à 180 jours, nous avons appliqué le critère précédent pour tous les patients, et un critère supplémentaire pour les patients qui présentaient un hypercortisolisme modéré en préopératoire : en cas de cortisolémie à 8h>5µg/dl, ceux-ci sont tout de même considérés en rémission si le cortisol minuit sérique s'est normalisé (<205nmol/L soit 7,5µg/dL) et que le cycle du cortisol est rétabli(18).
Les mesures de cortisolémie ont été réalisées dans les services d'endocrinologie, à plus de 16 heures de la dernière prise d'hydrocortisone.
Nous avons par ailleurs déterminé le pourcentage de patients en rémission en fonction du lieu de naissance et de facteurs influençant la rémission décrits dans la littérature (2) : taille de l'adénome et expertise du neurochirurgien.

2.4.3) Récidives

Chez les patients en rémission postopératoire précoce, nous avons utilisé une définition biochimique de la récidive, correspondant à la réapparition d'un hypercortisolisme au cours du suivi, caractérisée par un CLU supérieur à la norme.

Nous avons déterminé la proportion de patients en récidive en fonction du lieu de naissance et de différents facteurs prédictifs de récidive décrits dans la littérature : taille de la tumeur, invasivité et caractère prolifératif de l'adénome (grade dans la nouvelle classification de Raverot et Trouillas ; adénomes avec Ki67>3%) ; expertise du neurochirurgien ; présence d'un résidu post opératoire (exérèse incomplète dans le CR opératoire et/ou présence d'un reliquat adénomateux sur l'IRM post-opératoire entre 3 et 6 mois).

2.4.4) Maladie persistante

Chez les patients qui n'étaient pas en rémission en post-opératoire précoce, la maladie persistante est définie par : une cortisolémie minuit ou un freinage minute ou un CLU pathologique, mesuré entre 7 jours et 6 mois.

2.4.5) Rémission prolongée

Elle est définie ainsi : en fin d'étude, patients qui, à plus d'un an de la 1ère chirurgie TSP, sont en eucortisolisme ou en hypocortisolisme, sans traitement médicamenteux adjuvant.

2.5) Efficacité des traitements adjuvants

- Pour les patients traités pharmacologiquement, le critère d'efficacité retenu était le contrôle de l'hypercortisolisme définit par une normalisation du CLU.
- Pour les patients traités par une 2ème chirurgie TSP, une radiothérapie ou une surrénalectomie bilatérale, l'efficacité du traitement a été évaluée en distinguant les patients en rémission initiale, en récidive ou en rémission à long terme.
- Pour les patients traités par radiothérapie, la rémission initiale a été définie biochimiquement par une normalisation du CLU, mesuré après arrêt momentané du traitement médicamenteux, et survenant dans les 20 mois après la radiothérapie ; la récidive, par une élévation du CLU supérieure à la norme chez les patients en rémission (d'après Mehta et al.(53)).
- Pour les patients traités par surrénalectomie bilatérale, la rémission a été défini par une cortisolémie indosable en post-opératoire immédiat. La récidive par la réapparition d'un hypercortisolisme. D'après Azad et al.(47), le syndrome de Nelson a été défini par une augmentation sur l'IRM de la taille de l'adénome comparée à la taille avant surrénalectomie bilatérale ou, par un taux d'ACTH>200ng/mL associé à une augmentation de plus de 30% de la sécrétion d'ACTH constatée sur 3 évaluations différentes au moins.

2.6) Tumeur agressive et carcinome hypophysaire

Pour les patients résistants à plusieurs lignes de traitements, nous avons recherché la présence d'une tumeur hypophysaire agressive ou d'un carcinome hypophysaire définis par (recommandations ESE 2018 (54)) :

- Tumeur agressive : croissance tumorale avec une expression clinique malgré des traitements standards optimaux (chirurgie, radiothérapie, traitement médicamenteux) ou tumeur invasive radiologiquement et avec un taux de croissance anormalement rapide ;
- Carcinome hypophysaire : présence de métastase systémique, ou dans le système nerveux central, authentifiée par une analyse anatomopathologique.

En cas de tumeur agressive, une réponse tumorale complète au traitement a été définie par l'absence de lésion tumorale visible à l'IRM, et une réponse biochimique complète par une disparition de l'hypercortisolisme (étude récente de McCormack et al. (55)).

III) STATISTIQUES

Réalisées à l'aide du logiciel « R ».
Pour les variables quantitatives, les résultats sont présentés en médiane ± écart type.
Les comparaisons de moyennes ont été effectuées avec un test non paramétrique de Wilcoxon-Mann Whitney.
Pour les variables qualitatives, les résultats sont présentés en pourcentage. Les comparaisons de proportions ont été effectuées par un test de Fisher.
Le seuil de significativité était défini par une valeur de $p < 0,05$.

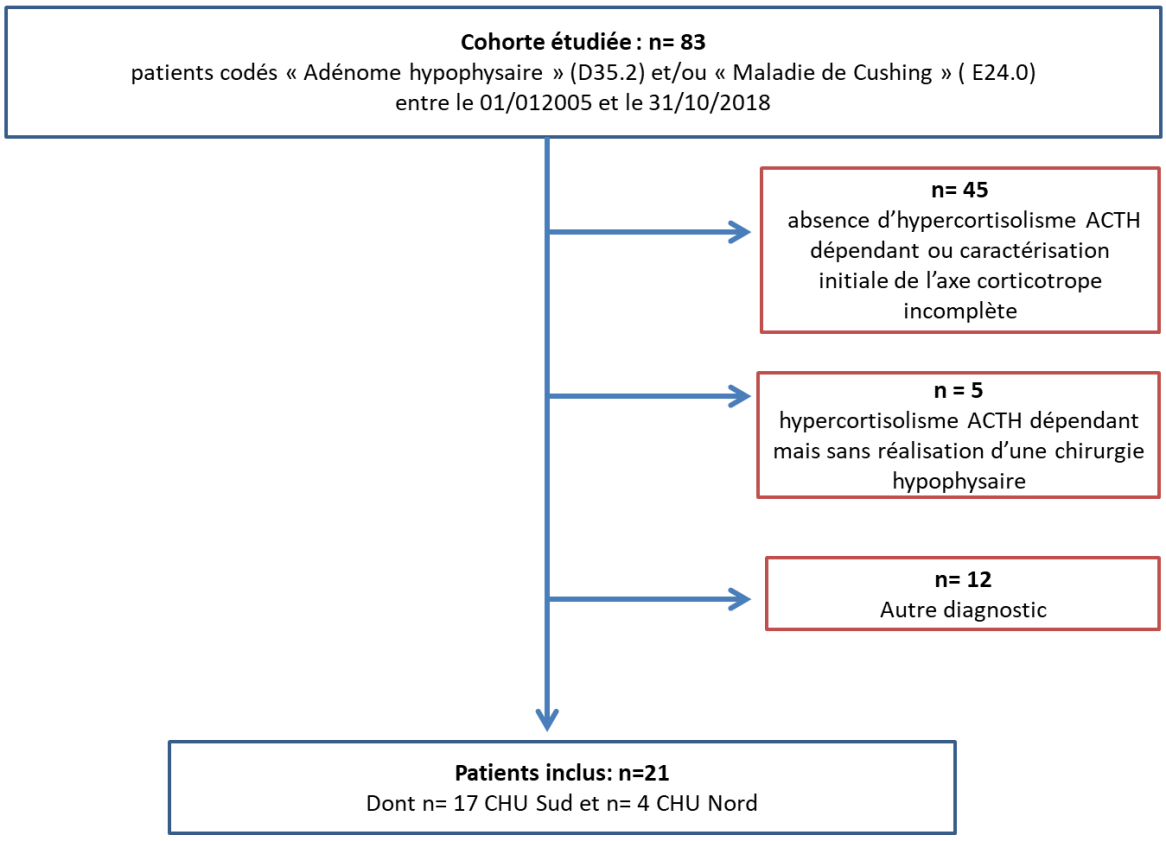
RESULTATS

I) POPULATION INCLUSE

Population étudiée : n= 83 patients codés « Adénome hypophysaire » (code D35.2) et/ou « Maladie de Cushing » (code E24.0).
Ces patients se répartissent selon les hôpitaux comme suit : 67 patients au CHU, 4 patients au CHGM, 12 au GHER.
Patients exclus : n= 62. Dont :
- n =45 avec une absence d'hypercortisolisme ACTH dépendant ou une caractérisation initiale de l'axe corticotrope incomplète (dont n= 11 adénomes corticotropes non secrétant)
- n= 5 avec un hypercortisolisme ACTH dépendant mais sans réalisation d'une chirurgie hypophysaire.
- n = 12 patients avec un diagnostic autre ou indéterminé.

Soit 21 patients inclus, ayant une maladie de Cushing confirmée. Ces patients ont tous été suivis au CHU de la Réunion : 17 sur le site Sud et 4 sur le site Nord. Aucun patient inclus n'a été suivi au GHER ou CHGM. Sur ces 21 patients, 1 est décédé.
Ces résultats sont représentés sur la **Figure 4.**

Figure 4: Diagramme de flux



II) ESTIMATION DE LA PREVALENCE DE LA MALADIE DE CUSHING A LA REUNION

Nous avons inclus n= 21 patients atteints de maladie de Cushing dont 20 sont vivants en fin d'étude.
Selon le rapport 2018 de l'INSEE, la population de la Réunion au 1er Janvier 2018 est de 860896 habitants (56).
Notre étude donne une estimation de la prévalence de la maladie de Cushing à la Réunion en Octobre 2018 de 2,4 cas pour 100000 habitants.

III) CARACTERISTIQUES LORS DU DIAGNOSTIC

3.1) Caractéristiques anthropométriques de la population lors du diagnostic

Les caractéristiques de la population incluse lors du diagnostic de maladie de Cushing sont représentées dans le **Tableau 2**
14 patients sont nés à la Réunion et 7 hors Réunion (3 en métropole, 1 en Côte d'Ivoire, 1 aux Comores, 1 à Madagascar, 1 à Mayotte).

Tableau 2 : Caractéristiques anthropométriques de la population lors du diagnostic

	Ensemble des patients n= 21	**né à la Réunion n = 14**	**né hors Réunion n= 7**
Hommes (%)	7 (33,3)	4 (19,1)	3 (14,2)
Femmes (%)	14 (66,7)	10 (47,6)	4 (19,1)
Age au diagnostic en années*	34,3+/-12,7	33,7+/-10,7	40,0+/-15,9
IMC au diagnostic (kg/m²) *	28,8+/-10,2	28,9+/-10,3	27,5+/- 12,35

*Les valeurs correspondent aux médianes+/-écart type.

La maladie de Cushing touche plus les femmes que les hommes (66,7% contre 33,3% respectivement). L'âge médian au diagnostic est de 34 ans et 4 mois et l'IMC médian de 28,8kg/m^2. Il n'y a pas de différence significative entre les groupe « Nés à la Réunion » et « Né hors Réunion » concernant le sexe, l'âge et l'IMC.

3.2) Caractéristiques cliniques du syndrome de Cushing.

Les pourcentages de différents signes cliniques du SC lors du diagnostic sont représentés dans le **Tableau 3**

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques lors du diagnostic

	Ensemble des patients (n= 21)	**Femmes (n=14) / Hommes (n= 7)**	**Né à la Réunion (n = 14) / Né hors Réunion (n = 7)**
Prise de poids	14 (67)	10 (71) / 4 (57)	10 (71) / 4(57)
obésité facio-tronculaire	11 (52)	**10 (71) / 1 (14) ***	8 (57) / 3 (43)
HTA	11 (52)	8 (57) / 3(43)	6 (43) / 6(86)
Diabète	9 (43)	8 (57) / 1(14)	8 (57) /1 (14)
Atteintes cutanées	9 (43)	5 (36) / 4 (57)	6 (43) / 3 (43)
Fractures	4 (19)	3 (21) / 1(14)	4 (29) / 0
Troubles psychiatriques	4 (19)	2 (14) / 2(29)	3 (21) / 1(14)
Hypokaliémie	3 (14)	2 (14) / 1(14)	3(21) / 0
Amyotrophie	3 (14)	0 / 3 (43)	3(21) / 0
Troubles de la libido	1(5)	0/ 1(14)	1(7) / 0
Hirsutisme (femmes)	-	4 (29)	4(29) / 0
Anomalies du cycle menstruel (femmes)	-	5 (36)	4(29) / 1(14)
TVP/décompensation cardiaque/infection	-	-	-

Nombre de sujets présentant le signe clinique. Pourcentage entre parenthèses.
*** p = 0,024**

Dans la population totale, on retrouve par ordre décroissant : prise de poids, obésité facio-tronculaire et HTA, diabète et signes cutanés, troubles psychiatriques et fractures, amyotrophie et hypokaliémie et enfin troubles de la libido.
Aucun patient n'a présenté de TVP, d'EP, de décompensation cardiaque ou d'infection au diagnostic.
Il n'y a pas de différence significative entre les groupes « Né à la Réunion » et « Né hors Réunion ».
Chez les hommes, les signes les plus fréquents sont : prise de poids et signes cutanés (57% dans les 2 cas), puis amyotrophie et HTA (43% dans les 2 cas).
Chez les femmes les signes les plus fréquents sont : prise de poids et obésité facio-tronculaire (71% dans les 2 cas), HTA et diabète (57% dans les 2 cas).
Nous retrouvons une différence significative pour l'obésité facio-tronculaire, plus fréquente chez les femmes (10/14) que chez les hommes (1/7), p = 0,024.

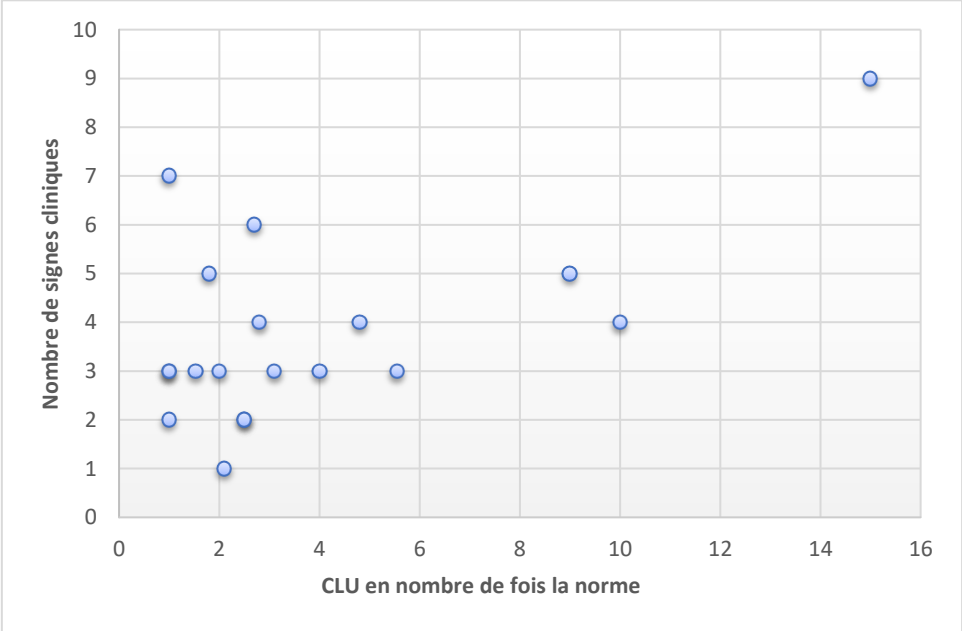
Pour ce qui concerne l'intensité de l'expression clinique : 47,6% (9/21) des patients ne présentent aucun signe protéolytique au diagnostic.

24% des patients (5/21) sont paucisymptomatiques (moins de 3 signes au diagnostic) et parmi ceux-ci, 19% (4/21) n'ont pas de signes protéolytiques.

3.3) Caractéristiques de l'hypercortisolisme initial

La valeur du CLU initial est disponible pour 19 patients sur les 21 inclus.
31,6% (6/19) ont un hypercortisolisme modéré, 42,1% (8/19) un hypercortisolisme manifeste et 26,3% (5/19) un hypercortisolisme sévère. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les hommes et les femmes et entre le groupe « né à la Réunion » et le groupe « né hors Réunion ».
Par ailleurs, afin de chercher un éventuel lien entre l'intensité de l'hypercortisolisme et l'expression clinique, nous avons représenté sur la figure 1 le nombre de signes cliniques en fonction du CLU (exprimé en nombre de fois la norme).
Il n'y a pas de corrélation statistique entre l'expression clinique et la valeur du CLU.

Graphique 1 : Nombre de signes cliniques en fonction du CLU



3.4) Caractéristiques radiologiques et anatomopathologiques de l'adénome

Les caractéristiques radiologiques et anatomopathologiques des adénomes, ainsi que leurs grades dans les classifications de Knosp et de Raverot et Trouillas sont représentés dans le Tableau 4.

Nous retrouvons à l'IRM une majorité de microadénomes (57,1%). Les macroadénomes (33,3%) se répartissent de manière équilibrée entre intra et extrasellaire. Pour 2 patients sur 21 (9,5%), les adénomes n'ont pas été vus à l'IRM et un cathétérisme des sinus pétreux a été réalisé, positif dans les 2 cas. Aucun adénome ne vient au contact du sinus caverneux et un macroadénome envahit le sinus sphénoïdal.

A l'anatomopathologie, la présence d'un adénome corticotrope a été confirmée pour 18 patients sur les 21 inclus (85,7%). 6 adénomes (33,3%) présentent un Ki67>3% et 2 (11,1%) ont 2 marqueurs de prolifération positifs (Ki67 et nombre de mitoses>2/10). Il n'y a aucun marquage p53 positif.

La très grande majorité des adénomes (83,3%) a donc un grade 1a dans la classification de Trouillas (non invasif, non prolifératif), 11,1% ont un grade 1b (non invasif et prolifératif) et un adénome (5,6%) a un grade 2a (invasif et non prolifératif). Aucun adénome invasif et prolifératif (grade 2b) n'a été retrouvé.

Toutes ces caractéristiques ne présentent pas de différences chez les femmes et les hommes et dans le groupe « né à la Réunion » et « né hors Réunion ».

Tableau 4 : Caractéristiques radiologiques et anatomopathologiques des adénomes

Caractéristiques radiologiques		
		Ensemble des patients n=21
microadénome		12 (57,1)
macroadénome	total	7 (33,3)
	intrasellaire	3 (14,3)
	extrasellaire	4 (19)
non vu à l'IRM	total	2 (9,5)
	CSP+	2 (9,5)
	CSP-	0
Grade de Knosp*****	Grade 0	19 (100)
	Autre grade	0
Invasion du sinus sphénoïdal*****		1 (4,8)
Caractéristiques anatomopathologiques		
Présence d'un adénome corticotrope		18 (85,7)
Marqueurs de prolifération******	Ki67>3%	6 (33 ,3)
	p53+	0
	Mitoses>2/10	2 (11 ,1)
	2 marqueurs positifs	2(11,1)
Grade de Trouillas**		
1a		15 (83,3)
1b		2 (11,1)
2a		1 (5,6)
2b		0

Nombre d'adénomes, pourcentage entre parenthèses.
CSP : cathétérisme des sinus pétreux.
*Les grades de Knosp et l'invasion du sinus sphénoïdal ont été déterminés pour les 19 patients présentant une image compatible avec un adénome à l'IRM.
**Les marqueurs de prolifération et les grades de Trouillas ont été déterminés pour les 18 patients pour lesquels un adénome corticotrope a été retrouvé à l'anatomopathologie.

IV) REMISSIONS, RECIDIVES ET LEUR TRAITEMENT

18 patients ont été inclus pour l'étude des rémissions, des récidives et de leur traitement sur les 21 patients traités initialement par chirurgie TSP. Parmi les 3 patients exclus : un patient perdu de vue avant la visite du 3ème mois post-opératoire, un patient avec des données manquantes et un patient décédé avant la fin de la période d'étude (cause inconnue).

4.1) Rémission en post-opératoire immédiat et tardif

La majorité des patients inclus pour l'étude des rémissions (13/18 soit 72,2%) a été opérée par deux neurochirurgiens experts, le Dr Taha au GHSR à la Réunion et le Dr Gaillard à l'hôpital Foch.
Les patients inclus ne présentant pas d'adénome à l'IRM et pour lesquels le cathétérisme des sinus pétreux était positif en préopératoire étaient au nombre de 1 en post-opératoire immédiat et de 2 en post-opératoire tardif.
Le **Tableau 5** présente, pour les 18 patients inclus, les proportions de patients en rémission en post opératoire immédiat et tardif, selon le lieu de naissance, la taille de l'adénome, le neurochirurgien.

Tableau 5 : Rémission en postopératoire immédiat et tardif

	Ensembles des patients inclus	**Lieu de naissance**		**Taille de l'adénome**		**Neurochirurgien**	
		Né à la Réunion	**Né hors Réunion**	**Macro-Adénome**	**Micro-Adénome**	**Dr Taha**	**Dr Gaillard**
rémission en post-opératoire immédiat (%)	16/18 (88,9)	12/13(92,3)	4/5 (80)	5/6 (83,3)	10/11 (90,9)	5/6 (83,3)	6/7 (85,7)
rémission en post-opératoire tardif (%)	12/18 (66,7)	7/11 (63,3)	5/7 (71,4)	5/6 (83,3)	6/10 (60,0)	5/6 (83,3)	5/7 (71,4)

Le taux de rémission est plus élevé en post-opératoire immédiat qu'en post-opératoire tardif : 88,9% (16/18) et 68,4% (12/18) respectivement, sans différence significative.
Parmi les patients opérés, les taux de rémission ne présentent pas de différence selon les facteurs étudiés : lieu de naissance, taille de l'adénome, neurochirurgien.

4.2) Récidives et maladies persistantes

Parmi les 18 patients inclus, 2 patients présentaient une maladie persistante après la chirurgie hypophysaire**.**
En fin d'étude, 8 patients sont en rémission prolongée après la première chirurgie TSP, sans traitement adjuvant (8/16, 50%). Parmi ceux-ci, 3 sont en hypocortisolisme et 5 en eucortisolisme (**Figure 5**, p.43).

Les récidives ont été recherchées, au cours du suivi, parmi les 16 patients en rémission en post-opératoire immédiat.

Pour les 16 patients en rémission étudiés, la durée médiane du suivi post-opératoire a été de 5 ans et 11 mois, avec une durée minimale de suivi de 10 mois et une durée maximale de 13 ans. Les résultats pour les patients en récidive sont présentés dans le **Tableau 6**.

50% (8/16) des patients en rémission ont récidivé au cours du suivi, dont 3 dans les 6 premiers mois. Le délai médian d'apparition des récidives après la chirurgie est de 28 mois, avec un minimum de 3 mois et un maximum de 70 mois (soit un peu moins de 6 ans).

Parmi les patients en rémission en post-opératoire immédiat, le taux de récidive ne présente pas de différence selon les différents facteurs étudiés : lieu de naissance, intensité de l'hypercortisolisme préopératoire, taille de l'adénome, grade dans la classification de Trouillas (1a ou supérieur), Ki67>3%, présence d'un résidu en postopératoire, expertise du neurochirurgien.

Tableau 6 : Pourcentage de récidive selon différents facteurs

	Récidives	
Patients en récidive parmi les patients en rémission*	**8/16 (50)**	
Durée du suivi en années +	5,9+/- 3,4 [0,8 ; 13]	
Délai d'apparition de la récidive en mois+	28+/-21 [3 ;70]	
Lieu de naissance**	Réunion	**6/11(54,5)**
	Hors Réunion	**2/5 (40)**
Type d'hypercortisolisme préopératoire**	Modéré	**2/5 (40)**
	Franc ou sévère	**6/11 (54,5)**
Taille de l'adénome**	Micro	**5/10 (50)**
	Macro	**3/5 (60)**
Grade de Trouillas**	1a	**7/12 (58,3)**
	>1a	**1/3 (50)**
Ki67**	>3%	**4/6 (66,7)**
	<3%	**4/9 (44,4)**
Neurochirurgien**	Dr Taha	**3/6 (50)**
	Dr Gaillard	**5/7 (62,5)**
Résidu post-opératoire**	Absence	**5/11 (45,5)**
	Présence	**3/4 (75)**

* n = 16 patients en rémission
+ Données présentées en : médiane +/- écart type [minimum ; maximum]
** Données présentées en : nombre de patients en récidive présentant le critère / nombre de patients en rémission précoce présentant le critère (%).

Par ailleurs, la répartition des facteurs précédents ne présente pas de différence entre les patients en récidive et en rémission prolongée (résultats non présentés).

4.3) Traitements adjuvants des récidives et des maladies persistantes

Pour les 8 patients en récidive, les caractéristiques cliniques et radiologiques ayant déterminé la prise en charge lors de la première récidive, ainsi que les traitements ultérieurs et leurs résultats sont présentés dans le **Tableau 7.**
Pour les 2 patients avec une maladie persistante, les traitements administrés et leurs résultats sont présentés dans le **Tableau 8.**

Tableau 7 : Caractéristiques lors de la récidive, traitements adjuvants et résultats

Patient	Délai récidive (année)	Caractéristiques lors de la récidive			Traitements et résultats
		Retentissement	Hypercor -tisolisme	IRM +/- grade de Trouillas (récidive/ initial)	
5	3,1	Absence de signes	Modéré	Pas d'adénome	Pas de TT, surveillance. + 6kg depuis la chirurgie
9	5,9	Asympto-- matique. -4kg.	Franc	Pas d'adénome	Pas de TT. Régression du morphotype cushingoïde. +2kg et réapparition des ecchymoses en fin d'étude.
10	3,6	Asthénie aigue, réapparition de troubles de la marche.	Franc	Pas d'adénome	Hypercortisolisme contrôlé par Métopirone 6*250mg/j (après essai du Pasiréotide 0,6mg*2/j arrêté devant troubles du rythme cardiaque). Disparition asthénie et trouble de la marche, poids stable.
11	2,3	Reprise pondérale (+5kg), insomnies.	Franc	Résidu mm à distance du chiasma optique	Rx par Gammaknife après contrôle de l'hypercortisolisme par Métopirone 250mg*4/j. Rémission à 3 ans et 6 mois de la Rx.
12	1,8	+12kg déséquilibre du diabète	Sévère	Microadénome non invasif stable 1a/1a	2ème Chir TSP. 2ème Récidive à 3 mois. Hypercortisolisme contrôlé par Ketoconazole 250mg*3/j. Devant hyperandrogénie et désir de grossesse, surrénalectomie bilatérale en fin d'étude.
16	3,3	Syndrome tumoral (cécité œil droit)	Franc	Macroadénome invasif 2b/ 1a	Chir TSP répétées (*3) et Rx mais 5ème récidive. Essai TT par Cabergoline (échappement) et Pasiréotide (mal toléré). Cure de TMZ (6 mois) avec réponse complète. Métastase cervicale diagnostiquée en fin d'étude : **carcinome hypophysaire**. Exérèse. Rx et TT par TMZ en attente.
17	0,3	Pas de signes. - 6 kg	Modéré	Résidu millimétrique	En attente de TT : ChirTSP ou Rx.
18	0,4	Majoration HbA1c (5,9 à 6,6%). Poids stable	Franc	Résidu millimétrique non accessible à la chirurgie	Echappement Pasiréotide et Métopirone. Ketoconazole interrompu (toxicité hépatique). Echec Mitotane + Cabergoline malgré mitotanémie efficace. Surrénalectomie bilatérale. Pas de Sd Nelson à 3 ans et 6 mois.
Abréviations : TT = traitement, chir TSP = chirurgie transphénoïdale, Rx = radiothérapie, TMZ = Témozolomide					

Tableau 8 : Caractéristiques des patients avec une maladie persistante, traitements et résultats

Patient	Caractéristiques après 1ère chir TSP		Traitements et résultats
	Hypercortisolisme	**IRM**	
4	Franc	Résidu millimétrique	Echec TT par Ketoconazole et Mitotane. Surrénalectomie bilatérale. Absence de syndrome de Nelson après 21 ans de suivi.
8	Franc	Résidu de 7mm à distance du chiasma optique mais au contact carotide interne gauche	Echec 2ème chir TSP. Echecs des traitements par Métopirone, Ketoconazole et Mitotane. Rx par Gammaknife. Persistance hypercortisolisme à 7 ans de la Rx, contrôlé par Ketoconazole.
Abréviations : TT = traitement, chir TSP = chirurgie transphénoïdale, Rx = radiothérapie.			

4.3.1) Absence de traitement adjuvant durant la période d'étude

En fin d'étude, 3 patients avec une récidive biochimique sans signes cliniques (3/8 soit 37,5%), n'ont pas reçu de traitement adjuvant après la première chirurgie TSP **(Figure 5,** p.43**)**.
Parmi ceux-ci : deux n'ont plus d'adénome visible à l'IRM ; l'un a un hypercortisolisme modéré, l'autre franc (patients 5 et 9). Le troisième patient présente un résidu adénomateux, un hypercortisolisme modéré, et doit prochainement bénéficier d'un traitement par radiothérapie ou chirurgie (patient 17).
Tous les patients avec une maladie persistante ont reçu un traitement adjuvant (2/2, 100%).

4.3.2) Traitements adjuvants et leur efficacité

7 patients de la cohorte ont bénéficié d'au moins un traitement adjuvant après la première chirurgie TSP. Il s'agit de 5 patients en récidive (5/8, soit 62,5%) présentant des signes cliniques et un hypercortisolisme franc ou sévère, et des 2 patients avec une maladie persistante **(Figure 5)**. L'efficacité des différents traitements est présentée dans le Tableau 9.

- **Réintervention par chirurgie TSP adjuvante**

Elle a été pratiquée pour 3 patients (3/7, 42,8%) après la première chirurgie TSP : 2 patients en récidive et un patient avec une maladie persistante, en moyenne 30 mois après celle-ci.
Pour les 3 patients, la réintervention chirurgicale était le premier traitement de la récidive. L'un d'entre eux a bénéficié de 3 chirurgies TSP répétées devant un macroadénome invasif et compressif.
Après cette deuxième procédure chirurgicale, une rémission a été obtenue pour les 2 patients en récidive, mais pas pour le patient avec une MC persistante (2/3, 66,6%). Ces 2 patients ont à nouveau récidivé (2/2,100%). La réintervention chirurgicale n'a donc permis de rémission à long terme chez aucun des 3 patients.

Tableau 9 : Efficacité des différents traitements

Traitement	Maladie persistante	Rémission initiale	Récidive	Rémission à long terme
Première chirurgie TSP*	2/18 (11,1%)	16/18 (88,9%)	8/16 (50%)	8/16 (50%)
Réintervention TSP n= 3 (3/7 ; 42,8%) **	1/3	2/3	2/2	
Radiothérapie n= 3 (3/7 ; 42,8%) **	1/3	2/3	1/2	1/2
Surrénalectomie n= 3 (3/7 ; 42,8%) **		3/3		3/3
			Absence de contrôle de l'hypercortiso--lisme	**Contrôle de l'hypercortisolisme**
TT médicamenteux n= 7 (7/7 ; 100%) **			3/7 (42,8%)	4/7 (57,1%)
	Métopirone n= 4		2/4 (50%)	2/4 (50%)
	Ketoconazole n = 5		3/5 (60%)	2/5 (40%)
	Mitotane n= 3		3/3	
	Pasiréotide n= 3		3/3	
	Cabergoline n = 2		2/2	
*** n= 18 patients inclus** **** n= 7 patients ayant bénéficié d'un traitement adjuvant après la première chirurgie TSP.**				

- **Radiothérapie adjuvante**

3 patients ont été traités par radiothérapie (3/7, 42,8%) après la première chirurgie, deux par radiochirurgie gammaknife, et un par radiothérapie conventionnelle fractionnée.
La radiothérapie a été le traitement adjuvant de deuxième intention pour un patient (après contrôle de l'hypercortisolisme par Métopirone), et de troisième intention pour les deux autres patients, après échec d'une ou plusieurs chirurgie TSP et de traitements médicamenteux.
Parmi les 3 patients traités : un patient présente une maladie persistante en fin d'étude, 7 ans après l'irradiation ; deux patients (2/3, 67%) étaient en rémission initiale à 2 ans de la radiothérapie. L'un a récidivé à 3 ans de l'irradiation, et l'autre est en rémission à long terme en fin d'étude, 3 ans et 6 mois après l'irradiation**.**

- **Surrénalectomie bilatérale adjuvante**

3 patients ont été traités par surrénalectomie bilatérale (3/7, 42,8%) après la première chirurgie TSP. Il ne s'agissait jamais du traitement adjuvant de première intention, mais d'un traitement de deuxième intention après échec du traitement médicamenteux pour 2 d'entre eux, et d'un traitement de troisième intention après une deuxième chirurgie TSP et un échec du traitement médicamenteux pour 1 patient. Les 3 patients sont en rémission prolongée en fin d'étude. Aucun n'a développé de syndrome de Nelson.

- **Traitement médicamenteux adjuvant**

Tous les patients ayant reçu un traitement adjuvant après la première chirurgie ont bénéficié d'un traitement médicamenteux à un moment donné de leur suivi post-opératoire (7/7, 100%). Pour 4 patients (4/7, 57,1%), c'était le traitement adjuvant de première intention.
Au cours du suivi, le traitement médicamenteux adjuvant a permis de contrôler l'hypercortisolisme chez plus de la moitié des patients traités (4/7,57,1%) : utilisé comme unique traitement adjuvant chez un patient (contrôle par Métopirone 250mg*6/j, après

mauvaise tolérance du Pasiréotide) ; associé à la radiothérapie chez 2 patients (contrôle de l'hypercortisolisme par la Métopirone 250mg*4/j en attendant l'effet de la radiothérapie pour un patient, ou par le Ketoconazole 200mg*6/j après échec de la radiochirurgie gammaknife chez le deuxième patient) ; après une 2ème chirurgie TSP chez le 4ème patient (contrôle par Ketoconazole 200mg*3/j).
Les traitements ciblant le cortex surrénalien ont été les plus employés : Ketoconazole (71,4%, 5/7), Métopirone (57,1%, 4/7) et Mitotane (42,8%, 3/7)
Le traitement par Ketoconazole a été le plus utilisé (5/7, 71,4% des patients traités), et a permis un contrôle de l'hypercortisolisme pour 2 patients (2/5, 40%).
Le traitement par Métopirone, utilisé chez 4 patients (4/7, 57,1% des patients traités), a permis un contrôle de l'hypercortisolisme chez 2 d'entre eux (2/4, 50%).
Le traitement par Mitotane, et les deux traitements ciblant l'adénome corticotrope (le Pasiréotide et la Cabergoline) n'ont pas permis de contrôler l'hypercortisolisme.

4.3.3) Adénome hypophysaire agressif et carcinome corticotrope

Le patient 16 a présenté une tumeur hypophysaire agressive : tumeur invasive radiologiquement et avec un taux de croissance anormalement rapide malgré des traitements standards optimaux. En effet, 3 ans après la première chirurgie TSP, première récidive avec à l'IRM un macroadénome invasif (invasion du sinus caverneux droit, du sinus sphénoïdal) et compressif, alors que le premier macroadénome n'était pas invasif. Après deux autres chirurgies TSP et une radiothérapie conventionnelle (54 Gy en 30 séances), survenue d'une 5ème récidive invasive s'étendant dans la région sellaire et suprasellaire, le sinus caverneux droit, la partie haute et droite de la citerne prépontique. Echec d'un traitement par Cabergoline et mauvaise tolérance du traitement par Pasiréotide.
Une chimiothérapie par TMZ (250mg/j durant 5 jours consécutifs tous les 28 jours pendant 6 mois) permet d'obtenir une réponse complète tumorale et biochimique, avec une disparition de la tumeur à l'IRM et de l'hypercortisolisme, et une rémission prolongée durant 5 ans.

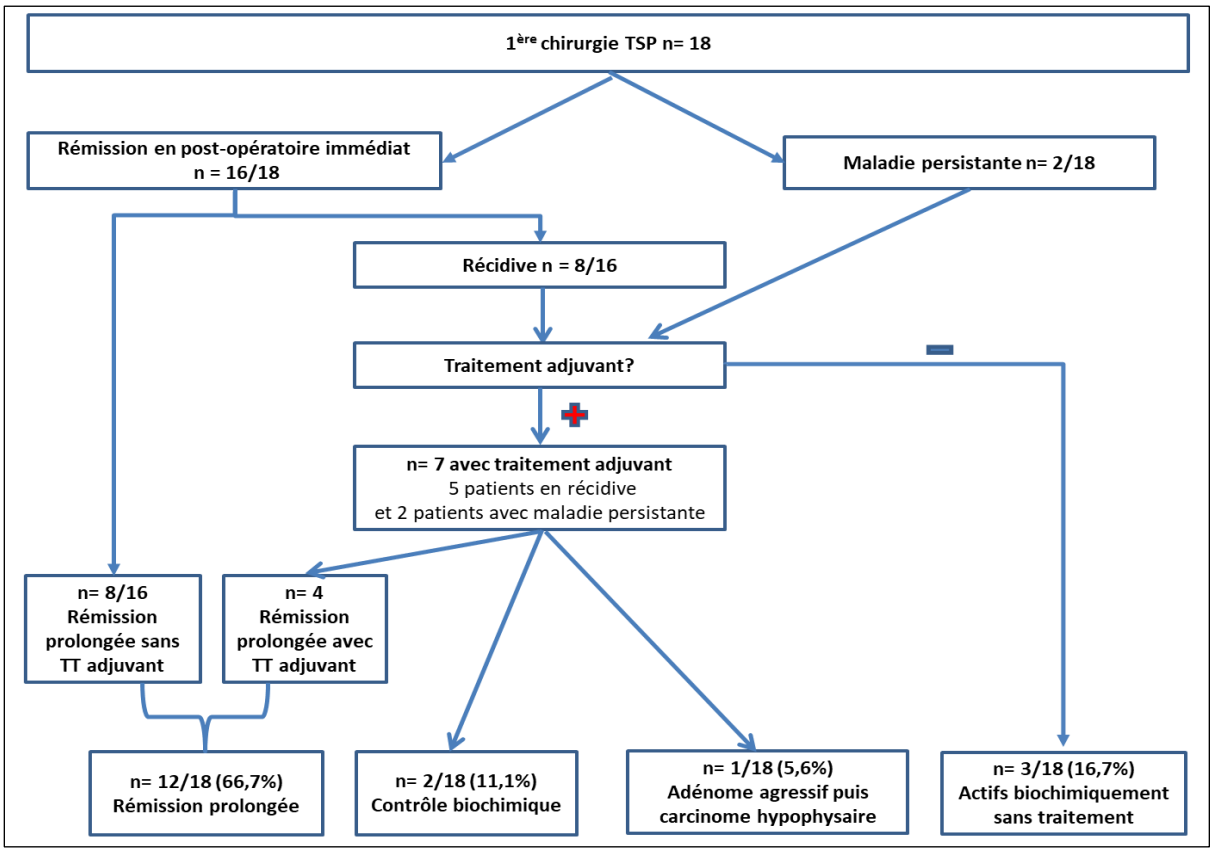
En fin de période d'étude, une métastase corticotrope cervicale est mise en évidence 5 ans après la cure de TMZ, définissant donc un carcinome corticotrope. Il s'agit d'un processus expansif épidural à hauteur de C3 de 9*13*19mm et dont l'histologie après exérèse chirurgicale subtotale est celle d'une tumeur endocrine à différenciation corticohypophysaire avec un Ki67 à 12%. Nous ne disposons pas du statut MGMT de la lésion. Il n'existe pas d'autres lésions métastatiques décelée en imagerie.

Un traitement adjuvant par radiothérapie médullaire cervicale est en attente, et une nouvelle chimiothérapie par TMZ sera discutée au décours.

4.3.4) Résultats de la thérapie multimodale en fin d'étude

Les résultats de la thérapie multimodale pour les 18 patients inclus après la première chirurgie TSP sont représentés sur la **Figure 5**.

Figure 5 : Résultats de la thérapie multimodale



Parmi les 7 patients ayant reçu un traitement adjuvant après la première chirurgie TSP, 6 ont bénéficié d'une thérapie multimodale (6/7, 87,5%), un patient d'un traitement médicamenteux seul (1/8, 12,5%).
Par ordre de fréquence les différents traitements adjuvants réalisés en 1ère intention étaient : un traitement médicamenteux (4/7, 57,1%), ou une 2ème chirurgie TSP (3/7, 42,8%). La radiothérapie était toujours précédée d'un traitement médicamenteux visant à contrôler l'hypercortisolisme (3/7, 42,8%). La surrénalectomie bilatérale n'a jamais été le traitement adjuvant de première ligne (3/7, 42,8%).
Une rémission précoce a été observée chez 66,6% patients réopérés ou irradiés (2/3) et une rémission à long terme chez un patient irradié, chez tous les patients surrénalectomisés (3/3, 100%) et chez aucun des 3 patients réopérés. Il n'y a eu aucun cas de syndrome de Nelson chez les patients avec une surrénalectomie bilatérale.

L'efficacité des différents traitements a été la suivante : en fin d'étude, 12 patients sur 18 (66,7%) sont en rémission prolongée, dont 8 sans traitement adjuvant après la 1ère chirurgie TSP et 4 à la suite d'un traitement adjuvant (3 patients après une surrénalectomie bilatérale et un patient après une radiothérapie Gammaknife).
2 patients sur 18 (11,1%) sont contrôlés biochimiquement avec un traitement médicamenteux.
Un patient (1/18, 5,6%) présente un carcinome hypophysaire en attente de traitement

adjuvant, après avoir répondu efficacement au traitement par TMZ instauré devant une tumeur hypophysaire agressive résistante aux thérapies adjuvantes classiques.
Les 3 patients restants sont actifs biochimiquement mais ne reçoivent pas de traitement en fin d'étude (3/18, 16,7%) : 2 patients asymptomatiques sans comorbidités et sans adénome visible à l'IRM bénéficient d'une simple surveillance ; un patient sans signe de récidive mais avec un résidu visible à l'IRM est en attente de traitement par radiothérapie ou chirurgie.

CONCLUSION- DISCUSSION

Notre étude est la première à décrire les caractéristiques et le devenir après chirurgie transphénoïdale des patients suivis pour maladie de Cushing dans les hôpitaux publiques du département de La Réunion. Son caractère rétrospectif et sa faible puissance, qui limitent l'analyse statistique, constituent ses principaux points faibles.

I) PREVALENCE

Notre étude estime la prévalence de la maladie de Cushing à la Réunion en Octobre 2018 à 2,4 cas pour 100000 habitants. Dans la littérature, elle varie entre 1 et 9 cas pour 100000. D'après les dernières données publiées par Orphanet (4), la prévalence de la MC en Europe au 1er Juin 2018 est estimée à 4 cas pour 100000 habitants. La prévalence estimée à La Réunion est donc dans les valeurs basses, et reste inférieure à la prévalence européenne.

Cependant, la prévalence est probablement sous-estimée par notre méthode.
En effet, la population étudiée comprend les patients de plus de 16 ans, dont au moins un séjour hospitalier dans un des quatre hôpitaux publics de la Réunion a été codé « Adénome hypophysaire » (code D35.2) et/ou « Maladie de Cushing » (code E24.0) selon la CIM-10.
Nous ne prenons donc pas en compte :
- les patients suivis uniquement en secteur hospitalier privé. Ce cas de figure est peu probable car il n'y pas de neurochirurgien en secteur privé à La Réunion.
- Les patients avec une MC, dont le séjour à l'hôpital publique n'aurait jamais été codé « Adénome hypophysaire » et/ou « Maladie de Cushing », et qui ne nous auraient pas été signalés par les services d'endocrinologie.
- Les patients qui auraient été diagnostiqués en métropole, et surveillés ultérieurement à la Réunion uniquement en consultation hospitalière ou en libéral, sans aucun bilan réalisé en hospitalisation. Ce type de surveillance ne respecterait pas les recommandations, qui préconisent la réalisation d'un dosage du cortisol minuit (sérique ou salivaire) pour le dépistage précoce des récidives, au moins une fois par an (18). A la Réunion, ce dosage ne peut être réalisé qu'en hospitalisation.

De plus, nous avons exclu les patients avec une possible MC initiale mais avec un manque de données :
- 2 patients diagnostiqués initialement en métropole il y a plus de 20 ans, mais dont les caractéristiques initiales, qui ne figuraient pas dans le dossier du GHSR, n'ont pas pu être retrouvés en métropole auprès des services concernés.
- 3 patients avec un adénome corticotrope et un hypercortisolisme mis en évidence après la chirurgie TSP, mais dont la sécrétion initiale préopératoire était insuffisamment caractérisée (seul un cortisol 8h avait été réalisé). Les données disponibles ne permettaient donc pas de distinguer un adénome corticotrope silencieux devenu secondairement sécrétant, d'une maladie de Cushing.

En recalculant la prévalence avec ces 5 patients, on obtiendrait 3 cas pour 100000 habitants, valeur qui se rapprocherait de la prévalence européenne de 4 cas pour 100000, mais resterait tout de même inférieure.

Cette différence de prévalence pourrait être expliquée par plusieurs hypothèses : soit être liée à une caractéristique intrinsèque de la population étudiée, avec des mutations sporadiques survenant moins fréquemment que dans la cohorte européenne, soit être liée à un dépistage de la MC à La Réunion moins pratiqué que dans le reste de l'Europe.

II) CARACTERISTIQUES LORS DU DIAGNOSTIC

II.1) Caractéristiques anthropométriques lors du diagnostic

La majorité des patients de notre cohorte est née à la Réunion (66,6%).
Les caractéristiques des patients atteints de MC sont semblables dans notre cohorte et dans la cohorte européenne étudiée en 2017 (1) par Valassi et al., à partir de la base de données ERCUSYN (comprenant 904 patients avec une MC), sauf pour l'âge : les patients de notre cohorte sont plus jeunes au diagnostic que les patients de la cohorte européenne (médiane d'environ 34 ans contre 43 ans) ; cette différence est plus marquée pour les patients réunionnais (33,7 ans) que pour les patients nés hors réunion (40 ans). Les autres caractéristiques sont semblables dans les cohortes réunionnaise et européenne : les patients sont en surpoids avec un IMC médian similaire au diagnostic (28,8 et 28 respectivement) et les femmes sont majoritaires à la Réunion et en Europe (respectivement 66,7 et 80%).

Ce résultat peut être expliqué par la pyramide des âges de la Réunion, où la proportion des sujets jeunes dans la population est plus élevée que dans la population européenne : au 1er Janvier 2017, les 15-29 ans représentent respectivement environ 21% contre 17% de la population, et l'âge médian est de 34,5 contre 42,8 ans respectivement (d'après l'INSEE). La MC survenant principalement de manière sporadique dans une population donnée (seulement 5 à 10% de cas familiaux), la probabilité qu'elle atteigne un sujet jeune est donc plus élevée à la Réunion qu'en Europe.

II.2) Caractéristiques cliniques

Dans notre étude, les signes cliniques lors du diagnostic sont, tous sexes confondus et par ordre décroissant : la prise de poids (67%), l'obésité facio-tronculaire et l'HTA (52%), le diabète et les signes cutanés (43%), les troubles psychiatriques et les fractures (19%), l'amyotrophie et l'hypokaliémie (14%) et enfin les troubles de la libido (5%).
Ces résultats sont semblables à ceux publiés en 2011 par Valassi et al. (51), qui analysent le registre européen ERCUSYN (307 patients avec une MC), sauf pour les signes cutanés, l'amyotrophie et les troubles de la libido, moins fréquents dans la cohorte réunionnaise.
Par ailleurs, notre étude montre une différence significative pour l'obésité facio-tronculaire, plus fréquente chez les femmes que chez les hommes : 71% vs 14% ; p= 0,024.
Nous ne retrouvons pas les différences liées au sexe relevées dans l'étude de Vallasi et al. et concernant la prise de poids plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, et les fractures et la diminution de la libido, plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes.

Seule la moitié des patients (52,3%,11/21) présentait donc des signes spécifiques protéolytiques au diagnostic du SC contre plus des ¾ des patients de la cohorte européenne.
Un quart des patients réunionnais (24%, 5/21) avait une forme paucisymptomatique au diagnostic, avec moins de 3 signes du SC, et parmi ceux-ci, un seul patient présentait des signes protéolytiques.
La mise en évidence, dans la cohorte réunionnaise, d'un pourcentage plus élevé de patients sans signes protéolytiques spécifiques du SC, peut inciter le clinicien à réaliser plus

fréquemment un dépistage du SC devant l'apparition ou le déséquilibre récent de pathologies métaboliques ou cardiovasculaires, non expliqué par le mode de vie ou le traitement.

II.3) Caractéristiques de l'hypercortisolisme

Notre étude retrouve des caractéristiques de l'hypercortisolisme semblables à celle de l'étude de Petersenn et al.(14) qui inclut 152 patients suivis pour MC : hypercortisolisme modéré chez 31,6% des patients (6/19), manifeste chez 42,1% (8/19) et sévère chez 26,3% (5/19) dans notre cohorte, contre respectivement 17,1% (26/152), 43,4% (66/152) et 39,5% dans l'étude de Petersenn. Dans la cohorte réunionnaise, un tiers des patients a donc un hypercortisolisme modéré.
Par ailleurs, dans notre cohorte, il n'y a pas de corrélation entre l'intensité de l'hypercortisolisme (mesurée par le CLU) et l'expression clinique du syndrome de Cushing. Ces résultats sont compatibles avec ceux de la littérature (11,14). Comme indiqué dans l'introduction, l'expression clinique de l'hypercortisolisme est d'avantage liée à son ancienneté, et à la sensibilité des tissus périphériques au cortisol, qu'à son intensité. Cette sensibilité est déterminée, entre autres, par le polymorphisme du récepteur aux glucocorticoïdes et par l'activité de l'enzyme 11 béta-hydroxysteroid-déshydrogénase de type 1 (11β-HSD1) qui convertit, dans les tissus périphériques, les formes inactives des glucocorticoïdes en forme active (12).
Dans notre cohorte, pour la majorité des patients, il ne nous a pas été possible de déterminer l'ancienneté de la maladie à partir des données disponibles dans le dossier médical. Il pourrait être intéressant d'étudier l'expression et l'activité de l'enzyme 11β-HSD1 chez les patients présentant un décalage entre l'intensité de l'expression clinique et celle de l'hypercortisolisme.

II.4) Caractéristiques de l'adénome

Notre étude retrouve des caractéristiques radiologiques semblables à celles de l'étude de Valassi et al.(1) publiée en 2017 à partir de la base de données ERCUSYN : une majorité de microadénomes (57,1% dans notre étude contre 53,4% dans l'étude de Valassi), une minorité de macroadénomes (33,3% contre 22,8%) répartis équitablement entre intra et extrasellaire, et peu d'IRM sans adénome visualisés (9,6% contre 23,8%).

Dans notre étude, les grades des adénomes corticotropes dans la classification de Trouillas ont une répartition différente de celle publiée en 2013 par Trouillas et al. (28), et portant sur 410 patients opérés d'un adénome hypophysaire, dont 78 avec un adénome corticotrope. Nous retrouvons une large majorité (83,3%) de grade 1a, non invasif et non prolifératif, contre 56,4% dans l'étude de Trouillas et al., et peu d'adénomes de grade supérieur à 1 a : 16,6% contre 43,3%. Parmi ceux-ci, dans notre étude, environ 11% sont prolifératifs (2 adénomes de grade 1b, non invasifs et prolifératifs, et aucun adénome de grade 2b, invasif et prolifératif) contre 27% dans l'étude de Trouillas et al. où ils se répartissent en 17% de grade 1b et 10% de grade 2b. Cette étude ne distingue pas les adénomes corticotropes sécrétants ou non sécrétants, ce qui limite la comparaison.

Par ailleurs, les auteurs indiquent que des résultats similaires sont obtenus en utilisant uniquement le Ki67>3% comme marqueur de prolifération au lieu d'un marqueur composite avec 2 critères positifs parmi Ki67, nombre de mitoses ou p53.
En utilisant uniquement le Ki67, nous trouvons : 61% d'adénome de grade 1a, 33% de grade 1b, 5,6% de grade 2a et aucun de grade 2b.

III) REMISSIONS ET RECIDIVES POSTCHIRURGICALES

Nous avons retenu des définitions biochimiques de la rémission et de la récidive, qui sont celles utilisées dans de nombreuses études. En effet, nous ne disposions pas de description clinique systématique pour tous les patients lors des différents séjours hospitaliers. Dans la méta-analyse de Petersenn et al. (2), pour la rémission et la récidive, il n'y a pas de différences significatives entre les études qui utilisent un critère biochimique seul, et celles qui utilisent un critère combiné clinique et biochimique.

3.1) Rémissions

Le pourcentage de rémission tardif retrouvé est compatible avec la littérature : 68,4% en post opératoire tardif dans notre étude pour 77% en moyenne pour les études utilisant un critère biochimique, dans la méta-analyse de Petersenn et al. (2014/2614 patients).

Cependant, dans notre étude, le pourcentage de rémission tardif est inférieur au pourcentage de rémission précoce (respectivement 68,4% et 88,9%), à l'inverse de ce qui est retrouvé dans l'étude de Valassi et al. (50) parue en 2014 et utilisant le registre ERCUSYN (respectivement 84% (464/553 patients) et 68% (376/553)).

Cette diminution du pourcentage de rémission en post opératoire tardif dans notre étude est due à la récidive précoce de 3 patients à 3 mois de la chirurgie : 2 ont un microadénome, 1 un macroadénome, aucun n'était invasif à l'IRM ; un des patients avec un microadénome présentait un Ki67>3% et l'autre un résidu en post opératoire.

Nous ne retrouvons pas l'effet de la taille de l'adénome sur la rémission, décrit dans plusieurs études (diminution du pourcentage de rémission pour les macroadénomes) (2,18).

Concernant le neurochirurgien, les deux praticiens intervenants sont considérés comme neurochirurgiens experts. Il est difficile de comparer précisément le nombre de MC opérées par année pour chaque neurochirurgien ; ce nombre est plus élevé pour le Dr Gaillard que pour le Dr Taha, mais dans notre série, cela n'a pas d'incidence sur le pourcentage de rémission.

Nous n'avons pas pu étudier l'amélioration des signes cliniques chez les patients en rémission car la description des signes cliniques du SC n'a pas été systématique au cours du suivi hospitalier.

Pour plusieurs patients, les cortisolémies en post-opératoire immédiat ont été réalisées dans le service de neurochirurgie, avec des protocoles variables, et il est parfois difficile de préciser si un délai de plus de 16h a été respecté entre le dosage et la dernière prise d'hydrocortisone. Ces cortisolémies peuvent donc avoir été surestimées, mais cela ne pose un problème d'interprétation que pour les patients qui ne sont pas en rémission en post opératoire immédiat, soit 2 patients. Pour ces deux patients, l'évaluation à 3 mois dans le service d'endocrinologie du GHSR confirme une maladie persistante.

3.2) Récidives

Le taux de récidive retrouvé pour notre cohorte est supérieur à celui décrit dans la littérature pour les études utilisant une définition biochimique : respectivement 50% contre 15,7% en moyenne dans la méta-analyse de Petersen (avec un minimum de 5% et un maximum de 20,8%).
La survenue des récidives est plus précoce dans notre étude : 28 mois (intervalle : [3;70]) contre 50,8 mois dans l'étude de Petersenn (2)**.**
Le critère retenu pour définir la récidive pour les patients de notre cohorte était une élévation du CLU supérieure à la norme. Comme indiqué dans l'introduction, plusieurs auteurs ont montré que le cortisol salivaire vespéral s'élevait avant le CLU lors des récidives (22,23) ; le dépistage précoce des récidives nécessitant la réalisation de 3 ou 4 dosages collectés successivement (24). De plus, le cortisol salivaire présente l'avantage de pouvoir être réalisé en ambulatoire (57). Il serait donc intéressant d'introduire cette technique de dosage dans le département de La Réunion pour le dépistage précoce des récidives.

Nous n'avons pas utilisé les résultats du test à la Desmopressine car il n'a pas été réalisé systématiquement en préopératoire et lors des séjours hospitaliers successifs (dosage réalisé à la fois en pré et postopératoire pour 4 patients). D'après la revue de Vassiliadi et Tsagarakis (15), la réapparition d'une réponse positive au test à la Desmopressine après une perte de cette réponse en post-opératoire immédiat signe une récidive. Avec ce critère, un patient en rémission serait en fait en récidive au dernier contrôle. Nous trouverions ainsi un pourcentage de récidive de 56,2% (9/16).

Nous n'avons pas pu étudier l'aspect séquentiel des changements hormonaux lors des récidives, décrit dans plusieurs études (22,23). En effet, seul le CLU a été réalisé systématiquement lors des différentes visites hospitalières. Le freinage minute, la cortisolémie, le test à la Desmopressine ont été pratiqués de manière non systématique, selon le type de suivi (consultation, HDJ, hospitalisation de semaine) et le médecin évaluant le patient.

Le pourcentage de récidive élevé dans la cohorte réunionnaise n'est pas lié à des adénomes plus invasifs et/ou prolifératifs, puisqu'environ 80% des adénomes sont de grade 1a (non invasifs et non prolifératif) dans la classification de Trouillas et al. et qu'aucun adénome n'est de grade 2b (invasif et prolifératif). D'autres facteurs prédictifs de récidive décrits dans la littérature n'ont pas d'influence sur le taux de récidive des patients de notre étude : taille de l'adénome, présence d'un résidu en postopératoire, expertise du neurochirurgien. Cependant, l'analyse en sous-groupe présente un biais lié à la petite taille de la population incluse dans notre étude.

L'étude de l'influence d'autres facteurs prédictifs de récidive décrits dans la littérature n'a pas pu être réalisée dans notre étude par manque de données :
- Le temps nécessaire à la récupération de l'axe corticotrope, décrit dans l'étude d'Alexandraki et al.(29).
- La profondeur de l hypocortisolisme en post opératoire immédiat et son délai en heures, décrits dans l'étude d'Ironside et al (33). Les dosages de cortisolémie ont été réalisés dans différents services de neurochirurgie ou d'endocrinologie, avec différents protocoles, et le temps écoulé entre la chirurgie et le premier dosage de cortisol 8h n'était pas systématiquement indiqué.
- La valeur de l'ACTH en post-opératoire immédiat, un seuil <20pg/ml prédisant une rémission à long terme (30).
- L'implication de mutations : certaines études suggèrent que les mutations des gènes MEN1 et AIP pourraient être associées à des tumeurs plus récidivantes ou plus agressives (54), sans consensus cependant. Pour les patients de notre cohorte, selon les dernières

recommandations du Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines (58), 3 patients auraient pu bénéficier d'une recherche des mutations des gènes MEN1 et AIP : deux patients présentants un macroadénome hypophysaire isolé survenu avant l'âge de 30 ans, et un patient présentant un microadénome à l'âge de 16 ans (donc à la limite de l'âge adulte). Pour deux d'entre eux, la recherche des mutations aurait été effectuée, mais son résultat n'a pas été retrouvé dans les dossiers.
Pour les autres patients de la cohorte, il n'y a pas d'indication à réaliser une recherche génétique : absence de lésions du spectre des syndromes NEM1, NEM4 ou complexe de Carney et absence de contexte familial d'adénome, de NEM1, de NEM4, de complexe de Carney. La survenue chez l'adulte d'un microadénome avant l'âge de 30 ans ne constitue pas une indication. Les trois patients concernés par la recherche de mutations sont tous en récidive et l'un d'entre eux présente un carcinome hypophysaire.
Par ailleurs, devant l'implication de mutations somatiques du gène USP8 dans les formes isolées de MC et dans la survenue de récidive (32,59), il pourrait être intéressant de rechercher la fréquence de ces mutations chez les patients atteints de MC à la Réunion, et dans le sous-groupe de patients en récidive.

3.3) Effets des différents traitements en fin d'étude.

Un des points forts de notre étude est de donner une description complète des traitements et du devenir à long terme de tous les patients en récidive ou avec une maladie persistante. En effet, si de nombreuses études portent sur les taux de rémissions et de récidives après chirurgie TSP, peu décrivent le détail des thérapies adjuvantes reçues par les patients.

Le pourcentage de patients en rémission prolongée après la première chirurgie TSP, sans traitement adjuvant, est de 44,4% dans notre étude, inférieur à celui retrouvé dans la littérature (61,7% dans l'étude rétrospective de Espinosa et al. portant sur 81 patients atteints de MC (60)). De même, le pourcentage total de patients en rémission prolongée, avec ou sans traitement adjuvant, et inférieur à celui de la littérature : 66,7% (12/18) dans notre étude avec une durée médiane de suivi post-opératoire de 5 ans et 6 mois, contre 84% (464/553) dans l'étude de Valassi et al. (50) avec une durée médiane de suivi post-opératoire de 3 ans et 6 mois. Ces différences sont dues aux récidives plus fréquentes dans notre étude.

Presque 40% des patients de notre étude (7/18) traités initialement par chirurgie TSP ont nécessité au moins une seconde ligne de traitement par suite d'une récidive ou d'une maladie persistante. Ce pourcentage est similaire à celui décrit dans d'autres séries (60,61).

Dans notre étude, toutes les options thérapeutiques adjuvantes ont été utilisés : réintervention par chirurgie TSP, radiothérapie, surrénalectomie bilatérale et traitement médicamenteux. Tous les patients traités (7/7) ont reçu traitement médicamenteux adjuvant soit en première intention (4/7, 57,1%) soit ultérieurement, et environ 40% des patients (3/7) ont été traités par une nouvelle chirurgie TSP ou une radiothérapie ou une surrénalectomie bilatérale. Il est délicat de comparer la fréquence des différents traitements adjuvants utilisés dans notre série avec celle d'autres études, devant le faible nombre de patients dans chaque catégorie.

Le traitement adjuvant médicamenteux a permis de normaliser la sécrétion de cortisol chez environ la moitié des patients (4/7, 57,1%). Ce pourcentage est similaire à celui publié par Broersen et al. (35) : après chirurgie TSP, le traitement adjuvant médicamenteux a permis de normaliser le CLU chez 57,8% (IC95% 41,2-73,6%) des patients atteints de MC. Dans notre série, les traitements ciblants le cortex surrénalien ont été les plus employés : Ketoconazole (71,4%, 5/7), Métopirone (57,1%, 4/7) et Mitotane (42,8%, 3/7). Seuls la Métopirone et le Ketoconazole ont permis de contrôler l'hypercortisolisme (respectivement chez 2/4 soit 50% et 2/5 soit 40% des patients traités). Le Mitotane et les deux traitements visant l'adénome

corticotrope, Pasiréotide et Cabergoline, ne l'ont pas permis. Dans la méta-analyse de Broersen et al., le Mitotane a la plus grande efficacité, suivi par la Métopirone, le Ketoconazole, le Pasiréotide et la Cabergoline (normalisation du cortisol pour respectivement 81,8%, 60%, 49%, 41,1% et 35,7% des patients). Nos résultats concernant l'efficacité des traitements médicamenteux adjuvants sont donc compatibles avec les données de la littérature, sauf pour le Mitotane.

La réintervention par chirurgie TSP a été moins efficace que la chirurgie initiale, permettant une rémission initiale chez 2 patients sur 3 et aucune rémission à long terme. Ces résultats sont compatibles avec ceux d'une une méta-analyse récente de Broersen et al. (62) qui retrouve un pourcentage de rémission plus faible après réintervention chirurgicale (environ 50% contre 80% après la première chirurgie).

La surrénalectomie bilatérale a permis une rémission dans 100% des cas (3/3), toujours employée en 2ème ou 3ème intention comme traitement adjuvant. Il n'y a pas eu de cas de récidive (liée à une recroissance de tissu surrénalien résiduel en post opératoire), et nous n'avons retrouvé aucun cas de syndrome de Nelson pour les 3 patients opérés. Deux patients ont eu un suivi de plus de 3 ans après la chirurgie (3,5 ans et 21 ans) ; 1 patient a été opéré 1 mois avant la fin de notre étude. Dans la littérature, 21% des patients développent un syndrome de Nelson, le plus fréquemment dans les 3 années qui suivent la surrénalectomie bilatérale(46). Comme indiqué dans l'introduction, la qualité de vie des patients est altérée après surrénalectomie bilatérale par rapport aux autres options thérapeutiques(49). Cependant, les questionnaires de qualité de vie ne sont pas réalisés au cours du suivi des patients à la Réunion, et nous n'avons donc pas pu l'évaluer rétrospectivement pour les patients de notre étude.

La radiothérapie a permis une rémission initiale à 20 mois chez 2 patients sur 3 et à long terme chez un seul des 3 patients traités. Nos résultats sont compatibles avec la méta-analyse récente d'Ironside et al.(45) qui retrouve un pourcentage de rémission initial de 65,8% (IC 95%, 26,7-100%) avec un délai moyen d'environ 20 mois, et un pourcentage de rémission prolongée, à 4,5 ans du traitement, de 64,7% (16,7%-100%).

1 patient a présenté un adénome agressif, avec une tumeur invasive radiologiquement associée à un taux de croissance anormalement rapide, résistante aux traitements standards adjuvants optimaux. Malgré une réponse complète au traitement par Témozolomide, cette tumeur agressive a secondairement évolué en carcinome hypophysaire 5 ans après la cure (1/18 soit environ 5% des patients), sans tumeur visible à l'IRM.

Selon la dernière étude publiée par l'ESE (55), la prévalence actuelle des adénomes agressifs n'est pas connue. Les carcinomes hypophysaires sont extrêmement rares, puisqu'ils constituent 0,2% des tumeurs hypophysaires. Parmi les tumeurs agressives, on retrouve plus de macroadénomes et de tumeurs avec des marqueurs de prolifération, ce qui est le cas de notre patient, qui présentait initialement un macroadénome non invasif, avec un MIB1 à 10%. Cependant, ces critères seuls ne sont pas des facteurs prédictifs d'agressivité ; comme indiqué dans l'introduction, le grade dans la classification de Trouillas, qui associe caractère invasif et marqueurs de prolifération, est lui bien corrélé aux récidives (26). Pour notre patient, la tumeur était non invasive, mais un seul marqueur de prolifération a été testé, le MIB1, supérieur à 10%. Elle était donc de grade 1a (peut être 1b selon les autres marqueurs).
Seuls 6% des patients avec une tumeur hypophysaire agressive présentent une réponse complète au TMZ dans l'étude ESE ; elle survient uniquement chez les patients qui ont une faible expression de MGMT. Le statut MGMT de notre patient n'est pas connu. Enfin, actuellement, aucun facteur prédictif d'évolution d'une tumeur agressive vers un carcinome hypophysaire n'a été mis en évidence.

IV) CONCLUSION

La prévalence de la MC estimée à la Réunion est donc dans les valeurs basses. Notre étude suggère par ailleurs des spécificités de la cohorte réunionnaise par rapport à la littérature : lors du diagnostic, les patients sont plus jeunes, et une plus faible proportion d'entre eux présente des signes spécifiques protéolytiques. Peu d'adénomes ont des caractéristiques prolifératives ou invasives, et aucun n'a des caractéristiques invasives et prolifératives. Après chirurgie TSP, le taux de récidive est plus élevé, de survenue plus précoce, sans lien retrouvé avec certains facteurs prédictifs connus. En fin d'étude, le pourcentage de rémission prolongée est inférieur, malgré une efficacité semblable des différents traitements adjuvants. Enfin, la cohorte comprend un cas rare de carcinome corticotrope hypophysaire.

RESUME

Maladie de Cushing dans le département de la Réunion : prévalence, caractéristiques lors du diagnostic, rémissions et récidives après chirurgie transphénoïdale.

Objectifs : Dans le département de la Réunion, estimer la prévalence de la Maladie de Cushing (MC) et décrire, pour la cohorte des patients suivis, les caractéristiques lors du diagnostic, les rémissions et récidives après chirurgie transphénoïdale (TSP), et l'efficacité des thérapeutiques adjuvantes.

Méthodes : Etude rétrospective multicentrique (sur les 4 hôpitaux publiques réunionnais), de Janvier 2005 à Octobre 2018. La population étudiée comprenait les patients dont, au moins, un séjour hospitalier a été codé « Adénome hypophysaire » (code D35.2) et/ou « Maladie de Cushing » (code E24.0), et la population incluse comprenait les patients avec une MC définie par un syndrome de Cushing clinicobiologique et une confirmation anatomopathologique d'un adénome corticotrope après chirurgie TSP, ou une résolution biologique de l'hypercortisolisme en post-chirurgie.

Résultats :
Parmi les 83 patients étudiés, 21 patients avec une MC ont été inclus (IMC de 28,8 ± 10,2 kg/m^2, âge de 34,3 ± 12,7 ans, sexe féminin chez 66,7%), dont 18 avec une confirmation anatomopathologique. L'estimation de la prévalence de la MC à la Réunion est de 2,4/100000 habitants. Les signes cliniques lors du diagnostic étaient : prise de poids (67%), obésité facio-tronculaire et HTA (52%), diabète et signes cutanés (43%), troubles psychiatriques et fractures (19%), amyotrophie et hypokaliémie (14%), troubles de la libido (5%). 9 patients (47,6%) ne présentaient aucun signe protéolytique et 5 (24%) une forme paucisymptomatique. 31,6% avaient un hypercortisolisme modéré (CLU<2*limite supérieure de la normale (LSN)), 42,1% manifeste et 26,3% sévère (CLU>5*LSN), sans corrélation entre la valeur du CLU et l'expression clinique. A l'IRM, 57,1% des patients présentaient un microadénome, 33,3% un macroadénome et 9,5% une absence d'adénome visualisé et un cathétérisme des sinus pétreux positif. Tous les adénomes étaient de grade 0 dans la classification de Knosp et un macroadénome envahissait le sinus sphénoïdal. Selon la classification de Trouillas, 15 adénomes (83,3%) étaient de grade 1a (non invasif et non prolifératif), deux (11,1%) de grade 1b (non invasif et prolifératif), un (5,6%) de grade 2a (invasif et non prolifératif), et aucun de grade 2b (invasif et prolifératif).
18 patients ont été inclus pour l'étude des rémissions et des récidives, avec une durée de suivi de 5,9 ± 3,4 ans. Après la chirurgie, 2 patients (12,5%) avaient une maladie persistante, 16 (88,9%) étaient en rémission en post-opératoire précoce (cortisolémie à 8h<5µg/dL dans les 7 jours), 12 (68,4%) en rémission en post-opératoire tardif (cortisolémie à 8h<5µg/dL entre 7 jours et 6 mois), sans influence de la taille de l'adénome, du neurochirurgien, ou du lieu de naissance.
Au cours du suivi, parmi les 16 patients en rémission précoce, 8 patients étaient en rémission prolongée sans traitement adjuvant après la chirurgie, et 8 patients (50%) ont récidivé, dont 3 dans les 6 premiers mois, avec un délai de 28 ± 21 mois, sans influence du lieu de naissance, du type d'hypercortisolisme préopératoire, de la taille de l'adénome, du Ki67, du neurochirurgien, ou de la présence d'un résidu post-opératoire. Pour l'ensemble des 18 patients suivis, 7 ont bénéficié d'un traitement adjuvant après la chirurgie. En fin d'étude, 12 patients (66,7%) étaient en rémission prolongée, dont 4 ayant bénéficié d'un traitement adjuvant (1 patient traité par radiothérapie et 3 par surrénalectomie bilatérale) ; 2 patients (11,1%) étaient contrôlés biochimiquement avec un traitement médicamenteux ; un patient présentait un carcinome hypophysaire corticotrope, et 3 patients (16,7%) actifs biochimiquement étaient sans traitement.

Conclusion :
La prévalence de la MC estimée à la Réunion est donc dans les valeurs basses. Notre étude suggère des spécificités de la cohorte réunionnaise par rapport à la littérature : lors du diagnostic, les patients sont plus jeunes, et une plus faible proportion d'entre eux présente des signes spécifiques protéolytiques. Peu d'adénomes ont des caractéristiques invasives ou prolifératives et aucun n'a de caractéristiques invasives et prolifératives. Après TSP, le taux de récidive est plus élevé, de survenue plus précoce, sans lien retrouvé avec certains facteurs prédictifs connus. En fin d'étude, le pourcentage de rémission prolongée est inférieur, malgré une efficacité semblable des différents traitements adjuvants. Enfin, la cohorte comprend un cas rare de carcinome corticotrope hypophysaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Valassi E, Franz H, Brue T, Feelders RA, Netea-Maier R, Tsagarakis S, et al. Diagnostic tests for Cushing's syndrome differ from published guidelines: data from ERCUSYN. Eur J Endocrinol. mai 2017;176(5):613-24.

2. Petersenn S, Beckers A, Ferone D, van der Lely A, Bollerslev J, Boscaro M, et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. Eur J Endocrinol. juin 2015;172(6):R227-239.

3. Fleseriu M, Hamrahian AH, Hoffman AR, Kelly DF, Katznelson L, AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee *. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology disease state clinical review : diagnosis of recurrence in cushing disease. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. 2016;22(12):1436-48.

4. Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Classement par prévalence ou incidence décroissante ou par nombre publié de cas. 2018 janv. (Les Cahiers d'Orphanet). Report No.: 2.

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

6. Ragnarsson O, Johannsson G. Management of endocrine disease : Cushing's syndrome: a structured short- and long-term management plan for patients in remission. Eur J Endocrinol. 2013;169(5).

7. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. mai 2008;93(5):1526-40.

8. Pappachan JM, Hariman C, Edavalath M, Waldron J, Hanna FW. Cushing's syndrome: a practical approach to diagnosis and differential diagnoses. J Clin Pathol. avr 2017;70(4):350-9.

9. Tabarin A. Diagnostic pitfalls in Cushing's disease. Ann Endocrinol. sept 2000;61(3):224-36.

10. Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018;47(2):259-73.

11. Guarnotta V, Amato MC, Pivonello R, Arnaldi G, Ciresi A, Trementino L, et al. The degree of urinary hypercortisolism is not correlated with the severity of cushing's syndrome. Endocrine. févr 2017;55(2):564-72.

12. Morgan SA, Hassan-Smith ZK, Lavery GG. Mechanisms in endocrinology : Tissue-specific activation of cortisol in Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. août 2016;175(2):R83-89.

13. Broder MS, Chang E, Cherepanov D, Neary MP, Ludlam WH. Identification of potential markers for cushing disease. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. mai 2016;22(5):567-74.

14. Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Sen K, et al. High variability in baseline urinary free cortisol values in patients with Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf). févr 2014;80(2):261-9.

15. Vassiliadi DA, Tsagarakis S. Diagnosis of endocrine disease : The role of the desmopressin test in the diagnosis and follow-up of Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. mai 2018;178(5):R201-14.

16. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. The Lancet. 29 août 2015;386(9996):913-27.

17. HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins du syndrome de Cushing. [Internet]. 2008 [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/pnds_syndrome_de_cushing_version_web_051208.pdf

18. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. août 2015;100(8):2807-31.

19. Valassi E, Franz H, Brue T, Feelders RA, Netea-Maier R, Tsagarakis S, et al. Preoperative medical treatment in Cushing's syndrome: frequency of use and its impact on postoperative assessment: data from ERCUSYN. Eur J Endocrinol. avr 2018;178(4):399-409.

20. Bertagna X. Management of endocrine disease: Can we cure Cushing's disease? A personal view. Eur J Endocrinol. mai 2018;178(5):R183-200.

21. van Haalen FM, Broersen LHA, Jorgensen JO, Pereira AM, Dekkers OM. Management of endocrine disease : Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. avr 2015;172(4):R143-9.

22. Bou Khalil R, Baudry C, Guignat L, Carrasco C, Guibourdenche J, Gaillard S, et al. Sequential hormonal changes in 21 patients with recurrent Cushing's disease after successful pituitary surgery. Eur J Endocrinol. nov 2011;165(5):729-37.

23. Carroll TB, Javorsky BR, Findling JW. Postsurgical recurrent cushing disease: clinical benefit of early intervention in patients with normal urinary free cortisol. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. oct 2016;22(10):1216-23.

24. Danet-Lamasou M, Asselineau J, Perez P, Vivot A, Nunes M-L, Loiseau H, et al. Accuracy of repeated measurements of late-night salivary cortisol to screen for early-stage recurrence of Cushing's disease following pituitary surgery. Clin Endocrinol (Oxf). févr 2015;82(2):260-6.

25. Micko ASG, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. J Neurosurg. avr 2015;122(4):803-11.

26. Raverot G, Dantony E, Beauvy J, Vasiljevic A, Mikolasek S, Borson-Chazot F, et al. Risk of Recurrence in Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study Using a Five-Tiered Classification. J Clin Endocrinol Metab. 1 sept 2017;102(9):3368-74.

27. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. Neurosurgery. oct 1993;33(4):610-8.

28. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. Acta Neuropathol (Berl). juill 2013;126(1):123-35.

29. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Storr HL, Afshar F, Sabin I, et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. Eur J Endocrinol. avr 2013;168(4):639-48.

30. El Asmar N, Rajpal A, Selman WR, Arafah BM. The Value of Perioperative Levels of ACTH, DHEA, and DHEA-S and Tumor Size in Predicting Recurrence of Cushing Disease. J Clin Endocrinol Metab. 01 2018;103(2):477-85.

31. Vassiliadi DA, Balomenaki M, Asimakopoulou A, Botoula E, Tzanela M, Tsagarakis S. The Desmopressin Test Predicts Better Than Basal Cortisol the Long-Term Surgical Outcome of Cushing's Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(12):4878-85.

32. Albani A, Pérez-Rivas LG, Dimopoulou C, Zopp S, Colón-Bolea P, Roeber S, et al. The USP8 mutational status may predict long-term remission in patients with Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 29 juin 2018;89(4):454-8.

33. Ironside N, Chatain G, Asuzu D, Benzo S, Lodish M, Sharma S, et al. Earlier post-operative hypocortisolemia may predict durable remission from Cushing's disease. Eur J Endocrinol. mars 2018;178(3):255-63.

34. Valderrábano P, Aller J, García-Valdecasas L, García-Uría J, Martín L, Palacios N, et al. Results of repeated transsphenoidal surgery in Cushing's disease. Long-term follow-up. Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr. avr 2014;61(4):176-83.

35. Broersen LHA, Jha M, Biermasz NR, Pereira AM, Dekkers OM. Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. Pituitary. déc 2018;21(6):631-41.

36. Ferriere A, Cortet C, Chanson P, Delemer B, Caron P, Chabre O, et al. Cabergoline for Cushing's disease: a large retrospective multicenter study. Eur J Endocrinol [Internet]. 2017;176(3). Disponible sur: https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/176/3/305.xml

37. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med. 8 mars 2012;366(10):914-24.

38. Young J, Bertherat J, Vantyghem MC, Chabre O, Senoussi S, Chadarevian R, et al. Hepatic safety of ketoconazole in Cushing's syndrome: results of a Compassionate Use Programme in France. Eur J Endocrinol. mai 2018;178(5):447-58.

39. Tabarin A. Traitements médicaux du syndrome de Cushing. MCED. févr 2016;Vol. 80:6-12.

40. Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M, Zhang Y, Robinson P, Taylor A, et al. LCI699, a potent 11β-hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study. J Clin Endocrinol Metab. avr 2014;99(4):1375-83.

41. Baudry C, Coste J, Bou Khalil R, Silvera S, Guignat L, Guibourdenche J, et al. Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center. Eur J Endocrinol. oct 2012;167(4):473-81.

42. Fleseriu M, Biller BMK, Findling JW, Molitch ME, Schteingart DE, Gross C, et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. juin 2012;97(6):2039-49.

43. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. N Engl J Med. 13 mai 2010;362(19):1846-8.

44. Kamenický P, Chanson P, Young J, Brailly-Tabard S, Baudin E, Salenave S, et al. Mitotane, Metyrapone, and Ketoconazole Combination Therapy as an Alternative to Rescue Adrenalectomy for Severe ACTH-Dependent Cushing's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1 sept 2011;96(9):2796-804.

45. Ironside N, Chen C-J, Lee C-C, Trifiletti DM, Vance ML, Sheehan JP. Outcomes of Pituitary Radiation for Cushing's Disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018;47(2):349-65.

46. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J, et al. Outcome of Bilateral Adrenalectomy in Cushing's Syndrome: A Systematic Review. J Clin Endocrinol Metab. 1 oct 2013;98(10):3939-48.

47. Azad TD, Veeravagu A, Kumar S, Katznelson L. Nelson Syndrome: Update on Therapeutic Approaches. World Neurosurg. juin 2015;83(6):1135-40.

48. Ragnarsson O, Olsson DS, Papakokkinou E, Chantzichristos D, Dahlqvist P, Segerstedt E, et al. Overall and disease-specific mortality in patients with Cushing's disease: a Swedish nationwide study. J Clin Endocrinol Metab. 1 févr 2019;

49. Sarkis P, Rabilloud M, Lifante J-C, Siamand A, Jouanneau E, Gay E, et al. Bilateral adrenalectomy in Cushing's disease: Altered long-term quality of life compared to other treatment options. Ann Endocrinol. 19 sept 2018;80(1):32-7.

50. Valassi E, Santos A, Brue T, Netea-Maier RT, Feelders RA, Yaneva M, et al. Diagnostic and therapeutic outcome in ERCUSYN: Preliminary report in over 1000 patients. Endocr Abstr [Internet]. 17 avr 2014 [cité 5 janv 2018]; Disponible sur: http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0035/ea0035OC5.1.htm

51. 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. 9 janv 2011;165(3):383-92.

52. Lloyd RV, Klöppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 355 p. (World Health Organization classification of tumours).

53. Mehta GU, Ding D, Patibandla MR, Kano H, Sisterson N, Su Y-H, et al. Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results of an International, Multicenter Study. J Clin Endocrinol Metab. 1 nov 2017;102(11):4284-91.

54. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. Eur J Endocrinol. janv 2018;178(1):G1-24.

55. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. Eur J Endocrinol. 2018;178(3):265-76.

56. INSEE. Populations légales en vigueur à La Réunion à compter du 1er janvier 2018. 2017 déc.

57. Nunes M-L, Vattaut S, Corcuff J-B, Rault A, Loiseau H, Gatta B, et al. Late-Night Salivary Cortisol for Diagnosis of Overt and Subclinical Cushing's Syndrome in Hospitalized and Ambulatory Patients. J Clin Endocrinol Metab. 1 févr 2009;94(2):456-62.

58. Barlier A., Romanet P., Réseau Des Laboratoires d'Oncogénétique Tumeurs Endocrines Rares Tengen Adénomes Hypophysaires. Exploration génétique des adénomes hypophysaires. 2016.

59. Albani A, Theodoropoulou M, Reincke M. Genetics of Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf). janv 2018;88(1):3-12.

60. Espinosa-de-Los-Monteros AL, Sosa-Eroza E, Espinosa E, Mendoza V, Arreola R, Mercado M. Long-term outcome of the different treatment alternatives for recurrent and persistent cushing disease. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. juill 2017;23(7):759-67.

61. 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.

62. Broersen LHA, Biermasz NR, van FWR, de VF, Verstegen MJT, Dekkers OM, et al. Endoscopic vs microscopic transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. Endocr Abstr [Internet]. 8 mai 2018 [cité 1 juin 2018]; Disponible sur: http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0056/ea0056gp202.htm

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.

Titre : **Maladie de Cushing dans le département de la Réunion : prévalence, caractéristiques lors du diagnostic, rémissions et récidives après chirurgie transphénoïdale.**

Résumé : Objectifs : Estimer, à la Réunion, la prévalence de la Maladie de Cushing (MC) et décrire les caractéristiques lors du diagnostic, les rémissions et récidives après chirurgie transphénoïdale (CTSP), et l'efficacité des thérapeutiques adjuvantes (TA). **Méthodes** : Etude rétrospective multicentrique de 2005 à 2018. Critère d'inclusion : MC définie par un syndrome de Cushing et, après CTSP, confirmation histologique d'un adénome corticotrope, ou résolution de l'hypercortisolisme. **Résultats** : 21 patients inclus (IMC 28,8 ± 10,2 kg/m^2, âge 34,3 ± 12,7 ans, sexe féminin chez 66,7%). La prévalence est estimée à 2,4/100000. Lors du diagnostic, 47,6% des patients n'ont aucun signe protéolytique ; 31,6% ont un hypercortisolisme modéré (CLU<2*limite supérieure de la normale (LSN)), et la valeur du CLU n'est pas corrélée à l'intensité de l'expression clinique. Selon la classification de Trouillas, 15 adénomes (83,3%) sont de grade 1a et aucun de grade 2b. En post-opératoire (PO), parmi les 18 patients inclus pour l'étude des récidives, 16 (88,9%) sont en rémission précoce (cortisolémie 8h<5µg/dL dans les 7 jours), et 8 (50%) récidivent (CLU>LSN), dans un délai de 28 ± 21 mois. Le lieu de naissance, la taille de l'adénome, le neurochirurgien, ou la présence d'un résidu ne modifient pas le taux de récidive. En fin d'étude, 12 patients sont en rémission prolongée, dont 4 après TA, 2 sont contrôlés biochimiquement, 3 sont sans traitement, et un présente un carcinome corticotrope. **Conclusion** : La prévalence estimée est basse. Notre étude suggère des spécificités de la cohorte réunionnaise : les patients sont plus jeunes, une plus faible proportion d'entre eux présente des signes protéolytiques et peu d'adénomes ont des caractéristiques invasives ou prolifératives. Après CTSP, le taux de récidive est plus élevé, sans lien retrouvé avec certains facteurs prédictifs connus, et le taux de rémission prolongée est inférieur. Enfin, la cohorte comprend un cas rare de carcinome corticotrope.

Mots clés : **Maladie de Cushing, Rémission, Récidive, Chirurgie transphénoïdale**

Title : Cushing's disease in Reunion Island : prevalence, characteristics at diagnosis, remissions and recurrences after transphenoidal surgery.

Abstract : Objective : To Assess in Reunion Island, prevalence of Cushing's Disease's (CD) and describe features at diagnosis, remissions and recurrences after transphenoidal surgery (TPS), and efficacy of adjuvant therapies (AT). **Methods** : Multi-centre retrospective study (4 hospitals) from 2005 to 2018. Inclusion criteria : CD defined as Cushing's syndrome and histological confirmation of a corticotropic adenoma, or biochemical resolution of hypercortisolism after TPS. **Results** : 21 patients were included (BMI 28.8 ± 10.2 kg/m2, age 34.3 ± 12.7 years, female for 66.7%). Prevalence is assessed to be 2.4 per 100,000 inhabitants. At diagnosis, 47.6% of patients had no proteolytic signs ; 31.6% had a moderate hypercortisolism (UFC<2*Upper Limit of normal (ULN)), and UFC value was not correlated with clinical expression intensity. According to Trouillas' classification, 15 adenomas (83.3%) were grade 1a and none grade 2b. In post-operative (PO) period, of the 18 patients included for the recurrence's evaluation, 16 (89.5%) were in early remission (8h a.m. cortisolemia <5µg/dL within 7 days). 8 patients (50%) relapsed (UFC>ULN) within a period of 28 ± 21 months. The place of birth, the adenoma's size, the neurosurgeon, or the presence of a PO residue did not modify recurrence rate. At the end of the study, 12 patients (66.7%) experimented long lasting remission, of wich 4 after AT, 2 patients were biochemically controlled (UFC<ULN), 3 were biochemically active and remained untreated, and one patient had a corticotropic carcinoma. **Conclusion** : The assessed prevalence is therefore in the low range. The Reunionese cohort includes specific features : patients are younger, a lower rate has specific proteolytic signs, and few adenomas have proliferative or invasive features. After TPS, recurrence rate is higher, and unrelated to some known predictive factors. Long lasting remission's rate is lower. Finally, our cohort includes a rare case of pituitary corticotropic carcinoma.

Keywords : Cushing's disease, Remission, Recurrence, Transphenoïdale surgery

---

Discipline : **Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques**
UFR : Sciences Médicales ; Université de Bordeaux