

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année 2012**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DES ADENOMES  
CORTICOTROPES : RESULTATS, FACTEURS PREDICTIFS  
A PROPOS DE 60 OBSERVATIONS**

**Présentée et soutenue publiquement le 19 juin 2012**

**Par Laure BRAME-LEMAITRE**

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur Jean-Louis WEMEAU**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Richard ASSAKER**

**Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM**

**Monsieur le Docteur Gustavo SOTO ARES**

# Sommaire

<b><u>Une dédicace particulière,.....</u></b>	<b><u>8</u></b>
---	-----------------

<b><u>Sommaire.....</u></b>	<b><u>10</u></b>
-----------------------------	------------------

<b><u>Introduction.....</u></b>	<b><u>14</u></b>
---------------------------------	------------------

1,1 Epidémiologie .....	15
-------------------------	----

1,2 Physiopathologie .....	15
----------------------------	----

1,3 Histopathologie des adénomes corticotropes .....	18
--	----

1,4 Démarche diagnostique .....	19
---------------------------------	----

1,4,1 Evocation du syndrome de Cushing .....	19
--	----

1,4,2 Confirmation du diagnostic de syndrome de Cushing .....	25
---	----

1,4,3 Diagnostic étiologique de l'hypercorticisme .....	29
---	----

1,5 Traitement de la maladie de Cushing .....	36
---	----

1,5,1 Chirurgie trans-sphénoïdale .....	37
---	----

.....	37
-------	----

1,5,2 Approche pharmacologique .....	38
--------------------------------------	----

1,5,3 Radiothérapie hypophysaire .....	42
--	----

1,5,4 Surrénalectomie bilatérale .....	43
--	----

1,6 Performances globales de la chirurgie hypophysaire trans-sphénoïdale .....	44
--	----

1,7 Facteurs prédictifs de récurrence : une question controversée .....	46
---	----

1,7,1 Cortisol de 8 heures post-opératoire .....	46
--	----

1,7,2 Tests dynamiques .....	47
------------------------------	----

1,7,3 Cortisol salivaire vespéral .....	48
---	----

1,7,4 Cinétique d'apparition des anomalies biologiques .....	49
--	----

1,8 Problématique .....	49
-------------------------	----

<b><u>Matériel et méthodes.....</u></b>	<b><u>50</u></b>
---	------------------

2,1 Critères d'inclusion .....	51
--------------------------------	----

2,2 Critères d'exclusion .....	51
--------------------------------	----

2,3 Matériel et méthodes .....	51
2,3,1 Evaluation clinique et biologique initiale .....	51
2,3,2 Evaluation morphologique initiale .....	52
2,3,3 Technique chirurgicale .....	52
2,3,4 Evaluation post-opératoire immédiate .....	53
2,3,5 Suivi .....	53
2,4 Analyse statistique .....	55
<b>Résultats.....</b>	<b>55</b>
3,1 Description de la cohorte initiale .....	55
3,1,1 Evaluation clinique et biologique pré-opératoire .....	55
3,1,2 Evaluation morphologique initiale .....	57
3,1,3 Données per et post-opératoires immédiates .....	57
3,2 Résultats de la première chirurgie trans-sphénoïdale .....	58
3,2,1 Groupe échec précoce : à la recherche de facteurs pronostiques .....	60
3,2,2 Résultats des groupes inertie et rémission .....	63
3,2,3 Résultats du groupe récidive .....	68
3,2,4 Description de la cohorte pédiatrique .....	76
3,3 Résultats d'une seconde intervention hypophysaire .....	79
3,3,1 Description pré-opératoire .....	79
3,3,2 Données péri-opératoires .....	80
3,3,3 Résultats biologiques post-opératoires .....	81
3,3,4 Efficacité d'une 2ème chirurgie hypophysaire .....	81
3,4 Devenir final de nos 60 patients .....	83
<b>- Discussion.....</b>	<b>84</b>
4,1 Description de la cohorte totale .....	85
4,1,1 Caractéristiques cliniques .....	85
4,1,2 Stratégie diagnostique .....	86
4,2 Résultats de la première chirurgie hypophysaire .....	86

4,2,1 Groupe échec précoce .....	86
4,2,2 Résultats du groupe récidive .....	88
4,2,3 Résultats des groupes inertie et rémission .....	91
4,2,4 Facteurs prédictifs de rémission prolongée .....	93
4,2,5 Résultats de la cohorte pédiatrique .....	95
4,3 Résultats de la seconde chirurgie hypophysaire .....	97
4,4 Devenir final de nos 60 patients .....	98
4,5 Limites de notre étude .....	99
<b>- Conclusion.....</b>	<b>100</b>
<b>4- Bibliographie .....</b>	<b>102</b>
.....	<b>102</b>

## Liste des abréviations

POMC : pro-opio-mélanocortine

CRH : Corticotrophin releasing hormone

CRF: Corticotrophin releasing factor

CBG: Corticosteroid binding globulin

CLU: Cortisol libre urinaire

KTSPI: cathétérisme des sinus pétreux inférieurs

DXM: dexaméthasone

BMI: Body Mass Index

NEM: Néoplasie endocrinienne multiple

## Introduction

L'origine hypophysaire de la maladie de Cushing a été évoquée pour la première fois par Harvey Cushing, neurochirurgien, en 1932. 80 ans après cette publication *princeps*, la maladie de Cushing continue de susciter de nombreuses réflexions et n'a pas encore livré tous ses secrets.

Sa pathogénie n'est pas encore clairement expliquée et, en pratique médicale, elle constitue une entité bien particulière pour les endocrinologues, biologistes, radiologues et neurochirurgiens. Son diagnostic étiologique est parsemé d'embûches à l'origine de nombreuses controverses sur la gestion idéale des investigations paracliniques.

Les objectifs du traitement sont de faire disparaître les manifestations cliniques de l'excès de glucocorticoïdes afin d'éviter les complications qui en découlent et de restaurer un fonctionnement normal de l'axe corticotrope, tout en préservant les autres lignées hypophysaires. La chirurgie hypophysaire demeure le seul moyen d'accéder à cet objectif de guérison « parfaite » mais elle ne permet malheureusement pas toujours de l'atteindre.

De nombreux travaux ont montré des résultats très variables en terme de rémission et de récurrence après chirurgie trans-sphénoïdale, ces dernières survenant parfois très tardivement, malgré une rémission initiale apparente. Plusieurs études se sont attachées à identifier des facteurs biologiques prédictifs de récurrence ultérieure, mais cette question reste actuellement débattue et aucun consensus n'a pu être établi.

L'objectif de notre travail a été d'étudier les résultats de la chirurgie trans-sphénoïdale chez 60 patients opérés d'un adénome corticotrope, et dans un deuxième temps d'essayer de dégager des facteurs prédictifs de rémission prolongée.

## 1,1 Epidémiologie

La maladie de Cushing est la plus fréquente des causes de syndrome de Cushing de l'adulte (tableau 1). Une étude menée en Espagne a évalué l'incidence à 2,4 cas par million d'habitants et par an (1). Elle survient préférentiellement chez la femme (sex ratio F/H de 3/1 à 10/1), entre les deuxième et quatrième décennies.

<b>Etiologie</b>	<b>Prévalence relative (%)</b>
<b>Syndrome de Cushing ACTH-dépendant</b>	<b>80</b>
Maladie de Cushing	65-70
Sécrétion ectopique d'ACTH	10-15
Sécrétion ectopique de CRH	<1
<b>Syndrome de Cushing ACTH-indépendant</b>	<b>20</b>
Adénome cortisolique	15
Carcinome primitif	5
Hyperplasie et dysplasie primitive	1-2

**Tableau 1** : Prévalence relative des étiologies du syndrome de Cushing de l'adulte (2).

La morbidité de la maladie de Cushing est augmentée. Dans l'étude épidémiologique basque (1), la mortalité est en effet augmentée d'un facteur 3,8 (intervalle de confiance à 95% : 2,5-17,9), principalement liée aux accidents cardio et cérébro-vasculaires.

## 1,2 Physiopathologie

La maladie de Cushing résulte d'une sécrétion excessive et chronique d'ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) d'origine hypophysaire. Elle est secondaire à une tumeur bénigne dans la majorité des cas issue des cellules corticotropes antéhypophysaires : l'adénome corticotrope.

Dans les cellules corticotropes normales, l'ACTH est synthétisée à partir d'un précurseur nommé pro-opio-mélanocortine (POMC). Cette molécule de 241 acides aminés va être soumise à plusieurs étapes de maturation ; en effet, elle va subir plusieurs transformations biochimiques et clivages protéolytiques. Quatre sites de clivage sont utilisés dans l'antéhypophyse humaine pour aboutir à six peptides : NT (fragment N-terminal), JP (peptide de jonction), ACTH,  $\beta$ -LPH ( $\beta$ -lipotrophine),  $\gamma$ -LPH ( $\gamma$ -lipotrophine) et  $\beta$ -endorphine. Deux principaux types de pro-hormones convertases impliquées dans ce clivage ont été isolés. Dans l'antéhypophyse qui n'est équipée qu'en pro-hormone convertase de type 1, l'ACTH est le principal produit terminal. Les cellules corticotropes tumorales possèdent le plus souvent une machinerie enzymatique similaire aux cellules normales et sont donc capables de synthétiser la POMC et de libérer de l'ACTH et les autres produits de clivage de manière qualitativement identique (3). Ceci est vrai pour les microadénomes mais inexact en ce qui concerne les macroadénomes invasifs où il existe également des anomalies de clivage.

La sécrétion d'ACTH se réalise sur le mode pulsatile. L'amplitude des pics d'ACTH dicte le rythme circadien de sécrétion du cortisol plasmatique : augmentation en fin de nuit, zénith au petit matin et décroissance progressive après le réveil. Sur ce rythme de fond s'ajoutent des pics sécrétoires engendrés par les événements quotidiens en particulier le stress.

Chez l'humain, la sécrétion corticotrope est principalement sous la commande directe de la CRH (*corticotrophin releasing hormone*) et de l'arginine vasopressine (AVP)



hypothalamiques. L'AVP exerce une action synergique avec le signal induit par la CRH, permettant une activation maximale de la transcription du gène de la POMC (2).

Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire par différents moyens :

- Au niveau hypophysaire : il inhibe la transcription des gènes de la POMC et du récepteur au CRH, diminuant la synthèse de l'ACTH et le nombre de récepteurs au CRH.
- Au niveau hypothalamique : inhibition de la synthèse de CRH et d'AVP dans les noyaux paraventriculaires.

Dans la maladie de Cushing, la sécrétion d'ACTH par les cellules corticotropes tumorales est anormale à plusieurs niveaux. Elle est quantitativement accrue et ceci se fait plus aux dépens de l'amplitude et de la durée des pulses sécrétoires que de leur fréquence (2). Il existe une perte du rythme nyctéméral de sécrétion dans la majorité des cas. Par ailleurs, la sécrétion corticotrope ne répond plus aux signaux de régulation physiologiques tels que l'activation lors du stress ou de l'hypoglycémie insulinique et l'inhibition par le cortisol et les glucocorticoïdes. L'altération des cellules corticotropes tumorales au rétrocontrôle n'est toutefois que relative et est plus assimilable à un rehaussement du niveau auquel s'exerce cet effet. Ceci rend compte de la possibilité d'infléchir la sécrétion corticotrope dans la maladie de Cushing avec de fortes doses de corticoïdes.

L'excès d'ACTH n'est pas responsable directement des manifestations cliniques de la maladie de Cushing, qui dépendent plus de la sécrétion de cortisol, d'androgènes voire de minéralocorticoïdes surrénaliens (2). On note une hyperplasie des zones réticulée et fasciculée du cortex surrénalien par le biais d'une stimulation de la synthèse de facteurs de croissance, facteurs angiogéniques et de leurs récepteurs.

Enfin, l'excès de cortisol résultant de la stimulation corticotrope induit une involution caractéristique des cellules corticotropes antéhypophysaires non adénomateuses (cellules de Crooke).

### **1,3 Histopathologie des adénomes corticotropes**

L'adénome corticotrope est une tumeur le plus souvent bénigne qui se développe à partir des cellules corticotropes de l'antéhypophyse. Il occupe le 4<sup>ème</sup> rang des tumeurs de l'hypophyse par ordre de fréquence, après les adénomes à prolactine, somatotropes et gonadotropes.

La plupart de ces adénomes synthétisent les principaux peptides de la POMC, à savoir l'ACTH, la  $\beta$ -LPH, et la  $\beta$ -endorphine.

Il s'agit bien souvent de microadénomes (80% des cas), mesurant la plupart du temps entre 0,5 et 4 mm. Dans la majorité des cas, l'adénome se développe dans les parties latérales de l'hypophyse (75%), puis dans la partie postéro-médiane (25%). Il peut plus rarement se développer à partir des cellules corticotropes du lobe tubéral de la tige pituitaire, ce qui peut poser problème pour le neurochirurgien. Enfin, si dans la grande majorité des cas l'adénome est unique, il peut rarement s'associer à un adénome à prolactine (4).

La plupart des adénomes reste au stade de microadénome pendant des années. Cependant, il arrive que certaines tumeurs grossissent, soit après une surrénalectomie bilatérale (syndrome de Nelson), soit spontanément.

En microscopie photonique, les adénomes corticotropes présentent une architecture diffuse ou cordonale, avec une disposition palissadique des cellules adénomateuses autour de nombreux vaisseaux. On note parfois des microcalcifications. Le diagnostic peut être établi sur le

caractère « basophile » des cellules ; en effet, les cellules monomorphes, arrondies, sont colorées en bleu au tétrachrome d'Herlant. Dans de rares cas, il existe un polymorphisme cytologique.

La microscopie électronique précise que les cellules sont caractérisées par des granulations arrondies, dispersées dans le cytoplasme ou alignées le long de la membrane plasmique et par des filaments intermédiaires périnucléaires (2).

Les données immunocytochimiques permettent de déterminer la nature de ces adénomes. La majorité des tumeurs corticotropes sont monohormonales. Les cellules tumorales réagissent avec des anticorps dirigés contre les différents peptides de la POMC (anti<sup>1-24</sup> et anti<sup>17-39</sup> ACTH, anti- $\beta$ -LPH, anti- $\beta$  MSH, anti- $\beta$  endorphine) et même avec un anticorps dirigé contre le fragment N-terminal (<sup>1-76</sup>) de la POMC. Les adénomes corticotropes pluri-hormonaux sont rares : ACTH-sous-unité  $\alpha$ , ACTH-PRL, ACTH- $\beta$ LH, ACTH- $\beta$ FSH (2).

Les limites entre l'adénome corticotrope et l'antéhypophyse juxtatumorale peuvent être irrégulières, avec un « envahissement » du tissu hypophysaire sain (30 % des cas environ). Ceci laisse à penser que des cordons cellulaires tumoraux laissés en place en cas d'adénomectomie sélective pourraient être à l'origine d'une récurrence à moyen ou long terme. Il apparaît donc préférable de réaliser une adénomectomie élargie afin d'éviter les récurrences liées à ce phénomène (2).

## **1,4 Démarche diagnostique**

### **1,4,1 Evocation du syndrome de Cushing**

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des symptômes cliniques et biologiques engendrés par un excès chronique de glucocorticoïdes. Dans la maladie de Cushing, l'excès de cortisol mais aussi d'autres stéroïdes tels que la déhydroépiandrostérone (DHEA) et, plus accessoirement, de minéralocorticoïdes (DOC), sont responsables de la symptomatologie clinique.

Deux points méritent d'être précisés : l'absence de spécificité de nombreux symptômes tels que l'obésité, l'hypertension artérielle, les troubles de la glycorégulation, les troubles psychiatriques. A souligner également le pléïomorphisme de l'expression clinique de l'hypercorticisme, lié en partie à la multiplicité des cibles tissulaires du cortisol mais aussi à l'intensité de l'hypercorticisme, son ancienneté, son étiologie.

- Sémiologie clinique typique

Nous décrirons ici les éléments du tableau clinique classique. Les anomalies morphologiques sont fondamentales, car elles permettent d'évoquer le diagnostic dès l'inspection. A souligner que ces anomalies sont acquises, et peuvent être différenciées des aspects « cushingoïdes » constitutionnels par la comparaison avec des photographies antérieures du patient.

La prise pondérale est le symptôme le plus fréquent. Elle survient en l'absence de modification des habitudes alimentaires et est peu sensible à la restriction calorique. Elle est le plus souvent modérée (d'une dizaine de kilos maximum). Surtout, elle présente une topographie particulière, facio-tronculaire et abdominale. Ainsi, plus qu'une obésité, c'est une modification de la répartition topographique des graisses qui survient. Le visage devient rond, bouffi, avec un comblement de l'espace pré-auriculaire (hypertrophie des boules de Bichat) et des creux sus-claviculaires. Il existe par ailleurs une accumulation du tissu adipeux au niveau

de la nuque, en « bosse de bison ». Enfin cette répartition particulière des graisses contraste avec une amyotrophie des ceintures.

L'amyotrophie est un symptôme d'une grande valeur diagnostique. L'hypercorticisme de la maladie de Cushing entraîne une diminution de 20% de la masse maigre (5), (6). Elle prédomine au niveau des ceintures et de la sangle abdominale et peut être responsable d'une fatigabilité à la marche, lors de la montée d'escaliers, voire confiner le patient au lit dans les cas sévères. Typiquement, l'aspect grêle des membres inférieurs contraste avec l'adiposité facio-tronculaire.

Les manifestations cutanées sont également caractéristiques. On note une érythrose faciale, associée à des varicosités et télangiectasies liées à l'atrophie de l'épiderme. Cette fragilité cutané-capillaire est responsable d'une lenteur à la cicatrisation et d'ecchymoses survenant pour des traumatismes minimes. Les vergetures cutanées sont ici typiquement larges (de plus d'1 cm) et pourpres. Leur disposition horizontale sur les flancs et à la racine des membres ou radiaire dans la région mammaire et péri-ombilicale sont d'autres éléments sémiologiques les différenciant des vergetures banales.

D'autres anomalies morphologiques moins spécifiques peuvent être rencontrées.

L'hyperandrogénie liée à une sécrétion excessive d'androgènes surrénaliens (DHEA) est habituellement d'intensité limitée. Elle se limite généralement à un hirsutisme modéré du visage associé à une séborrhée, de l'acné et parfois une alopécie androgénique. Les autres signes de virilisation (raucité de la voix, hypertrophie clitoridienne,...) sont absents et orienteraient vers un carcinome surrénalien. Enfin, des œdèmes des membres inférieurs survenant en l'absence de défaillance cardiaque, une exophtalmie modérée liée à l'accumulation de graisse rétro-orbitaire et une sensibilité accrue aux infections, notamment mycosiques, sont parfois notés.



**Figure 1** : Symptômes cliniques caractéristiques du syndrome de Cushing : répartition facio-tronculaire des graisses, amyotrophie des racines, vergetures pourpres.

D'autres manifestations cliniques sont associées aux anomalies morphologiques :

L'ostéopénie et l'ostéoporose sont classiques et constituent parfois le mode de découverte de la maladie. Elles prédominent au niveau de l'os trabéculaire et du rachis.

L'hypogonadisme est fréquent dans le cadre de l'hypercorticisme, responsable chez la femme d'une spanioménorrhée voire aménorrhée secondaire associées à une infertilité. Chez l'homme, ces manifestations entraînent baisse de libido, impuissance et atrophie testiculaire.

L'hypertension artérielle dans la maladie de Cushing est le plus souvent d'intensité modérée. Elle concourt néanmoins à la mortalité cardiovasculaire et à la surmortalité caractéristiques du syndrome de Cushing (1). Sa pathogénie est complexe et fait intervenir pour l'essentiel un effet propre du cortisol et plus accessoirement des perturbations du métabolisme des minéralocorticoïdes. Les glucocorticoïdes agissent sur deux cibles tissulaires qui sont le

muscle vasculaire et les cellules endothéliales. Au niveau musculaire, ils potentialisent l'action de divers agents presseurs (tels que les catécholamines et l'angiotensine 2) et modifient l'activité des différents systèmes de transport d'ions. Au niveau endothélial, ils inhibent la synthèse de prostacycline et de monoxyde d'azote (NO), principal médiateur de la vasorelaxation. Quant à l'activité minéralocorticoïde, elle est généralement peu perturbée dans la maladie de Cushing, comme en témoigne la normalité de la concentration circulante de rénine (7). Lorsque la sécrétion d'ACTH est très importante (plutôt caractéristique des sécrétions ectopiques d'ACTH), une hypersécrétion de minéralocorticoïdes (en particulier la DOC) peut être associée et pourrait participer à la genèse de l'hypertension artérielle. Mais il semblerait que l'intensité de l'hypercorticisme jouerait un rôle majeur dans la genèse de l'HTA indépendamment de la production d'ACTH. L'enzyme 11 $\beta$  hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 métabolise le cortisol en cortisone et prévient ainsi, au niveau du rein notamment, l'activation du récepteur des minéralocorticoïdes qui « reconnaît » le cortisol mais pas la cortisone. Ainsi, en cas d'hypercorticisme intense, les capacités d'inactivation du cortisol en cortisone sont dépassées, et le cortisol exerce un effet minéralocorticoïde au niveau du tubule rénal responsable d'un syndrome d'excès apparent en minéralocorticoïdes (8).

Enfin, les troubles psychiatriques sont d'intensité généralement modérée et de nature variable.

- Particularités cliniques du syndrome de Cushing de l'enfant ou de l'adolescent

Le retard du diagnostic semble plus important que chez l'adulte. La symptomatologie clinique peut être identique à celle de l'adulte mais présente certaines particularités. Le ralentissement de la croissance staturale associé à une prise pondérale paradoxale est le symptôme le plus constant et le plus précoce. La classique répartition facio-tronculaire des graisses peut être

moins caractéristique et l'obésité est souvent « généralisée ». Un retard pubertaire, une acné et un virilisme pileux doivent également faire évoquer le diagnostic. Parmi les singularités dermatologiques de l'enfant, certains auteurs soulignent la prévalence inhabituelle de l'acanthosis nigricans (de l'ordre de 25%) et de la mélanodermie (de l'ordre de 17%) (9).

- Anomalies biologiques non spécifiques

Numération formule sanguine : hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles associée à une relative lympho- et éosinopénie.

Alcalose hypokaliémique (en cas d'hypercorticisme intense).

Hypercalciurie isolée.

Hypogonadisme hypogonadotrope.

Diminution de la GH (IGF1 normale mais bioactivité diminuée).

Déficit thyroïdienne ou baisse isolée de la T3 par inhibition de la 5' désiodase périphérique.

Troubles de la tolérance aux hydrates de carbone : l'intolérance aux hydrates de carbone est plus fréquente que ne l'est le diabète sucré patent. Le cortisol stimule la néoglucogénèse, inhibe la captation périphérique de glucose en inhibant la synthèse de son transporteur GLUT-4, et enfin inhibe l'insulinosécrétion.

Ces manifestations sont généralement associées aux autres anomalies métaboliques caractéristiques de l'insulinorésistance, notamment à une élévation modérée des triglycérides et du cholestérol LDL avec hypo-HDL-émie.



## **1,4,2 Confirmation du diagnostic de syndrome de Cushing**

### **1,4,2,1 Diagnostic différentiel**

Il conviendra d'éliminer :

- Un syndrome de Cushing iatrogène en recherchant la prise :
  - de médicaments et préparations pouvant contenir des corticoïdes (quelle que soit la voie d'administration), éventuellement associés à la prise d'un inhibiteur enzymatique de cytochrome P 450 comme l'itraconazole ou le ritonavir qui peuvent majorer la biodisponibilité des corticoïdes.
  - de progestatifs à fortes doses (acétate de mégestrol ou de médroxyprogestérone)
  - de tétracoside.
  
- Un pseudo-syndrome de Cushing, terme qui regroupe les situations cliniques dans lesquelles les patients présentent d'une part des symptômes cliniques compatibles avec un syndrome de Cushing et d'autre part des anomalies biologiques d'hypercortisolisme, en dehors de tout syndrome de Cushing « organique ». Nous reviendrons sur cette entité ultérieurement.

### **1,4,2,2 Examens de première intention**

Aucun test n'offre de performances diagnostiques absolues et il est souvent nécessaire de réaliser plusieurs investigations pour porter le diagnostic. En pratique, il est légitime d'envisager en première intention des investigations possédant une forte sensibilité, simples à

réaliser, peu onéreuses. Les performances attendues de ces tests sont une valeur prédictive négative élevée de manière à pouvoir exclure avec une forte probabilité le syndrome de Cushing en cas de résultat normal.

D'après les recommandations du PNDP (10), les examens conseillés en première intention sont l'un ou l'autre des examens suivants :

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

Nous allons revenir sur les atouts et limites de chacun de ces dosages.

- CLU des 24 heures

Pour certains, la mesure du CLU des 24 heures suffit au diagnostic du syndrome de Cushing lorsqu'elle est supérieure à 4 fois la normale. Elle se heurte néanmoins à plusieurs écueils :

*Liés au terrain* : le CLU doit être rapporté à la surface corporelle chez l'enfant ou à des normes établies en fonction du terme de la grossesse, en raison d'une augmentation aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres (11). Le CLU est ininterprétable en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min) et peut être surestimé en cas de diurèse importante (> 5 litres/24h).

*Techniques* : la spécificité des anticorps utilisés dans certaines trousse de dosages est parfois imparfaite.

*Difficultés d'obtention d'un recueil complet des urines de 24 heures.* La mesure concomitante de la créatininurie est impérative pour valider l'intégralité du recueil urinaire.

Enfin, le problème de faux négatifs dans les *hypercorticismes modérés* conduit à recommander la répétition de l'examen : théoriquement 2 à 3 prélèvements.

- Freinage minute par dexaméthasone : test de Nugent

Le seuil « historique » de freination du cortisol plasmatique en dessous de 138 nmol/L (5 µg/dl) a été revu à l'aune des performances des immunodosages actuels avec lesquels la cortisolémie post-freinage est inférieure à 50 nmol/L (1,8 µg/dl) chez la majorité des sujets « témoins » (12). L'utilisation de ce seuil est désormais conseillée car elle offre une sensibilité diagnostique optimale. Parmi les écueils méthodologiques du test, il faut insister sur la prise d'inducteurs enzymatiques qui peut être à l'origine de faux positifs du fait d'une accélération du métabolisme hépatique de la dexaméthasone. Il en est de même de l'augmentation artéfactuelle de la cortisolémie liée à l'augmentation de la synthèse de la transcortine lors de la prise d'oestrogènes de la contraception orale et qui entraîne des valeurs de cortisolémie supérieures au seuil de freination chez près de 30% des patientes (13). Il est donc recommandé d'interrompre la contraception 6 semaines avant le test si on maintient l'indication de celui-ci. Enfin, il existe également des faux positifs en cas d'insuffisance rénale et pendant la grossesse.

- Cortisol salivaire vespéral

Le caractère non invasif du recueil salivaire est particulièrement intéressant (en particulier chez l'enfant) et sa simplicité permet d'envisager des prélèvements itératifs en ambulatoire.

L'excellente reproductibilité du cortisol salivaire a été documentée dans plusieurs études (14). Différentes valeurs seuils ont été évoquées : 2 à 3,5 ng/ml. En France, ce dosage n'est pas encore inscrit à la nomenclature, ce qui gêne considérablement sa diffusion.

### **1,4,2,3 Examens de seconde intention**

Si l'un de ces premiers examens est anormal, il est nécessaire de prolonger les investigations afin d'affirmer la situation d'hypercorticisme. Les examens de seconde intention sont :

- Une étude du rythme nyctéméral de sécrétion du cortisol plasmatique et/ou salivaire
- Un test de freinage standard par la dexaméthasone

Nous allons revenir sur chacun de ces dosages.

- Etude du rythme nyctéméral de sécrétion du cortisol

La mesure du cortisol de minuit est particulièrement informative dans le cadre du diagnostic de syndrome de Cushing. Plusieurs séries relativement homogènes et pertinentes par la nature des groupes étudiés définissent un seuil critique de cortisolémie à minuit aux alentours de 250 nmol/L (9,2 µg/dl) (15), (16). Attention aux faux positifs dans les situations suivantes : le stress, la prise d'oestro-progestatifs, la grossesse, le travail posté, les décalages horaires.

- Test de freinage standard par la dexaméthasone : test de Liddle

0,5 mg de dexaméthasone sont administrés toutes les 6 heures pendant 48 heures. On peut mesurer le deuxième jour du test le CLU (qui doit chuter en dessous de 10 µg/24h) ou plus

volontiers la cortisolémie 6 heures après la dernière prise de dexaméthasone. Cette investigation est soumise aux mêmes écueils que le test de freinage minute mais, du fait des doses de dexaméthasone administrées, serait moins vulnérable aux faux positifs.

### **1,4,3 Diagnostic étiologique de l'hypercorticisme**

Devant une situation d'hypercorticisme, poser le diagnostic de maladie de Cushing nécessite plusieurs étapes :

- Identifier le caractère ACTH-dépendant de l'hypercortisolisme
- Éliminer un hypercortisolisme fonctionnel
- Affirmer l'origine hypophysaire de l'hypersécrétion d'ACTH

#### **1,4,3,1 ACTH-dépendance de l'hypercortisolisme**

Le dosage de l'ACTH est bien sûr la pierre angulaire du diagnostic étiologique. Dans un premier temps, il permet d'éliminer une cause surrénalienne, où l'ACTH est classiquement indétectable (< 5 pg/ml) dans la quasi-totalité des cas. Dans la maladie de Cushing ou la sécrétion ectopique d'ACTH, cette dernière est « normale » (donc inappropriée) voire élevée (> 15-20 pg/ml). Enfin, dans de rares situations de maladies de Cushing, l'ACTH est basse (entre 5 et 10 pg/ml) ; dans ce cas, une réponse positive à la CRH serait en faveur d'une origine hypophysaire.

### **1,4,3,2 Eliminer un hypercortisolisme fonctionnel**

A ce stade, devant un hypercortisolisme ACTH-dépendant, il s'agit de différencier une maladie de Cushing d'un « pseudo-Cushing » correspondant à l'association de signes cliniques et d'éléments biologiques en faveur d'un hypercortisolisme, dont voici les principales étiologies: dépression et troubles psychiatriques, alcoolisme, obésité majeure, diabète déséquilibré, grossesse (plus rare). Ceci est à distinguer des hypercortisolismes biologiques sans signes cliniques associés : stress, malnutrition, anorexie mentale, exercice physique chronique intense.

Dans le pseudo-syndrome de Cushing, il manque les éléments cliniques les plus spécifiques de la maladie de Cushing à savoir l'amyotrophie, les vergetures pourpres, les ecchymoses (17). Le diagnostic différentiel repose le plus souvent sur un faisceau d'arguments : absence de signes cliniques cataboliques, intensité modérée des anomalies biologiques et le plus souvent, respect du rythme nyctéméral de sécrétion du cortisol. Dans ces situations de « pseudo-Cushing », on observe une activation de l'axe hypophyso-surrénalien, vraisemblablement par stimulation hypothalamique via la CRH (18). Bien souvent, cette activation disparaît avec le traitement de l'affection causale, qui demeure alors un bon moyen de faire le diagnostic différentiel. Si nécessaire, l'utilisation de tests particuliers tels que le test dexaméthasone-CRH ou le test à la desmopressine peuvent aider à faire la part des choses.

- Test couplé dexaméthasone-CRH

Ce test vise à potentialiser deux singularités de la maladie de Cushing que sont l'exagération de la réponse à la CRH et la résistance au rétrocontrôle par les corticoïdes, alors que des réponses en miroir sont observées dans le pseudo-syndrome de Cushing. L'hypothèse à l'origine de la réalisation de ce test est que la sommation des deux tests entraînera un effet de zoom par rapport aux résultats de chacun des tests réalisés isolément.

- Test à la desmopressine

La desmopressine est un agoniste puissant des récepteurs rénaux V2 de la vasopressine et un agoniste faible des récepteurs V3 hypophysaires. Ainsi, chez les sujets sains ou présentant un pseudo-Cushing, son administration n'influence habituellement pas l'activité corticotrope. Par contre, une élévation significative de l'ACTH peut être observée dans la maladie de Cushing du fait d'une expression accrue de récepteurs V3 dans les adénomes corticotropes. Les critères d'interprétation du test sont discutés, et on estime qu'environ 20% des maladies de Cushing ne répondent pas au test à la desmopressine (19).

### **1,4,3,3 Affirmer l'origine hypophysaire de l'hypersécrétion d'ACTH**

A ce stade, il s'agit de distinguer la maladie de Cushing d'une possible sécrétion ectopique d'ACTH.

Cliniquement, une série d'arguments tels que l'argument de fréquence plaident en faveur de la maladie de Cushing ; par ailleurs, l'hypercorticisme est plutôt modéré et d'évolution lente.

Les tests hormonaux dynamiques permettent de faire la part des choses entre les deux causes de Cushing ACTH-dépendant. En effet, l'adénome corticotrope se caractérise par le maintien

de propriétés phénotypiques liées à son origine cellulaire (hypophysaire). Cela explique qu'il conserve la capacité de réponse à certaines manœuvres pharmacologiques, par opposition à la plupart des tumeurs non hypophysaires avec sécrétion ectopique d'ACTH. Voici les principaux « outils » à notre disposition :

- Test de freinage fort par la dexaméthasone

Le test de freination par la dexaméthasone à « dose forte », dans sa forme classique (8 mg/jour pendant 2 jours avec diminution de la cortisolurie des 24 heures d'au moins 50 %) ou dans sa forme rapide (diminution d'au moins 50 % de la cortisolémie mesurée à 8 heures du matin après prise de 8 mg de dexaméthasone à minuit), oriente vers une maladie de Cushing.

- Test à la CRH

Par ailleurs, l'administration de CRH s'accompagne, en cas de maladie de Cushing, d'une élévation de l'ACTH plasmatique (selon les auteurs > 30-50%) et secondairement de cortisol (> 20 %) dans environ 85% des cas (20), (21). Ce test est pratiquement toujours négatif en cas de sécrétion ectopique d'ACTH ; il a donc une bonne spécificité.

- Test à la desmopressine

Enfin, le test au Minirin® peut être pratiqué, mais contrairement au test à la CRH, il entraîne une réponse dans environ 30 % des tumeurs non-hypophysaires avec hypersécrétion d'ACTH, car ces dernières expriment souvent le récepteur V3 de la vasopressine. Il a donc une faible spécificité (22).



- L'imagerie hypophysaire

L'IRM hypophysaire en séquence T1, T2, T1 + gadolinium, T1 séquences dynamiques en coupes sagittales, coronales +/- axiales constitue le meilleur examen pour identifier un adénome.

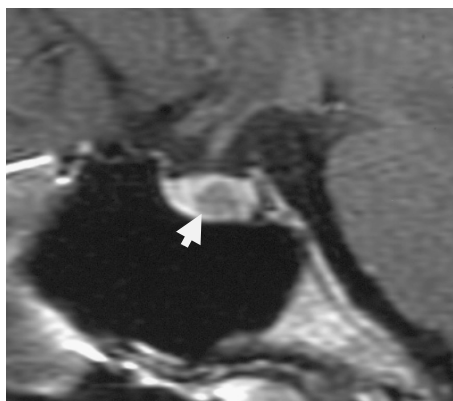
Cet examen permet d'évaluer la taille de l'adénome s'il est visible, ses rapports avec les structures adjacentes et la pneumatisation du sinus sphénoïdal qui peut conditionner la tactique opératoire.

En séquence T2, l'adénome corticotrope se présente classiquement en hypersignal (figure 3).

En séquence T1, il apparaît comme une image hypointense, encore mieux visible après injection de produit de contraste (figure 2). Mais l'adénome n'apparaît parfois que sur les clichés dynamiques (figure 4). Il peut par ailleurs être intéressant de réaliser des séquences tardives, cette tumeur se réhaussant typiquement tardivement par rapport au tissu hypophysaire sain.

Avec cette technique, l'adénome est visible dans près de 65 à 70 % des cas.

Chez un tiers des patients, l'IRM sera négative. Dans ce cas, sera discutée la réalisation d'un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs, que nous détaillerons plus loin. Enfin, la spécificité de cet examen n'est pas parfaite, avec la possibilité d'incidentalome hypophysaire, classiquement, chez près de 10% des sujets normaux (23).



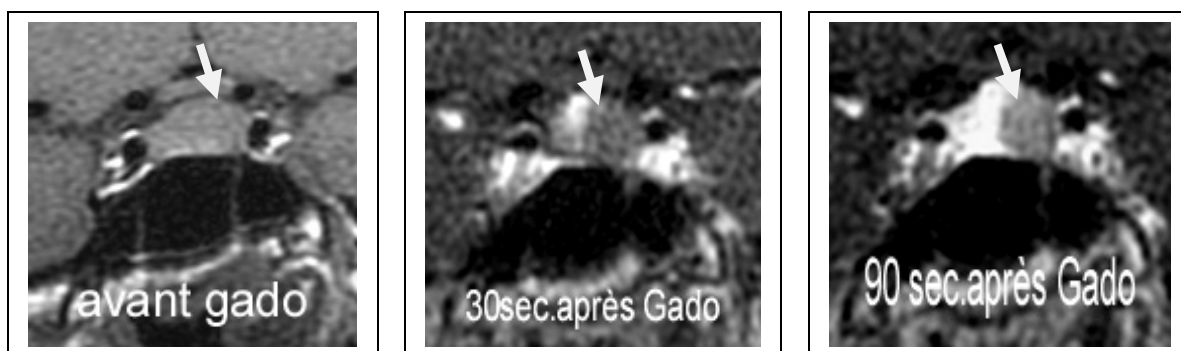
**Figure 2** : IRM hypophysaire en coupe sagittale

T1 : image en hyposignal



**Figure 3** : IRM hypophysaire en coupe coronale

T2 : image en hypersignal



**Figure 4** : IRM hypophysaire T1 + gadolinium en séquences dynamiques : apparition d'une image en hyposignal après injection.

- Le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs

Cette intervention consiste à prélever simultanément un échantillon sanguin dans une veine périphérique et dans les deux sinus pétreux inférieurs, à toute proximité de la glande hypophysaire, qui drainent le sang veineux d'origine hypophysaire. Des prélèvements sont réalisés en base et après stimulation en général par la CRH, afin d'y doser l'ACTH plasmatique et bien souvent la prolactine, qui sert de témoin de bonne cathétérisation.

L'objectif de cette technique est d'identifier, avec un maximum de certitude, l'origine hypophysaire (ou a contrario non hypophysaire) d'une hypersécrétion d'ACTH. On établit le rapport d'ACTH centro/périphérique de base et après stimulation. On admet que dans la maladie de Cushing ce rapport est  $> 2$  en base et  $> 3$  après stimulation. Attention, ce test ne permet pas d'assurer la localisation droite - gauche de l'adénome en cas d'IRM normale.

#### **1,4,3,4 Stratégie**

Une conférence de consensus tenue à Ancona, en Italie, en 2002, a permis d'établir une stratégie d'exploration pour le diagnostic de la maladie de Cushing devant un hypercortisolisme ACTH-dépendant :

- En cas de tests dynamiques concordants (freination forte et CRH) et d'image d'adénome nette à l'IRM hypophysaire ( $> 6$  mm), le diagnostic est posé.
- Dans tous les autres cas, en l'absence de néoplasie évidente, le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs doit être discuté.

Les recommandations de l'*American Endocrine Society*, co-signées par l'*European Society of Endocrinology* (24), et celles du PNDS évoquées précédemment, vont dans le même sens.

#### **1,4,3,5 Les causes génétiques de la maladie de Cushing**

Si on ne connaît pas les mécanismes physiopathogéniques de la maladie de Cushing dans sa présentation sporadique, classique, on sait en revanche que la maladie peut survenir dans des contextes particuliers, et beaucoup plus rares, au cours de certains syndromes familiaux avec tumeur de l'hypophyse.

- NEM 1 et maladie de Cushing

La NEM 1, de transmission autosomique dominante, associe des tumeurs parathyroïdiennes, pancréatiques et hypophysaires. Ces dernières, survenant dans 15-50 % des cas, sont le plus souvent des adénomes à prolactine, somatotropes ou non fonctionnels. Plus rarement (environ 5 %), des maladies de Cushing ont été décrites (25). C'est une des rares situations de maladie de Cushing familiale.

- AIP et maladie de Cushing

Le gène codant pour l'*Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein* (AIP) a récemment été trouvé à l'origine d'adénomes hypophysaires familiaux, avec une forte prédominance d'adénomes somatotropes. Exceptionnellement, des adénomes corticotropes ont été décrits (26), (27).

- Les autres maladies familiales avec tumeurs hypophysaires
  - Les gènes *PRKARIA*, *PDE11A4* et *PDE8B* codent pour des acteurs de la voie de l'AMP cyclique et certaines mutations sont responsables de l'activation de cette voie, avec la création de tumeurs multiples, éventuellement dans le cadre du complexe de Carney, incluant des tumeurs hypophysaires : des tumeurs corticotropes n'ont toutefois jamais été décrites dans ce contexte (28).
  - Le gène *CDKN1B* vient d'être reconnu à l'origine de très rares cas familiaux de tumeurs endocrines, y compris hypophysaires, là aussi les tumeurs corticotropes sont quasiment absentes à ce stade (29).

## **1,5 Traitement de la maladie de Cushing**

## **1,5,1 Chirurgie trans-sphénoïdale**

La chirurgie demeure le seul traitement permettant d'atteindre un objectif de guérison parfaite, en conservant les autres fonctions hypophysaires normales. Cependant, en pratique, les problématiques soulevées par l'indication chirurgicale sont multiples : (i) doute sur le succès de la chirurgie si le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs est en faveur de l'existence d'un adénome mais que celui-ci n'est pas localisé, (ii) morbidité de la chirurgie et enfin (iii) taux de récurrence élevé probablement lié à l'invasivité potentielle de l'adénome.

L'approche trans-sphénoïdale avec utilisation d'un microscope optique, initialement décrite par Hardy, a été supplantée depuis une dizaine d'années par l'abord endoscopique. Dans la maladie de Cushing, cette technique a démontré un raccourcissement des temps d'intervention et d'hospitalisation (30). Son intérêt majeur réside dans un meilleur confort pour le malade opéré ; elle nécessite une bonne expérience du neurochirurgien, compte tenu d'une gestuelle particulière. Cette technique n'a pas clairement démontré sa supériorité dans les microadénomes ; par contre, elle apparaît intéressante dans les tumeurs invasives compte tenu d'une bonne visibilité latérale.

Dans ce contexte, il apparaît donc important de définir ce que l'on est en droit d'attendre de la chirurgie hypophysaire, qui reste l'option première. Plusieurs facteurs semblent influencer les performances de la chirurgie hypophysaire :

- L'expérience de l'équipe neurochirurgicale
- L'anatomie de la selle turcique
- La taille, la localisation, l'invasivité et la consistance de la tumeur

- IRM hypophysaire normale ou douteuse : certaines équipes médico-chirurgicales sont très réticentes à proposer une chirurgie trans-sphénoïdale dans cette situation. Les données de la littérature sont contradictoires, et sont souvent question d'écoles. Il n'a pas été démontré que les taux de rémission étaient statistiquement inférieurs en l'absence d'image à l'IRM, à l'exception de quelques études. En effet les travaux récents de l'équipe de Salenave ont montré des taux de rémission similaires, que l'IRM soit probante ou non (31).

## **1,5,2 Approche pharmacologique**

Cette approche évolue : à côté des classiques stratégies surrénaliennes, basées sur la cytotoxicité corticosurrénaliennne (mitotane) ou l'inhibition de la stéroïdogénèse (métopirone, kétoconazole, étomidate), se dessine une stratégie hypophysaire. En effet, la reconnaissance de l'expression de récepteurs dopaminergiques D2 et somatostatinerigiques SST5 par un certain nombre d'adénomes corticotropes (32) est à la base des essais thérapeutiques avec la cabergoline ou l'analogue de la somatostatine pasiréotide.

### **1,5,2,1 Traitements à effets surrénaliens**

- Métopirone

La métopirone inhibe la 11 $\beta$ -hydroxylase, et par ce biais réduit les concentrations de cortisol. Elle présente l'avantage d'un délai d'action rapide et d'une tolérance globalement bonne. Il existe un risque d'insuffisance surrénale et de majoration de l'hirsutisme lié au mécanisme de bloc enzymatique induit par ce médicament, engendrant une augmentation de la sécrétion

d'ACTH et donc d'androgènes. Par ailleurs, le pseudo-hyperaldostéronisme induit par l'augmentation des précurseurs à action minéralocorticoïde peut entraîner une aggravation de l'hypertension artérielle et une hypokaliémie, même si ces effets sont dose-dépendants.

- Kétoconazole (Nizoral®)

Le kétoconazole est un antifongique possédant des propriétés anti-cortisoliques via l'inhibition du cytochrome P450sc ( *side chain cleavage*) porteur de l'activité 20-22 lyase, de la 11 $\beta$ -hydroxylase, et de la 17 $\alpha$ -hydroxylase. Ce traitement a également des propriétés anti-androgéniques, ce qui explique son utilisation en protocole dans le traitement des cancers prostatiques. Le principal effet secondaire, bien que rare, est le risque d'hépatite fulminante, qui survient dans 1/15000 cas. Une augmentation modérée des transaminases est fréquente (5 à 10 % des cas) en début de traitement ou lors de l'augmentation de posologie ; elle ne nécessite pas d'adaptation du traitement si l'augmentation reste limitée à 2 à 3 fois la normale. Enfin, le Nizoral® peut être à l'origine de douleurs abdominales, de gynécomastie ou d'irrégularités menstruelles.

- Etomidate

L'étomidate est un anesthésiant dérivé imidazolé qui inhibe le cytochrome P450Sc porteur de l'activité 20-22 lyase, et la 11 $\beta$ -hydroxylase. Le principal inconvénient de l'étomidate est son mode d'administration par voie intra-veineuse exclusive. Son utilisation doit être réservée aux cas sévères d'hypercorticisme avec inefficacité ou impossibilité d'utilisation d'autres anti-cortisoliques en phase aiguë.

- Mitotane (o,p'-DDD)

Le mitotane présente surtout des effets atrophiants surrénaliens, en plus d'un effet inhibiteur de la stéroïdogénèse. L'efficacité est retardée, de plusieurs semaines en général, et nécessite donc généralement l'adjonction d'autres traitements tels que la métopirone ou le Nizoral® afin d'obtenir un effet hypocortisolémiant plus rapide. Les effets secondaires sont variables, généralement dose-dépendants : troubles digestifs (diarrhée, nausées) et troubles neurologiques (paresthésies, vertiges, confusion). Sur le plan biologique, l'utilisation du mitotane peut entraîner une augmentation du LDL-cholestérol, des triglycérides, une cholestase, des troubles hématologiques. Par ailleurs, des cas d'insuffisance thyroïdienne ont été décrits. Le risque d'insuffisance surrénalienne doit également être pris en compte. 72% des patients traités par mitotane pour maladie de Cushing semblent contrôlés.

### **1,5,2,2 La mifépristone (RU 486)**

La mifépristone est un antagoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes, en plus de son action anti-progestéronémique. Les données de la littérature dans cette indication sont très peu nombreuses, expliquant l'absence d'autorisation de mise sur le marché en France dans la maladie de Cushing. Le mécanisme d'action de ce traitement est à l'origine d'une augmentation des concentrations d'ACTH et de cortisol plasmatique, ce qui rend impossible leur utilisation dans la surveillance et l'adaptation du traitement. Le risque d'hypokaliémie est majeur, lié à une fixation du cortisol en excès sur les récepteurs aux minéralocorticoïdes, ou à une stimulation directe de la sécrétion d'aldostérone par l'ACTH en excès. Par ailleurs, le second risque est celui d'une insuffisance surrénalienne, qui est difficile à confirmer biologiquement.



### 1,5,2,3 Traitements à effets centraux

- Agonistes dopaminergiques

La cabergoline (Dostinex®) est un agoniste dopaminergique qui constitue le traitement de référence des prolactinomes. Une étude récente a testé l'efficacité de la cabergoline chez 20 patients opérés d'un adénome corticotrope après échec de la chirurgie trans-sphénoïdale (33). La posologie initiale était de 1 mg/semaine avec augmentation progressive à raison de 1 mg/mois jusqu'à 7 mg/semaine ou normalisation du CLU. A 3 mois, le CLU était normalisé chez 10 patients ; à 18-24 mois, 8 patients (avec une dose moyenne de 3,5 mg/semaine) conservaient une valeur normale de CLU. Deux patients ont présenté un échappement (à 12 et 18 mois), phénomène qui demeure mal expliqué. La tolérance est généralement bonne ; dans cette étude, deux patients ont dû arrêter leur traitement pour hypotension artérielle sévère. D'autres effets indésirables sous forme d'asthénie et de troubles digestifs peuvent survenir. On soulignera que plusieurs travaux portant sur le traitement dopaminergique administré dans le cadre de la maladie de Parkinson ont rapporté un risque de valvulopathie (34) ; cependant dans les indications « endocrinologiques », les doses utilisées sont très inférieures et le risque semble bien moindre. Une surveillance échographique annuelle est cependant justifiée en cas de traitement prolongé à forte dose.

- Agonistes somatostatinerigiques et SOM 230

Une nouvelle molécule, le pasiréotide (SOM 230), cible les récepteurs somatostatinerigiques de type 2 et surtout 5, exprimés préférentiellement par les adénomes corticotropes. Une étude récente a évalué l'efficacité du pasiréotide à 12 mois de traitement (35). Seuls 25% des patients étaient totalement contrôlés avec un CLU normalisé (sous 900 µg 2 fois par jour),

2,5% partiellement contrôlés et 72,5 % non contrôlés. Les effets indésirables rapportés sont principalement gastro-intestinaux (intolérance digestive, lithiase biliaire), une hyperglycémie chez 72,8 % des patients, et quelques cas d'insuffisance corticotrope.

### 1,5,3 Radiothérapie hypophysaire

La radiothérapie hypophysaire photonique bénéficie des techniques stéréotaxiques, dont on attend une efficacité au moins égale et des effets indésirables à long terme peut-être moindres que les techniques d'irradiation classique.

Une des limites de la radiothérapie est un délai d'action long, de 2 à 5 ans, qui impose un traitement d'attente. Le taux de succès atteint à terme 83 % dans certaines séries (36) mais plafonne le plus souvent à 50-60 % dans les 3 à 5 ans pour la plupart des séries utilisant les techniques classiques (37). Ce taux ne semble pas se modifier avec les techniques récentes, dont l'effet semble peut-être un peu plus rapide : avec le gamma knife 42 % de contrôle à 4 ans (38) ou 54 % à 13 mois (39). Par ailleurs, près de la moitié des patients risquent de développer une insuffisance antéhypophysaire, qui reste en général partielle.

Plus récemment s'est développée la radiothérapie par protons : une étude menée sur 33 patients porteurs d'un adénome corticotrope en échec de la chirurgie a montré des résultats similaires aux autres techniques : 52 % de contrôle à 18 mois avec une morbidité semble-t-il moindre jusqu'à 63 mois de suivi (40).

Le **tableau 2** résume les principaux résultats de quelques études :

Etude	Type de radiothérapie	N=	Durée de suivi	Critère d'évaluation	Taux de rémission (%) + délai
Colin et al,	Stéréotaxique	12	4 à 102 mois	Cycle	75 %

2002 (41)	fractionnée			cortisol, CLU et freinage DXM normaux	9 – 102 mois (médiane : 29 mois)
Hoybye et al, 2001 (42)	Gamma knife	89	17 ans	Rémission clinique	83 %
Laws et al, 2002 (43)	Gamma knife	40	12 – 125 mois	CLU normal	74 % 2 à 62 mois
Castinetti et coll, 2007 (38)	Gamma knife	40	54,7 mois (12 – 120)	CLU normal et freinage DXM low dose normal	42,5 % 12 à 48 mois (22 mois)
Castinetti et coll, 2009 (44)	Gamma knife	18	94 mois (60-144)	CLU normal et freinage DXM low dose normal	50 % 28 mois moyenne
Jagannathan et coll, 2007 (39)	Gamma knife	90	45 mois (12-132)	CLU normal	54 % 13 mois moyenne
Petit et al, 2008 (40)	Protons	33	62 mois (20-136)	CLU normal ≥ 3 mois	52 % 18 m (5-49)

### 1,5,4 Surrénalectomie bilatérale

La surrénalectomie bilatérale est maintenant réalisée par voie coelioscopique, ce qui a permis une diminution de la morbidité et de la durée d'hospitalisation de cette chirurgie. Elle est le plus souvent proposée en dernière intention, après échec de la chirurgie hypophysaire. Un des problèmes associés à cette stratégie est le risque non négligeable de syndrome de Nelson, qui a été évalué à 37 % à 3 ans dans une série de 141 patients ayant bénéficié d'une surrénalectomie bilatérale (pour maladie de Cushing dans 72,3% des cas) (45) ; par ailleurs, cette intervention expose le patient au problème de l'insuffisance surrénale définitive.

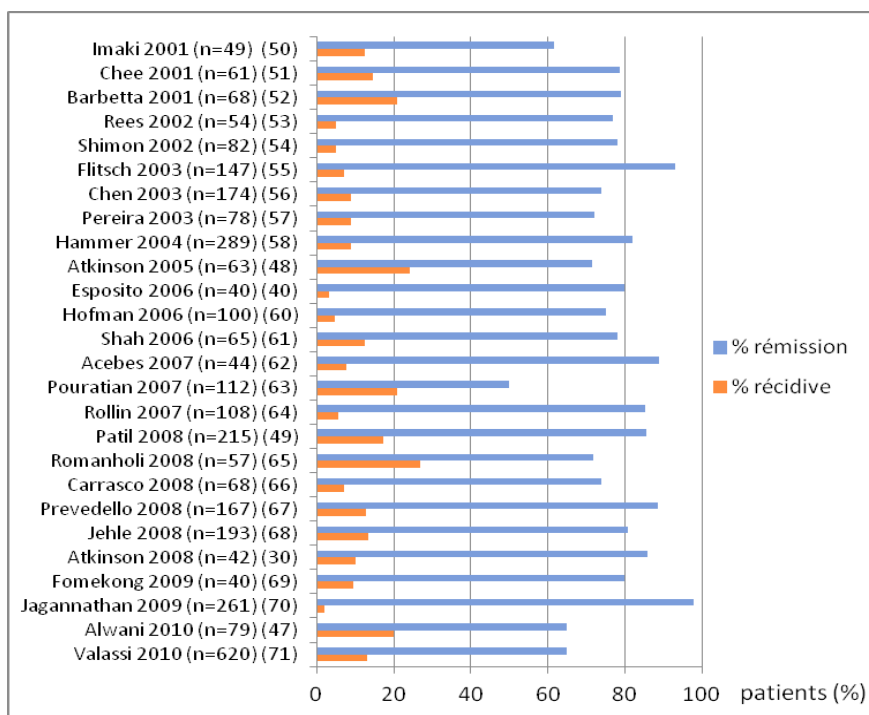
## **1,6 Performances globales de la chirurgie hypophysaire trans-sphénoïdale**

A ce jour, il n'y a pas de consensus établi pour définir des critères communs de rémission et de récurrence. Ceci permettrait d'expliquer la variabilité des taux de récurrence décrits dans la littérature ; par ailleurs, les durées de suivi sont variables et il semblerait que les taux de récurrence augmentent avec le temps.

En 2007, une revue de 18 séries publiées entre 1995 et 2007 et comprenant chacune au moins 40 patients a recensé les résultats de 3047 patients (46). Cette revue a dressé un bilan des résultats de la chirurgie hypophysaire « moderne » : chez les patients ayant bénéficié de cette chirurgie en première intention, les résultats ont été les suivants : un taux de rémission de 69 à 98 % (moyenne 83 %), de récurrence de 5 à 11,5 % (moyenne 8 %) survenant 2,3 à 7,2 ans après la chirurgie (jusqu'à 10 ans). Une insuffisance hypophysaire post-chirurgicale apparaissait dans 2 à 41 % des cas, avec 3 à 9 % de diabète insipide. La mortalité était de 0 à 1,9 %.

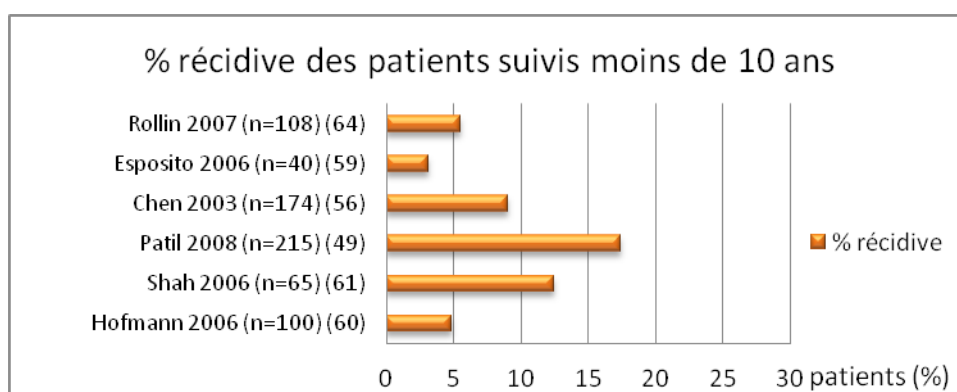
Le risque de récurrence initialement estimé à environ 10 % des cas a été reconsidéré depuis la publication d'études récentes avec un suivi post-opératoire prolongé : les données actuelles de la littérature sont ainsi plutôt en faveur d'un taux de récurrence de 20 à 25 % des cas, parfois jusqu'à 15 à 20 ans après la chirurgie (47), (48), (49).

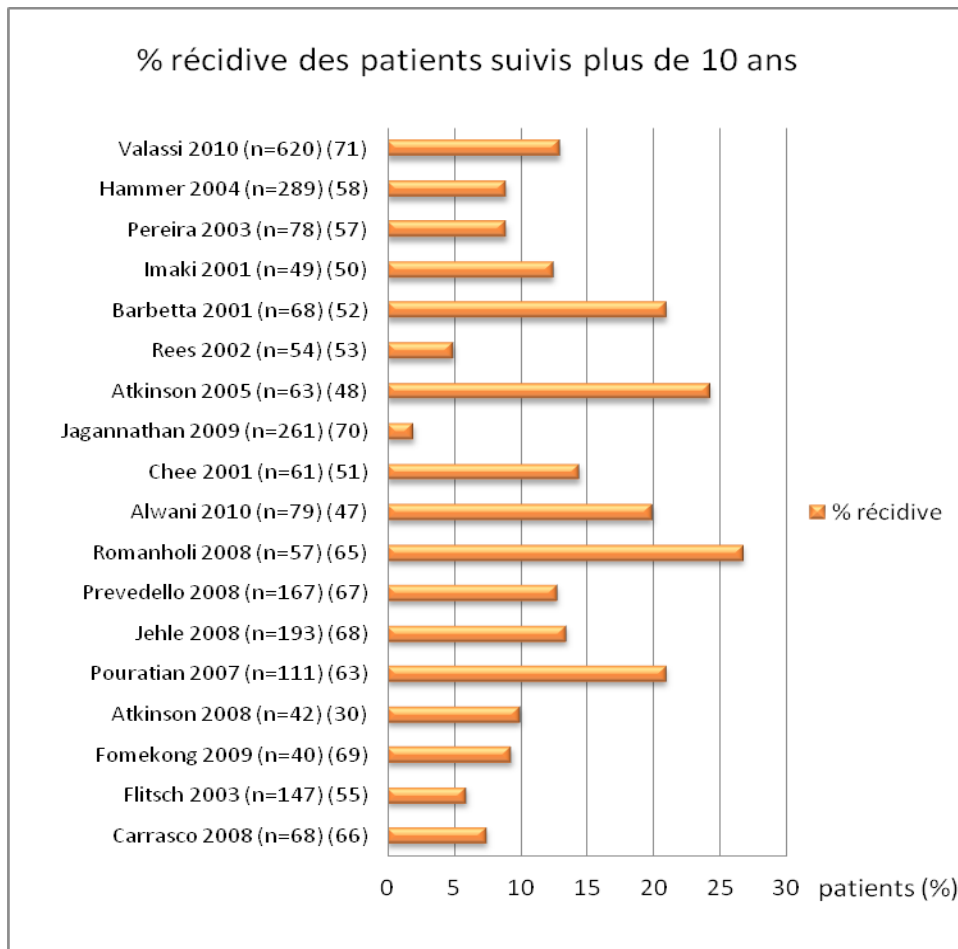
Nous avons donc dressé un état des lieux des publications de ces 11 dernières années : nous avons recensé les résultats de la chirurgie trans-sphénoïdale décrits dans 26 études concernant 40 à 620 patients suivis 1 à 360 mois après la chirurgie. Les taux de rémission post-opératoire s'étendent de 50 à 98 % et les taux de récurrence de 2 à 26,8 %, survenant 2 à 240 mois après l'intervention.



**Figure 5** : Taux de rémission post-opératoire et de récurrence au long cours décrits dans 26 études menées entre 2001 et 2010.

Par ailleurs, il apparaît clairement après analyse de ces mêmes travaux que les récurrences augmentent avec le temps : en effet les études avec une durée de suivi des patients inférieure à 10 ans rapportent des taux de récurrence moindres que pour les patients suivis plus de 10 ans.





**Figures 6 et 7 :** Représentation des taux de récidive après chirurgie trans-sphénoïdale dans les études comportant une durée de suivi inférieure à 10 ans versus supérieure à 10 ans.

## 1,7 Facteurs prédictifs de récidive : une question controversée

D'après les données de la littérature, il n'y a pas à ce jour de marqueur biologique idéal et consensuel de récidive qui se soit dégagé.

### 1,7,1 Cortisol de 8 heures post-opératoire

Plusieurs études suggèrent qu'un taux de cortisol post-opératoire immédiat bas, avec des seuils variant de 1,8 à 3 µg/dl serait un marqueur de bon pronostic (72), (59), (73), (74), (75).

En dépit de ce critère, plus de 20 % de ces patients présentant un déficit corticotrope post-

opératoire profond, défini également par des seuils variables (en général  $< 2 \mu\text{g/dl}$ ) vont récidiver (73), (76), (77).

Mais les taux de récurrence sont-ils aussi importants en prenant des critères bien plus stricts ? Certains auteurs se sont donc attachés à déterminer le pourcentage de récurrence en cas de cortisol post-opératoire indétectable ( $< 1 \mu\text{g/dl}$ ). Il apparaît effectivement qu'avec ce critère plus rigoureux, les taux de récurrence soient moindres : les travaux de l'équipe de Lindsay (78), menés sur 331 patients opérés par voie trans-sphénoïdale avec une durée de suivi de 10,6 ans ont objectivé un taux de récurrence de 7 % lorsque le cortisol de 8 heures post-opératoire était indétectable. Deux autres études vont dans ce sens, avec des taux de récurrence avoisinant les 5 % pour un cortisol  $< 1 \mu\text{g/dl}$  (48), (75). En prenant des critères plus stricts, il semblerait donc qu'il y ait moins de récurrence de maladie de Cushing et qu'elles soient plus tardives lorsqu'elles surviennent, ce que suggèrent les travaux de l'équipe de Bou Khalil (79).

La valeur pronostique des autres marqueurs biologiques reste également controversée.

### **1,7,2 Tests dynamiques**

L'intérêt des tests dynamiques tels que le test à la desmopressine, voire le test combiné dexaméthasone-Minirin® et le test à la CRH, a été évalué pour prédire les récurrences.

Chez des patients présentant en pré-opératoire une réponse de l'ACTH et du cortisol à la desmopressine, la persistance ou la réapparition d'une stimulation pourrait être un marqueur précoce de récurrence de la maladie, précédant de plusieurs mois l'apparition des autres marqueurs classiques de récurrence d'hypercorticisme (79), (80), (81). Cette constatation est limitée par le fait qu'il n'y a pas de consensus clairement établi pour définir une réponse

positive à ce test et qu'une perte de réponse à ce test ne prédit pas toujours une rémission prolongée car une positivité tardive peut survenir.

L'équipe de Castinetti (19) est allée plus loin en évaluant le test couplé dexaméthasone low dose-desmopressine comme marqueur précoce de récurrence. L'intérêt de ce test combiné réside dans le fait que l'adjonction du test de Nugent permet d'augmenter la sensibilité de ce test en bloquant les cellules corticotropes normales qui peuvent être stimulées par le Minirin®. Dans ce travail, tous les patients qui ont récidivé (10/38) ont présenté une augmentation du cortisol et de l'ACTH  $\geq 50\%$  lors du test, y compris chez des patients en déficit corticotrope profond, à un terme bien plus précoce que la modification des autres marqueurs classiques de récurrence (18 mois de la chirurgie en moyenne versus 72 mois pour les autres marqueurs). La limite de cette étude réside dans le fait qu'elle est isolée et n'a été réalisée que sur un faible effectif.

L'intérêt du test au CRF post-opératoire a été suscité par plusieurs travaux, qui ont mis en évidence des taux plus élevés de cortisol et d'ACTH après CRF dans le groupe récurrence, sans pour autant qu'il y ait une fois de plus de valeur cut-off clairement identifiable (78), (82).

### **1,7,3 Cortisol salivaire vespéral**

Enfin, une étude récente a suggéré l'intérêt du cortisol salivaire de minuit dans la détection des récurrences (66). Ce dosage a été réalisé 6 à 12 mois après la chirurgie trans-sphénoïdale chez 68 patients ; une valeur cutoff de 2 ng/ml de cortisol salivaire vespéral était associée à une sensibilité de 100 % et spécificité de 98 % dans le diagnostic précoce de récurrence.



Il ne semble donc pas y avoir à ce jour de consensus quant aux facteurs prédictifs précoces de récurrence ; ce diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et surtout sur l'évolution, nécessitant un suivi prolongé de ces patients.

### **1,7,4 Cinétique d'apparition des anomalies biologiques**

Les travaux de l'équipe de Bou Khalil (79) se sont attachés à déterminer la cinétique d'apparition des anomalies biologiques en cas de récurrence de maladie de Cushing. Il s'avère que le premier paramètre anormal est la réapparition d'une stimulation lors du test à la desmopressine ou à la CRH, devant l'augmentation du cortisol de minuit (à une moyenne de 38,2 mois) et de loin l'élévation du CLU (à 50,6 mois) qui semble donc être le dernier marqueur à se modifier en cas de récurrence.

## **1,8 Problématique**

Nous avons voulu à travers ce travail :

- Décrire les résultats de la chirurgie trans-sphénoïdale chez des patients opérés d'une maladie de Cushing : pourcentage d'échec précoce de la chirurgie, puis à plus long terme d'inertie corticotrope, de rémission et de récurrence. Description identique pour les patients qui ont bénéficié d'une réintervention.

- Identifier des facteurs cliniques, morphologiques et biologiques permettant de prédire de manière précoce une récurrence ultérieure. Par ailleurs, nous avons recherché le délai entre le premier paramètre biologique anormal et la récurrence avérée (correspondant à la remise en route d'un traitement).
- Enfin, nous avons étudié l'inertie corticotrope post-opératoire (défini par le besoin en hydrocortisone) qui n'est pas du tout décrit dans la littérature, l'objectif étant d'identifier si la profondeur et la durée de l'inertie pourraient être associées à une rémission prolongée.

## **Matériel et méthodes**

Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle multicentrique portant sur 60 patients opérés d'une maladie de Cushing par voie trans-sphénoïdale au CHRU de Lille (n=58) et dans deux autres centres (n=2) entre juillet 1991 et janvier 2011. Le suivi de ces malades était réalisé soit au sein de notre service d'endocrinologie, soit par un endocrinologue libéral.

Nous avons par ailleurs étudié les données pré et post-opératoires de 13 de ces 60 patients qui ont bénéficié d'une ré-intervention en y ajoutant 2 autres patients supplémentaires réopérés mais ne faisant pas partie de la première cohorte.

## **2,1 Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans notre étude les patients porteurs d'un microadénome corticotrope ou d'un macroadénome enclos (de 10 à 15 mm), opérés par voie trans-rhinoseptale au CHRU de Lille ou dans d'autres centres, avec une durée de suivi clinique et biologique supérieure à 12 mois.

## **2,2 Critères d'exclusion**

Ont été exclus de notre étude :

- Les patients porteurs d'un macroadénome corticotrope invasif
- Les patients présentant un adénome corticotrope dit « silencieux », dont le diagnostic a été fait par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire
- Les patients suivis moins de 12 mois
- Les patients qui ont bénéficié d'une radiothérapie hypophysaire à visée « préventive » dans l'année suivant l'intervention par voie trans-sphénoïdale.

## **2,3 Matériel et méthodes**

### **2,3,1 Evaluation clinique et biologique initiale**

Les données suivantes ont été colligées à partir des dossiers médicaux des patients :

- Le sexe, l'âge au diagnostic (la population pédiatrique était constituée des sujets de moins de 18 ans), le BMI au diagnostic
- La notion d'une préparation avant la chirurgie par anticortisoliques
- La prise éventuelle de traitements pouvant modifier l'interprétation des résultats du bilan corticotrope (en particulier la contraception œstro-progestative)
- Sur le plan biologique : le CLU au diagnostic de maladie de Cushing et la réactivité lors des tests au Minirin® et/ou CRF avant l'intervention.

### **2,3,2 Evaluation morphologique initiale**

Nous avons répertorié si une image franche d'adénome était visible ou non, et s'il s'agissait d'un microadénome (tumeur de moins de 1 cm visible ou pas d'image visualisée) ou d'un macroadénome enclos (de 10 à 15 mm dans notre série et non invasif). En l'absence d'image visible était la plupart du temps réalisé un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs afin de confirmer l'origine hypophysaire de l'hypercorticisme et d'appuyer l'indication de chirurgie trans-sphénoïdale.

### **2,3,3 Technique chirurgicale**

Nous avons consulté les compte-rendus opératoires à notre disposition afin de classer nos patients selon la technique opératoire employée : adénomectomie sélective ou

hypophysectomie partielle. Dans la première situation, nous avons pu préciser si la résection semblait macroscopiquement complète ou non.

Le résultat anatomopathologique a également été recueilli.

### **2,3,4 Evaluation post-opératoire immédiate**

Nous avons recueilli les dosages du cortisol et de l'ACTH de 8 heures post-opératoires (avant prise d'hydrocortisone), avec le jour de réalisation du bilan. Nous avons pu distinguer deux groupes en fonction des taux de cortisol post-opératoire : cortisol indétectable soit  $< 1 \mu\text{g/dl}$ , ce qui correspond à la limite de quantification pour les biologistes (que nous avons exprimé par la variable numérique « 0 » pour l'analyse statistique), ou cortisol détectable ( $> 1 \mu\text{g/dl}$ ) avec précision du taux.

Dans ce groupe de patients présentant un cortisol post-opératoire détectable, certains présentaient la persistance de l'élévation du CLU et de l'abolition du rythme nyctéméral de sécrétion du cortisol, nécessitant la remise en route d'un traitement dans les 3 mois suivants la première intervention : ce sont les patients en **échec précoce**. Parmi ces 10 malades, 6 ont bénéficié d'une seconde chirurgie hypophysaire.

### **2,3,5 Suivi**

Nous avons recueilli les données du bilan corticotrope réalisé à 3, 6, 12, 18 et 24 mois ainsi que le dernier bilan pour chaque patient. Il comportait un dosage du cortisol et de l'ACTH à 8 heures, un CLU/24h, un test de Nugent, un cycle du cortisol et de l'ACTH, voire un test au Minirin® ou CRF.

Nous avons également répertorié les déficits hypophysaires éventuellement associés au terme de la chirurgie.

La durée totale de suivi a été recueillie pour chaque patient.

Nous avons ensuite classé nos patients en différents groupes selon les résultats biologiques au terme de la dernière évaluation :

- Groupe **inertie** : ce groupe comprend les patients ayant nécessairement besoin d'hydrocortisone. On distingue les patients en **inertie complète**, dont le cortisol à 8 heures est inférieur à 3 µg/dl, et les autres en **inertie partielle** dont le cortisol est supérieur à 3 µg/dl mais qui ont malgré tout encore besoin d'hydrocortisone (le plus souvent ceci étant confirmé par un test au Synacthène® ou une hypoglycémie insulinique objectivant un pic de cortisol < 20 µg/dl).
- Groupe **récidive** : patients présentant une récurrence clinique et biologique, caractérisée par une augmentation du CLU, ayant conduit à reprendre un traitement (réintervention hypophysaire, traitement médicamenteux, radiothérapie, surrénalectomie bilatérale, ...). 7 des 11 patients en récurrence ont bénéficié d'une seconde chirurgie transphénoïdale. Dans ce groupe de malades, nous avons repris l'ensemble des données et avons identifié le premier paramètre biologique anormal ainsi que le terme, qui est souvent bien antérieur au délai de récurrence avéré (reprise d'un traitement).

Pour les 15 patients qui ont bénéficié d'une nouvelle intervention, nous avons recherché les taux de succès d'une seconde chirurgie.

- Groupe **rémission** : sont en rémission les patients ne nécessitant plus de traitement par hydrocortisone, sans signe clinique de récurrence et qui ont un CLU/24h normal. De plus, nous nous sommes basés sur la réalisation de 3 paramètres biologiques pour

sous-grouper ces malades : étude du rythme nycthémeral de sécrétion du cortisol (en particulier le cortisol plasmatique de minuit), test de Nugent et bien sûr le CLU/24h.

## **2,4 Analyse statistique**

Les variables numériques ont été exprimées sous forme de moyenne plus ou moins l'écart type. Les variables binaires ont été exprimées en fréquence (%). En analyse bivariée, le test du Chi<sup>2</sup> a été utilisé pour croiser les variables qualitatives ou binaires tandis que le test de Mann-Whitney a permis la comparaison des variables numériques entre deux échantillons. En analyse multivariée, la survie a été estimée selon la méthode de Kaplan-Meier pour les variables binaires et le modèle de Cox pour les variables numériques. Pour tous nos tests, la significativité était représentée par un  $p < 0,05$ .

## **Résultats**

### **3,1 Description de la cohorte initiale**

#### **3,1,1 Evaluation clinique et biologique pré-opératoire**

Notre cohorte était constituée de 8 hommes (13,3 %) et 52 femmes (86,7 %). 8 patients étaient âgés de moins de 18 ans (13,3 %) soit 52 de plus de 18 ans (86,7 %).

2 patientes présentaient une maladie de Cushing dans le cadre d'une NEM 1 et 2 autres étaient des sœurs dont l'une présentait également une image pancréatique hypervasculaire de 10 mm sans qu'il n'y ait eu de prédisposition génétique identifiée (pas de mutation du gène AIP, recherche de NEM 1 négative).

**Tableau 3** : Description des principales caractéristiques cliniques de notre population.

	N	Moyenne	Déviati on standard	Minimum	Maximum	Médiane
Age (années)	60	<b>34,3</b>	12,9	11	70	34,5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	49	<b>29,4</b>	5,25	20	48,3	29
CLU initial (µg/24h)	52	<b>470,1</b>	522,5	110	3400	302
Durée de suivi (mois)	60	<b>77,9</b>	60,9	12	237	59,5

Voici la répartition des patients en fonction de leur BMI :

- BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> : n= 8 (16,3 %)
- BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup> : n= 20 (40,8 %)
- BMI 30-40 kg/m<sup>2</sup> : n= 19 (38,8 %)
- BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> : n= 2 (4,1 %)

Une préparation anticortisolique sous forme de kétoconazole ou mitotane a été administrée chez 32 patients soit 53,3 % de notre cohorte.

Enfin, à noter que 7 patients (11,7 %) ont reçu un traitement pouvant interférer sur les résultats du bilan corticotrope (contraception œstro-progestative).

Sur le plan des explorations dynamiques pré-opératoires :



- 8 patients ont bénéficié d'un test au Minirin® avec présence d'une stimulation du cortisol et de l'ACTH dans 62,5 % des cas et absence de réponse dans 37,5 % des cas.
- 36 patients ont réalisé un test au CRF avec réponse positive chez 83,3 % des patients et absence de réponse chez 16,7 %.

### **3,1,2 Evaluation morphologique initiale**

50 patients (soit 83,3 %) présentaient un microadénome bien visible à l'IRM ou supposé, contre 10 (16,7 %) un macroadénome non invasif.

La description de l'IRM hypophysaire était accessible chez 55 patients au total ; 37 d'entre eux (67,3 %) présentaient une image franche d'adénome, versus 18 patients (32,7 %) une IRM négative ou douteuse qui a été répétée par la suite ou complétée par des explorations plus invasives.

Un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs a alors été réalisé chez 13 patients (21,7 %), qui a confirmé l'origine hypophysaire de l'hypercorticisme. Parmi les 5 patients qui n'avaient pas une image franche à l'IRM et qui n'ont pas bénéficié d'un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs, 2 ont été en échec précoce, 2 en rémission complète et 1 en inertie.

### **3,1,3 Données per et post-opératoires immédiates**

Les compte-rendus opératoires de 38 patients ont pu être examinés. Deux principales techniques opératoires étaient employées :

- Une adénomectomie sélective chez 25 malades (65,8 %)

- Une hypophysectomie partielle chez 13 patients (34,2 %)

La résection semblait macroscopiquement complète dans 86,4 % des cas d'adénomectomie et incomplète dans les 13,6% autres cas.

Le résultat anatomopathologique était positif dans 93,3 % des cas (n=56) et négatif dans 6,7% des cas (n=4). Le devenir de ces 4 derniers patients a été le suivant :

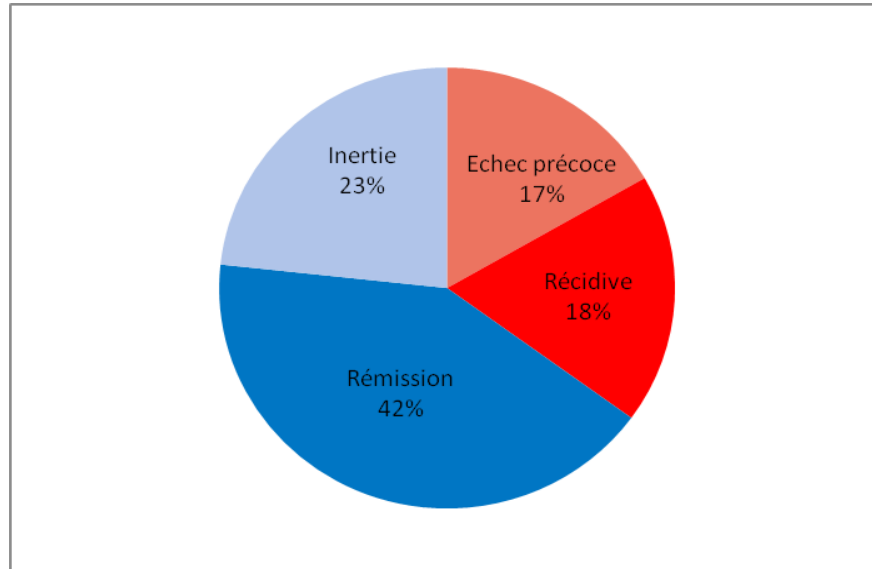
- Deux étaient en échec précoce : l'une a été réopérée et est actuellement en rémission, l'autre a bénéficié d'une radiothérapie gamma knife puis d'un traitement par Dostinex® associé à du Nizoral® avec un contrôle partiel de l'hypercorticisme, en raison d'une observance thérapeutique difficile.
- Les deux autres ont récidivé : la première à un terme de 26 mois nécessitant une ré intervention hypophysaire qui a également été un échec, aboutissant finalement à une surrénalectomie bilatérale. La seconde a récidivé à un terme de 73 mois et présente un très bon contrôle de son hypercorticisme à bientôt 5 ans de traitement par pasiréotide.

Sur le plan de l'atteinte des autres lignées hypophysaires, un déficit était associé chez 20 patients, soit 33,3 % de la cohorte, au décours de la première chirurgie hypophysaire (diabète insipide transitoire : n=5, diabète insipide permanent : n=6, déficit thyroïdienne : n=10, déficit gonadotrope : n=4, déficit somatotrope : n=8).

### **3,2 Résultats de la première chirurgie trans-sphénoïdale**

Le groupe échec précoce de la chirurgie était constitué de 10 patients, soit 16,7 % de la cohorte. Les 50 autres patients (83,3 %) ont donc été suivis pour une durée moyenne de 84,5

+/- 62,8 mois (12-237) et classés lors de la dernière évaluation en 3 groupes :  
 inertie : n=14 (23,3 %), rémission : n=25 (41,7 %) et récurrence : n=11 (18,3 %).



**Figure 8** : Résultats de la première chirurgie hypophysaire.

La description de chacun des groupes va être reprise ultérieurement.

Une préparation anticortisolique sous forme de kétoconazole ou mitotane a été administrée chez 32 patients, soit 53,3 % de notre cohorte.

**Tableau 4** : Evaluation de la différence entre les moyennes de cortisol post-opératoire et à 3 mois chez les patients préparés par anticortisoliques versus non préparés.

	Cortisol 8h moyen en post-opératoire (µg/dl)	Cortisol 8h moyen à 3 mois (µg/dl)	P =
Anticortisoliques (n= 32)	5,8 +/- 8,2 (n= 31)	3,6 +/- 4,7 (n= 23)	0,3623
Pas d'anticortisoliques (n= 28)	4,3 +/- 7,3 (n= 28)	6,9 +/- 13,6 (n= 23)	

On ne note pas de tendance à la hausse des taux de cortisol de 8 heures à 3 mois dans le groupe de patients traités par anticortisoliques. Par ailleurs, la différence entre les moyennes de cortisol post-opératoire et à 3 mois n'est pas statistiquement significative entre les deux groupes de patients.

En outre, nous nous sommes demandés si la prise d'une contraception œstro-progestative pouvait également interférer sur les résultats du bilan corticotrope post-opératoire qui deviendrait alors d'interprétation délicate ; 7 patientes sont concernées : 4 d'entre elles ont présenté un cortisol de 8 heures post-opératoire indétectable et sont restées en rémission, une avec un cortisol dosé à 1,8 µg/dl est également restée en rémission ; enfin 2 d'entre elles ont récidivé avec des cortisolémies de 8 heures post-opératoire de 1,3 et 7,4 µg/dl.

### **3,2,1 Groupe échec précoce : à la recherche de facteurs pronostiques**

Le groupe échec précoce comprend 6 femmes (60 %) et 4 hommes (40 %).

Le BMI moyen était de 31,5 +/- 6,7 kg/m<sup>2</sup> (25,5-48,3).

Une préparation anticortisolique a été administrée chez 6 patients de ce groupe (60 %).

Le **tableau 5** rapporte quelques éléments descriptifs cliniques et biologiques des groupes échec précoce versus non échec précoce :

	<b>Echec précoce n= 10</b>	<b>Non échec précoce n= 50</b>	<b>P =</b>
Age (années)	36,1 +/- 10,7	33,9 +/- 13,3	0,3507
Pédiatrie (n= 8)	10 % (n= 1)	14 % (n= 7)	1
CLU au diagnostic (µg/24h)	605,1 +/- 452,4	436,7 +/- 532,4	0,3203

	(110-1280)	(47,4-3400)	
Cortisol 8h post-op (µg/dl)	18,7 +/- 7,8 (8,2-30,7)	2,3 +/- 3,9 (0-20,1)	<b>&lt; 0,0001</b>
ACTH 8h post-op (pg/ml)	46 +/- 24,6 (16-74) (n=4)	11 +/- 13,4 (0-47) (n=26)	

L'âge moyen au moment de l'intervention ne diffère pas de façon statistiquement significative.

Sur le plan biologique, le taux de CLU/24 heures n'est pas différent entre les deux groupes. Par contre, le taux de cortisol de 8 heures post-opératoire, réalisé entre le 2<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour après l'intervention (médiane : 5<sup>ème</sup> jour) est significativement plus élevé pour les patients en échec précoce de la chirurgie.

**Tableau 6** : Description clinique et morphologique des groupes échec précoce versus non échec précoce.

	<b>Echec précoce n= 10</b>	<b>Non échec précoce n= 50</b>	<b>P =</b>
Sexe féminin (n= 52)	60 % (n= 6)	92 % (n= 46)	<b>0,0209</b>
masculin (n= 8)	<b>40 %</b> (n= 4)	8 % (n= 4)	
Imagerie positive	55,6 % (n=5)	69,6 % (n=32)	0,4539
négative	44,4 % (n=4)	30,4 % (n=14)	
Microadénome	90 % (n=9)	82 % (n=41)	1
Macroadénome	10 % (n=1)	18 % (n=9)	
KTSPI réalisé (n= 13)	20 % (n=2)	22 % (n=11)	1
non réalisé	80 % (n=8)	78 % (n=39)	
Adénomectomie	71,4 % (n=5)	64,5 % (n=20)	
Hypophysectomie partielle	28,6 % (n=2)	35,5 % (n=11)	

Anatomopathologie +	80 % (n=8)	96 % (n=48)	
-	20 % (n=2)	4 % (n=2)	
Déficit hypophysaire post-opératoire	30 % (n=3)	34 % (n=17)	

La proportion d'hommes apparaît donc significativement plus importante dans le groupe échec précoce.

Sur le plan morphologique, la visualisation d'une image franche d'adénome à l'IRM n'améliore pas le pronostic post-opératoire précoce ; par ailleurs, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant la taille de l'adénome. Enfin, nous n'avons pas pu mener d'études statistiques plus poussées concernant l'influence de la technique opératoire et du résultat anatomopathologique sur le pronostic à court terme compte tenu d'effectifs trop faibles dans certains groupes.

Pour affiner l'exploration de l'influence du CLU pré-opératoire sur le risque d'échec précoce ou récurrence de la maladie de Cushing, nous avons regroupé nos patients de la façon suivante :

- Patients en échec précoce et récurrence (n=21) : CLU moyen au diagnostic : 704,4 +/- 774,2 µg/24h (110-3400).
- Patients en inertie et rémission (n=39) : CLU moyen au diagnostic : 337,5 +/- 260,6 µg/24h (260-1364).

La différence entre les deux groupes est à la limite de la significativité (p= 0,0578).

Enfin, nous avons déterminé le CLU post-opératoire dans le groupe échec précoce : il se situe à une moyenne de 1354 +/- 2686 µg/24h (124-7412, médiane : 272) pour n=7.

- Devenir des patients en échec précoce

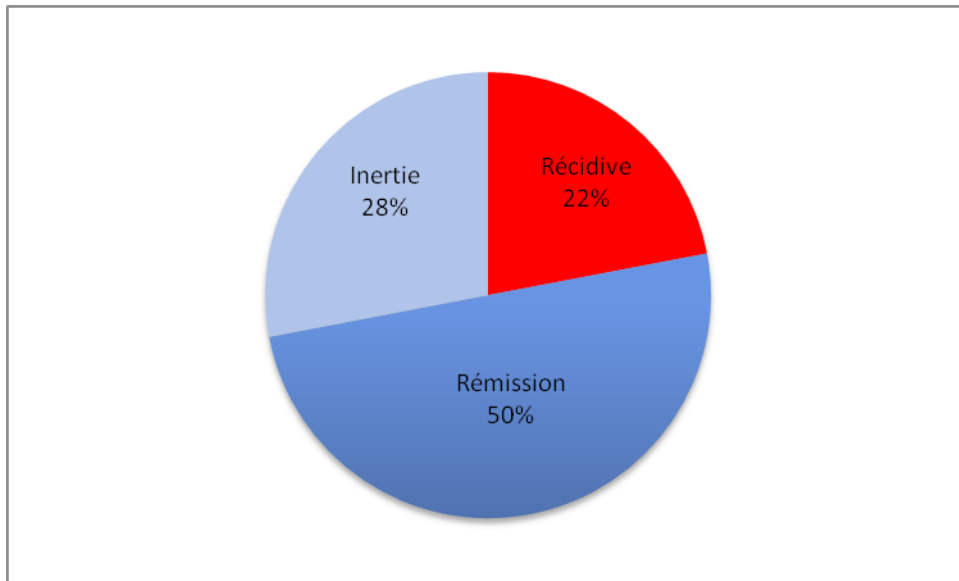
Parmi ces 10 patients :

- 6 ont bénéficié d'une ré-intervention qui a permis une rémission dans 50 % des cas et a été un nouvel échec pour l'autre moitié.
- 2 ont reçu par la suite un traitement anticortisolique : mitotane pour l'une et Nizoral® + Dostinex® pour l'autre permettant un bon contrôle de l'hypercorticisme dans les deux cas.
- Enfin 2 ont bénéficié d'une radiothérapie hypophysaire gamma knife.

### **3,2,2 Résultats des groupes inertie et rémission**

Pour la description des résultats de ce groupe ont été exclus les patients en échec précoce ; nous avons donc travaillé sur les 50 patients restants :

- 28 % étaient en inertie complète ou partielle (n=14)
- 50 % étaient en rémission (n=25)
- 22 % ont récidivé (n=11)



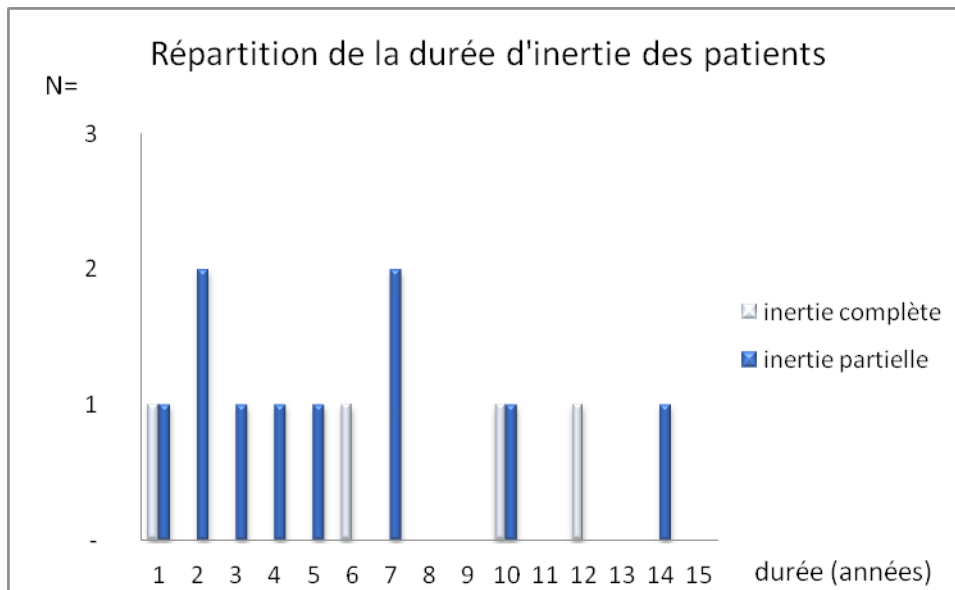
**Figure 9** : Résultats de la première chirurgie trans-sphénoïdale après exclusion des patients en échec précoce.

### **3,2,2,1 Groupe inertie**

Sur les 14 patients en inertie lors de la dernière évaluation :

- 4 étaient en inertie complète (cortisol de 8 heures < 3 µg/dl)
- 10 étaient en inertie partielle (cortisol de 8 heures > 3 µg/dl mais nécessité d'une supplémentation en hydrocortisone).





**Figure 10:** Répartition de la durée d'inertie des patients au cours du suivi.

La durée d'inertie peut être très prolongée, jusqu'à 12 ans d'inertie complète pour un patient et 14 ans d'inertie partielle pour un autre.

### 3,2,2,2 Groupe rémission

Les patients du groupe rémission ont été répartis en trois sous-groupes selon les résultats biologiques associés :

- **Rémission « complète »** : n=12 (48 %). Ce groupe comprend les patients qui ont un CLU normal associé au respect du rythme nyctéméral de sécrétion du cortisol (cortisol de minuit normal) et/ou à un test de Nugent dans les objectifs.

Voici les principales caractéristiques biologiques des patients de ce groupe :

- CLU moyen (n=10) : 36,4 +/- 25,6 µg/24h (13-107)
- Cortisol plasmatique de 00h moyen (n=7) : 2,4 +/- 1,6 µg/dl (1,1-6)

- Cortisol plasmatique de 8h lors du test de Nugent (n=8) : 0,9 +/- 0,7 µg/dl (0-2,85\*).

\*A souligner que cette patiente était sous pilule œstro-progestative ce qui a très probablement majoré son taux de cortisol lors du test de Nugent, nous l'avons donc intégrée dans ce groupe compte tenu de la normalité des autres paramètres.

- **Rémission « incomplète »** : n=3 (12 %), définie par un CLU normal associé à une élévation du cortisol de minuit et/ou un test de Nugent pathologique, sans manifestation clinique évidente de récurrence.

**Tableau 7** : Descriptif des anomalies biologiques observées chez les patients en rémission « incomplète ».

	CLU (µg/24h)	Cortisol plasmatique de minuit (µg/dl)	Test de Nugent (cortisol plasmatique de 8h) (µg/dl)
Patient 1	22,6	<b>10,3</b>	<b>2,5</b>
Patient 2	20	<b>14,2</b>	<b>8,5</b>
Patient 3	42	3,4	<b>26,7</b>

- Enfin **rémission « indéterminée »** : n=10 (40 %) qui comprend un groupe de patients qui par défaut n'ont eu qu'un dosage du CLU/24h lors du suivi.

Le **tableau 8** représente les moyennes de CLU/24h dans chacun de ces sous-groupes.

CLU rémission « complète » (n=10)	CLU rémission « indéterminée » (n=10)	CLU rémission « incomplète » (n=3)
36,4 +/- 25,6 (13-107)	38,8 +/- 23,1 (20-89)	28,1 +/- 12,1 (20-42)

La différence statistique entre les trois groupes n'a pu être étudiée, compte tenu d'effectifs trop faibles dans le troisième groupe.

### 3,2,2,3 Inertie versus rémission

**Tableau 9** : Principales caractéristiques cliniques et biologiques des patients en inertie versus rémission

	<b>Inertie prolongée (n=14)</b>	<b>Rémission (n=25)</b>	<b>P =</b>
Sexe féminin	78,6 % (n=11)	100 % (n=25)	
masculin	21,4 % (n=3)	0 %	
Age (années)	34,5 +/- 8,8	36,3 +/- 15,3	
Durée de suivi (mois)	73,4 +/- 51,8 (12-125)	73,6 +/- 63,7 (12-104)	0,8034
CLU au diagnostic (µg/24h)	299,4 +/- 195,3	362,9 +/- 298,3	0,6254
Cortisol 8h post- opératoire (µg/dl)	1 +/- 1,5 (0-5,7)	1,5 +/- 2,2 (0-8,4)	0,5933
Cortisol 8h < 1 µg/dl	50 %	50 %	

**Tableau 10** : Données morphologiques et résultats post-opératoires des patients en inertie versus rémission.

	<b>Inertie prolongée (n=14)</b>	<b>Rémission (n=25)</b>	<b>P =</b>
Image franche à l'IRM	66,7 % (n=8)	66,7 % (n=16)	
Cathétérisme des sinus pétreux < réalisé	35,7 % (n=5)	16 %	
Microadénome	85,7 % (n=12)	84 % (n=21)	
Macroadénome	14,3 % (n=2)	16 % (n=4)	
Adénomectomie	55,6 % (n=5)	73,3 % (n=11)	0,4120

Hypophysectomie partielle	<b>44,4 %</b> (n=4)	26,7 % (n=4)	
Anatomopathologie positive	100 % (n=14)	100 % (n=25)	
Déficit hypophysaire post-opératoire	35,7 % (n=5)	40 % (n=10)	

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de patients concernant leurs données cliniques, biologiques et morphologiques.

Les durées de suivi sont tout à fait comparables entre les deux groupes.

Une technique chirurgicale plus large (hypophysectomie) ne favorise pas de façon statistiquement significative la survenue d'une inertie.

### 3,2,3 Résultats du groupe récidive

11 patients sur 50 ont donc récidivé (22 %).

#### 3,2,3,1 Caractéristiques générales des patients en récidive

**Tableau 11** : Données cliniques et morphologiques des patients en récidive versus inertie + rémission.

	<b>Récidive</b> (n=11)	<b>Non récidive</b> (n=39)	<b>P =</b>
Sexe féminin	90,9 % (n=10)	92,3 % (n=36)	0,4527

masculin	9,1 % (n=1)	7,7 % (n=3)	
Age au diagnostic (années)	27,8 +/- 12,2	35,6 +/- 13,3	0,0707
Population pédiatrique (%)	27,3 % (n=3)	10,3 % (n=4)	
Durée de suivi (mois)	68 +/- 61,1*	73,5 +/-59	0,9809
Microadénome	72,7 % (n=8)	84,6 % (n=33)	0,3514
Image franche à l'IRM	80 % (n=8)	66,7 % (n=24)	0,3674
Cathétérisme des sinus pétreux < réalisé	18,2 % (n=2)	23,1 % (n=9)	0,2701
Adénomectomie	57,1 % (n=4)	66,7 % (n=16)	0,9736
Hypophysectomie partielle	42,9 % (n=3)	33,3 % (n=8)	
Anatomopathologie +	81,8 % (n=9)	100 % (n=39)	<b>0,0279</b>
Déficit hypophysaire post-opératoire	18,2 % (n=2)	38,5 % (n=15)	0,4467
Durée inertie complète (mois)	1,5 +/- 1,9 (n=11) (0-5)	17,4 +/- 33,6 (n= 39) (0-152)	0,0756
Durée inertie globale (mois)	24,2 +/- 34,6 (n=11) (0-119)	43,1 +/- 43,3 (n=39) (4-168)	<b>0,0194</b>

\*Durée de suivi au moment du diagnostic de la récurrence. A noter que la durée de suivi totale des patients du groupe récurrence est de 123,3 +/- 63 mois (38-237 mois).

On relève deux paramètres pour lesquels il existe une différence statistiquement significative entre les deux groupes : le résultat anatomopathologique et la durée d'inertie globale (qu'elle soit complète ou partielle). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative pour les paramètres suivants : l'âge, le sexe, les résultats de l'IRM, la taille de l'adénome, la réalisation d'un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs ou non, le type de résection et enfin la survenue d'un déficit des autres lignées hypophysaires en post-opératoire.

**Tableau 12:** Caractéristiques biologiques des patients en récurrence versus inertie + rémission.

	<b>Récurrence (n=11)</b>	<b>Non récurrence (n=39)</b>	<b>P =</b>
CLU au diagnostic (µg/24h)	783,8 +/- 978,4	337,5 +/- 260,6	<b>0,0294</b>
Cortisol 8h post-op (µg/dl)	5,9 +/- 6,2 (0-20,1)	1,32 +/- 2 (0-8,4)	<b>0,0002</b>
Cortisol 8h post-op <1 µg/dl	9 % (n=1)	50 % (n=38)	0,0736*
ACTH 8h post-op < 5 pg/ml	0 %	45 % (n=9)	
Test Minirin® post-op +	66,7 % (n=2/3)	12,5 % (n=1/7)	
Test CRF post-op +	100 % (n=2/2)	75 % (n= 6/8)	

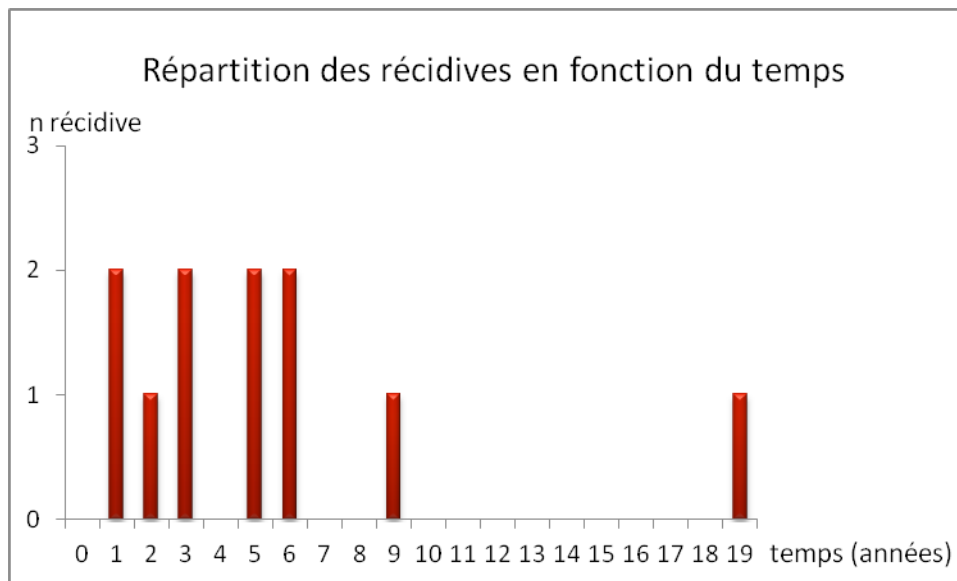
\* La différence entre les deux groupes pour le paramètre « cortisol de 8 heures post-opératoire <1 µg/dl » n'est pas significative quand on prend en compte le délai de récurrence qui est statistiquement différent entre le groupe cortisol <1 µg/dl (50,7 +/- 40,5 mois) versus le groupe cortisol >1 µg/dl (82,9 +/- 63,3 mois). Si l'on ne tenait pas compte de ce délai de récurrence, la différence serait statistiquement significative (p= 0,0175).

Le CLU/24h au diagnostic de la maladie de Cushing est significativement plus élevé chez nos patients qui ont récidivé.

Enfin, on constate une différence significative entre les deux groupes concernant le taux de cortisol de 8 heures post-opératoire, qui est voisin de 1 µg/dl en moyenne dans le groupe non récurrence versus presque 6 µg/dl dans le groupe récurrence.

Nous n'avons pas pu établir de différence statistique pour les paramètres biologiques que sont les taux d'ACTH et les tests de stimulation dynamiques compte tenu d'effectifs trop faibles.

La **figure 11** représente l'évolution du nombre de récurrences en fonction du temps de suivi écoulé.



Les récurrences surviennent essentiellement durant les 6 premières années de suivi, mais peuvent survenir tardivement, jusqu'à 19 ans après une chirurgie hypophysaire.

### **3,2,3,2 Cinétique d'apparition des anomalies biologiques évocatrices de la récurrence**

Le délai moyen de récurrence, c'est-à-dire de reprise d'un traitement, est estimé pour les 11 patients à  $68 \pm 61,1$  mois (10-227 mois).

4 patients présentaient une élévation du CLU concomitante de l'élévation du cortisol plasmatique de 00h et de la perturbation du test de Nugent.

Chez les 7 autres patients, des anomalies biologiques précédant l'augmentation du CLU ont pu être répertoriées à un délai moyen de  $45,7 \pm 47,9$  mois (3-162 mois), soit en moyenne  $22,3 \pm 21,1$  mois (4-65 mois) plus tôt que la récurrence avérée :

- élévation du cortisol plasmatique de minuit chez 5 patients (71,4 %)
- Test de Nugent pathologique chez 3 patients (42,8 %)

- Test au Minirin® pathologique chez 2 malades (28,5 %) et réactivité lors du test au CRF chez l'un d'entre eux (14,3 %).

### 3,2,3,3 Facteurs prédictifs de récurrence

- Facteurs prédictifs de récurrence en analyse multivariée

**Tableau 13** : Evaluation des facteurs prédictifs de récurrence en analyse multivariée.

Paramètres	P =
Age	0,1699
CLU/24h au diagnostic	0,5812
Cortisol 8h post-opératoire	<b>0,0595</b>
Durée inertie globale	0,1664

En analyse multivariée, aucun de ces facteurs n'apparaît finalement comme prédictif de récurrence ultérieure; seul le taux de cortisol de 8h post-opératoire est à la limite de la significativité. Nous avons donc approfondi l'étude de ce paramètre.

- Influence du taux de cortisol plasmatique de 8h post-opératoire

Nous avons regroupé nos patients des groupes récurrence versus « non récurrence » (inertie + rémission) en fonction de leur taux de cortisol plasmatique de 8h post-opératoire.

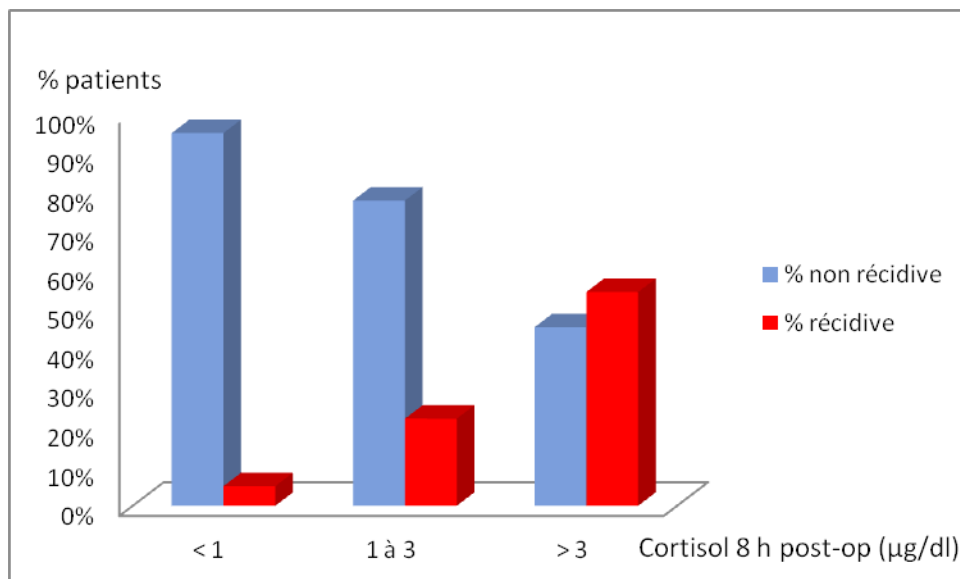
**Tableau 14** : Répartition des patients en récurrence versus « non récurrence » selon leur taux de cortisol plasmatique de 8 heures post-opératoire.



	Récidive (n=11)	Inertie ou rémission (n= 39)	Effectif total
Cortisol 8h < 1 µg/dl	n= 1 <b>5 %</b>	n= 19 <b>95 %</b>	n= 20
Cortisol 8h 1-3 µg/dl	n= 4 <b>22,2 %</b>	n=14 77,8 %	n= 18
Cortisol 8h > 3 µg/dl	n= 6 <b>54,5 %</b>	n= 5 45,5 %	n= 11

Il existe une différence statistiquement significative entre le groupe cortisol indétectable (< 1 µg/dl) versus les groupes avec un cortisol détectable (**p= 0,0076**).

**Figure 12:** Représentation de la répartition des patients en récurrence versus « non récurrence » en fonction de leur taux de cortisol plasmatique de 8 heures post-opératoire.



- Influence de la durée d'inertie

En reprenant les données d'inertie de tous les patients durant tout le suivi post-opératoire :

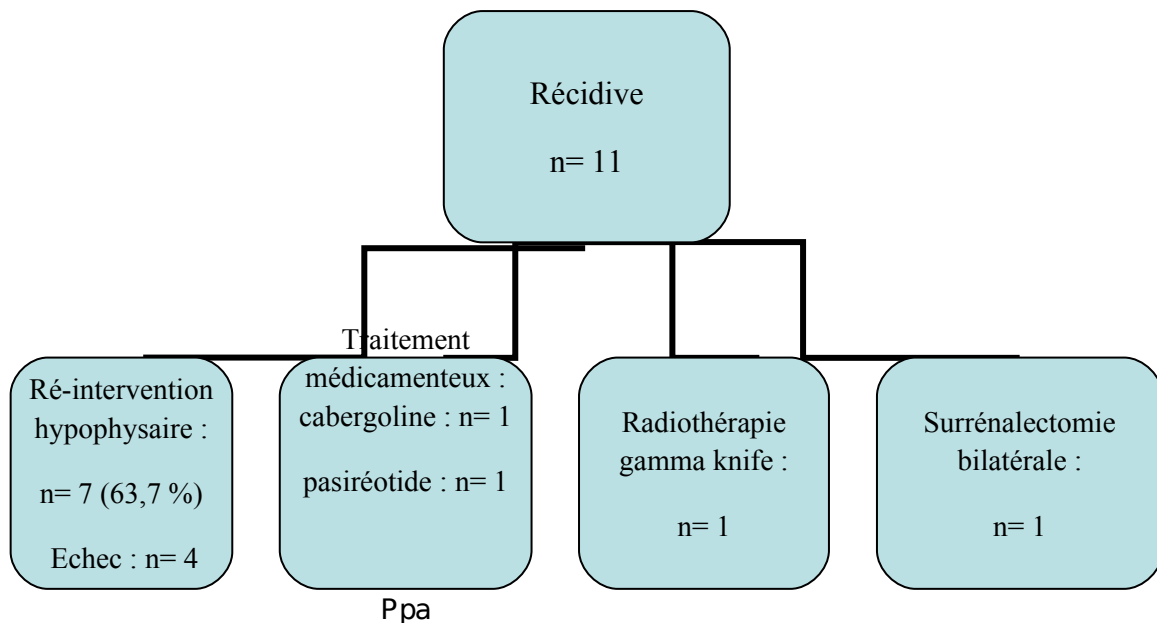
- 38 patients ont présenté une **inertie complète** (cortisol plasmatique de 8h < 3 µg/dl) d'une durée de 1 à 152 mois. Leur devenir lors de la dernière évaluation était le suivant :
  - 4 sont restés en inertie complète (10,5 %)
  - 10 étaient en inertie partielle (26 %)
  - 19 étaient en rémission, soit 50 % (complète : n=11, indéterminée n=6, partielle n=2)
  - 5 ont récidivé (13 %)
  
- 44 patients ont présenté une **inertie partielle** au cours de leur suivi, d'une durée de 3 à 168 mois. Leur devenir a été le suivant :
  - 10 sont restés en inertie partielle (23 %)
  - 25 étaient en rémission (57 %) (complète : n= 12, indéterminée : n=10, partielle : n=3)
  - 9 ont récidivé (20 %)

**Tableau 15** : Durée de l'inertie complète et partielle dans chacun des groupes de patients au terme de la dernière évaluation.

	n=	Durée inertie complète (mois)	Durée inertie partielle (mois)
Inertie complète	4	90,5 +/- 61,7 (12-152)	0
Inertie partielle	10	21,1 +/- 23,9	66,6 +/- 49,2

		(2-72)	(18-168)
Rémission « complète »	12	4,83 +/- 5,2 (0-19)	21,2 +/- 15,5 (4-58)
Rémission « indéterminée »	10	3,35 +/- 3,7 (0-11)	23,8 +/- 15,9 (6-48)
Rémission « incomplète »	3	5 +/- 7,8 (0-14)	53,3 +/- 66,2 (6-129)
Récidive	11	1,5 +/- 1,9 (0-5)	24,2 +/- 34,6 (0-119)

### 3,2,3,4 Devenir des patients en récidive



**Figure 13** : Traitements de seconde intention chez nos 11 patients en récidive au terme de la première chirurgie trans-sphénoïdale.

A noter qu'une majorité a bénéficié d'une seconde chirurgie hypophysaire.

### **3,2,4 Description de la cohorte pédiatrique**

- **Données cliniques pré-opératoires**

La cohorte pédiatrique était constituée de 8 patients, dont 7 filles et 1 garçon.

A souligner que les deux patientes présentant un adénome corticotrope dans le cadre d'une NEM 1 faisaient partie de cette cohorte.

L'âge moyen au moment de l'intervention était de 14,6 +/- 2 ans (11-17).

Le BMI était de 28,4 +/- 3,9 kg/m<sup>2</sup> (22-35,6). Sur le plan de la présentation clinique, 5 patients présentaient un retard statural (62,5 %) et 2 un retard pubertaire (25 %).

Une préparation par anticortisoliques a été administrée chez 4 patients (50 %).

Ces 8 patients ont été suivis pour une durée moyenne de 103,9 +/- 64,8 mois (38-222).

- **Données biologiques pré-opératoires**

Le CLU au diagnostic était de 272,4 +/- 109,3 µg/24h (128-440).

Sur le plan des exploration dynamiques :

- 3 patients ont bénéficié d'un test au Minirin® avec présence d'une stimulation dans 2 cas (66,7 %)
- 5 patients ont réalisé un test au CRF avec stimulation significative dans 3 cas (60 %).

- Données morphologiques

Il s'agissait d'un microadénome bien visible ou supposé dans 7 cas (87,5 %) et d'un macradénome enclos dans 1 cas (12,5 %).

Une image franche à l'IRM était constatée chez 5 patients (62,5 %) et il n'y avait pas d'image évidente dans 3 cas (37,5 %). Un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs a alors été réalisé chez ces 3 malades, confirmant bien l'origine hypophysaire de l'hypercorticisme.

Le chirurgien a réalisé une adénomectomie chez 5 malades et une hypophysectomie partielle chez 2 autres.

L'exérèse semblait macroscopiquement complète chez 4 patients sur les 5 ayant bénéficié d'une adénomectomie (pour le dernier patient, le compte-rendu opératoire n'était pas accessible).

- Données biologiques post-opératoires

Moyenne de cortisol de 8h post-opératoire (n=8) : 5,9 +/- 10,3 µg/dl (0-30,7).

Moyenne d'ACTH de 8h post-opératoire (n=5) : 11,4 +/- 11,2 pg/ml (0-27).

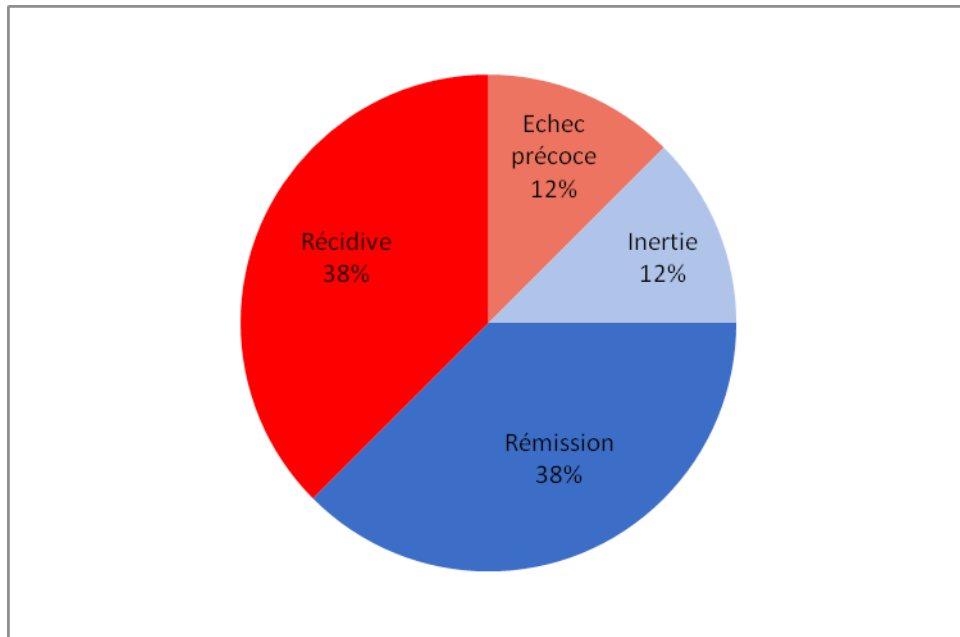
Sur le plan de l'atteinte des autres lignées hypophysaires :

- Un patient a présenté un panhypopituitarisme suite à une ré-intervention pour échec précoce
- 3 patients ont présenté un déficit thyroïdienne
- 2 patients un diabète insipide permanent

- Enfin 1 patient un déficit somatotrope.

- Résultats de la chirurgie trans-sphénoïdale

- 1 patient était en échec précoce (12,5 %), a été réopéré et est actuellement en inertie (panhypopituitarisme).
- 1 autre est en inertie partielle (12,5 %)
- 3 sont en rémission, soit 37,5 % (1 en rémission « complète », 1 en rémission « indéterminée », 1 en rémission « incomplète »).
- 3 ont récidivé (37,5 %) à un terme moyen de 60 +/- 47,3 mois (26-114) : l'un d'entre eux a bénéficié d'une radiothérapie gamma knife permettant un bon contrôle de l'hypercorticisme, les deux autres ont bénéficié d'une seconde intervention hypophysaire : nouvel échec pour l'une, aboutissant à une surrénalectomie bilatérale, succès pour l'autre qui est actuellement en rémission « complète ».



**Figure 14** : Résultats de la première chirurgie trans-sphénoïdale dans la cohorte pédiatrique.

### **3,3 Résultats d'une seconde intervention hypophysaire**

Nous avons étudié les résultats d'une ré-intervention hypophysaire chez 15 patients (6 en échec précoce, 7 en récurrence et 2 patients ne faisant pas partie de la première étude qui ont été intégrés à ce volet du travail).

#### **3,3,1 Description pré-opératoire**

La cohorte était constituée de 3 hommes (20 %) et 12 femmes (80 %).

Le délai de ré-intervention se situait à 55,4 +/- 63,8 mois (0,25-227).

La durée moyenne de suivi était de 58,9 +/- 65,8 mois (10-252).

Le CLU avant la chirurgie était de 1049,4 +/- 2394,6 µg/24h (48-7412) (médiane : 201 µg/24h).

Un test au Minirin® a été réalisé chez 4 patients, avec une stimulation lors du test chez l'un d'entre eux. Un test au CRF s'est avéré positif chez 3 patients sur 4.

7 patients ont bénéficié d'une préparation par anticortisoliques.

2 patientes qui présentaient un résultat anatomopathologique négatif au décours de la première intervention ont été réopérées (succès de la deuxième chirurgie pour l'une, échec pour l'autre, aboutissant à une surrenalectomie bilatérale).

Sur le plan morphologique :

- Il s'agissait d'un microadénome (bien visible ou supposé) dans 86,7 % des cas (n=13) et d'un macroadénome dans 13,3 % des cas (n=2).
- Une image franche à l'IRM était visible chez 6 patients seulement (40 %).

### **3,3,2 Données péri-opératoires**

Dix compte-rendus opératoires ont pu être examinés : 3 patients ont bénéficié d'une adénomectomie sélective (30 %) et 7 d'une héli-hypophysectomie (70 %).

Le résultat anatomopathologique était positif chez 11 patients (73,3 %) et négatif chez 4 d'entre eux (26,7 %).



### **3,3,3 Résultats biologiques post-opératoires**

Le cortisol plasmatique de 8 heures post-opératoire réalisé entre le 1<sup>er</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour (moyenne : 5<sup>ème</sup> jour) était indétectable chez 2 patients (13,3 %) et détectable chez les 13 autres (86,7 %).

Le taux moyen de cortisol plasmatique de 8 heures post-opératoire était de 9,8 +/- 7,9 µg/dl (0-23,2).

Le taux moyen d'ACTH plasmatique de 8 heures post-opératoire prélevé dans le même temps était de 34,5 +/- 30,3 pg/ml (1,5- 110).

4 patients ont présenté un déficit des autres lignées hypophysaires en post-opératoire, soit 27% de la cohorte : panhypopituitarisme pour l'un, déficit thyroïdote pour deux d'entre eux, enfin déficit thyroïdote, gonadotrope et somatotrope pour le dernier.

### **3,3,4 Efficacité d'une 2<sup>ème</sup> chirurgie hypophysaire**

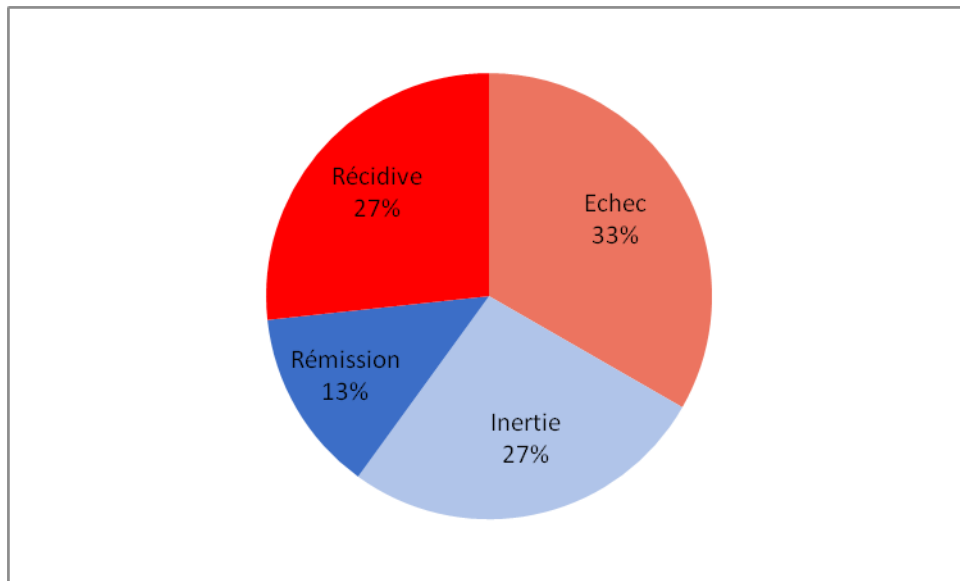
Nous avons pu reclasser ces patients dans nos différents groupes :

- Echec précoce : n= 5 (33,3 %)

Puis pour les patients suivis au long cours pour une durée moyenne de 84,5 +/- 90,2 mois (26-219) :

- Inertie n= 4 (complète : n=2, partielle : n=2) (26,7 %)
- Rémission n= 2 (complète : n=1, incomplète: n=1) (13,3 %)

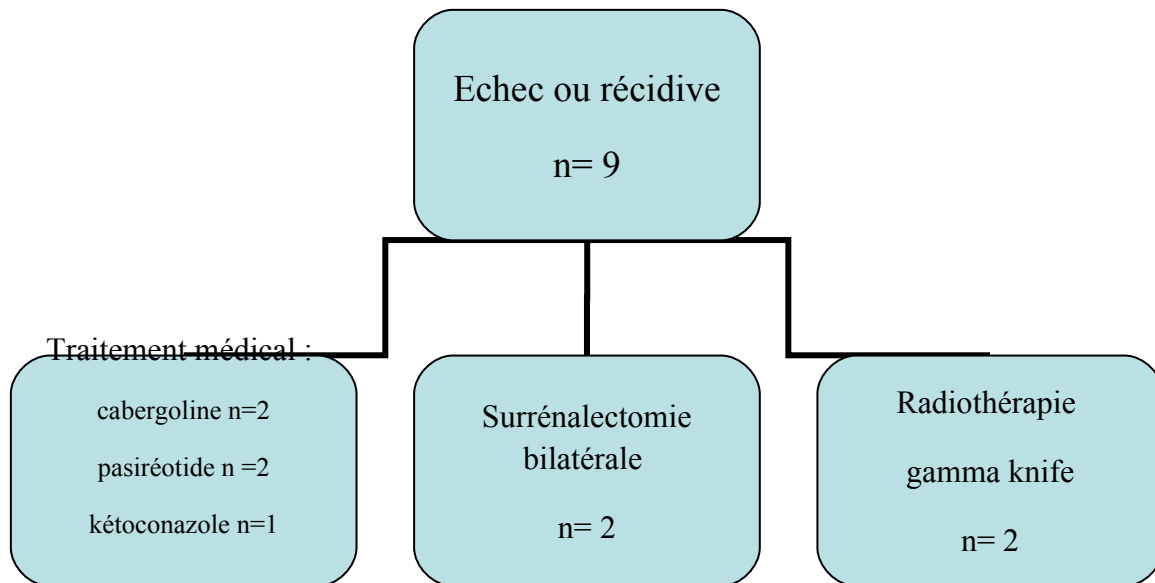
- Récidive n= 4 (26,7 %)



**Figure 15** : Résultats au terme d'une seconde chirurgie hypophysaire.

Parmi les 6 patients en inertie ou rémission, 5 présentaient une belle image à l'IRM (sur les 6 patients avec une belle image à l'IRM).

Le devenir de ces patients en échec précoce ou en récurrence après une seconde intervention est représenté par la **figure 16** :



### 3,4 Devenir final de nos 60 patients

Nous avons considéré que la maladie de Cushing était « contrôlée » lorsque le dernier CLU de nos patients était normal. Voici donc le devenir final de nos 60 patients ayant subi une (n=47) ou deux (n=13) interventions hypophysaires :

- 44 patients (73,2 %) sont « contrôlés » par la chirurgie seule (dont 5 après une seconde intervention).
- 16 patients (26,7 %) ne sont pas « contrôlés » par la chirurgie seule et ont nécessité le recours à d'autres thérapeutiques :
  - 12 d'entre eux sont maintenant « contrôlés » :

- 5 sous anticortisoliques (1 patient sous Nizoral®, 1 sous Dostinex®, 1 sous l'association des deux thérapeutiques précédentes, 1 sous pasiréotide, 1 sous mitotane)

- 3 après surrénalectomie bilatérale

- 4 après radiothérapie gamma knife

- 4 d'entre eux ne sont pas « contrôlés » (CLU augmenté) : ces patients sont actuellement tous sous Dostinex® dont 2 après une ré-intervention.

## **- Discussion**

Nos résultats en terme d'efficacité de la chirurgie trans-sphénoïdale dans la maladie de Cushing sont comparables aux données de la littérature avec finalement 17 % d'échec précoce, 65 % de patients en « rémission » (incluant l'inertie) et 18 % de récurrence sur le long terme. En effet les taux de récurrence décrits augmentent avec le temps et sont d'environ 20 % à 5 ans de suivi (les travaux récents de R. Bou Khalil menés sur 101 patients opérés d'une maladie de Cushing ont objectivé 20,8 % de récurrence à 50 mois) (79). Nous sommes donc dans la moyenne des principaux résultats publiés à ce jour.

L'originalité de notre travail a été de démontrer qu'un taux de cortisol indétectable ( $< 1 \mu\text{g/dl}$ ) était associé à un taux de récurrence de 5 % seulement sur le long terme ; par ailleurs, la durée de l'inertie, peu étudiée, s'est également avérée être associée à une rémission prolongée : profondeur et durée de l'inertie en post-opératoire seraient donc des facteurs de succès de la chirurgie trans-sphénoïdale.

## **4,1 Description de la cohorte totale**

### **4,1,1 Caractéristiques cliniques**

Sur le plan clinique, notre cohorte est bien représentative de la population atteinte de la maladie de Cushing au regard des aspects suivants :

- une large prépondérance féminine : 86,7 % de notre population
- un âge moyen au diagnostic de 34,3 +/- 12,9 ans (11-70)
- une présentation majoritaire sous forme de microadénomes (83,3 %) avec une imagerie pas toujours probante (dans 67,3 % des cas seulement).

## **4,1,2 Stratégie diagnostique**

Pour mémoire, les recommandations actuelles pour le diagnostic de la maladie de Cushing sont les suivantes :

- le diagnostic est posé en cas de tests dynamiques concordants (test de freinage fort par la dexaméthasone et test au CRF) et d'image d'adénome nette à l'IRM hypophysaire
- dans tous les autres cas, le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs doit être discuté.

Seuls 36 de nos 60 patients (60 %) ont bénéficié d'un test au CRF en pré-opératoire. Il faut souligner le fait que les taux de stimulation que nous avons observés sont en parfaite concordance avec les données de la littérature où sont décrits une réactivité avoisinant les 85 % (20).

Parmi nos patients présentant une IRM négative ou douteuse, seuls 13 d'entre eux sur 18 ont bénéficié d'un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs ; toujours est-il que parmi les 5 patients qui n'ont pas eu de cathétérisme, 2 ont été en échec précoce, malgré un résultat anatomopathologique positif, qui confirmait donc bien l'origine hypophysaire de l'hypercorticisme. Nos patients sélectionnés présentaient donc tous bien un adénome corticotrope.

## **4,2 Résultats de la première chirurgie hypophysaire**

### **4,2,1 Groupe échec précoce**

Ce groupe de patients, défini par la persistance de l'élévation du CLU/24h en post-opératoire associée à des perturbations du rythme nyctéméral de sécrétion du cortisol a été facile à définir.

Nos résultats sont tout à fait concordants avec les données de la littérature, avec un taux d'échec précoce de la chirurgie de 17 % (20,5 % dans les travaux de Bou Khalil) (79).

Nous avons tenté d'identifier un certain nombre de facteurs prédictifs d'échec précoce : nous avons une proportion significativement augmentée d'hommes en échec de la chirurgie, ce qui n'est pas décrit dans la littérature. Nous n'avons pas mis en évidence de facteur confondant pouvant expliquer cette prépondérance masculine. Par contre, l'âge au moment de l'intervention ne semble pas influencer le pronostic post-opératoire précoce.

Sur le plan biologique, la sévérité initiale de l'hypercorticisme, rapportée au CLU/24h, n'est pas apparue comme un facteur prédictif d'échec précoce de la chirurgie.

Sur le plan morphologique, le résultat de l'IRM hypophysaire (visualisation d'un adénome ou non) ne semble pas influencer le résultat post-opératoire immédiat, ce qui corrobore les données récentes de la littérature (31). Par contre, nous observons des taux de succès de la chirurgie similaires en terme de microadénomes et macroadénomes enclos, ce qui diffère des données publiées où les taux de rémission sont plus bas dans les macroadénomes (47), (46). Ceci est probablement lié au fait que nous ayons inclus uniquement les macroadénomes enclos et non les invasifs, dans le but d'obtenir un groupe homogène en terme d'accessibilité de la chirurgie.

En outre, il semble qu'un geste chirurgical plus large, de type hypophysectomie partielle, soit associé à moins d'échecs précoces de la chirurgie, sans que nous n'ayons pu établir de différence statistiquement significative compte tenu de la faiblesse de nos effectifs : une exérèse plus large de la lésion serait donc probablement associée à un meilleur pronostic post-

opératoire en dépit de l'augmentation du risque de déficit des autres lignées hypophysaires. Enfin, un résultat anatomopathologique négatif semble indéniablement associé à un risque d'échec, mais là aussi, nous n'avons pu mener d'études statistiques plus approfondies faute d'effectifs suffisants.

Une des limites de cette partie de notre travail est donc représentée par la faiblesse de nos effectifs (n= 11 dans le groupe échec précoce).

Par ailleurs, peut-on incriminer l'absence de préparation anticortisolique comme facteur prédictif d'échec précoce ? En effet, cette préparation est censée « faciliter » les conditions opératoires notamment en limitant les saignements lors de l'intervention ; 60 % des patients (n=6) du groupe échec précoce ont reçu cette préparation versus 53,3 % des patients de la cohorte totale, on ne peut donc pas incriminer l'absence de prise d'anticortisoliques comme facteur favorisant les échecs précoces.

#### **4,2,2 Résultats du groupe récidive**

Après exclusion des patients en échec précoce, nous avons identifié 22 % de patients en récidive à un délai moyen de 68 +/- 61,1 mois, ce qui est en accord avec les études comportant une durée de suivi prolongée.

- Critère diagnostic

Nous avons défini la notion de récidive par la recrudescence des signes cliniques d'hypercorticisme associée à une augmentation du CLU/24h, ce qui semble finalement être un critère biologique très tardif de récidive d'après les données de la littérature (79).



- Facteurs prédictifs de récurrence

L'âge, le sexe ratio, la taille de l'adénome, la présence ou non d'une image à l'IRM, l'étendue de la résection ne semblent pas influencer le pronostic à long terme. Pour approfondir le fait que l'absence d'image à l'IRM ne soit pas défavorable sur le plan pronostic, ce qui peut paraître surprenant, on peut émettre l'hypothèse qu'avec l'évolution des techniques chirurgicales, la finesse de l'œil d'un chirurgien peut parfois permettre la visualisation de la tumeur lors de l'intervention et « compléter » les performances de l'IRM.

En revanche, de façon tout à fait logique, un résultat anatomopathologique négatif est bien corrélé à un risque de récurrence ultérieure (survenue à 26 mois pour une patiente et à 75 mois pour l'autre), ce qui est bien décrit dans la littérature (83). L'absence de confirmation histopathologique témoigne bien de l'absence d'exérèse ou d'une ablation incomplète de l'adénome (63).

Sur le plan biologique, nous avons montré que la sévérité de l'hypercorticisme au diagnostic de la maladie de Cushing, corrélée au CLU/24h, était associée à un risque de récurrence sur le long terme. Cette donnée a déjà été évoquée dans la littérature mais demeure mal expliquée.

Dernier fait intéressant à souligner, nous avons constaté que les patients qui ont récidivé présentaient plus volontiers une stimulation significative lors des tests au Minirin® et au CRF, cependant ils n'ont été réalisés que sur de très faibles effectifs ne nous permettant pas de mener d'études statistiques plus poussées.

- Evolution des récurrences en fonction du temps

La majorité des récurrences (9/11) surviennent dans les 6 premières années de suivi dans notre cohorte; cependant, il existe des récurrences très tardives, jusqu'à 19 ans après la chirurgie hypophysaire, nécessitant un suivi très prolongé et probablement à vie de ces patients. Dans la littérature, il n'est pas décrit de période particulière favorisant la réapparition des récurrences, mais il y a bien une augmentation des taux de récurrence avec le temps, confortant l'idée de la nécessité de ce suivi à vie. On notera toutefois les résultats de la méta-analyse de Kelly (46), menée sur plus de 3000 patients, avec des taux de récurrence de 5 à 11,5 % survenant 2,3 à 7,2 ans après la chirurgie. On peut donc peut-être considérer qu'il existe une période initiale un peu plus « sensible », les 6 à 7 premières années après la chirurgie, nécessitant un suivi rapproché sans toutefois perdre de vue par la suite ces patients.

- Cinétique d'apparition des anomalies biologiques évocatrices de la récurrence

Mais finalement, bien avant la récurrence avérée, que nous avons définie par l'augmentation du CLU/24h, il existait des anomalies biologiques plus fines.

En effet, chez 7 de nos 11 patients qui ont récidivé, des anomalies biologiques autres que l'élévation du CLU/24h sont survenues 22,3 mois (4-65 mois) plus tôt que la récurrence avérée : élévation du cortisol de 00h (n=5), test de Nugent pathologique (n=3), stimulation lors des tests dynamiques (n=3). Dans les 4 autres cas, l'élévation du CLU était concomitante de l'apparition des autres anomalies.

Ceci concorde avec une étude particulièrement intéressante (79) qui s'est attachée à étudier la cinétique d'apparition des anomalies biologiques chez 21 patients qui ont présenté une récurrence de maladie de Cushing. La récurrence avérée était définie par l'augmentation du CLU et

du cortisol de 00h (plasmatique  $> 7,5 \mu\text{g/dl}$  ou salivaire  $> 2 \text{ ng/ml}$ ). Dans 52,3 % des cas, une élévation du cortisol de 00h a été observée avant l'augmentation du CLU, à un terme moyen de 38,2 mois de la chirurgie (versus 50,6 mois pour le CLU) ; dans 42,8 % des cas, était constatée une altération simultanée des 2 paramètres et dans un seul cas, le CLU s'est modifié avant le cortisol de 00h. Par ailleurs, chez les patients en récurrence présentant une stimulation pré-opératoire significative lors des tests au Minirin® ou au CRF, la recrudescence d'une réponse est survenue avant la modification du CLU et même du cortisol de 00h respectivement dans 71 et 64 % des cas. Le CLU apparaît donc comme le dernier paramètre à se modifier en cas de récurrence ; le cortisol de 00h et les tests dynamiques semblent donc plus sensibles pour la détection des patients qui nécessitent un suivi plus rapproché et plus d'investigations.

### **4,2,3 Résultats des groupes inertie et rémission**

Après exclusion des patients en échec précoce, nous avons identifié 28 % de patients en inertie et 50 % de patients en rémission.

Le phénomène d'inertie est très peu évoqué dans la littérature et est souvent englobé sous le terme de rémission, qui répond à des critères divers et variés selon les équipes. Nous avons donc rapproché ces deux groupes, qui sont bien souvent confondus dans les études. En effet, beaucoup décrivent la rémission « clinique » comme le besoin persistant en hydrocortisone, qui, bien évidemment, est corrélé à la persistance d'un taux de cortisol de 8 heures bas (85), (47), (86). Sur le plan biologique, les critères de rémission sont bien souvent définis par un CLU/24h normal isolé ou associé à un hypocortisolisme ou eucortisolisme et parfois à d'autres critères (cycle du cortisol normal, test de Nugent normal). En effet, l'équipe de Castinetti définit la rémission par la présence d'un critère normal parmi les trois suivants :

CLU, cycle du cortisol, test de Nugent (19). A contrario, ils définissent un patient en récurrence lorsque ces 3 critères sont anormaux, bien que la plupart des auteurs se limitent à l'élévation de CLU associée à la recrudescence des symptômes cliniques d'hypercorticisme (49). Mais comme nous l'avons évoqué précédemment, une étude récente a suggéré que le CLU était le dernier paramètre à se modifier en cas de récurrence, bien après l'élévation du cortisol de 00h et la réapparition d'une stimulation lors des tests dynamiques (84).

Dans notre travail, nous avons donc pris le parti de diviser nos patients du groupe rémission en 3 classes, selon la précision des évaluations biologiques réalisées et nous ne nous sommes pas limités au seul dosage du CLU « normal », compte tenu des constatations déjà évoquées. Pour le groupe rémission « complète », nous avons exigé un CLU normal associé à un profil de sécrétion du cortisol normal (représenté par un cortisol de 00h et/ou un test de Nugent normaux). Pour le groupe rémission « incomplète », le CLU demeure normal mais d'autres anomalies apparaissent déjà (élévation du cortisol de 00h et/ou un test de Nugent pathologique), suspectes de prédire une évolution vers la récurrence et nécessitant un suivi plus rapproché de ces patients. Estrada a bien démontré la corrélation entre l'élévation du cortisol de 00h et la survenue de récurrences ultérieures (74). Enfin, notre troisième groupe de patients en rémission dite « indéterminée » correspond à ceux qui, par défaut, n'ont eu qu'un dosage du CLU dans leur suivi.

L'intérêt de cette partie de notre travail est de démontrer que le seul dosage du CLU dans le suivi de nos malades opérés d'un adénome corticotrope ne suffit pas, et que d'autres anomalies biologiques très fines surviennent bien avant la réapparition des symptômes cliniques patents de récurrence ; leur dosage permettrait donc d'identifier des patients nécessitant un suivi plus rapproché. Dans les premières années de suivi, il importe donc de réaliser régulièrement une exploration la plus complète possible de l'axe glucocorticoïde

comprenant un dosage du CLU mais aussi une étude du rythme nyctéméral de sécrétion du cortisol et des tests dynamiques.

Toutefois, notre travail a permis d'identifier des patients qui présenteraient un moindre risque de récurrence sur le long terme.

#### **4,2,4 Facteurs prédictifs de rémission prolongée**

##### **4,2,4,1 Cortisol de 8 heures post-opératoire**

La préparation anticortisolique administrée chez 53 % de nos malades dans le but de mieux contrôler l'hypercorticisme afin de limiter les complications opératoires, n'a pas eu de retentissement significatif sur les taux de cortisol post-opératoire, ce qui valide donc leur interprétation.

Nous avons mis en évidence qu'un taux de cortisol plasmatique de 8 heures post-opératoire indétectable ( $< 1 \mu\text{g/dl}$ ) était associé à un risque de récurrence de 5 % seulement à 68 +/- 61,1 mois. Lorsque le cortisol est  $> 1$  et  $< 3 \mu\text{g/dl}$ , on observe 22,2 % de récurrence, ce qui n'est pas négligeable pour des taux de cortisol qui apparaissent pourtant peu élevés. Enfin, pour un cortisol au-delà de  $3 \mu\text{g/dl}$  le risque de récurrence est de 54,5 %. On constate donc bien une augmentation du risque de récurrence avec l'élévation des taux de cortisol plasmatique de 8 heures. Les seuils de cortisol de 1,8 à  $3 \mu\text{g/dl}$ , décrits dans la littérature comme prédictifs de rémission prolongée nous paraissent donc bien insuffisants, et ont été identifiés la plupart du temps sur des études de courte durée ; il semble donc qu'il faille être relativement exigeant quant au taux de cortisol plasmatique de 8 heures post-opératoire et seul un taux indétectable ( $< 1 \mu\text{g/dl}$ ) semblerait significativement associé à une rémission prolongée.

Cette donnée concorde avec celles de la littérature : en effet, l'équipe de Lindsay (78), qui a étudié le devenir de 331 patients opérés par voie trans-rhinoseptale avec une durée moyenne de suivi de 10,6 ans, a objectivé un taux de récurrence de 7 % lorsque le cortisol post-opératoire était indétectable. Ce taux est légèrement supérieur au nôtre, probablement en raison de la durée de suivi plus longue de ces malades, car il est bien décrit que les taux de récurrence augmentent avec le temps.

Les travaux d'Atkinson vont dans le même sens : sur 45 patients suivis en moyenne 9,6 ans, 10 ont récidivé, dont 2 qui présentaient un cortisol de 8 heures post-opératoire indétectable, soit 4,4 % (48).

Enfin, une large étude multicentrique européenne plus ancienne, avait également mentionné un taux de récurrence de 4,3 % en cas de cortisol de 8 heures post-opératoire indétectable (75).

Ces propos doivent toutefois être modérés car une rémission prolongée est tout à fait possible avec un cortisol de 8 heures post-opératoire détectable et à contrario un cortisol indétectable n'exclut pas une récurrence ultérieure, simplement le risque semble bien moindre.

Sur le plan physiopathologique, ce cortisol indétectable traduit bien l'ablation la plus complète possible des cellules adénomateuses associée à la « sidération » des cellules corticotropes normales, après de longs mois d'hypercorticisme. La persistance d'un cortisol post-opératoire détectable serait plus volontiers associée à la persistance de tissu résiduel adénomateux.

#### **4,2,4,2 Durée de l'inertie**

Nous avons défini la durée d'inertie comme le temps pendant lequel les patients ont besoin d'hydrocortisone.

La durée de l'inertie, combinée à la profondeur (cortisol indétectable), est apparue comme un facteur prédictif de rémission prolongée en analyse bivariée. En effet, on observe dans notre cohorte, parmi les patients qui ont présenté une inertie complète au départ mais de courte durée, la survenue de récurrences. La présence d'une inertie à un moment du suivi ne suffit pas, il faut y intégrer la notion de durée. Une durée d'inertie prolongée est donc un facteur de bon pronostic. Ceci apparaît logique sur le plan physiopathologique ; en effet, une récupération rapide de la fonction corticotrope pourrait témoigner de la reviviscence rapide de cellules adénomateuses résiduelles, qui se présenteraient, comme nous l'avons déjà évoqué, sous la forme de cordons en périphérie de l'adénome. Il est également probable que le fait de retirer toutes les cellules corticotropes, qu'elles soient physiologiques ou adénomateuses, empêche la formation d'un nouvel adénome dans le futur, et pourrait se traduire par une inertie prolongée.

Peu d'études ont évoqué ce phénomène d'« inertie » dont le terme n'apparaît jamais dans la littérature. A souligner les travaux de l'équipe de Marco Losa qui évoquent le fait qu'une courte durée de substitution en hydrocortisone apparaîtrait comme un facteur prédictif significatif de récurrence (87). La large étude multicentrique européenne de Bochicchio avait également soulevé le fait qu'un besoin prolongé en hydrocortisone était un facteur de rémission sur le long terme (75). En effet, la probabilité de récidiver cinq ans après l'intervention était de 47 % si aucune substitution n'était nécessaire, de 24 % si celle-ci avait pu être prescrite moins de un an et 3 % si la substitution était prise pendant plus d'un an.

#### **4,2,5 Résultats de la cohorte pédiatrique**

La présentation clinique de nos jeunes patients est en bonne concordance avec les données de la littérature.

Parmi nos patients n'ayant pas d'image visible à l'IRM, tous ont eu un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs qui s'est avéré contributif, ce qui témoigne d'un bon usage des recommandations.

Concernant les résultats de la chirurgie trans-sphénoïdale dans cette cohorte, on constate un taux de récurrence plus élevé que chez les adultes (37,5 %), à un terme moyen relativement identique de 60 +/- 47,3 mois. Dans la plupart des études, les résultats de la chirurgie trans-sphénoïdale chez l'enfant semblent similaires à ceux de l'adulte : en effet, des taux de rémission de 56 à 98 % ont été décrits (46). Toutefois, certaines séries pédiatriques avec des durées de suivi plus longues ont démontré des taux de récurrence plus élevés. Une série de 22 enfants suivis pendant 6,7 ans a objectivé un taux de récurrence proche de 32 % (n=7) sur le long terme (88) ; la maladie de Cushing peut donc sembler plus agressive chez l'enfant que chez l'adulte. Toujours est-il que la stratégie thérapeutique dans la maladie de Cushing ne diffère pas selon que l'on s'adresse à un sujet adulte ou enfant.

Il s'y associe un terrain de susceptibilité génétique dans notre étude puisque deux patientes présentaient un adénome corticotrope dans le cadre d'une NEM 1.

Notre étude comporte certes une limite importante constituée par le faible effectif de notre population pédiatrique, ce qui ne nous permet donc pas de généraliser ces faits. Ceci ne nous a par ailleurs pas permis d'extraire de données quant aux facteurs prédictifs de récurrence dans cette population.

Certaines études s'y sont pourtant attelées : fait intéressant à confronter à nos données, l'équipe de Dalia L. Batista menée sur 72 enfants suivis 24 à 120 mois a confirmé qu'une substitution en hydrocortisone moins de 6 mois était associée à un risque de récurrence ultérieure. Les autres facteurs prédictifs de récurrence identifiés étaient les suivants :



histologie négative, taux de cortisol et d'ACTH plasmatique post-opératoires « normaux » (non effondrés), persistance d'une stimulation significative lors du test au CRF (89).

### **4,3 Résultats de la seconde chirurgie hypophysaire**

Sur nos 15 patients réopérés, seuls 6 présentaient une image franche à l'IRM ; mais comme nous l'avons vu précédemment, de récentes études ont mis en évidence des résultats comparables quel que soit le résultat de l'IRM. Il faut souligner tout de même que sur ces 6 patients avec une imagerie contributive, la plupart (n=5) ont présenté une rémission ultérieure. La présence d'une image à l'IRM peut donc sembler associée à une rémission prolongée au décours d'une seconde chirurgie hypophysaire ; cependant nos faibles effectifs constituent une limite et ne nous permettent pas de généraliser ces faits.

Une majorité des réinterventions a constitué en un geste plus large (hypophysectomie partielle chez 70 % d'entre eux), au prix d'une fréquence des déficits hypophysaires post-opératoires estimée à 27 %. Les taux de déficit des autres lignées obtenus après la première chirurgie trans-sphénoïdale étaient sensiblement comparables (33 %). Ceci témoigne très certainement du fait que lors de la première intervention le chirurgien réalisait déjà un geste large, même en cas d'adénomectomie, dans le but de prévenir les récurrences ultérieures (adénomectomie « élargie »).

Les résultats finaux sur une durée de suivi moyenne de 58,9 +/- 61,8 mois sont un peu moins bons qu'au décours de la première chirurgie : 33 % d'échec précoce, 26,7 % d'inertie, 13,3 % de rémission et 26,7 % de récurrence.

Dans la littérature, les résultats des reprises chirurgicales sont sensiblement comparables à ceux des chirurgies initiales (50 à 70 % de rémission), mais il s'agit d'études avec des suivis peu prolongés d'environ 24 mois (90). La principale difficulté lors d'une seconde chirurgie est de localiser le tissu adénomateux résiduel, qui est souvent de faible volume, nécessitant une exérèse large pour envisager une rémission, et ceci au prix d'un risque de majoration des déficits hypophysaires associés.

Une étude plus récente menée sur 108 patients suivis en moyenne 6 ans a montré des taux de rémission de 85,4 % après une première chirurgie, et de 28,6 % au décours d'une ré-intervention (n=14) ( $p < 0,001$ ) (91), soit des résultats peu favorables à une seconde intervention.

Mais la chirurgie hypophysaire demeurant le seul moyen d'accéder à cet objectif de guérison « parfaite », elle doit donc être discutée au cas par cas après concertation entre l'endocrinologue, le neurochirurgien et le neuroradiologue.

#### **4,4 Devenir final de nos 60 patients**

Finalelement, 73 % de nos patients (n=44) ont un CLU normal suite à une chirurgie hypophysaire seule (dont 5 patients après une seconde intervention) ce qui conforte l'idée que ce traitement doit rester l'option première et permet d'accéder à cet objectif de « guérison parfaite » malgré des récives pouvant survenir à plus ou moins long terme. Attention, parmi ces patients, 6 % (n=4) présentent des anomalies telles que l'élévation du cortisol de 00h ou un test de Nugent pathologique pouvant faire suspecter une récive ultérieure.

16 patients (27 %) ne sont donc pas « contrôlés » par la chirurgie seule et ont eu recours à d'autres thérapeutiques :

- 6 d'entre ont été placés sous Dostinex®, dont l'un sous l'association Nizoral® + Dostinex®, avec un bon contrôle de l'hypercorticisme chez 2 d'entre eux, soit environ 30 % des cas, ce qui concorde tout à fait avec les données de la littérature (33).
- Nos 4 patients qui ont bénéficié d'une radiothérapie gamma knife en seconde intention sont tous contrôlés, cependant il s'agit d'une petite cohorte et nous n'avons pas relevé le délai d'efficacité chez ces malades.

Il faut souligner le fait que beaucoup de patients sont en rupture de suivi, probablement parce qu'ils vont bien, mais un risque de récurrence, même très tardif, n'est toutefois pas exclu chez ces patients.

## **4,5 Limites de notre étude**

Notre étude est rétrospective, avec un suivi inhomogène de nos malades, ce qui constitue un biais de suivi. Par ailleurs, toutes les données n'ont pas pu être récupérées (compte-rendus opératoires, histologie), compte tenu de l'ancienneté de certains dossiers médicaux.

Sur le plan biologique, il existe un biais de mesure concernant le cortisol plasmatique ; en effet, le laboratoire du CHRU de Lille présente une limite de quantification à 1 µg/dl, qui peut être plus basse dans d'autres laboratoires ; nous avons donc pris le parti, dès lors que le cortisol était inférieur à 1 µg/dl, de le chiffrer à 0 pour l'analyse statistique.

Nous avons enfin une population hospitalière, majoritairement suivie au CHRU de Lille, ce qui peut constituer un biais de sélection.

## **- Conclusion**

La maladie de Cushing constitue une entité bien particulière dont la prise en charge nécessite une étroite collaboration entre endocrinologues, neuroradiologues et neurochirurgiens.

La chirurgie hypophysaire occupe une place primordiale, puisqu'il s'agit du seul traitement permettant d'atteindre un objectif de guérison « parfaite », au prix souvent d'un risque de déficit des autres lignées hypophysaires, dont le patient doit être informé.

L'identification de facteurs prédictifs consensuels de rémission prolongée reste difficile à établir, mais notre travail a permis de mettre en évidence le fait que, dans notre centre, la présence d'un cortisol plasmatique de 8 heures post-opératoire indétectable était associée à un

faible risque de récurrence, de seulement 5 % à 5 ans. Par ailleurs, une inertie corticotrope prolongée serait également prédictive d'une rémission prolongée.

En dépit de ces constatations, aucun risque de récurrence ne peut être formellement exclu, et on observe des récurrences jusqu'à 20 ans après la chirurgie, nécessitant un suivi à vie de ces patients. Nous avons démontré que des anomalies biologiques fines survenaient souvent bien avant l'élévation du CLU/24h lors des récurrences; le suivi de ces malades doit donc être individualisé et mérite d'être approfondi dans certaines situations.

Nous vous proposons les modalités de suivi au long cours suivantes :

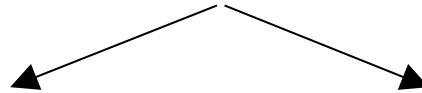
### **Protocole de suivi proposé :**

Nécessité d'un suivi clinique et biologique à vie, rapproché au moins dans les 6 premières années et qui sera d'autant plus intense que le cortisol plasmatique de 8 heures est dosable.

- **Dans les 15 jours post-opératoires** : *cortisol plasmatique de 8 heures* :
  - < 1 µg/dl : 5 % de risque de récurrence à 5 ans
  - > 1 µg/dl : > 20 % de risque de récurrence à 5 ans
  
- **A 3 mois post-opératoire** : *exploration complète de l'axe glucocorticoïde* :
  - cycle du cortisol et de l'ACTH plasmatiques
  - CLU/24h

- test de Nugent
- test à la desmopressine ou au CRF selon les explorations dynamiques réalisées en pré-opératoire
- exploration des autres axes hypophysaires

➤ **Puis deux attitudes en fonction du taux de cortisol plasmatique de 8 heures :**



*Cortisol plasmatique <1 µg/dl*

*Cortisol plasmatique >1 µg/dl*

**Tous les 6 mois :**

**Tous les 6 mois :**

surveillance clinique

surveillance clinique

dosage du cortisol p. de 8h

cortisol p. de 8h + CLU/24h

**1 fois/an:** exploration complète de

l'axe glucocorticoïde (= bilan à 3 mois)

- **Surveillance morphologique :** IRM hypophysaire de référence à au moins 6 mois de l'intervention qui sera renouvelée en cas de suspicion de récurrence.

## 4 - Bibliographie

1. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clin. Endocrinol. (Oxf). 1994;40(4):479-84.
2. Tabarin A. La maladie de Cushing. John Libbey Eurotext. 2000.
3. de Keyzer Y, Bertagna X, Lenne F, Girard F, Luton JP, Kahn A. Altered proopiomelanocortin gene expression in adrenocorticotropin-producing nonpituitary tumors. Comparative studies with corticotropic adenomas and normal pituitaries. J. Clin. Invest. 1985;76(5):1892-8.
4. Wynne AG, Scheithauer BW, Young WF Jr, Kovacs K, Ebersold MJ, Horvath E. Coexisting corticotroph and lactotroph adenomas: case report with reference to the relationship of corticotropin and prolactin excess. Neurosurgery. 1992;30(6):919-23.

5. Bowes SB, Umpleby M, Cummings MH, Jackson NC, Carroll PV, Lowy C, et al. The effect of recombinant human growth hormone on glucose and leucine metabolism in Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82(1):243-6.
6. Ralli re C, Tauveron I, Taillandier D, Guy L, Boiteux JP, Giraud B, et al. Glucocorticoids do not regulate the expression of proteolytic genes in skeletal muscle from Cushing's syndrome patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82(9):3161-4.
7. Tabarin A, Corcuff JB, Laval M, Aupetit B, Carayon A, Florentin C, et al. Plasma concentration of atrial natriuretic hormone during endogenous glucocorticoid hypercorticism. *Horm. Res.* 1990;34(5-6):229-33.
8. Ulick S, Wang JZ, Blumenfeld JD, Pickering TG. Cortisol inactivation overload: a mechanism of mineralocorticoid hypertension in the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992;74(5):963-7.
9. Stratakis CA, Mastorakos G, Mitsiades NS, Mitsiades CS, Chrousos GP. Skin manifestations of Cushing disease in children and adolescents before and after the resolution of hypercortisolemia. *Pediatr Dermatol.* 1998;15(4):253-8.
10. HAS. Programme National de Diagnostic et de Soins (PNDS). 2008.
11. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(5):3077-83.
12. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88(12):5593-602.
13. Baid SK, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Frank A, Nieman LK. Specificity of screening tests for Cushing's syndrome in an overweight and obese population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(10):3857-64.
14. 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.* 2009;94(2):456-62.
15. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83(4):1163-7.
16. Reimondo G, Allasino B, Bovio S, Paccotti P, Angeli A, Terzolo M. Evaluation of the effectiveness of midnight serum cortisol in the diagnostic procedures for Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2005;153(6):803-9.
17. Gatta B, Chabre O, Cortet C, Martinie M, Corcuff J-B, Roger P, et al. Reevaluation of the combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone test for differentiation of mild Cushing's disease from pseudo-Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(11):4290-3.

18. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr. Rev.* 1998 ; 19(5):647-72.
19. Castinetti F, Martinie M, Morange I, Dufour H, Sturm N, Passagia J-G, et al. A combined dexamethasone desmopressin test as an early marker of postsurgical recurrence in Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(6):1897-903.
20. Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, et al. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(4):1640-5.
21. Reimondo G, Paccotti P, Minetto M, Termine A, Stura G, Bergui M, et al. The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2003;58(6):718-24.
22. René P, Grino M, Viollet C, Videau C, Jullian E, Bucchini D, et al. Overexpression of the V3 vasopressin receptor in transgenic mice corticotropes leads to increased basal corticosterone. *J. Neuroendocrinol.* 2002;14(9):737-44.
23. Findling JW, Kehoe ME, Raff H. Identification of patients with Cushing's disease with negative pituitary adrenocorticotropin gradients during inferior petrosal sinus sampling: prolactin as an index of pituitary venous effluent. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(12):6005-9.
24. 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.* 2008;93(5):1526-40.
25. Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(2):457-65.
26. Daly AF, Vanbellinghen J-F, Khoo SK, Jaffrain-Rea M-L, Naves LA, Guitelman MA, et al. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(5):1891-6.
27. Elston MS, McDonald KL, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Familial pituitary tumor syndromes. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(8):453-61.
28. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(6):2085-91.
29. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Höfler H, et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006 17;103(42):15558-63.



30. Atkinson JLD, Young WF Jr, Meyer FB, Davis DH, Nippoldt TB, Erickson D, et al. Sublabial transeptal vs transnasal combined endoscopic microsurgery in patients with Cushing disease and MRI-depicted microadenomas. *Mayo Clin. Proc.* 2008;83(5):550-3.
31. Salenave S, Gatta B, Pecheur S, San-Galli F, Visot A, Lasjaunias P, et al. Pituitary magnetic resonance imaging findings do not influence surgical outcome in adrenocorticotropin-secreting microadenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004 ; 89(7):3371-6.
32. de Bruin C, Pereira AM, Feelders RA, Romijn JA, Roelfsema F, Sprij-Mooij DM, et al. Coexpression of dopamine and somatostatin receptor subtypes in corticotroph adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(4):1118-24.
33. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G, et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(1):223-30.
34. Steiger M, Jost W, Grandas F, Van Camp G. Risk of valvular heart disease associated with the use of dopamine agonists in Parkinson's disease: a systematic review. *J Neural Transm.* 2009;116(2):179-91.
35. 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.* 2012 ; 366(10):914-24.
36. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallón R, Millan I, Díez S, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N. Engl. J. Med.* 1997 16;336(3):172-7.
37. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(7):2454-62.
38. Castinetti F, Nagai M, Dufour H, Kuhn J-M, Morange I, Jaquet P, et al. Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2007;156(1):91-8.
39. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma Knife surgery for Cushing's disease. *J. Neurosurg.* 2007;106(6):980-7.
40. Petit JH, Biller BMK, Yock TI, Swearingen B, Coen JJ, Chapman P, et al. Proton stereotactic radiotherapy for persistent adrenocorticotropin-producing adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(2):393-9.
41. Colin P, Delemer B, Nakib I, Caron J, Bazin A, Bernard MH, et al. [Unsuccessful surgery of Cushing's disease. Role and efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy]. *Neurochirurgie.* 2002;48(2-3 Pt 2):285-93.
42. Höybye C, Grenbäck E, Råhn T, Degerblad M, Thorén M, Hulting AL. Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow-up after

- treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 2001;49(2):284-291; discussion 291-292.
43. Laws ER, Reitmeyer M, Thapar K, Vance ML. Cushing's disease resulting from pituitary corticotrophic microadenoma. Treatment results from transsphenoidal microsurgery and gamma knife radiosurgery. *Neurochirurgie*. 2002;48(2-3 Pt 2):294-9.
  44. Castinetti F, Nagai M, Morange I, Dufour H, Caron P, Chanson P, et al. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(9):3400-7.
  45. Assié G, Bahurel H, Coste J, Silvera S, Kujas M, Dugué M-A, et al. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's Disease: A reappraisal of Nelson's Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(1):172-9.
  46. Kelly DF. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a review of success rates, remission predictors, management of failed surgery, and Nelson's Syndrome. *Neurosurg Focus*. 2007;23(3):E5.
  47. Alwani RA, de Herder WW, van Aken MO, van den Berge JH, Delwel EJ, Dallenga AHG, et al. Biochemical predictors of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease. *Neuroendocrinology*. 2010;91(2):169-78.
  48. Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, McCance DR, Sheridan B. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2005;63(5):549-59.
  49. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(2):358-62.
  50. Imaki T, Tsushima T, Hizuka N, Odagiri E, Murata Y, Suda T, et al. Postoperative plasma cortisol levels predict long-term outcome in patients with Cushing's disease and determine which patients should be treated with pituitary irradiation after surgery. *Endocr. J.* 2001;48(1):53-62.
  51. Chee GH, Mathias DB, James RA, Kendall-Taylor P. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2001;54(5):617-26.
  52. Barbetta L, Dall'Asta C, Tomei G, Locatelli M, Giovanelli M, Ambrosi B. Assessment of cure and recurrence after pituitary surgery for Cushing's disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(5):477-481; discussion 481-482.
  53. Rees DA, Hanna FWF, Davies JS, Mills RG, Vafidis J, Scanlon MF. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2002;56(4):541-51.
  54. Shimon I, Ram Z, Cohen ZR, Hadani M. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: endocrinological follow-up monitoring of 82 patients. *Neurosurgery*. 2002;51(1):57-61; discussion 61-62.

55. Flitsch J, Knappe UJ, Lüdecke DK. The use of postoperative ACTH levels as a marker for successful transsphenoidal microsurgery in Cushing's disease. *Zentralbl. Neurochir.* 2003;64(1):6-11.
56. Chen JCT, Amar AP, Choi S, Singer P, Couldwell WT, Weiss MH. Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test. *J. Neurosurg.* 2003;98(5):967-73.
57. Pereira AM, van Aken MO, van Dulken H, Schutte PJ, Biermasz NR, Smit JWA, et al. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88(12):5858-64.
58. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(12):6348-57.
59. Esposito F, Dusick JR, Cohan P, Moftakhar P, McArthur D, Wang C, et al. Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(1):7-13.
60. Hofmann BM, Fahlbusch R. Treatment of Cushing's disease: a retrospective clinical study of the latest 100 cases. *Front Horm Res.* 2006;34:158-84.
61. Shah NS, Goel AH, Nagpal RD, Menon PS. Cushing's disease: management outcome in a tertiary care centre. *J Assoc Physicians India.* 2006;54:919-22.
62. Acebes JJ, Martino J, Masuet C, Montanya E, Soler J. Early post-operative ACTH and cortisol as predictors of remission in Cushing's disease. *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149(5):471-477; discussion 477-479.
63. Pouratian N, Prevedello DM, Jagannathan J, Lopes MB, Vance ML, Laws ER Jr. Outcomes and management of patients with Cushing's disease without pathological confirmation of tumor resection after transsphenoidal surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(9):3383-8.
64. Rollin G, Ferreira NP, Czepielewski MA. Prospective evaluation of transsphenoidal pituitary surgery in 108 patients with Cushing's disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1355-61.
65. Romanholi DJPC, Machado MC, Pereira CC, Danilovic DS, Pereira MAA, Cescato VAS, et al. Role for postoperative cortisol response to desmopressin in predicting the risk for recurrent Cushing's disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2008;69(1):117-22.
66. Carrasco CA, Coste J, Guignat L, Groussin L, Dugué MA, Gaillard S, et al. Midnight salivary cortisol determination for assessing the outcome of transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(12):4728-34.
67. Prevedello DM, Pouratian N, Sherman J, Jane JA Jr, Vance ML, Lopes MB, et al. Management of Cushing's disease: outcome in patients with microadenoma detected on pituitary magnetic resonance imaging. *J. Neurosurg.* 2008;109(4):751-9.

68. Jehle S, Walsh JE, Freda PU, Post KD. Selective use of bilateral inferior petrosal sinus sampling in patients with adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome prior to transsphenoidal surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(12):4624-32.
69. Fomekong E, Maiter D, Grandin C, Raftopoulos C. Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a high remission rate in ACTH-secreting macroadenomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(5):442-9.
70. Jagannathan J, Smith R, DeVroom HL, Vortmeyer AO, Stratakis CA, Nieman LK, et al. Outcome of using the histological pseudocapsule as a surgical capsule in Cushing disease. *J. Neurosurg.* 2009;111(3):531-9.
71. Valassi E, Biller BMK, Swearingen B, Pecori Giraldi F, Losa M, Mortini P, et al. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(2):601-10.
72. Trainer PJ, Lawrie HS, Verhelst J, Howlett TA, Lowe DG, Grossman AB, et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1993;38(1):73-8.
73. Pereira AM, van Aken MO, van Dulken H, Schutte PJ, Biermasz NR, Smit JWA, et al. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88(12):5858-64.
74. Estrada J, García-Uría J, Lamas C, Alfaro J, Lucas T, Diez S, et al. The complete normalization of the adrenocortical function as the criterion of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86(12):5695-9.
75. Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995;80(11):3114-20.
76. Yap LB, Turner HE, Adams CBT, Wass JAH. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2002;56(1):25-31.
77. Rollin GAFS, Ferreira NP, Junges M, Gross JL, Czepielewski MA. Dynamics of serum cortisol levels after transsphenoidal surgery in a cohort of patients with Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(3):1131-9.
78. Lindsay JR, Oldfield EH, Stratakis CA, Nieman LK. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(7):2057-64.
79. 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.* 2011;165(5):729-37.
80. Dall'asta C, Barbetta L, Bonavina L, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Recurrence of Cushing's disease preceded by the reappearance of ACTH and cortisol responses to desmopressin test. *Pituitary.* 2004;7(3):183-8.

81. Ambrosi B, Malavazos AE, Passeri E, Dall'Asta C. Desmopressin test may predict the risk of recurrence in Cushing's disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2009;70(5):811.
82. Avgerinos PC, Chrousos GP, Nieman LK, Oldfield EH, Loriaux DL, Cutler GB Jr. The corticotropin-releasing hormone test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987;65(5):906-13.
83. Pouratian N, Prevedello DM, Jagannathan J, Lopes MB, Vance ML, Laws ER Jr. Outcomes and management of patients with Cushing's disease without pathological confirmation of tumor resection after transsphenoidal surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(9):3383-8.
84. 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.* 2011;165(5):729-37.
85. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(2):358-62.
86. Lindsay JR, Oldfield EH, Stratakis CA, Nieman LK. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(7):2057-64.
87. Losa M, Bianchi R, Barzaghi R, Giovanelli M, Mortini P. Persistent adrenocorticotropin response to desmopressin in the early postoperative period predicts recurrence of Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(9):3322-8.
88. Leinung MC, Kane LA, Scheithauer BW, Carpenter PC, Laws ER Jr, Zimmerman D. Long term follow-up of transsphenoidal surgery for the treatment of Cushing's disease in childhood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995;80(8):2475-9.
89. Batista DL, Oldfield EH, Keil MF, Stratakis CA. Postoperative testing to predict recurrent Cushing disease in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(8):2757-65.
90. Wagenmakers MAEM, Netea-Maier RT, van Lindert EJ, Timmers HJLM, Grotenhuis JA, Hermus ARMM. Repeated transsphenoidal pituitary surgery (TS) via the endoscopic technique: a good therapeutic option for recurrent or persistent Cushing's disease (CD). *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2009;70(2):274-80.
91. Rollin G, Ferreira NP, Czepielewski MA. Prospective evaluation of transsphenoidal pituitary surgery in 108 patients with Cushing's disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1355-61.



**AUTEUR** : BRAME-LEMAITRE Laure

**Date de soutenance** : Mardi 19 juin 2012

**Titre de la Thèse** : Prise en charge chirurgicale des adénomes corticotropes: Résultats, facteurs prédictifs. A propos de 60 observations.

**Thèse, Médecine, Lille, 2012**

**Cadre de classement** : DES d'Endocrinologie - Diabétologie - Maladies Métaboliques.

**Mots-clés** : adénome corticotrope, chirurgie trans-sphénoïdale, rémission, récurrence, cortisol de 8 heures post opératoire, inertie corticotrope

**Résumé :**

**Objectifs** : Etudier les résultats au long cours de la chirurgie hypophysaire des adénomes corticotropes et identifier des facteurs prédictifs de rémission prolongée.

**Matériel et Méthodes** : Notre étude est rétrospective portant sur 60 patients opérés d'un microadénome hypophysaire corticotrope (n=50), ou d'un macroadénome enclos de 10 à 15 mm (n=10) entre juillet 1991 et janvier 2011. 2 cas rentraient dans le cadre d'une NEM 1.

**Résultats** : Notre cohorte était constituée majoritairement de femmes (52F/8H), d'un âge moyen de 34,3 +/- 12,9 ans, suivis pour une durée de 77,9 +/- 60,9 ans. Après chirurgie, 10 patients étaient en échec précoce (16,7 %). 50 ont été suivis pendant 84,5 +/- 62,8 mois : 23,3 % ont gardé un traitement par hydrocortisone (inertie corticotrope), 41,7 % sont restés en rémission (absence d'hydrocortisone, CLU normal), 18,3 % ont récidivé à un terme moyen de 68 +/- 61,1 mois (10-227). Parmi les 20 patients présentant un cortisol de 8 heures post opératoire (mesuré entre J2 et J15) indétectable (< 1 µg/dl), seul 1 a récidivé (5%). Le taux de récurrence était de 22,4 % (n=4/18) lorsque le cortisol était entre 1 et 3 µg/dl et de 54,5 % (n=6/11) pour un cortisol > 3 µg/dl (p=0,0076). La durée de l'inertie est également apparue comme facteur prédictif de rémission prolongée en analyse univariée : 24,2 +/- 34,6 mois dans le groupe récurrence versus 43,1 +/- 43,3 mois dans le groupe non récurrence (p=0,0194).

**Conclusions** : Nos résultats en terme d'efficacité de la chirurgie trans-sphénoïdale sont comparables aux données de la littérature. Par ailleurs, la probabilité de récurrence au long cours quand le cortisol de 8 heures post opératoire est indétectable n'est que de 5%. La durée de l'inertie corticotrope en post-opératoire est également un facteur prédictif de succès de la chirurgie dans la maladie de Cushing.

**Composition du Jury :**

**Président** : Monsieur le Professeur Jean-Louis WEMEAU

**Assesseurs** : Monsieur le Professeur Richard ASSAKER

Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHEM

Monsieur le Docteur Gustavo SOTO ARES

**Directeur de thèse** : Madame le Docteur Christine CORTET-RUDELLI

