



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Étude du lien entre cortisol et syndrome métabolique chez des patients obèses candidats à une chirurgie bariatrique.**

Présentée et soutenue publiquement le mardi 29 juin 2021 à 18h00  
au Pôle Formation  
par **Léa BOUTTEMENT**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur François PATTOU**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM**

**Madame le Docteur Hélène VERKINDT**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Stéphanie ESPIARD**

---

## **AVERTISSEMENT**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



# TABLE DES MATIERES

INDEX DES ABREVIATIONS .....	1
INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX.....	3
FIGURES .....	3
TABLEAUX .....	3
I. INTRODUCTION .....	5
A. GENERALITES SUR L'OBESITE .....	5
1. <i>Définition</i> .....	5
2. <i>Prévalence</i> .....	5
3. <i>Complications</i> .....	7
4. <i>Étiologies</i> .....	11
a) <i>Obésité essentielle</i> .....	11
b) <i>Obésité secondaire</i> .....	13
5. <i>Prise en charge médicale de l'obésité</i> .....	14
B. CHIRURGIE BARIATRIQUE .....	16
1. <i>Indications et contre-indications</i> .....	16
2. <i>Bilan pré-opératoire de la chirurgie bariatrique</i> .....	17
3. <i>Techniques chirurgicales</i> .....	19
a) <i>L'anneau de gastroplastie ajustable</i> .....	19
b) <i>La sleeve gastrectomy</i> .....	20
c) <i>Le gastric by pass</i> .....	21
d) <i>Autres techniques</i> .....	22
4. <i>Complications de la chirurgie bariatrique</i> .....	23
a) <i>Complications mécaniques et post-chirurgicales</i> .....	23
b) <i>Complications métaboliques</i> .....	24
C. HYPERCORTISOLISME.....	24
1. <i>Généralités sur le cortisol</i> .....	24
2. <i>Définition</i> .....	27
3. <i>Étiologies</i> .....	27
4. <i>Caractéristiques cliniques</i> .....	28
5. <i>Démarche diagnostique</i> .....	30
D. CORTISOL, OBESITE ET SYNDROME METABOLIQUE .....	31
1. <i>Prévalence du syndrome de Cushing chez le patient atteint d'obésité</i> .....	31
2. <i>Définition du syndrome métabolique</i> .....	32
3. <i>Anomalies du métabolisme du cortisol chez les patients obèses</i> .....	33
4. <i>Cortisol et syndrome métabolique chez le patient obèse</i> .....	34
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	35
III. MATERIELS ET METHODES .....	36
A. SELECTION DES PATIENTS ET DONNEES DU CORTISOL LIBRE URINAIRE .....	36
B. DONNEES DU CORTISOL LIBRE URINAIRE .....	37
C. DONNEES CLINIQUES .....	37
D. ANALYSE STATISTIQUE.....	40
IV. RESULTATS.....	41
A. PREVALENCE DU SYNDROME DE CUSHING CHEZ LES PATIENTS CANDIDATS A UNE CHIRURGIE BARIATRIQUE AU CHU DE LILLE .....	41
1. <i>Résultats</i> .....	41
2. <i>Discussion</i> .....	48
B. LIEN ENTRE CLU ET SYNDROME METABOLIQUE AVANT ET APRES CHIRURGIE BARIATRIQUE .....	54
<i>Introduction</i> .....	55
<i>Materials and methods</i> .....	58



	<i>Results</i> .....	60
	<i>Discussion</i> .....	62
V.	CONCLUSION.....	68
VI.	ANNEXES .....	69
VII.	BIBLIOGRAPHIE.....	78

## **Index des abréviations**

11 $\beta$ HSD1 : 11 bêta- hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1

11 $\beta$ HSD2 : 11 bêta- hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2

ABOS : Atlas Biologique de l'Obésité

ACTH : *Adreno CorticoTropic Hormone*

BMI : *Body Mass Index*

CCAM : Codage des Actes Médicaux

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CLU : Cortisol Libre Urinaire

CRH : *Corticotropin Releasing Factor*

DIM : Département d'Information Médicale

DSM : *Diagnostic and Manuals of Statistical Mental Disorders*

EAL : Exploration des Anomalies Lipidiques

ETT : Échographie Trans-Thoracique

FID : Fédération Internationale du Diabète

GGT : Gamma Glutamyltransférase

GH : *Growth Hormone*

GLP1 : *Glucagon-Like Peptide-1*

HbA1c : Hémoglobine Glyquée

HDL : *High Density Lipoprotein*

HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale

HOMA : *Homeostasis Model Accessment of insuline resistance*

HTA : Hypertension Artérielle

IGF1 : *Insulin-like Growth Factor-1*

IMC : Indice de Masse Corporelle

LDL : *Low Density Lipoprotein*

MAPA : Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle

NAFLD : *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

NAS : *NAFLD Activity Score*

NASH : *Non Alcoholic Steato Hepatitis*

NCEP ATP : *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel*

NHANES : *National Health and Nutrition Examination Survey*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil

SFE : Société Française d'Endocrinologie

SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques

UFC : *Urinary Free Cortisol*

## **Index des figures et tableaux**

### **Figures**

Figure 1 : Prévalence de l'obésité en France dans différentes enquêtes nationales depuis 1980.

Figure 2 : Répartition de la prévalence de l'obésité par sexe et par tranche d'âge.

Figure 3 : Anneau de gastroplastie ajustable.

Figure 4 : Gastrectomie longitudinale ou *sleeve gastrectomy*.

Figure 5 : Bypass de Roux-en-Y ou *Gastric by pass*.

Figure 6 : *Sadi-sleeve*.

Figure 7 : Physiologie du cortisol.

Figure 8 : Illustration des signes cliniques du syndrome de Cushing.

Figure 9 : Flow chart représentant les patients recueillis grâce à la requête DIM.

### ***Article***

*Figure 1 : Association between UFC and metabolic syndrome, NASH and diabetes at baseline.*

*Figure 2 : Correlation between CRP and UFC before bariatric surgery.*

### **Tableaux**

Tableau 1 : Morbidité chez le patient obèse.

Tableau 2 : Complications de l'obésité et outils diagnostiques.

Tableau 3 : Complications des trois techniques chirurgicales validées actuellement en France.

Tableau 4 : Éléments du score NAS.

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques des patients ayant nécessité un bilan complémentaire pré opératoire.

Tableau 6 : Patients ayant une histoire endocrinienne avant chirurgie.

### **Article**

*Table 1 : Baseline characteristics of patients.*

*Table 2 : Correlation between weight, metabolic syndrome parameters and UFC before surgery.*

*Table 3 : Correlation between weight, metabolic syndrome parameters and UFC one year after surgery.*

## **I. Introduction**

### **A. Généralités sur l'obésité**

#### **1. Définition**

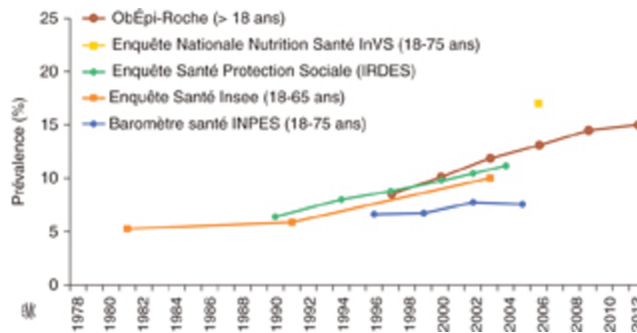
Le surpoids et l'obésité sont définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) par une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui représente un risque pour la santé.

L'indice de masse corporelle (IMC) est un moyen simple de définir si une personne est en situation de surpoids ou d'obésité en population générale. Il est défini par le rapport du poids (en kilogrammes) sur la taille (en mètres) au carré. Il existe un surpoids lorsque l'IMC est supérieur ou égal à 25 kg/m<sup>2</sup>. Au-delà de 30 kg/m<sup>2</sup>, on parlera d'obésité, divisée en trois grades :

- Grade I (modérée) : IMC entre 30 et 34,9 kg/m<sup>2</sup>,
- Grade II (sévère) : IMC entre 35 et 39,9 kg/m<sup>2</sup>,
- Grade III (morbide) : IMC supérieur ou égal à 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### **2. Prévalence**

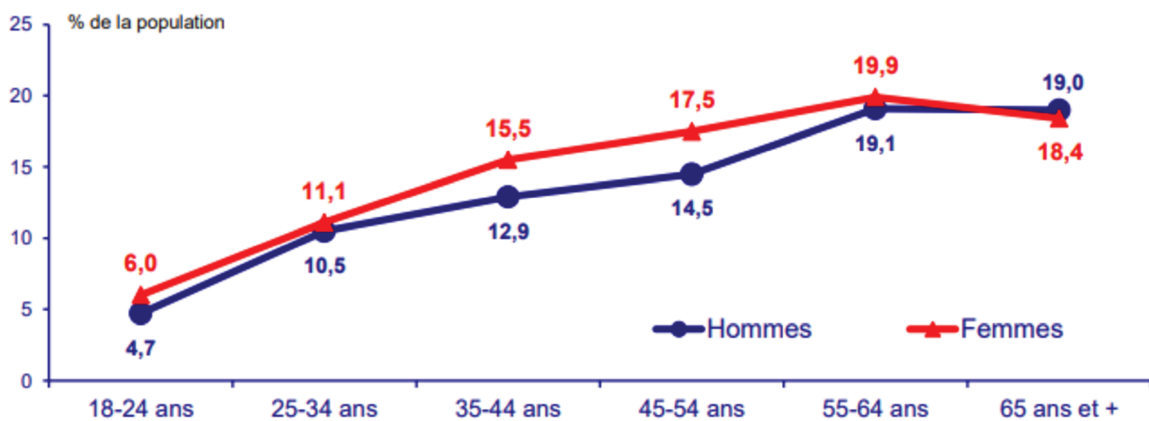
La prévalence de l'obésité en France et dans le monde ne fait que croître depuis les années 1980 (figure 1). En 2012, près de 15 % de la population française était obèse (1,2). Parmi les sujets atteints d'obésité, 10,7 % présentaient une obésité de grade I ; 3,2 % présentaient une obésité de grade II et 1,2 % une obésité de grade III.



**Figure 1 : Prévalence de l'obésité en France dans différentes enquêtes nationales depuis 1980. (3)**

Dans l'enquête ObEpi-Roche de 2012, la prévalence de l'obésité était significativement plus importante chez les femmes que chez les hommes (15,7 % vs 14,3 % ;  $p < 0,01$ ) avec une augmentation de l'obésité plus nette chez les femmes de 18 à 25 ans sur les 15 années écoulées.

Par ailleurs, la prévalence de l'obésité augmente avec l'âge (figure 2).



**Figure 2 : Répartition de la prévalence de l'obésité par sexe et par tranche d'âge. (ObEpi-Roche, 2012)**

Cette enquête de 2012 confirme également les disparités nationales avec un gradient Nord-Sud : 21,3 % dans le Nord-Pas-de-Calais et 11,6 % dans la région Midi-Pyrénées ; de même qu'un gradient Est-Ouest : 18,6 % en Alsace et 12,0 % en Bretagne.

La prévalence de l'obésité a particulièrement augmenté sur les quarante dernières années en France, comme dans les autres pays d'Europe, dans les classes socio-économiques plus défavorisées alors que la prévalence reste stable chez les femmes de niveau socio-économique élevé et chez les enfants (4).

### **3. Complications**

Outre les conséquences psycho-sociales, l'obésité est responsable d'une morbi-mortalité accrue (tableau 1). Ceci est d'autant plus vrai que l'obésité se répartit de manière centrale, c'est-à-dire abdominale (5,6). Les comorbidités associées à l'obésité sont nombreuses. Le risque de survenue de diabète de type 2 est deux fois plus important chez les patients obèses de grade I, cinq fois plus important pour les grades II et dix fois plus important chez les obèses de grade III en comparaison aux sujets avec un IMC normal. Le diabète est lié à une insulino-résistance périphérique et viscérale causée par l'excès de tissu adipeux. L'insulino-résistance engendre un hyperinsulinisme et une insulino-pénie relative contribuant à l'apparition d'un diabète, favorisé aussi par une prédisposition génétique. L'hypertension artérielle est également davantage présente chez le patient obèse avec une prévalence 2,9 fois plus importante (6). Une prise pondérale de 10 % entraîne la majoration de la pression artérielle systolique de 6 mmHg et de la diastolique de 4 mmHg (7). Plusieurs hypothèses ont été évoquées quant aux mécanismes d'augmentation de pression artérielle chez l'obèse. La diminution de la surface de filtration rénale pourrait entraîner



une rétention hydro-sodée plus importante. L'insuline provoque la réabsorption tubulaire rénale du sodium, ainsi l'hyperinsulinisme, observé chez les patients obèses, majore ce phénomène (6).

La NHANES II a défini, dans les années 1990, l'hypercholestérolémie avec un seuil de 6,47 mmol/l, seuil au-delà duquel le risque cardiovasculaire était majoré. À l'époque, le risque relatif d'atteindre un tel niveau de cholestérol était 1,5 fois supérieur chez le patient obèse (6). En effet, on observe, chez les patients souffrant d'obésité un profil lipidique dit athérogène avec une augmentation du LDL cholestérol et des triglycérides associée à une diminution du HDL cholestérol.

Sur le plan digestif, une étude de 1975, menée chez 73 532 femmes obèses, a rapporté un risque de lithiase vésiculaire 2,7 fois plus important. Ce risque est lié notamment à la dyslipidémie, induisant des lithiases de cholestérol. Ce risque lithiasique est deux fois plus important chez la femme que chez l'homme (8).

La NASH (stéato-hépatite non alcoolique) tend à devenir la maladie hépatique la plus fréquente et est associée à l'obésité dans plus de 80 % des cas. Vingt-cinq pourcents de la population adulte mondiale serait atteinte de NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*), premier stade d'évolution vers la NASH (9). Chez les patients obèses de grade III, une étude regroupant 100 patients avant *gastric by pass* a retrouvé que seuls 2 % des patients présentaient un foie sain, 56 % présentaient un foie stéatosique et 42 % présentaient un foie stéatosique associé à de la fibrose ou à une cirrhose (10). Les mécanismes des lésions initiales de stéatose ne sont pas bien définis. L'insulinorésistance joue un rôle central dans la survenue des maladies stéatosiques du foie dans le cadre d'un contexte génétique également favorable. Sur

le plan histologique, la surcharge hépatique en graisse supérieure ou égale à 5 % définit la NAFLD, si elle n'est pas associée à une inflammation ou à la dégradation des hépatocytes (ballonisation). Si c'est le cas, le diagnostic de NASH est posé avec des niveaux de gravité variables allant jusqu'à la cirrhose (9,11). Plus récemment, une méta-analyse, regroupant 24 publications et 35 599 patients, évaluait la prévalence de NAFLD à 59,7 % chez les patients diabétiques de type 2 (11,12).

**Tableau 1 : Comorbidités chez le patient obèse, d'après Jung, 1997**

<b>Cardiovasculaires</b>	HTA Maladie coronaire Maladie cérébrovasculaire Varices Thrombose veineuse profonde	<b>Neurologique</b>	Compression nerveuse
<b>Respiratoires</b>	Dyspnée SAOS Syndrome d'hypoventilation	<b>Rénale</b>	Protéinurie
<b>Gastro-intestinales</b>	Hernie hiatale Lithiase biliaire Stéatose et cirrhose Hémorroïdes Cancer colorectal	<b>Gynécologiques</b>	Cancer du sein Gynécomastie Cancer de l'endomètre Cancer du col utérin
<b>Métaboliques</b>	Dyslipidémie Insulinorésistance et diabète SOPK Hyperandrogénie	<b>Obstétricales</b>	Macrosomie Césarienne Spina bifida
<b>Endocriniennes</b>	Diminution GH et IGF 1 Diminution de la réponse prolactinique	<b>Urologiques</b>	Incontinence urinaire d'effort Cancer de la prostate
<b>Orthopédiques</b>	Arthrose Goutte	<b>Cutanées</b>	Lymphœdème Cellulite Candidose des plis

## **4. Étiologies**

### **a) Obésité essentielle**

L'obésité essentielle est la cause d'obésité la plus fréquente en France et dans le monde, résultant de la somme de facteurs environnementaux, psychologiques mais aussi génétiques (13). Il s'agit avant tout du résultat d'un déséquilibre de la balance énergétique avec des apports supérieurs aux dépenses. Ces apports énergétiques excessifs sont liés aux aliments riches en graisses, à haute densité calorique, aux aliments sucrés, notamment les boissons, aux trop grandes portions pour un individu donné, mais aussi à la consommation d'alcool. D'autre part, la sédentarité et l'arrêt, ou la réduction, de l'activité physique et sportive contribuent au déséquilibre de la balance énergétique au profit des apports.

Par ailleurs, l'arrêt du tabac peut induire un excès d'apport par compensation du manque si le sevrage n'est pas encadré par des professionnels compétents.

Sur le plan environnemental, les facteurs professionnels ainsi que le manque de sommeil, parfois dans le cadre du rythme de travail, peuvent induire une prise de poids.

Sur le plan psychologique, le syndrome anxio-dépressif est pourvoyeur de prise de poids mais surtout de troubles du comportement alimentaire. Ces derniers sont définis dans le DSM V par l'existence de perturbations significatives et durables de la prise alimentaire. Les troubles du comportement alimentaire sont représentés par l'anorexie mentale, la boulimie et l'hyperphagie boulimique (Binge Eating Disorder). Il s'agit de cette dernière entité qui concerne très souvent les patients obèses.

Le Binge Eating Disorder est défini dans le DSM V comme étant la survenue récurrente d'épisodes d'hyperphagie incontrôlée, c'est-à-dire la prise d'une quantité d'aliments

supérieure à la moyenne, en moins de 2 heures, associée à une sensation de perte de contrôle sur les quantités ingérées ou l'impossibilité de s'arrêter. Ces épisodes sont associés à au moins trois des éléments suivants :

- Prise alimentaire beaucoup plus rapide que la normale (tachyphagie),
- Prise alimentaire jusqu'à l'apparition d'une sensation de trop-plein abdominal désagréable,
- Absorption de grandes quantités d'aliments sans sensation de faim,
- Prises alimentaires solitaires du fait de la gêne occasionnée par les quantités ingérées,
- Sensation de dégoût de soi, de culpabilité, de dépression après avoir mangé.

Il existe un sentiment de détresse après cette prise alimentaire qui a lieu au moins une fois par semaine, pendant au moins trois mois consécutifs.

Contrairement à la boulimie, ce trouble n'est pas associé à l'utilisation de comportements compensatoires inappropriés suite à cette prise alimentaire.

Sur le plan génétique et familial, un antécédent d'obésité dans la famille, de diabète gestationnel chez la mère ou d'obésité dans l'enfance augmente le risque de devenir obèse à l'âge adulte (14).

Malgré la fréquence de l'obésité essentielle, il convient d'évoquer une obésité secondaire ou une autre cause secondaire surajoutée contribuant à l'obésité essentielle.

## **b) Obésité secondaire**

### (1) Obésité liée aux endocrinopathies

Le cortisol est une hormone orexigène mais elle favorise également l'adipogenèse et la différenciation adipocytaire. Ainsi, sa sécrétion en excès peut induire une obésité.

D'autres endocrinopathies peuvent entraîner une prise de poids, sans induire pour autant une obésité comme l'hypothyroïdie. Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle dans le métabolisme de base en régulant les dépenses énergétiques, l'appétit et la prise alimentaire. L'hypothyroïdie franche peut être à l'origine d'une prise pondérale modérée (2 à 3 kg). Cette prise de poids est le résultat de deux facteurs :

- L'augmentation de la masse grasse en lien avec la diminution du métabolisme de base,
- La rétention d'eau liée à la diminution de la clairance de l'eau libre et au myxœdème (15).

Les obésités d'origine hypothalamique sont causées par la destruction des régions cérébrales contrôlant la prise alimentaire et la dépense d'énergie. Elles peuvent être secondaires à des pathologies tumorales (craniopharyngiome, germinome, métastases), infiltratives (histiocytose, sarcoïdose) ou iatrogènes (chirurgie, radiothérapie) et demeurent exceptionnelles.

### (2) Obésité génétique

Les obésités génétiques restent, elles aussi très rares, regroupant à la fois les obésités monogéniques et syndromiques (comme le syndrome de Prader-Willi) et sont évoquées, la plupart du temps, dès le plus jeune âge chez les enfants présentant une obésité précoce avec hypotonie, retard statural, dysmorphie faciale, hypogonadisme

ou encore troubles du développement (troubles du comportement, trouble des acquisitions). L'hyperphagie est souvent observée dans ces obésités (16,17).

### (3) Obésité iatrogène

La prise de traitements, tels que les neuroleptiques, antiépileptiques, corticoïdes, insuline ou encore sulfamides hypoglycémiantes, peuvent entraîner une prise de poids pouvant aller jusqu'à l'obésité par différents mécanismes (effet orexigène du traitement, hypoglycémies induites...).

## **5. *Prise en charge médicale de l'obésité***

Le bilan initial chez un patient obèse comporte plusieurs étapes. L'interrogatoire permettra de retracer l'historique du poids, les facteurs favorisant cette prise de poids mais aussi les habitudes et troubles du comportement alimentaire ayant précipité l'excès d'apport. L'évaluation de la sédentarité et du niveau d'activité physique fera également partie de l'interrogatoire.

Enfin, le stade de motivation du patient est primordial à évaluer afin de savoir où se placer dans la prise en charge.

Ainsi, le médecin traitant peut faire appel d'emblée ou dans un deuxième temps à une équipe pluridisciplinaire regroupant diététiciens, psychologues, éducateurs médico-sportifs et nutritionnistes afin d'évaluer et accompagner le patient.

L'évaluation comprend habituellement un bilan exhaustif des complications de cette obésité (tableau 2).

**Tableau 2 : Complications de l'obésité et outils diagnostiques**

<b>Pathologie</b>	<b>Clinique</b>	<b>Biologie</b>	<b>Radiologie/ Autre</b>
<b>Intolérance aux hydrates de carbone / diabète</b>	Acanthosis nigricans Molluscum pendulum	Glycémie à jeun HGPO HbA1c	/
<b>Hypertension artérielle</b>	Céphalées Palpitations	/	MAPA ETT
<b>Syndrome d'apnée obstructive du sommeil</b>	Ronchopathie Somnolence diurne Pollakiurie nocturne Céphalées matinales	/	Polygraphie ventilatoire voire polysomnographie
<b>Dyslipidémie</b>	Xanthélasma	EAL	/
<b>Stéatose hépatique / NASH</b>	Hépatomégalie	Transaminases GGT	Échographie hépatique Fibroscan

Il est acté que chez le patient obèse, l'objectif de perte pondérale, par une prise en charge optimale, est de 5 à 15 %, ce qui semble raisonnable (18), le but étant de perdre ce poids mais surtout de stabiliser la perte pondérale dans le temps.

En cas d'échec de prise en charge médicale ou dans le cadre d'obésité sévère associée à des comorbidités, la chirurgie bariatrique peut être proposée. Elle consiste en une modification de l'anatomie du tractus digestif dans le but de perdre du poids.



## **B. Chirurgie bariatrique**

### **1. *Indications et contre-indications***

La chirurgie bariatrique n'est pas accessible à tout patient obèse. Les indications formelles sont de présenter un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ou un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> avec au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée par la chirurgie dont l'HTA, le diabète, le SAOS, la maladie ostéo-articulaire invalidante, la NASH. Elle peut être proposée en deuxième intention, après échec d'un traitement médical bien mené et à l'issue d'une préparation pluridisciplinaire d'une durée de 6 à 12 mois minimum. Le patient doit être bien informé des risques et des enjeux de la chirurgie mais aussi de la nécessité d'un suivi à vie en post-opératoire. Enfin, la réalisation d'une chirurgie bariatrique doit être associée à un risque opératoire acceptable pour le patient.

Les contre-indications à la chirurgie bariatrique sont les troubles mentaux ou cognitifs sévères, les troubles du comportement alimentaire non stabilisés, une dépendance à l'alcool ou à toute autre substance psychoactive licite ou illicite, une maladie mettant en jeu le pronostic vital à court ou moyen terme, une absence de préparation en amont, des doutes sur la capacité à assumer le suivi post-opératoire, et enfin un risque anesthésique trop important. Certaines de ces contre-indications peuvent être temporaires et nécessitent une réévaluation régulière par les professionnels de santé.

## **2. Bilan pré-opératoire de la chirurgie bariatrique**

En complément du bilan réalisé chez tout patient obèse, il existe des examens à réaliser avant chirurgie notamment une fibroscopie oeso-gastro-duodénale à la recherche de signes d'œsophagite voire d'un véritable endobrachyoesophage mais également de la présence d'*Helicobacter pylori* pouvant retarder voire contre-indiquer l'intervention (19). Si le bilan pré-opératoire ne retrouve pas de contre-indication à la chirurgie et après 6 à 12 mois de préparation adaptée, la chirurgie peut être programmée.

Les bénéfices attendus de la chirurgie bariatrique sont non seulement d'ordre pondéral mais aussi d'ordre métabolique. Deux études prospectives publiées en 2017 ont montré avec 5 ans (20) et 12 ans (21) de suivi que la chirurgie entraînait une perte de poids durable et, par rapport à un traitement médical, une meilleure prévention de la survenue d'un diabète de type 2, d'une hypertension ou d'une dyslipidémie mais aussi une amélioration de la qualité de vie. Plus récemment, une méta-analyse publiée en 2021 a montré que le bénéfice de la chirurgie bariatrique était associé, en comparaison à la prise en charge médicale de l'obésité, à une augmentation de l'espérance de vie et une diminution de la mortalité toute cause (22,23).

Une autre étude prospective randomisée de 2017 a suivi 150 patients. Trente-huit bénéficiaient d'une prise en charge médicale intensive et multidisciplinaire de leur obésité et quatre-vingt-seize bénéficiaient d'une chirurgie bariatrique (49 *gastric bypass* et 47 *sleeve gastrectomy*) en plus d'une prise en charge médicale et multidisciplinaire. Cette étude a démontré que la chirurgie bariatrique était significativement supérieure à la prise en charge médicale en matière de contrôle glycémique, de perte de poids, de diminution du nombre de traitements antidiabétiques

mais aussi d'amélioration du bilan lipidique et de la qualité de vie (20).

L'amélioration, voire la rémission du diabète de type 2, grâce à la chirurgie bariatrique, et notamment le *gastric by pass*, s'explique, en partie, par la restriction calorique et la perte de poids induites par la chirurgie en améliorant la sensibilité hépatique à l'insuline par réduction de la stéatose hépatique (24). D'autres mécanismes restent à préciser mais plusieurs hypothèses ont été évoquées comme l'inhibition du signal digestif « anti-incréline » lié au fait que les aliments ne passent pas dans le duodénum et le jéjunum proximal. Ils arrivent ainsi rapidement dans l'iléon distal et le colon proximal, pouvant expliquer un deuxième mécanisme qui est la stimulation d'hormones telles que le GLP1, favorisant l'insulinosécrétion et la diminution du glucagon entraînant ainsi une meilleure réponse à l'hyperglycémie post-prandiale et favorisant l'insulinosensibilité. Enfin, les acides biliaires joueraient probablement un rôle en stimulant la sécrétion de GLP1 par les cellules L intestinales, menant aux mêmes effets que ceux cités ci-dessus.

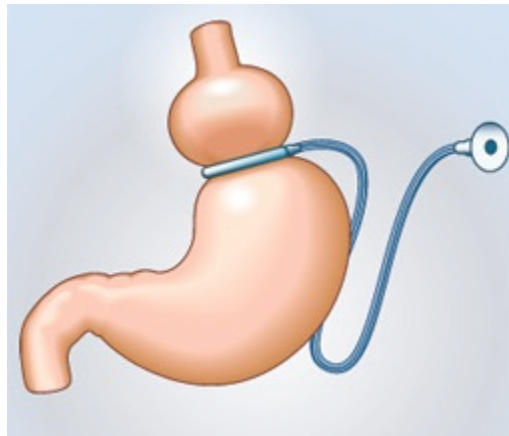
La chirurgie bariatrique nécessite un suivi rapproché et régulier. En post-opératoire, les patients sont revus à 1 mois, 3 mois, 6 mois, parfois 9 mois et à un an de la chirurgie. Une réévaluation pluridisciplinaire annuelle est ensuite exigée à vie.

### **3. Techniques chirurgicales**

A ce jour, trois méthodes sont validées et pratiquées en France.

#### **a) L'anneau de gastroplastie ajustable**

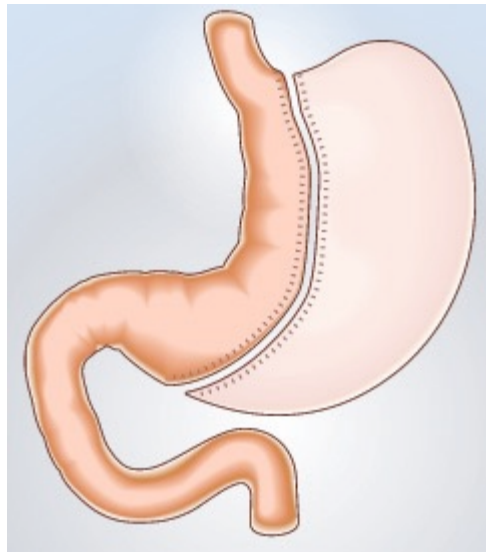
Il s'agit d'une méthode restrictive visant à poser un anneau en silicone sur la partie supérieure de l'estomac afin de diminuer le volume gastrique (figure 3). Cet anneau est relié à un boîtier sous-cutané permettant de gonfler ou dégonfler l'anneau. La restriction est induite par un « effet sablier » des aliments arrivant dans l'estomac.



**Figure 3 : Anneau de gastroplastie ajustable (25)**

**b) La sleeve gastrectomy**

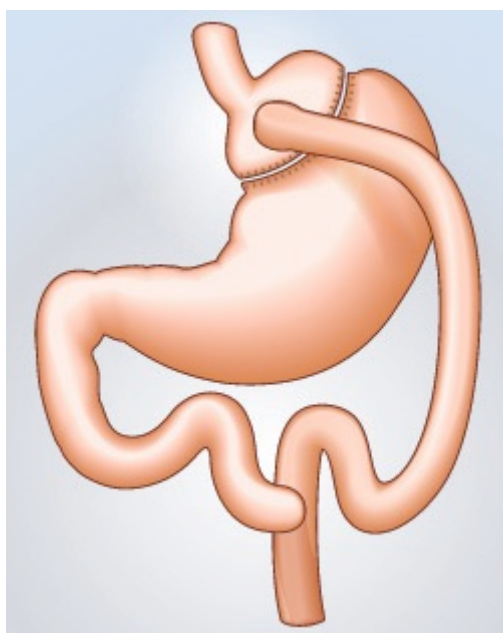
La *sleeve gastrectomy* est une méthode restrictive qui vise à réaliser une gastrectomie longitudinale des deux tiers de l'estomac permettant une tubulisation de l'estomac avec un volume restant d'environ 150 ml (figure 4). Il s'agit de la technique la plus pratiquée actuellement.



**Figure 4 : Gastrectomie longitudinale ou sleeve gastrectomy (25)**

### **c) Le gastric by pass**

Le *gastric by pass* est une méthode restrictive et malabsorptive visant à confectionner une poche gastrique de faible volume reliée directement au jéjunum. Il s'agit donc d'un court-circuit entre estomac et jéjunum. Le duodénum, faisant partie de l'anse biliaire, est anastomosé avec l'anse alimentaire en aval (figure 5). Il s'agit de la méthode préférentielle dans le cadre d'obésité compliquée sur le plan métabolique.



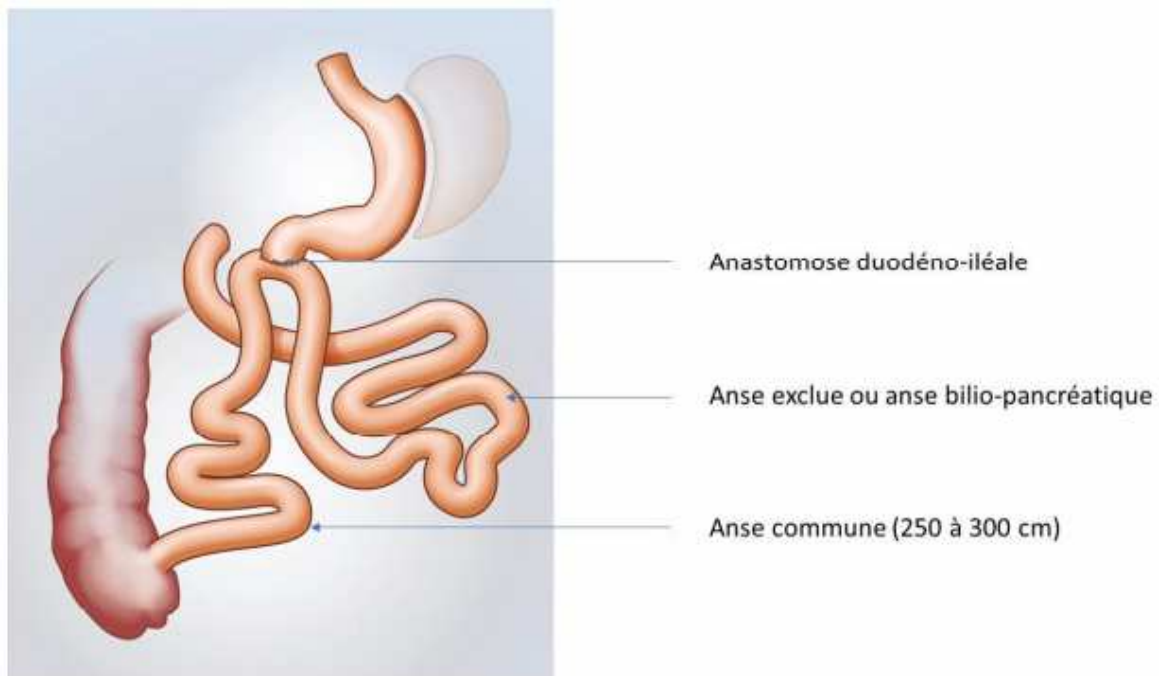
**Figure 5 : Bypass de Roux-en-Y ou Gastric by pass (25)**

#### d) **Autres techniques**

D'autres techniques sont actuellement réalisées à titre expérimental comme le Bariclip ou le *Sadi sleeve*.

Le Bariclip est une nouvelle procédure consistant à mettre en place un clip de gastroplastie vertical non ajustable mimant le principe d'une *sleeve gastrectomy* mais ayant l'avantage d'être réversible (26).

Le *Sadi sleeve* est une intervention restrictive et malabsorptive consistant en la réalisation d'une *sleeve gastrectomy* associée à une dérivation intestinale en conservant le pylore et permettant ainsi la réalisation d'une seule anastomose au lieu de deux dans le *gastric by pass* (figure 6). La préservation du pylore permettrait ainsi d'éviter le reflux biliaire mais également de diminuer la fréquence d'hypoglycémies post-prandiales et de dumping syndrome.



**Figure 6 : Sadi-sleeve (27)**

#### **4. Complications de la chirurgie bariatrique**

Chaque technique chirurgicale présente des complications liées d'une part à l'acte chirurgical en lui-même, d'autre part à la technique utilisée (tableau 3).

**Tableau 3 : Complications des trois techniques chirurgicales validées  
actuellement en France**

<b>Anneau gastrique</b>	<b>Sleeve gastrectomy</b>	<b>Gastric by pass</b>
Glissement de l'anneau	Ulcération, sténose, fistule	Ulcération, sténose, fistule
Dilatation de la poche en amont de l'anneau voire de l'œsophage	Reflux gastroœsophagien	Dumping syndrome
Vomissements	Carence en vitamine B12	Carence en fer, vitamines, micronutriments...
Carence en vitamine B1	Carence en fer	

##### **a) Complications mécaniques et post-chirurgicales**

Le glissement de l'anneau gastrique est rare mais peut être grave. En effet, la bascule de l'anneau peut entraîner une ischémie gastrique constituant ainsi une véritable urgence chirurgicale. La dilatation de la poche en amont de l'anneau peut se voir chez des patients à l'anneau gonflé ou non, favorisée par la tachyphagie et l'hyperphagie. Les vomissements peuvent s'expliquer par les mêmes mécanismes et entraîner des carences en vitamine B1 s'ils s'avèrent incoercibles.



La *sleeve gastrectomy* et le *gastric by pass* partagent des complications en commun liées à la technique chirurgicale avec tissu cicatriciel (ulcération, sténose, fistule).

### **b) Complications métaboliques**

La carence en vitamine B12, dans la *sleeve gastrectomy*, est liée au fait que le fundus, lieu de sécrétion du facteur intrinsèque, indispensable à l'absorption de la vitamine B12 dans le caecum, soit réséqué.

La carence en fer peut s'expliquer par deux mécanismes. D'une part, des micro-saignements occasionnés par la fragilisation du tissu cicatriciel, d'autre part par anomalie de la transformation du fer ferrique en fer ferreux (permise grâce à l'acidité gastrique).

Enfin, le dumping syndrome est la conséquence du passage rapide d'aliments à haut pouvoir osmotique dans l'intestin grêle (28). Il en résulte une symptomatologie associant sensation de malaise, sudation, bouffées de chaleur et tachycardie précocement après le repas.

## **C. Hypercortisolisme**

### **1. Généralités sur le cortisol**

Le cortisol est une hormone vitale, dérivée du cholestérol, sécrétée principalement par la zone fasciculée de la corticosurrénale. Sa sécrétion varie dans le nyctémère atteignant son maximum environ deux heures avant le lever, diminuant au cours de la journée et étant au plus bas à minuit.

Il stimule le tonus vasculaire et permet ainsi à notre organisme de répondre à un stress, quelle qu'en soit l'origine. Il stimule également la néoglucogenèse et, à ce

titre, est hyperglycémiant. Le cortisol accélère également le catabolisme protidique, la lipogenèse (viscérale et facio-tronculaire) et l'activité du système nerveux central. Il inhibe la sécrétion d'hormone antidiurétique et est également utilisé à doses supra physiologiques en thérapeutique pour ses effets anti-inflammatoires et antipyrétiques. A forte dose, le cortisol présente des effets « *minéralocorticoïde-like* », c'est-à-dire ceux de l'aldostérone qui maintien l'homéostasie hydro-sodée (augmentation de la pression artérielle, rétention hydro-sodée et kaliurèse).

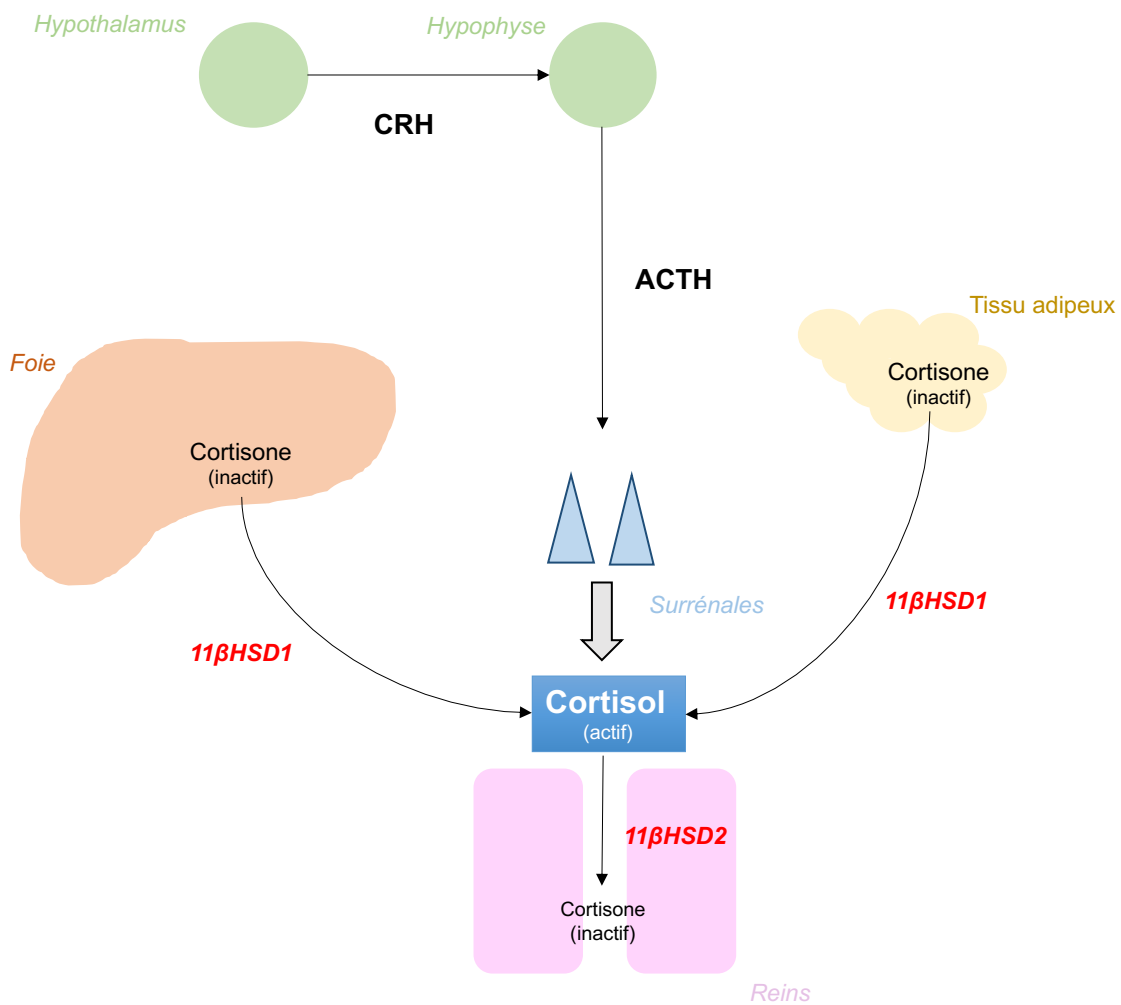
Une exposition chronique à un excès de glucocorticoïdes entraîne une redistribution graisseuse au profit d'une répartition abdominale. L'obésité viscérale induit une altération de la sécrétion d'adipokines menant à l'insulinorésistance, l'inflammation et l'accumulation des graisses (29).

La synthèse de cortisol est sous la dépendance de la sécrétion pulsatile d'une hormone d'origine antéhypophysaire : l'ACTH (*Adreno CorticoTropic Hormone*). Il s'agit d'une hormone polypeptidique issue d'un propeptide, la pro-opiomélanocortine, commune à plusieurs hormones dont la mélanocortine. L'ACTH est elle-même sous la dépendance d'une hormone hypothalamique : la CRH (*Corticotropin Releasing Factor*). Le cortisol est responsable d'un rétrocontrôle négatif à l'étage hypothalamique et hypophysaire (figure 7).

Il exerce des effets sur de nombreux organes cibles en se fixant dans la cellule à son récepteur : le récepteur aux glucocorticoïdes. Le récepteur aux glucocorticoïdes est un récepteur nucléaire. Après fixation du cortisol, il migre au noyau où il exerce ses effets sur ses gènes cibles.

Le cortisol est inactivé dans le rein en cortisone par le biais de la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11 $\beta$ HSD2) pour protéger le récepteur minéralocorticoïde des effets du cortisol présent à des concentrations bien plus

élevées que l'aldostérone. Dans le foie et le tissu adipeux, la cortisone est réactivée en cortisol par le biais de la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 $\beta$ HSD1) (figure 7). La dégradation du cortisol est essentiellement hépatique par des réactions de réductions, oxydations et conjugaisons conduisant ainsi à son élimination par voie urinaire.



**Figure 7 : Physiologie du cortisol**

## **2. Définition**

Le syndrome de Cushing est l'ensemble des anomalies cliniques et biologiques secondaires à une production excessive et chronique de cortisol endogène. Le même tableau clinique résulte de l'administration de corticoïdes exogènes (traitement par corticothérapie). Le syndrome de Cushing d'origine endogène est une maladie rare touchant 0,2 à 5 personnes par million d'habitants par an. Sa prévalence est de 39 à 79 personnes par million d'habitants. L'âge au diagnostic dépend de l'étiologie. L'âge moyen est cependant estimé à 41 ans avec un sex-ratio de 3 femmes pour 1 homme.

(30)

## **3. Étiologies**

Sur le plan étiologique, on distingue deux types de syndrome de Cushing :

- Le syndrome de Cushing ACTH-dépendant représente 80 % des cas. Il est lié à une sécrétion inappropriée d'ACTH, dans la majorité des cas en lien avec un adénome hypophysaire corticotrope (maladie de Cushing). Plus rarement, il s'agit d'une sécrétion ectopique d'ACTH responsable d'un syndrome de Cushing paranéoplasique en lien avec une tumeur neuroendocrine extra hypophysaire.
- Le syndrome de Cushing ACTH-indépendant, représente 20 % des cas. La sécrétion de cortisol s'autonomise au niveau de la surrénale et diminue voire supprime la sécrétion physiologique d'ACTH hypophysaire. Elle est liée le plus souvent à une lésion surrénalienne bénigne (adénome cortisolique). Très rarement, la lésion est maligne (carcinome corticosurrénalien). Plus rarement, le syndrome de Cushing ACTH-indépendant est liée à une hyperplasie macronodulaire des surrénales ou à une dysplasie micronodulaire pigmentée

des surrénales. Dans ces cas, qui rentrent souvent dans le cadre d'une prédisposition génétique, les deux surrénales sécrètent en excès du cortisol.

#### **4. Caractéristiques cliniques**

Le syndrome de Cushing présente des signes cliniques spécifiques en lien avec l'hypercatabolisme induit par l'hypercortisolisme. Ces signes sont représentés sur le plan cutané et musculaire par une faiblesse musculaire avec amyotrophie des membres. L'atrophie cutanée et sous-cutanée est responsable d'un retard de cicatrisation. La peau est amincie avec survenue fréquente d'ecchymoses réactionnelles au moindre choc. Le visage est érythrosique avec parfois des télangiectasies. On note classiquement des vergetures larges, pourpres et verticales au niveau de l'abdomen.

Sur le plan métabolique, la modification du métabolisme lipidique est responsable de l'augmentation des triglycérides et de la diminution du HDL cholestérol. La répartition des graisses est à prédominance facio-tronculaire en lien avec l'activation de la lipoprotéine lipase qui permet le stockage adipocytaire, mais aussi l'inhibition de l'activité lipolytique de l'insuline (31,32).

La modification du métabolisme glucidique induit une intolérance au glucose voire un véritable diabète par l'activation de la néoglucogénèse mais aussi par la diminution de la sensibilité périphérique au glucose.

La survenue d'une ostéoporose, parfois fracturaire, d'un retard de croissance chez l'enfant, mais aussi de lithiases rénales est secondaire aux troubles du métabolisme phosphocalcique induits par l'hypercortisolisme. Ils sont liés à une inhibition de l'action des ostéoblastes osseux, à une diminution de l'absorption intestinale du calcium ainsi qu'à une augmentation de l'excrétion urinaire de ce dernier.

De manière moins spécifique, l'hypertension artérielle, l'hypokaliémie et la survenue d'œdèmes des membres inférieurs sont secondaires aux troubles de la régulation de l'eau et du sodium. Les troubles de la coagulation sont favorisés par l'augmentation de la synthèse de plusieurs facteurs de coagulation et la diminution d'efficacité de la fibrinolyse entraînant des thromboses.

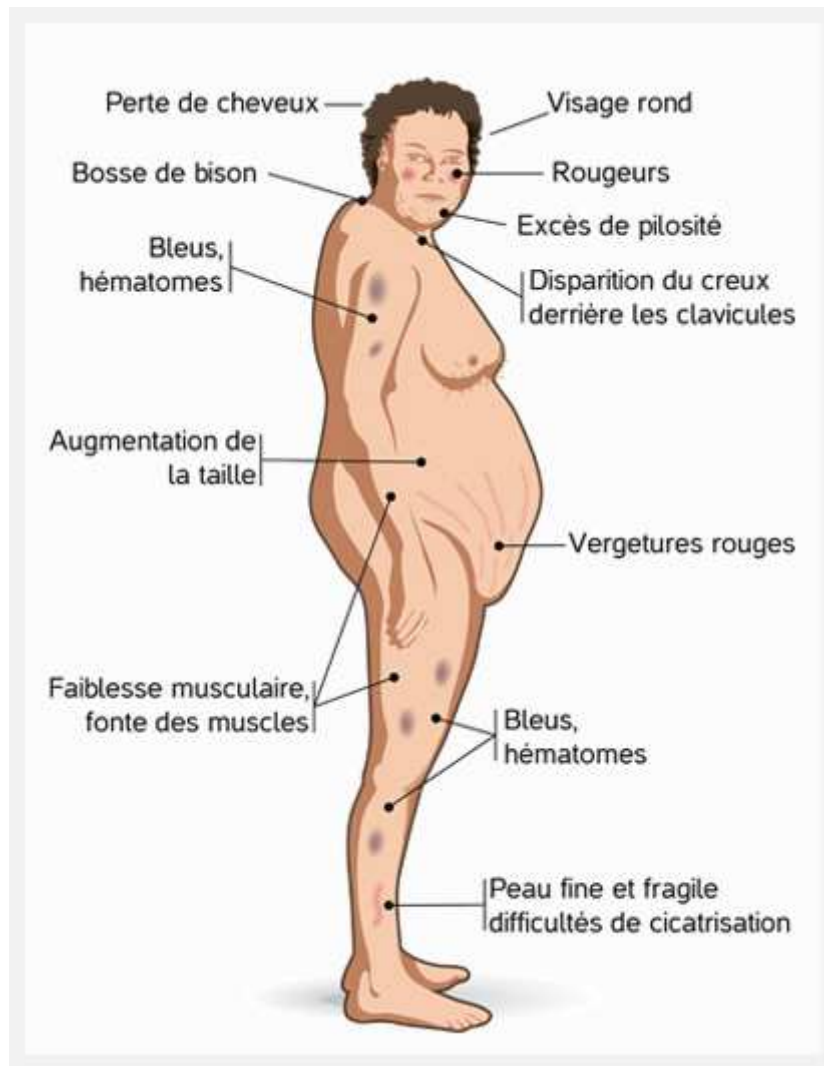
L'atteinte du système nerveux central, et notamment hippocampique, induit des symptômes type dépression, troubles de la concentration, asthénie, irritabilité.

On peut observer également une hypothyroïdie, des troubles du cycle menstruel voire une aménorrhée et une perte de libido par atteinte des axes thyroïdiens et gonadotropes.

Des symptômes d'hyperandrogénie peuvent s'ajouter à ce tableau avec hirsutisme, séborrhée et acné.

Enfin les patients atteints d'un syndrome de Cushing présentent une sensibilité accrue aux infections en raison des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices décuplées du cortisol.

L'ensemble des signes cliniques représentant le syndrome de Cushing est illustré dans la figure 8.



**Figure 8 : Illustration des signes cliniques du syndrome de Cushing,**

### **5. Démarche diagnostique**

Devant une suspicion clinique de syndrome de Cushing, et après avoir exclu la prise de corticoïdes exogènes, il est recommandé de réaliser l'un des trois dosages parmi le cortisol libre urinaire des 24 heures (CLU), le cortisol salivaire à minuit ou le test de freinage minute (dosage du cortisol de 8 heures, après administration de 1 mg de DEXAMETHASONE la veille à minuit). Un test anormal doit être confirmé par un autre test (33).

Le cortisol salivaire à minuit étant peu disponible et non remboursé par la sécurité sociale en France, on réalise davantage le cortisol libre urinaire des 24 heures et le test de freinage minute.

Il a été démontré que le cortisol libre urinaire est un marqueur se modifiant tardivement dans le syndrome de Cushing alors que le test de freinage minute serait plus précoce, mais également plus sensible et ce, même chez le sujet obèse (34,35).

#### **D. Cortisol, obésité et syndrome métabolique**

##### **1. *Prévalence du syndrome de Cushing chez le patient atteint d'obésité***

Une méta-analyse récente a étudié la prévalence de l'hypercortisolisme chez les patients atteints d'obésité. Cette méta-analyse regroupait 22 études, 5 819 patients avec un IMC allant de 29,8 à 51,5 kg/m<sup>2</sup>. Onze études avaient inclus des patients présentant un diabète de type 2 concomitant. Une étude avait des patients avec HTA résistante, deux études incluaient au moins deux autres signes d'hypercortisolisme et deux ne rapportaient pas de critères d'exclusion. Chaque étude dépistait l'hypercortisolisme à l'aide d'au moins deux tests biologiques. La prévalence moyenne de l'obésité retrouvée était de 0,9 % (36,37).

Deux autres études publiées ensuite ont retrouvé une faible prévalence de l'hypercortisolisme chez les patients atteints d'obésité. Ces études utilisaient un test de freinage minute du cortisol en dépistage. Une première étude incluant 1 037 patients présentant une obésité de grade III et candidats à une chirurgie bariatrique n'a diagnostiqué que 8 cas soit une prévalence à 0,7 % (38). Une autre, publiée en



2020, incluant 387 patients présentant une obésité morbide, n'a pas mis en évidence de patients atteints d'hypercortisolisme. (39).

Les études incluses dans la méta-analyse ainsi que les deux plus récentes sont résumées dans l'annexe 1.

## **2. Définition du syndrome métabolique**

Bien que débattu (40), le syndrome métabolique est défini d'après la Fédération Internationale du Diabète (FID) par la présence d'une obésité abdominale (un tour de taille  $\geq 94$  cm chez les hommes d'origine caucasienne et  $\geq 80$  cm chez les femmes d'origine caucasienne) et au moins deux des facteurs suivants :

- Taux élevé de triglycérides ( $\geq 1,7$  mmol/L, l'équivalent de 150 mg/dL),
- Faible taux de HDL cholestérol ( $< 1,03$  mmol/L ou 40 mg/dL chez un homme et  $< 1,29$  mmol/L ou 50 mg/dL chez une femme),
- Pression artérielle systolique  $\geq 130$  mmHg et pression artérielle diastolique  $\geq 85$  mmHg,
- Taux élevé de glycémie veineuse (glycémie veineuse à jeun  $\geq 5,6$  mmol/L, équivalent de 100 mg/L).

La définition du NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) publiée antérieurement à celle de la FID, en 2001, est aussi souvent utilisée. Le syndrome métabolique est défini par la présence simultanée de 3 critères sur 5 avec les mêmes seuils pour les triglycérides, le HDL cholestérol, la pression artérielle et la glycémie à jeun mais une obésité abdominale définie par un périmètre abdominal  $\geq 102$  cm chez l'homme et  $\geq 88$  cm chez la femme (41).

Finalement, l'OMS ne tranche pas concernant le seuil de périmètre abdominal,

ne prenant en compte que le IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> ou un rapport taille/hanches > 0,9 chez l'homme et > 0,85 chez la femme.

### **3. Anomalies du métabolisme du cortisol chez les patients obèses**

Plusieurs études ont suggéré des anomalies du taux de cortisol chez les sujets obèses, certaines étudiant le cortisol salivaire, plasmatique, urinaire (42) ou même capillaire (43), menant à des résultats discordants. Certaines études retrouvaient un cortisol normal ou élevé (42), parfois même diminué (44).

En revanche, l'altération du métabolisme du cortisol chez le sujet obèse a été retrouvée de manière plus constante, notamment une anomalie d'activité et d'expression de la 11 $\beta$ HSD1 (45). Chez le patient obèse, il a bien été montré une augmentation de l'activité et de l'expression de la 11 $\beta$ HSD1 du tissu adipeux sous-cutané et viscéral entraînant une augmentation locale de la régénération de cortisone en cortisol et menant certains auteurs à parler de « Cushing du tissu adipeux » ou encore « Cushing de l'omentum » (44,46,47). Au contraire, l'expression et l'activité de la 11 $\beta$ HSD1 au niveau hépatique est similaire voire diminuée par rapport aux sujets non obèses (44,48–50).

Dans le cadre d'une prise en charge médicale de l'obésité, aucune modification de l'activité de la 11 $\beta$ HSD1 au niveau du tissu adipeux n'a été mise en évidence après perte de poids (51,52). Cependant, dans le cadre d'une chirurgie bariatrique, il a été constaté une diminution de l'expression de cette enzyme au niveau du tissu adipeux mais également une diminution significative du taux de cortisol circulant (53).

#### **4. Cortisol et syndrome métabolique chez le patient obèse**

L'altération de l'activité et de l'expression de la 11 $\beta$ HSD1 participe au développement des complications métaboliques de l'obésité, comme l'ont montré plusieurs études *in vitro*, chez la souris ou chez l'Homme (45). Chez l'Homme, il a été montré que l'expression de la 11 $\beta$ HSD1 était plus importante dans le tissu adipeux sous-cutané chez les patients obèses avec syndrome métabolique en comparaison à ceux n'ayant pas de syndrome métabolique (54,55). De plus, il existerait une corrélation entre l'expression de la 11 $\beta$ HSD1 du tissu adipeux et l'IMC (49) mais aussi, et surtout, le tour de taille, composante indispensable du syndrome métabolique (51).

De manière intéressante, l'étude de Constantinopoulos et al a montré dans une cohorte de 37 patients obèses avec un IMC  $\geq 40\text{kg/m}^2$  (19 avec syndrome métabolique et 18 sans syndrome métabolique associé) que le CLU était aussi plus élevé chez les patients présentant un syndrome métabolique par rapport à ceux qui n'en présentaient pas (MetS+  $116,8 \pm 106,6 \mu\text{g}/24\text{h}$  vs MetS-  $71,3 \pm 62,7 \mu\text{g}/24\text{h}$ ,  $p < 0,05$ ).

## **II. Objectifs de l'étude**

Jusqu'à présent, un dépistage du syndrome de Cushing par la mesure du CLU était réalisé systématiquement chez les patients avant chirurgie bariatrique dans l'unité d'Obésité Médico-Chirurgicale du CHU de Lille.

La Société Française d'Endocrinologie a établi, en 2020, des recommandations pour le diagnostic du syndrome de Cushing. Notamment, au vu des données de la littérature présentées ci-dessus, il est recommandé de ne plus dépister de manière systématique le syndrome de Cushing chez les patients atteints d'obésité ou de diabète de type 2. A noter qu'en 2008, la Société Américaine d'Endocrinologie s'était déjà positionnée contre un dépistage systématique du syndrome de Cushing chez ces patients (56).

Outre le dépistage du syndrome de Cushing, au regard de l'association décrite entre l'altération du métabolisme du cortisol et les complications métaboliques, le dosage du CLU chez le patient obèse pourrait être un marqueur d'altération métabolique voire de prédire l'évolution métabolique des patients.

Le premier objectif de ce travail était ainsi de faire l'état des lieux de la prévalence de syndrome de Cushing chez les patients candidats à une chirurgie bariatrique au CHU de Lille.

Le deuxième objectif était de rechercher si le CLU était associé, dans notre cohorte, à la présence d'un syndrome métabolique comme précédemment décrit ou à d'autres complications métaboliques de l'obésité ainsi qu'à l'évolution métabolique à un an de la chirurgie bariatrique.

### **III. Matériels et méthodes**

#### **A. Sélection des patients et données du cortisol libre urinaire**

Du 1er octobre 2009 au 31 octobre 2020, 3 710 patients ont bénéficié d'un bilan pré-opératoire pour une chirurgie bariatrique au sein du service d'Obésité Médico-Chirurgicale du CHU de Lille.

Les résultats du cortisol libre urinaire réalisés dans un laboratoire de ville par les patients ont été systématiquement intégrés au dossier patient informatisé SILLAGE® à partir de 2017. Compte tenu d'un archivage en dehors du CHU des dossiers plus anciens et des contraintes techniques de faire désarchiver les dossiers, nous avons décidé de n'inclure que les patients du 31 mai 2017 au 29 mars 2021 pour étudier l'association entre CLU et syndrome métabolique.

Afin d'étudier la prévalence du syndrome de Cushing, nous avons effectué une requête auprès du Département d'Information Médicale (DIM) en réalisant un croisement des données des patients ayant un diagnostic « d'obésité » (code CIM-10 E66) dans les unités fonctionnelles rattachées à l'unité d'Obésité Médico-Chirurgicale, et les patients ayant un diagnostic « Cushing » (codes CIM-10 E24 et E270) dans les unités rattachées au service d'Endocrinologie-Diabétologie-Métabolisme et/ou d'Obésité Médico-Chirurgicale du CHU de Lille sur la période du 1er octobre 2009 au 31 octobre 2020.

## **B. Données du cortisol libre urinaire**

Les résultats du CLU ont donc été recueillis à partir du dossier médical informatisé. Les données du CLU sur 24 heures, parfois manquantes, ont pu être récupérées en contactant les laboratoires concernés, ou complétées grâce à une méthode de calcul utilisant la diurèse et la valeur du CLU sur échantillon.

La technique de dosage et la trousse utilisée étaient différentes en fonction des laboratoires. Par soucis de reproductibilité et de robustesse dans nos résultats, seuls les CLU dosés après extraction avec la trousse Beckman Coulter®, une méthode radio-immunologique, ont été inclus pour l'analyse. En effet, les contrôles de qualité du Centre de Biologie et Pathologie de Lille montrent que cette trousse de dosage permet d'obtenir des résultats proches de ceux observés en spectrométrie de masse, la méthode de référence. Les résultats de l'autre trousse souvent utilisée (Beckman Coulter®, technique de chimiluminescence, réalisée sans extraction) sont beaucoup moins bons. D'ailleurs, avec la trousse Beckman Coulter®, en méthode radio-immunologique et après extraction, les normes établies par le laboratoire étaient de 10 à 73 µg/24h alors qu'elles étaient établies de 4 à 403 µg/24h pour l'autre trousse.

## **C. Données cliniques**

Concernant les patients obtenus grâce à la requête DIM, les données cliniques étaient recueillies dans le dossier médical informatisé de chaque patient et notamment les courriers d'hospitalisation de jour pré-opératoire en unité d'Obésité Médico-Chirurgicale et/ou les courriers d'hospitalisation en Endocrinologie.

Concernant les patients pour lesquels les données du CLU étaient disponibles, nous avons récupéré les caractéristiques cliniques à partir de la base de données ABOS (Atlas Biologique de l'Obésité). ABOS est une étude longitudinale

(ClinicalTrials.gov : NCT01129297) mise en place initialement en 2006 à l'initiative du Professeur PATTOU pour étudier l'influence des caractéristiques phénotypiques sur l'expression génique des tissus impliqués dans le métabolisme glucidique et/ou lipidique avec la constitution d'une collection d'échantillons biologiques destinée à la recherche sur l'obésité et le diabète. Ce protocole a reçu un avis favorable par le Comité de Protection des Personnes et a été déclaré auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés en décembre 2006 (Déclaration numéro 1209556).

Les éléments suivants ont été extraits de la base de données :

- Paramètres anthropométriques : poids, taille, IMC, tours de taille et de hanche, grip test,
- Statuts « diabète », « hypercholestérolémie » et « hypertension »,
- Paramètres biologiques : glycémie à jeun, hémoglobine glyquée, hyperglycémie provoquée par voie orale avec glycémie, peptide C et insulïnémie à T0, T+30 min et T+120 min, bilan lipidique (cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol, triglycérides et apolipoprotéine A1), bilan hépatique (bilirubine totale, transaminases, phosphatases alcalines et GGT), ferritine et alpha2 macroglobuline,
- Résultats de la ponction biopsie hépatique réalisée pendant la chirurgie bariatrique : degré de stéatose, ballonisation et inflammation selon la classification de Kleiner et Brunt, score NAS (*NAFLD Activity Score*) allant de 0 à 8 (57).

Nous avons défini le syndrome métabolique selon les mêmes critères que ceux de la FID, utilisés également dans le texte de Constantinopoulos, à savoir la présence

d'une obésité abdominale (un tour de taille  $\geq 94$  cm chez les hommes d'origine caucasienne et  $\geq 80$  cm chez les femmes d'origine caucasienne), et au moins deux des facteurs suivants :

- Taux élevé de triglycérides ( $\geq 1,7$  mmol/L, l'équivalent de 150 mg/dL),
- Faible taux de HDL cholestérol ( $< 1,03$  mmol/L ou 40 mg/dL chez un homme et  $< 1,29$  mmol/L ou 50 mg/dL chez une femme),
- Pression artérielle systolique  $\geq 130$  mmHg et pression artérielle diastolique  $\geq 85$  mmHg,
- Taux élevé de glycémie veineuse (glycémie veineuse à jeun  $\geq 5,6$  mmol/L, équivalent de 100 mg/L).

La NASH peut être définie sur le plan histologique par plusieurs scores dont le score NAS (tableau 4). Selon Kleiner, un score NAS  $< 3$  élimine la NASH et  $\geq 5$  l'affirme. Un score de 3 ou 4 est considéré comme « borderline » (57). Ce score prend en compte le degré de stéatose, la ballonisation et l'inflammation des hépatocytes à partir de la biopsie hépatique.

**Tableau 4 : Éléments du score NAS, d'après Kleiner et al. (2005)**

<b>Paramètres histologiques</b>	<b>Description</b>	<b>Score</b>
Stéatose	$< 5$ %	0
	5-33 %	1
	34-66 %	2
	$> 66$ %	3
Inflammation	Absence	0
	$< 2$ foyers	1
	2-4 foyers	2
	$> 4$ foyers	3
Ballonisation	Absence	0
	Rare	1
	Fréquent	2
Score NAS : 0-8		



Dans notre étude, nous avons considéré qu'un patient présentait une NASH si était observé à la biopsie hépatique les trois critères conjoints suivants :

- Une stéatose de sévérité  $> 1$ ,
- Un score d'inflammation  $\geq 1$ ,
- La présence de ballonisation hépatocytaire.

#### **D. Analyse statistique**

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les données paramétriques ou non-paramétriques étaient comparées entre deux groupes de patients à l'aide d'un t-test et d'un test Mann-Whitney respectivement. Les données non-paramétriques étaient comparées pour les facteurs à plus de deux groupes à l'aide d'un test de Krukai-Wallis.

La relation entre le cortisol libre urinaire et les variables quantitatives a été évaluée par un coefficient de corrélation de Spearman.

Le niveau de significativité a été fixé à 5 %. Les analyses statistiques et les graphiques ont été générés avec R (R software, version 4.0.2) en utilisant les packages ggplot2 et ggpubr en utilisant la fonction graphique.

## **IV. Résultats**

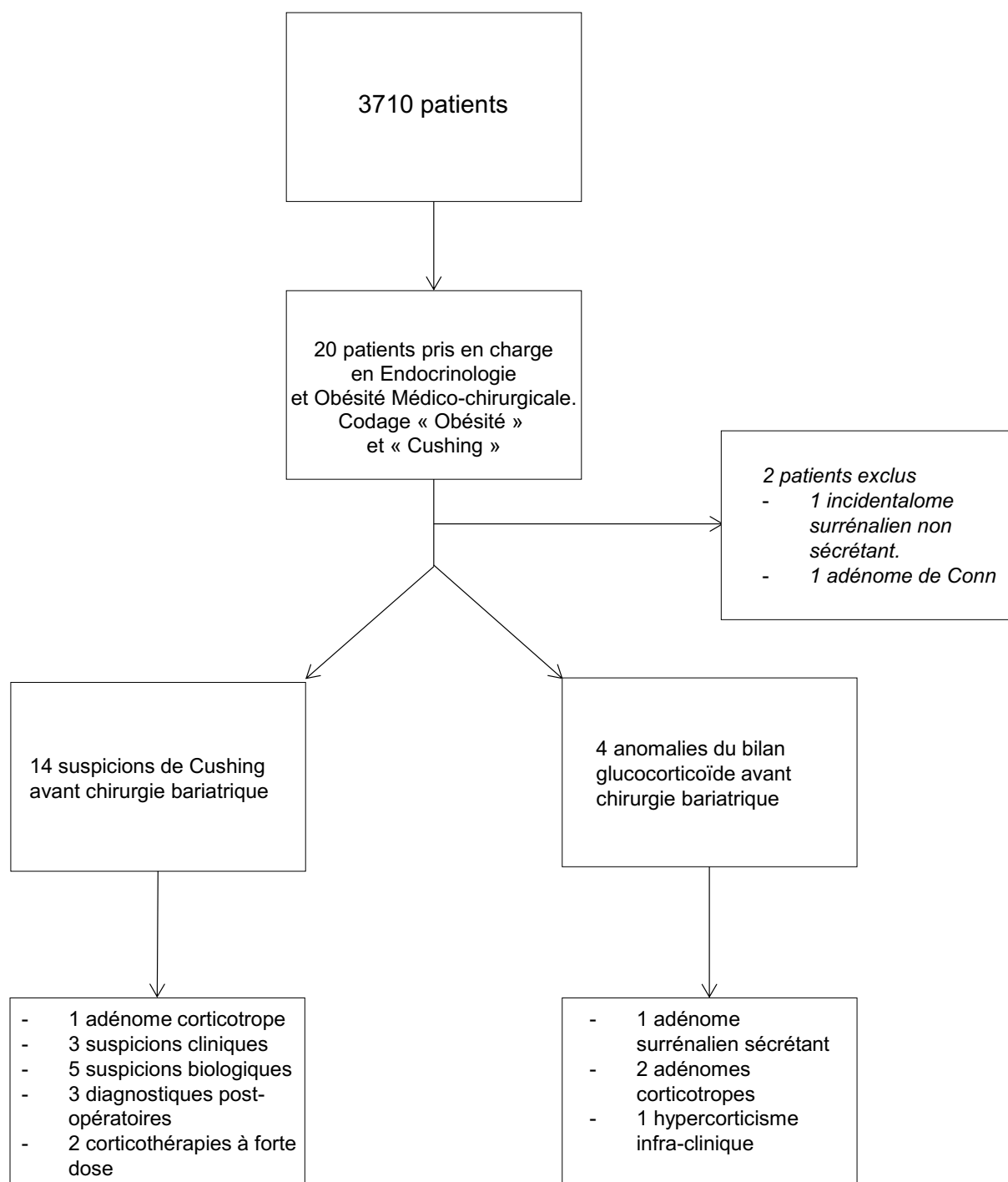
### **A. Prévalence du syndrome de Cushing chez les patients candidats à une chirurgie bariatrique au CHU de Lille**

#### **1. Résultats**

Sur 3 710 patients pris en charge entre le 1er octobre 2009 et le 30 octobre 2020, 20 patients ont été identifiés par le DIM (14 femmes et 6 hommes). Parmi ces 20 patients, deux ont été exclus. L'un d'entre eux avait été pris en charge en Endocrinologie pour un adénome de Conn (hyperaldostéronisme primaire) et c'est au cours de son suivi que le bilan glucocorticoïde s'est perturbé transitoirement. Le deuxième patient avait bénéficié d'un bilan d'incidentalome surrénalien plusieurs années avant chirurgie bariatrique, qui s'était avéré non sécrétant. Aucun des deux patients n'avait de signe clinique évocateur d'hypercortisolisme.

Ainsi, 18 patients ont été inclus dans notre analyse (figure 9).

Les caractéristiques cliniques de ces patients sont résumées dans le tableau 5.



**Figure 9 : Flow chart représentant les patients recueillis grâce à la requête DIM**

Parmi ces 18 patients, 1 femme a présenté une anomalie du bilan cortisolique avant l'intervention chirurgicale (patiente n°1). Elle a bénéficié de la réalisation d'un CLU en 2015 dans le cadre de sa préparation à la chirurgie bariatrique au sein du service d'Obésité Médico-Chirurgicale du CHRU de Lille. Ce dernier étant augmenté, le bilan glucocorticoïde a été réalisé dans le service d'Endocrinologie confirmant la maladie de Cushing traitée par exérèse de l'adénome corticotrope. La patiente n'a pas été opérée de son obésité à l'IMC initial de 55 kg/m<sup>2</sup> mais a perdu 20 kg (IMC à 49,9 kg/m<sup>2</sup>) suite à l'exérèse de l'adénome corticotrope.

Pour 13 autres patients, un diagnostic de syndrome de Cushing avait été évoqué dans le courrier. Plusieurs situations pouvaient être distinguées :

- Trois patients présentaient une suspicion de syndrome de Cushing clinique avant la chirurgie (patients n°2, 3 et 4) avec un CLU normal. Le bilan réalisé en Endocrinologie pour les patients n° 2 et 3 ou en externe pour le patient n°4 a infirmé cette suspicion avec un nouveau CLU normal et/ou un test de freinage minute < 1,8 µg/dl.
- Cinq patients avaient un CLU pré-opératoire augmenté (patients n°5, 6, 7, 8 et 9). Ces patients étaient alors orientés dans le service d'Endocrinologie afin de réaliser un bilan clinico-biologique complet. Le CLU de contrôle ainsi que le test de freinage minute étaient normaux, infirmant l'hypothèse d'un hypercortisolisme.
- Deux patientes avaient un CLU normal en pré-opératoire mais ce n'est que quelques années après qu'une anomalie cortisolique a été découverte (patientes n°10 et 11). La patiente n°10, opérée en 2006, s'est vu découvrir un syndrome de Cushing ACTH-dépendant en 2008 suite à une embolie pulmonaire. Alors hospitalisée dans le service d'HTA du CHU de Lille, un

dosage du CLU a été réalisé devant des signes cliniques évocateurs. Ce dernier était augmenté à 123  $\mu\text{g}/24\text{h}$  (N : 20-110), le test de freinage minute l'a confirmé avec un cortisol de 8 heures à 36,9  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Nous n'avons pu retrouver dans les courriers de préparation à la chirurgie si les signes cliniques étaient déjà présents à l'époque, ni la valeur du CLU. Cependant, l'IMC avant chirurgie bariatrique était de 37,2  $\text{kg}/\text{m}^2$  et de 44  $\text{kg}/\text{m}^2$  lors de la découverte du Cushing.

La patiente n°11 s'est vu découvrir, en 2010, fortuitement un adénome surrénalien initialement non sécrétant, peu de temps après sa chirurgie, sur un scanner abdominal pour bilan de douleurs. Un suivi annuel a été mis en place dans le service d'Endocrinologie et c'est en 2012 que le bilan glucocorticoïde s'est modifié avec un CLU normal à 34  $\mu\text{g}/24\text{h}$  (N : 20-110) mais un test de freinage imparfait (cortisol de 8 heures à 2,6  $\mu\text{g}/\text{dl}$  confirmé six mois plus tard à 6  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ). Les explorations complémentaires ont permis de poser le diagnostic d'adénome corticotrope. La patiente présentait peu de signes cliniques évocateurs, seulement une fragilité cutanée modérée et quelques télangiectasies. L'IMC était de 41  $\text{kg}/\text{m}^2$  en 2012.

La patiente n°12 présente une histoire un peu similaire mais s'est faite opérée d'un *gastric by pass* en externe en 2005. Nous n'avons pas pu savoir si un CLU avait été dosé en pré-opératoire ni les caractéristiques cliniques de l'époque. C'est en 2015, suite à une dissection aortique de type B, que la patiente s'est vu découvrir un adénome cortisolique surrénalien gauche traité par surrénalectomie. L'état clinique était peu évocateur mais le dosage du CLU était anormal à 117  $\mu\text{g}/24\text{h}$  (N : 20-110).

- Enfin, deux patients (patients n°13 et 14) présentaient des signes cliniques d'hypercortisolisme en raison d'une prise prolongée de corticoïdes à forte dose

responsable d'un pseudo-Cushing. La patiente n°13 était sous corticothérapie au long cours en raison d'une arthrose déformante. La patiente n°14, sous corticothérapie pour une hépatite auto-immune, avait eu notamment un CLU augmenté en raison d'un traitement interférent par PREDNISOLONE. Le test de freinage à la DEXAMETHASONE était parfaitement freiné.

**Tableau 5 : Caractéristiques cliniques des patients ayant nécessité un bilan complémentaire pré-opératoire**

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b>Diagnostic Cushing</b>	<b>Avant chirurgie</b>	<b>Suspicion clinique</b>			<b>Suspicion biologique</b>					<b>Après chirurgie</b>			<b>Prise de corticoïdes</b>	
<b>Sexe</b>	F	M	F	M	M	M	F	M	F	F	F	F	F	F
<b>Age</b>	39	51	36	36	49	56	26	53	60	47	52	35	63	31
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	55	41	58,8	45,4	48	47,8	43	44,8	36	37,2	57,4	47	52,7	44
<b>Répartition facio-tronculaire des graisses</b>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	ND	+	+
<b>Comblement des creux sus-claviculaires</b>	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	ND	+	+
<b>Érythrose faciale</b>	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	-	ND	+	+
<b>Buffalo-neck</b>	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	ND	+	+
<b>Faiblesse musculaire</b>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	ND	-	-
<b>Amyotrophie</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND	-	-
<b>Fragilité cutanée</b>	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	ND	+	+
<b>Hirsutisme</b>	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	ND	-	-
<b>Vergetures pourpres</b>	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	ND	-	+
<b>Évènements thrombotiques</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	ND	-	-
<b>Nombre total de signes cliniques en faveur du diagnostic</b>	6	2	4	3	0	0	1	+	0	8	1	ND	5	6
<b>CLU pré-opératoire (µg/24h)</b>	224 (10 ; 50)	N	NO	N	N	ND	ND	N	N	ND	ND	ND	ND	260 (20 ; 110)

*F : Féminin ; M : Masculin ; N : Normal ; ND : Non Disponible ; NO : Non Opéré  
Age et IMC pré-opératoires.*

Pour finir, les quatre derniers patients avaient été reçus dans le service d'Endocrinologie avant d'entrer dans un processus de chirurgie bariatrique, pour anomalies du bilan glucocorticoïde (tableau 6).

La patiente n°15, à l'antécédent de surrenalectomie pour adénome cortisolique sécrétant en 2012, avait un projet de chirurgie bariatrique en 2013 qui n'a pas abouti en raison d'une rétraction de sa part. La prise en charge de son obésité a donc été médicale.

Enfin, les derniers patients avaient un antécédent de syndrome de Cushing traité puis ont bénéficié par la suite d'une chirurgie bariatrique.

Les patientes n°16 et 17 ont toutes les deux pour antécédent un adénome corticotrope traité à deux reprises. Le désir de chirurgie bariatrique s'est déclaré quelques années après ces prises en charge et les patientes ayant un bilan cortisolique normal ont pu accéder à la chirurgie bariatrique. La patiente n°16 a bénéficié de la pose d'un anneau de gastroplastie huit ans après la prise en charge chirurgicale de son adénome corticotrope. La patiente n°17 a bénéficié d'une *sleeve gastrectomy* trois ans après exérèse chirurgicale de son adénome corticotrope. La patiente n°18 avait été opérée d'une surrenalectomie gauche deux ans avant la chirurgie bariatrique en raison d'un hypercorticisme infra-clinique. Le bilan préopératoire du *gastric by pass* était sans particularité. Elle a été opérée deux ans après surrenalectomie.



**Tableau 6 : Patients ayant une histoire endocrinienne avant chirurgie**

	15	16	17	18
<b>Pathologie</b>	Adénome cortisolique sécrétant	Adénome corticotrope		Hypercorticisme infra-clinique
<b>Sexe</b>	F	F	F	F
<b>Age</b>	52	43	45	59
<b>IMC avant traitement Cushing (kg/m<sup>2</sup>)</b>	43	36	44	32
<b>IMC pré-opératoire (kg/m<sup>2</sup>)</b>	45	38,3	54	36

Age et IMC pré-opératoire : avant chirurgie bariatrique

## **2. Discussion**

Dans notre cohorte, le dosage du CLU n'a permis de mettre en évidence un syndrome de Cushing que chez 1 patiente sur 3 710 sur une période de onze ans soit une prévalence à 0,27 pour mille patients. En concordance avec les données de la littérature, la prévalence du syndrome de Cushing dans une cohorte de patients obèses est donc faible. Toutefois, si on la compare à la prévalence dans la population générale du syndrome de Cushing estimée de 40 à 80 par million (30), la prévalence dans les cohortes de patients obèses est tout de même dix fois supérieure.

Toutefois, un hypercortisolisme était diagnostiqué après la chirurgie chez 3 patientes soulignant le caractère peu spécifique du CLU pour les hypercortisolismes modérés. Dans une autre cohorte rétrospective menée dans 5 centres américains sur une période de six mois, 16 cas de patients ayant eu un diagnostic de syndrome de Cushing après la chirurgie avaient été identifiés. La suspicion de Cushing n'avait pas été évoquée avant chirurgie pour 12 de ces patients. Les 4 autres avaient été opérés pour un syndrome de Cushing bien avant la chirurgie bariatrique et étaient considérés

en rémission. On observait une reprise pondérale après la perte initiale survenue au cours de la période post-opératoire. 55 % des patients avaient une hypertension artérielle et 55 % un diabète avant chirurgie bariatrique. Seuls 17 % présentaient une rémission de ces comorbidités après chirurgie (58). Concernant nos trois patientes, la patiente n°10 présentait une HTA sous bithérapie, non améliorée après chirurgie, ainsi qu'un diabète qui avait pu être sevré d'insuline après chirurgie bariatrique. La patiente n°11 ne présentait pas de comorbidité associée à son obésité avant chirurgie bariatrique, ni lors du diagnostic de Cushing. A la découverte du syndrome de Cushing, la patiente n°12 présentait une HTA sous trithérapie ainsi qu'un diabète non insulino-requérant, sous bithérapie orale. Nous n'avons pu savoir quel était son statut pré-opératoire en raison de la prise en charge dans un centre extérieur.

Le CLU présente des avantages (affranchissement des fluctuations nycthémérales, reflet de la sécrétion sur 24 heures, non affecté par les situations qui modifient la *Cortisol Binding Globulin* (CBG) comme la contraception œstro-progestative), mais aussi des inconvénients (difficultés de recueil de la diurèse des 24 heures, paramètres modifiés par la fonction rénale, les traitements interférents et la méthode de dosage). L'évaluation des pratiques en Europe réalisée par l'analyse des données du registre européen du syndrome de Cushing (ERCUSYN) entre 2000 et 2016 a montré que le CLU était le test réalisé en première intention pour poser le diagnostic de syndrome de Cushing chez 78 % des patient (59). Des sensibilités (53 à 97 %) variables ont été rapportées avec des dosages par chromatographie (34,60,61). Le test de freinage minute présente une meilleure sensibilité de 99,2 % pour un seuil à 1,8 µg/dL et une spécificité à 86,2 % dans une méta-analyse récente (62). Il est important de souligner que le test de freinage minute avec 1 mg de

DEXAMETHASONE chez l'obèse, même sévère, resterait ainsi discriminant pour le dépistage et le diagnostic de cette maladie et que l'utilisation d'un test de freinage avec des doses supérieures ne semble pas nécessaire (35,63).

La prévalence plus faible du syndrome de Cushing dans notre cohorte par rapport aux prévalences décrites antérieurement est probablement expliquée par le dépistage réalisé à partir du CLU qui est donc moins sensible que le test de freinage minute. En effet, une étude reprise dans la méta-analyse de van Hulsteijn n'a utilisé que le CLU afin de diagnostiquer le syndrome de Cushing. La prévalence obtenue était de 9,3 % (37) alors que pour les autres études utilisant le test de freinage minute ou le cortisol salivaire, elle était majoritairement inférieure à 1 %. La prévalence plus faible pourrait être aussi expliquée par un manque de codage du diagnostic Cushing.

Il faut, par ailleurs, souligner que si la spécificité du CLU est décrite entre 86 à 91 % (34,60,61), cette spécificité peut être moins satisfaisante chez le patient obèse. En effet, dans la cohorte de patients pour lesquels nous avons récupéré les données exactes de leur dosage du CLU, 10 patients présentaient un CLU augmenté sur les 184 patients recueillis. Ces 10 patients ont bénéficié d'un test de freinage minute à la DEXAMETHASONE et tous les patients présentaient un bon freinage du cortisol < 1,8 µg/dl. Dans une cohorte de 60 femmes âgées de 18 à 45 ans, 18 étaient considérées comme étant en anorexie selon les critères du DSM IV avec un IMC moyen à 18,2 kg/m<sup>2</sup>, 21 avaient un IMC normal et 21 étaient en obésité. Il avait été montré que le CLU évoluait selon une courbe en U avec des valeurs plus élevées chez les patientes anorexiques, des valeurs plus basses chez les patientes en surpoids ou obésité de grade I et des valeurs de nouveau élevées pour les obésités plus sévères (64).

Si l'on peut considérer que compte tenu de sa faible prévalence, il ne faut plus rechercher de manière systématique un syndrome de Cushing chez les patients pris en charge dans un parcours de chirurgie bariatrique. Il ne faut néanmoins pas oublier d'évoquer le diagnostic en cas de signes cliniques évocateurs. La distinction de ces signes évocateurs n'est pas forcément aisée chez le patient obèse, surtout pour un médecin non spécialiste endocrinologue. Une équipe espagnole a proposé un score clinique prédictif du syndrome de Cushing. À cet effet, 353 patients pour lesquels un syndrome de Cushing pouvait être suspecté ont été inclus dans cette étude. Les patients présentaient aux moins deux caractéristiques évocatrices de syndrome de Cushing parmi les suivantes : HTA mal contrôlée, obésité, diabète déséquilibré, ostéoporose et hirsutisme avec troubles menstruels. Tous les patients avaient eu un cortisol salivaire à minuit et un test de freinage minute. Un syndrome de Cushing (cortisol salivaire élevé et freinage du cortisol  $> 1,8 \mu\text{g/dl}$ ) a été confirmé chez 26 patients soit 7,4 % de la cohorte. La présence d'un Buffalo-neck (OR = 3,32), d'ostéoporose (OR = 4,60) et d'atrophie musculaire (OR = 15,2) étaient associés au syndrome de Cushing. L'obésité était aussi significativement associée, mais de manière plus modeste (OR = 0,21). Les auteurs ont ainsi proposé un score clinique pouvant permettre de développer un score prédictif clinique de dépistage de cette pathologie dans une population à risque (65). Ce score prenait en compte les signes cliniques pondérés (2 pour l'ostéoporose et le Buffalo-neck, 3 pour l'atrophie musculaire) mais aussi le taux de cortisol salivaire (4 si moyen, 5 si élevé). Ainsi, un score  $\geq 4$  donnait une aire sous la courbe de 0,93 ( $p < 0,001$ ) avec une sensibilité à 96,2 % et une spécificité de 82,9 %.

La majorité de nos patients n'avait pas de Buffalo-neck et aucun ne présentait d'amyotrophie. Quatre patients avaient un Buffalo-neck : deux avaient un pseudo-

Cushing secondaire à la prise de corticoïdes, un présentait une suspicion clinique infirmée par le bilan biologique et la dernière patiente s'est vu diagnostiquer un syndrome de Cushing après chirurgie bariatrique. Le diagnostic d'ostéoporose ne se posant qu'à l'aide d'une ostéodensitométrie, cela soulève la question de l'utilité de réaliser systématiquement cet examen dans cette population, ce qui n'est pas le cas actuellement.

En revanche, la mesure de la force de préhension à l'aide du Grip-test est souvent effectuée chez les patients avant prise en charge chirurgicale. Cette donnée pourrait être utilisée pour aider à identifier les patients qui mériteraient de bénéficier d'une recherche de syndrome de Cushing.

Par ailleurs, notre étude montre que l'obésité essentielle peut être associée à l'hypercortisolisme, conduisant à une chirurgie bariatrique après prise en charge adaptée et stabilisation de la pathologie endocrinienne. Dans le syndrome de Cushing une prise de poids est observée chez 70 à 95 % des patients avec une prévalence de l'obésité estimée entre 32 à 41 % des cas (66). Après traitement du syndrome de Cushing, la perte de poids habituellement observée est de  $10 \pm 15$  kgs (67,68). Cela sous-entend que l'hypercortisolisme induit rarement une prise de poids de plus de 15 kgs et qu'en cas d'excès pondéral supérieur, il est probablement lié à une obésité essentielle.

La limite de notre étude est le caractère rétrospectif et notamment l'utilisation des données CCAM (Codage des Actes Médicaux) pour identifier les patients pour lesquels un hypercortisolisme a été identifié ne permettant pas de garantir

l'exhaustivité. En effet, un patient avait été codé « Cushing » alors que le test de freinage minute était satisfaisant et à l'inverse, 10 patients présentaient une élévation pathologique du CLU (parmi ceux chez qui nous avons pu récupérer les valeurs brutes du CLU) alors qu'ils n'avaient pas été codés « Cushing » au niveau du DIM. Par ailleurs, parmi les 18 patients étudiés dans notre travail, seuls 4 ont été codés « Cushing » par le DIM en unité d'Obésité Médico-Chirurgicale, les autres ont pu être identifiés en faisant un croisement entre les patients admis pour obésité en Chirurgie et pour syndrome de Cushing en Endocrinologie.

Pour conclure, la prévalence du syndrome de Cushing chez des patients obèses adressés en chirurgie bariatrique est faible. La recherche de signes cliniques évocateurs et notamment les signes d'hypercatabolisme est essentielle dans la démarche diagnostique. Si un patient présentait ces signes, un test de freinage minute serait plus adapté car plus sensible et plus spécifique que le CLU.

Il faut garder à l'esprit que toute résistance à la chirurgie bariatrique ou l'absence d'amélioration d'un diabète, d'une HTA, doit mener à réaliser à nouveau un bilan glucocorticoïde à la recherche d'un hypercortisolisme. Enfin, chez un patient présentant une obésité avec un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, il existe probablement au minimum un surpoids voire une obésité essentielle sous-jacente qui pourrait bénéficier secondairement, après traitement du syndrome de Cushing, d'une prise en charge spécifique.

**B. Lien entre CLU et syndrome métabolique avant et après chirurgie bariatrique**

Les résultats et la discussion de cette partie sont présentés sous forme d'article.

## Urinary free cortisol is not associated with metabolic syndrome in obese patients.

L. Bouttement<sup>\*a</sup> (Mme), J. Noulette<sup>b</sup> (M.), H. VERKINDT<sup>b</sup> (Dr), V. Raverdy<sup>b</sup> (Dr), B. Soudan<sup>c</sup> (Dr), M.C. Vantyghem<sup>a</sup> (Pr), F. Pattou<sup>b</sup> (Pr), S. Espiard<sup>a</sup> (Dr)

a : Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques, CHU Lille, France

b : Service de Chirurgie Générale et Endocrinienne, CHU Lille, France

c : Centre de Biologie et de Pathologie, CHU Lille, France

**Key words:** obesity, bariatric surgery, metabolic syndrome, urinary free cortisol (UFC), NASH, diabetes.

**Mots clefs:** obésité, chirurgie bariatrique, syndrome métabolique, cortisol libre urinaire (CLU), NASH, diabète.

**Number of words :** 2348

**Number of tables :** 3

**Number of figures :** 2

### Introduction

Obesity is a pandemic public health issue. In the past twenty years, its prevalence have tripled in developing countries (1). In France, 15 % of the population was obese in 2012 and 17 % in 2015 (2). Obesity is a major risk to develop metabolic syndrome since it affects almost all the features of this syndrome including abnormal triglycerides and lipids levels, hyperglycemia, and higher blood pressure level. In addition, obesity is often associated with increased inflammation due to release of cytokines by adipocytes tissue. Obesity is also a major risk factor to develop cardiovascular diseases, type 2 diabetes, and Non-Alcoholic Steato-Hepatitis (NASH) (3–5).

Cushing syndrome is the disease that shares the most similarities with obesity and metabolic syndrome. Indeed, Cushing syndrome is characterized by an abdominal



obesity, hypertension, high glucose level and dyslipidemia. However, it appears that the prevalence of Cushing syndrome is low in a cohort of obese patients (6). In addition, studies comparing plasma, urinary, or hair cortisol in obese patients compared to control either provided discordant results or did not show any significant differences (7–9).

Cortisol metabolism plays an essential role in regulating cortisol bioavailability. Cortisol is converted in cortisone in the kidney by the 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 $\beta$ HSD2) thereby protecting the mineralocorticoid receptor from the cortisol action. In the adipose tissue and the liver, cortisone is converted back in cortisol by the 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 $\beta$ HSD1). Cortisol regeneration from cortisone is increased in the adipose tissue from the splanchnic bed leading to a “Cushing’s disease of the omentum” (10–12). The elevated adipose 11 $\beta$ HSD1 activity and expression contribute to the development of metabolic complications in obese patients. In addition, inhibition of 11 $\beta$ HSD1 in mice models and *in vitro* study improves the metabolic phenotype (13).

The 11 $\beta$ HSD1 contributes to up to 30 % of the daily cortisol production (13). Urinary free cortisol (UFC) does not appear to be a marker of the 11 $\beta$ HSD1 activity but the ratio of cortisol metabolites to cortisone metabolites is. However, Constantinopoulos and al has shown in a cohort of 37 patients that patients with metabolic syndrome have higher UFC compared to patients who did not meet the criteria of metabolic syndrome (14). Since, obese patients do not have always a metabolic syndrome suggesting the existence of “healthy obese phenotype” (15), their results together with previous studies on 11 $\beta$ HSD1 are in favor with a role of cortisol on the development of metabolic complications.

The aim of this study was to confirm the association between urinary free cortisol (UFC) and metabolic syndrome in a larger cohort and to study the association with other complications of obesity such as NASH. Finally, the study aimed to study if UFC is associated with the evolution of metabolic complications one year after bariatric surgery.

## **Materials and methods**

### ***Patients***

Patients were recruited in the department of Endocrine and General Surgery of the Lille University Hospital between 31 May 2017 and the 29 March 2021. All participants were enrolled in the Biological Atlas of Severe Obesity (ABOS) cohort (clinicaltrials.gov NCT01129297). ABOS is a prospective cohort starting in 2006 and including obese patients having a bariatric surgery in the Lille University Hospital. Patients underwent a complete clinical and biological assessment before bariatric surgery and one year after surgery. They had hepatic biopsy during surgery too. In addition, measurement of the UFC was performed from a 24 hours urine collection before surgery. UFC were measured by two different methods : a radio-immunological assay after an extraction procedure (Beckmann Coulter©) or a chemiluminescence method without procedure of extraction (Beckmann Coulter©). Because the later method has been shown to provide less reliable results, we included in this study only patients for who the UFC has been measured by the radio-immunological assay.

Metabolic syndrome was defined in this study according to the definition of the International Diabetes Federation as waist circumference  $\geq 94$  cm for Caucasian men and  $\geq 80$  cm for Caucasian women and at least two of these following criteria : elevated triglycerides rate ( $\geq 1,7$  mmol/L or 150 mg/dL), low HDL cholesterol rate ( $< 1,03$  mmol/L or 40 mg/dL for men and  $< 1,29$  mmol/L or 50 mg/dL for women), systolic blood pressure  $\geq 130$  mmHg and diastolic blood pressure  $\geq 85$  mmHg, elevated veinous blood sugar (fasting bloog glucose  $\geq 5,6$  mmol/L, or 100 mg/L).

Patients have been considered with a NASH for a presence of ballonisation, a steatosis severity rate  $> 1$  and a lobular inflammation  $\geq 1$  on hepatic biopsy.

Diabetes was defined as blood glucose  $\geq 10$  mmol/l in HPO 2 hours before ingesting 75 g of glucose.

### ***Statistical analysis***

Quantitative variables were summarized using means and standard deviations [mean  $\pm$  SD] if parametrically distributed or medians and interquartile range [median (Q25-Q75)] if non-parametrically distributed. Parametric and non-parametric data was compared between controls and patients using a paired t-test and a Mann-Whitney test, respectively. Associations between variables were analyzed using Pearson correlation for parametric data and Spearman rank correlation for non-parametric data. The level for statistical significance was set at  $p < 0.05$ . Statistical analysis and plots were performed using R (version 3.4.2) software.

## Results

### *Description of the population*

One hundred twenty-six patients (median age 44 (33-54) years at the surgery) were enrolled including 91 women. Mean body mass index (BMI) was 42,5 (39,9-46,1) kg/m<sup>2</sup> for female and 44,3 (41,2-49,1) kg/m<sup>2</sup> for male. Sixty-three patients had Gastric By Pass, 39 had Sleeve Gastrectomy, 3 had Ajustable Gastric Band, 18 Bariclip and 3 Sadi Sleeve surgery. Baseline clinical and biological characteristics of patients are described in table 1. Patients were divided in different groups according to the presence of metabolic syndrome (MetS+ vs MetS-), diabetes (Diabetes + vs Diabetes -) or NASH (NASH+ vs NASH-).

### *Comparison of clinical and biological characteristics between patients' groups*

Patients with NASH or metabolic syndrome had higher glycated hemoglobin level than patients without these complications ( $p < 0,01$ ) (table 1). Patients with NASH and diabetes were significantly older than patients without these complications ( $p < 0,01$ ), while age was similar between MetS+ group and MetS-. BMI was similar between all groups.

About scores on hepatic biopsy used to define the NASH, non diabetics patients presented more often an inflammation  $\geq 1$  in comparison with diabetics patients (90,2 % vs 49,2 %,  $p < 0,01$ ). Steatosis grade was higher for patients with diabetes or metabolic syndrome than patients without. The presence of ballonisation was not significant for patients presenting diabetes and metabolic syndrome than those without.

We did not observe any difference in the UFC between patients with and without metabolic syndrome or NASH or diabetes (figure 1).

Since the UFC was significantly higher in male compared to female (33 (24-45)  $\mu\text{g}/24\text{h}$  for male and 22,5 (16-33)  $\mu\text{g}/24\text{h}$  for female,  $p < 0,01$ ), we performed subgroups analysis according to the sex. We did not observe in the group of male or female any differences in the UFC for the Met group (male :  $p = 0,31$ ; female :  $p = 0,27$ ).

#### *Correlation between UFC and metabolic parameters at baseline*

At baseline, only CRP level was significantly negatively associated with UFC (table 2, figure 2). Other parameters defining the metabolic syndrome (systolic and diastolic blood pressure, fasting blood glucose, HDL cholesterol and triglycerides) were not significantly associated with UFC as well as BMI and waist circumference.

In female group, UFC was significantly associated to BMI ( $p < 0,05$ ;  $r = -0,2$ ), alpha2 macroglobulin ( $p < 0,05$ ;  $r = -0,3$ ) and systolic blood pressure too ( $p < 0,05$ ;  $r = -0,2$ ), all with negative correlation. We did not observe any significant association for male (data no shown).

#### *Correlation between the UFC with metabolic syndrome parameters at one year after surgery.*

One year after surgery, BMI, waist circumference, CRP and parameters defining the metabolic syndrome were not associated significantly to UFC (table 3).

In female, UFC was significantly associated with alpha2 macroglobulin ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,3$ ) but a significant invert correlation was observed in male ( $p < 0,05$ ;  $r = -0,5$ ).

## Discussion

In our large cohort of adult obese patients, UFC is not associated with metabolic complications of obesity and evolution of metabolic parameters one year after surgery.

In the cohort described by Constantinopoulos and al., if UFC was significantly higher in patients with metabolic syndrome compared to others, UFC was only associated to systolic blood pressure in univariate analysis (14). In our study, compared to Constantinopoulos' study, patients age ( $43,5 \pm 12$  years vs  $39,5 \pm 10$  years), sex ratio (72 % of women vs 62 %) was comparable to their study while BMI was higher in our cohort ( $53 \pm 6,7$  kg/m<sup>2</sup> vs  $44,2 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup>). It has been described that UFC follows a U-shaped curve with a BMI increasing with lower BMI (below 18), lower for BMI between 18 to 35 and UFC increasing for BMI > 35 (16). However, the median UFC in the whole cohort was higher in Constantinopoulos's study compared to our study ( $95,46 \pm 90,4$  µg/24h vs 26 (18-36,5) µg/24h).

Comparison of UFC values from one study to another is often difficult since techniques often differ and since results from one technique to another differs. Nowadays, immunoassay is widely used to measure UFC but, its liquid chromatography coupled to mass spectrometry remained the gold standard since it has a better specificity (17) and lower cut-off to definite normal UFC, providing better sensitivity (18). With the techniques currently available on the market, UFC should only be dosed using techniques with reference values < 250 nmol/24h because this technique lacks specificity (19). Even if Constantinopoulos and al performed an extraction before the measurement, we can suspect a lack of specificity of their methods of measurement providing also less reliable results.

Only one other study led in a cohort of 264 obese children (age  $11 \pm 2,8$  years) described a higher UFC in patients with metabolic syndrome in comparison to patients without (20). Moreover, UFC was associated to features of metabolic syndrome but in multivariate analyses after adjustment for age, sex and BMI, only the HOMA index remained correlated with UFC. In this study, UFC was higher among girls than boys, independent of pubertal stage, contrary to our findings.

Interestingly, we observed a negative correlation between UFC and CRP at baseline. Regarding the anti-inflammatory role of cortisol, it suggests that higher UFC may be protective against inflammation present in obese patients. Alpha2 macroglobulin is a marker of endothelial dysfunction and NASH (21,22). In female, the observation of a negative association with this marker might be as well in favor of a protective role of higher UFC. However, interpretation of the results needs to be cautious regarding the discordance between positive correlation between UFC and alpha2 macroglobulin one year after surgery for female and a negative correlation for male.

To conclude, in adult obese patients, there is no association between UFC, metabolic features and complications of obesity. UFC cannot predict the metabolic outcomes of patients one year after bariatric surgery. The association between UFC, CRP and alpha2 macroglobulin needs to be confirmed in an independent cohort.



**Table 1 : Baseline characteristics of patients.**

	<b>Total</b>	<b>MetS+</b>	<b>MetS-</b>	<b>P value</b>	<b>NASH +</b>	<b>NASH -</b>	<b>P value</b>	<b>Diabetes +</b>	<b>Diabetes -</b>	<b>P value</b>
<b>Age day intervention</b>	44 (33-54)	45 (36-54)	43 (31,5-54)	NS	48,5 (42-54,8)	36,5 (28-48,3)	<0,01	51 (42-57)	36 (28,5-47)	< 0,01
<b>Sex ratio (M/F)</b>	35/91	24/47	11/44	NS	21/43	14/48	NS	28/47	7/44	NS
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	43 (40,1-47)	43 (40,8-47,2)	42,9 (38,9-47,1)	NS	43,6 (40,4-47,7)	42,6 (39,8-46,4)	NS	44,2 (40,6-47,7)	42,1 (39,6-46,2)	NS
<b>WC (cm)</b>	128,7 ± 14,9	132,4 ± 14,5	124,1 ± 14,6	< 0,05	133,1 ± 14,3	124,2 ± 14,3	< 0,01	134,8 ± 13,9	123,1 ± 13,7	< 0,01
<b>WC/HC</b>	0,93 (0,85 - 0,99)	0,94 (0,87-1)	0,92 (0,82 - 0,96)	NS	0,95 (0,88-1)	0,90 (0,82-0,97)	< 0,05	0,95 (0,88-1,01)	0,90 (0,82-0,96)	< 0,01
<b>PAS (mmHg)</b>	135,2 ± 17	140,1 ± 17,3	128,2 ± 14,1	< 0,01	134,7 ± 13,8	135,8 ± 20,1	NS	135,8 ± 16,8	134,6 ± 17,3	NS
<b>PAD (mmHg)</b>	80 (70 -90)	88 (73-92)	73 (65-80)	< 0,01	80 (70-92)	79 (68,5-90)	NS	80 (67,5-91)	80 (70-90)	NS
<b>Glycemia (mmol/l)</b>	5,6 (5 -6,6)	6,2 (5,4-7,2)	5,2 (4,9-5,5)	< 0,01	6,3 (5,5-7,2)	5,2 (4,8-5,8)	< 0,01	6,6 (6,1-9,3)	5 (4,8-5,3)	< 0,01
<b>Glycemia HPO (mmol/l)</b>	7,2 (5 ,6 -9,2)	8,1 (6,2-12,7)	6,2 (5-7,9)	< 0,01	8,2 (6,3-10,1)	6,2 (5-8,5)	< 0,01	9 (7,4-15,1)	6,2 (5,1-7,5)	< 0,01
<b>Hba1c (%)</b>	5,7 (5, 3 -6,3)	5,9 (5,4-7,3)	5,5 (5,2-5,8)	< 0,01	5,9 (5,6-7)	5,4 (5,1-5,8)	< 0,01	6,3 (5,9-7,6)	5,4 (5,2-5,6)	< 0,01
<b>HDL (mmol/l)</b>	1,1 (0,9 -1,2)	1 (0,9-1,2)	1,3 (1,1-1,4)	< 0,01	1,1 (1-1,2)	1,1 (1- 1,3)	NS	1,1 (0,9- 1,2)	1,2 (1-1,3)	< 0,05
<b>TAG (mmol/l)</b>	1,4 (1 -1,9)	1,8 (1,1-2,4)	1,2 (1-1,5)	< 0,01	1,6 (1,2-2,4)	1,1 (0,9-1,6)	< 0,01	1,7 (1,2-2,4)	1,1 (0,9-1,5)	< 0,01
<b>Steatosis severity &gt; 1 (%)</b>	28,6	36,6	18,2	< 0,01	56,3	0	< 0,01	46,7	2,0	< 0,01
<b>Inflammation ≥ 1 (%)</b>	34,9	46,5	18,2	< 0,01	82,9	0	< 0,01	49,3	90,2	< 0,01
<b>Ballonisation presence (%)</b>	11,1	18,3	1,8	NS	22,9	0	< 0,01	18,7	0	NS
<b>UFC (µg/24h)</b>	26 (18 -36,5)	26 (18-36,3)	23 (16-36)	NS	13,3 (18-33)	24 (18-33)	NS	26 (18,5-37,5)	24 (16,3-36)	NS

NS : Non Significant

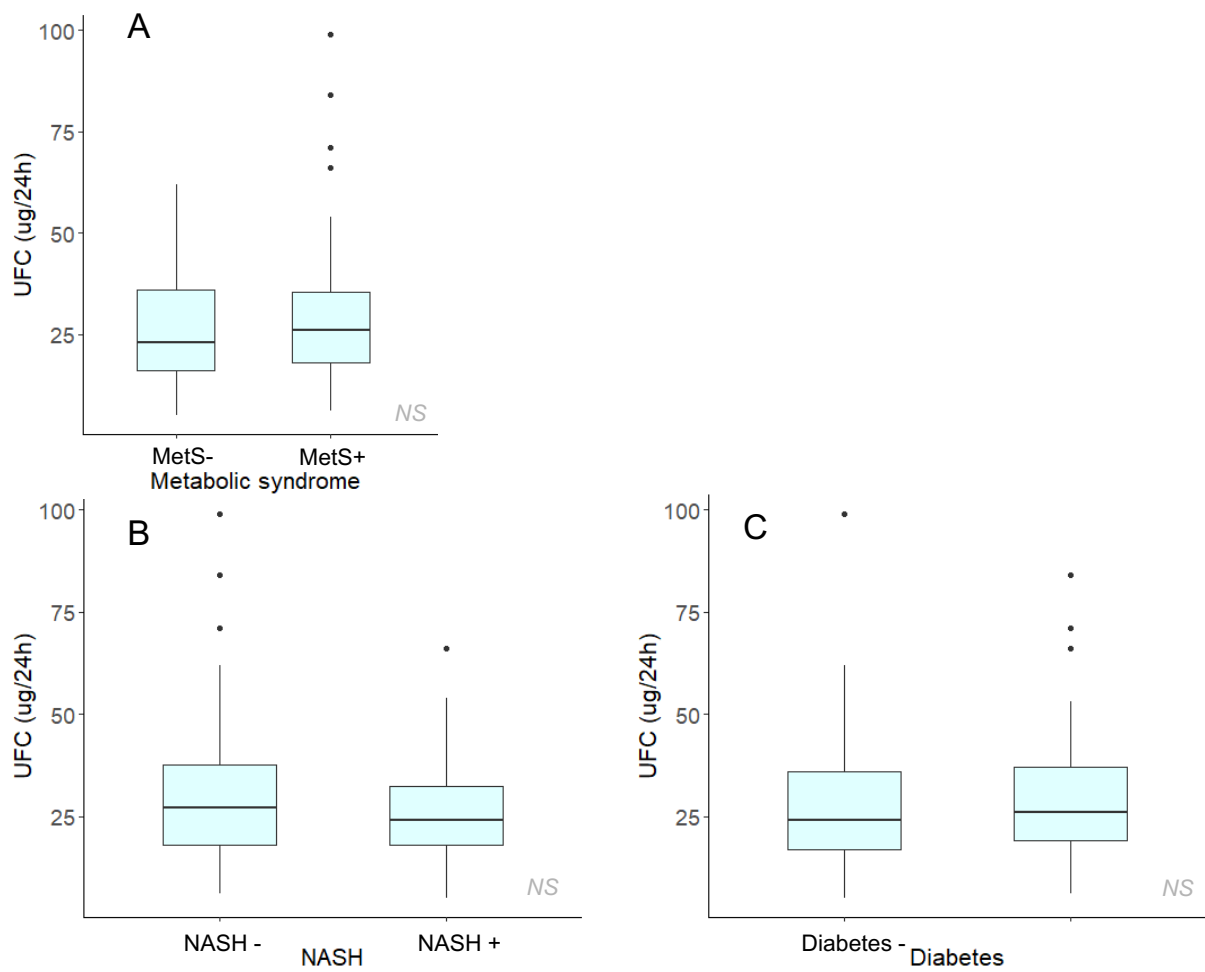
**Table 2 : Correlation between weight, metabolic syndrome parameters and UFC  
before surgery.**

<b>Parameter</b>	<b>P value</b>	<b>r</b>
<b>BMI</b>	0,42	- 0,07
<b>PAS</b>	0,05	- 0,17
<b>PAD</b>	0,76	- 0,03
<b>Fasting blood glucose</b>	0,19	0,12
<b>HDL</b>	0,31	- 0,09
<b>TAG</b>	0,17	0,12
<b>CRP</b>	< 0,05	- 0,21

**Table 3 : Correlation between weight, metabolic syndrome parameters and UFC one year after surgery.**

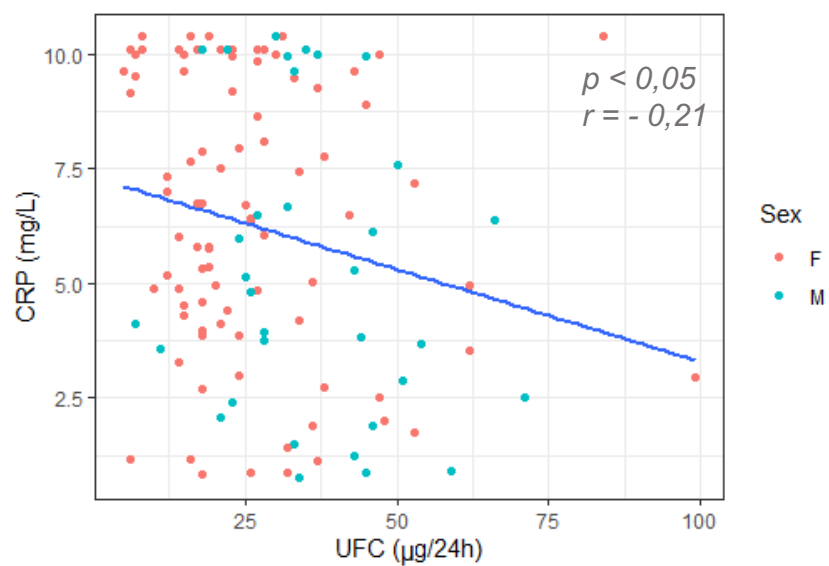
<b>Parameter</b>	<b>P value</b>	<b>r</b>
<b>BMI</b>	0,84	0,02
<b>PAS</b>	0,95	0,01
<b>PAD</b>	0,08	0,21
<b>Fasting blood glucose</b>	0,35	0,11
<b>HDL</b>	0,86	- 0,02
<b>TAG</b>	0,94	0,01
<b>CRP</b>	0,79	0,03

**Figure 1 : Association between UFC and metabolic syndrome, NASH and diabetes at baseline.**



A : UFC and metabolic syndrome; B : UFC and NASH; C : UFC and diabetes. NS : Non Significant

**Figure 2 : Correlation between CRP and UFC before bariatric surgery.**



## V. Conclusion

Concernant l'utilité de dépister systématiquement un syndrome de Cushing chez les patients obèses avant chirurgie bariatrique, notre travail est en accord avec les dernières recommandations émises par la SFE en 2020. En effet, la prévalence minime dans notre cohorte mais également la rareté de la pathologie ne justifient pas la réalisation systématique du CLU. De plus, le CLU est un examen de faible spécificité.

Ainsi, il serait intéressant à l'avenir de rechercher systématiquement des signes d'hypercortisolisme chez ces patients, et majoritairement des signes d'hypercatabolisme, conduisant, s'ils sont présents, à réaliser un test de freinage minute avec 1 mg de DEXAMETHASONE, plus sensible. En annexe 2 se trouve une proposition de grille décisionnelle à la prescription du test de freinage minute qui pourrait être appliquée en pratique clinique.

De même, il n'est pas nécessaire de doser le CLU pour évaluer le lien avec le syndrome métabolique dans la population obèse étant donné l'absence d'association mise en évidence. Il ne peut pas non plus prédire l'évolution métabolique à un an de la chirurgie bariatrique.

Cependant, certaines corrélations du CLU (IMC chez la femme, CRP et alpha 2 macroglobuline) nécessiteraient d'être confirmées sur une étude de plus grande ampleur.

## VI. Annexes

### 1. D'après la méta-analyse de van Hulsteijn et al étudiant prévalence d'hypercortisolisme chez les obèses (36).

First author(year)	n	Male/female	Mean age in years	Mean of BMI	Definition of hypercortisolism	Prevalence of hypercortisolism
Aberle (2018)	83	24/59	40.5 ± 12.6	46.1±6.8 kg/m <sup>2</sup>	One of two measurements of LNSC> 301 ng/dl, confirmed by 1 mg ODST and 2x 24h UFC excretion (cut-offs n.r.)	0 % (n = 0)
Abraham (2013)	369	102/267	50 ± 12 (males) 48 ± 12 (females)	41±9 kg/m <sup>2</sup> (males), 38±7 kg/m <sup>2</sup> (females)	At least two screenings: ) cortisol ≥ 1.8 µg/dl after 1 mg ODST ) 24-h UFC excretion > 45µg/24h ) LNSC > 170 ng/dl or >100ng/dl (RIA or LC-MS/MS, respectively)	0 % (n = 0)
Alhambra Exposito (2014)	399	91/308	41.9 ± 10.5 (range 20-67)	51.5 ± 8.4 kg/m <sup>2</sup>	Cortisol ≥ 1.8 µg/dl after 1 mg ODST, repeated, followed by 24h UFC excretion (cut-off n.r.) and LNSC (cut-off n.r.)  In patients with abnormal test results, further investigations (n.s.) were done to specify the cause of hypercortisolism	0.26 % (n = 1)  [aetiology: pituitaryadenoma]

Baid (2009)	369	100/269	50 ± 12 (males), 48 ± 2 (females)	41 ± 9 kg/m <sup>2</sup> (males), 38 ± 7 kg/m <sup>2</sup> (females)	Cortisol ≥ 1.8 µg/dl after 1 mg ODST, followed by measurement of dexamethasone levels (subjects with levels < 140 ng/dl repeated a 2 mg ODST) and 24h UFC excretion (cut-off > 45 µg/24h) and LNSC > 170 ng/dl or >100 ng/dl (RIA or LC-MS/MS, respectively)  Subjects with any abnormal screening result: further evaluation by 2x LNSC and 2x 24h UFC excretion, followed by LDDST with CRH, repeated using a double dexamethasone dose if abnormal (cortisol 15 minutes after LDDST with CRH ≥ 1.4 µg/dl or dexamethasone levels <500 ng/dl). CBG levels were obtained.	0 % (n = 0)
Caetano (2007)	103	34/69	56.4 ± 8.8 (range 36-82)	30.5 ± 5.1 kg/m <sup>2</sup> (males), 31.7 ± 4.7 kg/m <sup>2</sup> (females)	LNSC > 253 ng/dl, in addition salivary cortisol > 47 ng/dl and serum cortisol > 1.8 µg/dl after 1 mg ODST, followed by confirmatory serum cortisol > 1.8 µg/dl after LDDST and subsequent 24h UFC excretion (cut-off n.r.), plasm ACTH, DHEAS, adrenal CT, pituitary MRI imaging	2.9 % (n = 3)  [aetiology: bilateral adrenal hyperplasia and adrenal nodule n = 1, bilateral adrenal hyperplasia and pituitary nodule n = 1, bilateral adrenal hyperplasia and empty sella n = 1]
Cansu (2017)	400	190/210	56 ± 7	Obese or overweight: BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>  Mean BMI 30.5 ± 3.7 kg/m <sup>2</sup> in 250 subjects with poor glycemic control, mean BMI 29.8 ± 3.8 kg/m <sup>2</sup> in 150 subjects with good glycemic control	Cortisol ≥ 1.8 µg/dl after 1 mg ODST, followed by repeated LDDST, if cortisol ≥ 1.8 µg/dl followed by LNSC, if ≥ 750 ng/dl followed by plasm ACTH, adrenal CT or pituitary MRI imaging and 8mg DST	1.25 % (n = 5)  [aetiology: pituitary adenoma n = 1, adrenal adenoma n = 4]

Cardoso (2013)	39	17/22	39 ± 14 (range 20-60)	33.0 ± 1.7 kg/m <sup>2</sup>	2x 24h UFC excretion, 2x 1h UFC excretion, 2x LNSC (cut-offs n.r.), followed by 1 mg ODST, if morning salivary cortisol > 700 ng/dl and total serum cortisol > 1.8 µg/dl followed by LDDST (cut-off values: morning salivary cortisol > 500 ng/dl and total serum cortisol > 1.45 µg/dl)	2.6 % (n = 1) [aetiology: pituitary adenoma]
Catargi (2003)	200	49/51	58.6 ± 10.7 (range 22-84)	33.9 ± 6.5 kg/m <sup>2</sup>	First step screening: 1 mg ODST, if cortisol > 2.17 µg/dl second step screening: 1) cortisol and ACTH at 0800h (normal 7.3-25.4 µg/dl and 2-14 pmol/l resp.) and cortisol at 2400h (normal < 2.57 µg/dl) 2) 24h UFC excretion (normal range 20-100 µg/24h) 3) i.v. 4 mg DST (normal cortisol suppression < 0.98- 2.39 µg/dl) If at least one abnormal result in step 2, a third step imaging investigation was performed (pituitary MRI or abdominal CT; if the latter showed an adrenal tumor > 1 cm in diameter 131I-6β-iodomethylnorcholesterol scintigraphy was performed)	5.5 % (n = 11): - 2% definitive diagnosis [aetiology: pituitary adenoma n = 3, surgically proven adrenal adenoma n = 1] - 3.5% definitive diagnosis remains to be established [mild occult CS associated with unsuppressed plasma ACTH concentrations and a unilateral adrenal tumor of 10-29 mm in size showing prevalent uptake at radiocholesterol scintigraphy n = 7]
Fierabracci (2011)	783	174/609	44 ± 12 (range 18-65)	46.8 ± 8.5 kg/m <sup>2</sup> (males), 45.2 ± 7.7 kg/m <sup>2</sup> (females)	Cortisol > 3 µg/dl after 1 mg ODST, confirmed by LDDST, followed by 8 mg ODST, CT or MRI when indicated	0.8 % (n = 6) [aetiology: pituitary adenoma n = 5, adrenal adenoma n = 1]



Gagliardi (2010)	106	64/42	58.5 ± 8.5	33 ± 5.0 kg/m <sup>2</sup>	Subclinical CS screening positive if: 1) LNSC ≥ 470 ng/dl and either 2) 24h UFC > 127 µg/24h or 3) cortisol > 1.8 µg/dl after 1 mg ODST	0 % (n = 0)
Glyn (2020)	387	117/270	55.7 ± 12.5	49.1 ± 7.8 kg/m <sup>2</sup>	Serum cortisol > 50 nmol/l after 1 mg DST, completed by UFC if it was abnormal.	0 %
Jankovic (2012)	433	104/329	41 ± 12	47 ± 6.9 kg/m <sup>2</sup>	Serum cortisol > 3 µg/dl after 1 mg DST, confirmed by LDDST and UFC excretion (cut-offs n.r.)	0 % (n = 0)

Karaman (2017)	200	28/172	51.7 ± 8.5	37.6 ± 5.6 kg/m <sup>2</sup>	Cortisol ≥ 1.8 µg/dl after 1 mg ODST, followed by repeated LDDST, if cortisol ≥ 1.8 µg/dl followed by plasma ACTH and serum cortisol to evaluate diurnal rhythm, 24h UFC excretion (cut-off n.r.) and 8 mg DST, abdominal CT, pituitary MRI imaging or IPSS	1.5 % (n = 3) [aetiology: pituitary adenoma n = 2, adrenaladenoma n = 1]
Lammert (2016)	276	86/190	Median 43 (IQR 36-50)	47.9 ± 8.4 kg/m <sup>2</sup>	Cortisol after 1 mg ODST (cut-off n.r.), if insufficient suppression LNSC or 24h UFC excretion (cut-offs n.r.), if at least 2 abnormal results: adrenal CT or pituitary MRI imaging, depending on ACTH and cortisol levels after 100 µg CRH (cut-offs n.r.)	0.7 % (n = 2) [aetiology: pituitary adenoma n = 1, adrenaladenoma n = 1]
Leibowitz (1996)	90	26/64	53.5 ± 1.6	31.0 ± 1.0 kg/m <sup>2</sup> (males), 33.9 ± 0.8 kg/m <sup>2</sup> (females)	Cortisol > 5 µg/dl after 1 mg DST, followed by LDDST, if serum cortisol > 5 µg/dl or UFC > 25 µg/24h, confirmed by >90% suppressibility after 72h LDDST, followed by imaging studies and surgery	3.3 % (n = 3) [aetiology: pituitary adenoma n = 2, adrenaladenoma n = 1]

Liu (2005)	46	46/0	58.7 ± 10.0	34.4 ± 4.3 kg/m <sup>2</sup>	2x LNSC, repeated if any value > 160 ng/dl, if any sample remained > 160 ng/dl or any of the first test results was > 290 ng/dl, secondary testing: 24h UFC (normal range < 60 µg/24h) and 1 mg ODST, if cortisol post-ODST > 1.8 µg/dl: LDDST, if cortisol post-LDDST > 1.8 µg/dl or elevated 24h UFC: morning plasma ACTH level. If ACTH > 4 pmol/l: pituitary MRI, if ACTH < 2 pmol/l: abdominal CT	0 % (n = 0)
Mert (2012)	148	35/113	50.8 ± 8.5 (males), 54.2 ± 10.4 (females)	31.8 ± 4.7 kg/m <sup>2</sup> (males), 34.3 ± 5.7 kg/m <sup>2</sup> (females)	Cortisol ≥ 1.8 µg/dl after 1 mg ODST, followed by serum ACTH levels and LDDST (cut-off n.r.), followed by pituitary MRI imaging, IPSS or abdominal CT when the results of the second-step evaluation were consistent with ACTH- dependent or – independent CS	2.6 % (n = 4) [aetiology: pituitary adenoma n = 2, adrenaladenoma n = 2]
Mullan (2010)	201	111/90	60.5 ± 0.8	32.3 ± 0.4 kg/m <sup>2</sup>	LNSC > 360 ng/dl, followed by 1 mg ODST, if cortisol > 2.17 µg/dl followed by LDDST or 24h UFC excretion (normal: < 127 µg/24h)	0 % (n = 0)

Ness- Abramof (2002)	86	13/73	42.9 ± 13.2	37.5 ± 5.3 kg/m <sup>2</sup>	Cortisol ≥ 3 µg/dl after 1 mg ODST, followed by 24h UFC, if > 90 µg/24h followed by LDDST (cut-off: suppression of UFC < 9.8 µg/24h and morning serum cortisol to < 2.9 µg/dl), those who failed to suppress underwent more comprehensive studies to evaluate and localize the source of hypercortisolism	5.8 % (n = 5) [aetiology: pituitary adenoma n = 3, adrenal macronodular hyperplasia n = 1, evaluated for possible cyclic CS n = 1]
Newsome (2008)	171	102/69	60.9 (range 29-81)	34.5 kg/m <sup>2</sup>	Cortisol > 1.8 µg/dl after 1 mg ODST, followed by 24h UFC (> 54 µg/24h)	0 % (n = 0)
Sahin (2013)	354	43/311	37.8 ± 13.4	40 ± 7.4 kg/m <sup>2</sup>	Cortisol ≥ 1.8 µg/dl after 1 mg ODST, followed by LDDST, if cortisol ≥ 1.8 µg/dl followed by plasma ACTH levels, midnight cortisol and 24h UFC (cut-off values n.r.) and imaging	0.6 % (n = 2) [aetiology: adrenal adenoma n = 2]

Terzolo (2012)	813	428/385	58.9 ± 8.9	32.1 ± 6.1 kg/m <sup>2</sup>	Cortisol ≥ 5 µg/dl after 1 mg overnight DST, followed by LDDST, if cortisol ≥ 1.8 µg/dl followed by CRH test (if ACTH 1.1-2.2 pmol/l), pituitary MRI imaging, IPSS and/or 8 mg DST (if ACTH > 2.2 pmol/l) or abdominal CT (if ACTH < 1.1 pmol/l)	0.7 % (n = 6) [aetiology: adrenal adenoma n = 4, bilateral adrenal macronodular hyperplasia n = 1, normal ACTH levels but no lesion on pituitary MRI, refused further investigation n = 1]
Tiryakioglu (2010)	150	21/129	44.4 ± 13.3	35.8 ± 7.1 kg/m <sup>2</sup>	24h UFC > 100 µg/24h. Serum cortisol > 1.8 µg/dl after 1 mg ODST, followed by serum ACTH levels and 8 mg DST (cut-off n.r.), followed by pituitary MRI imaging, IPSS or abdominal CT when the results of the second-step evaluation were consistent with ACTH-dependent or –independent CS	9.3 % (n = 14) [aetiology: pituitary adenoma n = 9, adrenal adenoma n = 3, adrenal carcinoma n = 1, declined further evaluation n = 1]
Yavuz (2020)	1 037	238/799	42 ± 10	48 ± 8.9	Cortisol > 1,8 µg/dl after 1 mg overnight DST, followed by two 24-h urine free cortisol > 100 µg/day. To confirm hypercortisolemia, a 2 mg suppression test was done.	0.77 %
<p>BMI = body mass index, ODST = overnight dexamethasone suppression test, UFC = urine free cortisol, LNSC = late night salivary cortisol, RIA = radioimmunoassay, LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LDDST = low-dose dexamethasone suppression test, CRH = corticotropin releasing hormone, CBG = cortisol binding globulin, ACTH = adrenocorticotropic hormone, CT = computed tomography, MRI = magnetic resonance imaging, CS = Cushing's syndrome, IPSS = inferior petrosal sinus sampling, HPA axis = hypothalamic pituitary adrenal axis n.r. = not reported, n.s. = not specified, n.d. = not defined</p>						

**2. Grille d'aide décisionnelle à la prescription de bilan cortisolique complémentaire**

	Oui	Non
Érythrose faciale		
Vergetures pourpres		
Obésité facio-tronculaire		
<b>Amyotrophie des membres *</b>		
<b>Buffalo neck *</b>		
Fragilité cutanée		
<b>Ostéoporose (T Score <math>\geq -2,5</math>) *</b>		

***D'après Léon Justel (65) (\*)***

## VII. Bibliographie

1. Inserm, Kantar Health Roche. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. 2012.
2. Collège des Enseignants de Nutrition. 3ème. Elsevier Masson;
3. Charles, Marie Aline. Epidémiologie des obésités de l'adulte. 2015;
4. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F, et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol.* mars 2019;7(3):231-40.
5. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours  
Recommandations pour la pratique clinique [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011\\_09\\_30\\_obesite\\_adulte\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_30_obesite_adulte_argumentaire.pdf)
6. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med.* 1 oct 1993;119(7 Pt 2):655-60.
7. Jung RT. Obesity as a disease. *Br Med Bull.* 1997;53(2):307-21.
8. Rimm AA, Werner LH, Yserloo BV, Bernstein RA. Relationship of obesity and disease in 73,532 weight-conscious women. *Public Health Rep Wash DC* 1974. févr 1975;90(1):44-51.
9. Stefan N, Häring H-U, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* avr 2019;7(4):313-24.
10. Klain J, Fraser D, Goldstein J, Peiser J, Avinoah E, Ovnat A, et al. Liver histology abnormalities in the morbidly obese. *Hepatology Baltim Md.* nov 1989;10(5):873-6.
11. Cariou B, Byrne CD, Loomba R, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review. *Diabetes Obes Metab.* mai 2021;23(5):1069-83.
12. Dai W, Ye L, Liu A, Wen SW, Deng J, Wu X, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* sept 2017;96(39):e8179.
13. Pilon NJ, Loos RJF, Marshall SM, Zierath JR. Metabolic consequences of obesity and type 2 diabetes: Balancing genes and environment for personalized care. *Cell.* mars 2021;184(6):1530-44.
14. Page KA, Luo S, Wang X, Chow T, Alves J, Buchanan TA, et al. Children Exposed to Maternal Obesity or Gestational Diabetes Mellitus During Early Fetal Development Have Hypothalamic Alterations That Predict Future Weight Gain. *Diabetes Care.* août 2019;42(8):1473-80.
15. Espiard S, Bauters C, Cortet C, Douillard C, Ladsous M, Vantuyghem MC. Endocrinopathies et excès pondéral. EMC.
16. Document HAS. Signes évocateurs d'une obésité secondaire et examens à visée étiologique. 2013.
17. Kaur Y, de Souza RJ, Gibson WT, Meyre D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* juin 2017;18(6):603-34.
18. Madsbad S, Dirksen C, Holst JJ. Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol.* févr 2014;2(2):152-64.
19. Obésité - prise en charge chirurgicale chez l'adulte - Recommandations. 2009;26.

20. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 16 févr 2017;376(7):641-51.
21. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee MN, et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. *N Engl J Med*. 21 sept 2017;377(12):1143-55.
22. Mingrone G, Bornstein SR. Gain in survival after metabolic-bariatric surgery. *Lancet Lond Engl*. 15 mai 2021;397(10287):1785-7.
23. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, Lin DJ, Zhao JJ, Loh M, et al. Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *Lancet Lond Engl*. 15 mai 2021;397(10287):1830-41.
24. Cornejo-Pareja I, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ. Metabolic and Endocrine Consequences of Bariatric Surgery. *Front Endocrinol*. 19 sept 2019;10:626.
25. Brochure obésité patient [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/brochure\\_obesite\\_patient\\_220909.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/brochure_obesite_patient_220909.pdf)
26. Noel P, Nedelcu AM, Eddbali I, Zundel N. Laparoscopic vertical clip gastroplasty – quality of life. *Surg Obes Relat Dis*. oct 2018;14(10):1587-93.
27. Jean-Charles L. Nouvelles techniques de chirurgie bariatrique : identification, état d'avancement et opportunité d'évaluer. :16.
28. Vetta VD, Heller A, Pralong PF. Prise en charge pluridisciplinaire des syndromes de dumping après chirurgie bariatrique. *Rev MÉDICALE SUISSE*. 2017;4.
29. Ferraù F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. oct 2015;173(4):M133-57.
30. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The Lancet*. août 2015;386(9996):913-27.
31. Fulla Y, Guignat L, Dugué M-A, Assié G, Bertagna X. Exploration biologique de la fonction corticotrope. *Rev Francoph Lab*. nov 2009;2009(416):35-48.
32. Peeke PM, Chrousos GP. Hypercortisolism and obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 29 déc 1995;771:665-76.
33. Philippe Caron, Delphine Drui, Laurence Guignat, Gérald Raverot. Dans quelles situations cliniques réaliser des explorations biologiques ? En Cours Publ.
34. Ceccato F, Antonelli G, Frigo AC, Regazzo D, Plebani M, Boscaro M, et al. First-line screening tests for Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: the role of urinary free cortisol measured by LC-MS/MS. *J Endocrinol Invest*. juill 2017;40(7):753-60.
35. Lammert A, Nittka S, Otto M, Schneider-Lindner V, Kemmer A, Krämer BK, et al. Performance of the 1 mg dexamethasone suppression test in patients with severe obesity: Low-Dose Dexamethasone Suppression Test in Severe Obesity. *Obesity*. avr 2016;24(4):850-5.
36. van Hulsteijn LT, Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, Ledoux S, Monteiro MP, et al. Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. janv 2020;182(1):11-21.
37. Tiryakioglu O, Ugurlu S, Yalin S, Yirmibescik S, Caglar E, Yetkin DO, et al. Screening for Cushing's syndrome in obese patients. *Clinics*. 2010;65(1):9-13.
38. Yavuz DG, Apaydin T, Gunhan HG, Uygur MM. Assessment of 1 mg



- Dexamethasone Suppression Test in Patients with Obesity Before Bariatric Surgery. *Obes Surg.* déc 2020;30(12):4981-5.
39. Glyn TC, Ho MW, Lambert AP, Thomas JDJ, Douek IF, Andrews RC, et al. Patients with morbid obesity should not be routinely screened for Cushing's syndrome: Results of retrospective study of patients attending a specialist weight management service. *Clin Obes* [Internet]. juin 2020 [cité 18 mai 2021];10(3). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cob.12358>
40. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 5 mai 2011;9:48.
41. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA J Am Med Assoc.* 16 mai 2001;285(19):2486-97.
42. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The Pathogenetic Role of Cortisol in the Metabolic Syndrome: A Hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 août 2009;94(8):2692-701.
43. Jackson SE, Kirschbaum C, Steptoe A. Hair cortisol and adiposity in a population-based sample of 2,527 men and women aged 54 to 87 years: Hair Cortisol and Adiposity in a Population Sample. *Obesity.* mars 2017;25(3):539-44.
44. Rask E, Olsson T, Söderberg S, Andrew R, Livingstone DE, Johnson O, et al. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2001;86(3):1418-21.
45. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenases: Intracellular Gate-Keepers of Tissue Glucocorticoid Action. *Physiol Rev.* juill 2013;93(3):1139-206.
46. Incollingo Rodriguez AC, Epel ES, White ML, Standen EC, Seckl JR, Tomiyama AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology.* déc 2015;62:301-18.
47. Baudrand R, Vaidya A. Cortisol dysregulation in obesity-related metabolic disorders. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* juin 2015;22(3):143-9.
48. Aldhahi W, Goldfine AB, Mun E. Portal and peripheral cortisol levels in obese humans. *Diabetologia.* 1 mai 2004;47(5):833-6.
49. Rask E, Walker BR, Söderberg S, Livingstone DEW, Eliasson M, Johnson O, et al. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2002;87(7):3330-6.
50. Dube S, Norby B, Pattan V, Lingineni RK, Singh RJ, Carter RE, et al. Hepatic 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in obesity and type 2 diabetes using a novel triple tracer cortisol technique. *Diabetologia.* juill 2014;57(7):1446-55.
51. Engeli S, Böhnke J, Feldpausch M, Gorzelniak K, Heintze U, Janke J, et al. Regulation of 11beta-HSD genes in human adipose tissue: influence of central obesity and weight loss. *Obes Res.* janv 2004;12(1):9-17.
52. Tomlinson JW, Moore JS, Clark PMS, Holder G, Shakespeare L, Stewart PM. Weight Loss Increases 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Expression in Human Adipose Tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2004;89(6):2711-6.
53. Methlie P, Dankel S, Myhra T, Christensen B, Gjerde J, Fadnes D, et al. Changes in adipose glucocorticoid metabolism before and after bariatric surgery assessed by direct hormone measurements. *Obes Silver Spring Md.* déc 2013;21(12):2495-503.

54. Torrecilla E, Fernández-Vázquez G, Vicent D, Sánchez-Franco F, Barabash A, Cabrerizo L, et al. Liver Upregulation of Genes Involved in Cortisol Production and Action Is Associated with Metabolic Syndrome in Morbidly Obese Patients. *Obes Surg.* mars 2012;22(3):478-86.
55. Constantinopoulos P, Michalaki M, Kottorou A, Habeos I, Psyrogiannis A, Kalfarentzos F, et al. Cortisol in tissue and systemic level as a contributing factor to the development of metabolic syndrome in severely obese patients. *Eur J Endocrinol.* janv 2015;172(1):69-78.
56. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2008;93(5):1526-40.
57. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* juin 2005;41(6):1313-21.
58. Javorsky BR, Carroll TB, Tritos NA, Salvatori R, Heaney AP, Fleseriu M, et al. Discovery of Cushing's Syndrome After Bariatric Surgery: Multicenter Series of 16 Patients. *Obes Surg.* déc 2015;25(12):2306-13.
59. Valassi E, Franz H, Brue T, Feelders RA, Netea-Maier R, Tsagarakis S, et al. Diagnostic tests for Cushing's syndrome differ from published guidelines: data from ERCUSYN. *Eur J Endocrinol.* mai 2017;176(5):613-24.
60. Aranda G, Careaga M, Hanzu FA, Patrascioiu I, Ríos P, Mora M, et al. Accuracy of immunoassay and mass spectrometry urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Pituitary.* oct 2016;19(5):496-502.
61. Luo A, El Gierari ETM, Nally LM, Sturmer LR, Dodd D, Shi R-Z. Clinical utility of an ultrasensitive urinary free cortisol assay by tandem mass spectrometry. *Steroids.* juin 2019;146:65-9.
62. Galm BP, Qiao N, Klibanski A, Biller BMK, Tritos NA. Accuracy of Laboratory Tests for the Diagnosis of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 2020;105(6).
63. Urwyler S, Cupa N, Christ-Crain M. Comparison of 1 mg versus 2 mg Dexamethasone Suppression Test in Patients with Obesity. *Horm Metab Res.* nov 2017;49(11):854-9.
64. Schorr M, Lawson EA, Dichtel LE, Klibanski A, Miller KK. Cortisol Measures Across the Weight Spectrum. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2015;100(9):3313-21.
65. León-Justel A, Madrazo-Atutxa A, Alvarez-Rios AI, Infantes-Fontán R, Garcia-Arnés JA, Lillo-Muñoz JA, et al. A Probabilistic Model for Cushing's Syndrome Screening in At-Risk Populations: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2016;101(10):3747-54.
66. Braun LT, Riester A, Oßwald-Kopp A, Fazel J, Rubinstein G, Bidlingmaier M, et al. Toward a Diagnostic Score in Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol.* 2019;10:766.
67. Fein HG, Vaughan TB, Kushner H, Cram D, Nguyen D. Sustained weight loss in patients treated with mifepristone for Cushing's syndrome: a follow-up analysis of the SEISMIC study and long-term extension. *BMC Endocr Disord.* 27 oct 2015;15:63.
68. Pirlich M, Biering H, Gerl H, Ventz M, Schmidt B, Ertl S, et al. Loss of body cell mass in Cushing's syndrome: effect of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2002;87(3):1078-84.

## Article

1. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med*. 18 janv 2007;356(3):213-5.
2. Szego E, Balicco A, Boschat L, Oleko A, Saoudi A, Zeghnoun K, et al. L'étude Esteban : description de l'échantillon. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. sept 2016;64:S175.
3. Collège des Enseignants de Nutrition. 3ème. Elsevier Masson;
4. Charles, Marie Aline. *Epidémiologie des obésités de l'adulte*. 2015;
5. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours  
Recommandations pour la pratique clinique [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011\\_09\\_30\\_obesite\\_adulte\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_30_obesite_adulte_argumentaire.pdf)
6. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med*. 1 oct 1993;119(7 Pt 2):655-60.
7. Jung RT. Obesity as a disease. *Br Med Bull*. 1997;53(2):307-21.
8. Rimm AA, Werner LH, Yserloo BV, Bernstein RA. Relationship of obesity and disease in 73,532 weight-conscious women. *Public Health Rep Wash DC* 1974. févr 1975;90(1):44-51.
9. Stefan N, Häring H-U, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. avr 2019;7(4):313-24.
10. Rask E, Olsson T, Söderberg S, Andrew R, Livingstone DE, Johnson O, et al. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2001;86(3):1418-21.
11. Incollingo Rodriguez AC, Epel ES, White ML, Standen EC, Seckl JR, Tomiyama AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. déc 2015;62:301-18.
12. Baudrand R, Vaidya A. Cortisol dysregulation in obesity-related metabolic disorders. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. juin 2015;22(3):143-9.
13. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenases: Intracellular Gate-Keepers of Tissue Glucocorticoid Action. *Physiol Rev*. juill 2013;93(3):1139-206.
14. Constantinopoulos P, Michalaki M, Kottorou A, Habeos I, Psyrogiannis A, Kalfarentzos F, et al. Cortisol in tissue and systemic level as a contributing factor to the development of metabolic syndrome in severely obese patients. *Eur J Endocrinol*. janv 2015;172(1):69-78.
15. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 19 janv 2017;376(3):254-66.
16. Schorr M, Lawson EA, Dichtel LE, Klibanski A, Miller KK. Cortisol Measures Across the Weight Spectrum. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2015;100(9):3313-21.
17. Brossaud J, Leban M, Corcuff J-B, Boux de Casson F, Leloupp A-G, Masson D, et al. LC-MSMS assays of urinary cortisol, a comparison between four in-house assays. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 27 juin 2018;56(7):1109-16.
18. Aranda G, Careaga M, Hanzu FA, Patrascioiu I, Ríos P, Mora M, et al. Accuracy of immunoassay and mass spectrometry urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Pituitary*. oct 2016;19(5):496-502.
19. Philippe Caron, Delphine Drui, Laurence Guignat, Gérald Raverot. Dans quelles situations cliniques réaliser des explorations biologiques ? *En Cours Publ*.
20. Reinehr T, Kulle A, Wolters B, Knop C, Lass N, Welzel M, et al. Relationships

Between 24-Hour Urinary Free Cortisol Concentrations and Metabolic Syndrome in Obese Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juill 2014;99(7):2391-9.

21. Harrison SA, Ratziu V, Boursier J, Francque S, Bedossa P, Majd Z, et al. A blood-based biomarker panel (NIS4) for non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* nov 2020;5(11):970-85.

22. Loomba R, Jain A, Diehl AM, Guy CD, Portenier D, Sudan R, et al. Validation of Serum Test for Advanced Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* août 2019;17(9):1867-1876.e3.

**AUTEUR : Nom :** BOUTTEMENT

**Prénom :** Léa

**Date de soutenance :** Mardi 29 juin 2021

**Titre de la thèse :** Étude du lien entre cortisol et syndrome métabolique chez des patients obèses candidats à une chirurgie bariatrique.

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement :** Endocrinologie

**DES + spécialité :** Endocrinologie-Diabétologie-Métabolisme-Nutrition

**Mots-clés :** Obésité, Cortisol libre urinaire, Syndrome métabolique, 11 $\beta$ HSD1.

**Résumé :**

**Introduction :** La prise en charge de l'obésité est un enjeu de santé publique mondial. Elle est souvent associée à des anomalies tensionnelles mais aussi des bilans glucidique et lipidique menant au syndrome métabolique. Le syndrome métabolique est un facteur de risque majeur de développer des maladies cardio-vasculaires, un diabète de type 2 et une NASH. Le syndrome de Cushing présente les mêmes comorbidités que l'obésité associée au syndrome métabolique. De plus, le patient obèse présente des anomalies du cortisol avec la surexpression de la 11 $\beta$ HSD1 dans le tissu adipeux, malgré un taux circulant de cortisol normal. Les similarités entre obésité et syndrome de Cushing ont conduit à mettre en place un dosage du CLU systématique chez les patients obèses avant chirurgie bariatrique afin de confirmer l'origine essentielle de cette obésité. **Objectifs :** 1. Évaluer la prévalence du syndrome de Cushing chez les patients candidats à une chirurgie bariatrique au CHU de Lille. 2. Étudier le lien entre cortisol et syndrome métabolique chez ces patients avant chirurgie bariatrique et un an après. **Matériels et méthodes :** 1. Recueil des patients codés « Cushing » par le DIM dans l'unité d'Obésité Médico-Chirurgicale du 1<sup>er</sup> octobre 2009 au 31 octobre 2020. 2. Recueil des CLU dosés après extraction avec la trousse Beckman Coulter® en méthode radio-immunologique, chez des patients issus de la base ABOS. **Résultats :** 1. Parmi 3 710 patients ayant bénéficié d'un bilan pré opératoire, une seule s'est vue diagnostiquer une maladie de Cushing avérée soit une prévalence de 0,27 pour mille patients. Aucun diagnostic de Cushing n'a été posé chez les 184 CLU recueillis à partir de la base ABOS malgré 10 CLU anormaux initialement. 2. Le CLU était significativement plus élevé chez les hommes que chez les femmes (33  $\mu$ g/24h (24-45) vs 22,5  $\mu$ g/24h (16-33),  $p < 0,01$ ). Le CLU n'était corrélé à aucun des paramètres du syndrome métabolique avant chirurgie bariatrique et à un an ( $p < 0,05$ ). **Conclusion :** Conformément aux dernières recommandations SFE 2020, il semble inutile de dépister le syndrome de Cushing par dosage systématique du CLU avant chirurgie bariatrique. Il n'y a pas d'association entre le CLU, les paramètres métaboliques et les complications de l'obésité. Le CLU ne prédit pas l'évolution des paramètres métaboliques à un an de la chirurgie.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur François PATTOU

**Assesseurs :** Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM  
Madame le Docteur Hélène VERKINDT

**Directeur de thèse :** Madame le Docteur Stéphanie ESPIARD