

**Faculté de médecine et médecine dentaire**

# **Optimisation de la stratégie thérapeutique dans la maladie de Cushing hypophysaire**

Série de 70 patients pris en charge aux Cliniques universitaires Saint-Luc ces vingt dernières années (1999 à 2019)

**Auteur : Bourguignon Gen-Hua**

**Promoteur : Pr. Maiter Dominique**

**Présidente de jury : Pr. Cornette Pascale**

**Lecteur·rices : Pr. Alexopoulou Orsalia, Pr. Duprez Thierry, Pr. Fomekong Edward, Dr. Lelotte Julie**

**Année académique 2020-2021**

**Master en médecine à finalité spécialisée**



# REMERCIEMENTS

---

*Chers lecteurs, chères lectrices, pour votre temps consacré à la lecture et l'analyse de cet écrit, je vous remercie. Je me suis orienté vers la filière du mémoire de recherche clinique, car il m'était important de produire un travail personnel dans l'espoir de pouvoir apporter ma pierre à l'édifice des connaissances de la médecine et ce qui l'entoure.*

*Je tiens particulièrement à adresser mes remerciements au Professeur Dominique Maiter, pour sa confiance accordée dans la réalisation de ce mémoire, pour son encadrement et sa pédagogie. Par l'effet pygmalion, il m'a poussé à donner le meilleur de moi-même pour développer des compétences qui vont au-delà de celles attendues pour un médecin de base sortant de sa formation. Il m'a permis d'être aux premières loges de la recherche médicale où j'ai pu constater le labeur et la rigueur nécessaires à l'élaboration d'une étude clinique. À la manière d'un phare, il m'a guidé vers le bon cap dans les moments d'égarement et d'incertitude. Il m'a appris à mener des analyses et tests statistiques de base, que nous n'avons pas toujours l'occasion d'approfondir durant notre cursus universitaire. Enfin, il m'a permis de parfaire ma plume à travers la rédaction de ce mémoire. En effet, en tant qu'étudiant, j'ai plus souvent occupé la place de lecteur que celle de rédacteur.*

*À Chloé et Florence, je vous remercie pour votre relecture attentive, vos conseils, vos remarques pertinentes et votre solidarité. Votre aide m'a été précieuse notamment pour les finalisations de cet écrit. Je pense réellement que votre contribution est une plus-value pour la réalisation de ce mémoire.*

*Pour finir, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance aux personnes ayant contribué de près comme de loin à la concrétisation de ce travail.*

# TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ABRÉVIATIONS .....</b>                                     | <b>1</b>  |
| <b>RÉSUMÉ.....</b>                                            | <b>2</b>  |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                         | <b>3</b>  |
| <b>1. INTRODUCTION.....</b>                                   | <b>4</b>  |
| 1.1 Épidémiologie .....                                       | 5         |
| 1.2 Pronostic.....                                            | 5         |
| 1.3 Clinique .....                                            | 5         |
| 1.4 Examens diagnostiques .....                               | 6         |
| 1.5 Traitements.....                                          | 8         |
| 1.5.1 Première ligne de traitement.....                       | 8         |
| 1.5.2 Seconde ligne de traitement.....                        | 9         |
| 1.5.2.1 Seconde chirurgie de résection transsphénoïdale ..... | 9         |
| 1.5.2.2 Irradiation de la glande pituitaire.....              | 9         |
| 1.5.2.3 Traitements médicamenteux.....                        | 10        |
| 1.5.2.4 Surrénalectomie bilatérale .....                      | 11        |
| <b>2. OBJECTIFS DU MÉMOIRE.....</b>                           | <b>13</b> |
| <b>3. SUJETS ET MÉTHODES.....</b>                             | <b>13</b> |
| 3.1 Design de l'étude.....                                    | 13        |
| 3.2 Patients .....                                            | 13        |
| 3.2.1 Patients inclus.....                                    | 13        |
| 3.2.2 Patients exclus .....                                   | 13        |
| 3.2.3 Données cliniques des patients .....                    | 14        |
| 3.3 Bilans diagnostiques effectués .....                      | 14        |
| 3.3.1 Bilan démontrant l'hypercorticisme .....                | 14        |
| 3.3.1.1 Tests réalisés.....                                   | 14        |
| 3.3.1.2 Critères utilisés .....                               | 14        |
| 3.3.2 Bilan étiologique de la maladie de Cushing .....        | 14        |
| 3.3.2.1 Tests réalisés.....                                   | 14        |
| 3.3.2.2 Critères utilisés .....                               | 15        |
| 3.4 Traitements effectués .....                               | 15        |
| 3.4.1 Neurochirurgie transsphénoïdale.....                    | 15        |
| 3.4.2 Traitements médicamenteux.....                          | 16        |
| 3.4.3 Irradiation de la glande pituitaire.....                | 16        |
| 3.4.4 Surrénalectomie bilatérale .....                        | 16        |
| 3.5 Rémission, persistance et récurrence.....                 | 16        |

|           |                                                                                                            |           |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.5.1     | Rémission .....                                                                                            | 16        |
| 3.5.2     | Persistance .....                                                                                          | 17        |
| 3.5.3     | Récidive.....                                                                                              | 17        |
| 3.6       | Analyses statistiques.....                                                                                 | 17        |
| <b>4.</b> | <b>RÉSULTATS .....</b>                                                                                     | <b>18</b> |
| 4.1       | Caractéristiques générales de la population étudiée .....                                                  | 18        |
| 4.1.1     | Données cliniques générales.....                                                                           | 18        |
| 4.1.2     | Bilan endocrinien préopératoire .....                                                                      | 19        |
| 4.1.3     | Caractéristiques tumorales à l'imagerie .....                                                              | 19        |
| 4.2       | Première ligne de traitement : neurochirurgie .....                                                        | 21        |
| 4.2.1     | Première neurochirurgie .....                                                                              | 21        |
| 4.2.1.1   | Taux de rémission et de récurrence .....                                                                   | 21        |
| 4.2.1.2   | Bilan postopératoire.....                                                                                  | 21        |
| 4.2.1.3   | Complications postopératoires .....                                                                        | 21        |
| 4.3       | Deuxième ligne de traitement.....                                                                          | 23        |
| 4.3.1     | Deuxième neurochirurgie .....                                                                              | 23        |
| 4.3.1.1   | Taux de rémission.....                                                                                     | 23        |
| 4.3.1.2   | Complications opératoires .....                                                                            | 23        |
| 4.3.2     | Traitements médicamenteux.....                                                                             | 23        |
| 4.3.3     | Irradiation pituitaire.....                                                                                | 23        |
| 4.4       | Troisième ligne de traitement.....                                                                         | 24        |
| 4.4.1     | Troisième neurochirurgie .....                                                                             | 24        |
| 4.4.2     | Traitements médicamenteux.....                                                                             | 24        |
| 4.4.3     | Surrénalectomie bilatérale .....                                                                           | 24        |
| 4.5       | Prise en charge des récurrences .....                                                                      | 26        |
| 4.5.1     | Première ligne de traitement (récurrences).....                                                            | 26        |
| 4.5.2     | Deuxième ligne de traitement (récurrences).....                                                            | 26        |
| 4.6       | Taux de rémission final .....                                                                              | 28        |
| 4.7       | Analyses statistiques par sous-groupes .....                                                               | 28        |
| 4.7.1     | Groupe rémission vs groupe sans rémission après 1 <sup>ère</sup> neurochirurgie.....                       | 28        |
| 4.7.2     | Groupe récurrence vs groupe sans récurrence après 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> neurochirurgie..... | 29        |
| 4.1       | Étude des facteurs prédictifs de rémission et de récurrence .....                                          | 29        |
| 4.1.1     | Facteurs prédictifs de rémission après première chirurgie .....                                            | 29        |
| 4.1.2     | Facteurs prédictifs de récurrence après rémission post-chirurgicale initiale.....                          | 29        |
| <b>5.</b> | <b>DISCUSSIONS .....</b>                                                                                   | <b>33</b> |
| 5.1       | Synthèse des principaux résultats.....                                                                     | 33        |
| 5.2       | Confrontation des résultats à la littérature .....                                                         | 33        |

|           |                                                              |           |
|-----------|--------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.3       | Optimisation de la stratégie thérapeutique aux CUSL .....    | 37        |
| 5.4       | Critiques méthodologiques : limites et biais de l'étude..... | 38        |
| 5.5       | Perspectives .....                                           | 39        |
| <b>6.</b> | <b>CONCLUSIONS.....</b>                                      | <b>40</b> |
| <b>7.</b> | <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>                                   | <b>42</b> |

# ABRÉVIATIONS

---

|            |                                                                               |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| ACTH       | Hormone corticotrope                                                          |
| AP         | Anatomie pathologique                                                         |
| AVC        | Accident vasculaire cérébral                                                  |
| BIPSS      | Bilateral inferior sinus sampling (Cathétérisme des sinus pétreux inférieurs) |
| CLU        | Cortisol libre urinaire                                                       |
| CRH        | Corticolibérine                                                               |
| CUSL       | Cliniques universitaires Saint-Luc                                            |
| DS         | Déviati on standard                                                           |
| DXM        | Dexaméthasone                                                                 |
| Gy         | Gray                                                                          |
| HbA1c      | Hémoglobine glyquée                                                           |
| HPLC       | High performance liquid chromatography                                        |
| HTA        | Hypertension artérielle                                                       |
| HC         | Hydrocortisone                                                                |
| IC à 95%   | Intervalle de confiance à 95%                                                 |
| ICS        | Inhibiteur de cortico-stéroïdogénèse                                          |
| IHA        | Insuffisance antéhypophysaire                                                 |
| IMC        | Indice de masse corporelle                                                    |
| IRM        | Imagerie par résonance magnétique                                             |
| JPO2, JPO5 | Jour postopératoire 2, jour postopératoire 5                                  |
| LCR        | Liquide céphalo-rachidien                                                     |
| LDDST      | Low dose dexamethasone suppression test                                       |
| Neurochir  | Neurochirurgie                                                                |
| NS         | Non significatif                                                              |
| OR         | Odds ratio                                                                    |
| P5-P95     | Percentiles 5 et 95                                                           |
| RR         | Risque relatif                                                                |
| RT         | Radiothérapie                                                                 |
| SB         | Surrénalectomie bilatérale                                                    |
| SIADH      | Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique                               |
| SP/P       | Sinus pétreux inférieurs par rapport à la périphérie veineuse                 |
| TVP        | Thrombose veineuse profonde                                                   |
| VN         | Valeurs normales                                                              |
| VS         | Versus                                                                        |

# RÉSUMÉ

---

**Contexte et méthodes :** La maladie de Cushing est une pathologie rare et orpheline, caractérisée par un taux de mortalité et de morbidité important en l'absence de traitement. Ce mémoire a pour but principal d'optimiser la prise en charge de la maladie de Cushing aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) en étudiant rétrospectivement la stratégie thérapeutique utilisée chez 70 patients durant ces vingt dernières années (1999-2019). À cette fin, les taux de rémission, de récurrence et les éventuelles complications ont été récoltés pour chaque ligne de traitement.

**Principaux résultats :** Au terme des différentes lignes de traitement, 68 patients (97%) de cette série ont obtenu une rémission à long terme (avec un suivi moyen de 89.4 mois depuis le diagnostic de la maladie). Le taux de rémission atteint après la première neurochirurgie est de 81% (57/70) dont 66% (46/70) sans récurrence. Après une seconde opération, le taux de rémission obtenu est de 55% (11/20) dont 40% (8/20) sans récurrence. Après une troisième intervention neurochirurgicale, le taux de rémission atteint est de 40% (2/5) dont 20% (1/5) sans récurrence. Concernant les autres modalités thérapeutiques, la radiothérapie associée ou non à un inhibiteur de cortico-stéroïdogénèse (ICS) a permis une rémission dans 86% des cas (6/7) avec un taux de complication de 29% (2/7). Un traitement par ICS seul a permis de contrôler l'hypercorticisme dans un cas seulement (1/5). La surrénalectomie bilatérale a, quant à elle, été pratiquée avec succès chez cinq patients comme dernier recours au traitement de l'hypercorticisme.

**Conclusion :** La prise en charge thérapeutique des CUSL montre globalement des résultats similaires à ceux retrouvés dans la littérature. La chirurgie transphénoïdale reste le traitement de choix en première ligne et s'avère moins efficace en seconde ligne, permettant toutefois une rémission clinique rapide en cas de succès. En revanche, l'intervention neurochirurgicale semble peu utile en troisième ligne étant donné son faible taux de succès à long terme et l'incidence accrue d'hypopituitarisme. La radiothérapie offre, quant à elle, une bonne alternative thérapeutique à la chirurgie en deuxième ou troisième ligne thérapeutique. Le traitement médicamenteux par ICS se montre plus utile en complément ou en attente des autres modalités de traitement. Enfin, la surrénalectomie bilatérale constitue un excellent traitement de dernier recours en cas d'hypercorticisme sévère, de projet de grossesse ou d'échec des autres lignes thérapeutiques.



# ABSTRACT

---

**Background and methods:** Cushing's disease is a rare and orphan condition, with elevated morbidity and mortality in the absence of treatment. The aim of this study is to optimize the management of Cushing's disease at Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) by retrospectively analysing the treatment management in 70 patients over the last 20 years (1999-2019). For that reason, remission rates, recurrence rates and possible complications were collected for each given treatment regimen.

**Main results:** All treatments considered, 68 patients (97%) of this series achieved long-term remission (with a mean follow-up of 89.4 months after the diagnosis was made). The remission rate achieved after the first neurosurgery was 81% (57/70) of which 66% (46/70) were free of recurrence. After a second surgical procedure, the remission rate achieved was 55% (11/20) of which 40% (8/20) without recurrence. After a third neurosurgical intervention, the remission rate achieved was 40% (2/5) of which 20% (1/5) was without recurrence. Concerning the other treatment modalities, radiotherapy associated or not with a cortico-steroidogenesis inhibitor (CSI) showed a remission in 86% of cases (6/7) with a complication rate of 29% (2/7). Treatment with ICS alone resulted in control of hypercorticism in only one case (1/5). Bilateral adrenalectomy was successfully performed in five patients as a last resort for the treatment of hypercorticism.

**Conclusion:** The therapeutic management of Cushing's disease at CUSL shows similar results to those found in the literature. Transsphenoidal surgery remains the treatment of choice as a first line of therapy. It is less effective in the second line, however it results in rapid clinical remission in case of success. On the other hand, neurosurgical intervention seems to be of little use in third line of treatment given its low long-term success rate and the increased incidence of hypopituitarism. However, radiotherapy offers a good therapeutic alternative to surgery in second or third line therapy. Medical treatment with ICS demonstrates potential as an adjuvant therapy or when pending future treatment modalities. Finally, bilateral adrenalectomy is an excellent treatment in case of severe hypercorticism, desired pregnancy or as when all the previous therapies were to no avail.

# 1. INTRODUCTION

---

En 1932, le syndrome de Cushing fut décrit pour la première fois par le chirurgien éponyme, considéré comme le père de la neurochirurgie moderne : le Dr. Harvey Cushing (1). Ce syndrome est le résultat clinique d'une exposition chronique à un excès de glucocorticoïdes. Cet hypercorticisme peut provenir d'une prise pharmacologique de corticostéroïdes exogènes, ou d'une production endogène de cortisol par le cortex surrénalien (2).

Dans le syndrome de Cushing endogène, on distingue 80% de formes dépendantes de l'hormone corticotrope (ACTH) et 20% de formes ACTH-indépendantes (2,3).



Figure 1. Dr. Harvey Cushing (année 1900-1901)

Parmi les formes dépendantes de l'ACTH, la cause la plus fréquente est la maladie de Cushing qui est secondaire à la présence d'un adénome hypophysaire sécrétant trop d'ACTH dans le sang. Ce taux augmenté d'hormone corticotrope stimule le cortex surrénalien à produire du cortisol en grande quantité, ce qui entraîne un hypercorticisme responsable du syndrome de Cushing. Une autre cause moins fréquente que la maladie de Cushing sont les tumeurs ectopiques sécrétant de l'ACTH. Très rarement, une tumeur ectopique peut également sécréter de la corticolibérine (CRH), l'hormone hypothalamique qui stimule la sécrétion d'ACTH par l'adénohypophyse, et peut ainsi mener à un excès en cortisol (2,3).

Pour les formes indépendantes de l'ACTH, il s'agit le plus souvent d'un adénome ou d'un carcinome surrénalien unilatéral produisant du cortisol en excès. Dans ces cas-ci, les concentrations plasmatiques d'ACTH seront effondrées par un mécanisme de feedback négatif effectué par le cortisol sur l'adénohypophyse et l'hypothalamus. Enfin, les hyperplasies bilatérales macro ou micronodulaires des surrénales sont une autre cause d'hypercorticisme ACTH-indépendant (2,3).

En pratique, il faut également distinguer les syndromes dits de pseudo-Cushing retrouvés dans de nombreux problèmes de santé tels que l'alcoolisme chronique, l'obésité sévère, les affections rénales chroniques et les troubles d'ordre neuropsychiatrique. Le syndrome de pseudo-Cushing peut mimer sur de nombreux points un vrai syndrome de Cushing, tant cliniquement que biologiquement. C'est pourquoi le diagnostic étiologique d'un syndrome de Cushing représente souvent un challenge pour le clinicien endocrinologue (4). Dans notre travail de mémoire, nous nous limiterons volontairement à l'étude de la **maladie de Cushing hypophysaire**.

## 1.1 Épidémiologie

L'incidence annuelle de la maladie de Cushing a été estimée entre 1,2 et 2,4 cas par million d'habitants selon deux études européennes (5,6). Une autre étude plus récente aux États-Unis rapporte une incidence de 7,6 et 6,2 cas par million d'habitants par an en 2009 et 2010 respectivement, dans une population américaine de moins de 65 ans (7). Il s'agit donc d'une maladie relativement rare. Cette maladie se distribue selon un ratio de 3 femmes pour 1 homme (2).

## 1.2 Pronostic

En l'absence de traitement, la maladie de Cushing est associée à une augmentation de mortalité et de morbidité. En 1952, avant que des traitements efficaces n'existent, les patients atteints d'un syndrome de Cushing avaient une survie médiane de 4,6 ans (8). Ce pronostic très sombre s'est nettement amélioré aujourd'hui et une étude anglaise récente rapporte un risque relatif (RR) de mortalité de 2,2 chez les sujets atteints d'une maladie de Cushing, en rémission ou non, par rapport à la population générale (9). Ceci est dû en grande majorité aux complications cardiovasculaires. Les comorbidités telles que les infections opportunistes, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète sucré, le syndrome métabolique et des troubles de la coagulation ont également un effet péjoratif sur le pronostic (2,8,10). À titre d'exemple, les patients avec une maladie de Cushing persistante ont un RR de mortalité de 5,5 par rapport à la population générale. Dans ce groupe de patients avec maladie active, le diabète et l'HTA sont des déterminants importants de la mortalité (9).

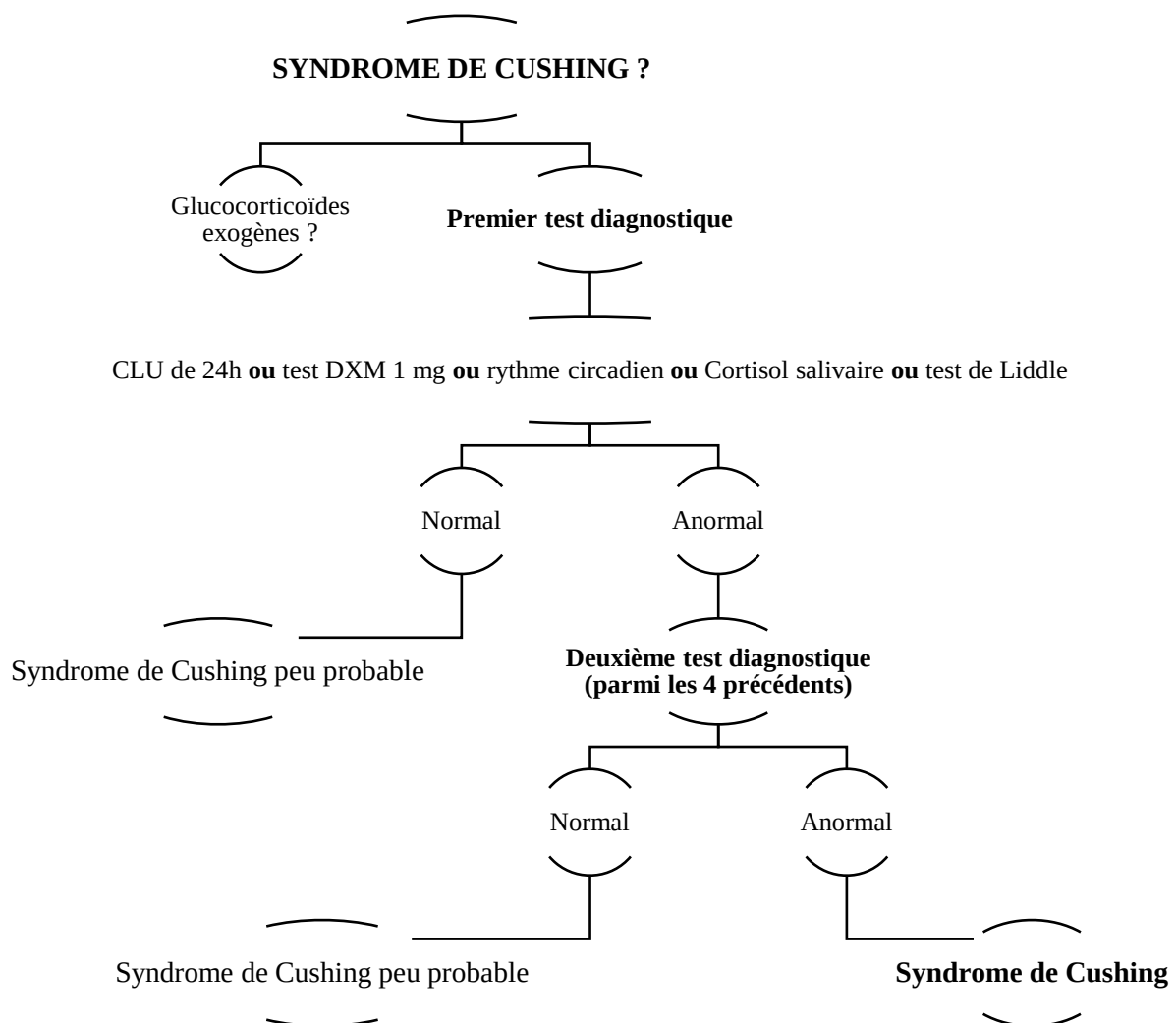
## 1.3 Clinique

La maladie de Cushing affecte plusieurs systèmes, causant différents symptômes et signes :

- sur le plan général : une prise de poids, une adiposité facio-tronculaire, une hypertension artérielle, des céphalées, des troubles neuropsychiatriques (anxiété, dépression, irritabilité, etc.), une faiblesse des muscles proximaux ;
- sur le plan cutané : un faciès érythémateux, des vergetures larges et violacées, une fragilité cutanée, des ecchymoses, des difficultés de cicatrisation, des signes de virilisation chez la femme, de l'acné ;
- sur le plan endocrinien : une diminution de densité osseuse axiale, une aménorrhée, une infertilité, une diminution de la libido, une intolérance glucidique, un diabète sucré ;
- chez l'enfant : un retard de croissance (2,10,11).

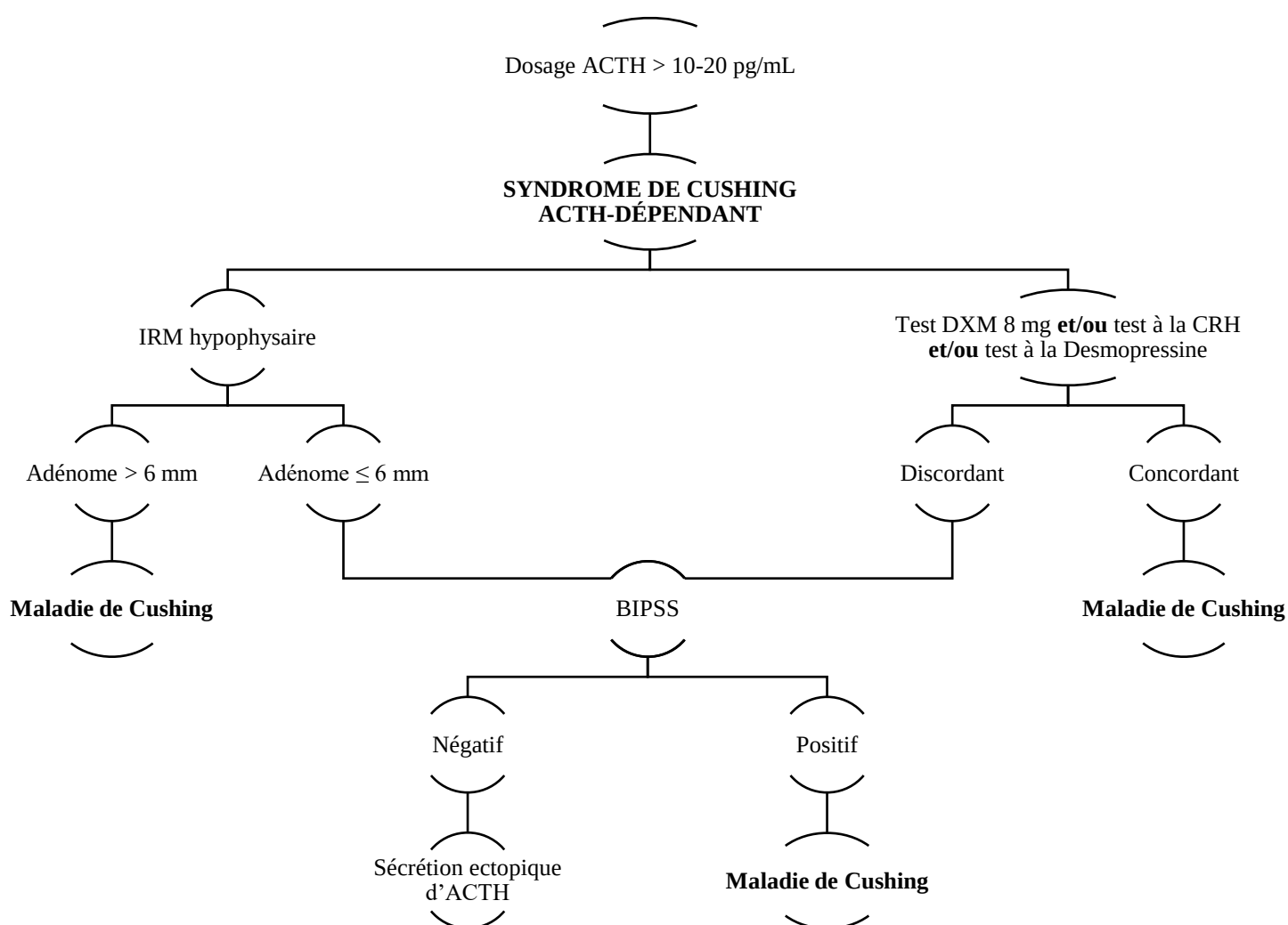
## 1.4 Examens diagnostiques

Devant certains signes cliniques évocateurs et/ou devant un tableau inhabituel (comme une ostéopénie ou une HTA réfractaire chez un jeune adulte), il est légitime de suspecter un éventuel syndrome de Cushing. Tout d'abord, il faut toujours exclure une prise exogène de glucocorticoïdes. Le dépistage d'un syndrome de Cushing avec hypercorticisme repose dans un premier temps sur plusieurs tests : le dosage du cortisol libre urinaire sur 24 heures (CLU), le test de suppression court à la dexaméthasone 1 mg, le rythme circadien du cortisol plasmatique et/ou le dosage du cortisol salivaire le soir. Pour confirmer ce syndrome, un test de suppression long à la dexaméthasone à faible dose (test de Liddle) peut être pratiqué (3,10,11). Cette démarche diagnostique d'un syndrome de Cushing est décrite dans la **Figure 2** qui suit.



**Figure 2.** Schéma illustrant la démarche diagnostique du syndrome de Cushing (adapté d'après la référence 11). CLU : cortisol libre urinaire ; DXM : dexaméthasone.

Le diagnostic étiologique de maladie de Cushing repose quant à lui sur d'autres examens : le dosage de l'ACTH plasmatique, le test de suppression long à la dexaméthasone à forte dose (8 mg), le test de stimulation à la CRH ou à la vasopressine, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'hypophyse et le cathétérisme bilatéral des sinus pétreux inférieurs. Ces tests permettent de déterminer le caractère ACTH-dépendant du syndrome de Cushing et d'objectiver l'origine hypophysaire ou périphérique de cette sécrétion (3,10,11). La démarche diagnostique étiologique d'une maladie de Cushing est schématisée en **Figure 3**.



**Figure 3.** Schéma illustrant les étapes du diagnostic étiologique d'une maladie de Cushing hypophysaire (adapté d'après la référence 11). La présence d'un adénome de plus de 6 mm et d'un test de confirmation positif est habituellement requise pour affirmer la maladie de Cushing et adresser le patient au neurochirurgien sans autre examen complémentaire. Un CLU supérieur à 300 µg/24h avec un dosage spécifique (HPLC) est également considéré comme un bon test de confirmation.

Concernant l'IRM hypophysaire, c'est un examen de choix chez les patients avec une maladie de Cushing, car il permet de localiser et de caractériser précisément la lésion chez environ 70% des adultes (8). Ceci est essentiel pour le succès du traitement de première intention qui est la résection sélective de la tumeur au sein de la glande pituitaire par voie transsphénoïdale (12). Dans 80 à 90% des cas, il s'agit d'un microadénome (diamètre inférieur à 10 mm) (13). Il faut néanmoins se méfier de la possibilité d'un incidentalome hypophysaire, non sécrétant, présent dans environ 10% de la population normale (2,12). Lorsque l'IRM n'est pas contributive ou douteuse (adénome  $\leq 6$  mm), ou lorsque les tests diagnostiques sont discordants, il est recommandé de réaliser un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs avec dosages de l'ACTH pour prouver l'origine hypophysaire de l'excès d'hormone corticotrope (8,12–14).

## 1.5 Traitements

Après avoir posé le diagnostic étiologique de maladie de Cushing, les buts du traitement seront (i) de normaliser la sécrétion de cortisol dans le sang (tant sur plan quantitatif que qualitatif) et (ii) de prévenir les complications tumorales en cas de macroadénome compressif. Certains traitements visent également à inhiber l'action du cortisol sur les récepteurs cibles, afin d'éliminer les signes et les symptômes du syndrome de Cushing, et d'améliorer la qualité de vie. Il faut également prendre en charge toutes les comorbidités associées à la maladie étant donné leur influence péjorative sur le pronostic (8,10). La prise en charge est schématisée en **Figure 4**.

### 1.5.1 Première ligne de traitement

Selon les recommandations, le traitement de choix de la maladie de Cushing est une **chirurgie de résection sélective de l'adénome hypophysaire par voie transsphénoïdale**. La tumeur à réséquer est le plus souvent un microadénome de nature bénigne. Dans 20 à 30% des cas, selon la littérature, la lésion n'est pas formellement détectable par l'IRM préopératoire. Il est toujours recommandé que cette chirurgie soit réalisée par un neurochirurgien expérimenté en chirurgie hypophysaire (8).

Cette chirurgie peut mener à des complications : une hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) survient chez 5 à 10% de patients dans les 5 à 10 jours postopératoires ; un diabète insipide est courant en postopératoire immédiat, mais habituellement transitoire, parfois permanent ; une insuffisance antéhypophysaire postopératoire est également possible ; d'autres complications sont plus rares, comme une fuite de liquide céphalo-rachidien (LCR), une méningite ou une thrombo-embolie veineuse (mais ce risque est habituellement contrôlé par une prophylaxie peropératoire étant donné le profil à risque de ces patients) (8).

Il n'y a pas de consensus concernant les critères de rémission de la maladie de Cushing après une première chirurgie. En général, on parle de rémission lorsque le cortisol matinal sérique est

inférieur à 5 µg/dL (< 138 nmol/L) ou lorsque le cortisol libre urinaire est inférieur à 10-20 µg/24h dans les 7 jours postopératoires. Dans certains cas, le cortisol peut se normaliser plus tardivement. Dans les séries adultes, on rapporte un taux de rémission de 73 à 76% pour les microadénomes contre seulement 43% pour les macroadénomes (8).

Malgré un traitement efficace avec rémission immédiate, il existe aussi un taux significatif de récurrence de maladie de Cushing chez l'adulte. Dans une étude, après rémission initiale, 23% des adultes avec un microadénome et 33% avec un macroadénome ont eu une récurrence dans les 5 à 10 ans suivant la première chirurgie (8).

### **1.5.2 Seconde ligne de traitement**

Lorsque la chirurgie transsphénoïdale initiale n'est pas efficace (ou non réalisable) ou face à une maladie de Cushing récidivante, il existe quatre options thérapeutiques de deuxième ligne : une seconde chirurgie transsphénoïdale, une radiothérapie, des traitements médicamenteux et une surrénalectomie bilatérale.

Le choix du traitement de deuxième ligne doit s'établir selon de nombreux facteurs qu'il faut analyser chez chaque patient individuellement, à savoir : l'âge, le sexe et le désir éventuel d'une grossesse future, l'histoire et les préférences du patient, les objectifs recherchés, la sévérité de l'hypercorticisme résiduel, les complications existantes, la présence d'un résidu tumoral bien visible et localisé à l'imagerie de contrôle, les interactions médicamenteuses ou les hypersensibilités éventuelles, et enfin la disponibilité des traitements et leur coût (8).

#### ***1.5.2.1 Seconde chirurgie de résection transsphénoïdale***

Une **seconde chirurgie de résection transsphénoïdale** est conseillée chez les patients pour lesquels l'imagerie de contrôle montre la persistance (ou la récurrence) d'un résidu tumoral non invasif dans la glande pituitaire. Cependant, une nouvelle opération entraîne un risque majoré d'insuffisance hypophysaire, de diabète insipide et de fuite de liquide céphalo-rachidien (8,11). Concernant l'efficacité de ce traitement de seconde ligne, trois études ont montré que le taux de rémission allait de 50 à 71% pour une maladie de Cushing persistant après une première chirurgie (15–17). Bien que la seconde chirurgie ait moins de chance de succès que la chirurgie initiale, une rémission peut être atteinte plus rapidement par rapport aux autres traitements de seconde ligne (8). En pratique, une troisième opération peut être effectuée chez un patient en cas de récurrence localisée ou de persistance d'un résidu tumoral visible à l'imagerie et accessible à la chirurgie.

#### ***1.5.2.2 Irradiation de la glande pituitaire***

L'**irradiation de la glande pituitaire** peut être utilisée comme premier traitement dans la maladie de Cushing chez des individus où la chirurgie n'est pas possible, en cas de tumeur non visible

ou non résécable. Mais le plus souvent, ce traitement est proposé en seconde (ou troisième) ligne après un échec de la chirurgie transsphénoïdale avec résidu non visible à l'imagerie ou avec persistance d'un résidu tumoral non résécable, par exemple, dans le sinus caverneux. Il existe différents types d'irradiation, principalement la radiothérapie conventionnelle fractionnée et la radiothérapie stéréotaxique en une seule dose de type Gamma Knife, aussi appelée radiochirurgie (8,11,18–20). Le taux de rémission pour la radiothérapie conventionnelle après chirurgie monte jusque 83% à 60 mois, avec une majorité des rémissions dans les deux premières années (20). Concernant la radiochirurgie, le taux de rémission après chirurgie atteint 54%, dont la majorité durant la première année (18). Étant donné le délai de réponse à la radiothérapie (plusieurs mois à années), il est important de contrôler l'excès de cortisol par un traitement médicamenteux jusqu'à la rémission (11). L'hypopituitarisme est un risque inhérent à toute irradiation de la glande pituitaire. Les autres complications possibles sont des neuropathies optiques (1-2%) ainsi que des neuropathies de paires crâniennes (2-4%) (21).

### 1.5.2.3 Traitements médicamenteux

Les **traitements médicamenteux** sont recommandés dans la maladie de Cushing en seconde ou troisième ligne de traitement, avec ou sans irradiation pituitaire (8).

Les indications principales d'un traitement médicamenteux sont les suivantes : le choix préférentiel du patient ; le contrôle de l'hypercorticisme en attendant une chirurgie ; en association à des techniques de radiothérapie ; en cas de contre-indication ou de refus de la chirurgie ; en cas d'absence de lésion visible à l'imagerie hypophysaire ; dans les très rares cas de carcinome pituitaire avec une approche thérapeutique multimodale (8,11).

On distingue différentes classes de médicaments selon leur mécanisme d'action :

- les **inhibiteurs de cortico-stéroïdogénèse (ICS)** : le *kétoconazole*, la *métyrapone*, l'*aminogluthétimide* (qui n'est plus disponible aujourd'hui), l'*étomidate* et le *mitotane* ;
- les **antagonistes des récepteurs aux glucocorticoïdes** : la *mifépristone* ;
- les **inhibiteurs de la sécrétion d'ACTH** : la *cabergoline* et le *pasiréotide*.

Le choix du traitement médicamenteux est établi en fonction de l'efficacité, des caractéristiques propres du patient, de la disponibilité et du coût. Seul le *kétoconazole* est actuellement remboursé en Belgique pour la maladie de Cushing et uniquement depuis 2017. Le but de ces traitements est d'améliorer la clinique du patient en se basant notamment sur le taux de cortisol (sauf pour la mifépristone). Deux schémas de traitement sont possibles : d'une part, une stratégie de blocage complet de la sécrétion du cortisol endogène jusqu'à obtenir un taux quasi indétectable, avec ajout d'hydrocortisone exogène, d'autre part, une stratégie de diminution du cortisol endogène circulant vers un état d'eucortisolémie (8). Nous détaillons uniquement les médicaments ayant été utilisés chez nos patients, à savoir le *kétoconazole*, la *métyrapone* et l'*aminogluthétimide*.



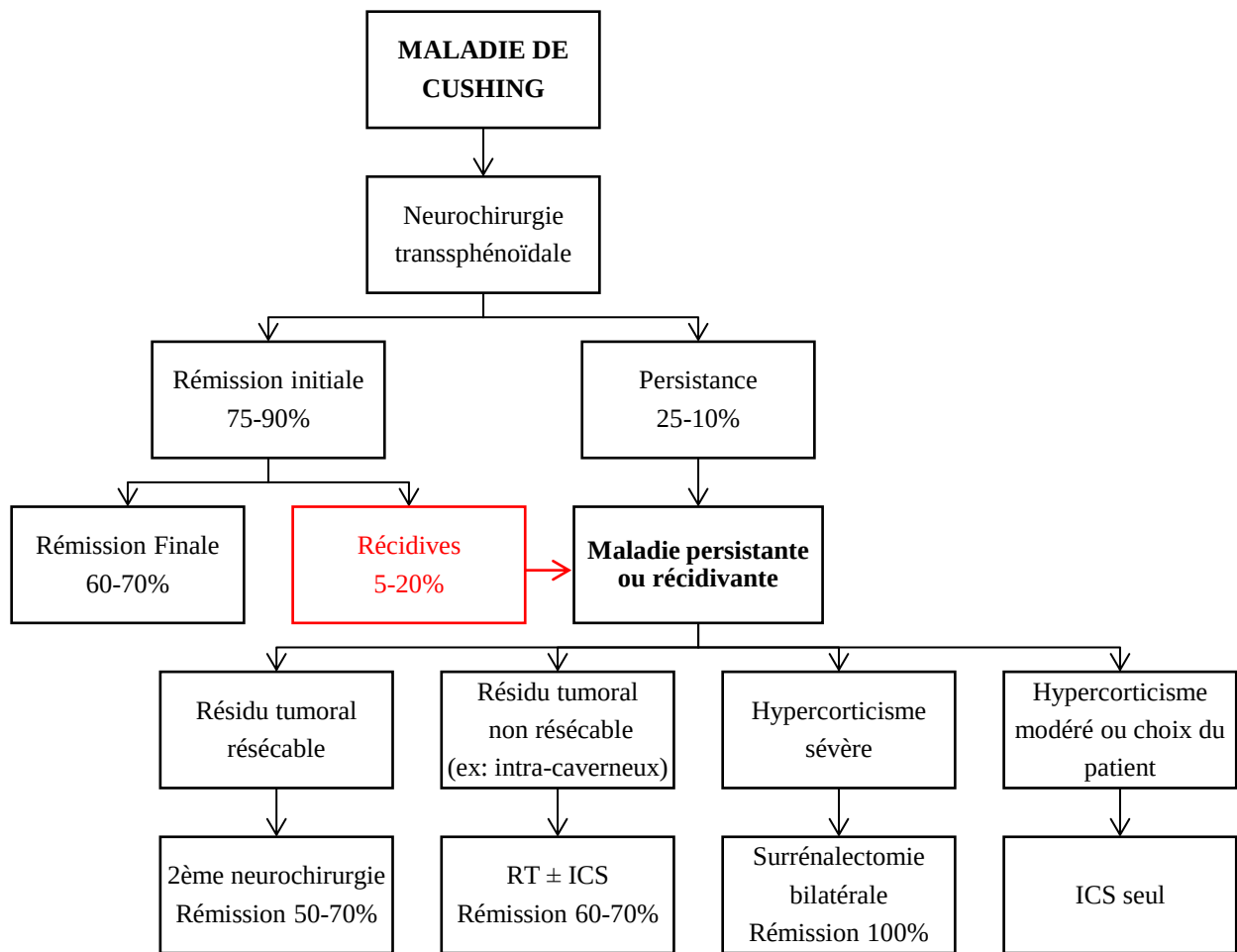
Le *kétoconazole* est un agent antifongique inhibant l'action de la 17,20-lyase et la 11- $\beta$  hydroxylase, deux enzymes impliquées dans la synthèse du cortisol. Une normalisation du taux de cortisol est obtenue dans environ 50% des cas de maladie de Cushing (11). Dans les effets secondaires, de rares cas d'atteinte hépatique sévère (1/15 000 cas) et des intolérances gastro-intestinales ont été décrits (8,11). Un suivi de la fonction hépatique est donc nécessaire sous ce traitement.

La *métyrapone* (*Metopirone*®) est un dérivé pyridine inhibant la 11- $\beta$  hydroxylase, l'enzyme impliquée dans la dernière étape de synthèse du cortisol. Ce traitement contrôle l'hypercortisolémie chez 50 à 75% des patients avec un syndrome de Cushing (8). Étant donné la diminution du taux de cortisol essentiellement en cas de thérapie chronique, il peut y avoir une augmentation de sécrétion d'ACTH par la glande pituitaire, ce qui peut provoquer une surproduction d'androgènes et de minéralocorticoïdes. Ainsi, une aggravation de l'hirsutisme chez les femmes, la survenue d'hypokaliémie et des signes de rétention hydrosodée peuvent être observés (8,11). La *métyrapone* et le *kétoconazole* sont également utilisables en association pour améliorer le contrôle d'une hypercortisolémie sévère (8).

L'*aminogluthétimide* inhibe certains cytochromes impliqués dans la synthèse de stéroïdes. Généralement, il est utilisé en association avec le *kétoconazole* ou la *métyrapone*. Les effets secondaires rencontrés touchent le système nerveux, le système digestif et la peau (22). Comme déjà signalé, ce médicament qui était utilisé aussi dans le cancer du sein, n'est plus commercialisé aujourd'hui et sa mention est donc purement historique

#### **1.5.2.4 Surrénalectomie bilatérale**

Avant la fin des années 1970, la **surrénalectomie bilatérale** était le traitement principal de la maladie de Cushing. Aujourd'hui, ce traitement est réservé (plutôt en 3<sup>ème</sup> ligne) aux patients souffrant d'une maladie de Cushing sévère, persistante ou récidivante après la chirurgie transsphénoïdale et lorsqu'aucun autre traitement de seconde ligne ne s'est avéré efficace (23,24). Ce traitement peut aussi convenir aux patientes qui ont un projet de grossesse, pour qui les traitements médicamenteux et l'irradiation pituitaire sont contre-indiqués (24). Dans une étude, la surrénalectomie bilatérale a permis la rémission clinique de l'hypercorticisme chez tous les patients opérés. Ce traitement a également amélioré la qualité de vie des patients dans 86% des cas (23). Il s'agit donc d'un traitement curatif très efficace et à faible risque, au prix toutefois d'une insuffisance surrénalienne définitive. De plus, après résection des surrénales, l'adénome sécrétant l'ACTH persiste au niveau pituitaire. Celui-ci est la base d'une complication potentiellement mortelle appelée le syndrome de Nelson, caractérisée par une progression rapide et agressive de la tumeur hypophysaire. La fréquence de survenue de ce syndrome est d'environ 20 à 25% après la surrénalectomie bilatérale et il peut être prévenu par une irradiation hypophysaire prophylactique (25).



**Figure 4.** Stratégie thérapeutique dans la maladie de Cushing (Adapté d’après la référence 26).

ICS : inhibiteur de cortico-stéroïdogénèse ; RT : radiothérapie.

## 2. OBJECTIFS DU MÉMOIRE

---

L'objectif principal de ce mémoire est d'étudier rétrospectivement la stratégie thérapeutique utilisée chez les patients porteurs d'une maladie de Cushing et traités aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) durant ces vingt dernières années (1999-2019). Nous analyserons les taux de rémission et les éventuelles complications après chaque ligne de traitement. À partir des données récoltées, nous voulons optimiser la prise en charge de la maladie de Cushing aux CUSL, en soulignant l'efficacité relative des différents traitements utilisés et en essayant de déterminer pour ceux-ci des facteurs prédictifs de rémission. Nous recenserons également les taux de récurrence de maladie de Cushing après rémission initiale et décrirons brièvement la stratégie thérapeutique adoptée dans ces cas-là.

## 3. SUJETS ET MÉTHODES

---

### 3.1 Design de l'étude

Ce mémoire de recherche clinique est une étude descriptive et rétrospective, réalisée sur une série consécutive de 77 patients répertoriés dans les bases de données des CUSL. Les dossiers médicaux de ces patients ont été revus via le logiciel *Medical Explorer*.

### 3.2 Patients

#### 3.2.1 Patients inclus

De cette série, nous avons finalement inclus 70 patients avec une maladie de Cushing, traités aux CUSL entre 1999 et 2019. Pour tous ces patients, le diagnostic de maladie de Cushing hypophysaire a été formellement démontré par le bilan endocrinien et l'imagerie préopératoire.

#### 3.2.2 Patients exclus

Au total, nous avons exclu sept patients de la série initiale pour les raisons suivantes : deux patients n'ont reçu aucun traitement aux CUSL ; deux patients ont été opérés aux CUSL, respectivement en 1994 et en 1995, en dehors de la période d'intérêt de notre étude ; un patient dont le diagnostic de maladie de Cushing n'a pas été établi de manière formelle ; un patient dont les résultats du traitement n'ont pu être retrouvés dans le dossier médical ; un patient diagnostiqué et traité à Lisbonne dont le suivi s'est déroulé aux CUSL.

### **3.2.3 Données cliniques des patients**

Les dossiers médicaux des patients ont été analysés pour relever les principales informations cliniques suivantes : le sexe ; la date de naissance ; l'âge au moment du diagnostic ; la date présumée du début des symptômes ; l'indice de masse corporelle (IMC) ; la présence d'une hypertension artérielle ; la kaliémie ; la présence d'un diabète sucré et son caractère insulino-requérant ; la glycémie à jeun ; l'hémoglobine glyquée (HbA1c) ; la survenue de complications thrombo-emboliques.

## **3.3 Bilans diagnostiques effectués**

### **3.3.1 Bilan démontrant l'hypercorticisme**

#### **3.3.1.1 Tests réalisés**

Pour dépister et confirmer l'hypercorticisme, les patients ont effectué un ou plusieurs tests parmi les suivants : le dosage du cortisol libre urinaire (CLU) de 24 heures ; le rythme circadien de la cortisolémie mesurée à 8h, 20h et 24h ; le taux d'ACTH à 8h ; le test de suppression par la dexaméthasone 1 mg ; le test de suppression long par faibles doses de dexaméthasone 4 x 0,5 mg pendant 2 jours consécutifs ou test de Liddle. Certains patients ont également bénéficié de dosages du cortisol salivaire au coucher (principalement au cours des 5 dernières années) mais vu le nombre faible de patients, ces résultats n'ont finalement pas été repris dans ce travail.

#### **3.3.1.2 Critères utilisés**

Les critères de positivité pour définir un hypercorticisme sont les suivants : un CLU moyen supérieur aux valeurs normales (VN) pour le test (60 µg/24h) ; une abolition du rythme circadien basée sur les cortisolémies de 20h et/ou 24h supérieures aux valeurs normales du test ; une cortisolémie supérieure à 50 nmol/L après le test par la dexaméthasone 1 mg ou après le test de Liddle.

### **3.3.2 Bilan étiologique de la maladie de Cushing**

#### **3.3.2.1 Tests réalisés**

Pour démontrer l'origine hypophysaire de l'hypercorticisme et poser le diagnostic de maladie de Cushing, les patients ont subi un ou plusieurs tests suivants : un dosage de l'ACTH plasmatique matinal ; le test de suppression long par la dexaméthasone 8 mg ; le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs avec stimulation par injection intraveineuse de CRH 100 µg et mesure des taux d'ACTH aux temps - 5, 0 (injection de CRH), + 2, + 5, + 10 et + 15 minutes, au niveau des sinus pétreux inférieurs et dans une veine périphérique ; le bilan d'imagerie hypophysaire par IRM (ou CT-scanner, si IRM contre-indiquée) en coupes fines de 2 mm, protocolé par des radiologues.

### **3.3.2.2 Critères utilisés**

Les critères de positivité indiquant une maladie de Cushing sont les suivants : un taux d'ACTH à 8h supérieur à 20 pg/mL suggérant un hypercorticisme ACTH-dépendant ; une diminution de plus de 50% de la cortisolémie après le test de suppression long par la dexaméthasone 8 mg ; un adénome hypophysaire de plus de 6 mm à l'IRM ; un rapport du taux basal d'ACTH mesuré au niveau d'un sinus pétreux inférieur par rapport à la périphérie veineuse (ratio d'ACTH SP/P) supérieur à 2, ou ce même rapport supérieur à 3 après stimulation à la CRH.

Pour le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs, nous avons également analysé le gradient de latéralisation de la tumeur en comparant les taux d'ACTH des sinus pétreux inférieurs gauche et droit. Un ratio supérieur à 1.4 a été choisi pour considérer une latéralisation positive.

En ce qui concerne le bilan hypophysaire à l'imagerie, les lésions décrites ont été divisées en quatre groupes : les adénomes non visibles, les microadénomes de diamètre inférieur à 10 mm, les macroadénomes de diamètre allant de 10 à 19 mm et les macroadénomes supérieur ou égal à 20 mm de diamètre.

Nous avons également distingué le caractère infiltrant ou non des tumeurs sur base de l'imagerie. Une lésion est considérée comme étant infiltrante en cas d'extension dans les sinus caverneux, de défaut du plancher de la selle, ou d'invasion de la tige pituitaire ou des voies optiques. Une lésion n'est pas considérée comme étant infiltrante lorsqu'elle respecte toutes ces structures.

## **3.4 Traitements effectués**

### **3.4.1 Neurochirurgie transsphénoïdale**

Il s'agit d'une chirurgie de résection sélective de la tumeur par voie transsphénoïdale, réalisée par deux neurochirurgiens experts, après un bilan d'imagerie hypophysaire et éventuellement après réalisation d'un cathétérisme des sinus pétreux inférieur. Ce dernier peut suggérer une latéralisation de la tumeur en comparant les taux d'ACTH mesurés dans les sinus pétreux.

Pour la première neurochirurgie, nous avons récolté les données suivantes : les résultats anatomopathologiques ; la cortisolémie postopératoire au jour 2, au jour 5 et à 6-8 semaines ; la nécessité d'administrer un traitement substitutif par hydrocortisone et sa durée (plus ou moins de 1 an) ; les éventuelles complications chirurgicales (un diabète insipide transitoire ou permanent ; une fistule de LCR ; une méningite ; une épistaxis ; une SIADH ; une insuffisance antéhypophysaire touchant au moins deux axes ; des écoulements nasaux intermittents ; une hémorragie peropératoire ; un accident vasculaire cérébral postopératoire).

Pour les neurochirurgies de seconde ligne et plus, les données suivantes ont été récupérées : la date de l'opération ; les résultats de l'anatomopathologie ; les éventuelles complications chirurgicales (identiques à celles qui sont susmentionnées).

### **3.4.2 Traitements médicamenteux**

Dans cette étude, trois médicaments différents inhibant la stéroïdogénèse ont été utilisés chez nos patients. Il s'agit de la *métyrapone* (*Metopirone®*), du *kétoconazole* (*Nizoral®*) et de l'*aminogluthétimide* (*Orimeten®*).

### **3.4.3 Irradiation de la glande pituitaire**

Une irradiation de la glande pituitaire a été pratiquée chez plusieurs patients selon deux modalités : certains ont bénéficié d'une radiochirurgie en dose unique de 20 grays (Gy), d'autres ont reçu une radiothérapie conventionnelle fractionnée délivrant une dose totale de 50.4 Gy étalée sur plusieurs jours.

### **3.4.4 Surrénalectomie bilatérale**

Une surrénalectomie bilatérale a été réalisée chez certains patients en tant que traitement définitif de leur hypercorticisme.

## **3.5 Rémission, persistance et récurrence**

### **3.5.1 Rémission**

Comme précédemment expliqué dans l'introduction, il n'existe pas de consensus établi à ce jour dans la littérature concernant les critères de rémission de la maladie de Cushing. Dans cette étude, nous avons choisi différents critères selon les traitements réalisés.

Après chaque neurochirurgie, nous avons considéré les patients comme étant en rémission si pendant au moins 1 an après l'opération, on ne retrouvait aucun des critères suivants : une cortisolémie supérieure aux VN pour le test ; une perte du rythme circadien de la cortisolémie ; un CLU supérieur aux VN pour le test ; un taux d'ACTH supérieur aux normes pour le test ; l'absence de freinage au test à la dexaméthasone 1 mg ou au test de Liddle.

Sous traitement médicamenteux, nous avons considéré les patients comme étant en rémission si le cortisol était maintenu dans les normes du test durant au moins 1 an.

Pour la radiothérapie, nous avons considéré les patients comme étant en rémission si les taux de cortisol et d'ACTH sanguins restaient inférieurs ou égaux aux normes pour le test pendant au moins 1 an.

Concernant la surrénalectomie bilatérale, les patients ont tous été considérés comme étant en rémission de la maladie après l'opération en raison d'un cortisol matinal devenu indosable. Tous ont d'ailleurs dû bénéficier d'un traitement hormonal substitutif par hydrocortisone et fludrocortisone.

### **3.5.2 Persistance**

Après leur traitement, certains patients n'ont pas immédiatement atteint les critères de rémission. D'autres ont atteint les critères de rémission mais de façon transitoire sur une période inférieure à 1 an. Dans ces deux situations, nous avons établi que les patients présentaient une maladie de Cushing persistante.

### **3.5.3 Récidive**

Nous avons considéré les patients comme étant en récurrence de la maladie de Cushing si après 1 an de rémission, dans leur suivi, on pouvait objectiver une récurrence de signes cliniques et biologiques d'hypercorticisme, notamment une abolition du rythme nyctéméral de cortisolémie et/ou une absence de freinage au test à la dexaméthasone 1 mg ou au test de Liddle.

## **3.6 Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen du logiciel IBM® SPSS® Statistics version 26.0. Les variables continues ont été rapportées comme moyenne  $\pm$  déviation standard, ou comme médiane et intervalle [P5-P95] lorsque leur distribution n'était pas normale (cortisolémies, cortisolurie de 24h). Les variables discrètes ont été rapportées selon leur fréquence. Les variables continues ont été comparées en utilisant des tests t non appariés de Student ou par des tests non paramétriques U de Mann-Whitney (en cas de distribution non gaussienne), tandis que les variables discrètes ont été comparées par le test de Chi-carré ou le test exact de Fisher.

Les facteurs prédictifs de rémission après chirurgie et de récurrence tardive après rémission initiale ont été déterminés par régression logistique multivariée. Avant de procéder à l'analyse multivariée, une analyse univariée a été effectuée afin de sélectionner les variables à introduire dans le modèle ( $p$ -valeur  $< 0.200$ ). Nous avons ensuite utilisé la procédure d'entrée pas à pas pour déterminer quels étaient les paramètres qui restaient significatifs de manière indépendante.

Une valeur de  $p$  inférieure à 0.05 a été considérée comme statistiquement significative.

## 4. RÉSULTATS

### 4.1 Caractéristiques générales de la population étudiée

#### 4.1.1 Données cliniques générales

Les données cliniques de la population sont reprises dans le **Tableau 1**. Dans cette cohorte, nous avons recensé 56 femmes contre 14 hommes (sex ratio ♀/♂ : 4/1). L'âge moyen au diagnostic est de 42.5 ans et le délai médian entre le début des symptômes et le diagnostic est de 11.7 mois. La majorité de la population présente une obésité (43%) au moment du diagnostic. Parmi les comorbidités étudiées chez les patients, l'hypertension artérielle est la plus fréquemment retrouvée (66%), suivi du diabète sucré (27%) et enfin les complications thrombo-emboliques (7%). Le taux de diabète sucré est significativement différent entre les hommes et les femmes (50% vs 21%,  $p = 0.038$ ). Au niveau biologique, la population présente en moyenne une kaliémie de 3.94 mmol/L, un taux médian de glycémie à jeun et d'HbA1c de 94 mg/dL et 6.1 % respectivement.

**Tableau 1. Caractéristiques générales de la population**

| Caractéristiques                                                       | Données récoltées | Population totale | Femmes          | Hommes          |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Patients inclus</b>                                                 | 70                | 70                | 56 (80 %)       | 14 (20 %)       |
| <b>Sex ratio (♀/♂)</b>                                                 |                   | 4/1 (56/14)       |                 |                 |
| <b>Âge au diagnostic (ans) (moyenne ± DS)</b>                          | 70                | 42.5 ± 13.9       | 42.3 ± 13.8     | 43.1 ± 14.5     |
| <b>Délai début symptômes au diagnostic (mois) (médiane ; [P5-P95])</b> | 62                | 11.7 (1.7-75.3)   | 12.2 (2.6-96.6) | 9.5 (0.0-24.9*) |
| <b>Follow-up depuis diagnostic (mois) (moyenne ± DS)</b>               | 70                | 89.4 ± 65.6       | 96.3 ± 69.7     | 61.9 ± 35.2     |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>) (moyenne ± DS)</b>                           | 69                | 31.3 ± 7.8        | 31.4 ± 7.9      | 31.1 ± 8.0      |
| <b>Normal (IMC &lt; 25)</b>                                            |                   | 17/69 (25%)       | 14/56 (25%)     | 3/13 (23%)      |
| <b>Surpoids (IMC ≥ 25 et &lt; 30)</b>                                  |                   | 22/69 (32%)       | 17/56 (30%)     | 5/13 (38.5%)    |
| <b>Obésité (IMC ≥ 30)</b>                                              |                   | 30/69 (43%)       | 25/56 (45%)     | 5/13 (38.5%)    |
| <b>Comorbidités</b>                                                    | 70                |                   |                 |                 |
| <b>Hypertension artérielle</b>                                         |                   | 46/70 (66%)       | 35/56 (63%)     | 11/14 (79%)     |
| <b>Diabète sucré<sup>1</sup></b>                                       |                   | 19/70 (27%)       | 12/56 (21%)     | 7/14 (50%)      |
| <b>Diabète sucré insulino-requérant</b>                                |                   | 8/70 (11%)        | 6/56 (11%)      | 2/14 (14%)      |
| <b>TVP et/ou embolie pulmonaire</b>                                    |                   | 5/70 (7%)         | 3/56 (5%)       | 2/14 (14%)      |
| <b>Données biologiques</b>                                             |                   |                   |                 |                 |
| <b>Kaliémie (mmol/L) (moyenne ± DS)</b>                                | 68                | 3.94 ± 0.52       | 3.95 ± 0.49     | 3.89 ± 0.66     |
| <b>Glycémie à jeun (mg/dL) (médiane ; [P5-P95])</b>                    | 48                | 94 (75-188)       | 91 (75-131)     | 102 (90-248*)   |
| <b>HbA1c (%) (médiane ; [P5-P95])</b>                                  | 38                | 6.1 (4.8-13)      | 6.0 (4.6-14.6)  | 6.4 (5.2-12.2*) |

DS : déviation standard ; IMC : indice de masse corporelle ; TVP : thrombose veineuse profonde ; \* percentile 90

<sup>1</sup> différence significative concernant le taux de diabète sucré entre hommes et femmes (50% vs 21% ;  $p = 0.038$ )



#### 4.1.2 Bilan endocrinien préopératoire

Les résultats des différents tests diagnostiques du bilan endocrinien préopératoire sont détaillés dans le **Tableau 2**. Dans cette étude, un CLU anormal et une perte du rythme circadien de la cortisolémie ont été mis en évidence chez 88% des patients. Les tests à la dexaméthasone de 1 mg et de Liddle ont été respectivement anormaux dans 97% et 91% des cas. Une ACTH plasmatique de 8h supérieure à 20 pg/mL était présente chez 94% des patients, suggérant un syndrome de Cushing ACTH-dépendant. Seul le test à la dexaméthasone de 8 mg a obtenu un rendement moins important avec une freination du cortisol en faveur d'une maladie de Cushing dans seulement 74% des cas. Les résultats des tests diagnostiques du bilan préopératoire n'ont pas montré de différence significative entre hommes et femmes.

Dans le groupe ayant subi un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs ( $n = 24/70$ ) avec stimulation par injection de CRH chez 22 patients, un seul patient n'a pas démontré un ratio basal d'ACTH SP/P supérieur à 2. Après stimulation, tous les patients ont présenté un ratio supérieur à 3, confirmant l'origine hypophysaire de la sécrétion d'ACTH. Par ailleurs, nous avons constaté une latéralisation à gauche pour 10 patients, à droite pour 10 autres patients et une absence de latéralisation chez 4 patients.

#### 4.1.3 Caractéristiques tumorales à l'imagerie

Le **Tableau 2** présente également les caractéristiques tumorales à l'imagerie. Tous les sujets inclus ont bénéficié d'une imagerie préopératoire par résonance magnétique (sauf un seul patient bilanté par CT-scanner en raison d'un implant cochléaire contre-indiquant l'IRM) permettant de classer les tumeurs des patients en plusieurs groupes : les adénomes non visibles, les microadénomes (diamètre  $< 10$  mm) et les macroadénomes (diamètre  $\geq 10$  mm et  $\geq 20$  mm). Dans cette étude, la majorité des patients ont présenté un microadénome ( $n = 49/70$  ; 70%), suivi des macroadénomes ( $n = 16/70$  ; 23%) et enfin, ceux sans lésion apparente ( $n = 5/70$  ; 7%). De plus, l'imagerie a permis de définir le caractère infiltrant ou non des tumeurs (*cf. critères de lésion infiltrante décrits au point 3.3.2.2*). Ainsi, nous avons dénombré 17 patients avec une lésion infiltrante (24%) et 53 avec une lésion non infiltrante (76%).

**Tableau 2. Bilan diagnostique préopératoire**

| Tests diagnostiques                            | Données récoltées | Population (n = 70) | Femmes (n = 56) | Hommes (n = 14) |
|------------------------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Cortisol libre urinaire</b>                 | 69                |                     |                 |                 |
| Médiane et percentiles [P5-P95] (µg/24h)       |                   | 176 (40-842)        | 167 (15-844)    | 303 (59-1032*)  |
| Test anormal (CLU > 60 µg/24h)                 |                   | 61/69 (88%)         | 49/56 (88%)     | 12/13 (92%)     |
| <b>Rythme circadien de cortisolémie</b>        |                   |                     |                 |                 |
| Cortisolémie 8h (nmol/L) (médiane ; [P5-P95])  | 69                | 559 (291-1293)      | 540 (285-1194)  | 638 (437-1293*) |
| Cortisolémie 20h (nmol/L) (médiane ; [P5-P95]) | 67                | 482 (227-1150)      | 460 (199-1400)  | 725 (416-1134*) |
| Cortisolémie 24h (nmol/L) (médiane ; [P5-P95]) | 62                | 461 (174-1186)      | 435 (171-1535)  | 642 (352-1110*) |
| Abolition du rythme circadien                  | 69                | 61/69 (88%)         | 47/55 (85%)     | 14/14 (100%)    |
| <b>Test à la dexaméthasone 1 mg</b>            | 35                |                     |                 |                 |
| Cortisolémie (nmol/L) (médiane ; [P5-P95])     |                   | 321 (51-883)        | 321 (46-821)    | 351 (81-614**)  |
| Test anormal (cortisol > 50 nmol/L)            |                   | 34/35 (97%)         | 26/27 (96%)     | 8/8 (100%)      |
| <b>Test de Liddle (2 m/jour – 2 jours)</b>     | 55                |                     |                 |                 |
| Cortisolémie (nmol/L) (médiane ; [P5-P95])     |                   | 294 (29-853)        | 291 (32-904)    | 432 (24-605**)  |
| Freination anormale (cortisol > 50 nmol/L)     |                   | 50/55 (91%)         | 42/46 (91%)     | 8/9 (89%)       |
| <b>ACTH plasmatique 8h</b>                     | 66                |                     |                 |                 |
| Médiane et percentiles [P5-P95] (pg/mL)        |                   | 49 (17-140)         | 45 (20-154)     | 59 (15-207*)    |
| ACTH > 20 pg/mL                                |                   | 62/66 (94%)         | 52/54 (96%)     | 10/12 (83%)     |
| <b>Test à la dexaméthasone 8 mg</b>            | 46                |                     |                 |                 |
| Pourcentage de diminution (moyenne ± DS)       |                   | 60.2 ± 28.7         | 62.5 ± 25.2     | 51.7 ± 39.6     |
| Freination > 50 % du cortisol                  |                   | 34/46 (74%)         | 28/36 (78%)     | 6/10 (60%)      |
| <b>Cathéter des sinus pétreux inférieurs</b>   |                   |                     |                 |                 |
| Ratio ACTH SP/P basal > 2                      | 22                | 21/22 (95%)         | 15/16 (94%)     | 6/6 (100%)      |
| Ratio ACTH SP/P stimulé > 3                    | 22                | 22/22 (100 %)       | 17/17 (100 %)   | 5/5 (100%)      |
| Latéralisation gauche                          | 24                | 10/24 (41.5%)       | 7/17 (41%)      | 3/7 (43%)       |
| Latéralisation droite                          | 24                | 10/24 (41.5%)       | 6/17 (35%)      | 4/7 (57%)       |
| Pas de latéralisation                          | 24                | 4/24 (17%)          | 4/17 (24%)      | 0/7 (0%)        |
| <b>Imagerie hypophysaire</b>                   | 70                |                     |                 |                 |
| Diamètre adénome (mm) (médiane ; [P5-P95])     |                   | 7.0 (3.7-19.8)      | 7.0 (4.0-19.5)  | 5.0 (3.0-22.6*) |
| Adénome non visible                            |                   | 5/70 (7%)           | 4/56 (7%)       | 1/14 (7%)       |
| Microadénome (diamètre < 10 mm)                |                   | 49/70 (70%)         | 39/56 (70%)     | 10/14 (71%)     |
| Macroadénome (diamètre ≥ 10 mm)                |                   | 16/70 (23%)         | 13/56 (23%)     | 3/14 (21%)      |
| Diamètre ≥ 10 mm et < 20 mm                    |                   | 13/70 (19%)         | 11/56 (20%)     | 2/14 (14%)      |
| Diamètre ≥ 20 mm                               |                   | 3/70 (4%)           | 2/56 (4%)       | 1/14 (7%)       |
| Lésions infiltrantes <sup>1</sup>              |                   | 17/70 (24%)         | 14/56 (25%)     | 3/14 (21%)      |
| Lésions non infiltrantes                       |                   | 53/70 (76%)         | 42/56 (75%)     | 11/14 (79%)     |

CLU : cortisol libre urinaire ; DS : déviation standard ; SP/P : sinus pétreux sur périphérie ; \* percentile 90 ; \*\* percentile 75

<sup>1</sup> Lésions considérées comme étant infiltrantes en cas d'extension dans les sinus caverneux, de défaut du plancher de la selle, ou d'invasion de la tige pituitaire ou des voies optiques

## 4.2 Première ligne de traitement : neurochirurgie

La prise en charge thérapeutique des patients est synthétisée dans la **Figure 5** (p. 25). En première ligne, tous les patients (n = 70) ont subi une résection sélective de la tumeur par voie transsphénoïdale.

### 4.2.1 Première neurochirurgie

#### 4.2.1.1 Taux de rémission et de récurrence

Au total, 57 patients (81%) ont obtenu une rémission après la 1<sup>ère</sup> chirurgie transsphénoïdale. Parmi ceux-ci, 46 (81% ; 66% de la population totale) ont maintenu une rémission à long terme et 11 (19% ; 16% de la population globale) ont récidivé une maladie de Cushing. La prise en charge des récurrences après rémission initiale est développée au **chapitre 4.5.** et résumée dans la **Figure 6** (p. 27).

#### 4.2.1.2 Bilan postopératoire

Le **Tableau 3** décrit de manière détaillée les résultats du bilan postopératoire. Après l'opération, l'anatomopathologiste a pu retrouver une lésion adénomateuse dans 70% des cas. Les cortisolémies de la population ont nettement diminué avec des taux médians au jour 2, au jour 5 et à 6-8 semaines de 60, 85 et 141 nmol/L respectivement.

En présence d'une insuffisance corticosurrénalienne postopératoire, il a été nécessaire d'instaurer un traitement substitutif par hydrocortisone. La majorité des patients ont bénéficié d'une substitution hormonale par hydrocortisone durant plus d'un an (56%), d'autres ont reçu de l'hydrocortisone pendant moins d'un an (23%) et certains n'ont pas été substitués (20%), soit en raison de la persistance d'un hypercorticisme postopératoire, soit au vu de taux normaux en cortisol (un patient avec rémission retardée).

#### 4.2.1.3 Complications postopératoires

Après la 1<sup>ère</sup> chirurgie, la plupart des patients (56%) n'ont développé aucune complication opératoire. La principale complication observée est le diabète insipide chez 23 patients (33 %), cependant de manière plus souvent transitoire que permanente (23% versus 10%). Une insuffisance antéhypophysaire (touchant au moins deux axes) est survenue chez 8 patients (11%). Les autres complications ont été moins fréquemment observées, on retrouve par ordre décroissant : une fistule de LCR (6%), une SIADH (4%), une méningite (3%) et enfin une épistaxis, des écoulements nasaux intermittents, une hémorragie peropératoire et un AVC postopératoire chez un seul patient à chaque fois.

| Tableau 3. Bilan de la première neurochirurgie        |                   |                            |                 |                 |
|-------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|
| Caractéristiques                                      | Données récoltées | Population totale (n = 70) | Femmes (n = 56) | Hommes (n = 14) |
| Délai diagnostic à la chirurgie (mois) (moyenne ± DS) | 70                | 2.35 ± 1.85                | 2.52 ± 1.96     | 1.70 ± 1.18     |
| Anatomopathologie                                     | 67                |                            |                 |                 |
| Lésion adénomateuse                                   |                   | 47/67 (70%)                | 37/53 (70%)     | 10/14 (71%)     |
| Aucune lésion adénomateuse                            |                   | 20/67 (30%)                | 16/53 (30%)     | 4/14 (29%)      |
| Cortisolémie postopératoire (nmol/L)                  |                   |                            |                 |                 |
| Au jour 2 (médiane ; [P5-P95])                        | 55                | 60 (16-779)                | 60 (18-960)     | 59 (16-399*)    |
| Au jour 5 (médiane ; [P5-P95])                        | 59                | 85 (15-649)                | 97 (12-701)     | 55 (18-351*)    |
| À 6-8 semaines (médiane ; [P5-P95])                   | 57                | 141 (5-471)                | 147 (9-475)     | 58 (4-269*)     |
| Hydrocortisone postopératoire                         | 70                |                            |                 |                 |
| Non                                                   |                   | 14/70 (20 %)               | 12/56 (21%)     | 2/14 (14%)      |
| Oui (pendant < 1 an)                                  |                   | 16/70 (23%)                | 14/56 (25%)     | 2/14 (14%)      |
| Oui (pendant ≥ 1 an)                                  |                   | 39/70 (56%)                | 29/56 (52%)     | 10/14 (72%)     |
| Oui (durée indisponible)                              |                   | 1/70 (1%)                  | 1/56 (2%)       |                 |
| Complication(s) opératoire(s)                         | 70                |                            |                 |                 |
| Aucune                                                |                   | 39/70 (56%)                | 32/56 (57.1 %)  | 7/14 (50 %)     |
| Diabète insipide transitoire                          |                   | 16/70 (23%)                | 12/56 (21.4 %)  | 4/14 (28.6 %)   |
| Diabète insipide permanent                            |                   | 7/70 (10%)                 | 5/56 (8.9 %)    | 2/14 (14.3 %)   |
| IHA (≥ 2 axes)                                        |                   | 8/70 (11%)                 | 6/56 (10.7 %)   | 1/14 (7.1 %)    |
| Fistule de LCR                                        |                   | 4/70 (6%)                  | 3/56 (5.4 %)    | 1/14 (7.1 %)    |
| SIADH                                                 |                   | 3/70 (4%)                  | 2/56 (3.6 %)    | 1/14 (7.1 %)    |
| Méningite                                             |                   | 2/70 (3%)                  | 2/56 (3.6 %)    | 0/14 (0 %)      |
| Épistaxis                                             |                   | 1/70 (1%)                  | 1/56 (1.8 %)    | 0/14 (0 %)      |
| Écoulement nasal intermittent                         |                   | 1/70 (1%)                  | 1/56 (1.8 %)    | 0/14 (0 %)      |
| Hémorragie peropératoire                              |                   | 1/70 (1%)                  | 1/56 (1.8 %)    | 0/14 (0 %)      |
| AVC postopératoire                                    |                   | 1/70 (1%)                  | 1/56 (1.8 %)    | 0/14 (0 %)      |
| Taux de rémission <sup>1</sup>                        | 70                | 57/70 (81%)                | 46/56 (82%)     | 11/14 (79%)     |
| Récidive après rémission <sup>2</sup>                 | 57                | 11/57 (19%)                | 10/46 (22%)     | 1/11 (9%)       |

AVC : accident vasculaire cérébral ; DS : déviation standard ; IHA : insuffisance hypophysaire antérieure (au moins 2 axes) ; LCR : liquide céphalo-rachidien ; SIADH : sécrétion inappropriée d'ADH ; \* percentile 90

<sup>1</sup> pas de différence significative du taux de rémission entre les sexes (82% vs 79% ; p = 0.51)

<sup>2</sup> pas de différence significative du taux de récurrence après la 1<sup>ère</sup> chirurgie entre les sexes (22% vs 9% ; p = 0.26)

## 4.3 Deuxième ligne de traitement

Après la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, 13 patients (19 %) ont gardé une maladie de Cushing persistante. Une seconde intervention neurochirurgicale a été programmée pour 10 d'entre eux (77%). Les trois malades restants n'ont pu bénéficier d'une nouvelle chirurgie en raison de résidus adénomateux intracaverneux non résécables. Ainsi, en seconde ligne, deux patients ont bénéficié d'une irradiation pituitaire et le dernier a reçu un traitement médicamenteux. La **Figure 5** résume les taux de rémission et de récurrence des différentes lignes de traitement effectuées.

### 4.3.1 Deuxième neurochirurgie

#### 4.3.1.1 Taux de rémission

Au total, 5 des 10 patients (50%) opérés pour la deuxième fois ont obtenu une rémission. Dans ce groupe, quatre ont maintenu une rémission au long cours et un seul a récidivé.

#### 4.3.1.2 Complications opératoires

Parmi ces dix patients ayant subi une 2<sup>ème</sup> intervention, huit (80%) ont développé une ou plusieurs complications postopératoires. Un diabète insipide s'est déclaré chez quatre patients, de façon transitoire pour la moitié d'entre eux et permanente pour l'autre moitié. Une insuffisance adénohypophysaire (touchant au moins deux axes) est survenue chez quatre patients, une fistule de LCR chez deux patients et une méningite chez un seul. Pour finir, un patient a développé une paralysie transitoire du nerf abducens.

### 4.3.2 Traitements médicamenteux

En seconde ligne, un seul patient avec macroadénome invasif a bénéficié d'un traitement médicamenteux par *métyrapone* (*Metopirone*®). Cet inhibiteur de stéroïdogénèse a permis de contrôler l'hypercorticisme du malade en maintenant une eucortisolémie depuis son instauration jusqu'à la fin de notre période d'étude. Les effets secondaires notables étaient ceux attendus avec ce traitement, à savoir une imprégnation androgénique (acné, hirsutisme) et une rétention hydrosodée. La surveillance radiologique n'a pas montré d'évolution tumorale après un suivi actuel de quatre ans.

### 4.3.3 Irradiation pituitaire

Deux patients ont subi une irradiation pituitaire en deuxième ligne thérapeutique en raison de la persistance de leur maladie de Cushing après première chirurgie. L'un d'eux, traité par une dose totale de 50.4 Gy, a montré une rémission dès le premier contrôle endocrinien suivant les séances de radiothérapie et n'a pas développé d'effet secondaire dans le suivi. L'autre, traité par une dose unique

de 20 Gy, a également présenté une rémission dès le 1<sup>er</sup> bilan endocrinien après l'irradiation et a évolué vers une insuffisance hypophysaire dans 3 axes hormonaux.

## 4.4 Troisième ligne de traitement

Après la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, cinq patients (7% de la population globale) gardaient une maladie de Cushing persistante malgré deux interventions chirurgicales. Parmi ceux-ci, deux ont subi une troisième neurochirurgie car il persistait un résidu adénomateux suspect et résécable. Deux autres ont reçu un traitement médicamenteux. Le dernier a bénéficié d'une surrénalectomie bilatérale. Ces prises en charge sont schématisées à la **Figure 5**.

### 4.4.1 Troisième neurochirurgie

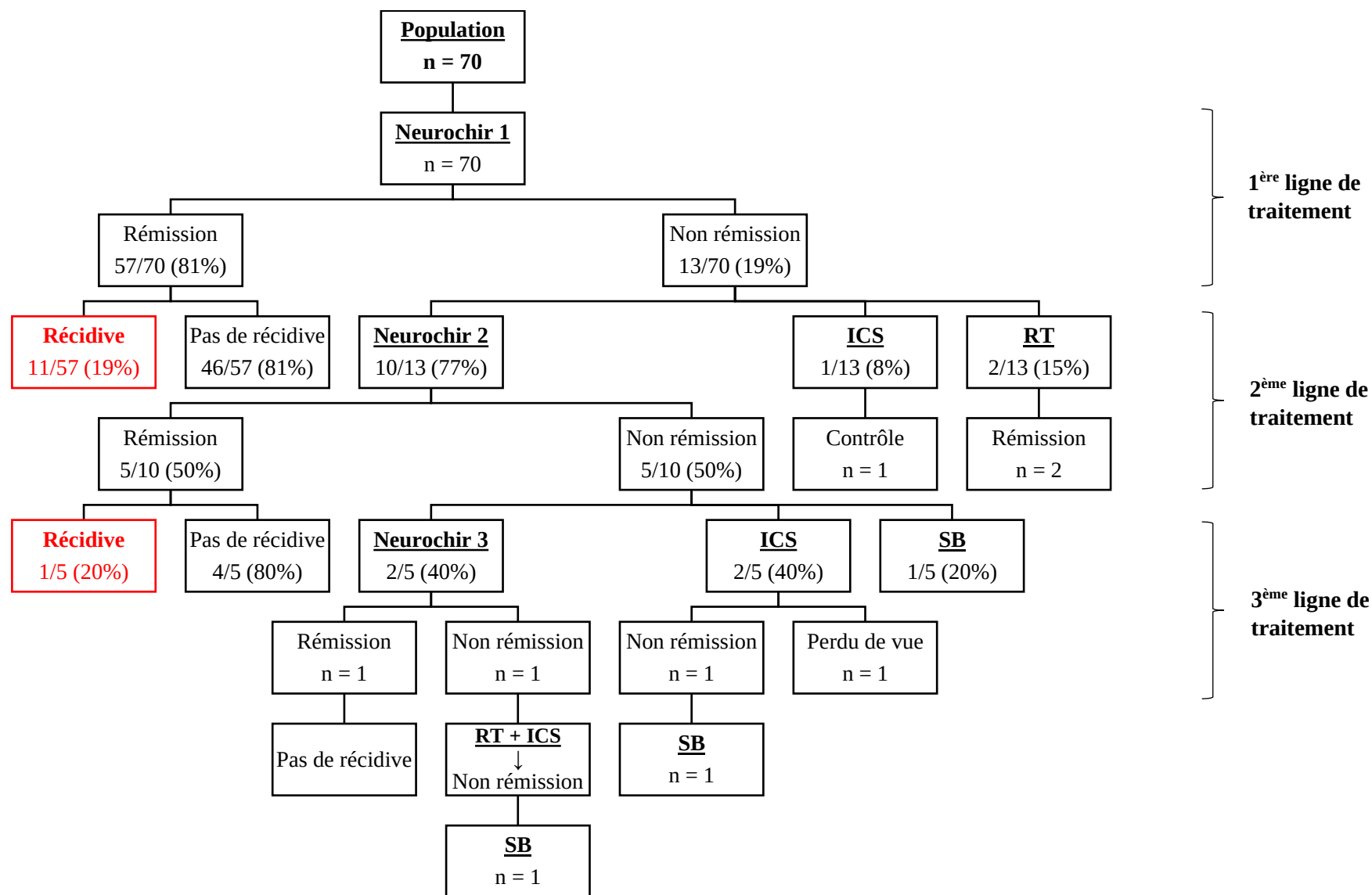
Une troisième neurochirurgie a été effectuée chez deux patients. Le premier est entré en rémission après l'intervention, au prix d'une insuffisance hypophysaire totale. Dans son suivi, il a maintenu une rémission au long cours sans récurrence. Le second patient n'a pas atteint la rémission et a développé plusieurs complications postopératoires : une insuffisance hypophysaire totale et une fuite de LCR avec mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale qui s'est surinfectée et a nécessité une hospitalisation prolongée. Il a dès lors bénéficié en 4<sup>ème</sup> ligne d'une radiothérapie associée à une bithérapie médicamenteuse (*kétoconazole* et *aminogluthétimide*) pour contrôler son hypercorticisme. Néanmoins, après neuf mois d'attente, la maladie de Cushing du patient a continué à s'aggraver sur le plan clinique et endocrinien. Finalement, une surrénalectomie bilatérale a été effectuée pour le mettre définitivement en rémission.

### 4.4.2 Traitements médicamenteux

Deux patients ont été traités par des inhibiteurs de cortico-stéroïdogénèse (ICS) en 3<sup>ème</sup> ligne. Le premier a reçu du *kétoconazole* mais ne s'est plus présenté aux consultations de suivi. Le second a également pris du *kétoconazole*, cependant son taux de cortisol présentait des fluctuations et son hypercorticisme n'a pu être corrigé. Il a alors bénéficié d'une surrénalectomie bilatérale en 4<sup>ème</sup> ligne. La décision de ce traitement était motivée par un hypercorticisme sévère et le souhait du patient d'une solution rapide et définitive.

### 4.4.3 Surrénalectomie bilatérale

En 3<sup>ème</sup> ligne, un seul malade a bénéficié d'une surrénalectomie bilatérale permettant une rémission complète de l'hypercorticisme.



**Figure 5. Prise en charge de 70 patients avec une maladie de Cushing aux CUSL entre 1999 et 2019 (hors récives)**

ICS : inhibiteur de cortico-stéroïdogenèse; Neurochir : neurochirurgie ; RT : radiothérapie ; SB : surrénalectomie bilatérale

## 4.5 Prise en charge des récurrences

Après rémission, douze patients (17% de la population totale) ont récidivé une maladie de Cushing, 11 après première chirurgie et un après 2<sup>ème</sup> chirurgie (**Figure 5**). La **Figure 6** schématise la prise en charge des différentes récurrences.

### 4.5.1 Première ligne de traitement (récurrences)

Sur les douze patients en récurrence, deux (17%) ont été mis en rémission par une irradiation pituitaire associée à un ICS (*kétoconazole*), sans développer des complications lors du suivi.

Les dix autres (83%) ont bénéficié d'une deuxième neurochirurgie permettant de mener six d'entre eux (60%) en rémission. De ces six patients, quatre ont maintenu une rémission au long cours et deux ont récidivé une nouvelle fois. Dans le follow-up, quatre patients sur les dix opérés ont développé une insuffisance hypophysaire globale.

Pour les deux patients récidivant une seconde fois, l'un a été mis en rémission après une irradiation pituitaire et a développé une névralgie du trijumeau. L'autre a subi une 3<sup>e</sup> et une 4<sup>e</sup> neurochirurgie sans succès et au prix d'une insuffisance hypophysaire globale, pour arriver en rémission après une radiothérapie.

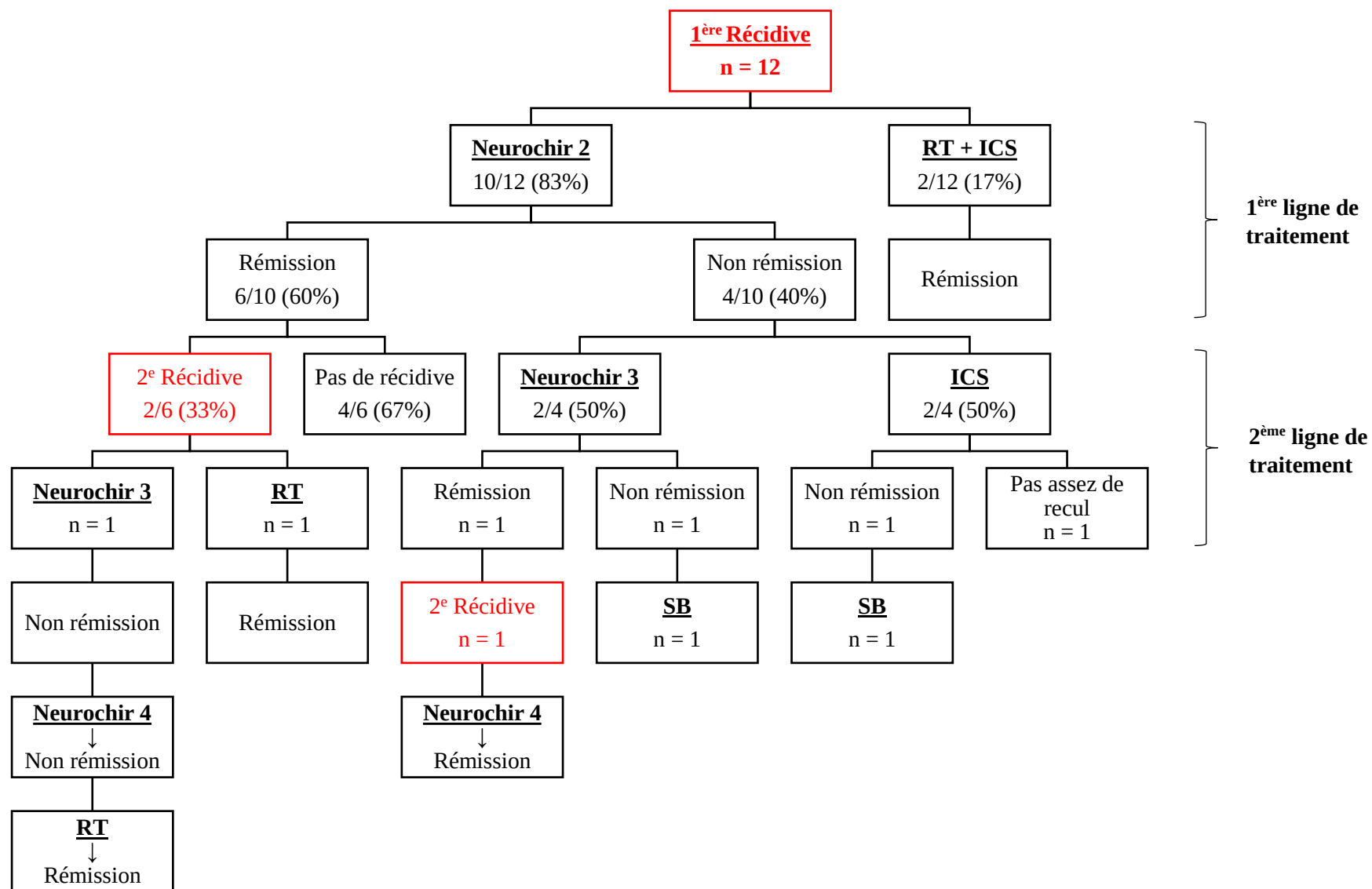
### 4.5.2 Deuxième ligne de traitement (récurrences)

Après la 2<sup>ème</sup> neurochirurgie, quatre patients gardaient une maladie de Cushing persistante.

Deux d'entre eux ont subi une 3<sup>ème</sup> neurochirurgie : le premier n'a pas atteint la rémission et a subi une surrénalectomie bilatérale, le second a été mis en rémission au prix d'une insuffisance hypophysaire globale, puis a récidivé à nouveau ; il a alors subi une 4<sup>e</sup> neurochirurgie le mettant définitivement en rémission.

Les deux autres ont été traités avec du *kétoconazole* : l'hypercorticisme du premier n'a pas pu être contrôlé, il a alors bénéficié d'une surrénalectomie bilatérale et pour le second, nous n'avons pas encore assez de recul pour évaluer l'efficacité du traitement.





**Figure 6. Prise en charge des récurrences des patients initialement en rémission après 1ère ou 2ème neurochirurgie**

ICS : inhibiteur de cortico-stéroïdogenèse ; Neurochir : neurochirurgie ; RT : radiothérapie ; SB : surrénalectomie bilatérale

## 4.6 Taux de rémission final

Au terme des différentes lignes de traitement, 68 patients (97%) de cette série ont été mis en rémission au long cours. Pour les deux patients restants, le premier ne s'est plus présenté aux consultations de suivi après sa 3<sup>ème</sup> ligne de traitement et pour le second, nous n'avions pas assez de recul pour juger de l'efficacité de son traitement médicamenteux.

Le taux de rémission atteint après la première neurochirurgie était de 81% (57/70) dont 66% (46/70) sans récurrence. Après une deuxième neurochirurgie, le taux de rémission obtenu était de 55% (11/20) dont 40% (8/20) sans récurrence. Enfin, après une troisième neurochirurgie, le taux de rémission atteint était de 40% (2/5) dont 20% (1/5) sans récurrence. Ainsi, le taux cumulé de rémission sans récurrence après une, deux ou trois neurochirurgies est de 79 % (55/70) : les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> neurochirurgies ont permis d'augmenter de 13% le taux de patients en rémission sans récurrence.

Une radiothérapie associée ou non à un ICS a été administrée chez sept patients (10%). Ce traitement a permis un maintien en rémission chez 86% (6/7) avec un taux de complication de 29% (2/7).

Un traitement par ICS seul a été instauré chez cinq patients (7%). Il a permis de contrôler l'hypercorticisme dans un cas seulement.

Au total, une surrénalectomie bilatérale a été pratiquée avec succès chez cinq patients (7%) comme dernier recours pour traiter définitivement leur hypercorticisme. Un seul patient a bénéficié d'une radiothérapie complémentaire prophylactique pour un résidu hypophysaire afin de prévenir la survenue d'un syndrome de Nelson ultérieur.

## 4.7 Analyses statistiques par sous-groupes

### 4.7.1 Groupe rémission vs groupe sans rémission après 1<sup>ère</sup> neurochirurgie

Le **Tableau 4** compare les patients ayant obtenu une rémission (n = 57) et les patients avec une maladie de Cushing persistante (n = 13) après une 1<sup>ère</sup> neurochirurgie. Les taux médians de cortisolémie postopératoire au jour 2, au jour 5 et après 6-8 semaines sont significativement différents entre les deux groupes (p-valeur < 0.01). De plus, l'anatomopathologiste a mis en évidence une lésion adénomateuse chez 76% des patients en rémission contre seulement 42% des patients sans rémission (p-valeur = 0.024). Enfin, 89% des sujets en rémission ont reçu un traitement substitutif par hydrocortisone contre seulement 38% dans le groupe sans rémission (p-valeur < 0.001)

#### 4.7.2 Groupe récidive vs groupe sans récidive après 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> neurochirurgie

Le **Tableau 4** montre la comparaison des patients ayant récidivé après la 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> neurochirurgie par rapport aux patients sans récidive. Les seules différences significatives résident dans le taux d'événements thrombo-emboliques et le taux médian du CLU préopératoire, tous deux plus élevés dans le groupe avec récidive que dans le groupe sans récidive (25% versus 2% ; p-valeur = 0.026 ; et 417 versus 156 µg/24h ; p-valeur = 0.020, respectivement).

### 4.1 Étude des facteurs prédictifs de rémission et de récidive

#### 4.1.1 Facteurs prédictifs de rémission après première chirurgie

Les analyses univariées montrent que la présence d'un ratio élevé d'ACTH entre le sinus pétreux et la veine périphérique au cathétérisme et le fait de retrouver un adénome hypophysaire corticotrope à l'examen anatomopathologique peuvent augmenter la probabilité de rémission après première chirurgie pour une maladie de Cushing, alors que la présence d'un adénome invasif à l'imagerie diminue cette chance. Ces trois facteurs ont donc été introduits dans l'analyse multivariée (p-valeur < 0.200). Le **Tableau 5** décrit les résultats de ces analyses uni- et multivariées.

Cette analyse multivariée démontre que le caractère invasif de l'adénome hypophysaire et la présence objectivée d'un adénome corticotrope à l'anatomopathologie sont les seuls facteurs prédictifs indépendants de rémission après première chirurgie pour une maladie de Cushing. En effet, la présence d'une lésion hypophysaire invasive à l'imagerie préopératoire diminue la probabilité d'être mis en rémission (OR = 0.131 ; p-valeur = 0.023) après première chirurgie. À contrario, la mise en évidence d'un adénome corticotrope à l'anatomie pathologique postopératoire augmente cette probabilité (OR = 9.190 ; p-valeur = 0.009).

#### 4.1.2 Facteurs prédictifs de récidive après rémission post-chirurgicale initiale

Les analyses uni- et multivariées reprises dans le **Tableau 6**, montrent que seule la durée du traitement par hydrocortisone influence significativement le risque de récidive. Effectivement, la nécessité d'administrer de l'hydrocortisone pendant plus d'un an diminue significativement la probabilité de récidive après rémission post-chirurgicale initiale (OR = 0.074 ; p-valeur = 0.004).

**Tableau 4. Caractéristiques des patients en rémission vs sans rémission après 1<sup>ère</sup> chirurgie / des patients avec récurrence vs sans récurrence après 1 ou 2 chirurgie(s)**

| Caractéristiques                     | Population totale | Groupe en rémission | Groupe sans rémission | p-value | Groupe avec récurrence | Groupe sans récurrence <sup>1</sup> | p-value |
|--------------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------|---------|------------------------|-------------------------------------|---------|
| <b>Nombre de patients</b>            | 70                | 57                  | 13                    |         | 12                     | 45                                  |         |
| <b>Âge (ans) (moyenne ± DS)</b>      | 42.5 ± 13.9       | 43.3 ± 13.9         | 39.1 ± 13.6           | NS      | 41.7 ± 13.8            | 43.7 ± 14.1                         | NS      |
| <b>Comorbidités</b>                  |                   |                     |                       |         |                        |                                     |         |
| HTA                                  | 46/70 (66%)       | 38/57 (67%)         | 8/13 (62%)            | NS      | 9/12 (75%)             | 29/45 (64%)                         | NS      |
| Diabète sucré                        | 19/70 (27%)       | 16/57 (28%)         | 3/13 (23%)            | NS      | 4/12 (33%)             | 12/45 (27%)                         | NS      |
| TVP et/ou embolie pulmonaire         | 4/70 (6%)         | 4/57 (7%)           | 1/13 (8%)             | NS      | 3/12 (25 %)            | 1/45 (2%)                           | 0.026   |
| <b>Bilan d'imagerie</b>              |                   |                     |                       |         |                        |                                     |         |
| Lésion non visible                   | 5/70 (7%)         | 4/57 (7%)           | 1/13 (8%)             | NS      | 2/12 (17%)             | 2/45 (4.5%)                         | NS      |
| Microadénome                         | 49/70 (70 %)      | 40/57 (70 %)        | 9/13 (69%)            | NS      | 7/12 (58%)             | 33/45 (73.3%)                       | NS      |
| Macroadénome                         | 16/70 (23%)       | 13/57 (23%)         | 3/13 (23%)            | NS      | 3/12 (25%)             | 10/45 (22.2%)                       | NS      |
| Lésion infiltrante                   | 17/70 (24%)       | 12/57 (21.4 %)      | 5/13 (35.7 %)         | NS      | 8/12 (67%)             | 37/45 (82%)                         | NS      |
| Lésion non infiltrante               | 53/70 (76%)       | 45/57 (79%)         | 8/13 (62%)            | NS      | 4/12 (33%)             | 8/45 (18%)                          | NS      |
| <b>Cortisol préop (médiane)</b>      |                   |                     |                       |         |                        |                                     |         |
| CLU (µg/24h)                         | 176 (40-842)      | 175 (35-880)        | 212 (12-818*)         | NS      | 417 (97-767*)          | 156 (22-1084)                       | 0.020   |
| Cortisolémie 8h (nmol/L)             | 559 (291-1293)    | 540 (288-1447)      | 620 (449-874*)        | NS      | 576 (413-1137*)        | 540 (271-1607)                      | NS      |
| <b>Cortisolémie postop (médiane)</b> |                   |                     |                       |         |                        |                                     |         |
| Jour 2 (nmol/L)                      | 60 (16-779)       | 41 (16-644)         | 347 (128-960*)        | 0.001   | 169 (12-426**)         | 37 (16-675)                         | NS      |
| Jour 5 (nmol/L)                      | 85 (15-649)       | 51 (13-546)         | 423 (143-772*)        | 0.000   | 146 (10-607*)          | 50 (15-457)                         | NS      |
| Semaines 6-8 (nmol/L)                | 141 (5-471)       | 88 (5-433)          | 308 (194-593*)        | 0.000   | 143 (6-416*)           | 79 (4-426)                          | NS      |
| <b>Adénome anatomopathologie</b>     | 47/67 (70%)       | 42/55 (76%)         | 5/12 (42%)            | 0.024   | 10/12 (83%)            | 32/43 (74%)                         | NS      |
| <b>Hydrocortisone substitutive</b>   | 56/70 (80%)       | 51/57 (89%)         | 5/13 (38%)            | 0.000   | 11/12 (92%)            | 40/45 (89%)                         | NS      |

CLU : cortisol libre urinaire ; DS : déviation standard ; HTA : hypertension artérielle ; NS : non significatif ; TVP : thrombose veineuse profonde ; \* percentile 90 ; \*\* percentile 75

<sup>1</sup> 13 patients retirés du groupe sans récurrence pour un follow-up endocrinologique inférieur à 6 mois après rémission

**Tableau 5. Analyses uni- et multivariées des facteurs prédictifs de rémission après première chirurgie transsphénoïdale effectuée aux Cliniques universitaires Saint-Luc pour une maladie de Cushing**

| Variables dépendantes                                                                                                                                                                                                                      | Analyse univariée |             |              | Analyse multivariée |             |              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------|--------------|---------------------|-------------|--------------|
|                                                                                                                                                                                                                                            | Odds ratio        | IC à 95%    | p-valeur     | Odds ratio          | IC à 95%    | p-valeur     |
| Âge au diagnostic (années)                                                                                                                                                                                                                 | 1,023             | 0.976-1.073 | 0.335        | -                   | -           | -            |
| Sexe masculin                                                                                                                                                                                                                              | 0.797             | 0.187-3.392 | 0.759        | -                   | -           | -            |
| Cortisol matinal (nmol/L)                                                                                                                                                                                                                  | 1.000             | 0.999-1.001 | 0.761        | -                   | -           | -            |
| Cortisolurie de 24h (µg)                                                                                                                                                                                                                   | 1.000             | 0.999-1.002 | 0.678        | -                   | -           | -            |
| Ratio ACTH SP/P basal*                                                                                                                                                                                                                     | 19.98             | 0.308-1293  | <b>0.159</b> | 6.148               | 0.224-168.9 | 0.283        |
| Diamètre tumoral (mm)                                                                                                                                                                                                                      | 0.950             | 0.870-1.037 | 0.250        | -                   | -           | -            |
| Adénome invasif                                                                                                                                                                                                                            | 0.427             | 0.118-1.544 | <b>0.194</b> | 0.131               | 0.023-0.751 | <b>0.023</b> |
| Adénome retrouvé à l'AP                                                                                                                                                                                                                    | 4.523             | 1.226-16.69 | <b>0.023</b> | 9.190               | 1.723-49.05 | <b>0.009</b> |
| * Ratio entre la concentration basale maximale en ACTH dans les sinus pétreux inférieurs par rapport à la concentration basale maximale d'ACTH périphérique lors du cathétérisme des sinus pétreux inférieurs ; AP : anatomie pathologique |                   |             |              |                     |             |              |

**Tableau 6. Analyses uni- et multivariées des facteurs prédictifs de récidive après rémission post-chirurgicale initiale pour une maladie de Cushing**

| Variables dépendantes      | Analyse univariée |             |              | Analyse multivariée |             |              |
|----------------------------|-------------------|-------------|--------------|---------------------|-------------|--------------|
|                            | Odds ratio        | IC à 95%    | p-valeur     | Odds ratio          | IC à 95%    | p-valeur     |
| Âge au diagnostic (années) | 0.989             | 0.943-1.037 | 0.657        | -                   | -           | -            |
| Sexe masculin              | 3.143             | 0.361-27.37 | 0.300        | -                   | -           | -            |
| Cortisol post-LDDST        | 1.002             | 0.999-1.005 | 0.113        | 1.002               | 0.998-1.005 | 0.311        |
| Diamètre tumoral (mm)      | 1.056             | 0.928-1.202 | 0.406        | -                   | -           | -            |
| Adénome invasif            | 2.312             | 0.557-9.60  | 0.248        | -                   | -           | -            |
| Adénome retrouvé à l'AP    | 1.719             | 0.325-9.09  | 0.524        | -                   | -           | -            |
| Cortisol JPO2              | 1.002             | 0.999-1.005 | 0.269        | -                   | -           | -            |
| Cortisol JPO5              | 1.002             | 0.999-1.006 | 0.224        | -                   | -           | -            |
| Cortisol à 6-8 semaines    | 1.003             | 0.998-1.008 | 0.247        | -                   | -           | -            |
| Traitement par HC > 1 an   | 0.084             | 0.018-0.394 | <b>0.002</b> | 0.074               | 0.013-0.440 | <b>0.004</b> |

LDDST : low dose dexamethasone suppression test (4 x 0,5 mg/jour pendant 2 jours consécutifs) ; AP : anatomie pathologique ; JPO2 et JPO5 : jours postopératoires 2 et 5 ; HC : hydrocortisone

## 5. DISCUSSIONS

---

### 5.1 Synthèse des principaux résultats

En première ligne, tous les patients ( $n = 70$ ) ont bénéficié d'une chirurgie transsphénoïdale avec un taux de rémission de 81% dont 66% sans récurrence. Des complications sont survenues chez 44% d'entre eux dans les suites postopératoires. Après une deuxième neurochirurgie, le taux de rémission obtenu est de 55% dont 40% sans récurrence ; 60% d'entre eux ont développé des complications postopératoires. Après une troisième neurochirurgie, le taux de rémission atteint diminue à 40% (2/5) dont la moitié seulement (un seul patient) sans récurrence à long terme, et ceci au prix d'un taux de complication élevé de 80% (4/5). Concernant les autres types de traitement, une radiothérapie associée ou non à un ICS a permis la mise en rémission dans 86% des cas (6/7) avec un taux de complication de 29% (2/7). Un traitement par ICS seul a permis de contrôler l'hypercorticisme dans seulement un cas parmi les cinq patients traités médicalement. Au total, une surrénalectomie bilatérale a été pratiquée chez cinq patients (7% de la population totale) et s'est révélée à chaque fois efficace pour traiter définitivement leur hypercorticisme.

Nous montrons également que le caractère invasif de l'adénome hypophysaire ( $OR = 0.131$ ) et la présence objectivée d'un adénome corticotrope à l'anatomopathologie ( $OR = 9.190$ ) sont les seuls facteurs prédictifs indépendants de rémission après première chirurgie pour une maladie de Cushing (influence négative pour l'un et positive pour l'autre). De plus, le besoin d'un traitement substitutif postopératoire par hydrocortisone pendant plus d'un an diminue significativement les chances de récurrence après rémission post-chirurgicale initiale ( $OR = 0.074$ ).

### 5.2 Confrontation des résultats à la littérature

Malgré le petit nombre de patients inclus ( $n = 70$ ), la population de notre étude est représentative des séries de patients avec maladie de Cushing décrites dans la littérature. En effet, le registre européen des patients souffrant d'un syndrome de Cushing (ERCUSYN) montre les mêmes caractéristiques générales que celles observées dans notre étude : une prédominance de femmes par rapport aux hommes (4:1), une moyenne d'âge similaire, des prévalences d'HTA et de diabète sucré comparables (27). Seules les fréquences relatives de microadénomes et de lésions non visibles à l'IRM diffèrent de nos résultats (28). Ceci s'explique manifestement par la détection plus fréquente des microadénomes (70% vs 55%) avec les techniques modernes d'imagerie hypophysaire utilisées aux CUSL : IRM 3 Tesla, coupes millimétriques avec reconstruction 3D, séquences précoces après injection de gadolinium. La proportion de macroadénomes est par contre similaire (23%). La comparaison de ces deux populations est présentée dans le **Tableau 7**.

**Tableau 7. Comparaison des populations des CUSL et d'ERCUSYN**

|                                                                                                                              | CUSL            | ERCUSYN         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Caractéristiques cliniques (n données)</b>                                                                                | 70              | 317             |
| <b>Sex ratio (F/M)</b>                                                                                                       | 56/14           | 257/60          |
| <b>Pourcentage de femmes</b>                                                                                                 | 80%             | 81%             |
| <b>Âge au diagnostic (moyenne <math>\pm</math> DS)</b>                                                                       | 42.5 $\pm$ 13.9 | 42.7 $\pm$ 13.5 |
| <b>IMC (moyenne <math>\pm</math> DS)</b>                                                                                     | 31.3 $\pm$ 7.8  | 30.9 $\pm$ 7.1  |
| <b>HTA</b>                                                                                                                   | 46/70 (66%)     | 233/306 (76%)   |
| <b>Diabète sucré</b>                                                                                                         | 19/70 (27%)     | 96/294 (33%)    |
| <b>Caractéristiques tumorales (n données)</b>                                                                                | 70              | 809             |
| <b>Microadénome</b>                                                                                                          | 49/70 (70%)     | 440/809 (55%)   |
| <b>Macroadénome</b>                                                                                                          | 16/70 (23%)     | 188/809 (23%)   |
| <b>Non visible</b>                                                                                                           | 5/70 (7%)       | 181/809 (22%)   |
| CUSL : population des Cliniques universitaires Saint-Luc ; ERCUSYN : population de l'European Registry on Cushing's syndrome |                 |                 |

Pour la première chirurgie transsphénoïdale, le taux de rémission obtenu aux CUSL (81%) est similaire aux meilleurs résultats retrouvés dans la littérature. Les taux varient de 25 à 100% (29–34) selon les critères de rémission, avec une moyenne de 78% retrouvée dans une revue systématique des principales séries chirurgicales (33). Le pourcentage de récurrence (16% de la population globale) est également comparable aux pourcentages rencontrés dans la littérature, qui varient entre 0 et 66 % selon les critères utilisés et surtout selon la durée du follow-up, certaines récidivent pouvant survenir plus de 10 ans après le traitement initial (29–33). Deux revues systématiques ont montré que le taux de récurrence à long terme après chirurgie pour maladie de Cushing est en moyenne de l'ordre de 12 à 13% (33,35).

Par ailleurs, Pivonello et al. ont revu les différentes complications survenant après une première chirurgie (33). Ils ont recensé en moyenne 6% de diabète insipide central permanent (10% dans notre étude), une fuite de LCR dans 7.5% des cas (6% dans cette étude) et un hypopituitarisme dans 30% des cas (11% dans notre étude) (33). Les taux de complication sont donc globalement semblables sauf pour l'hypopituitarisme, sans doute parce que cette complication n'a été comptabilisée qu'en cas d'atteinte d'au moins deux axes adénohypophysaires. La prévalence plus élevée de diabète insipide central pourrait être expliquée par un geste de résection plus large pratiqué habituellement par nos neurochirurgiens, sachant que les adénomes corticotroques sont souvent localisés dans la région postérieure de la glande hypophyse, jusqu'à s'étendre dans la neurohypophyse ou la tige pituitaire (36,37). L'obtention d'une rémission s'accompagne alors d'un risque plus élevé d'atteinte transitoire ou définitive des neurones vasopressinergiques.



Concernant les chances de rémission après première chirurgie, nous montrons dans cette étude que le caractère invasif de l'adénome hypophysaire et la présence objectivée d'un adénome corticotrope à l'anatomopathologie sont les deux seuls facteurs prédictifs indépendants de rémission après première chirurgie pour une maladie de Cushing. Le premier critère diminue les chances de rémission de 8 fois et le second augmente cette probabilité d'un facteur 9. Des études antérieures ont également rapporté l'invasion du sinus caverneux comme un facteur de mauvais pronostic de rémission post-chirurgicale (38,39). D'autre part, Pivonello et al. ont souligné que le taux de rémission est significativement plus élevé chez les patients présentant un adénome retrouvé à l'examen anatomopathologique du tissu prélevé (82%) par rapport aux patients dont l'anatomie pathologique est négative (49%) (33). Il est intéressant toutefois de relever que l'absence d'adénome à l'anatomopathologie n'est pas du tout incompatible avec une rémission de la maladie de Cushing. Cette discordance se retrouvait en fait chez 19% de nos patients.

Au sujet du risque de récurrence (définie comme une réapparition de la maladie après rémission d'au moins un an), plusieurs études ont souligné que le besoin prolongé d'un traitement substitutif par hydrocortisone est corrélé à une diminution du taux de récurrence. Ainsi, Bochicchio et al. ont montré en 1995 que 95% des patients nécessitant un traitement substitutif durant plus d'un an restent en rémission après 5 ans de suivi. Ce pourcentage descend à 76% en cas de traitement substitutif durant moins d'un an (40,41).

Le taux de rémission obtenu après seconde chirurgie transsphénoïdale dans notre série (55%) reste globalement satisfaisant et est comparable aux résultats globaux rapportés dans la littérature. Ces taux varient fortement entre 30 à 87% (29,30,33,34) en fonction de la population sélectionnée et des critères de rémission utilisés, avec une moyenne de 58% (33). Le taux de récurrence observé après deuxième chirurgie (15% des patients) est également concordant avec les observations de la littérature, allant de 0 à 60% avec une moyenne de 16% (30,33). Le taux d'hypopituitarisme obtenu dans notre étude après deuxième chirurgie (60%) est cependant plus important que la moyenne observée dans la littérature (38%) (29,33). Ce résultat est possiblement lié (i) au faible taux initial d'insuffisance hypophysaire observé après la première neurochirurgie, augmentant sa probabilité de survenue en seconde ligne, et (ii) à une résection hypophysaire volontairement plus large réalisée par nos neurochirurgiens afin d'optimiser les chances de rémission définitive de l'hypercorticisme, ce dernier étant plus délétère à long terme qu'une insuffisance hypophysaire (stratégie thérapeutique propre aux CUSL). Les auteurs de deux grosses revues systématiques s'accordent d'ailleurs sur le fait que le taux de rémission après deuxième neurochirurgie est plus faible pour un taux de récurrence similaire et une incidence plus fréquente d'hypopituitarisme postopératoire, comparativement à la première chirurgie (29,33).

Le taux de rémission obtenu après 3<sup>ème</sup> chirurgie est faible (1/5 patient guéri à long terme) avec un taux de complication encore plus élevé (4/5) qu'en seconde ligne. Le manque de données scientifiques au sujet de la place de la neurochirurgie en troisième (ou quatrième) ligne ne permet pas de confronter nos résultats à d'autres études.

Concernant les effets de la radiothérapie, le taux de rémission sur un petit nombre de patients (6/7 ou 86%) est excellent et concordant avec la méta-analyse de Braun et al. (2020) incluant 7 études pour un total de 123 patients. Le taux médian de rémission observé dans cette revue systématique était de 80% (29). Cette méta-analyse décrit un taux de complication (principalement hypopituitarisme) survenant dans 40% des cas, ce qui est légèrement supérieur au pourcentage observé dans notre étude (29%). Cette différence d'incidence n'est pas expliquée par la durée du suivi après radiothérapie (taux médian de 50 mois chez nos patients irradiés contre 37.5 mois dans l'étude relevée par la méta-analyse) (42). Elle est probablement liée à une insuffisance hypophysaire globale déjà présente chez 3 des 7 patients, et secondaire aux interventions neurochirurgicales réalisées préalablement, avant la radiothérapie. Il faut souligner que dans notre série, aucun patient n'a reçu de radiothérapie en première intention.

Au sujet des traitements médicamenteux, les ICS seuls ont été relativement moins efficaces dans notre série (1/5 patients en rémission à long terme) par rapport aux taux moyens de rémission décrits dans la littérature (50% sous *kétoconazole* et 71% sous *métyrapone*) (33). Cette différence s'explique peut-être par le recours aux ICS en 3<sup>ème</sup> ligne chez quatre des cinq patients pour une maladie de Cushing persistante/récidivante après deux chirurgies, témoignant probablement de cas défavorables. Ce traitement a alors souvent nécessité le recours à un traitement plus définitif comme la radiothérapie ou la surrénalectomie bilatérale.

Enfin, cinq patients ont bénéficié d'une surrénalectomie bilatérale. Les motifs principaux guidant le choix de ce traitement ont été (i) d'une part la persistance d'un hypercorticisme sévère malgré plusieurs neurochirurgies en particulier dans les cas réfractaires au traitement par ICS (4/5 patients), et (ii) d'autre part le souhait du patient d'une solution rapide, définitive et compatible avec un projet de grossesse (1/5 patients). Notons que ces motifs font partie des indications de surrénalectomie bilatérale retrouvées dans la littérature (24,33). Dans cette série, ce traitement a garanti la rémission définitive de l'hypercorticisme chez tous les patients et cela, sans la moindre complication (post)opératoire, excepté la survenue attendue d'une insuffisance surrénalienne définitive. Les auteurs d'une revue systématique soulignent également l'efficacité et la sécurité de la surrénalectomie bilatérale, permettant la disparition rapide des symptômes et signes d'hypercorticisme (24). En outre, il est important de rappeler que les études de qualité de vie de ces patients montrent d'excellents résultats (24,43). Une de nos patientes est d'ailleurs tombée enceinte à deux reprises après sa surrénalectomie sans complications fœto-maternelles notables.

### 5.3 Optimisation de la stratégie thérapeutique aux CUSL

Nous confirmons dans notre étude que la **chirurgie de résection transphénoïdale** reste le traitement de choix de première ligne de la maladie de Cushing, du fait de son efficacité, de son innocuité et d'un très bon rapport bénéfices/risques. En effet, dans notre institution, ce traitement s'accompagne d'une rémission dans plus de 80% des cas et d'une rémission à long terme sans récurrence de 66%, avec un taux de complication relativement acceptable (44%), en sachant que ces dernières sont pour la plupart bénignes et transitoires : les complications permanentes les plus fréquentes étant un diabète insipide central ou un hypopituitarisme survenant dans environ 10% des cas.

En cas de maladie de Cushing persistante ou récidivante, le taux de rémission après **seconde neurochirurgie** aux CUSL diminue à 55% (40% à long terme sans récurrence) avec un taux de complication majoré à 60%. Le rapport bénéfices/risques de cette deuxième chirurgie est donc moins avantageux et doit être discuté individuellement au sein d'une équipe multidisciplinaire reprenant toutes les expertises nécessaires (neurochirurgien, neuroradiologue, endocrinologue et radiothérapeute notamment). Nous pensons toutefois que cette intervention garde une place de choix dans les traitements de deuxième ligne car elle permet, en cas de succès, (i) une rémission rapide (contrairement à la radiothérapie dont le délai de rémission peut prendre plusieurs mois à années) et (ii) une restitution ad integrum d'un axe corticotrope fonctionnel après quelques mois (contrairement à tous les autres traitements disponibles).

En revanche, une **troisième neurochirurgie** ne semble pas être un traitement approprié en raison d'un rapport bénéfices/risques nettement insuffisant. En effet, nos résultats démontrent un taux de rémission très faible de 2/5 (dont un seul patient sans récurrence à long terme) contre un taux de complication bien plus important s'élevant à 4/5 sujets. Certes, ces constatations sont fondées sur les résultats postopératoires de cinq sujets, néanmoins les maigres bénéfices au prix d'importants effets secondaires (principalement l'insuffisance hypophysaire globale) nous poussent à remettre en cause le recours à ce traitement en troisième (ou quatrième) ligne. Une des recommandations que nous pouvons faire grâce à cette étude est qu'il ne faudrait probablement plus proposer de 3<sup>ème</sup> chirurgie dans la maladie de Cushing si les deux premières opérations ont été réalisées par un neurochirurgien expérimenté, dans un centre expert et sans complication particulière (comme une hémorragie peropératoire ou une fuite de LCR en cours d'intervention, limitant la résection optimale recherchée). Dans ce cas, il est préférable d'envisager d'emblée une autre alternative thérapeutique de 3<sup>ème</sup> ligne.

À l'inverse d'une troisième chirurgie, la **radiothérapie** (éventuellement en association à un inhibiteur de stéroïdogénèse) montre d'excellents résultats avec un taux de rémission global de 86% et un taux de complication de seulement 29%. Ce traitement a permis d'obtenir une rémission chez quatre patients en seconde ligne pour une maladie de Cushing persistante ou récidivante après première neurochirurgie. L'irradiation pituitaire apparaît plus efficiente en seconde ou troisième ligne

en comparaison à la neurochirurgie. Toutefois, ce traitement impose au patient de se rendre à l'hôpital chaque jour ouvrable pendant 6 semaines en cas de radiothérapie fractionnée et le délai de rémission peut parfois prendre plusieurs mois à plusieurs années. De plus, ce traitement n'entraîne pas de restitution ad integrum d'un axe corticotrope fonctionnel, mais bien un abaissement progressif de la cortisolémie et de la cortisolurie de 24h dans les valeurs normales, sans récupération d'un rythme circadien physiologique par exemple. Il faudrait donc parler de 'contrôle' plutôt que de rémission (ou guérison).

Le **traitement médicamenteux** se montre quant à lui très moyennement efficace à lui seul et doit être utilisé (i) comme traitement d'appoint à une radiothérapie hypophysaire, ou (ii) comme traitement d'attente avant deuxième neurochirurgie ou surrénalectomie bilatérale, en cas de maladie de Cushing peu sévère et dont les comorbidités (diabète, HTA, hypokaliémie, risque thrombo-embolique, etc.) sont par ailleurs bien contrôlées par les autres traitements. À noter que ceci correspond bien aux conditions de remboursement du kétoconazole en Belgique.

Quant à la **surrénalectomie bilatérale**, il s'agit d'un traitement certes relativement 'agressif' et dès lors de 3<sup>ème</sup> ligne, mais qui a le mérite d'entraîner une rémission immédiate et complète de l'hypercorticisme dans (quasi) tous les cas (24,43), au prix de très peu d'effets secondaires (aucune morbidité ou mortalité péri-opératoire dans notre série), hormis bien sûr l'induction d'une insuffisance corticosurrénalienne complète et définitive.

## 5.4 Critiques méthodologiques : limites et biais de l'étude

La faiblesse principale de cette étude réside dans son caractère rétrospectif et son petit nombre de patients inclus. Effectivement, certains résultats ne se sont pas révélés significatifs probablement en raison de données manquantes ou de sous-groupes à effectif (très) réduit. Ceci nous a limité dans l'interprétation de l'efficacité de certains traitements, par exemple, pour analyser les résultats d'une 3<sup>ème</sup> chirurgie ou les effets d'une monothérapie par ICS. Cependant, il faut rappeler que la maladie de Cushing est une maladie rare et orpheline. Son incidence en Belgique peut être estimée à 1,2 à 2,4 nouveaux cas par an, soit une vingtaine de cas au total, dont en moyenne 3 à 4 patients (20%) sont pris en charge dans notre centre universitaire (expliquant bien la cohorte totale de 70 patients pris en charge sur une période de 20 ans)

Ensuite, comme nous l'avons expliqué dans l'introduction, les critères de rémission et de récurrence ne sont pas uniformes dans la littérature. De fait, il existe de nombreuses définitions possibles selon les études expliquant l'hétérogénéité des résultats observés. Dans notre étude, nous avons considéré la rémission en cas d'absence de signes cliniques et/ou biologiques d'hypercorticisme pendant une année. Cette définition, bien qu'admise, n'est pas systématiquement utilisée dans la littérature ce qui complexifie la confrontation de nos résultats aux autres études.

Enfin, une autre faiblesse est liée à la méthode d'inclusion des patients. En effet, nous n'avons pas imposé une période minimale de suivi depuis la première rémission dans nos critères d'inclusion. En cas de rémission, nous n'avons pas exclu les patients perdus de vue dans le suivi endocrinologique pour le comptage des récurrences. Ceci est potentiellement la source d'un biais dans le nombre de récurrences observées dans cette étude. Nous pouvons cependant estimer qu'en cas de récurrence de la maladie, ces patients se seraient manifestés (comme l'ont fait tous les patients ayant récidivé) ce qui minimise ce biais inévitable. Une évaluation plus précise du risque de récurrence dans le temps nécessiterait une analyse de survie par la méthode de Kaplan-Meier. Nous avons considéré toutefois que cette analyse dépassait les buts prédéfinis de cette étude.

## 5.5 Perspectives

Idéalement, une revue systématique devrait être réalisée sur les séries chirurgicales disponibles pour analyser les rapports bénéfices/risques d'une 1<sup>ère</sup>, d'une 2<sup>ème</sup> et surtout d'une 3<sup>ème</sup> intervention neurochirurgicale pour maladie de Cushing sur un grand nombre de patients, principalement pour mieux rendre compte de la place de la chirurgie en troisième ligne thérapeutique.

Dans cette étude, les seuls facteurs prédictifs étudiés concernent la chirurgie transphénoïdale de première ligne (pour laquelle le groupe contenait un nombre suffisant de patients). Il serait intéressant d'effectuer le même type d'étude sur un plus large échantillon multicentrique, permettant d'aboutir éventuellement à l'élaboration de facteurs prédictifs de rémission et de récurrence pour les autres modalités thérapeutiques. Ceci permettrait d'affiner davantage la meilleure stratégie thérapeutique à offrir en fonction des caractéristiques cliniques présentées par le patient.

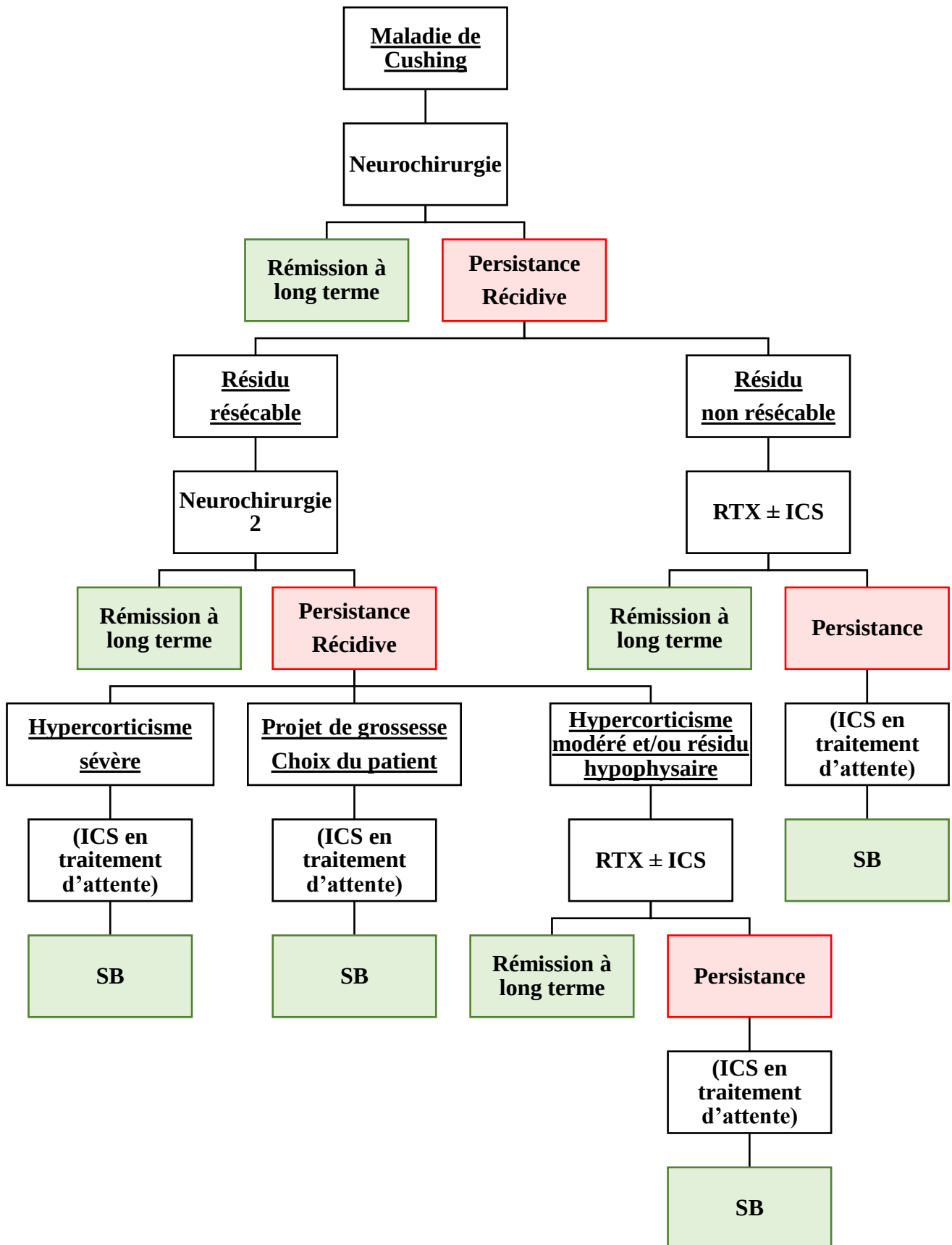
De plus, il apparaît nécessaire d'adopter un consensus au sujet des critères de rémission et de récurrences pour les futures recherches. Une uniformisation de ces critères permettra de comparer les résultats des différentes études menées avec plus de fidélité, de sorte que les centres hospitaliers bénéficieront de données valides pour se comparer, permettant un nivellement par le haut grâce au benchmarking et aboutissant in fine à l'optimisation de la prise en charge de la maladie de Cushing.

## 6. CONCLUSIONS

---

Ce mémoire étudie rétrospectivement la stratégie thérapeutique de la maladie de Cushing utilisée chez 70 patients consécutifs pris en charge complètement aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) durant ces vingt dernières années (1999-2019). La prise en charge thérapeutique aux CUSL montre globalement des résultats similaires à ceux retrouvés dans la littérature. En première ligne, la chirurgie transsphénoïdale reste le traitement de choix avec un excellent taux de rémission (81%) au prix de peu d'effets secondaires persistant dans le temps (diabète insipide central et hypopituitarisme dans environ 10% des cas). En seconde ligne, le traitement neurochirurgical montre une efficacité moindre avec un taux de rémission de 55% et plus de complications, mais il a l'avantage de permettre une rémission clinique rapide en cas de succès. En revanche, la chirurgie semble peu utile en troisième ligne étant donné son faible taux de succès à long terme (un seul patient sur cinq) et l'incidence accrue d'hypopituitarisme (quatre patients sur cinq). La radiothérapie quant à elle, est une bonne alternative thérapeutique en deuxième ou troisième ligne thérapeutique, offrant un excellent taux de contrôle de l'hypercorticisme (86% ; suivi médian de 50 mois) contre peu d'effets secondaires (hypopituitarisme dans 40% des cas). Les traitements médicamenteux s'avèrent peu efficaces en monothérapie pour le maintien d'une rémission à long terme (obtenue chez un seul patient sur cinq) et semblent plus utiles comme traitement d'appoint à une radiothérapie, ou comme traitement d'attente avant deuxième neurochirurgie ou surrénalectomie bilatérale, lorsque la maladie de Cushing est peu sévère avec un bon contrôle des comorbidités par d'autres traitements. Enfin, la surrénalectomie bilatérale offre une rémission immédiate et complète dans tous les cas, au prix de très peu d'effets secondaires hormis l'induction d'une insuffisance corticosurrénalienne complète et définitive, tout en permettant aux patients de conserver une qualité de vie optimale. Ce dernier traitement s'inscrit dès lors à partir de la troisième ligne après échec de la neurochirurgie et/ou de la radiothérapie, ou lorsqu'un projet de grossesse contre-indique les autres modalités thérapeutiques.

Pour conclure, les analyses multivariées de cette étude ont montré que le caractère invasif de l'adénome hypophysaire à l'imagerie préopératoire est un facteur prédictif de persistance de la maladie de Cushing après première chirurgie. Au contraire, la présence objectivée d'un adénome corticotrope à l'anatomopathologie augmente fortement les chances de rémission. Par ailleurs, le besoin d'un traitement substitutif par hydrocortisone pendant plus d'un an est un excellent facteur prédictif associé à une diminution de probabilité de récurrence en cas de rémission post-chirurgicale initiale.



**Annexe 1. Stratégie thérapeutique proposée pour la prise en charge de la maladie de Cushing aux CUSL**

ICS : inhibiteur de cortico-stéroïdogénèse ; RTX : radiothérapie ; SB : surrénalectomie bilatérale

## 7. BIBLIOGRAPHIE

---

1. Doyle NM, Doyle JF, Walter EJ. The life and work of Harvey Cushing 1869–1939: A pioneer of neurosurgery. *J Intensive Care Soc.* 2017;18(2):157-8.
2. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al. *Lancet Lond Engl.* 2015;386(9996):913-27.
3. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5593-602.
4. Findling JW, Raff H. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). *Eur J Endocrinol.* 2017;176(5):R205-16.
5. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):117-23.
6. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40(4):479-84.
7. Broder MS, Neary MP, Chang E, et al. Incidence of Cushing's syndrome and Cushing's disease in commercially-insured patients <65 years old in the United States. *Pituitary.* 2015;18(3):283-9.
8. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2807-31.
9. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, et al. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):632-42.
10. Nieman LK. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Seoul Korea.* 2018;33(2):139-46.
11. Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, et al. Cushing's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:41.
12. Vitale G, Tortora F, Baldelli R, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in Cushing's disease. *Endocrine.* 2017;55(3):691-6.
13. Machado MC, Fragoso MCBV, Moreira AC, et al. Recommendations of the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for the diagnosis of Cushing's disease in Brazil. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(3):267-86.
14. Zampetti B, Grossrubatscher E, Dalino Ciaramella P, et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling. *Endocr Connect.* 2016;5(4):R12-25.
15. Locatelli M, Vance ML, Laws ER. Clinical review: the strategy of immediate reoperation for transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5478-82.
16. Ram Z, Nieman LK, Cutler GB, et al. Early repeat surgery for persistent Cushing's disease. *J Neurosurg.* 1994;80(1):37-45.



17. Wagenmakers M a. EM, Netea-Maier RT, van Lindert EJ, et al. Repeated transsphenoidal pituitary surgery (TS) via the endoscopic technique: a good therapeutic option for recurrent or persistent Cushing's disease (CD). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(2):274-80.
18. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, et al. Gamma Knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg*. 2007;106(6):980-7.
19. Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea ML, et al. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol*. 2007;84(1):79-84.
20. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 1997;336(3):172-7.
21. Mehta GU, Ding D, Patibandla MR, et al. Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results of an International, Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):4284-91.
22. Nieman LK. Medical therapy of Cushing's disease. *Pituitary*. 2002;5(2):77-82.
23. Smith PW, Turza KC, Carter CO, et al. Bilateral adrenalectomy for refractory Cushing disease: a safe and definitive therapy. *J Am Coll Surg*. 2009;208(6):1059-64.
24. Reincke M, Ritzel K, Oßwald A, et al. A critical reappraisal of bilateral adrenalectomy for ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M23-32.
25. Barber TM, Adams E, Wass J a. H. Nelson syndrome: definition and management. *Handb Clin Neurol*. 2014;124:327-37.
26. Nieman LK, Lacroix A, Martin KA. Overview of the treatment of Cushing's syndrome. UpToDate; 2019. Disponible: [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO%2F76949&topicKey=ENDO%2F118&search=treatment%20of%20cushing%20disease&source=outline\\_link&selectedTitle=3~143](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO%2F76949&topicKey=ENDO%2F118&search=treatment%20of%20cushing%20disease&source=outline_link&selectedTitle=3~143)
27. Valassi E, Santos A, Yaneva M, et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(3):383-92.
28. Valassi E, Franz H, Brue T, et al. Diagnostic tests for Cushing's syndrome differ from published guidelines: data from ERCUSYN. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(5):613-24.
29. Braun LT, Rubinstein G, Zopp S, et al. Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment. *Endocrine*. 2020;70(2):218-31.
30. Dimopoulou C, Schopohl J, Rachinger W, et al. Long-term remission and recurrence rates after first and second transsphenoidal surgery for Cushing's disease: care reality in the Munich Metropolitan Region. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(2):283-92.
31. Hofmann BM, Hlavac M, Martinez R, et al. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years. *J Neurosurg*. 2008;108(1):9-18.
32. Petersenn S, Beckers A, Ferone D, et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(6):R227-239.
33. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, et al. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr Rev*. 2015;36(4):385-486.
34. Rollin G, Ferreira NP, Czepielewski MA. Prospective evaluation of transsphenoidal pituitary surgery in 108 patients with Cushing's disease. *Arq Bras Endocrinol Amp Metabol*. 2007;51(8):1355-61.

35. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary*. 2012;15(1):71-83.
36. Jouanneau E, Perrin G, Trouillas J. [Corticotroph microadenomas of the pituitary stalk. Diagnostic and therapeutic difficulties]. *Neurochirurgie*. 2002;48(2-3 Pt 2):215-22.
37. Weil RJ, Vortmeyer AO, Nieman LK, et al. Surgical remission of pituitary adenomas confined to the neurohypophysis in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2656-64.
38. Yamada S, Inoshita N, Fukuhara N, et al. Therapeutic outcomes in patients undergoing surgery after diagnosis of Cushing's disease: A single-center study. *Endocr J*. 2015;62(12):1115-25.
39. Cannavò S, Almoto B, Dall'Asta C, et al. Long-term results of treatment in patients with ACTH-secreting pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(3):195-200.
40. Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(11):3114-20.
41. Bansal P, Lila A, Goroshi M, et al. Duration of post-operative hypocortisolism predicts sustained remission after pituitary surgery for Cushing's disease. *Endocr Connect*. 2017;6(8):625-36.
42. Budyal S, Anurag RL, Jalali R, et al. Encouraging efficacy of modern conformal fractionated radiotherapy in patients with uncured Cushing's disease. *Pituitary*. 2014;17(1):60-7.
43. Katznelson L. Bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Pituitary*. 2015;18(2):269-73.

