

Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 23 avril 2021

Par Yara NASSER

Née le 13 juin 1994 à Châtelleraut.

Maladie de Cushing chez l'obèse : différences dans la présentation clinique, biologique, l'imagerie et le taux de rémission.

Thèse dirigée par le Docteur Laurence SALLE

Examineurs :

Mme le Professeur Marie-Pierre TEISSIER
Mme le Professeur Françoise ARCHAMBEAUD
M. le Professeur Pierre JESUS
Mme le Docteur Laurence SALLE
Mme le Docteur Anne DRUTEL

Présidente
Juge
Juge
Directrice de Thèse
Membre invitée



Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 23 avril 2021

Par Yara NASSER

Née le 13 juin 1994 à Châtelleraut.

Maladie de Cushing chez l'obèse : différences dans la présentation clinique, biologique, l'imagerie et le taux de rémission.

Thèse dirigée par le Docteur Laurence SALLE

Examineurs :

Mme le Professeur Marie-Pierre TEISSIER
Mme le Professeur Françoise ARCHAMBEAUD
M. le Professeur Pierre JESUS
Mme le Docteur Laurence SALLE
Mme le Docteur Anne DRUTEL

Présidente
Juge
Juge
Directrice de Thèse
Membre invitée



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 7 septembre 2020

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE

OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS

SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2020 au 31-08-2021)
-----------------------	---

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	--

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2022)
LAUCHET Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-12-2020)
SEVE Léa	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2021
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020
BESSEDE Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020
BUCHON Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2020

MOREAU Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2021
TREVES Richard	du 01-09-2020 au 31-08-2021
TUBIANA-MATHIEU Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2021
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2022
VIROT Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2021

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 12 juin 2020

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
GUYOT Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
SANSON Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE

BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
CHASSANG-BRUZEAU Anne-Hélène	RADIOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
EL OUAFI Zhour	NEPHROLOGIE
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GHANEM Khaled	ORL
GILBERT Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
GUTTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
HANGARD Pauline	PEDIATRIE
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE

MEUNIER Amélie	ORL
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE
SIMONNEAU Yannick	PNEUMOLOGIE
SURGE Jules	NEUROLOGIE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BERTRAND Adeline

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Néant

*À ma mère,
La plus forte, la plus courageuse et la plus aimante.*

Remerciements

À Madame le Professeur Marie-Pierre TEISSIER,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie. Merci pour votre gentillesse, votre encadrement et vos précieux conseils qui m'accompagnent depuis le début de ma formation.

Soyez assurée de toute ma gratitude et de mon profond respect.

À Madame le Professeur Françoise ARCHAMBEAUD,

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour vos enseignements et votre bienveillance. Vos conseils avisés et votre patience m'ont été d'une grande aide dans la rédaction de travaux de recherche.

Soyez assurée de toute ma considération et de ma reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Pierre JESUS,

Tu me fais l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail et je t'en remercie. Merci pour ton encadrement, ta disponibilité et ton enthousiasme depuis le début de mon internat et pendant toute l'année de Master 2.

Sois assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Anne DRUTEL,

Je te remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail. Tu as encadré mon premier semestre d'endocrinologie avec beaucoup de patience et de gentillesse. Je continue à appliquer aujourd'hui les premiers conseils que tu m'as donnés.

Sois assurée de toute ma reconnaissance et de ma considération.

Enfin, à Madame le Docteur Laurence SALLE,

Tu me fais l'honneur de diriger cette thèse et je t'en remercie. Tu as su me guider tout au long de ce travail avec rigueur et grande bienveillance. J'ai énormément apprécié travailler avec toi.

Sois assurée de toute ma gratitude et de mon profond respect.

Aux médecins du service d'Endocrinologie du CHU de Limoges :

Aux Docteurs Sophie GALINAT, Pauline VITAL, Maud BERTHEAS, Camille PLAS et Sika NASSOURI. Je vous remercie pour vos enseignements, votre formation et votre patience au cours de mes stages dans le service. J'admire tout votre savoir et j'espère un jour pouvoir m'en approcher.

À toute l'Unité de Nutrition du CHU de Limoges :

Au Professeur Jean-Claude DESPORT, aux Docteurs Philippe FAYEMENDY et Béatrice MORIN, à Sandrine, Nathalie et Huguette. C'est parmi vous que j'ai débuté l'internat. Merci pour votre bienveillance et pour avoir su transmettre votre passion pour la nutrition.

Aux autres médecins qui ont participé à ma formation :

Aux Docteurs Julien ALLARD, Zora EL OUAFI, Chandrah GOBURDHUN, et Alain GUILLON. Merci pour votre accueil dans vos services, votre gentillesse et vos enseignements précieux en néphrologie et en cardiologie.

Aux secrétaires et aux équipes paramédicales des services qui m'ont accueillie.

Au Docteur Emilie Auditeau pour son avis et ses conseils sur nos statistiques.

À ma famille :

À mes parents. Merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel. Vous m'avez transmis le goût de la médecine et du travail consciencieux. Vous êtes des exemples de force et de courage pour moi.

À Hala et Noumer. Votre aide et vos conseils me sont indispensables depuis toujours. Je suis très fière de pouvoir enfin ranger ma thèse de médecine à côté des vôtres. Merci Hala pour la relecture attentive de ce travail mais aussi de tous les précédents. Merci à **Laure** également pour sa bienveillance à l'égard de cette thèse.

À mes **grands-parents** et à **toute ma famille** en Syrie pour tout leur soutien malgré la distance.

À mes amis :

À mes grandes copines de Poitiers : **Hanna-Eva, Clémentine et Ingrid.** Les années de fac et d'externat passées avec vous étaient inoubliables. Merci pour toutes ces aventures et pour votre amitié infaillible en toutes circonstances.

Aux amies qui ont commencé l'internat avec moi : **Alice, Chloé, Anaëlle, Valérie.** L'arrivée à Limoges et le début de l'internat ont été rendus plus facile grâce à votre amitié.

À Manon, ma première co-interne, qui gardera toujours une place particulière dans mon cœur !

À mes super co-internes d'Endocrinologie : **Florine, Camille, Christelle, Alexandra, Ariane, Elise, Cynthia, Saad, Robin, François.** Les moments passés avec vous en stage, aux journées de DES ou aux congrès sont toujours un réel plaisir.

Enfin, à **Simon.** Merci de m'encourager dans tout ce que j'entreprends et de me soutenir dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci à tes parents pour leur gentillesse et leurs attentions.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	21
I. Maladie de Cushing	22
I.1. Épidémiologie	22
I.2. Clinique.....	22
I.3. Diagnostic positif	23
I.4. Traitement	24
I.5. Complications	26
I.6. Surveillance et récurrence.....	27
I.7. Obésité et Syndrome de Cushing.....	27
II. Objectifs	29
II.1. Principal.....	29
II.2. Secondaires.....	29
III. Méthodes	30
III.1. Schéma et population d'étude	30
III.2. Critères d'inclusion et de non-inclusion	30
III.3. Critères de jugement	30
III.4. Recueil des données	31
III.4.1. Données nutritionnelles	31
III.4.1.1. Exposition	31
III.4.1.2. Evolution.....	31
III.4.2. Données socio-démographiques générales	32
III.4.3. Données cliniques.....	32
III.4.4. Données biologiques	32
III.4.5. Imagerie	33
III.4.6. Complications	33
III.4.7. Traitement.....	33
III.5. Analyses statistiques	34
IV. Résultats.....	35
IV.1. Population d'étude	35
Description de la population au diagnostic.....	36
IV.2.	36
IV.3. Rémission à 1 an puis 5 ans du premier traitement.....	36
IV.4. Présentation clinique.....	36
IV.5. Dosages biologiques.....	36
IV.6. Premier traitement.....	39
IV.7. Données du suivi à 1 puis 5 ans du premier traitement.....	39
IV.8. Comparaison de la population selon la rémission à 1 an.....	39
IV.9. Facteurs associés avec la rémission à 1 an	39
V. Discussion	45
V.1. Objectif principal.....	45
V.2. Critères socio-démographiques	45
V.3. Présentation clinique au diagnostic.....	46
V.4. Biologie au diagnostic et au cours du suivi	46
V.5. Imagerie au diagnostic.....	47

V.6. Complications au diagnostic	47
V.7. Évolution nutritionnelle	48
V.8. Facteurs au diagnostic associés à la rémission 1 an après le traitement.....	48
V.9. Limites de notre étude.....	49
V.10. Perspectives.....	49
Conclusion	52
Références bibliographiques.....	53
Serment d’Hippocrate	59
Abstract	60

Table des illustrations

Figure 1 : Démarche diagnostique de la maladie de Cushing, d'après le Consensus de la SFE (2020, article in press).....	23
Figure 2 : Différents traitements et leur site d'action dans la maladie de Cushing.....	26
Figure 3 : Diagramme de flux de la sélection de patients.	35
Figure 4 : Diagnostic de récurrence de la maladie de Cushing chez le patient opéré, d'après le Consensus de la SFE (2020, article in press).....	51

Table des tableaux

Tableau 1 : Données sociodémographiques, nutritionnelles, complications et IRM au diagnostic dans la population totale (n=33) et comparaison entre les groupes obèse (n=16) et non-obèse (n=17)..... 37

Tableau 2 : Rémission 1 an et 5 ans après le premier traitement dans la population totale (n=28) et comparaison entre groupe obèse au diagnostic (n=13) et non-obèse au diagnostic (n=15)..... 38

Tableau 3 : Signes cliniques du syndrome de Cushing dans la population totale (n=33) et comparaison entre groupe obèse au diagnostic (n=16) et non-obèse (n=17) au diagnostic. 38

Tableau 4 : Paramètres biologiques dans la population totale (n=33) et comparaison entre les groupes obèse au diagnostic (n=16) et non-obèse au diagnostic (n=17). 40

Tableau 5 : Rémission, évolution nutritionnelle, traitement supplémentaire et IRM un an après le premier traitement dans la population totale (n=28) et comparaison entre les groupes obèses au diagnostic (n=13) et non-obèse au diagnostic (n=15). 41

Tableau 6 : Rémission, évolution nutritionnelle, traitement supplémentaire et IRM 5 ans après le premier traitement dans la population totale (n=19) et comparaison entre les groupes obèse au diagnostic (n=9) et non-obèse au diagnostic (n=10). 42

Tableau 7 : Données sociodémographiques, nutritionnelles, complications, IRM au diagnostic et premier traitement dans la population suivie à 1 an (n=28) et comparaison entre les groupes en rémission (n=10) et non en rémission (n=18)..... 43

Tableau 8 : Facteurs associés avec la rémission un an après le premier traitement, en analyse univariée puis multivariée avec la régression logistique binaire (n=27, donnée manquante concernant une complication au diagnostic pour un patient). 44

Introduction

Le syndrome de Cushing (SC) correspond à un ensemble de signes et de symptômes causés par un excès de glucocorticoïdes. Il est le plus souvent dépisté suite à une suspicion clinique, mais beaucoup de ses signes et de ses symptômes sont très fréquents dans la population générale et peu spécifiques.

Une fois la prise exogène de corticoïdes écartée et l'hypercortisolisme confirmé, l'étiologie du syndrome de Cushing est recherchée. Le dosage d'ACTH plasmatique permet d'orienter vers une étiologie ACTH-dépendante, le plus souvent un adénome hypophysaire corticotrope, aussi appelé maladie de Cushing (environ 68%), ou bien une étiologie ACTH-indépendante, dont la plus fréquente est l'adénome surrénalien sécrétant du cortisol (environ 16%) (Consensus de la Société Française d'Endocrinologie, 2020, article in press).

L'exposition prolongée des tissus aux glucocorticoïdes entraîne de nombreuses complications, notamment cardio-vasculaires, et augmente la mortalité.

Nous nous intéresserons ici à la maladie de Cushing. Plusieurs études ont déjà comparé la présentation clinique, les paramètres biologiques et la rémission dans la maladie de Cushing en fonction du sexe (1–7) ou de l'âge (8) des patients mais, à ce jour, aucune selon l'indice de masse corporelle (IMC).

I. Maladie de Cushing

I.1. Épidémiologie

La maladie de Cushing est un hypercorticisme ACTH-dépendant causé par la présence d'un adénome hypophysaire corticotrope. Elle est responsable d'environ 68 % des syndromes de Cushing (9). C'est une maladie rare avec une incidence de 2 à 2,6 par million par an (Consensus SFE, 2020, in press) et un Sex-Ratio F:M de 3-8 : 1 (9-12).

I.2. Clinique

Le syndrome de Cushing est généralement évoqué devant un faisceau d'arguments cliniques. La présentation comporte de nombreux signes non spécifiques, pouvant également être retrouvés dans l'obésité commune ou le syndrome métabolique, ainsi que quelques signes plus spécifiques (9,11,13,14).

Parmi les signes non-spécifiques, on note :

- Une prise de poids (84-97%),
- Une obésité facio-tronculaire (88-92%),
- Un comblement des creux sus-claviculaires,
- Un buffalo-neck (34-67%),
- Des œdèmes des membres inférieurs (50-66%),
- Des troubles du cycle menstruel chez la femme (20-86%),
- Troubles de la libido ou de l'érection chez l'homme (55-100%),
- Un syndrome dépressif (25-67%).

Les signes plus spécifiques du syndrome de Cushing comprennent :

- Une faiblesse musculaire voire une amyotrophie des membres inférieurs (45-90%),
- Des ecchymoses faciles (17-77%),
- Des vergetures abdominales pourpres et verticales (51-64%),
- Un retard de cicatrisation (42%),
- Une peau fine (84%),
- Une érythrose faciale,
- Un hirsutisme (58-81%),
- Une mélanodermie (8-14%), seulement dans le cas des syndromes de Cushing ATCH-dépendants. En effet, L'ACTH et les hormones mélanotropes (alpha-, beta- et gamma-MSH) sont toutes produites à partir d'une même pro-hormone, la proopiomélanocortine (POMC), et augmentent en cas d'adénome corticotrope (15). La MSH stimule la synthèse de mélanine au sein des mélanocytes, responsable de l'hyperpigmentation (16).

I.3. Diagnostic positif

Le dépistage du syndrome de Cushing est difficile puisqu'il s'agit d'une maladie rare dont les signes et les symptômes sont fréquents dans la population générale.

La démarche diagnostique de la maladie de Cushing est détaillée dans les dernières recommandations de la Société Française d'Endocrinologie parues en 2020 (Consensus SFE, 2020, article in press). Nous avons tenté de la résumer avec la **Figure 1**.

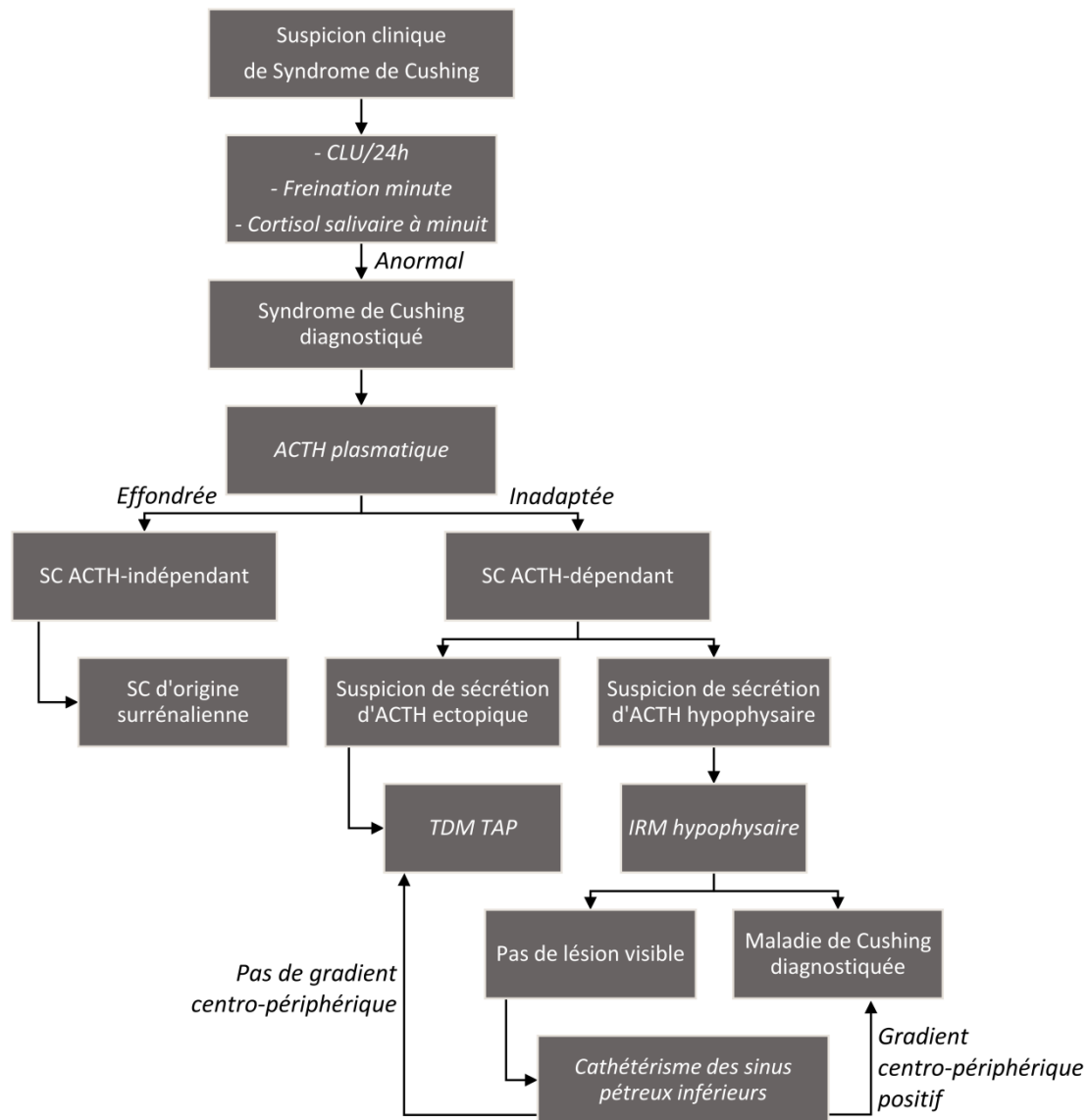


Figure 1 : Démarche diagnostique de la maladie de Cushing, d'après le Consensus de la SFE (2020, article in press).

Il est d'abord nécessaire d'exclure toute prise exogène de corticoïdes, que ce soit par voie orale, injectable ou cutanée, et de tout médicament à activité glucocorticoïde.

Ensuite, en 1^{ère} intention, il est recommandé la réalisation :

- Soit, pour les syndromes de Cushing cliniquement évidents, d'un Cortisol Libre Urinaire des 24 heures (CLU), avec la confirmation du diagnostic s'il s'élève à plus de 3 ou 4 fois la norme du laboratoire,
- Soit, pour les formes moins évidentes, d'un test de freinage minute par 1 mg de dexaméthasone per os entre 23h et minuit, le freinage est considéré suffisant si la cortisolémie 8 heures après la prise de dexaméthasone est inférieure à 1,8 µg/100ml.
- Soit, en cas de prise d'oestro-progestatifs, d'un CLU ou d'un cortisol salivaire à minuit. En effet, à fortes doses, les oestrogènes stimulent la synthèse hépatique de la Cortisol Binding Globulin (CBG). Or, le cortisol plasmatique mesuré correspond à la fraction non liée aux protéines et une variation de CBG pourrait mener à un dosage erroné.

Si le premier test est normal, un deuxième test de 1^{ère} intention peut être réalisé selon la suspicion clinique.

Si le premier test de 1^{ère} intention est anormal, un second doit être réalisé.

Si le second est également anormal, le diagnostic de syndrome de Cushing est posé.

En cas de tests discordants, un test de 2^{ème} intention doit être réalisé parmi : le dosage de la cortisolémie à minuit, le cycle du cortisol plasmatique des 24h, le test à la dexaméthasone 2 mg/j pendant 48h, le test à la dexaméthasone-CRH.

Il peut cependant exister des anomalies modérées aux tests en cas de Pseudo Syndrome de Cushing, le plus souvent causé par un éthylysme chronique, une obésité ou un syndrome dépressif. Dans ce cas, des tests spécifiques sont utiles au diagnostic différentiel.

Une fois l'hypercortisolisme confirmé, l'ACTH-dépendance doit être recherchée. Un dosage d'ACTH plasmatique supérieur à 20 pg/ml à deux reprises oriente vers une étiologie ACTH-dépendante tandis qu'un dosage inférieur à 10 pg/ml à deux reprises oriente vers une étiologie non ACTH-dépendante (Consensus SFE, 2020, article in press).

Dans les cas où le taux d'ACTH est compris entre 10 et 20 pg/ml, le test de stimulation de l'ACTH par la CRH est recommandé. La stimulation insuffisante de l'ACTH (pic <30 pg/ml) oriente vers un SC ACTH-indépendant (Consensus SFE, 2020, article in press).

A la découverte d'un SC ACTH-dépendant, une IRM hypophysaire doit être réalisée à la recherche d'un adénome. Sa sensibilité est d'environ 65% pour une spécificité de 85 % (17). Il s'agit dans 60% des cas d'un microadénome et dans 20% des cas d'un macroadénome (Consensus SFE, 2020, in press). Les pico-adénomes d'1 à 2 mm sont le plus souvent non-visibles. En cas de négativité de l'imagerie (20%) ou de tests discordants, l'origine hypophysaire doit être démontrée par la réalisation d'un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs parfois accompagné d'une stimulation par la CRH ou la desmopressine.

I.4. Traitement

Le traitement de première ligne de la maladie de Cushing est l'exérèse de l'adénome hypophysaire par voie transsphénoïdale par un neurochirurgien expérimenté dans un centre expert. Une exérèse complète se solde généralement par une insuffisance corticotrope post-opératoire nécessitant une substitution par hydrocortisone transitoire ou permanente. En

revanche, la persistance d'un hypercortisolisme en post-opératoire est le signe d'une chirurgie incomplète. Le taux de rémission est de 69-90% pour les microadénomes et de moins de 65% pour les macroadénomes (18-20). La qualité de la résection dépend de plusieurs facteurs dont la taille de la tumeur, l'invasion du sinus caverneux, certains traitements préopératoires, qui peuvent modifier la consistance de la lésion, et l'expérience du chirurgien (13). Les principales complications de la chirurgie sont le l'hypopituitarisme (<17%), le diabète insipide (3%), ou les lésions de la carotide, de l'hypothalamus ou la survenue de méningite (<2%) (18,19,21,22). La récurrence après rémission initiale survient dans 9 à 30% des cas (18,23) dans un intervalle de 25 à 65 mois après l'intervention (24,25).

Les traitements de seconde ligne sont la ré-intervention chirurgicale, le traitement médicamenteux, la radiothérapie et enfin la surrénalectomie bilatérale.

Une réintervention est parfois envisagée si l'hypercortisolisme persiste ou en cas de récurrence s'il existe un résidu identifiable à l'imagerie et accessible à la chirurgie. Seules quelques études ont établi un taux de rémission (entre 37 et 73%) sur des cohortes d'une trentaine de patients seulement (26-30).

La radiothérapie est le traitement utilisé en cas d'échec de la chirurgie ou de chirurgie impossible. Il existe deux principales modalités : la radiothérapie conventionnelle consistant en une irradiation plus faible et fractionnée en plusieurs séances et la radiothérapie stéréotaxique, dont le gamma-knife, qui permet de délivrer des doses plus fortes avec une identification spatiale plus précise. Les effets peuvent survenir de 6 mois jusqu'à 5 ans après l'irradiation. La radiothérapie permet un contrôle de la maladie chez environ 60% des patients. Les effets indésirables principaux sont l'insuffisance d'un ou de plusieurs axes anté-hypophysaires séquentiels (40%), l'irradiation du chiasma, la survenue d'AVC ou le développement de tumeur cérébrale (1 à 2%) (22,31,32).

Le traitement médicamenteux est envisagé dans plusieurs cas de figure : en pré-opératoire dans l'intervalle entre le diagnostic et la chirurgie, en post-opératoire en cas d'hypercortisolisme persistant après résection ou en cas de récurrence, en attendant les effets de la radiothérapie qui peuvent survenir plusieurs mois après l'irradiation ou bien en cas de chirurgie impossible (33). Ces traitements ne sont pas curatifs et permettent un contrôle de l'hypercortisolisme dans moins de 50% des cas (33-36) au prix d'effets indésirables.

Parmi les médicaments les plus fréquemment utilisés, le pasiréotide est un analogue de la somatostatine qui présente une forte affinité avec le récepteur à la somatostatine de type 5 (SSTR5) exprimé par les cellules des adénomes corticotropes, permettant ainsi d'inhiber la sécrétion d'ACTH. Son effet indésirable principal est l'hyperglycémie pouvant mener jusqu'au diabète.

Le kétoconazole et la metyrapone sont des inhibiteurs d'enzymes servant à la stéroïdogénèse, bloquant ainsi la synthèse de cortisol. Les effets indésirables principaux du kétoconazole sont la perturbation du bilan hépatique et la possibilité d'un hypogonadisme masculin, ceux de la metyrapone sont des troubles digestifs et un hirsutisme chez la femme.

La surrénalectomie bilatérale est un traitement curatif de l'hypercortisolisme mais qui engendre une insuffisance surrénalienne définitive avec un traitement substitutif par hydrocortisone à vie et le risque de développer un Syndrome de Nelson. La morbidité et la mortalité résultant de cette chirurgie est faible, respectivement 18% et 3%, (37) mais cette technique semble être liée à une qualité de vie plus altérée pour le patient (38,39).

Les différents traitements et leur site d'action sont schématisés sur la **Figure 2**.

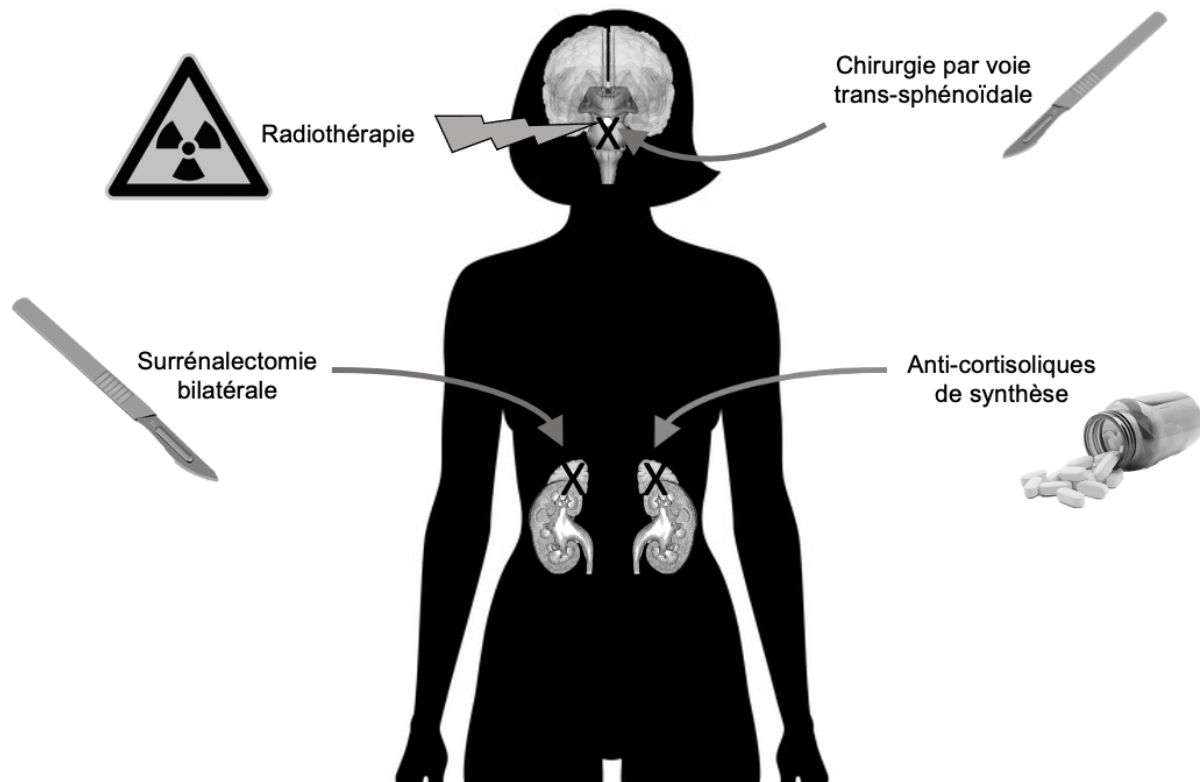


Figure 2 : Différents traitements et leur site d'action dans la maladie de Cushing.

I.5. Complications

Du fait de l'exposition prolongée aux glucocorticoïdes, de nombreuses complications peuvent survenir (40):

- Troubles de la tolérance glucidique, voire un diabète de type 2, causés par la stimulation par le cortisol de la production hépatique de glucose,
- HTA causée par l'effet minéralocorticoïde des glucocorticoïdes à forte dose,
- Ostéoporose par stimulation de la résorption osseuse et inhibition de la formation osseuse,
- Phlébites, embolies pulmonaires par stimulation de la thrombopoïèse,
- Augmentation du risque d'infection par l'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes,
- Complication cardio-vasculaires de type IDM ou AVC, en lien avec le risque accru d'HTA, de diabète et de dyslipidémie,
- Survenue ou décompensation de pathologies psychiatriques.

I.6. Surveillance et récurrence

Chez le patient opéré, il est recommandé, en post-opératoire immédiat, de déterminer si le patient est en insuffisance corticotrope, en eucortisolisme ou en hypercortisolisme afin de préciser les modalités de surveillance.

En cas d'insuffisance corticotrope (cortisol à 8 heures $<5 \mu\text{g}/100\text{ml}$), le dépistage de la récurrence consiste en un dosage du cortisol plasmatique à 8h (Consensus SFE, 2020, in press).

En cas d'eucortisolisme, le dépistage de la récurrence consiste en la réalisation de deux tests parmi les trois suivants (Consensus SFE, 2020, in press):

- Deux dosages du cortisol salivaire à minuit (norme $<0,10 \mu\text{g}/100\text{ml}$),
- Un test de freinage minute (norme $<1,8 \mu\text{g}/100\text{ml}$),
- Un ou deux dosages du CLU, dont la positivité peut être retardée (norme $<250 \text{nmol}/24\text{h}$).

Des études retrouvaient que la récurrence était plus probable si les patients étaient capables d'être sevrés en hydrocortisone dans les 6 premiers mois post-opératoires (21,41,42). Après la rémission, les patients doivent être suivis au moins 10 ans afin de dépister une éventuelle récurrence. La récurrence post-opératoire est estimée à 14% à 5 ans, 20% à 10 ans et 24% à plus de 10 ans (30,41,43).

I.7. Obésité et Syndrome de Cushing

L'obésité est définie par un IMC $\geq 30 \text{kg}/\text{m}^2$. C'est un signe fréquent dans le syndrome de Cushing, on observe une anomalie de la répartition des graisses avec notamment une accumulation de tissu adipeux viscéral. Les mécanismes physiopathologiques de ce phénomène sont encore méconnus. Une hypothèse évoque l'augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase sous l'effet de l'hypercortisolisme. Cette enzyme participe à l'hydrolyse des triglycérides dans le but de les stocker dans le tissu adipeux notamment viscéral (44).

Des différences phénotypiques en lien avec l'ethnie ont été décrites (45). Il existerait un phénotype Est-Asiatique caractérisé par un IMC moins élevé et une répartition des graisses moins marquée sur l'abdomen que chez les patients Caucasiens appariés sur l'âge et le sexe. Néanmoins, les anomalies métaboliques liées à l'hypercorticisme semblaient tout aussi sévères.

L'obésité semble également varier selon l'étiologie du syndrome de Cushing, même pour des niveaux de cortisolémie comparables. Il semblerait, par exemple, que l'IMC des patients présentant une maladie de Cushing soit plus élevé que celui des patients porteurs d'une dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales, d'où l'hypothèse d'une implication de la protéine kinase A (PKA) dans la régulation de l'obésité (46).

La PKA est une enzyme qui joue un rôle dans le métabolisme énergétique. Le gène codant pour la sous-unité régulatrice de type I alpha de la PKA fait partie des gènes suppresseurs de tumeur. Les mutations inactivatrices engendrent une augmentation de l'activité de la PKA et sont impliquées dans la tumorigénèse endocrinienne dont la dysplasie micronodulaire

pigmentée des surrénales, responsable de syndromes de Cushing. De plus, chez des rats obèses, il a été retrouvé une activité réduite de la PKA comparé aux rats contrôles (47). Ces résultats suggèrent que l'activité augmentée de la PKA dans le cadre de la dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales serait également responsable d'un meilleur équilibre du métabolisme énergétique et limiterait ainsi la prise de poids.

Une étude américaine retrouvait que le tissu adipeux viscéral était plus marqué chez des souris traitées avec de l'hydrocortisone que chez les souris traitées par hydrocortisone et thiazolidinediones ($p=0,04$) ou bien chez les souris contrôles (48). Les souris traitées par hydrocortisone et thiazolidinediones prenaient moins de poids que les souris traitées par hydrocortisone seule ($p=0,02$) et même que les souris contrôles ($p=0,04$). Les auteurs suggéraient que les thiazolidinediones pouvaient affecter l'expression de la 11b-hydroxystéroïde déhydrogénase de type 1 (11b-HSD1) dans le tissu adipeux viscéral.

La 11b-HSD1 est une enzyme qui transforme la cortisone en sa forme active, le cortisol, et qui est exprimée dans le tissu adipeux, le foie et le système nerveux central. Une étude italienne avait comparé l'expression de la 11b-HSD1 dans le tissu adipeux omental de patients présentant un SC ou de patients souffrant d'obésité commune comparé avec des sujets contrôles de poids normal (49). L'ARN messager du 11b-HSD1 était 13 fois plus élevé chez les sujets obèses comparés aux contrôles ($p=0,001$) sans différence entre les patients présentant un syndrome de Cushing et les sujets contrôles. Chez les sujets obèses, le cortisol généré dans le tissu adipeux agirait de façon autocrine sur les cellules ou de façon paracrine sur les adipocytes adjacents afin d'entretenir l'obésité abdominale (50). Les auteurs ont évoqué l'hypothèse d'un mécanisme de défense local du tissu adipeux des patients présentant un syndrome de Cushing. En réponse à des taux élevés de cortisol plasmatique, l'expression de la 11b-HSD1 tissulaire serait diminuée induisant ainsi un rétrocontrôle responsable, de façon contradictoire, de l'augmentation de la cortisolémie (49).

En ce qui concerne les complications, une récente étude a comparé des patients atteints de syndrome de Cushing à des patients diabétiques appariés sur l'âge et le sexe. On retrouvait chez les patients atteints de SC une augmentation du tissu adipeux viscéral et épigastrique qui revenait à la normale après la rémission ainsi qu'une diminution de la stéatose hépatique. Cette anomalie spécifique de la répartition des tissus adipeux dans le syndrome de Cushing semblait liée à l'altération de la fonction cardiaque (51). Il semblait également que l'hypercortisolisme augmentait la quantité de tissu adipeux médullaire au niveau vertébral et fémoral pouvant expliquer le sur-risque de fractures osseuses chez ces patients (52), en plus de la stimulation de la résorption osseuse et de l'inhibition de la formation osseuse déjà bien connus dans le syndrome de Cushing (40,53).

Au vu de ces éléments, nous avons donc été amenées à penser que les patients présentant une maladie de Cushing et obèses pouvaient présenter des différences en termes de signes cliniques, dosages biologiques, imagerie et rémission.

II. Objectifs

II.1. Principal

L'objectif principal de ce travail était de comparer la rémission 1 an après le premier traitement entre des patients atteints d'une maladie de Cushing et présentant une obésité au diagnostic ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) et chez des patients atteints d'une maladie de Cushing et non-obèses au diagnostic ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$).

II.2. Secondaires

Les objectifs secondaires étaient de :

- Comparer, au diagnostic, les données cliniques, biologiques, l'imagerie et les complications de la maladie de Cushing entre les deux groupes,
- Comparer, à 1 an et 5 ans du premier traitement, les données cliniques, biologiques, l'imagerie, la prise en charge et les complications de la maladie de Cushing entre les deux groupes,
- Comparer, à 1 an et 5 ans du premier traitement, l'évolution nutritionnelle entre les deux groupes,
- Comparer la rémission à 5 ans du premier traitement entre les deux groupes,
- Déterminer les facteurs au diagnostic (cliniques, biologiques, imagerie, complications) associés à la rémission 1 an après le traitement.

III. Méthodes

III.1. Schéma et population d'étude

Il s'agit d'une étude unicentrique de cohorte rétrospective. L'échantillon était composé de patients porteurs d'un adénome hypophysaire corticotrope diagnostiqué au CHU de Limoges entre le 1er novembre 2002 et le 1er septembre 2020, obèses et non obèses.

L'obésité était définie selon les critères de l'HAS par un IMC au diagnostic $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (54).

III.2. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés de plus de 18 ans ;
- Adénome corticotrope diagnostiqué par un Syndrome de Cushing ACTH-dépendant associé à une IRM hypophysaire en faveur d'un adénome ou à la présence d'un gradient centro-périphérique au cathétérisme des sinus pétreux inférieurs ;
- Patients diagnostiqués au CHU de Limoges ;
- Patients affiliés à un régime de sécurité sociale.

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Adénome hypophysaire à sécrétion mixte. En effet, le traitement de première intention diffère selon le type d'adénome. Les inclure pourrait donc créer un biais.
- Données manquantes concernant le poids au diagnostic.

III.3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la rémission à 1 an du premier traitement. Les patients étaient considérés en rémission si l'un des critères suivant était rempli :

- si le dosage de la cortisolémie à 8h était bas ($<5 \mu\text{g}/100\text{ml}$),
- ou si les patients étaient traités par hydrocortisone,
- ou bien si la cortisolémie à 8h était comprise entre 5 et $18 \mu\text{g}/100\text{ml}$ avec un test de freination minute positif ($<1,8 \mu\text{g}/100\text{ml}$).

Le dosage du cortisol salivaire à minuit n'a pas été retenu du fait d'un manque de données dans notre série notamment pour les dossiers analysés avant 2015. Le CLU des 24 heures n'a également pas été retenu comme critère de rémission puisque sa positivité survient plus tardivement que les dosages précédents (Consensus SFE, 2020, in press).

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Pour les données cliniques : la présence de signes spécifiques et non spécifiques,
- Pour les données biologiques : la cortisolémie à 8h, le CLU, l'ACTH plasmatique à 8h,
- Pour les données d'imagerie : la présence et la taille d'un adénome.
- Pour les complications : la présence d'HTA, troubles de la glycémie, dyslipidémie, ostéoporose, infection, trouble psychiatrique, la survenue d'un SCA, d'une TVP ou d'une EP,
- Pour l'évolution nutritionnelle : l'IMC et la perte de poids,
- Le taux de rémission à 5 ans.

III.4. Recueil des données

Une liste de patients a été établie à partir des codages de la classification PMSI suivants : « Maladie de Cushing », « Syndrome de Cushing » et « Autres syndromes de Cushing » entre le 1er novembre 2002 et le 1er septembre 2020. Tous les dossiers des patients de la liste ont été consultés. Les données ont été collectées rétrospectivement à partir des dossiers médicaux. Une base de données anonyme a été créée sous forme de tableur Excel® (Microsoft® version 2016).

III.4.1. Données nutritionnelles

III.4.1.1. Exposition

Le poids (kg) et la taille (m) au diagnostic ont été recueillis. Les poids (kg) à 1 an et 5 ans du traitement ont été recueillis.

L'IMC (en kg/m²) a été calculé selon la formule $IMC (kg/m^2) = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 (m)$. Le statut nutritionnel a été défini en fonction de l'âge du patient.

Pour les patients d'un âge inférieur ou égal à 70 ans, $IMC < 18,5$ = dénutrition ; $18,5 \leq IMC < 25$ = normal ; $25 \leq IMC < 30$ = surpoids ; $30 \leq IMC < 35$ = obésité grade I ; $35 \leq IMC < 40$ = obésité grade II ; $IMC \geq 40$ = obésité grade III.

Pour les patients d'un âge supérieur à 70 ans, $IMC < 21$ = dénutrition ; $21 \leq IMC < 27$ = normal ; $27 \leq IMC < 30$ = surpoids ; $30 \leq IMC < 35$ = obésité grade I ; $35 \leq IMC < 40$ = obésité grade II ; $IMC \geq 40$ = obésité grade III.

III.4.1.2. Evolution

La variation de poids au cours du suivi (%) a été calculée selon la formule suivante $100 * (\text{poids à 1 ou 5 ans (kg)} - \text{poids au diagnostic (kg)}) / \text{poids au diagnostic (kg)}$.

III.4.2. Données socio-démographiques générales

Les données socio-démographiques suivantes ont été recueillies :

- la date de naissance,
- le sexe (homme ou femme),
- la date de diagnostic,
- la date des dernières nouvelles (correspondant à la date de dernière consultation au CHU de Limoges, quel que soit la spécialité).

L'âge au moment du diagnostic a été calculé. La durée de suivi correspondait à la durée entre la date de diagnostic et la date des dernières nouvelles.

III.4.3. Données cliniques

Les signes cliniques spécifiques d'hypercorticisme suivants ont été recueillis : amyotrophie des membres inférieurs, ecchymoses, vergetures, retard de cicatrisation et érythrose faciale et mélanodermie.

Les signes non spécifiques d'hypercorticisme suivants ont été recueillis : présence d'un hirsutisme, d'un buffalo-neck, d'œdèmes des membres inférieurs, de troubles du cycle chez la femme ou d'une répartition androïde des graisses.

III.4.4. Données biologiques

Au diagnostic, le CLU ($\mu\text{g}/24\text{h}$), la cortisolémie à 8h et à minuit ($\mu\text{g}/100\text{ml}$), les dosages d'ACTH plasmatiques au cours du nyctémère (pg/ml) et le dosage de SDHA plasmatique (ng/ml) ont été recueillis. La perte du rythme circadien était définie par une cortisolémie à minuit $> 0,75 * \text{cortisolémie à } 8\text{h}$ ($\mu\text{g}/100\text{ml}$). La freination minute était considérée insuffisante si la cortisolémie à 8h était $> 1,8 \mu\text{g}/100\text{ml}$ après la prise d'1 mg de DECTANCYL la veille entre 23h et minuit. La stimulation par la CRH était considérée positive si l'ACTH plasmatique augmentait de plus de 50 % et la cortisolémie augmentait de plus de 20 % au cours des deux heures suivant l'injection de CRH.

Au cours du suivi, le CLU ($\mu\text{g}/24\text{h}$), la cortisolémie à 8h ($\mu\text{g}/100\text{ml}$) et l'ACTH plasmatique (pg/ml) à 8h à 3 mois, 1 an, 5 ans, 10 ans et 15 ans ont été recueillis.

III.4.5. Imagerie

La taille de l'adénome à l'IRM au diagnostic, puis à 1 an et 5 ans du traitement a été recueillie. Les adénomes étaient classés « microadénome » si leur taille était inférieure à 10 mm et « macroadénome » si leur taille était supérieure ou égale à 10 mm. L'imagerie était classée « Non vu / Indéterminé » si l'IRM ne retrouvait pas d'adénome ou en présence de kyste seul.

III.4.6. Complications

Les complications suivantes ont été recueillies au diagnostic et à 1 an, 5 ans du traitement (40):

- hypertension artérielle,
- survenue d'un syndrome coronarien aigu,
- survenue d'un accident vasculaire cérébral,
- survenue d'un événement thrombo-embolique (EP ou TVP),
- ostéoporose à l'ostéodensitométrie définie par un T-score $\leq -2,5$ déviations standard,
- évènement infectieux inhabituel par son caractère récidivant ou par sa gravité,
- apparition d'une pathologie psychiatrique ou décompensation d'une pathologie préexistante,
- troubles de la glycémie si la glycémie à jeûn était supérieure ou égale à 6,1 mmol/L ou en présence d'un antécédent personnel de diabète connu,
- dyslipidémie.

III.4.7. Traitement

Le type de premier traitement, la date du premier traitement et la nécessité ou non d'un ou plusieurs traitements complémentaires ont été recueillis. Les options thérapeutiques étaient les suivantes : chirurgie transsphénoïdale par voie endonasale, radiothérapie hypophysaire, traitement médicamenteux anti-cortisolique ou surrénalectomie bilatérale. Le délai entre le diagnostic et le premier traitement a été calculé.

III.5. Analyses statistiques

Le nombre de sujets nécessaire dans chaque a été calculé selon la formule suivante :

$$n = \frac{2s^2(\varepsilon_\alpha + \varepsilon_\beta)^2}{d^2}$$

avec $\alpha = 5\%$, $\beta = 20\%$, d^2 la différence de rémission attendue entre les deux groupes (20%), s^2 la variance du critère de jugement principal obtenue dans notre série (0,24). Le nombre de sujets à inclure est de 252 patients (126 obèses au diagnostic et 126 patients non-obèses au diagnostic).

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS® version 22.0 (IBM®, New York, USA). Pour l'ensemble des analyses, le seuil de significativité était fixé à $p < 0,05$.

En ce qui concerne la description de la population d'étude, les valeurs quantitatives ont été exprimées en médiane et écart interquartile [EIQ] afin d'éviter l'influence des valeurs extrêmes. Les valeurs qualitatives ont été exprimées en nombre et pourcentage (%). Les effectifs et le nombre de données manquantes étaient présentés, puis la normalité des variables a été étudiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

En ce qui concerne l'analyse comparative, la comparaison de deux variables quantitatives a été réalisée à l'aide du test paramétrique t de Student lorsque la distribution pour la variable étudiée suivait la loi normale, ou du test non paramétrique U de Mann-Whitney lorsque la distribution ne suivait pas la loi normale pour un des deux groupes ou les deux. Pour les variables qualitatives, la comparaison entre deux pourcentages a été réalisée à l'aide du test du χ^2 de Pearson ou du test exact de Fisher lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5.

La régression logistique binaire a été utilisée pour réaliser une analyse multivariée des facteurs associés à la rémission à 1 an. Une première analyse univariée a été réalisée sur toutes les variables au diagnostic afin d'identifier l'odds ratio (intervalle de confiance [IC] à 95%) de chaque variable explicative. Puis, pour l'analyse multivariée, toutes les variables issues de l'analyse univariée pour lesquelles la valeur du p était $< 0,25$ ont été introduites dans le modèle. Afin, d'aboutir au modèle multivarié, la méthode pas à pas descendante a été effectuée. Le modèle multivarié initial a permis de fournir l'ensemble des risques, par variable.

IV. Résultats

IV.1. Population d'étude

112 patients ont consulté ou ont été hospitalisés au CHU de Limoges pour « Maladie de Cushing », « Syndrome de Cushing » ou « Autre syndrome de Cushing » selon les codages de la classification PMSI entre le 1^{er} novembre 2002 (date de début de l'informatisation des dossiers au CHU de Limoges) et le 1^{er} septembre 2020. Parmi eux, 55 avaient une suspicion de SC infirmée ensuite, 7 avaient un SC d'origine surrénalienne et 2 avaient un SC d'origine paranéoplasique et n'ont pas été inclus. Parmi les 48 patients suivis au CHU de Limoges pour Maladie de Cushing, 9 ont été diagnostiqués avant le 1^{er} novembre 2002, 1 avait des données manquantes concernant le poids au diagnostic, 2 ont été diagnostiqués hors du CHU de Limoges et 1 patient était porteur d'un adénome à sécrétion mixte cortico-somatotrope et 2 avaient une IRM hypophysaire négative et étaient en attente d'un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs. Au total, 33 patients ont été inclus dans l'étude.

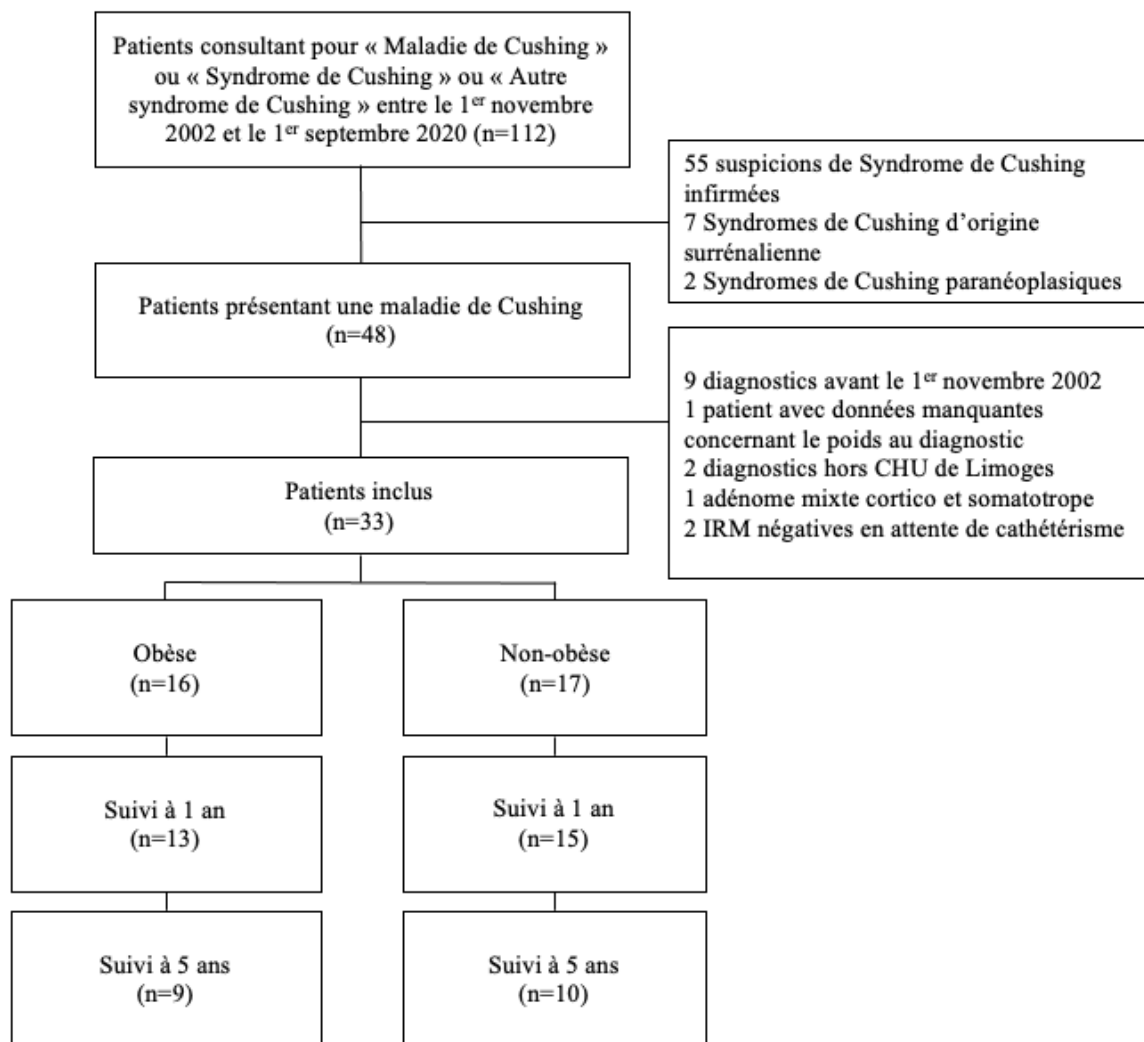


Figure 3 : Diagramme de flux de la sélection de patients.

La durée médiane de suivi était de 56 mois [17-106] sans différence entre le groupe obèse et non obèse ($p=0,63$). Les données avaient également été collectées 10 ans et 15 ans après le premier traitement, mais les analyses statistiques n'ont pas été réalisées du fait de l'attrition de la cohorte (8 patients seulement suivis à 10 ans et 3 patients à 15 ans).

IV.2. Description de la population au diagnostic

La description de la population au diagnostic est présentée dans le **Tableau 1**. L'âge médian au diagnostic était de 50 ans [35,5-57] avec un sex ratio F:M de 2,66:1. Le poids et l'IMC médians étaient plus élevés dans le groupe obèse respectivement 97,25 kg [85,8-107,8] et 36,7 kg/m² [33,0-45,5] contre 71 kg [65,25-80,0] et 26,4 kg/m² [23,1-28,1] dans le groupe non-obèse ($p<0.001$ et $p<0.001$). Concernant les complications au diagnostic, 24 patients (72,7%) présentaient une HTA sans différence significative entre les deux groupes, ($p=0,71$), 3 patients avaient une ostéoporose, 2 avaient un antécédent d'EP ou de TVP et 3 présentaient un trouble psychiatrique.

IV.3. Rémission à 1 an puis 5 ans du premier traitement

A 1 an et 5 ans du premier traitement, la rémission était comparable entre les obèses et non-obèses au diagnostic ($p=0,25$) (**Tableau 2**).

IV.4. Présentation clinique

Les signes cliniques de la maladie de Cushing sont présentés dans le **Tableau 3**. La mélanodermie était présente uniquement chez des patients obèses (25%, $p=0,044$), le reste des signes spécifiques était comparable. Quant aux signes non spécifiques, le buffalo-neck et la répartition abdominale des graisses étaient plus fréquents dans le groupe obèse (respectivement $p=0,002$ et $p=0,007$).

IV.5. Dosages biologiques

Les résultats biologiques au diagnostic (**Tableau 4**) étaient tous comparables entre les deux groupes.

Tableau 1 : Données sociodémographiques, nutritionnelles, complications et IRM au diagnostic dans la population totale (n=33) et comparaison entre les groupes obèse (n=16) et non-obèse (n=17).

	Population totale (n=33) Médiane [EIQ] ou n (%)	DM	Obèse (n=16) Médiane [EIQ] ou n (%)	Non obèse (n=17) Médiane [EIQ] ou n (%)	P
<u>Données sociodémographiques</u>					
Âge au diagnostic (années) [°]	50 [35,5-57]	0	45,5 [26,25-59,25]	50 [39,5-56]	0,39
Sexe*		0			0,44
Masculin	9 (27,3)		3 (18,8)	6 (35,3)	
Féminin	24 (72,7)		13 (81,3)	11 (64,7)	
<u>Données nutritionnelles</u>					
Poids au diagnostic (kg) [°]	82 [71-97,2]	0	97,25 [85,8-107,8]	71 [65,25-80,0]	<0,001
IMC au diagnostic (kg/m ²) [°]	29,4 [25,9-36,7]	0	36,7 [33,0-45,5]	26,4 [23,1-28,1]	<0,001
Statut nutritionnel au diagnostic*		0			
Dénutrition				0 (0)	
Poids normal				7 (21,2)	
Surpoids				10 (30,3)	
Obésité Grade I			7 (21,2)		
Obésité Grade II			3 (9,1)		
Obésité Grade III			6 (18,2)		
<u>Complications</u>					
Présence d'au moins une complication*	27 (84,4)	1	14 (87,5)	13 (81,3)	1,00
Troubles de la régulation glycémique*	20 (60,6)	0	12 (75,0)	8 (47,1)	0,16
Dyslipidémie*	16 (48,5)	0	9 (56,3)	7 (41,2)	0,49
<u>IRM</u>					
Type d'adénome*		0			0,81
Microadénome	19 (57,6)		10 (62,5)	9 (52,9)	
Macroadénome	10 (30,3)		4 (25,0)	6 (35,3)	
Non vu / Indéterminé	4 (12,1)		2 (12,5)	2 (11,8)	
Taille de l'adénome (mm) [°]	7,25 [4,4-16,0]	7	7,5 [4,5-16]	6 [4-16]	0,70

DM : Données manquantes ; EIQ : Ecart InterQuartile ; IMC : Indice de Masse Corporelle ;

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique ; n : nombre.

Tests utilisés : [°]Student ; [#]Mann-Whitney ; *Chi2.

Tableau 2 : Rémission 1 an et 5 ans après le premier traitement dans la population totale (n=28) et comparaison entre groupe obèse au diagnostic (n=13) et non-obèse au diagnostic (n=15).

	Population totale (n=28) Médiane [EIQ] ou n (%)	DM	Obèse (n=13) Médiane [EIQ] ou n (%)	Non obèse (n=15) Médiane [EIQ] ou n (%)	P
<u>Rémission</u>					
1 an après le premier traitement*	10 (35,7)	0	3 (23,1)	7 (46,7)	0,25
5 ans après le premier traitement*	4 (21,1)	9	1 (11,1)	3 (30,0)	0,59

DM : Données manquantes ; EIQ : Ecart InterQuartile. Test utilisé : * Chi2

Tableau 3 : Signes cliniques du syndrome de Cushing dans la population totale (n=33) et comparaison entre groupe obèse au diagnostic (n=16) et non-obèse (n=17) au diagnostic.

	Population totale (n=33) n (%)	DM	Obèse (n=16) n (%)	Non obèse (n=17) n (%)	p
<u>Signes spécifiques</u>					
		0			
Amyotrophie des membres inférieurs*	16 (48,5)		7 (43,8)	9 (52,9)	0,73
Echymoses*	12 (36,4)		5 (31,3)	7 (41,2)	0,72
Vergetures pourpres*	12 (36,4)		6 (37,5)	6 (35,3)	1,00
Retard de cicatrisation*	9 (27,3)		3 (18,8)	6 (35,3)	0,44
Erythrose faciale*	18 (54,5)		9 (56,3)	9 (52,9)	1,0
Mélanodermie*	4 (12,1)		4 (25,0)	0 (0)	0,044
Présence d'au moins un signe spécifique*	27 (81,8)		14 (87,5)	13 (76,5)	1,00
<u>Signes non spécifiques</u>					
		0			
Hirsutisme*	16 (48,5)		9 (56,3)	7 (41,2)	0,49
Buffalo-neck*	17 (51,5)		13 (81,3)	4 (23,5)	0,002
Oedèmes*	5 (15,2)		1 (6,3)	4 (23,5)	0,34
Troubles du cycle menstruel*	9 (37,5)		5 (38,5)	4 (36,3)	0,71
Répartition androïde des graisses*	23 (69,7)		15 (93,8)	8 (47,1)	0,007

DM : Données manquantes ; n : nombre. Test utilisé : * Chi2.

IV.6. Premier traitement

Le délai médian entre le diagnostic et le premier traitement était de 4 mois [2,75-7] sans différence entre le groupe obèse et non obèse au diagnostic ($p=0,42$). 26 patients (86,6%) ont été opérés par voie transsphénoïdale, 13 obèses et 13 non-obèses, 2 patients (6,7%) ont été traités médicalement et étaient non obèses, un patient (3,3%) a eu une radiothérapie et était non obèse, un patient (3,3%) a eu une surrenalectomie bilatérale et était obèse et 3 patients avaient des données manquantes concernant le traitement. Il n'y avait pas de différence dans le premier traitement entre les deux groupes ($p=0,29$).

IV.7. Données du suivi à 1 puis 5 ans du premier traitement

A 1 an et 5 ans du premier traitement, l'IMC médian était toujours plus élevé dans le groupe obèse au diagnostic (respectivement $p=0,002$, **Tableau 5** et $p=0,002$, **Tableau 6**).

IV.8. Comparaison de la population selon la rémission à 1 an

Les résultats présentés ici sont issus de la comparaison des groupes « Rémission à un an » vs « Non rémission à un an ». Les patients en rémission à 1 an étaient significativement plus âgés au diagnostic (55,5 ans [43,75-64,25] contre 42,5 ans [30,75-54,25] dans le groupe non en rémission, $p=0,044$) (**Tableau 7**).

Leur IMC au diagnostic était plus faible (28,31 [23,0-31,4] contre 31,8 [26,2-40,6], $p=0,041$) et ils présentaient moins de dyslipidémie au diagnostic que les patients non en rémission à 1 an (20% contre 66,7%, $p=0,046$).

IV.9. Facteurs associés avec la rémission à 1 an

Une analyse univariée de toutes les variables recueillies au diagnostic (données cliniques, biologiques, imagerie, complications de la maladie) avait identifié certaines variables comme étant de possibles facteurs associés avec la rémission à 1 an : l'âge au diagnostic, l'IMC au diagnostic, la présence d'ecchymoses, la répartition abdominale des graisses, la dyslipidémie au diagnostic, les troubles glycémiques au diagnostic. L'analyse multivariée (**Tableau 8**) retrouvait l'âge élevé au diagnostic ($p=0,022$) et la présence de troubles glycémiques au diagnostic ($p=0,018$) comme étant des facteurs associés avec la rémission à un an du premier traitement.

Tableau 4 : Paramètres biologiques dans la population totale (n=33) et comparaison entre les groupes obèse au diagnostic (n=16) et non-obèse au diagnostic (n=17).

	Population totale (n=33) Médiane [EIQ] ou n (%)	DM	Obèse (n=16) Médiane [EIQ] ou n (%)	Non obèse (n=17) Médiane [EIQ] ou n (%)	P
<u>Au diagnostic</u>					
CLU (µg/24h) [°]	244,5 [95,25-466,0]	1	241 [68,3-457]	259 [100,5-617,5]	0,40
Cortisol plasmatique à minuit (µg/dL) [#]	13,9 [10,0-21,6]	2	13,1 [10,6-23,9]	14,7 [9,6-21,2]	1,00
ACTH plasmatique à 8 heures (pg/mL) [#]	84,8 [46,4-147,75]	1	74,4 [38,6-144,0]	92,6 [56,9-150]	0,35
Perte du rythme nyctéméral du cortisol*	21 (67,7)	2	11 (78,6)	10 (58,8)	0,28
Freination minute anormale*	23 (82,1)	5	11 (73,3)	12 (92,3)	0,33
Test au CRH positif*	19 (67,9)	5	9 (64,3)	10 (71,4)	1,00
<u>3 mois après le premier traitement</u>					
CLU (µg/24h) [#]	31,1 [14,3-62,4]	5	25,0 [10,6-45,0]	43,1 [17,3-130,9]	0,18
Cortisol plasmatique à 8 heures (µg/dL) [°]	11,9 [4,9-16,4]	4	12,2 [5,0-16,3]	10,7 [4,3-19,0]	0,76
ACTH plasmatique à 8 heures (pg/mL) [#]	28,9 [20,9-66,1]	5	28,9 [23,0-60,6]	28,9 [20,1-73,1]	0,96
<u>1 an après le premier traitement</u>					
CLU (µg/24h) [°]	44,5 [18,1-74,7]	9	33,0 [18,5-60,0]	63,6 [15,5-142,0]	0,11
Cortisol plasmatique à 8 heures (µg/dL) [°]	12,7 [9,1-17,3]	7	15,2 [11,0-16,7]	11,7 [5,6-19,8]	0,31
ACTH plasmatique à 8 heures (pg/mL) [°]	50,5 [20,7-77,1]	9	47,8 [20,1-82]	53,1 [21,3-73,5]	0,43
<u>5 ans après le premier traitement</u>					
CLU (µg/24h) [°]	30,1 [20,0-86,9]	18	29,1 [8,4-95,8]	31,5 [21,7-89,4]	0,54
Cortisol plasmatique à 8 heures (µg/dL) [°]	15,4 [11,1-21,2]	16	15,8 [10,4-23,3]	15,4 [11,2-20,8]	0,67
ACTH plasmatique à 8 heures (pg/mL) [°]	60,0 [35,0-94,1]	18	43,9 [26,2-93,0]	66,2 [54,6-117]	0,65

ACTH: Hormone Adrenocorticotrope ; CLU : Cortisol Libre Urinaire ; DM : Données manquantes ; EIQ : Ecart InterQuartile ; n : nombre.

*Tests utilisés : [°]Student ; [#]Mann-Whitney ; * Chi2.*

Tableau 5 : Rémission, évolution nutritionnelle, traitement supplémentaire et IRM un an après le premier traitement dans la population totale (n=28) et comparaison entre les groupes obèses au diagnostic (n=13) et non-obèse au diagnostic (n=15).

	Population totale (n=28) Médiane [EIQ] ou n (%)	DM	Obèse (n=13) Médiane [EIQ] ou n (%)	Non obèse (n=15) Médiane [EIQ] ou n (%)	P
<u>Rémission</u>					
Rémission un an après le premier traitement*	10 (35,7)	0	3 (23,1)	7 (46,7)	0,25
<u>Evolution nutritionnelle</u>					
IMC (kg/m ²)#	27,1 [24,0-31,8]	0	30,5 [26,7-44,4]	24,7 [22,8-27,5]	0,002
Statut nutritionnel*		0			
Dénutrition	0 (0)				
Poids normal	9 (32,1)		1 (7,7)	8 (53,3)	
Surpoids	9 (32,1)		4 (30,8)	5 (33,3)	
Obésité Grade I	4 (14,3)		2 (15,4)	2 (13,3)	
Obésité Grade II	2 (7,1)		2 (15,4)		
Obésité Grade III	4 (14,3)		4 (30,8)		
Perte de poids depuis le diagnostic (%)°	-5,8 [-10,9 – 1,8]	0	-8,8 [-16,0 – -1,4]	-4,2 [-9,5 – 4,2]	0,057
<u>Traitement</u>					
Traitement supplémentaire au cours de la première année*	8 (28,6)	0	5 (38,5)	3 (20,0)	0,43
<u>IRM</u>					
Adénome résiduel*		3			0,93
Microadénome	3 (12,0)		1 (10,0)	2 (13,3)	
Macroadénome	3 (12,0)		1 (10,0)	2 (13,3)	
Non vu	19 (76,0)		8 (80,0)	11 (73,3)	

DM : Données manquantes ; EIQ : Ecart InterQuartile ; IMC : Indice de Masse Corporelle ;

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique ; n : nombre.

*Tests utilisés : °Student ; #Mann-Whitney ; * Chi2.*

Tableau 6 : Rémission, évolution nutritionnelle, traitement supplémentaire et IRM 5 ans après le premier traitement dans la population totale (n=19) et comparaison entre les groupes obèse au diagnostic (n=9) et non-obèse au diagnostic (n=10).

	Population totale (n=19) Médiane [EIQ] ou n (%)	DM	Obèse (n=9) Médiane [EIQ] ou n (%)	Non obèse (n=10) Médiane [EIQ] ou n (%)	P
<u>Rémission</u>					
Rémission 5 ans après le premier traitement*	4 (21,1)	0	1 (11,1)	3 (30,0)	0,59
<u>Evolution nutritionnelle</u>					
IMC (kg/m ²) [°]	30,1 [25,6-33,7]	0	33,7 [30,0-45,1]	26,4 [20,8-30,6]	0,002
Statut nutritionnel*		0			
Dénutrition	0 (0)				
Poids normal	4 (21,1)			4 (40,0)	
Surpoids	4 (21,1)		2 (22,2)	3 (30,0)	
Obésité Grade I	7 (36,8)		3 (33,3)	4 (40,0)	
Obésité Grade II	1 (5,3)		1 (11,1)		
Obésité Grade III	3 (15,8)		3 (33,3)		
Perte de poids depuis le diagnostic (%) [#]	-3,3 [-10,2 – 4,6]	0	-4,2 [-10,9 – -2,3]	0,7 [-10,0 – 9,9]	0,18
<u>Traitement</u>					
Traitement supplémentaire entre la première et la cinquième année après le traitement*	7 (38,9)	1	4 (44,4)	3 (33,3)	1,00
<u>IRM</u>					
Adénome résiduel*		4			0,74
Microadénome	5 (33,3)		2 (28,6)	3 (30,0)	
Macroadénome	3 (20,0)		1 (14,3)	2 (20,0)	
Non vu	7 (46,7)		4 (57,1)	3 (30,0)	

DM : Données manquantes ; EIQ : Ecart InterQuartile ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; IRM : Imagerie par Résonance Magnétique ; n : nombre.

Tests utilisés : [°]Student ; [#]Mann-Whitney ; * Chi2.

Tableau 7 : Données sociodémographiques, nutritionnelles, complications, IRM au diagnostic et premier traitement dans la population suivie à 1 an (n=28) et comparaison entre les groupes en rémission (n=10) et non en rémission (n=18).

	Population suivie à 1 an (n=28) Médiane [EIQ] ou n (%)	DM	Rémission à 1 an (n=10) Médiane [EIQ] ou n (%)	Non rémission à 1 an (n=18) Médiane [EIQ] ou n (%)	P
<u>Données sociodémographiques</u>					
Âge au diagnostic (années) [°]	50 [37,5-57]	0	55,5 [43,75-64,25]	42,5 [30,75-54,25]	0,044
Sexe*		0			0,40
Masculin	8 (28,6)		4 (40)	4 (22,2)	
Féminin	20 (71,4)		6 (60)	14 (77,8)	
<u>Données nutritionnelles</u>					
Obésité au diagnostic (oui)*	13 (46,4)	0	3 (30)	10 (55,6)	0,25
Poids au diagnostic (kg) [°]	81,75 [68,1-97,2]	0	79 [66,45-84,63]	89,65 [70,03-105,5]	0,051
IMC au diagnostic (kg/m ²) [°]	29,2 [25,7-34,3]	0	28,31 [23,0-31,4]	31,8 [26,2-40,6]	0,041
<u>Biologie au diagnostic</u>					
CLU (ug/24h) [°]	247 [111-583]	1	516,5 [131,3-890]	242 [89,65-356]	0,38
Cortisol plasmatique à minuit (ug/dL) [#]	14,3 [9,9-22,1]	2	13,9 [9,6-20,25]	15,2 [10,7-22,6]	0,71
ACTH plasmatique à 8 heures (pg/mL) [#]	91,9 [38,6-149]	1	92,6 [73,1-203,0]	63,3 [34,0-145,8]	0,13
Perte du rythme nyctéméral du cortisol*	17 (65,4)	2	6 (66,7)	11 (64,7)	1,0
Freination minute anormale*	20 (83,3)	4	9 (100)	11 (73,3)	0,26
Test au CRH positif*	15 (62,5)	4	5 (55,6)	10 (66,7)	0,68
<u>IRM au diagnostic</u>					
Type d'adénome*		0			0,97
Microadénome	16 (57,1)		6 (60)	10 (55,6)	
Macroadénome	9 (32,1)		3 (30)	6 (33,3)	
Non vu / Indéterminé	3 (10,7)		1 (10)	2 (11,1)	
Taille de l'adénome (mm) [°]	7,5 [4,0-16,0]	5	7,5 [5,0-20,0]	7,5 [3,3-16,0]	0,81
<u>Complications au diagnostic</u>					
HTA*	20 (71,4)	0	8 (80)	12 (66,7)	0,67
Troubles de la régulation glycémique*	17 (60,7)	0	4 (40)	13 (72,2)	0,12
Dyslipidémie*	14 (50)	0	2 (20)	12 (66,7)	0,046
<u>Premier traitement</u>					
Délai entre diagnostic et traitement (mois) [°]	4 [2,25-7]	0	3,5 [3-6,3]	4 [2-10]	0,35
Premier traitement*		0			0,26
Chirurgie transsphénoïdale	23 (85,7)		9 (90)	15 (83,3)	
Radiothérapie	1 (3,6)			1 (5,6)	
Anti-cortisoliques	2 (7,1)			2 (11,1)	
Surrénalectomie	1 (3,6)		1 (10)		

ACTH : adrenocorticotropie hormone ; CLU : Cortisol libre urinaire des 24h ; CRH : corticotropin-releasing hormone ; DM : Données manquantes ; EIQ : Ecart InterQuartile ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; IRM : Imagerie par Résonance Magnétique ; n : nombre. Tests utilisés : [°]Student ; [#]Mann-Whitney ; * Chi2.

Tableau 8 : Facteurs associés avec la rémission un an après le premier traitement, en analyse univariée puis multivariée avec la régression logistique binaire (n=27, donnée manquante concernant une complication au diagnostic pour un patient).

	Analyse univariée	Analyse multivariée		
	p	OR	IC95%	p
Âge au diagnostic	0,079	1,18	[1,02-1,36]	0,022
IMC au diagnostic	0,044	0,99	[0,76-1,31]	0,98
Echymoses	0,167	0,10	[0,006-1,62]	0,10
Répartition abdominale des graisses	0,032	8,03	[0,50-127]	0,14
Dyslipidémie au diagnostic	0,018	6,9	[0,10-467]	0,37
Troubles de la régulation glycémique au diagnostic	0,066	44,8	[1,91-1050]	0,018

IC95%: Intervalle de Confiance à 95% ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; OR: Odds Ratio.

V. Discussion

V.1. Objectif principal

La maladie de Cushing est une maladie rare avec une incidence de 1,2 à 1,7 par million chaque année (11). Malgré l'inclusion sur une période longue de 18 ans au CHU de Limoges, le nombre de sujets nécessaires (252 patients) n'a pas été atteint, ce qui entraîne un manque de puissance pour l'interprétation des résultats de notre étude.

Plusieurs éléments laissaient supposer que l'obésité dans la maladie de Cushing pouvait être liée à un taux de rémission moins élevé. Notre étude n'a, pour le moment, pas mis en évidence de différence significative entre les groupes obèse et non obèse au diagnostic en termes de taux de rémission de la maladie de Cushing à un an et cinq ans du premier traitement, bien que la proportion de patients en rémission soit meilleure à 1 an dans le groupe non obèse au diagnostic (46,7% contre 23,1%, $p=0,25$)

Dans la littérature, les taux de rémission après chirurgie trans-sphénoïdale variaient entre 65 et 86% (55–62). Dans ces articles, les critères de rémission étaient variables, les plus utilisés étant le cortisol plasmatique à 8h et le cortisol libre urinaire des 24 heures.

Nos taux de rémission sont plus bas que ceux rapportés dans la littérature (35,7% à 1 an du premier traitement). Les critères de rémission que nous avons utilisés ont été choisis selon le consensus de la SFE d'octobre 2020 (article in press). La SFE considère les patients en rémission en cas d'insuffisance corticotrope (cortisol à 8 heures $<5 \mu\text{g}/100\text{ml}$), ou si nécessité de poursuivre le traitement par hydrocortisone, ou en cas de dosage du cortisol salivaire à minuit bas à deux reprises ($<0,10 \mu\text{g}/100\text{ml}$), ou enfin en cas de test de freinage minute suffisant (cortisol à 8h $<1,8 \mu\text{g}/100\text{ml}$). Le dosage du CLU des 24h, retenu dans les critères de rémission de nombreuses études (55–57,59–62), n'en fait donc pas partie car le CLU se positive plus tardivement lors de la récurrence. Dans notre étude, l'insuffisance corticotrope, la nécessité de poursuivre le traitement par hydrocortisone, et le test de freinage minute ont été choisis comme critères de rémission mais nous n'avons pas pu retenir le dosage du cortisol salivaire à minuit du fait de nombreuses données manquantes avant 2015.

V.2. Critères socio-démographiques

Dans notre population, le sex ratio F:M (2,6 : 1) était moins élevé que dans les données de la littérature pour la maladie de Cushing (3-8 : 1) (9–12) malgré un sex ratio F:M légèrement plus élevé dans la population générale du Limousin en 2017 (1,08 : 1), que dans la population générale française en 2017 (1,06 : 1) et américaine en 2018 (1,03 : 1).

V.3. Présentation clinique au diagnostic

Concernant les signes cliniques de la maladie de Cushing, la proportion de mélanodermie dans notre population totale correspond aux données retrouvées dans la littérature (12,1% dans notre étude contre 8-14% (11)). Or, chez les patients de notre série, la mélanodermie n'était présente que dans le groupe obèse (25%, $p=0,044$). Une des hormones responsables de la mélanodermie, l'alpha-MSH, semble être produite grande quantité par les adénomes hypophysaires corticotropes (63). Une étude japonaise comparait les concentrations périphériques d'alpha-MSH entre 15 patients obèses et 15 non-obèses, tous indemnes de maladie de Cushing (15). Les concentrations plasmatiques d'alpha-MSH étaient plus élevées chez les patients obèses ($p<0,02$) tandis que les concentrations en ACTH et en cortisol étaient comparables. La concentration en alpha-MSH semblait également corrélée à la quantité de tissu adipeux viscéral mesurée au scanner même si les patients n'étaient pas obèses. Ces résultats suggèrent que, dans la maladie de Cushing, les concentrations d'alpha-MSH plus élevées joueraient un rôle à la fois dans l'obésité et dans la mélanodermie, ce qui semble compatible avec les résultats de notre étude.

La présence d'un buffalo-neck et la répartition androïde des graisses étaient significativement plus représentées dans le groupe obèse (respectivement $p=0,02$ et $p=0,007$) mais ces signes sont non spécifiques et peuvent être présents chez des patients souffrant d'obésité commune et indemnes de syndrome de Cushing.

V.4. Biologie au diagnostic et au cours du suivi

Nous n'avons pas retrouvé de différence entre les deux groupes en termes de données biologiques.

Comme nous l'évoquions précédemment, la 11b-HSD1 est l'enzyme qui transforme la cortisone en cortisol actif. Il semblerait que l'ARN messager du 11b-HSD1 soit bien plus exprimé dans le tissu adipeux omental des sujets obèses indemnes de syndrome de Cushing, comparés aux contrôles de poids normal ($p=0,001$) sans différence entre les patients présentant un syndrome de Cushing et les sujets contrôles (49). L'hypothèse d'un mécanisme de défense local du tissu adipeux des patients présentant un syndrome de Cushing a été soulevée. En réponse à des taux élevés de cortisol plasmatique, l'expression de la 11b-HSD1 tissulaire serait diminuée induisant ainsi un rétrocontrôle responsable, de façon contradictoire, de l'augmentation de la cortisolémie (49). Bien que la différence ne soit pas significative, dans le groupe obèse, les dosages de cortisol à 8h étaient en effet plus élevés au cours du suivi tandis que les taux d'ACTH étaient plus bas. De plus, le CLU des 24 heures au diagnostic puis au cours du suivi était systématiquement plus bas dans le groupe obèse sans que cette différence ne soit significative.

Il est également à noter que la technique utilisée au CHU de Limoges, comme dans beaucoup de laboratoires, est celle du dosage radio-immunologique (RIA) qui a pour principe d'utiliser la liaison des molécules d'intérêt à des anticorps. Plusieurs études ont cependant démontré une meilleure fiabilité du dosage des stéroïdes par spectrométrie de masse, qui identifie les molécules à partir de leur masse et de leur structure (64–66). Dans le syndrome de Cushing, la mesure du cortisol semble plus spécifique avec la spectrométrie de masse, surtout en ce

qui concerne le CLU des 24 heures (67–69), avec moins de variabilité des résultats entre les laboratoires (67,70,71), moins de faux positifs (68,72) et même la possibilité de d'identifier des éventuels glucocorticoïdes exogènes (73,74).

V.5. Imagerie au diagnostic

Dans la population totale de notre étude, la proportion de microadénomes (57,6%) était conforme avec les données de la littérature (60%). La proportion de macroadénomes était plus élevée (30,3% contre 20%), et celle d'imagerie négative ou indéterminée plus faible (12,1% contre 20%, Consensus SFE, 2020, in press).

Les macro-adénomes étant moins fréquents dans la maladie de Cushing, leur plus forte présence dans notre série peut éventuellement témoigner d'un retard au diagnostic. Dans la littérature, la taille de l'adénome ne semble cependant pas liée à l'intensité de l'hypercortisolisme (75,76), et certains macroadénomes corticotropes peuvent rester silencieux quant aux signes d'hypercortisolisme avant de se transformer et de s'exprimer cliniquement avec un syndrome de Cushing (77,78). Parfois, classé dans le groupe des adénomes « non fonctionnels » le macroadénome corticotrope serait cependant plus agressif (79). Une autre hypothèse serait celle d'une sécrétion d'ACTH biologiquement moins active (80).

Dans notre série, il est également à noter que deux patients présentant un syndrome de Cushing ACTH-dépendant diagnostiqué pendant la période d'inclusion, dont l'IRM ne retrouvait pas de lésion hypophysaire n'avaient pas été inclus car en attente d'un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs, et ne sont donc pas comptabilisés.

V.6. Complications au diagnostic

Nous savons qu'il existe des modifications physiopathologiques liées à l'hypercorticisme responsables de l'apparition des complications, notamment cardio-vasculaires, chez les patients présentant un syndrome de Cushing (81).

De plus, l'obésité, même isolée, est un facteur de risque bien connu d'hypertension artérielle, de trouble de la régulation glycémique et de dyslipidémie (82–87). Les complications cardiovasculaires sont également plus fréquentes chez les sujets présentant un syndrome métabolique (dont la répartition abdominale) dans la population générale, indemne de syndrome de Cushing (88–90).

Nous avons donc été amenées à penser que les complications cardio-vasculaires surviendraient davantage dans le groupe obèse atteint de la maladie de Cushing puisque ces patients cumulaient à la fois l'hypercorticisme, l'obésité et pour certains la répartition androïde des graisses.

Contrairement à ce qui était attendu (81,90), dans notre étude, toutes les complications au diagnostic, dont l'hypertension artérielle, les troubles de la glycémie et la dyslipidémie n'étaient pas significativement plus élevées dans le groupe obèse. L'obésité ne serait donc pas responsable d'une augmentation de la morbidité dans la maladie de Cushing.

V.7. Évolution nutritionnelle

Notre hypothèse principale était celle d'un lien entre sécrétion de cortisol et quantité de tissu adipeux. Une étude pédiatrique a évalué l'IMC de 73 jeunes patients présentant un syndrome de Cushing au cours de la maladie active puis pendant la rémission (91). 44% d'entre eux sont restés en surpoids ou obèses même deux ans après la rémission. Une étude portant sur des souris auxquelles l'on administrait de la corticostérone ou un régime hyperlipidique comparé à un groupe contrôle a mis en évidence une augmentation du tissu adipeux viscéral dans les groupes corticostérone et régime hyperlipidique au cours du traitement ($p < 0,001$). Cependant, à l'arrêt des traitements, seules les souris précédemment traitées par corticostérone avaient maintenu l'augmentation du tissu adipeux viscéral au long terme ($p < 0,05$). De plus, le tissu adipeux présentait davantage d'infiltration macrophagique dans le groupe corticostérone comparé au groupe régime hyperlipidique ($p < 0,001$) ou contrôle ($p < 0,05$) (92). Ces données sont en accord avec les résultats de notre étude. L'IMC à 1 an puis 5 ans après le premier traitement reste plus élevé dans le groupe obèse ($p = 0,02$ et $p = 0,02$). Cela suggère un possible entretien de la masse grasseuse dû à l'exposition aux glucocorticoïdes, même au long cours. Cette hypothèse expliquerait pourquoi, même après la guérison, certaines complications de la maladie de Cushing restent à surveiller telles que le risque fracturaire, la survenue de thromboses artérielles ou encore le retentissement psychologique (93).

V.8. Facteurs au diagnostic associés à la rémission 1 an après le traitement

Dans notre travail, les patients non en rémission à 1 an étaient moins âgés au diagnostic (42,5 ans [30,75-54,25] contre 55,5 ans [43,75-64,25] dans le groupe en rémission, $p = 0,044$).

Leur IMC au diagnostic était plus élevé (31,8 [26,2-40,6] contre 28,31 [23,0-31,4], $p = 0,041$) et ils présentaient plus de dyslipidémie au diagnostic que les patients en rémission à 1 an (66,7% contre 20%, $p = 0,046$).

L'analyse multivariée nous a permis de trouver deux facteurs au diagnostic associés à la rémission : l'âge élevé et la présence de troubles de la glycémie au diagnostic. Ces résultats suggèrent qu'un adénome corticotrope chez un sujet jeune pourrait être plus difficile à traiter et que la présence de troubles de la glycémie au diagnostic ne serait pas prédictive d'une évolution défavorable. La présence de troubles de la glycémie pourrait en effet alerter l'endocrinologue à dépister un syndrome de Cushing et permettrait de le diagnostiquer et le prendre en charge plus tôt, d'où une meilleure rémission à 1 an.

Dans la littérature, le principal facteur associé à la rémission dans la maladie de Cushing était la durée de l'insuffisance corticotrope post-chirurgie trans-sphénoïdale (43,62,94). Aucun facteur au diagnostic n'avait été identifié comme étant associé à la rémission.

V.9. Limites de notre étude

Notre étude comporte quelques limites. Tout d'abord, la collecte des données était rétrospective. La taille de notre échantillon était limitée. Dans notre série, seuls 33 patients étaient inclus tandis que 252 patients étaient nécessaires. Il existait également une attrition de cohorte avec 8 patients seulement suivis à 10 ans et 3 patients à 15 ans. Il s'agit d'une limite majeure malheureusement responsable de la non-significativité de nos résultats.

De plus, les critères de rémission actuels de la maladie de Cushing comportent une freination minute après le traitement et des dosages de cortisol salivaire à minuit (Consensus SFE 2020, in press). Dans notre travail, la freination minute n'était pas réalisée au CHU de Limoges et les résultats n'étaient pas systématiquement mentionnés dans les dossiers. De même, il existait beaucoup de données manquantes concernant les dosages de cortisol salivaire à minuit, notamment avant 2015. Nous avons tenté de résumer la conduite à tenir concernant le diagnostic de récurrence de la maladie de Cushing chez le patient opéré, d'après le Consensus de la SFE dans la **Figure 4**.

Au niveau biologique, les dosages de cortisol dans le sang, la salive ou les urines sont réalisés par RIA, moins spécifique, possiblement responsable de faux positifs et d'une variabilité inter-laboratoires contrairement à la spectrométrie de masse.

Il est également à noter que la prise en charge chirurgicale n'était pas totalement unifiée. En 18 ans, les techniques de neurochirurgie ont évolué, du microscope opératoire par voie trans-sphénoïdale sous-labiale aux techniques d'endoscopie endonasale actuellement. De plus, l'opérateur n'était pas toujours le même : l'équipe de neurochirurgie de Limoges a vu se succéder 3 chirurgiens spécialisés dans les interventions sur l'hypophyse et certains patients suivis au CHU de Limoges ont été opérés dans un autre centre expert.

V.10. Perspectives

Nous poursuivons actuellement les inclusions dans le but d'obtenir la puissance nécessaire, et les dosages de cortisol salivaire seront remis au centre du suivi biologique dans le but d'appliquer les nouveaux critères de rémission de la SFE (2020, article in press).

Une évaluation de la composition corporelle serait à considérer pour des travaux futurs. L'impédancemétrie bioélectrique est un examen non invasif, non irradiant et peu coûteux permettant d'obtenir les proportions de masse grasse et de masse maigre des patients étudiés (95–97). Ses inconvénients sont la qualité de la validation initiale de l'équation, et la variabilité des conditions de mesures (température, orthostatisme) qui peuvent influencer les résultats. L'absorptiométrie biphotonique (DEXA) est une méthode de référence qui utilise un faisceau de rayons X à deux niveaux d'énergie afin de différencier 3 compartiments (masse grasse, masse maigre, tissu osseux) (98–100). Ses avantages sont une plus grande précision et une possibilité d'obtenir des résultats selon la région corporelle (bras, jambes). Ses inconvénients sont un coût plus élevé, une irradiation pour le patient, équivalente à l'irradiation d'une radiographie thoracique, et le fait que certains appareils ne soient pas adaptés à des patients présentant une obésité massive. Ces mesures précises et objectives de la composition corporelle nous permettraient d'étudier la présence ou non d'un lien entre la quantité de masse

grasse, sa répartition et l'intensité de l'hypercortisolisme au diagnostic mais également de suivre l'évolution de la quantité de tissu adipeux après la rémission.

Les études nous montrent également que la qualité de vie est altérée dans la maladie de Cushing, même après la rémission. Après la chirurgie, il est décrit que certains patients peuvent mal tolérer la baisse subite de la cortisolémie, influençant alors leur qualité de vie (93). Certaines comorbidités telles que le syndrome dépressif peuvent prendre de nombreux mois à s'améliorer après rémission. Il serait donc intéressant, pour des travaux futurs, d'évaluer de façon précise la qualité de vie de ces patients au diagnostic puis lors de chaque suivi.

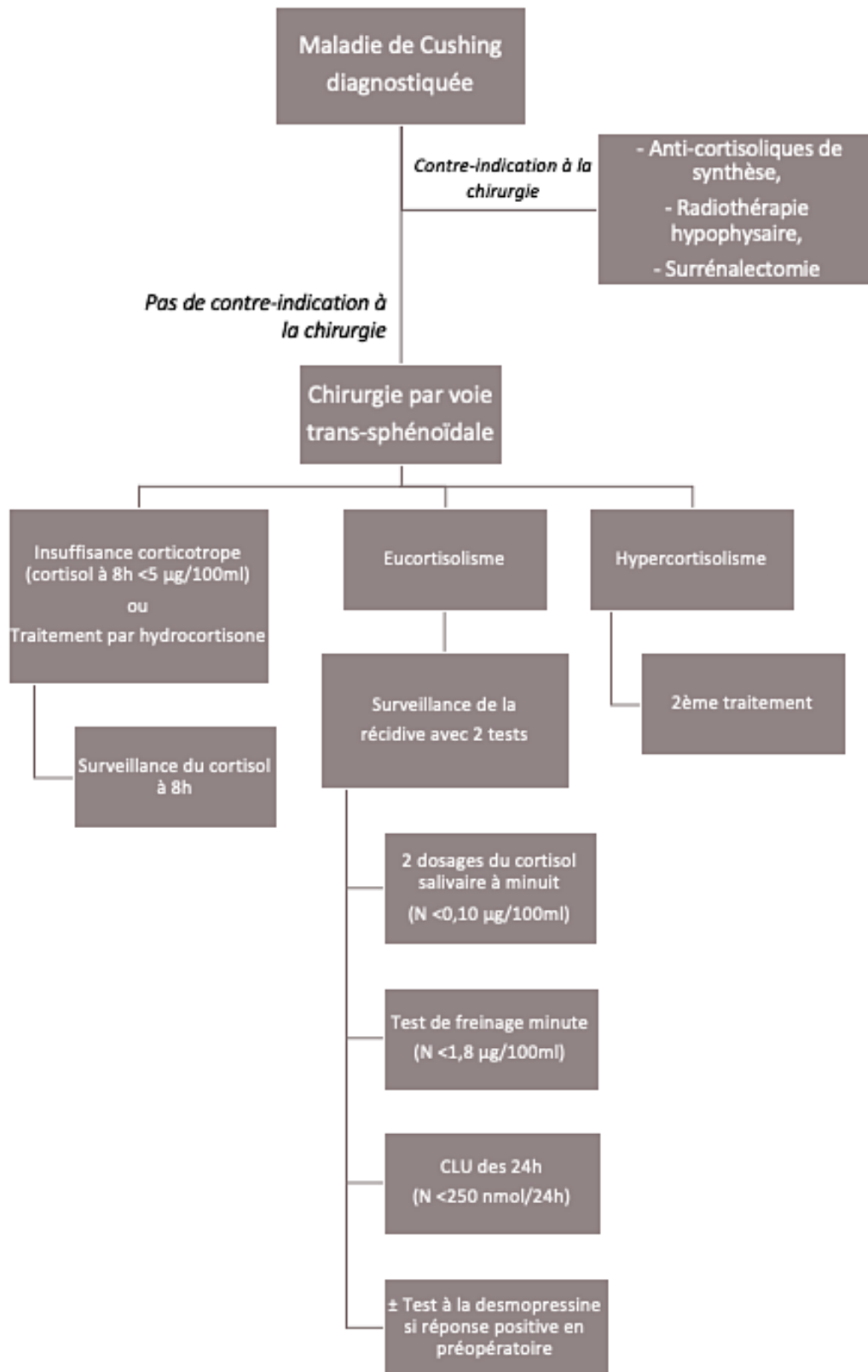


Figure 4 : Diagnostic de récurrence de la maladie de Cushing chez le patient opéré, d'après le Consensus de la SFE (2020, article in press)

Conclusion

La maladie de Cushing est un hypercortisolisme ACTH-dépendant causé par un adénome hypophysaire corticotrope. L'exposition prolongée des tissus aux glucocorticoïdes entraîne de nombreuses complications, notamment cardio-vasculaires, et augmente la mortalité. Plusieurs études avaient déjà comparé la présentation clinique, les paramètres biologiques et la rémission en fonction du sexe ou de l'âge des patients. A ce jour, notre étude est la première à s'intéresser aux différences retrouvées chez les patients obèses.

Notre hypothèse principale était celle d'un lien entre la sévérité de l'hypercortisolisme et l'IMC, qui se traduirait par une rémission moins élevée chez les patients obèses au diagnostic. Notre étude n'a pas retrouvé de différence significative en termes de rémission 1 an ou 5 ans après le premier traitement, dans un contexte de choix de traitement et de délai entre le diagnostic et le traitement comparables entre le groupe obèse et non-obèse au diagnostic.

L'effectif limité de notre population rend très probablement compte de l'absence de résultat significatif par manque de puissance. Deux facteurs au diagnostic ont été identifiés comme associés à la rémission 1 an après le premier traitement : l'âge élevé et la présence de troubles de la glycémie au diagnostic. Ces résultats suggèrent qu'un adénome corticotrope chez un sujet jeune pourrait être plus difficile à traiter et, à l'inverse, que la présence de troubles de la glycémie au diagnostic n'est pas prédictive d'une évolution défavorable.

Nous poursuivons donc actuellement les inclusions. Les pistes envisagées pour des travaux futurs sont l'évaluation de la qualité de vie des patients et la mesure objective et précise de leur composition corporelle, notamment du tissu adipeux viscéral afin de pouvoir étudier un lien éventuel entre la quantité de masse grasse et l'intensité du syndrome de Cushing.

Références bibliographiques

1. Liu X, Zhu X, Zeng M, Zhuang Y, Zhou Y, Zhang Z, et al. Gender-Specific Differences in Clinical Profile and Biochemical Parameters in Patients with Cushing's Disease: A Single Center Experience. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2015 [cité 12 déc 2020];2015. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4438174/>
2. Broersen LHA, van Haalen FM, Kienitz T, Biermasz NR, Strasburger CJ, Dekkers OM, et al. Sex Differences in Presentation but Not in Outcome for ACTH-Dependent Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 30 août 2019 [cité 12 déc 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6730597/>
3. Giraldi FP, Moro M, Cavagnini F. Gender-Related Differences in the Presentation and Course of Cushing's Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. avr 2003;88(4):1554-8.
4. Huan C, Qu Y, Ren Z. Gender differences in presentation and outcome of patients with Cushing's disease in Han Chinese. *Biomed Mater Eng*. 2014;24(6):3439-46.
5. Libuit LG, Karageorgiadis AS, Sinaii N, Nguyen May NM, Keil MF, Lodish MB, et al. A gender-dependent analysis of Cushing's disease in childhood: pre- and postoperative follow-up. *Clin Endocrinol*. juill 2015;83(1):72-7.
6. Zilio M, Barbot M, Ceccato F, Camozzi V, Bilora F, Casonato A, et al. Diagnosis and complications of Cushing's disease: gender-related differences. *Clin Endocrinol*. mars 2014;80(3):403-10.
7. Storr HL, Isidori AM, Monson JP, Besser GM, Grossman AB, Savage MO. Prepubertal Cushing's Disease Is More Common in Males, But There Is No Increase in Severity at Diagnosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 août 2004;89(8):3818-20.
8. Qiao N, Swearingen B, Tritos NA. Cushing's disease in older patients: Presentation and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(4):444-53.
9. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *The Lancet*. 10 mars 2001;357(9258):783-91.
10. Howlett TA, Drury PL, Perry L, Doniach I, Rees LH, Besser GM. DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ACTH-DEPENDENT CUSHING'S SYNDROME: COMPARISON OF THE FEATURES IN ECTOPIC AND PITUITARY ACTH PRODUCTION. *Clin Endocrinol*. juin 1986;24(6):699-713.
11. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev*. oct 1998;19(5):647-72.
12. Boggan JE, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgical management of Cushing's disease: Report of 100 cases. *Journal of Neurosurgery*. août 1983;59(2):195-200.
13. Buliman A, Tataranu L, Paun D, Mirica A, Dumitrache C. Cushing's disease: a multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment. *J Med Life*. 2016;9(1):12-8.
14. Netgen. Diagnostic du syndrome de Cushing [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 9 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2001/RMS-2334/21140>
15. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, Tsuchihashi K, et al. Elevated plasma levels of alpha-melanocyte stimulating hormone (alpha-MSH) are correlated with insulin resistance in obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. oct 2000;24(10):1260-4.
16. Solomon S. POMC-derived peptides and their biological action. *Ann N Y Acad Sci*. 20 oct 1999;885:22-40.
17. Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, Brue T. Cushing's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 18 juin 2012;7:41.

18. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2004;89(12):6348-57.
19. Starke RM, Reames DL, Chen C-J, Laws ER, Jane JA. Endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing disease: techniques, outcomes, and predictors of remission. *Neurosurgery.* févr 2013;72(2):240-7; discussion 247.
20. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2008;93(7):2454-62.
21. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of Transsphenoidal Surgery: Results of a National Survey, Review of the Literature, and Personal Experience. *Neurosurgery.* févr 1997;40(2):225-37.
22. Bunevicius A, Laws ER, Vance ML, Iuliano S, Sheehan J. Surgical and radiosurgical treatment strategies for Cushing's disease. *J Neurooncol.* déc 2019;145(3):403-13.
23. Keskin FE, Ozkaya HM, Bolayirli M, Erden S, Kadioglu P, Tanriover N, et al. Outcomes of Primary Transsphenoidal Surgery in Cushing Disease: Experience of a Tertiary Center. *World Neurosurgery.* 1 oct 2017;106:374-81.
24. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, Arlt W, Ayuk J, Toogood AA, et al. Outcome of Cushing's Disease following Transsphenoidal Surgery in a Single Center over 20 Years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 avr 2012;97(4):1194-201.
25. Martínez Ortega AJ, Venegas-Moreno E, Dios E, Remón Ruíz PJ, Márquez Rivas FJ, Valdepeñas EC, et al. Surgical Outcomes and Comorbidities in Cushing Disease: 30 Years of Experience in a Referral Center. *World Neurosurgery.* 1 févr 2019;122:e436-42.
26. Valderrábano P, Aller J, García-Valdecasas L, García-Uría J, Martín L, Palacios N, et al. Results of repeated transsphenoidal surgery in Cushing's disease. Long-term follow-up. *Endocrinol Nutr.* avr 2014;61(4):176-83.
27. Burke WT, Penn DL, Repetti CS, Iuliano S, Laws ER. Outcomes After Repeat Transsphenoidal Surgery for Recurrent Cushing Disease: Updated. *Neurosurgery.* 1 déc 2019;85(6):E1030-6.
28. Friedman RB, Oldfield EH, Nieman LK, Chrousos GP, Doppman JL, Cutler GB, et al. Repeat transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg.* oct 1989;71(4):520-7.
29. Liubinas SV, Porto LD, Kaye AH. Management of recurrent Cushing's disease. *J Clin Neurosci.* janv 2011;18(1):7-12.
30. Hofmann BM, Hlavac M, Martinez R, Buchfelder M, Müller OA, Fahlbusch R. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years. *J Neurosurg.* janv 2008;108(1):9-18.
31. Castinetti F, Brue T, Ragnarsson O. Radiotherapy as a tool for the treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 1 mai 2019;180(5):D9-18.
32. Minniti G, Brada M. Radiotherapy and radiosurgery for Cushing's disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* nov 2007;51(8):1373-80.
33. Feelders RA, Newell-Price J, Pivonello R, Nieman LK, Hofland LJ, Lacroix A. Advances in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* avr 2019;7(4):300-12.
34. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2014;99(5):1623-30.
35. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S, Munir A, Boelaert K, et al. Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2015;100(11):4146-54.
36. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 8 mars 2012;366(10):914-24.

37. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J, et al. Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2013;98(10):3939-48.
38. Sarkis P, Rabilloud M, Lifante J-C, Siamand A, Jouanneau E, Gay E, et al. Bilateral adrenalectomy in Cushing's disease: Altered long-term quality of life compared to other treatment options. *Ann Endocrinol (Paris).* févr 2019;80(1):32-7.
39. Alcalar N, Ozkan S, Kadioglu P, Celik O, Cagatay P, Kucukyuruk B, et al. Evaluation of depression, quality of life and body image in patients with Cushing's disease. *Pituitary.* sept 2013;16(3):333-40.
40. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BMK, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* juill 2016;4(7):611-29.
41. Chen JCT, Amar AP, Choi S, Singer P, Couldwell WT, Weiss MH. Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test. *J Neurosurg.* mai 2003;98(5):967-73.
42. Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 1995;80(11):3114-20.
43. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Storr HL, Afshar F, Sabin I, et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *Eur J Endocrinol.* avr 2013;168(4):639-48.
44. Peeke PM, Chrousos GP. Hypercortisolism and obesity. *Ann N Y Acad Sci.* 29 déc 1995;771:665-76.
45. Hsiao H-P, Iglesias ML, Keil MF, Boikos S, Robinson-White A, Stratakis CA. Differences in cortisol levels and body mass index between East Asians and Caucasians with Cushing's syndrome: an « East Asian » phenotype for Cushing syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 2007;66(5):753-5.
46. London E, Lodish M, Keil M, Lyssikatos C, de la Luz Sierra M, Nesterova M, et al. Not All Glucocorticoid-Induced Obesity is the Same: Differences in Adiposity Among Various Diagnostic Groups of Cushing Syndrome. *Horm Metab Res.* 8 oct 2014;46(12):897-903.
47. Ding L, Zhang F, Zhao M-X, Ren X-S, Chen Q, Li Y-H, et al. Reduced lipolysis response to adipose afferent reflex involved in impaired activation of adrenoceptor-cAMP-PKA-hormone sensitive lipase pathway in obesity. *Sci Rep.* 3 oct 2016;6:34374.
48. Winkel E, Sabin A, Mejía-Alvarez R. Cushingoid lipodystrophy can be prevented by thiazolidinediones. *Endocrine.* déc 2012;42(3):746-8.
49. Mariniello B, Ronconi V, Rilli S, Bernante P, Boscaro M, Mantero F, et al. Adipose tissue 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in obesity and Cushing's syndrome. *eur j endocrinol.* sept 2006;155(3):435-41.
50. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect « Cushing's disease of the omentum »? *Lancet.* 26 avr 1997;349(9060):1210-3.
51. Maurice F, Gaborit B, Vincentelli C, Abdesselam I, Bernard M, Graillon T, et al. Cushing Syndrome Is Associated With Subclinical LV Dysfunction and Increased Epicardial Adipose Tissue. *Journal of the American College of Cardiology.* 30 oct 2018;72(18):2276-7.
52. Maurice F, Dutour A, Vincentelli C, Abdesselam I, Bernard M, Dufour H, et al. Active cushing syndrome patients have increased ectopic fat deposition and bone marrow fat content compared to cured patients and healthy subjects: a pilot 1H-MRS study. *Eur J Endocrinol.* 12 oct 2018;179(5):307-17.
53. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Comorbidities in Cushing's disease. *Pituitary.* avr 2015;18(2):188-94.
54. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 20 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.has->

55. Kelly DF. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a review of success rates, remission predictors, management of failed surgery, and Nelson's Syndrome. *Neurosurg Focus*. 2007;23(3):E5.
56. Alwani RA, de Herder WW, van Aken MO, van den Berge JH, Delwel EJ, Dallenga AHG, et al. Biochemical predictors of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease. *Neuroendocrinology*. 2010;91(2):169-78.
57. Fomekong E, Maiter D, Grandin C, Raftopoulos C. Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a high remission rate in ACTH-secreting macroadenomas. *Clin Neurol Neurosurg*. juin 2009;111(5):442-9.
58. Xing B, Deng K, Ren Z, Su C, Wang R, Yang Y, et al. Magnetic resonance imaging characteristics and surgical results of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas. *Chin Med Sci J*. mars 2008;23(1):44-8.
59. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2008;93(2):358-62.
60. Porterfield JR, Thompson GB, Young WF, Chow JT, Fryrear RS, van Heerden JA, et al. Surgery for Cushing's syndrome: an historical review and recent ten-year experience. *World J Surg*. mai 2008;32(5):659-77.
61. Dabrh AbdMoainAbu, Singh Ospina NaykkyM, Nofal AlaaAl, Farah WigdanH, Barrionuevo Patricia, Sarigianni Maria, et al. Predictors Of Biochemical Remission And Recurrence After Surgical And Radiation Treatments Of Cushing Disease: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Endocrine Practice*. avr 2016;22(4):466-75.
62. Ioachimescu AG. Prognostic Factors of Long-Term Remission After Surgical Treatment of Cushing's Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. juin 2018;47(2):335-47.
63. Colao A, Merola B, Cataldi M, La Tessa G, Boudouresque F, Oliver C, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone is present in the inferior petrosal sinuses in patients with Cushing's disease. *Neuroendocrinology*. août 1993;58(2):227-33.
64. Huayllas MKP, Netzel BC, Singh RJ, Kater CE. Serum Cortisol Levels via Radioimmunoassay vs Liquid Chromatography Mass Spectrophotometry in Healthy Control Subjects and Patients With Adrenal Incidentalomas. *Lab Med*. 5 juill 2018;49(3):259-67.
65. Turpeinen U, Hämäläinen E. Determination of cortisol in serum, saliva and urine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. déc 2013;27(6):795-801.
66. Boolani A, Channaveerappa D, Dupree EJ, Jayathirtha M, Aslebagh R, Grobe S, et al. Trends in Analysis of Cortisol and Its Derivatives. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1140:649-64.
67. Wood L, Ducroq DH, Fraser HL, Gillingwater S, Evans C, Pickett AJ, et al. Measurement of urinary free cortisol by tandem mass spectrometry and comparison with results obtained by gas chromatography-mass spectrometry and two commercial immunoassays. *Ann Clin Biochem*. juill 2008;45(Pt 4):380-8.
68. 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.
69. Ceccato F, Barbot M, Zilio M, Frigo AC, Albiger N, Camozzi V, et al. Screening Tests for Cushing's Syndrome: Urinary Free Cortisol Role Measured by LC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2015;100(10):3856-61.
70. 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*. 27 juin 2018;56(7):1109-16.

71. El-Farhan N, Pickett A, Ducroq D, Bailey C, Mitchem K, Morgan N, et al. Method-specific serum cortisol responses to the adrenocorticotrophin test: comparison of gas chromatography-mass spectrometry and five automated immunoassays. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mai 2013;78(5):673-80.
72. Ceccato F, Marcelli G, Martino M, Concettoni C, Brugia M, Trementino L, et al. The diagnostic accuracy of increased late night salivary cortisol for Cushing's syndrome: a real-life prospective study. *J Endocrinol Invest*. mars 2019;42(3):327-35.
73. Djedovic NK, Rainbow SJ. Detection of synthetic glucocorticoids by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in patients being investigated for Cushing's syndrome. *Ann Clin Biochem*. nov 2011;48(Pt 6):542-9.
74. Taylor RL, Grebe SK, Singh RJ. Quantitative, highly sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for detection of synthetic corticosteroids. *Clin Chem*. déc 2004;50(12):2345-52.
75. Mathioudakis N, Pendleton C, Quinones-Hinojosa A, Wand GS, Salvatori R. ACTH-secreting pituitary adenomas: size does not correlate with hormonal activity. *Pituitary*. déc 2012;15(4):526-32.
76. Hwang Y-C, Chung JH, Min Y-K, Lee M-S, Lee M-K, Kim K-W. Comparisons between Macroadenomas and Microadenomas in Cushing's Disease: Characteristics of Hormone Secretion and Clinical Outcomes. *J Korean Med Sci*. févr 2009;24(1):46-51.
77. Raverot G, Wierinckx A, Jouanneau E, Auger C, Borson-Chazot F, Lachuer J, et al. Clinical, hormonal and molecular characterization of pituitary ACTH adenomas without (silent corticotroph adenomas) and with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. juill 2010;163(1):35-43.
78. Zoli M, Faustini-Fustini M, Mazzatenta D, Marucci G, De Carlo E, Bacci A, et al. ACTH adenomas transforming their clinical expression: report of 5 cases. *Neurosurg Focus*. févr 2015;38(2):E15.
79. Masson E. L'adénome corticotrope silencieux doit-il être classé dans le groupe des adénomes hypophysaires non fonctionnels? [Internet]. EM-Consulte. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/118436/article/l-adenome-corticotrope-silencieux-doit-il-etre-cla>
80. Samuels ME, Gallo-Payet N, Pinard S, Hasselmann C, Magne F, Patry L, et al. Bioinactive ACTH causing glucocorticoid deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2013;98(2):736-42.
81. Ferrau F, Korbonits M. Metabolic Syndrome in Cushing's Syndrome Patients. *Front Horm Res*. 2018;49:85-103.
82. Frohlich ED. Clinical management of the obese hypertensive patient. *Cardiol Rev*. juin 2002;10(3):127-38.
83. Hall JE. Pathophysiology of obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep*. avr 2000;2(2):139-47.
84. Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, Kuo J, Fitzgerald S. Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension. *Braz J Med Biol Res*. juin 2000;33(6):605-18.
85. Jiang S-Z, Lu W, Zong X-F, Ruan H-Y, Liu Y. Obesity and hypertension. *Exp Ther Med*. oct 2016;12(4):2395-9.
86. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci*. sept 2002;324(3):127-37.
87. Wild SH, Byrne CD. Risk factors for diabetes and coronary heart disease. *BMJ*. 11 nov 2006;333(7576):1009-11.
88. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. août 2017;11(8):215-25.
89. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. mars 2014;43(1):1-23.
90. De Leo M, Pivonello R, Auriemma RS, Cozzolino A, Vitale P, Simeoli C, et al. Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: heart versus vasculature. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:50-4.

91. Valdés N, Tirosh A, Keil M, Stratakis CA, Lodish M. Pediatric Cushing's syndrome: greater risk of being overweight or obese after long-term remission and its predictive factors. *European Journal of Endocrinology*. janv 2021;184(1):179-87.
92. García-Eguren G, Giró O, Romero M del M, Grasa M, Hanzu FA. Chronic hypercortisolism causes more persistent visceral adiposity than HFD-induced obesity. *Journal of Endocrinology*. août 2019;242(2):65-77.
93. Rochette C, Castinetti F, Brue T. [Acromegaly and Cushing's disease: Persistence of comorbidities after the control of hypersecretion]. *Ann Endocrinol (Paris)*. oct 2016;77 Suppl 1:S19-28.
94. Pendharkar AV, Sussman ES, Ho AL, Hayden Gephart MG, Katznelson L. Cushing's disease: predicting long-term remission after surgical treatment. *FOC*. févr 2015;38(2):E13.
95. Jaffrin MY. Body composition determination by bioimpedance: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. sept 2009;12(5):482-6.
96. Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The Theory and Fundamentals of Bioimpedance Analysis in Clinical Status Monitoring and Diagnosis of Diseases. *Sensors (Basel)*. 19 juin 2014;14(6):10895-928.
97. Böhm A, Heitmann BL. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies. *Eur J Clin Nutr*. janv 2013;67 Suppl 1:S79-85.
98. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J*. août 2007;83(982):509-17.
99. El Maghraoui A, Roux C. DXA scanning in clinical practice. *QJM*. août 2008;101(8):605-17.
100. Shepherd J, Ng B, Sommer M, Heymsfield SB. Body Composition by DXA. *Bone*. nov 2017;104:101-5.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Maladie de Cushing chez l'obèse : différences dans la présentation clinique, biologique, l'imagerie et le taux de rémission.

Introduction: La maladie de Cushing (MC) est un hypercortisolisme causé par un adénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH. L'exposition prolongée des tissus aux glucocorticoïdes entraîne de nombreuses complications, notamment cardio-vasculaires, et augmente la mortalité. Aucune étude n'a, à ce jour, comparé les données au diagnostic, l'évolution et la rémission chez des patients obèses. **Objectifs:** i) Comparer le taux de rémission à 1 an du premier traitement entre un groupe atteint de MC obèse versus non-obèse. ii) Comparer les paramètres cliniques, biologiques et d'imagerie au diagnostic, à 1 an et à 5 ans du premier traitement, l'évolution nutritionnelle au cours du suivi, le taux de rémission à 5 ans et les facteurs associés avec la rémission à 1 an. **Méthode:** Inclusion des patients diagnostiqués entre le 1^{er} novembre 2002 et le 1^{er} septembre 2020. Les données cliniques, biologiques, d'imagerie au diagnostic, à 1 an puis 5 ans du premier traitement, le type et la date du premier traitement et la rémission à 1 an puis 5 ans ont été collectés. L'analyse statistique a utilisé les tests de Student, Mann-Whitney, Chi2 et la régression logistique binaire. **Résultats:** 33 patients (16 obèses, 17 non-obèses) ont été inclus. Il n'y avait pas de différence en termes de rémission à 1 an et 5 ans du premier traitement. Au diagnostic et au cours du suivi, l'IMC restait plus élevé dans le groupe obèse ($p < 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,002$). La mélanodermie n'était présente que dans le groupe obèse ($p = 0,044$). La proportion de buffalo-neck et la répartition androïde des graisses était plus élevée dans le groupe obèse ($p = 0,002$, $p = 0,007$). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant les paramètres biologiques, l'imagerie ou les complications. **Conclusion:** L'obésité ne semble pas être liée à un taux de rémission plus faible de la MC. Les inclusions doivent cependant être poursuivies jusqu'à atteindre le nombre de sujets nécessaires afin de confirmer nos résultats.

Mots-clés: Maladie de Cushing ; Obésité ; Diagnostic ; Rémission.

Cushing's disease in obese patients: differences in clinical, biological and imaging parameters and remission rate.

Introduction: Cushing's disease (CD) is an hypercortisolism caused by a pituitary adenoma releasing ACTH. Prolonged exposure to glucocorticoids leads to many complications, including cardio-vascular, and increases mortality. To this day, no study has compared parameters at time of diagnosis, evolution and remission in obese patients. **Objectives:** i) To compare remission rate 1 year after first treatment between obese and non-obese patients with CD. ii) To compare clinical, biological and imaging parameters at time of diagnosis, 1 year and 5 years after first treatment, nutritional evolution during follow-up, remission rate 5 years after first treatment and factors associated with remission 1 year after first treatment. **Methods:** Patients diagnosed between November 1st, 2002 and September 1st, 2020 were included. Data regarding clinical, biological and imaging at time of diagnosis, 1 year and 5 years after first treatment, type and onset of first treatment, remission 1 year and 5 years after first treatment were collected. Statistical analyses used Student, Mann-Whitney, Chi2 and binary logistic regression. **Results:** 33 patients (16 obeses, 17 non-obeses) were included. There was no difference of remission rate 1 year or 5 years after first treatment. BMI remained higher in the obese group at time of diagnosis and during follow-up ($p < 0.001$, $p = 0.002$, $p = 0.002$). Only obese patients presented hyperpigmentation ($p = 0.044$). Buffalo humps and abdominal fat were more frequent in the obese group ($p = 0.002$, $p = 0.007$). There was no difference regarding biological parameters, imaging or complications. **Conclusion:** Obesity did not seem to be related to a lower remission rate in CD. However, inclusions have to be pursued until the number needed to treat is reached in order to confirm our results.

Keywords : Cushing's disease ; Obesity ; Diagnosis ; Remission.

