

Université de POITIERS  
Faculté de Médecine et Pharmacie

2019

Thèse n°

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement  
Le 20/05/2019 à POITIERS  
par **Madame HUSSON Camille**

**Évaluation du dépistage systématique du syndrome de Cushing en service de psychiatrie**

**COMPOSITION DU JURY**

**Président** : Monsieur le Professeur Nematollah JAAFARI

**Membres** : Madame le Docteur Diane LEVY-CHAVAGNAT  
Monsieur le Professeur Benoit BATAILLE  
Monsieur le Professeur Nematollah JAAFARI  
Monsieur le Professeur Richard MARECHAUD

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Xavier FIGUEL



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2018 - 2019

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

**Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (**retraite 09/2019**)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (**retraite 09/2019**)
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, oncologie (**retraite 09/2019**)
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation (**en mission 1 an**)
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (**en mission 1 an**)
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PALAZZO Paola, neurologie (**pas avant janvier 2019**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités de médecine générale**

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

**Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

**Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- GAY Julie, professeur agrégé

**Professeures émérites**

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## **REMERCIEMENTS**

## TABLE DES MATIERES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>TABLE DES MATIERES .....</b>                                    | <b>5</b>  |
| <b>GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS.....</b>                             | <b>7</b>  |
| <b>LISTE DES FIGURES.....</b>                                      | <b>8</b>  |
| <b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>                                     | <b>9</b>  |
| <b>I. INTRODUCTION.....</b>  | <b>10</b> |
| <b>1. Le syndrome de Cushing .....</b>                             | <b>10</b> |
| a. Définitions.....  | 10        |
| b. Historique.....   | 11        |
| c. Épidémiologie .....   | 12        |
| <b>2. Physiologie de l'axe corticotrope .....</b>                  | <b>14</b> |
| a. Biosynthèse des hormones stéroïdiennes .....                    | 14        |
| b. Les différentes étapes de la synthèse des glucocorticoïdes..... | 15        |
| c. Mode d'action du cortisol .....                                 | 16        |
| d. Dégradation du cortisol .....                                   | 16        |
| e. L'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (HHS).....              | 17        |
| f. Physiologie de la réponse à un stress .....                     | 19        |
| <b>3. Physiopathologie.....</b>                                    | <b>20</b> |
| a. Somatique.....  | 20        |
| b. Psychiatrique .....   | 24        |
| <b>4. Manifestations somatiques.....</b>                           | <b>26</b> |
| a. Les signes spécifiques .....                                    | 26        |
| b. Les signes moins spécifiques .....                              | 27        |
| c. Autres manifestations cliniques.....                            | 28        |
| d. Particularité selon le sexe.....                                | 28        |
| e. Anomalies biologiques .....                                     | 28        |
| <b>5. Manifestations psychiatriques .....</b>                      | <b>29</b> |
| a. Troubles de l'humeur .....                                      | 31        |
| b. Troubles végétatifs .....                                       | 32        |
| c. Troubles neurocognitifs.....                                    | 33        |
| <b>6. Définitions en psychiatrie .....</b>                         | <b>33</b> |
| a. Épisode dépressif caractérisé .....                             | 33        |
| b. Trouble anxieux .....   | 34        |
| c. Personnalité borderline.....                                    | 34        |
| d. Trouble bipolaire .....   | 35        |
| e. Épisode maniaque .....  | 35        |
| f. Addiction.....  | 36        |
| <b>7. Diagnostic du syndrome de Cushing .....</b>                  | <b>37</b> |
| a. Quand évoquer un syndrome de Cushing ?.....                     | 37        |

|  |           |
|--|-----------|
| b. Algorithme diagnostique .....         | 38        |
| c. Populations à haut risque .....       | 40        |
| d. Problématique et enjeux .....         | 41        |
| <b>II. MATERIEL ET METHODE .....</b>     | <b>43</b> |
| 1. Type d'étude .....                    | 43        |
| 2. Objectifs de l'étude .....            | 43        |
| 3. Population de l'étude .....           | 43        |
| 4. Méthode de recueil des données .....  | 44        |
| a. Données cliniques .....               | 45        |
| b. Données biologiques .....             | 45        |
| 5. Dessin de l'étude .....               | 46        |
| 6. Entretiens avec les praticiens .....  | 46        |
| <b>III. RESULTATS .....</b>              | <b>48</b> |
| <b>IV. DISCUSSION .....</b>              | <b>55</b> |
| <b>V. CONCLUSION .....</b>               | <b>63</b> |
| <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b> | <b>65</b> |
| <b>ANNEXE 1 .....</b>                    | <b>70</b> |
| <b>ANNEXE 2 .....</b>                    | <b>71</b> |
| <b>ANNEXE 3 .....</b>                    | <b>72</b> |
| <b>ANNEXE 4 .....</b>                    | <b>75</b> |
| <b>RESUME .....</b>                      | <b>78</b> |
| <b>SERMENT .....</b>                     | <b>79</b> |

## **GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS**

ACTH : adrénocorticotrophine

AIMAH : ACTH-Independent Macronodulaire Adrenal Hyperplasia - Hyperplasie macronodulaire des surrénales

AVP : vasopressine

CBG : cortisol binding globulin

CLU : cortisol libre urinaire

CRH : corticotropin-releasing hormone

DHEA : déhydroépiandrostérone

DXM : dexaméthasone

FSH : follicle stimulating hormone

GnRH : gonadotrophin releasing hormone

GH : growth hormone

HbA1c : hémoglobine glyquée

HHS : hypothalamo-hypophyso-surrénalien

HSD : hydroxystéroïde déshydrogénase

HTA : hypertension artérielle

IMC : indice de masse corporelle

LDL : low density lipoprotein

LH : luteinizing hormone

LIF : leukemia inhibiting factor

LR : likelihood ration

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PNDS : protocole national de diagnostic et de soins

POMPC : pro-opiomélanocortine

PPNAD : Primary Pigmented Nodular Adrenal Disease - Dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales

SDHEA : sulfate de déhydroépiandrostérone

SOPK : syndrome des ovaires polykystiques

THE : tétrahydrocortisone

THF : 5 $\alpha$ -tétrahydrocortisol

TRH : thyrotropinreleasing hormone

## **LISTE DES FIGURES**

|  |           |
|--|-----------|
| <i>Figure 1 : Structure moléculaire des hormones stéroïdiennes surrénaliennes.....</i>                 | <i>14</i> |
| <i>Figure 2 : La stéroïdogénèse surrénalienne .....</i>  | <i>16</i> |
| <i>Figure 3 : Voies métaboliques de dégradation du cortisol .....</i>                                  | <i>17</i> |
| <i>Figure 4 : Axe HHS.....</i>   | <i>19</i> |
| <i>Figure 5 : Régulation de la réponse à un stress .....</i>   | <i>20</i> |
| <i>Figure 6 : Algorithme de dépistage du syndrome de Cushing .....</i>                                 | <i>39</i> |
| <i>Figure 7 : Diagramme de flux des patients inclus dans l'étude .....</i>                             | <i>49</i> |
| <i>Figure 8 : Résultats des dosages du CLU et de la créatininurie sur les urines des 24 heures ...</i> | <i>52</i> |

## **LISTE DES TABLEAUX**

|   |           |
|---|-----------|
| <i>Tableau 1 : Les causes de syndrome de Cushing .....</i>                                    | <i>11</i> |
| <i>Tableau 2 : Manifestations cliniques du syndrome de Cushing .....</i>                      | <i>29</i> |
| <i>Tableau 3 : Prévalence de la maladie dépressive dans le syndrome de Cushing .....</i>      | <i>31</i> |
| <i>Tableau 4 : Motifs d'hospitalisation en psychiatrie.....</i>                               | <i>50</i> |
| <i>Tableau 5 : Antécédents personnels.....</i>  | <i>51</i> |
| <i>Tableau 6 : Manifestations cliniques.....</i>  | <i>51</i> |
| <i>Tableau 7 : Efficacité diagnostique des tests de dépistage, d'après Elamin et al. ....</i> | <i>60</i> |

## **I. INTRODUCTION**

### **1. Le syndrome de Cushing**

#### **a. Définitions**

Le syndrome de Cushing est l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques induites par une exposition chronique à un excès de glucocorticoïdes (1)(2).

Il existe deux entités distinctes inhérentes au syndrome de Cushing :

- Le syndrome de Cushing exogène encore appelé syndrome de Cushing iatrogène
- Le syndrome de Cushing endogène

#### **i. Le syndrome de Cushing exogène**

Le syndrome de Cushing exogène ou iatrogène, est secondaire à un excès de corticostéroïdes, utilisés à visée de traitement anti-inflammatoire, immunomodulateur, immunosuppresseur (2).

Que son utilisation soit systémique, inhalée, intra articulaire ou topique le risque de syndrome de Cushing exogène est non négligeable et presque inévitable pour des corticothérapie au long cours à une dose > 7,5 mg d'équivalent prednisone par jour (3).

#### **ii. Le syndrome de Cushing endogène**

On dénombre deux cadres physiopathologiques concernant le syndrome de Cushing endogène (2)(4)(5).

L'hypercortisolisme peut être d'origine primitivement surrénalienne, on parle alors de syndrome de Cushing ACTH-indépendant. Ou secondaire à une hypersécrétion d'ACTH, appelé syndrome de Cushing ACTH-dépendant.

Le syndrome de Cushing ACTH-indépendant représente environ 15 % des cas tandis que le syndrome de Cushing ACTH-dépendant, plus commun, représente environ 85 % des cas.

*Dans le syndrome de Cushing-ACTH dépendant, les glandes surrénales sont stimulées par une sécrétion excessive et inappropriée d'ACTH.*

Dans 80 à 85 % des cas, l'ACTH est d'origine eutopique, secrétée par une tumeur bénigne développée à partir de cellules corticotropes hypophysaires, c'est la maladie de Cushing.

Dans 10 à 15 % des cas, l'ACTH est d'origine ectopique, produite par une tumeur endocrine non hypophysaire, on parlera alors de syndrome de Cushing paranéoplasique.

*Dans le syndrome de Cushing-ACTH indépendant*, la sécrétion surrénalienne est autonome, indépendante de l'ACTH.

Dans 60 %, il s'agit d'une sécrétion par une tumeur surrénalienne unilatérale bénigne, un adénome corticosurrénalien.

Dans 40 % des cas, il peut s'agir d'une tumeur surrénalienne maligne, nommée corticosurréalome.

Dans 1 % des cas, l'atteinte des surrénales peut être primitive, bilatérale, comme dans l'hyperplasie macronodulaire des surrénales (AIMAH, ACTH-Independent Macronodulaire Adrenal Hyperplasia) et la dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (PPNAD, Primary Pigmented Nodular Adrenal Disease).

**Tableau 1 : Les causes de syndrome de Cushing (6)(7)**

|                               | Proportion (%) | Femme / Homme |
|-------------------------------|----------------|---------------|
| <b>ACTH-dépendant</b>         |                |               |
| Maladie de Cushing            | 70             | 3,5 / 1       |
| Syndrome de cushing ectopique | 10             | 1 / 1         |
| Source ACTH non retrouvée     | 5              | 5 / 1         |
| <b>ACTH indépendant</b>       |                |               |
| Adénome corticosurrénalien    | 10             | 4 / 1         |
| Corticosurréalome             | 5              | 1 / 1         |
| AIMAH                         | <2             | 1 / 1         |
| PPNAD                         | <2             | 1 / 1         |
| Syndrome de Mc Cune-Albright  | <2             | 1 / 1         |

## **b. Historique**

Le syndrome de Cushing est une pathologie endocrinienne rare, connue depuis le début du vingtième siècle. L'association de manifestations, symptômes et/ou signes cliniques, que nous regroupons aujourd'hui sous le terme de syndrome de Cushing a été décrite pour la première fois par Harvey Cushing en 1932.

Harvey Cushing (8 avril 1869 - 7 octobre 1939), neurochirurgien américain, a rapporté en 1912, un syndrome endocrinologique provoqué par un dysfonctionnement de la glande pituitaire, qu'il a nommé « syndrome polyglandulaire ». Ses premières observations ont permis de regrouper et de mettre en lien un ensemble de manifestations cliniques présent chez des sujets sous le terme de « syndrome de Cushing ». Ses conclusions ont été publiées en 1932 dans un article nommé *The Basophil Adenomas of the Pituitary Body and Their Clinical Manifestations* paru dans le *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* (8).

## **c. Épidémiologie**

L'âge médian de découverte du syndrome de Cushing est de 41,4 ans (3,6 à 77,7 ans) (7).

Le ratio homme/femme est de 3/1 (7).

Alors que le syndrome de Cushing exogène, encore appelé syndrome de Cushing iatrogène, par administration externe de glucocorticoïdes, est la forme la plus fréquente, le syndrome de Cushing endogène est une maladie rare.

Rappelons que par définition, une maladie rare est une maladie qui touche un nombre restreint de personnes et pose, de fait, des problèmes inhérents à cette rareté. Au sein de l'Union Européenne, une maladie est dite rare lorsqu'elle atteint moins d'une personne sur 2 000 individus (9).

La prévalence du syndrome de Cushing endogène (nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné) est de 1/26 000 personne en Europe soit 40 cas par million d'individus (10). Selon les études, l'incidence du syndrome de Cushing endogène (nombre de nouveaux cas par an dans une population donnée), est variable avec une incidence estimée entre 0,7 et 4,4 cas par million d'habitants par an bien que l'épidémiologie mondiale n'ait pas été complètement déterminée.

En Europe, deux études populationnelles, réalisées au Danemark et en Espagne, attestent d'une incidence de 2 à 3 cas par million d'individus par an (11)(12).

À l'échelle de la France, cela correspondrait à 130 personnes par an.

Par ailleurs, l'étude réalisée par *Etxabe et al.* (11), menée en Espagne entre 1974 et 1992, suggère une tendance à l'augmentation de l'incidence du syndrome de Cushing. L'incidence du syndrome de Cushing endogène était de 2,4 cas par million d'habitants par an et la prévalence de 39,1 cas par million d'habitants dans leur étude. En s'intéressant, aux dernières années de suivi, on remarque une augmentation significative de l'incidence du syndrome de Cushing. En considérant la période de 1987 à 1992, soit une période de six années, l'incidence est passé de 1,5 à 3,9 cas par million d'habitants.

Cette croissance de la prévalence du syndrome de Cushing endogène est probablement le reflet d'une meilleure connaissance de la maladie ainsi que l'amélioration de la performance des outils de diagnostic.

En outre, des données plus récentes suggèrent une sous-estimation de la prévalence du syndrome de Cushing endogène notamment dans certaines populations spécifiques considérées à haut risque de syndrome de Cushing. En effet, des études de dépistage en population à risque élevé, telles que des populations de patients obèses, diabétiques, hypertendus ou ostéoporotiques, ont rapporté une prévalence plutôt comprise entre 2 % et 5 % (5).

Ces données soulignent que le syndrome de Cushing reste encore largement sous-estimé, peu connu et donc peu recherché. Aussi peuvent-elles également suggérer qu'un dépistage plus systématisé en population à risque élevé de syndrome de Cushing permettrait d'amener à un diagnostic plus précoce et d'améliorer au demeurant le pronostic de cette pathologie.

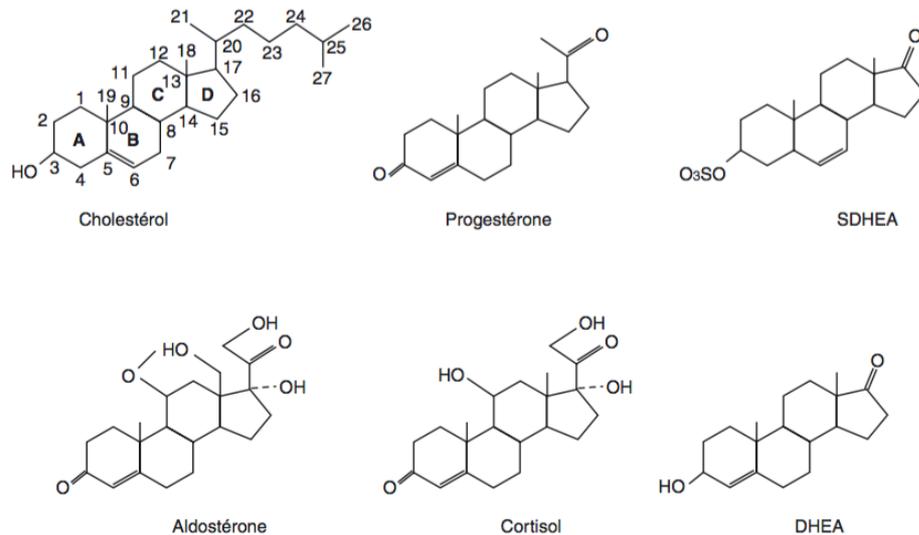
Nous développerons ultérieurement le « concept » de « population à risque élevé de syndrome de Cushing ».

## 2. Physiologie de l'axe corticotrope (13)

### a. Biosynthèse des hormones stéroïdiennes

Les hormones stéroïdiennes sont sécrétées de manière physiologique par les glandes surrénales. Le cortex surrénalien est composé de trois zones produisant chacune un type d'hormone stéroïdienne :

- La zone fasciculée produit les glucocorticoïdes (cortisol, corticostérone),
- La zone glomérulée produit les minéralocorticoïdes (aldostérone, désoxycorticostérone),
- La zone réticulée produit les androgènes (DHEA, SDHEA et  $\Delta$ 4-androstènedione).



**Figure 1 : Structure moléculaire des hormones stéroïdiennes surrénales (13)**

La synthèse de chacune des hormones stéroïdiennes est limitée à une zone définie du cortex surrénalien du fait de l'expression ou non par la-dite zone de séquences codantes spécifiques.

Par exemple, la zone fasciculée ne peut produire que du cortisol, en raison de l'expression du gène CYP17. À l'inverse, l'aldostérone est cantonnée à la zone glomérulée en raison de l'expression restreinte du gène CYP11B2.

Ces hormones sont dites « stéroïdiennes », car elles proviennent d'un groupe de lipides dérivant de triterpénoïdes (lipides à 30 atomes de carbones). Elles sont synthétisées à partir du cholestérol. Le cholestérol entre dans une chaîne de catalyse enzymatique dont résultera la production de pregnenolone, de cortisol puis de cortisone.

Le cholestérol provient principalement des lipoprotéines de faible densité (LDL) captées du sang par la cellule surrénalienne via des récepteurs membranaires spécifiques reconnaissant l'apolipoprotéine B. Le LDL est capté puis internalisé pour être hydrolysé et libérer le cholestérol.

Le cholestérol peut également être produit de novo par la cellule à partir de l'acétyl-CoA via l'hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase.

L'expression des récepteurs membranaires du LDL tout comme l'activité HMG-CoA réductase dépend de la concentration de cholestérol intracellulaire.

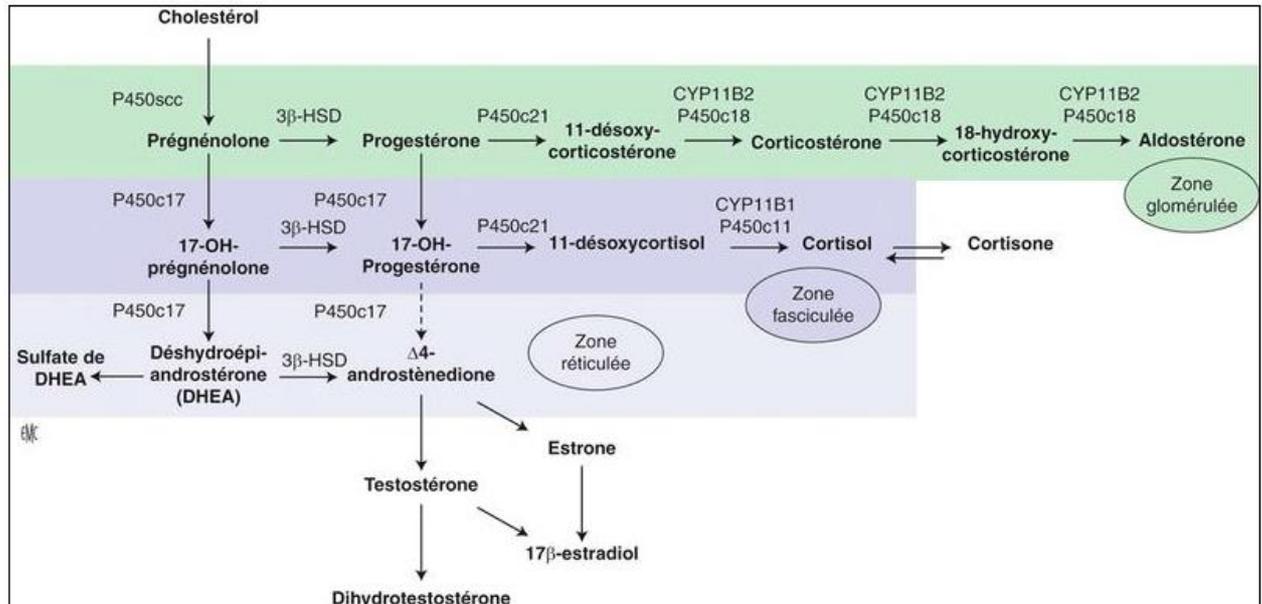
Sous l'influence de l'ACTH, le transport du cholestérol de la membrane externe à la membrane interne s'opère grâce à la protéine StAR (couplée via une protéine G à la production d'AMPc). L'augmentation de l'AMP intracellulaire induit une activation de la protéine StAR qui permet le transfert du cholestérol à l'intérieur de la mitochondrie où débute la stéroïdogénèse.

#### **b. Les différentes étapes de la synthèse des glucocorticoïdes**

Au niveau de la membrane interne, le cholestérol est converti en pregnenolone par clivage de sa chaîne latérale sous l'effet d'un complexe enzymatique mitochondrial.

Dans le cytoplasme, la pregnenolone est transformée en progestérone par l'iso enzyme de la 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 $\beta$ -HSD). Celle-ci est ensuite hydroxylée en 17-OH-progestérone par la 17 $\alpha$ -hydroxylase, codée par le gène CYP17, dont nous avons précisé, qu'il s'exprime uniquement dans la zone fasciculée de la glande surrénale. La 17 $\alpha$ -hydroxylase transforme également la pregnenolone en 17-OH-pregnenolone.

17 $\alpha$ -hydroxylase possède également une activité 17-20-lyase, qui permet la production des androgènes surrénaliens DHEA (à partir de la 17-OH-prégnénolone) et  $\Delta$ 4-androstènedione (à partir de la 17-OH-progestérone).



**Figure 2 : La stéroïdogénèse surrénalienne (13)**

Les différentes zones du cortex surrénalien sont symbolisées par trois couleurs différentes.

### c. Mode d'action du cortisol

Les glucocorticoïdes agissent par l'intermédiaire d'un récepteur ubiquitaire qui appartient à la superfamille des récepteurs stéroïdes. Il est composé de plusieurs domaines ayant chacun un rôle défini.

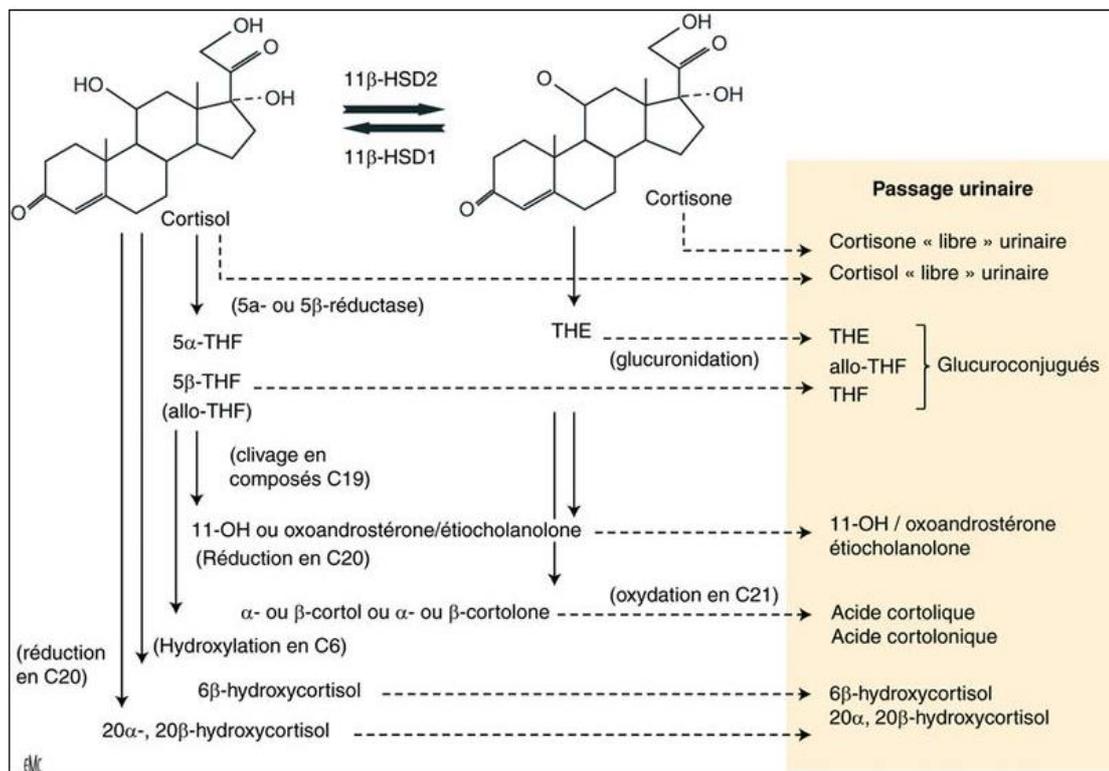
L'hormone pénètre dans la cellule par diffusion puis se fixe sur son récepteur localisé préférentiellement dans le cytoplasme. Le récepteur est associé à des protéines chaperonnes qui régulent la fixation de l'hormone, le trafic intracellulaire et la durée de vie du récepteur.

La liaison de l'hormone à son récepteur entraîne un changement de conformation de celui-ci permettant sa translocation nucléaire, sa dimérisation et son interaction avec des séquences spécifiques de l'ADN.

### d. Dégradation du cortisol

La demi-vie du cortisol varie entre 70 et 120 minutes. Le catabolisme du cortisol est essentiellement hépatique et ses métabolites sont éliminés dans les urines, d'où l'intérêt de la mesure du cortisol libre urinaire (CLU) comme nous l'utiliserons ultérieurement dans cet exposé.

Sa dégradation s'effectue par différentes voies métaboliques hépatiques jusqu'à obtenir 3 métabolites THF, 5 $\beta$ -THF et THE. Ces métabolites sont soit glucuroconjugués puis excrétés dans les urines, soit clivés pour donner deux acides (oxoandrostérone et  $\alpha$ - $\beta$ -cortolone) qui sont oxydés pour être excrétés dans les urines.



**Figure 3 : Voies métaboliques de dégradation du cortisol (13)**

### e. L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS)

#### ACTH

La sécrétion de cortisol, essentiellement dépendante de l'ACTH produite par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse, suit un rythme circadien.

En plus de son rôle de stimulation sur la production de cortisol, l'ACTH intervient dans le maintien de la trophicité du cortex surrénalien. En l'absence d'ACTH, le cortex surrénalien s'atrophie et perd ses capacités sécrétoires. À l'inverse, en présence d'une sécrétion corticotrope excessive, la surrénale augmente en volume et en poids par hypertrophie de la zone fasciculée.

Le contrôle de la production des glucocorticoïdes par l'ACTH dépend à la fois de la concentration d'ACTH et de la durée de l'exposition.

Il est également dépendant de l'innervation splanchnique de la surrénale, qui intervient dans la sensibilité de la glande à la stimulation. Cette innervation est importante lors d'une réponse à un stress.

### ***Corticotropin-releasing hormone (CRH)***

L'ACTH est sous le contrôle de la CRH produite dans l'hypothalamus, en moindre mesure de la vasopressine (AVP), et de quelques cytokines comme le leukemia inhibiting factor (LIF).

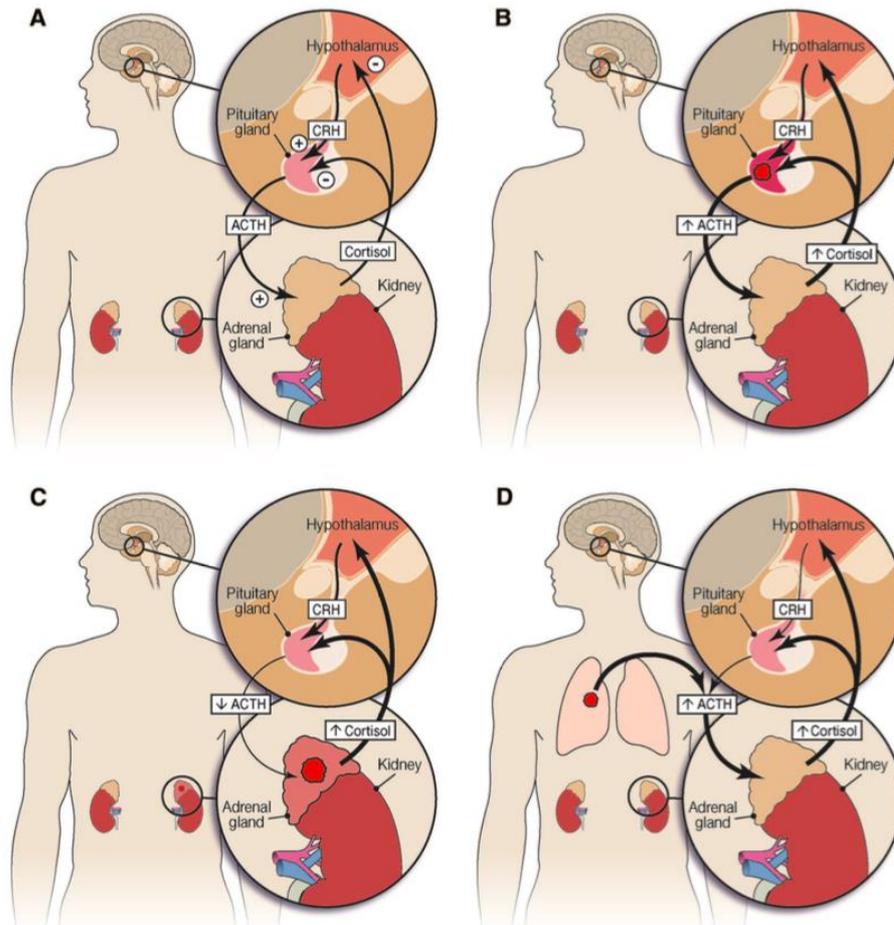
La CRH est sécrétée par les noyaux para ventriculaires de l'hypothalamus soumis au rétrocontrôle négatif du cortisol mais aussi à des signaux du système nerveux central et du système nerveux autonome, participant à la réponse au stress et à l'inflammation. Ces neurones sécrètent des peptides circulants par la voie portale pour activer la synthèse de la pro-opiomélanocortine (POMC) dans l'hypophyse antérieure. La POMC se clivant ensuite pour donner l'ACTH, des peptides opioïdes et la mélanocortine.

En cas de stress, la vasopressine, peut avoir un rôle potentialisant l'effet du CRH dans le but d'obtenir une meilleure adaptation de l'axe corticosurrénalien au stress.

### ***Régulation***

L'axe cortico-surrénalien fonctionne par rétrocontrôle des glucocorticoïdes circulants, aussi bien à l'étage hypothalamique, sur la production de CRH, qu'à l'étage hypophysaire où ils inhibent la transcription du gène de la POMC et donc la sécrétion d'ACTH.

La sécrétion de cortisol par la surrénale suit un rythme nyctéméral, comme nous l'évoquions précédemment, qui anticipe le réveil et l'endormissement. Chez l'homme, compte tenu d'une activité diurne prédominante, le pic survient environ 2 heures avant le réveil. Le nadir est observé vers 23 heures.



**Figure 4 : Axe HHS (3)**

#### f. Physiologie de la réponse à un stress (14)

La réponse à un stress a deux modes de fonctionnement, l'un d'action rapide, l'autre retardé.

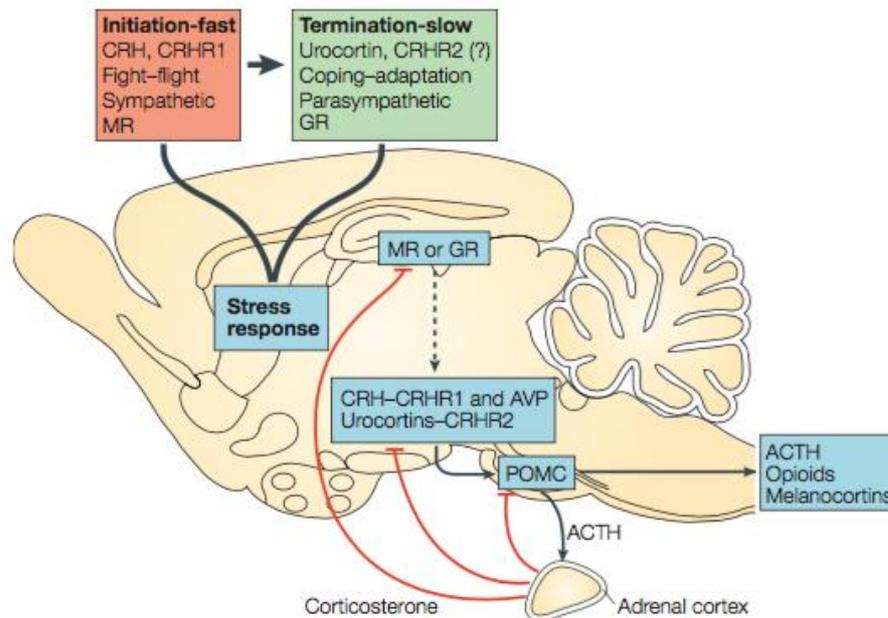
La réponse rapide, mécanisme « lutte – fuite », met en jeu la CRH, médiée par le récepteur CRHR1 et la vasopressine. CRHR1 active l'axe HHS et va stimuler la sécrétion de cortisol par le cortex surrénalien.

Des voies limbiques sont également activées par des facteurs de stress qui fonctionnent selon le même principe et modulent la réponse psychologique au stress.

Le mode d'adaptation retardé, qui favorise l'adaptation et la récupération, est influencé par le système CRHR2 et les urocortines. Les urocortines semblent avoir des propriétés anxiolytiques et pourraient être à l'origine de l'apparition de syndrome dépressif à un stade

plus avancé du syndrome de Cushing, en lien avec l'imprégnation chronique en glucocorticoïdes.

Un stress qu'il soit aigu ou chronique entraîne donc une activation de l'axe HHS.



**Figure 5 : Régulation de la réponse à un stress (14)**

### 3. Physiopathologie

Nous décrivons, brièvement les différents effets métaboliques du cortisol puis plus particulièrement ses effets sur le système nerveux central.

#### a. Somatique

##### i. Métabolisme glucidique (2)(10)

Au niveau hépatique, les glucocorticoïdes stimulent la synthèse de glycogène, inhibent la glycogénolyse et augmentent la production de glucose grâce à l'activation des enzymes de la néoglucogenèse (G6PD entre autres).

Dans les tissus périphériques, les glucocorticoïdes inhibent la captation et l'utilisation du glucose, entraînant un phénomène d'insulino-résistance, concourant à l'augmentation de la glycémie.

## ii. Métabolisme lipidique (2)(10)

Au niveau hépatique, les glucocorticoïdes stimulent la production des lipoprotéines. Dans le tissu adipeux, ils stimulent la lipolyse, qui entraîne une libération d'acides gras libres. En conséquence la cholestérolémie totale et la triglycéridémie s'élèvent tandis que la concentration plasmatique de high density lipoprotein (HDL) cholestérol diminue.

Il existe également une stimulation de l'adipogenèse responsable du syndrome dysmorphique cushingoïde (répartition facio-tronculaires des graisses, comblement des creux sus claviculaire, « buffalo neck »).

## iii. Peau et muscle (2)(10)

La fragilité cutanée et l'amyotrophie des ceintures sont le résultat d'un hypercatabolisme protéique associé à une diminution de la synthèse des protéines touchant préférentiellement les muscles, la peau et le tissu conjonctif.

## iv. Métabolisme phosphocalcique (2)(10)(15)(16)

L'ostéoporose est une complication classique du syndrome de Cushing. Elle est souvent asymptomatique, dépistée avec une ostéodensitométrie, mais il est possible d'observer des fractures avec un tropisme préférentiel au squelette axial (rachis et côtes).

L'ostéoporose est le résultat de plusieurs phénomènes :

- Une balance calcique négative par diminution de l'absorption digestive du calcium et augmentation de la clairance rénale du calcium,
- Une augmentation de l'ostéolyse et une diminution l'ostéosynthèse,
- Une altération indirecte du métabolisme osseux par :
  - . Inhibition de la sécrétion d'hormone de croissance
  - . Hypogonadisme secondaire à l'hypercortisolisme

La parathormone est souvent augmentée. Les travaux réalisés sur la voie de signalisation RANK qui ont permis de comprendre ces mécanismes physiopathologiques.

#### **v. Régulation de la pression artérielle (10)(17)**

L'hypertension artérielle (HTA) concerne environ deux tiers des patients, elle est souvent modérée.

L'élévation de la pression artérielle relève de plusieurs mécanismes intriqués :

- La modification de la résistance vasculaire périphérique liée à l'augmentation de la contraction des fibres musculaires lisses via un mécanisme de sensibilisation aux catécholamines,
- La modification de la fonction endothéliale,
- La modification du débit cardiaque,
- La régulation du volume plasmatique par stimulation des récepteurs aux minéralocorticoïdes, à l'origine d'une stimulation de la synthèse d'angiotensine II induisant une rétention hydrosodée et une perte de potassium.

#### **vi. Système immunitaire (2)(10)**

Les infections opportunistes sont fréquentes et évoluent souvent à bas bruit chez les patients avec un syndrome de Cushing, conséquence de l'effet immunomodulateur des glucocorticoïdes en excès. On note chez les patients avec un syndrome de Cushing une multiplication par 4,9 du nombre d'infections (18).

Nous ne ferons qu'effleurer, cet aspect physiopathologique, dont les mécanismes sont très vastes et n'étant pas l'objet principal de notre propos.

Les glucocorticoïdes ont un effet immunomodulateur par inhibition de la réponse immunitaire systémique (10):

- Inhibition de la synthèse d'interleukine-1 (macrophages) et interleukine-2 (lymphocytes T activés)
- Inhibition de la synthèse d'interferons gamma
- Inhibition de la synthèse de Colony Stimulating Factor (CSF)
- Réduction de l'activation des macrophages par le Macrophage Activating Factor (MAF)
- Réduction de l'activité des lymphocytes NK (Natural Killer)
- Inhibition de la synthèse et de l'activité des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, leucotriènes, bradykinine, sérotonine, histamine, collagénase,

plasminogen activator ).

Ils agissent également en diminuant la réaction inflammatoire locale.

Quelques études ont étudié la prévalence des maladies auto-immunes chez les patients atteints du syndrome de Cushing, rapportant une prévalence de divers troubles auto-immuns de 0 à 20 % pendant la phase active. L'auto-immunité thyroïdienne étant la plus fréquente (10).

### **vii. Système digestifs (10)(18)**

Des récepteurs aux glucocorticoïdes sont présents dans le tube digestif entraînant une augmentation de la sécrétion d'acides gastriques, à l'origine d'une augmentation du risque d'ulcères digestifs deux fois plus importants.

### **viii. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et hirsutisme (2)(10)**

L'hypercortisolisme modéré entraîne une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique alors que l'hypercortisolisme majeur induit généralement un hypogonadisme hypogonadotrophique.

Spanioménorrhée, aménorrhée secondaire et infertilité sont dues à une inhibition de la pulsativité de la gonadotrophin releasing hormone (GnRH) et de la sécrétion de follicle stimulating hormone (FSH) et de luteinizing hormone (LH), ainsi qu'à une action directe du cortisol sur les cellules de Leydig.

### **ix. Autres effets (2) (10)(18)**

Le fonctionnement de l'axe thyroïdienne est perturbé au niveau central par inhibition de la sécrétion sur la thyrotropin-releasing hormone (TRH) et au niveau périphérique avec une réduction de la conversion de  $T_4$  en  $T_3$  par diminution de l'activité de la désiodase.

Il s'y associe aussi une stimulation de l'érythropoïèse et la thrombopoïèse favorisant la formation de thrombus veineux avec une multiplication par 2,6 du risque de maladie thrombo-embolique veineuse.

## **b. Psychiatrique**

Des analogies entre le syndrome de Cushing d'origine hypophysaire et le syndrome dépressif ont été rapportées depuis les années mille neuf cent soixante-dix grâce la compréhension du fonctionnement de l'axe HHS à la fois dans la réponse au stress et dans la maladie dépressive avancée.

### **i. Physiopathologie de maladie dépressive dans le syndrome de Cushing**

L'hypercortisolisme perturbe les systèmes monoaminergiques comme on peut l'observer dans la maladie dépressive. Dans les années mille neuf cent quatre-vingt, *Gold et al.* (19) ont montré qu'il existe dans la maladie de Cushing une hypersensibilité de l'ACTH à la CRH, à la différence de la maladie dépressive où il y a une hyposensibilité de l'ACTH à CRH. Ils ont émis l'hypothèse qu'il existe une dysrégulation hypothalamique et hypophysaire à l'origine des manifestations dépressives dans la maladie de Cushing.

Plusieurs hypothèses étiopathogéniques ont été proposées pour expliquer l'apparition du syndrome dépressif dans le syndrome de Cushing.

*Stewart et al.* (20) ont envisagé qu'il existait une perturbation des neurotransmetteurs au niveau hypothalamique, plus particulièrement chez les patients pour lesquels aucune lésion hypophysaire n'avait été identifiée.

Cette hypothèse a été confirmée par une étude de *Sonino et al.* (21) montrant une fréquence significativement supérieure de patients souffrant de maladie dépressive lorsqu'il n'était pas mis en évidence de lésion hypophysaire (respectivement 72 % contre 48 %).

Cependant, la maladie dépressive peut s'exprimer quelle que soit la cause du syndrome de Cushing (hypophysaire ou surrénalienne).

Une seconde hypothèse a été celle de la conséquence directe de l'imprégnation excessive en glucocorticoïdes, au niveau du système nerveux central. Une sécrétion excessive et prolongée de cortisol pourrait modifier la sensibilité des récepteurs du système nerveux central. D'après *Sonino et al.* (22) la libération prolongée de cortisol pourrait avoir des effets notables sur les récepteurs à la sérotonine. La sérotonine et sa régulation joueraient donc un rôle clé dans ce phénomène.

La sécrétion d'ACTH peut être régulée par la sérotonine via les récepteurs 5HT<sub>2A-2C</sub>-5HT<sub>i</sub>. La sérotonine stimulerait la libération d'ACTH basale par l'activation de ces récepteurs. Un

déséquilibre des systèmes de récepteurs à la sérotonine pourrait être à l'origine d'une désensibilisation des récepteurs aux glucocorticoïdes au niveau du système nerveux central entraînant une diminution de la rétro-inhibition de l'axe HHS par le cortisol. Ainsi, la maladie dépressive dans l'hypercortisolisme proviendrait d'une réduction du fonctionnement des récepteurs 5HT1A associée à une régulation positive de 5HT2 induisant une désensibilisation des récepteurs aux glucocorticoïdes.

La distribution des récepteurs aux glucocorticoïdes, mais aussi aux minéralocorticoïdes, est ubiquitaire. La densité des récepteurs aux glucocorticoïdes est élevée dans le noyau para ventriculaire parvocellulaire de l'axe HHS, dans les neurones des voies aminergiques ascendantes mais surtout dans les neurones limbiques.

L'hippocampe, appartenant au système limbique, essentiel à l'apprentissage et à la mémoire, est particulièrement riche en récepteurs aux glucocorticoïdes. Il a été rapporté dans la littérature une atrophie hippocampique chez des patients présentant un syndrome de Cushing (23)(24). Le système limbique (ou cerveau émotionnel), est donc une zone cible majeure des glucocorticoïdes, du fait d'une densité élevée de récepteurs aux glucocorticoïdes, qui pourrait faciliter le développement de troubles neuro-psychiatriques dans l'hypercortisolisme.

## ii. Effets neurocognitifs

Plusieurs modèles expérimentaux chez l'animal ont montré un effet neurotoxique direct de l'imprégnation prolongée en glucocorticoïdes sur le système nerveux central :

- Réduction des dendrites apicales des neurones pyramidaux de l'hippocampe (14),
- Réduction du volume de l'hippocampe (24)
- Réduction du volume du gyrus cingulaire antérieur gauche (19).

Les premières observations humaines ont été faites lors d'autopsies de sujets ayant présenté une maladie de Cushing, chez lesquels on retrouvait une atrophie cérébrale diffuse. Grâce à l'imagerie, notamment à l'essor de l'IRM, il a été montré dans les années mille neuf cent quatre-vingt-dix, qu'il existe associée à une atrophie cérébrale généralisée, une atrophie des corps hippocampiques, d'autant plus importante que le taux de cortisol plasmatique est élevé (23)(24).

Ces démonstrations suggèrent que l'exposition prolongée à un excès de glucocorticoïdes tel que celle observée dans le syndrome de Cushing est à l'origine aussi bien

d'une dysrégulation biochimique du système nerveux central, mais également responsable de lésions structurelles du système nerveux central.

En ce qui concerne la fonction cognitive, des tests neuropsychologiques ont mis en évidence des différences significatives entre les patients, présentant un syndrome de Cushing, et les contrôles dans plusieurs domaines, allant de l'attention et de la concentration au raisonnement et à la mémoire (25). Il a également été montré que malgré une guérison à long terme, les effets neuropsychologiques pouvaient ne pas récupérer complètement et donc n'étaient pas totalement réversibles (26).

On peut affirmer qu'il existe un lien étroit entre excès de corticostéroïdes, morphologie et fonctionnalité du système nerveux central pouvant entraîner des déficiences neuropsychologiques et cognitives mais dont les mécanismes ne sont pas encore complètement clarifiés et dont la réversibilité n'est pas toujours complète.

#### **4. Manifestations somatiques**

Le **tableau 2** résume les manifestations cliniques du syndrome de Cushing ainsi que leur fréquence (2)(6)(27). Il est entendu que les manifestations cliniques découlent des mécanismes physiopathologiques que nous avons évoqué précédemment.

La présentation clinique est différente d'un patient à l'autre et la symptomatologie peut évoluer avec le temps. L'installation lente et/ou à bas bruit des signes cliniques constitue un défi diagnostique.

Certaines manifestations cliniques sont très fréquentes dans le syndrome de Cushing, d'autres plus spécifiques. Toute la difficulté du diagnostic réside dans le caractère plutôt commun de chaque signe clinique pris indépendamment.

##### **a. Les signes spécifiques**

Les signes les plus spécifiques sont les signes liés à l'hypercatabolisme protéique (2)(28).

On observe classiquement une amyotrophie prédominante aux ceintures (scapulaire et pelvienne). Elle peut être responsable d'une fatigabilité musculaire notamment à la marche ou plus discrète, mise en évidence par la manœuvre du tabouret.

Des retards et anomalies de la cicatrisation sont classiques compte tenu d'une atrophie cutanée et sous-cutanée. La peau des patients présentant un syndrome de Cushing est souvent fine et amincie, dite en « papier à cigarette ».

Des ecchymoses au moindre traumatisme sont fréquentes, notamment au niveau des bras et des avant-bras.

On observe des vergetures cutanées larges (> 1 cm), pourpres, horizontales au niveau de l'abdomen (péri-ombilicales), des flancs et à la racine des membres ; elles sont radiaires en région mammaire. Le visage peut être érythrosique, lunaire, avec des varicosités et des télangiectasies.

L'ostéoporose est une complication fréquente du syndrome de Cushing. Elle est souvent asymptomatique, et dépistée par une ostéodensitométrie. Mais il est possible d'observer des fractures avec un tropisme préférentiel au squelette axial (rachis et côtes) (1). La présence d'un syndrome de Cushing multiplie par 1,4 le risque de fractures (18).

On note également une augmentation de la fréquence de lithiases urinaires dans les populations avec une hypersécrétion cortisolique (29).

#### **b. Les signes moins spécifiques**

Une obésité et/ou une prise pondérale rapide de quelques kilogrammes, peuvent être le seul point d'appel d'un authentique syndrome de Cushing.

La répartition du tissu adipeux est caractéristique avec une obésité facio-tronculaire, contrastant avec l'amyotrophie des membres, un comblement des creux sus-claviculaires, la présence d'une « bosse de bison », une hypertrophie des boules de Bichat, un visage bouffi et lunaire.

Le périmètre abdominal est souvent augmenté avec augmentation du rapport taille/hanche.

Une HTA est quasiment systématique mais ordinairement modérée.

### **c. Autres manifestations cliniques**

Des signes d'hyperandrogénie, avec parfois un hirsutisme modéré, une séborrhée du visage et du cuir chevelu, ou de l'acné se manifestent.

L'insuffisance gonadotrope secondaire à l'hypercortisolisme entraîne une spanioménorrhée, voire aménorrhée secondaire, baisse de la libido et impuissance chez l'homme.

### **d. Particularité selon le sexe**

Le syndrome de Cushing est plus fréquent chez la femme avec un sexe ratio de 3/1 (30) et il existe une disparité entre les sexes des tableaux cliniques présentés.

Une étude réalisée en 2003 chez 282 patients avec une maladie de Cushing a montré que les signes d'hypercatabolisme sont plus fréquents dans le sexe masculin. Chez l'homme, la prévalence de l'ostéoporose, de l'amyotrophie, des vergetures et des lithiases rénales est plus élevée. La maladie de Cushing apparaissant chez des sujets plus jeunes et avec une présentation clinique plus sévère chez les hommes que chez les femmes, associé à un hypercortisolisme plus prononcé (31) .

### **e. Anomalies biologiques**

Des anomalies du métabolisme glucidique sont fréquentes alors qu'un véritable diabète sucré est plus rare.

Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une lymphopénie relative peuvent se voir sur la formule sanguine.

Une alcalose hypokaliémique n'est pas souvent rencontrée mais est très spécifique du syndrome de Cushing.

Une hypercalciurie modérée, responsable de lithiases urinaires, est quelquefois notée.

**Tableau 2 : Manifestations cliniques du syndrome de Cushing (6)(27)**

| Signes cliniques                    | Prévalence (%) | Spécificité (%) |
|-------------------------------------|----------------|-----------------|
| Obésité facio-tronculaire           | 80 – 95        | 70              |
| HTA                                 | 40 – 90        | 73              |
| Troubles menstruels                 | 50 – 70        | 49              |
| Hirsutisme                          | 50 – 80        | 61              |
| Vergetures                          | 40 – 60        | 78              |
| Intolérance aux glucides ou diabète | 50 – 90        | 23              |
| Atrophie musculaire proximale       | 40 – 60        | 93              |
| Troubles psychiatriques             | 50 – 81        | ?               |
| Ostéoporose                         | 40 – 60        | 97              |
| Ecchymoses                          | 25 – 60        | 71              |
| Acné                                | 20 – 60        | 66              |
| Hypokaliémie                        | 15 – 25        | 96              |

## 5. Manifestations psychiatriques

La symptomatologie psychiatrique peut apparaître à tout moment, soit révéler la maladie endocrinienne, soit coïncider avec l'apparition des symptômes somatiques, soit apparaître au cours de l'évolution. La découverte d'un syndrome de Cushing sur une présentation psychiatrique isolée est rare et on ne retrouve dans la littérature que quelques cas cliniques rapportant un tel mode de révélation.

Plusieurs cas de maladie de Cushing ont été diagnostiqués sur un épisode aigu psychotique inaugural ou acutisation d'une pathologie psychiatrique connue (32)(33)(34)(35)(36). Les cas

rapportés dans la littérature de découverte d'un syndrome de Cushing sur un mode de révélation psychiatrique interviennent, dans un contexte d'hypercortisolisme sévère (37) (corticosurréalome) ou en lien avec sécrétion ectopique (38) (tumeur pulmonaire carcinoïde).

L'utilisation des corticoïdes à visée thérapeutique au début des années mille neuf cent cinquante, a été suivie des premières descriptions de troubles psychiatriques secondaires à une corticothérapie (39). Les manifestations psychiatriques iatrogènes peuvent s'apparenter à des manifestations d'imprégnation (réduction du temps de sommeil et humeur euphorique), à des troubles de l'humeur ou à des troubles du comportement pouvant aller jusqu'à des décompensations psychotiques graves (40).

Les symptômes psychiatriques restent souvent mineurs mais sont néanmoins fréquents et concerneraient 50 % des patients sous corticothérapie (41).

Concernant le syndrome de Cushing, les manifestations psychiatriques sont fréquentes, pouvant aller de manifestations anxieuses simples à une décompensation psychotique aiguë(10)(42).

Nous disposons de peu de données concernant les manifestations psychiatriques dans le syndrome de Cushing et notamment sur leur fréquence de survenue. Les données collectées à ce jour sont très variables d'une étude à l'autre.

Il en ressort toutefois que la dépression est l'affection psychiatrique la plus fréquemment associée au syndrome de Cushing, et qu'un syndrome dépressif caractérisé peut être observé chez 50 % à 80 % des patients (43).

Concernant la symptomatologie psychiatrique, selon la chronologie d'exposition à l'hypercortisolisme, il faut retenir que l'imprégnation chronique en glucocorticoïdes a classiquement un effet dépressogène alors qu'une imprégnation de courte durée favorise plutôt l'apparition d'éléments maniaques ou hypomaniaques.

On relève trois catégories de troubles psychiatriques dans le syndrome de Cushing, que nous développerons dans les prochains paragraphes :

- Troubles de l'humeur,
- Troubles végétatifs,
- Troubles cognitifs.

### a. Troubles de l'humeur

Le syndrome dépressif caractérisé représente le trouble psychiatrique le plus fréquent (44) et peut être considéré comme une manifestation précoce du syndrome de Cushing, pouvant être présent chez jusqu'à 25 % des patients au début de la maladie (42)(45).

Une revue de la littérature, retenant des critères de diagnostic spécifiques du syndrome dépressif caractérisé, a mis en évidence une prévalence allant de 50 à 80 % des patients avec une maladie active et 50 % des patients signalent des symptômes dépressifs graves atteignant le seuil d'un trouble dépressif majeur (46).

**Tableau 3 : Prévalence de la maladie dépressive dans le syndrome de Cushing (46)**

| Référence          | Prevalence (%)                   | No. of patients | No. of patients with major depression (%) |
|--------------------|----------------------------------|-----------------|---|
| Haskett (47)       | All forms                        | 30              | 24 (80)                                   |
| Hudson et al. (48) | Cushing's disease only           | 16              | 9 (56)                                    |
| Loosen et al. (49) | Cushing's disease only           | 20              | 13 (65)                                   |
| Sonino et al. (50) | Pituitary-independent forms only | 20              | 10 (50)                                   |
| Kelly (51)         | All forms                        | 209             | 120 (57)                                  |
| Sonino et al. (21) | Cushing's disease only           | 162             | 88 (54)                                   |

*Sonino et al.* ont signalé un syndrome dépressif caractérisé majeur chez 54 % des patients de leur étude. Ils ont également observé une association significative entre le sexe féminin, l'âge avancé et des niveaux de cortisol urinaire plus élevés (45)(52).

Différents degrés de gravité ont été signalés par les équipes de *Starkman* en 1998 (53) puis 2013 (54), allant de formes mélancoliques à des formes dépressives sévères, également

associées à des idées suicidaires et parfois des tentatives de suicide. Ils ont également montré que la pathologie psychiatrique évoluait sur un mode fluctuant avec des épisodes d'exacerbation et sous des formes plus ou moins sévère pouvant aller jusqu'à la décompensation psychotique aiguë. De plus, il apparaîtrait que la maladie dépressive serait associée à des taux de cortisol urinaire plus élevés et à une forme clinique plus sévère (21).

Dans ces mêmes études (53)(54), 66 % des patients rapportaient une anxiété souvent décrite à un stade avancé de l'hypercortisolisme.

Dans la maladie de Cushing, *Loosen et al.* (49) ont rapporté que 79 % des patients remplissaient les critères du trouble d'anxiété généralisée et que 53 % des patients remplissaient les critères du trouble panique.

Ces résultats concernant les troubles anxieux sont à interpréter avec précaution car la symptomatologie anxieuse est fréquente dans la maladie dépressive, endocrinienne ou non, et peut être une conséquence de la dépression.

*Hudson et al.* ont observés des troubles bipolaires, des épisodes maniaques et hypomaniaques (48). Une manie ou une hypomanie a été rapportée chez 3 à 30 % des patients (45). La symptomatologie psychiatrique à type d'élévation de l'humeur et fluctuations d'humeur, d'épisodes d'hyperactivité et d'agitation, en particulier au début de l'hypercortisolisme, disparaissant généralement avec l'évolution de la maladie (48).

Des troubles psychotiques ont également été décrits dans des contexte d'hypercortisolisme sévère, dans quelques rares cas clinique (37)(38)(51).

### **b. Troubles végétatifs**

Des troubles des fonctions végétatives son fréquemment rapportés.

Deux tiers des patients décriraient une diminution de la libido (10).

Des troubles de l'appétit (augmentation ou une diminution) et des troubles du sommeil à type d'insomnie ont également été décrits chez 20 à 30 % des patients. Des modifications de la fréquence et du type de rêves ont aussi été rapportées en association avec l'insomnie (54).

### c. Troubles neurocognitifs

Selon une étude de *Whelan et al.*, deux tiers des patients ont une déficience neurocognitive correspondant à une altération de la mémoire à court terme, des troubles de la concentration et de l'attention (55).

## 6. Définitions en psychiatrie

Les définitions des syndromes psychiatriques que nous utiliserons tout au long de notre travail sont celles issues du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 5<sup>e</sup> édition (DSM-V)* publié par l'*Association Américaine de Psychiatrie (APA)* en mai 2013 puis publié en français en février 2018 (56).

### a. Épisode dépressif caractérisé

- A. Au moins 5 des symptômes suivants ont été présents durant la même période de deux semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement précédent : au moins un de ces symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir.
1. Humeur dépressive présente la plus grande partie de la journée, presque tous les jours, comme signalée par la personne ou observée par les autres.
  2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes, ou presque toutes les activités, la plus grande partie de la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).
  3. Perte de poids significative en l'absence de régime ou gain de poids, ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
  4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
  5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (observable par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
  6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
  7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
  8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).

9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- B. Les symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale.
- D. L'apparition de l'épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble du spectre schizophrénique et un autre trouble psychotique.
- E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou d'épisode hypomaniaque.

### **b. Trouble anxieux**

Les troubles anxieux regroupent des troubles qui partagent les caractéristiques d'une peur et d'une anxiété excessive et des perturbations comportementales qui leurs sont apparentées. Caractère excessif et persistant au-delà des périodes développementales appropriées.

### **c. Personnalité borderline**

Mode général d'instabilité des relations interpersonnelles, de l'image de soi et des affects avec une impulsivité marquée, qui apparaît au début de l'âge adulte et est présent dans des contextes divers, comme en témoignent au moins cinq des manifestations suivantes :

1. Efforts effrénés pour éviter les abandons réels ou imaginés.
2. Mode de relations interpersonnelles instables et intenses caractérisées par l'alternance entre des positions extrêmes d'idéalisation excessive et de dévalorisation.
3. Perturbation de l'identité : instabilité marquée et persistante de l'image ou de la notion de soi.
4. Impulsivité dans au moins deux domaines potentiellement dommageables pour le sujet (par exemple : dépenses, sexualité, toxicomanie, conduite automobile dangereuse, crises de boulimie).
5. Répétition de comportements, de gestes ou de menaces suicidaires, ou d'automutilations.

6. Instabilité affective due à une réactivité marquée de l'humeur (par exemple : dysphorie épisodique intense, irritabilité ou anxiété durant habituellement quelques heures et rarement plus de quelques jours).
7. Sentiments chroniques de vide.
8. Colères intenses et inappropriées ou difficulté à contrôler sa colère.
9. Survenue transitoire dans des situations de stress d'une idéation persécutoire ou de symptômes dissociatifs sévères.

#### **d. Trouble bipolaire**

##### ***Trouble bipolaire de type 1***

- A. A répondu aux critères d'au moins un épisode maniaque.
- B. La survenue de l'épisode ou des épisodes maniaques ou dépressifs n'est pas mieux expliquée par un trouble schizotypique, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou autre trouble du spectre de la schizophrénie ou trouble psychotique spécifié ou non spécifié.

##### ***Trouble bipolaire de type 2***

- A. Les critères sont remplis pour au moins un épisode hypomaniaque et au moins pour un épisode dépressif caractérisé.
- B. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque.
- C. L'apparition de(s) l'épisode(s) hypomaniaque(s) et de(s) l'épisode(s) dépressif n'est pas mieux expliquée par un trouble schizotypique, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, ou trouble délirant ou un autre trouble spécifié ou non spécifié du spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques.

Dans notre étude nous n'avons volontairement pas différencié trouble bipolaire de type 1 et 2.

#### **e. Épisode maniaque**

- A. Une période nettement délimitée d'au moins une semaine (ou n'importe quelle durée si une hospitalisation est nécessaire) d'humeur anormalement élevée, expansive ou irritable et d'augmentation anormale de l'activité ou de l'énergie dirigée vers un but, de façon persistante, la plus grande partie de la journée, presque tous les jours.

- B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'énergie ou d'activité accrue, 3 (ou plus) des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) sont présents à un niveau significatif et représentent un changement notable par rapport au comportement habituel :
1. Estime de soi exagérée ou idées de grandeur.
  2. Besoin réduit de sommeil (par exemple : se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
  3. Plus grande loquacité que d'habitude ou désir de parler constamment.
  4. Fuite des idées ou expérience subjective que les pensées s'emballent.
  5. Distractibilité rapportée ou observée (par exemple : l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
  6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (sociale, professionnelle, scolaire ou sexuelle) ou agitation psychomotrice (activité sans but).
  7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple : s'engager dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
- C. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement social ou professionnel ou pour nécessiter une hospitalisation (afin d'éviter de se nuire à soi-même ou aux autres), ou il y a présence de caractéristiques psychotiques (idées délirantes, hallucinations et trouble de la pensée formelle).
- D. L'épisode n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple : substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou d'une affection médicale générale.

#### **f. Addiction**

La dépendance est un mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de douze mois :

1. Tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
  - a. Besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
  - b. Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance.

2. Comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
  - a. Syndrome de sevrage caractéristique de la substance.
  - b. La même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage.
3. Substance souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que la personne avait envisagé.
4. Désir persistant ou efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.
5. Temps considérable passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.
6. D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.
7. Poursuite de l'utilisation de la substance malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.

## **7. Diagnostic du syndrome de Cushing**

### **a. Quand évoquer un syndrome de Cushing ?**

Le syndrome de Cushing regroupant un ensemble des manifestations induites par une exposition chronique à un excès endogène de glucocorticoïdes, il comporte de nombreuses manifestations non spécifiques.

Selon le PNDP publié par l'HAS (4) et les recommandations de l'*Endocrine Society* (28), la recherche d'un syndrome de Cushing est conseillée devant :

- Des symptômes plus spécifiques tels que des symptômes d'hypercatabolisme :
  - Cutané (fragilité cutanée, ecchymoses, vergetures),
  - Musculaire (amyotrophie proximale),
  - Osseux (ostéoporose précoce),
- Des patients présentant des caractéristiques inhabituelles pour leur âge (par exemple : ostéoporose),
- Une HTA du sujet jeune ou une HTA résistante,
- Un diabète de type 2 entrant dans le cadre d'un syndrome pluri-métabolique ou déséquilibré sans cause évidente,
- Un tableau psychiatrique atypique ou résistant aux traitements habituels,

- Toute tumeur surrénalienne découverte fortuitement (« incidentalome surrénalien »).

### **b. Algorithme diagnostique**

Le syndrome de Cushing étant une entité rare, il n'existe pas de test ou examen « gold standard » pour le diagnostic positif. Le diagnostic biologique du syndrome de Cushing a longtemps été controversé et a fait l'objet de nombreuses publications. Il est aujourd'hui admis que le diagnostic du syndrome de Cushing repose sur une association de plusieurs tests pathologiques.

L'homogénéisation des tests diagnostiques a fait suite aux recommandations publiées par l'*Endocrine Society* en 2008. Ces recommandations se sont fortement inspirées de la méta-analyse de *Elamin et al.* (57).

Aucun test n'offrant des performances diagnostiques absolues, il a été proposé depuis 2008 par l'*Endocrine Society* (28) d'organiser une stratégie diagnostique en deux étapes : dépistage et confirmation. Cette stratégie diagnostique a ensuite été reprise par l'HAS (4).

La phase de dépistage ou « screening » peut comporter :

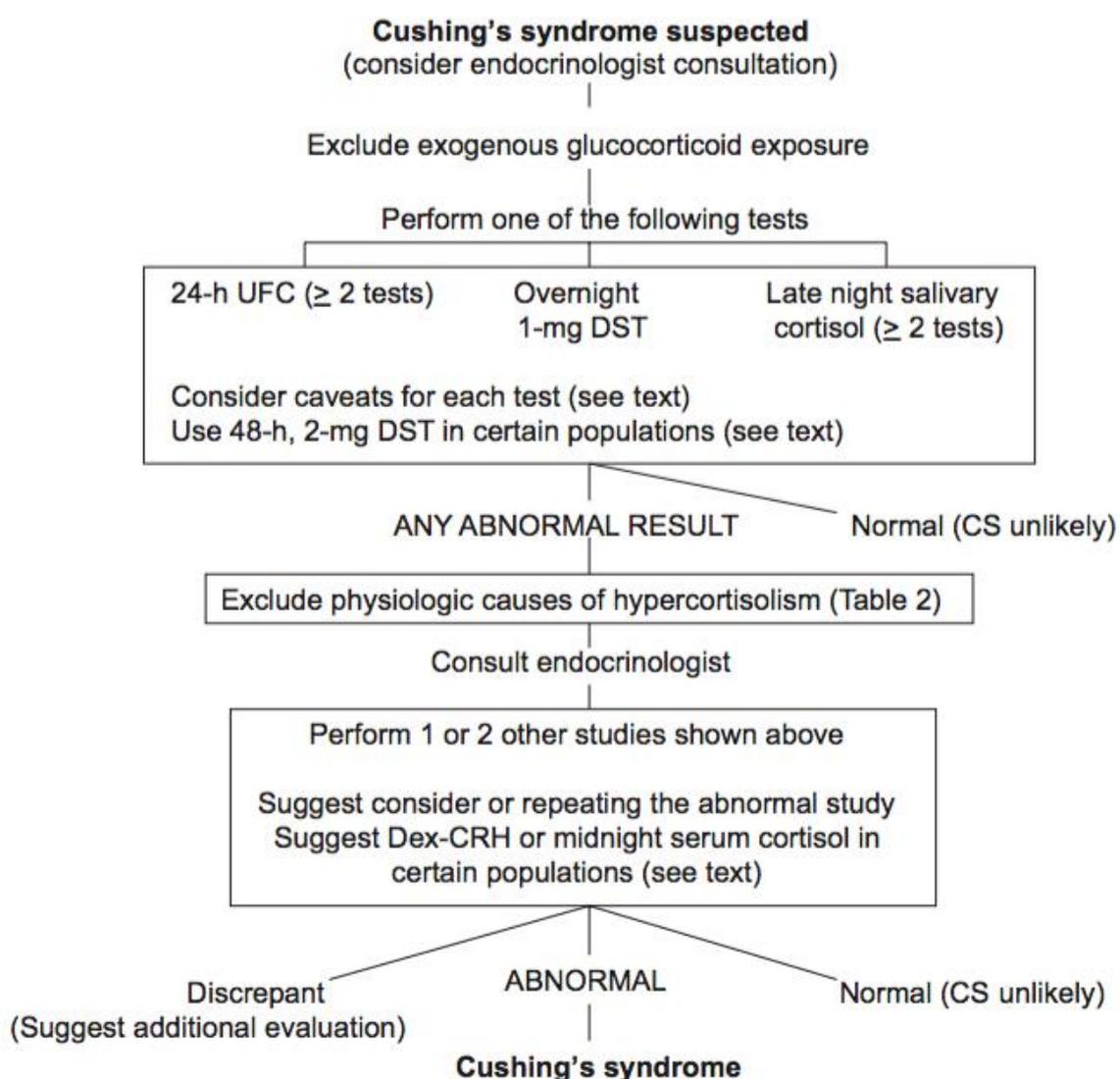
- Cortisolurie des 24 heures (CLU) avec créatininurie,
- Mesure du cortisol salivaire nocturne, classiquement à minuit,
- Test de freinage minute : DEXAMETHASONE (DXM) 1 mg per os à minuit et dosage du cortisol plasmatique à 8h le lendemain matin.

Deux tests identiques pathologiques ou un test de freinage pathologique doivent amener à la réalisation de test de confirmation.

Les tests de « screening » peuvent être réalisés par des médecins non endocrinologues, avec un recours au spécialiste pour les tests de confirmation.

Les tests de confirmation peuvent être les mêmes que les tests de « screening » auxquels peuvent être ajoutés :

- Un test de freinage faible : DXM 0,5 mg toutes les 6 heures pendant 48 heures avec dosage su CLU et/ou du cortisol plasmatique en fin de test,
- Un cycle nyctéméral du cortisol plasmatique et/ou salivaire,
- Un test à la desmopressine,
- Un test couplé DXM-CRH.



**Figure 6 : Algorithme de dépistage du syndrome de Cushing (28)(1)**

La phase suivante, une fois le diagnostic du syndrome de Cushing établi, consiste à en rechercher l'étiologie, c'est à dire déterminer le mécanisme du syndrome de Cushing : ACTH-dépendant versus ACTH-indépendant.

En cas de syndrome de Cushing ACTH-dépendant, distinguer une maladie de Cushing, d'une sécrétion ectopique et paranéoplasique d'ACTH.

Ou bien déterminer l'étiologie d'un syndrome de Cushing ACTH-indépendant parmi ses causes potentielles.

Vient ensuite la phase d'évaluation de la sévérité du syndrome de Cushing avec la recherche des complications et des comorbidités associées au syndrome de Cushing.

### **c. Populations à haut risque**

Dans le cadre du syndrome de Cushing a été introduit le concept de « population à plus haut risque de syndrome de Cushing ».

Ce concept émane de plusieurs études de dépistage systématique réalisées dans certaines populations spécifiques ciblées.

Dans ces études réalisées dans des populations diabétique, obèse, ostéoporotique, hypertendu, il a été mis en évidence une prévalence étonnamment élevée du syndrome de Cushing (58)(59)(60)(61)(62)(63)(64).

La réflexion en découlant étant de savoir s'il serait judicieux de proposer d'un dépistage systématique du syndrome de Cushing dans ces-dites populations.

Par exemple, dans une étude réalisée par *Catargi et al.*, chez 200 patients diabétiques et obèses hospitalisés pour mauvais contrôle métabolique (HbA1c > 8 %), le diagnostic de syndrome de Cushing endogène s'est révélé positif chez 11 patients, soit une prévalence inattendue de 5,5 % (58).

Plusieurs autres études prospectives ont été effectuées sur des cohortes de patients diabétiques incluant de 90 à 300 patients, avec des algorithmes de dépistage différents, mais respectant les modalités de diagnostic cités précédemment. Ils ont retrouvé des prévalences substantielles de syndrome de Cushing, allant de 0,6 à 3,3 % dans des populations ne présentant à priori pas de signes cliniques spécifiques d'hypercortisolisme (60)(61)(59).

Dans des populations de patients ostéoporotiques, présentant à la fois des fractures vertébrales asymptomatiques et une densité minérale osseuse basse, *Chiodini et al.* (62) chez 219 patients ont identifié un syndrome de Cushing occulte chez 10,8 % des patients.

Dans des populations de patients hypertendus, nous pouvons citer deux études. L'autre menée aux États-Unis chez 4 429 sujets, a observé une prévalence de syndrome de Cushing de 0,5 % (64).

L'une menée au Japon chez 1 020 sujets, a observé une prévalence du syndrome de Cushing de 2 % (63).

Dans des populations de patientes présentant un hirsutisme, une seule étude a permis de repérer un cas de syndrome de Cushing, dans une cohorte de 340 patientes présentant un hirsutisme (65).

Cependant, d'autres études utilisant une méthodologie similaire, se sont révélées négatives dans ces mêmes populations à risque.

*Liu H et al.* ont dosé le cortisol salivaire à minuit chez 1 041 patients diabétiques, sans mettre en évidence un seul syndrome de Cushing (66).

*Mullan et al.* ont dosé le cortisol salivaire à minuit chez 201 patients diabétiques (HbA1c > 7 %, IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>, pression artérielle >140/90 mm Hg), sans mettre en évidence un seul syndrome de Cushing (67).

Il existe donc plusieurs cohortes de populations considérées à plus haut risque de syndrome de Cushing, de caractéristiques initiales superposables, dans lesquelles des études de dépistage ont donné des résultats discordants.

#### **d. Problématique et enjeux**

Le syndrome de Cushing doit le plus souvent être évoqué par un médecin non spécialiste de cette pathologie (médecin généraliste, cardiologue, psychiatre etc.) et compte tenu des comorbidités potentielles du syndrome de Cushing, un diagnostic le plus précoce possible est nécessaire.

L'hypothèse d'un dépistage systématique en population ciblée à plus haut risque de syndrome de Cushing s'est donc posée.

Actuellement, il n'existe pas de recommandation pour guider un dépistage ciblé du syndrome de Cushing dans des populations à plus haut risque chez lesquelles, comme nous l'avons évoqué antérieurement, la prévalence du syndrome de Cushing est plus importante que dans la population générale.

Dans notre exposé, nous avons montré la place importante que pouvait prendre les perturbations neuropsychiatriques dans le syndrome de Cushing et l'importance de les reconnaître pour évoquer un diagnostic plus précoce.

Or les manifestations psychiatriques sont encore des conséquences peu connues des praticiens du syndrome de Cushing, la symptomatologie somatique étant prépondérante.

Nous nous sommes interrogés sur la pertinence d'un dépistage systématique du syndrome de Cushing chez des patients présentant une pathologie psychiatrique puisque, comme nous l'avons énoncé précédemment, une proportion non négligeable de patients avec un syndrome de Cushing présentent une symptomatologie psychiatrique, et qu'il n'existe à notre connaissance pas de données dans la littérature ayant testé cette hypothèse.

Les patients présentant une pathologie psychiatrique peuvent donc, au même titre que les patients ayant un diabète, une HTA, une obésité, une ostéoporose, être considérés comme « populations à plus haut risque de syndrome de Cushing ».

Notre travail c'est donc inscrit dans cette hypothèse. Notre problématique principale était d'évaluer la pertinence de la mise en place d'un dépistage systématique du syndrome de Cushing chez des patients hospitalisés en service de psychiatrie et donc considérés comme « population à plus haut risque de syndrome de Cushing » au CHU de Poitiers.

Nous avons également essayé de savoir à posteriori si la réalisation de cette étude de dépistage ciblé avait permis une sensibilisation des praticiens en service de psychiatrie à cette pathologie et avait pu avoir un impact sur leurs pratiques médicales.

## II. MATERIEL ET METHODE

### 1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective dans sa première partie puis rétrospective, concernant notre objectif secondaire ; mono centrée, de patients hospitalisés en service de psychiatrie au CENTRE HOSPITALIER HENRI LABORIT (CHHL) à Poitiers entre le 01/01/2016 et le 30/06/2016.

### 2. Objectifs de l'étude

#### *Objectif principal*

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la pertinence d'un dépistage systématique du syndrome de Cushing dans une « population à plus haut risque de syndrome de Cushing » telle que celle de patients hospitalisés en service de psychiatrie sur une période de 6 mois.

#### *Objectif secondaire*

L'objectif secondaire de cette étude cherchait à connaître l'impact de cette étude sur les pratiques médicales des praticiens en service de psychiatrie et leur sensibilisation au dépistage du syndrome de Cushing chez les patients présentant des troubles psychiatriques.

### 3. Population de l'étude

Nous avons inclus les patients hospitalisés en service de psychiatrie au CHHL de Poitiers (unités Cézanne, Monnet et Gauguin) entre le 01/01/2016 et le 30/06/2016.

#### Les critères d'inclusion étaient :

- Patient majeur,
- Hospitalisation au CHHL entre le 01/01/2016 et le 30/06/2016,
- Hospitalisation dans un service de psychiatrie pour :
  - . Syndrome dépressif,
  - . Syndrome psychotique,
  - . Trouble anxieux,
  - . Trouble bipolaire,
  - . Personnalité borderline,

- . Syndrome démentiel,
- . Trouble addictif,
- Absence d'hypercortisolisme chronique connu (endogène ou exogène).

Les critères d'exclusion étaient :

- Patient mineur,
- Données initiales incomplètes,
- Pathologie psychiatrique non connue,
- Deuxième ou plusieurs hospitalisations au cours de la période de l'étude,
- Hypercortisolisme chronique connu (endogène ou exogène).

#### **4. Méthode de recueil des données**

Le recueil des données cliniques a été réalisé par des praticiens somaticiens exerçant dans les services de psychiatrie du CHHL à Poitiers lors de la première hospitalisation du patient.

Les données cliniques à recueillir étaient répertoriées sur un hétéro-questionnaire anonymisé remis aux praticiens somaticiens des services de psychiatrie. Ce recueil devait être réalisé à l'admission du patient en service de soins psychiatriques.

**L'annexe 1** présente l'hétéro-questionnaire dont disposait les praticiens pour la réalisation du dépistage systématique du syndrome de Cushing.

Cet hétéro-questionnaire a été élaboré par les médecins spécialistes en endocrinologie du CHU de Poitiers.

Il a été choisi de rechercher chez les patients hospitalisés en psychiatrie un ensemble de caractéristiques cliniques mais aussi biologiques précises.

Les critères sélectionnés combinaient des manifestations à la fois fréquentes dans le syndrome de Cushing mais également plus spécifiques du syndrome de Cushing. Afin, à la fois, de ne pas méconnaître un éventuel syndrome de Cushing et de ne pas proposer un test de dépistage à tous les patients hospitalisés en psychiatrie, en choisissant des critères trop fréquents en population générale.

Nous nous sommes basés pour ce faire sur les données de fréquence des manifestations cliniques retrouvée dans la littérature (cf. **tableau 2**).

### **a. Données cliniques**

Grace à l'hétéro-questionnaire rempli par les praticiens somaticiens en psychiatrie, étaient recueillies les données suivantes :

- Le sexe,
- La date de naissance,
- L'âge au dépistage,
- Les antécédents personnels du patient à type de :
  - . Diabète de type 2,
  - . HTA,
  - . Ostéoporose connue et/ou fracture ostéoporotique.

L'évaluation clinique initiale comportait un examen clinique recherchant :

- Des signes d'hypercatabolisme protéique :
  - . Amyotrophie des cuisses et des bras,
  - . Vergetures larges et pourpres,
  - . Ecchymoses multiples,
- Une anomalie de répartition des graisses : obésité facio-tronculaire, bosse de bison,
- Chez les femmes, des signes d'hyperandrogénie : hirsutisme ou acné.

Les patients inclus bénéficiaient de principe d'une évaluation psychiatrique s'attachant à rechercher un tableau psychiatrique atypique ou résistant aux traitements usuels.

### **b. Données biologiques**

En début d'hospitalisation, chaque patient avait quasi systématiquement un bilan biologique standard (NFS, ionogramme sanguin, bilan hépatique, bilan de coagulation) afin de ne pas méconnaître un trouble somatique pouvant expliquant le tableau psychiatrique. Ceci permettait de dépister l'éventuelle présence :

- d'une hypokaliémie : définie par kaliémie < 3,5 mmol/L,
- des anomalies du métabolisme glucidique : hyperglycémie modérée à jeun ou un diabète méconnu.

## 5. Dessin de l'étude

Un patient répondant à trois critères de la grille de dépistage se voyait proposer la réalisation d'un test de « screening » : CLU en association à la créatininurie sur les urines des 24h avec calcul du rapport CLU/créatinine (nM/mM).

Un rapport CLU/créatinine > 40 (nM/mM), en faveur d'une hypersécrétion cortisolique, devait être confirmé par un deuxième dosage CLU/créatinine sur les urines des 24h.

Notre algorithme de dépistage systématique s'est déroulé en 4 étapes :

1. Remplissage systématique par les médecins somaticiens des services de psychiatrie du CHHL d'un hétéro-questionnaire de dépistage du syndrome de Cushing chez tous les patients hospitalisés entre le 01/01/2016 et le 30/06/2016
2. Réalisation d'un dosage du CLU et de la créatininurie sur les urines des 24 heures en cas de positivité de trois critères ou plus de la grille de dépistage
3. En cas de rapport CLU/créatinine augmenté, réalisation d'un deuxième dosage de confirmation du CLU et de la créatininurie sur les urines des 24 heures
4. En cas de nouveau résultat pathologique, le patient devait être adressé en consultation spécialisée d'endocrinologie au CHU de Poitiers pour la réalisation d'explorations complémentaires comme évoqué précédemment dans notre exposé.

## 6. Entretiens avec les praticiens

La deuxième partie de notre travail a consisté à recueillir le témoignage des praticiens au sein du CHHL ayant participé à cette étude.

Deux praticiens en médecine générale attachés aux services de psychiatrie ont participé à cette étude.

Nous avons donc interrogé ces deux praticiens somaticiens qui ont rempli et validé les hétéro-questionnaires, réalisé la prescription des bilans biologiques et nous ont transmis les grilles anonymisées pour l'analyse des données.

Nous avons rencontré ces praticiens individuellement en présentiel au CHHL. Nous avons organisé avec leur accord des entretiens semi-dirigés d'une quinzaine de minutes. Ces entretiens ont été enregistrés pour être ensuite retranscrits.

Les entretiens se composaient d'une dizaine de questions identiques pour les deux praticiens.

Le support des questions posées est rapporté en **annexe 2**.

Nous avons ensuite retranscrit leur propos qui se trouvent en **annexe 3** et **annexe 4**.

### III. RESULTATS

#### Caractéristiques initiales de la population

Nous avons inclus initialement 121 patients hospitalisés en service de psychiatrie au CHHL entre le 01/01/2016 et le 30/06/2016.

Après analyse des grilles de dépistage, nous avons exclu les patients pour lesquels nous n'avions pas de données concernant la pathologie psychiatrique ayant motivé l'hospitalisation, soit 20 patients au total.

101 patients ont donc été inclus dans l'étude dont 62 femmes et 59 hommes.

Les patients étaient âgés de 21 à 77 ans avec une moyenne d'âge à 49,4 ans.

La **figure 7** représente le diagramme de flux de notre étude.

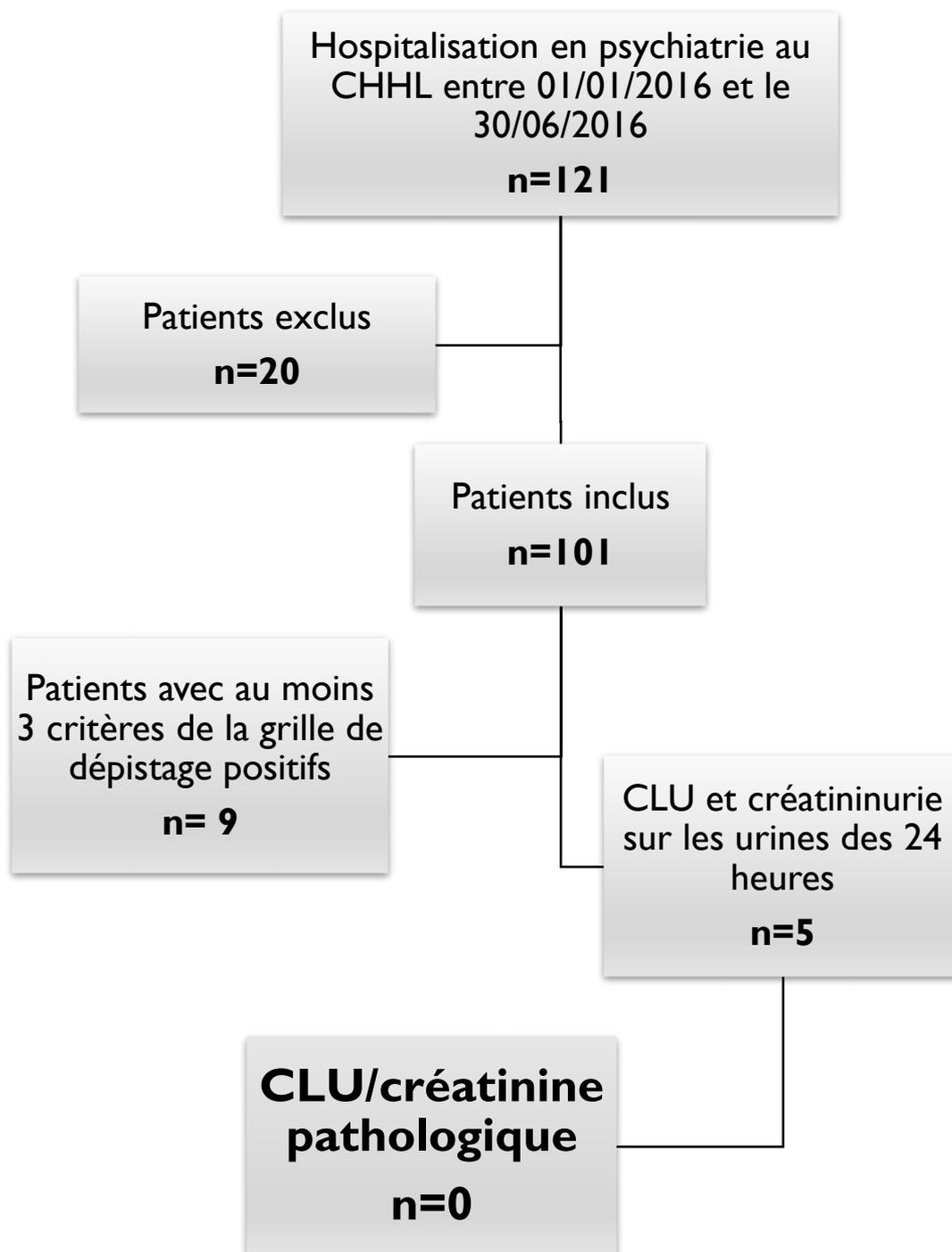


Figure 7 : Diagramme de flux des patients inclus dans l'étude

Motifs d'hospitalisation

Les motifs d'hospitalisation en psychiatrie sont répertoriés dans le **tableau 4** suivant.  
Les définitions de ces syndromes psychiatriques selon le DSM-V ont été précisés précédemment.

**Tableau 4 : Motifs d'hospitalisation en psychiatrie**

| Motif d'hospitalisation | n  | %    |
|-------------------------|----|------|
| Syndrome dépressif      | 76 | 62,8 |
| Syndrome psychotique    | 5  | 4,1  |
| Personnalité borderline | 2  | 1,6  |
| Trouble anxieux         | 1  | 0,8  |
| Trouble bipolaire       | 10 | 8,3  |
| Pathologie addictive    | 5  | 4,1  |
| Syndrome démentiel      | 2  | 1,7  |
| Non précisé             | 20 | 16,5 |

Antécédents personnels

Comme nous l'évoquions précédemment, trois pathologies étaient recherchées dans les antécédents personnels des patients :

- Diabète de type 2,
- HTA,
- Ostéoporose.

**Tableau 5 : Antécédents personnels**

| Antécédents personnels | n  | %    |
|------------------------|----|------|
| Diabète de type 2      | 5  | 4,1  |
| HTA                    | 15 | 12,3 |
| Ostéoporose            | 0  | 0    |

**Examen clinique**

Les caractéristiques cliniques des patients étaient repérées lors de l'examen clinique initial et sont listées dans le tableau suivant.

**Tableau 6 : Manifestations cliniques**

| Manifestations cliniques  | n  | %    |
|---------------------------|----|------|
| Obésité facio-tronculaire | 14 | 11,5 |
| Bosse de bison            | 14 | 11,5 |
| Amyotrophie des ceintures | 2  | 1,6  |
| Vergetures                | 0  | 0    |
| Ecchymoses multiples      | 0  | 0    |
| Hyperandrogénie (femmes)  | 5  | 2,6  |

**Bilan biologique**

Une seule anomalie biologique à type d'hypokaliémie a été retrouvée chez un patient qui ne répondait qu'à deux critères de la grille de dépistage.

Ce patient à tout de même bénéficié d'un dosage du CLU et de la créatininurie sur les urines des 24 heures, revenu normal.

### Atypie psychiatrique

Aucun patient ne présentait d'atypie psychiatrique dans notre série.

### Patients avec grille de dépistage positive

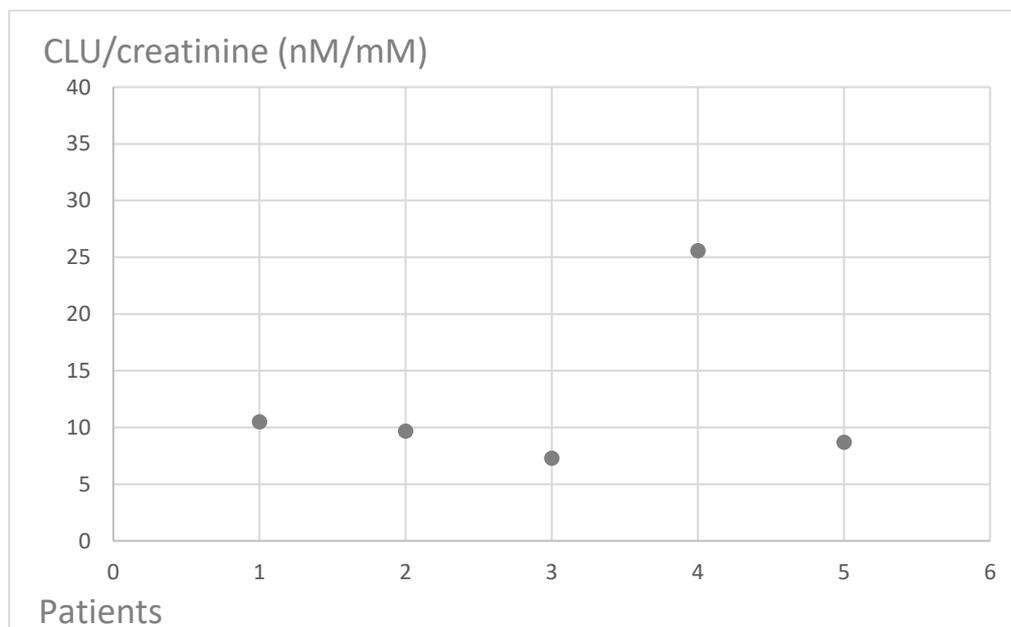
9 patients présentaient au moins trois critères positifs de la grille de dépistage.

5 présentaient trois critères positifs et 4 patients présentaient quatre critères positifs.

### Dosages du CLU et de la créatininurie sur les urines des 24 heures

5 des patients présentant au moins trois critères positifs de la grille de dépistage ont bénéficié d'un dosage du CLU et de la créatininurie sur les urines des 24 heures dont les résultats sont répertoriés dans la figure suivante (**figure 8**).

Les rapports CLU/créatinine sont tous revenus normaux.



**Figure 8 : Résultats des dosages du CLU**

### Limite des dosages

Parmi les 9 patients dont la grille de dépistage était positive, seuls 5 patients ont bénéficié d'un dosage du CLU et de la créatininurie sur les urines des 24 heures.

Les causes de ce manque de dosages, retenues après entretien avec les somaticiens, sont listées ci après :

- Défaut de compliance et/ou compréhension patient,
- Défaut de recueil des urines,
- Demande d'analyse non conforme.

### Entretiens avec les praticiens

Nous avons interrogé les praticiens somaticiens des unités de psychiatrie ayant participé à l'étude. Nous les avons interrogés au cours d'un entretiens dirigés individuels sur l'impact de cette étude dans leur pratique médicale.

Chaque entretien comportait une dizaine de questions évaluant la sensibilisation des praticiens au dépistage du syndrome de Cushing avant et après la réalisation de l'étude. Les deux praticiens avaient déjà des notions sur les présentations psychiatriques du syndrome de Cushing. Un des praticiens nous a rapporté avoir déjà évoqué la possibilité d'un syndrome de Cushing chez un patient avant l'étude.

Les symptômes du syndrome de Cushing étant peu discriminants, ces médecins nous ont fait part de la difficulté à évoquer le diagnostic devant une seule manifestation clinique mais ils ont intégré l'intérêt de la combinaison de plusieurs signes cliniques et/ou biologiques pour évoquer plus facilement un syndrome de Cushing. Ils nous ont rapporté que les signes cliniques d'alerte sont aisés à recueillir (antécédents personnels, examen clinique) et les données biologiques à prendre en compte (ionogramme sanguin et glycémie à jeun) quasiment systématiquement enregistrées lors d'une première hospitalisation en psychiatrie afin d'éliminer une cause organique à la symptomatologie psychiatrique.

D'autre part, les modalités biologiques de dépistage du syndrome de Cushing sont souvent méconnues et les deux praticiens ont su apprécier le protocole de dépistage

systematisé proposé dans l'étude et s'appuyant sur les recommandations de l'HAS (4) et de l'Endocrine Society (28).

Aucun des deux praticiens n'a réalisé de diagnostic positif dans les suites de l'étude et ce jusqu'à aujourd'hui, mais ils ont cependant évoqué le diagnostic à plusieurs reprises dans les suites de l'étude.

## IV. DISCUSSION

Au cours de notre étude, nous avons pu proposer un dépistage ciblé systématique du syndrome de Cushing à 121 patients pendant 6 mois s'étalant du 01/01/2016 au 30/06/2016 au CHHL à Poitiers. Vingt patients ont été exclus de l'étude car nous ne disposions pas des informations concernant la pathologie psychiatrique ayant motivé l'hospitalisation dans un service de psychiatrie au CHHL.

Parmi les 101 patients évalués de manière systématique, l'éventualité d'un syndrome de Cushing (présence de trois critères positifs dans la grille de dépistage) a été évoquée chez 9 patients.

Des dosages biologiques valides (CLU et de la créatininurie sur les urines des 24 heures), ont été réalisés chez 5 patients.

Les résultats de tous ces dosages sont revenus dans les normes physiologiques du laboratoire.

Dans notre série, il existait une équité femme/homme, alors que nous avons évoqué précédemment une prédominance du syndrome de Cushing chez les femmes (sexe ratio 3/1). Cependant sur les 5 patients prélevés, 4 étaient des femmes.

L'âge moyen des patients était de 49,4 ans, soit similaire à l'âge moyen de découverte du syndrome de Cushing en population générale (41,4 ans). Notre série de patients s'inscrivait donc dans une tranche d'âge avec niveau de risque élevé de présenter un syndrome de Cushing.

L'établissement de la grille de dépistage a été une étape primordiale dans la réalisation de notre étude. En effet, l'objectif étant de réaliser un dépistage en population ciblée, les critères de dépistage devaient être à la fois assez spécifiques mais également assez sensibles pour être retrouvés dans notre population.

La spécificité de la présentation clinique du syndrome de Cushing étant toute relative, regroupant de nombreuses caractéristiques cliniques, reflétant la distribution généralisée des récepteurs aux glucocorticoïdes dans plusieurs organes cibles et l'absence de caractéristiques pathognomoniques de cette pathologie.

Plus que des critères spécifiques de dépistage c'est l'association de plusieurs manifestations cliniques et biologiques que nous avons privilégiée.

Nous avons choisi d'utiliser dans notre grille de dépistage, les critères clinico-biologiques les plus spécifiques et/ou fréquents du syndrome de Cushing que nous avons cité précédemment (2).

Nous avons ainsi opté pour l'association de trois critères présents chez un patient pour évoquer le diagnostic de syndrome de Cushing et proposer un premier dosage biologique (test de dépistage).

Les critères cliniques les plus fréquemment retrouvés dans notre étude étaient :

- Antécédents personnels :
  - . HTA (n=15),
- Manifestations cliniques :
  - . Obésité facio-tronculaire (n=14),
  - . Bosse de bison (n=14).

Ces critères correspondent aux symptômes les plus fréquents dans le syndrome de Cushing dans la littérature (2)(27)(28). Cependant ces critères, fréquents en population générale, sont peu spécifiques.

Selon les données épidémiologiques de l'étude ESTEBAN, 36,6 % des sujets âgés de 45 à 54 ans en France, dans la tranche d'âge concernant les patients de notre étude, présentent une HTA (68).

Les dernières données épidémiologiques concernant l'obésité, toujours dans la tranche d'âge des patients de notre étude, de 40 à 49 ans, montrent une prévalence de 13,8 % chez les hommes et 16,8 % chez les femmes (69).

L'âge moyen de notre population se situant autour de 50 ans, HTA et obésité sont assurément des pathologies fréquentes en population générale dans cette tranche d'âge. Ces critères cliniques restent donc peu spécifiques.

A l'inverse, les manifestations plus "spécifiques" traduisant un hypercatabolisme protéique dû à un hypercortisolisme prolongé et/ou intense, ont un pouvoir discriminant plus puissant (2). Elles sont néanmoins plus difficilement mises en évidence et font souvent défaut. Ainsi dans notre étude, vergetures, ecchymoses ou ostéoporose n'ont été retrouvées chez aucun patient.

Malgré cette apparente augmentation de l'incidence du syndrome de Cushing et une prévalence plus importante dans certaines populations plus à risque, le syndrome de Cushing endogène reste très rare.

Notre modeste échantillon d'une centaine de patients, évalués au cours d'une courte période d'inclusion de 6 mois, ne nous a pas permis de dépister un seul cas de syndrome de Cushing. Tous les rapports CLU/créatinine réalisés sont revenus normaux.

Aucun patient n'a donc accédé à l'étape de confirmation du diagnostic de syndrome de Cushing selon le protocole préalablement établi.

Un allongement important de la durée de l'étude aurait été nécessaire pour recruter un plus grand nombre de patients et augmenter la probabilité de diagnostiquer un syndrome de Cushing.

Bien que le syndrome de Cushing soit une entité rare elle est marquée par une surmortalité et une morbidité importante (18). La précocité du diagnostic est donc déterminante.

Aussi notre hypothèse de départ de réaliser un dépistage systématique en population ciblée avait pour objectif de diagnostiquer plus précocement des patients.

Notre étude n'a certes pas montré de résultats positifs, mais il s'agissait d'un échantillon plutôt modeste pour une maladie considérée comme rare. Aussi nous pourrions imaginer poursuivre notre étude et inclure un nombre plus important de patients. Néanmoins les données de la littérature et les études réalisées sur ce sujet incluent rarement un nombre plus important de patients.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un dépistage consiste à identifier de manière présomptive, à l'aide de tests appliqués de façon systématique et standardisée, les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque-là inaperçue.

Une sous-population avec une probabilité plus élevée d'être atteinte, une fois identifiée, doit faire l'objet d'investigations à visée diagnostique, puis d'une intervention.

Le dépistage est justifié lorsqu'un certain nombre de conditions sont réunies, correspondant aux critères définis en 1970 par *Wilson* et *Jungner*, diffusés par l'OMS (70):

- La maladie dépistée doit constituer une menace grave pour la santé publique,
- Elle doit être accessible à un traitement efficace,
- Les moyens de diagnostic et de traitement doivent être disponibles,

- Il doit exister une période préclinique au cours de laquelle la maladie peut être décelée,
- L'histoire naturelle de la maladie, notamment son évolution de la phase préclinique à la phase symptomatique doit être connue,
- Un test diagnostique efficace doit exister,
- Ce test doit être acceptable pour la population,
- Le choix des sujets qui recevront un traitement doit s'opérer selon des critères préétablis,
- Le coût de la recherche des cas, y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades, ne doit pas être disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.

Le dépistage ciblé consiste donc à étudier les données dans une population sélectionnée sur des critères préalablement définis. Un programme de dépistage s'adressant par définition à des individus asymptomatiques, une évaluation a priori est importante à réaliser afin que les avantages l'emportent sur ses inconvénients.

Les études de dépistage systématique du syndrome de Cushing, dans des populations sélectionnées ont permis de montrer que la prévalence réelle du syndrome de Cushing pourrait être plus élevée qu'attendue dans certaines populations (5)(58)(71)(59)(62)(64)(72)(65).

Cependant beaucoup de ces études, tout comme la nôtre, n'ont pas montré de résultats consistants (66)(67), raison pour laquelle il n'existe pas, à ce jour, de recommandations pour un dépistage systématique du syndrome de Cushing en populations ciblées dites à plus haut risque de syndrome de Cushing.

Néanmoins, la réalisation de telles études même si elles ne permettent pas de justifier d'un dépistage systématique en population ciblée, permettent de sensibiliser les praticiens à la recherche de signes d'appel de syndrome de Cushing chez leurs patients.

Depuis les années mille neuf cent soixante-dix, le dosage du CLU est préconisé par les experts car il est un reflet de la sécrétion de cortisol sur une période de 24 heures. La production de cortisol étant accrue dans le syndrome de Cushing, la quantité d'hormone libre filtrée par le rein y est plus élevée, ce qui permet d'enregistrer des dosages de CLU élevés.

Le dosage du CLU est le reflet de la fraction libre, donc active, du cortisol circulant. Son dosage est réalisé par radio-immunologie soit directement, soit après extraction par chromatographie en phase liquide à haute performance. La spécificité du dosage dépend de la qualité de l'anticorps utilisé qui est variable selon les kits. Il mesure le cortisol qui n'est pas lié à sa protéine porteuse, la cortisol binding globulin (CBG), et qui est filtré par le rein sans modification. Par conséquent, contrairement au cortisol sérique, qui mesure à la fois l'hormone libre et liée à la CBG, le dosage du CLU n'est pas influencé par les pathologies (par exemple les hépatopathies) ou les situation physiologiques (par exemple la grossesse) et les médicaments (exemple : les œstrogènes) modifiant la CBG.

Les facteurs confondants du dosage du CLU sont :

- Interactions médicamenteuses,
- Consommation de quantités importantes de liquide (5 litres/jour) augmentant de manière significative le CLU,
- Toute condition physiologique ou pathologique qui augmente la production de cortisol,
- Consommation d'acide glycyrrhizinique (antésite, réglisse...),
- L'insuffisance rénale modérée à sévère donnant des valeurs significativement plus basses du CLU lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min.

La mesure concomitante de la créatininurie des 24 heures permet de plus d'évaluer la qualité du recueil urinaire.

Un dernier facteur confondant pour le dosage du CLU est l'existence d'une entité appelée pseudo-syndrome de Cushing. Nous avons mentionné antérieurement qu'un stress chronique est susceptible d'entraîner une activation du système HHS et induire un hypercortisolisme biologique chronique. Ce mécanisme physiopathologique a été décrit et étudié dans le cadre de la dépression et de l'alcoolisme. Nommé pseudo-syndrome de Cushing, il s'agit le plus souvent d'une manifestation biologique, sans retentissement clinique, notamment d'hypercatabolisme. Biologiquement, on retrouve une élévation du CLU, un cycle nyctéméral du cortisol souvent rompu ou supra-physiologique et une résistance au test de freinage à la DXM (73). Dans notre série de patients présentant en majorité un syndrome dépressif caractérisé (63 %), et chez lesquels nous avons dosé le CLU, nous n'avons pas été confronté à cette éventualité.

Par ailleurs, un risque de faux négatif existe, en cas de maladie de Cushing à sécrétion cyclique, si les dosages hormonaux sont réalisés en phase de non sécrétion. Nous ne développerons pas cet aspect physiopathologique.

L'un des points limitants de notre étude a été la réalisation des recueils urinaires pour le dosage du CLU sur les urines des 24h. En effet, les praticiens nous ont rapporté des difficultés en pratique clinique à obtenir un recueil valide des urines sur 24 heures et ce même en secteur d'hospitalisation.

Concernant le choix de l'examen de dépistage de première intention utilisé dans notre étude, nous avons comme possibilité, selon les dernières recommandations de bonne pratique :

- Le dosage du CLU,
- Le dosage du cortisol salivaire à minuit,
- Le test de freinage minute à la DXM.

Selon la méta-analyse de *Elamin et al.* (57), qui a inspiré les recommandations de *l'Endocrine Society* et de l'HAS, ayant colligé les données de 27 études avec une prévalence élevée de syndrome de Cushing (9,2 % des 8631 patients), la précision des tests de dépistage initiaux est similaire. Les résultats de cette méta-analyses sont présentés dans le **tableau 7**.

**Tableau 7 : Efficacité diagnostique des tests de dépistage, d'après Elamin et al. (57)**

|                            | LR négative<br>test<br>(95 % IC) | LR positive<br>test<br>(95 % IC) | I2<br>(95 % IC) |
|----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| CLU                        | 0,16                             | 10,6                             | 44              |
| Cortisol<br>salivaire      | 0,07                             | 8,8                              | 50              |
| Test<br>freinage<br>minute | 0,09                             | 11,6                             | 11              |

Le seuil admis comme physiologique pour le CLU est un compromis entre sensibilité et spécificité. Il n'existe aucun test associé dont la précision de diagnostic positif est de 100 %, d'où l'importance de recueillir au moins deux tests concordants avant d'effectuer un test de confirmation diagnostique.

Afin de sélectionner au mieux l'examen de première intention pour la réalisation de notre étude, nous au préalable analysé la faisabilité des différents tests de dépistage au sens des services de psychiatrie, pour n'en retenir qu'un seul et garantir l'homogénéité de nos résultats.

Plusieurs critères ont été pris en compte, tels que l'invasivité, la faisabilité, la fiabilité, le coût de ces examens et l'acceptation par le patient.

Nous avons indiqué précédemment que les trois tests à notre disposition ont fait la preuve de leur fiabilité et sont tous trois équivalents en termes de sensibilité et spécificité.

Le coût de l'examen, à la nomenclature, n'est pas significativement différent entre le CLU (B73) et le cortisol plasmatique (B50). Le dosage du cortisol salivaire n'étant pas à la nomenclature, son prix varie selon le laboratoire d'analyses biologiques.

Compte tenu des virages maniaques, des épisodes psychotiques aigus, parfois nommés « psychose cortisonique » initialement décrits après l'administration de corticoïdes, nous avons préféré ne pas réaliser le test de freinage à la DXM dans le contexte psychiatrique de nos patients, même si ces complications sont rares, survenant pour de fortes posologies ou dans le cadre de corticothérapie au long cours.

Dans le contexte de ces patients hospitalisés pour pathologies psychiatriques, le dosage du cortisol salivaire apparaissait le plus simple à réaliser. Ne disposant pas de ce dosage au CHU de Poitiers, nous n'avons pas pu choisir d'utiliser ce test de dépistage dans notre étude.

En conséquence, nous avons choisi le dosage du CLU, permettant ainsi de rester fidèles aux pratiques (incluant aussi le test de freinage à la DXM) du service d'endocrinologie du CHU de Poitiers au cours des dernières années.

La mise en place d'un dépistage ciblé du syndrome de Cushing dans des populations présentant des pathologies psychiatriques pourrait également se justifier du point de vue de

la thérapeutique. En effet, comme nous le citons antérieurement, une manifestation psychiatrique peut-être le mode de présentation isolé d'un authentique syndrome de Cushing (32)(33)(35)(36)(34). La méconnaissance d'un syndrome de Cushing entraînera la mise en place des traitements à visée psychiatrique souvent peu efficaces sur la symptomatologie. S'en suit alors une escalade thérapeutique chez des patients étiquetés comme présentant une « pseudo-résistance » aux traitements psychiatriques usuels.

Pour mémoire, dans notre série, il n'a pas été relevé, chez aucun patient, de manifestation psychiatrique atypique ou de résistance aux traitements habituels. Une résistance de la pathologie psychiatrique aux traitements conventionnels devrait alerter le praticien pour évoquer une potentielle cause somatique sous-jacente, notamment un syndrome de Cushing. Cela se justifie d'autant plus que le traitement du syndrome de Cushing, c'est-à-dire la réduction de l'hypercortisolisme, quelle que soit son origine étiologique, permet d'améliorer les troubles psychiatriques. La régulation des troubles psychiatriques secondaires au syndrome de Cushing par le traitement à visée anti-cortisolique a été démontrée par plusieurs auteurs, ayant rapporté une amélioration des manifestations dépressives et des troubles de l'humeur avec la normalisation de la cortisolémie (74)(75). Ceci conforte notre proposition de recherche plus active du syndrome de Cushing dans les secteurs de psychiatrie et notamment chez les patients présentant une « résistance » aux traitements psychiatriques conventionnels.

## V. CONCLUSION

La prévalence du syndrome de Cushing ayant augmenté au fil des ans, le repérage de cette pathologie nécessite une attention particulière des praticiens souvent autres que le médecin spécialiste endocrinologue, qui n'est habituellement sollicité qu'en deuxième ligne. Cette attention doit être particulièrement exercée dans les populations à forte prévalence de syndrome de Cushing comme les populations de patients diabétiques, hypertendus, obèses, ostéoporotiques et, concernant notre propos, les patients présentant une pathologie psychiatrique.

Le diagnostic précoce du syndrome de Cushing permettant de diminuer les comorbidités et la surmortalité inhérentes à cette pathologie, une évaluation initiale complète sur le plan clinique et biologique doit être réalisée chez les patients issus d'une population à risque. Compte tenu de l'absence de manifestation pathognomonique du syndrome de Cushing et de la multiplicité des tableaux cliniques inauguraux, tels que des tableaux initiaux de décompensation psychiatrique isolée, il est important d'effectuer une évaluation initiale exhaustive.

Notre étude, dont l'objectif principal était d'évaluer la pertinence d'un dépistage ciblé du syndrome de Cushing chez des patients à plus haut risque de syndrome de Cushing, tels que des patients hospitalisés pour une pathologie psychiatrique à la phase aiguë, n'a pas permis de montrer l'intérêt diagnostique d'une telle stratégie.

Tout comme les études déjà réalisées dans d'autres populations à plus haut risque de syndrome de Cushing (HTA, diabète, obèse, ostéoporose), notre étude ne permet donc pas de justifier de la réalisation d'un dépistage systématique du syndrome de Cushing dans des populations présentant des pathologies psychiatriques spécifiques, ce malgré la fréquence importante des manifestations psychiatriques dans le syndrome de Cushing.

La réalisation de cette étude, menée conjointement avec les services de psychiatrie du CHHL, a cependant permis de confirmer que le syndrome de Cushing reste une entité peu connue, compte tenu de sa rareté, et que les manifestations psychiatriques du syndrome de Cushing restent souvent sous-estimées, mal connues et peu recherchées chez ces patients. Ce travail associé avec le centre de psychiatrie a permis d'enrichir nos connaissances mutuelles

de la pathologie endocrinienne et de sa révélation psychiatrique et de nous sensibiliser à la pertinence de son dépistage.

Pour continuer à tester notre hypothèse, nous pourrions imaginer, de poursuivre cette étude en incluant un nombre plus important de patients afin de mettre en évidence d'authentiques syndrome de Cushing. En effet, l'une des limites principales de notre étude reste un nombre de sujets évalués très insuffisant en regard de la rareté de la pathologie recherchée.

Dans un autre registre, nous pourrions nous intéresser à l'intérêt d'une évaluation psychiatrique systématique chez les patients présentant un syndrome de Cushing. Des manifestations psychiatriques chez des patients présentant un authentique syndrome de Cushing sont probablement non signalées, car mal recherchées compte tenu d'une méconnaissance sémiologique de ce versant de la pathologie. Nous pourrions donc avoir en perspective de nous intéresser à la faisabilité d'une évaluation psychiatrique systématique chez les patients présentant un syndrome de Cushing.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. SFEndocrino - <http://www.sfendocrino.org/article.php?id=823#ii>.
2. Syndrome de Cushing - EMC Endocrinologie Nutrition 2015.10-64270\_plus.pdf.
3. Chabre O. Syndromes de Cushing: physiopathologie, étiologie et principes thérapeutiques. Presse Médicale. 2014 Apr;43(4):376–92.
4. PNDS - Syndrome de Cushing - HAS 2008.
5. Guaraldi F, Salvatori R. Cushing Syndrome: Maybe Not So Uncommon of an Endocrine Disease. J Am Board Fam Med. 2012 Mar 1;25(2):199–208.
6. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet Lond Engl. 2006 May 13;367(9522):1605–17.
7. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet Lond Engl. 2015 Aug 29;386(9996):913–27.
8. Cushing H. The Basophil Adenomas of the Pituitary Body and Their Clinical Manifestations (Pituitary Basophilism)1. Obes Res. 1994;2(5):486–508.
9. Orphanet: À propos des maladies rares - [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutRareDiseases.php?lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=FR).
10. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BMK, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Jul;4(7):611–29.
11. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 40: 479–84.
12. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jan;86(1):117–23.
13. Oudet B, Rigabert J, Young J, Raffin-Sanson M-L. Physiologie et exploration des sécrétions de cortisol et d'androgènes par la surrenale. EMC - Endocrinol - Nutr. 2010 Jan;7(2):1–16.
14. de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. Nat Rev Neurosci. 2005 Jun;6(6):463–75.
15. Shaker JL, Lukert BP. Osteoporosis associated with excess glucocorticoids. Endocrinol Metab Clin North Am. 2005 Jun;34(2):341–56, viii–ix.
16. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature. 2003 May 15;423(6937):337–42.
17. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Dec;88(12):5593–602.
18. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JOL, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandembroucke JP, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort

- study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):2277–84.
19. Gold PW, Loriaux DL, Roy A, Kling M, Calabrese JR, Kellner CH, Nieman LK, Post RM, Pickar D, Gallucci W, Avgrinios P, Paul S, Oldfield EH, Cutler GB, Chrousos GP: Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. *N Engl J Med* 1986;314:1329–1335.
  20. Stewart PM, Penn R, Gibson R, Holden R, Parton A, Ratcliffe JG, London DR: Hypothalamic abnormalities in patients with pituitary-dependent Cushing syndrome. *Clin Endocrinol* 1992;36:453–458. In.
  21. Sonino N, Fava GA, Raffi AR, Boscaro M, Fallo F. Clinical Correlates of Major Depression in Cushing's Disease. *Psychopathology.* 1998;31(6):302–6.
  22. Sonino N, Fava GA. Serotonin, Cushing's disease, and depression. *Psychother Psychosom.* 1996 Apr;65(2):63–5.
  23. Bourdeau I, Bard C, Noël B, Leclerc I, Cordeau M-P, Bélair M, et al. Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May;87(5):1949–54.
  24. Andela CD, van Haalen FM, Ragnarsson O, Papakokkinou E, Johannsson G, Santos A, et al. Mechanisms in endocrinology: Cushing's syndrome causes irreversible effects on the human brain: a systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies. *Eur J Endocrinol.* 2015 Jul;173(1):R1-14.
  25. Tooze A, Gittoes NJ, Jones CA, Toogood AA. Neurocognitive consequences of surgery and radiotherapy for tumours of the pituitary. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Apr;70(4):503–11.
  26. Forget H, Lacroix A, Bourdeau I, Cohen H. Long-term cognitive effects of glucocorticoid excess in Cushing's syndrome. *Psychoneuroendocrinology.* 2016 Mar;65:26–33.
  27. Tabarin. *La maladie de Cushing.* Paris: John Libbey Eurotext; 2000.
  28. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;93(5):1526–40.
  29. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The Lancet.* 2006 May;367(9522):1605–17.
  30. Steffensen C, Bak AM, Zøylner Rubeck K, Jørgensen JOL. Epidemiology of Cushing's Syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92(1):1–5.
  31. Pecori Giralaldi F, Moro M, Cavagnini F, Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr;88(4):1554–8.
  32. Hirsch D, Orr G, Kantarovich V, Hermesh H, Stern E, Blum I. Cushing's syndrome presenting as a schizophrenia-like psychotic state. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2000;37(1):46–50.
  33. Jadi HE, Guerboub AA, Meftah A, Moumen A, Issouani J, Errahali Y, et al. Maladie de Cushing révélée par des troubles psychiatriques. *Ann Endocrinol.* 2015 Sep;76(4):383.
  34. Witte LDD, Smits RB, Bartel M, Kleijweg M, Valk GD, Vinkers CH, et al. Het syndroom van Cushing bij een manische patiënte met een lang bestaande bipolaire stoornis: oorzaak of

- bijvangst? Tijdschr VOOR Psychiatr. 2015;5.
35. Ellini S, Feki I, Smaoui N, Jamoussi I, Masmoudi J. La maladie de Cushing en milieu psychiatrique. *L'Encéphale*. 2017 Oct;43(5):502–4.
  36. Fujii Y, Mizoguchi Y, Masuoka J, Matsuda Y, Abe T, Anzai K, et al. Cushing's Syndrome and Psychosis: A Case Report and Literature Review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018 Sep 13;20(5).
  37. Tang A, O'Sullivan AJ, Diamond T, Gerard A, Campbell P. Psychiatric symptoms as a clinical presentation of Cushing's syndrome. *Ann Gen Psychiatry*. 2013;12(1):23.
  38. Baba M, Ray D. Severe psychosis due to Cushing's syndrome in a patient with a carcinoid tumour in the lung: a case report and review of the current management. *World J Surg Oncol*. 2015 Dec;13(1):165.
  39. Rome HP, Braceland FJ. The psychological response to ACTH, cortisone, hydrocortisone, and related steroid substances. *Am J Psychiatry*. 1952 Mar;108(9):641–51.
  40. Ricoux A, Guitteny-Collas M, Sauvaget A, Delvot P, Pottier P, Hamidou M, et al. Troubles psychiatriques induits par la corticothérapie orale : mise au point sur la nature, l'incidence, les facteurs de risque et le traitement. *Rev Médecine Interne*. 2013 May;34(5):293–302.
  41. Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Généreau T, Tolédano C, et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol*. 2007 Jul;157(1):142–8.
  42. Pereira AM, Tiemensma J, Romijn JA. Neuropsychiatric Disorders in Cushing's Syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92(Suppl. 1):65–70.
  43. Sonino N, Fallo F, Fava GA. Psychosomatic aspects of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010 Jun;11(2):95–104.
  44. Pivonello R, Simeoli C, De Martino MC, Cozzolino A, De Leo M, IacuanIELLO D, et al. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Front Neurosci*. 2015;9:129.
  45. Santos A, Resmini E, Pascual JC, Crespo I, Webb SM. Psychiatric Symptoms in Patients with Cushing's Syndrome: Prevalence, Diagnosis and Management. *Drugs*. 2017 May;77(8):829–42.
  46. Sonino N, Fava GA. Psychiatric Disorders Associated with Cushing's Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology and Treatment. *CNS Drugs*. 2001;15(5):361–73.
  47. Haskett RF. Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 911- 16.
  48. Hudson JI, Hudson MS, Griffing GT, Melby JC, Pope HG. Phenomenology and family history of affective disorder in Cushing's disease. *Am J Psychiatry*. 1987 Jul;144(7):951–3.
  49. Loosen P, Chambliss B, DeBold C, Shelton R, Orth D. Psychiatric Phenomenology in Cushing's Disease. *Pharmacopsychiatry*. 1992 Jul;25(04):192–8.
  50. Sonino N, Fava GA, Belluardo P, Girelli ME, Boscaro M. Course of depression in Cushing's syndrome: response to treatment and comparison with Graves' disease. *Horm Res*. 1993;39(5–6):202–6.
  51. Kelly WF. Psychiatric aspects of Cushing's syndrome. *QJM Mon J Assoc Physicians*.

- 1996 Jul;89(7):543–51.
52. Sonino N, Fava GA, Raffi AR, Boscaro M, Fallo F. Clinical correlates of major depression in Cushing's disease. *Psychopathology*. 1998 Dec;31(6):302–6.
53. Starkman MN. Neuropsychiatric findings in Cushing syndrome and exogenous glucocorticoid administration. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013 Sep;42(3):477–88.
54. Starkman MN, Schteingart DE, Schork MA. Depressed mood and other psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: relationship to hormone levels. *Psychosom Med*. 1981 Feb;43(1):3–18.
55. Whelan TB, Schteingart DE, Starkman MN, Smith A. Neuropsychological deficits in Cushing's syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 1980 Dec;168(12):753–7.
56. DSM-5 - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux - Association Américaine de Psychiatrie - Février 2018.
57. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and meta analyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1553–62.
58. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5808–13.
59. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, Salameh M, Raz I, Cerasi E, et al. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Jun;44(6):717–22.
60. Reimondo G, Pia A, Allasino B, Tassone F, Bovio S, Borretta G, et al. Screening of Cushing's syndrome in adult patients with newly diagnosed diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Aug;67(2):225–9.
61. Taniguchi T, Hamasaki A, Okamoto M. Subclinical hypercortisolism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J*. 2008 May;55(2):429–32.
62. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, Battista C, Minisola S, Arosio M, et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2007 Oct 16;147(8):541–8.
63. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2004 Mar;27(3):193–202.
64. Anderson GH, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens*. 1994 May;12(5):609–15.
65. Glintborg D, Henriksen JE, Andersen M, Hagen C, Hangaard J, Rasmussen PE, et al. Prevalence of endocrine diseases and abnormal glucose tolerance tests in 340 Caucasian premenopausal women with hirsutism as the referral diagnosis. *Fertil Steril*. 2004 Dec;82(6):1570–9.
66. Liu H, Bravata DM, Cabacchan J, Raff H, Ryzen E. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Dec;63(6):642–9.
67. Mullan K, Black N, Thiraviaraj A, Bell PM, Burgess C, Hunter SJ, et al. Is There Value in

Routine Screening for Cushing's Syndrome in Patients with Diabetes? *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May;95(5):2262–5.

68. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/10/2018\\_10\\_1.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/10/2018_10_1.html)

69. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/35-36/2016\\_35-36\\_5.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/35-36/2016_35-36_5.html)

70. Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principes et pratique du dépistage des maladies. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 1970 .

71. Contreras LN, Cardoso E, Lozano MP, Pozzo J, Pagano P, Claus-Hermbeg H. Detection of preclinical Cushing's syndrome in overweight type 2 diabetic patients. *Medicina (Mex).* 2000;60(3):326–30.

72. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* 2004 Mar;27(3):193–202.

73. Tabarin A. Pièges diagnostiques de la maladie de Cushing. 2018;61:13.

74. Kelly WF, Kelly MJ, Faragher B. A prospective study of psychiatric and psychological aspects of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45(6):715–20.

75. Kramlinger KG, Peterson GC, Watson PK, Leonard LL. Metyrapone for depression and delirium secondary to Cushing's syndrome. *Psychosomatics.* 1985 Jan;26(1):67, 71.

**ANNEXE 1****Grille d'aide au dépistage du syndrome de Cushing en psychiatrie**

ETIQUETTE

PATIENT / IPP

Pathologie(s) psychiatrique(s) : \_\_\_\_\_

**Antécédents personnels**

- |   |                              |                              |
|---|------------------------------|------------------------------|
| Fracture ostéoporotique   | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Hypertension artérielle traitée                                       | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Diabète de type 2 traité  | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Tableau psychiatrique atypique<br>Ou résistant aux traitements usuels | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

**Manifestations cliniques**

- |                                     |                              |                              |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Obésité facio-tronculaire           | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Nuque en bosse de bison             | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Amyotrophie des cuisses et des bras | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Vergetures larges, pourpres         | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Ecchymoses multiples                | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Hirsutisme ou acné (chez la femme)  | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

**Manifestations biologiques**

- |  |                              |                              |
|--|------------------------------|------------------------------|
| Hypokaliémie (<3.5 mmol/L) confirmée à 2 reprises        | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Hyperglycémie à jeun (> 1.10 g/L) confirmée à 2 reprises | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

Si vous avez coché 3 fois OUI, proposer au patient un dépistage biologique du syndrome de Cushing par un dosage du cortisol libre urinaire et de la créatininurie sur 24 h.

En cas de résultat au dessus des normes, réaliser un 2<sup>ème</sup> dosage.

| Date | CLU/créatinine (nM/mM) | Normes |
|------|------------------------|--------|
|      |                        | (5-40) |
|      |                        | (5-40) |

Remettre cette fiche au Dr DIANE LEVY-CHAVAGNAT

## **ANNEXE 2**

### **Entretiens dirigés**

1. Avez-vous participé à l'étude concernant le dépistage et la sensibilisation au syndrome de Cushing en psychiatrie menée entre 2015 et 2016 au Centre Hospitalier Henri Laborit ?
2. Quelle est votre spécialité médicale ?
3. Avez-vous rempli les grilles remises pour la réalisation de cette étude ?
4. Les données nécessaires au remplissage de cette grille étaient-elles facilement disponibles ? Si non pourquoi ?

#### **Avant la réalisation de l'étude,**

5. Connaissiez-vous les principaux symptômes du syndrome de Cushing ?
6. Aviez-vous, déjà évoqué/posé ce diagnostic dans votre pratique clinique ? Si oui, sur quels arguments cliniques ?
7. Connaissiez-vous les modalités de dépistage de cette pathologie (dosages hormonaux) ?

#### **Après la réalisation de l'étude,**

8. Avez-vous à posteriori évoqué la possibilité d'un syndrome de Cushing chez un patient ? Si oui, sur quels arguments cliniques ?
9. Avez-vous réalisé des dosages hormonaux de dépistage chez les patients dont vous suspectiez un syndrome de Cushing ?
10. Cette étude a-t-elle modifié votre approche somatique concernant certaines pathologies psychiatriques ?

## **ANNEXE 3**

### **Entretien dirigé n°1**

1. Avez-vous participé à l'étude concernant le dépistage et la sensibilisation au syndrome de Cushing en psychiatrie menée entre 2015 et 2016 au Centre Hospitalier Henri Laborit ?

Oui, j'ai participé à la réalisation de cette étude.

2. Quelle est votre spécialité médicale ?

Je suis un médecin généraliste attaché au CHHL.

3. Avez-vous rempli les grilles remises pour la réalisation de cette étude ?

Oui, j'ai rempli les grilles de dépistage pendant le premier mois de l'étude. Puis nous avons voulu avec mon confrère élargir l'étude à plusieurs unités du CHHL, 3 unités au total (Gauguin, Cézanne, Monnet).

La plupart des patients hospitalisés dans nos services sont entrés via les urgences psychiatriques.

Dans la première unité, il s'agit de patients dysthymiques essentiellement. Dans la seconde unité, des patients psychotiques. La troisième unité étant plus spécialisée dans l'alcoologie.

Les patients sont hospitalisés en général plus de 24 heures, donc la réalisation de dosages urinaires sur 24 heures était possible.

4. Les données nécessaires au remplissage de cette grille étaient-elles facilement disponibles ? Si non pourquoi ?

Les données recueillies étaient aisées d'accès, notamment le recueil des antécédents personnels car il est toujours réalisé chez chaque patient hospitalisé.

Un examen clinique est également systématique à l'entrée de chaque patient.

Un bilan biologique est quasi systématiquement réalisé pour tous les patients en début d'hospitalisation afin de ne pas méconnaître un trouble somatique.

Ce qui nous permet de dépister les anomalies du ionogramme sanguin (hypokaliémie) et des troubles du métabolisme du glucose.

Avant la réalisation de l'étude,

5. Connaissiez-vous les principaux symptômes du syndrome de Cushing ?

Oui, je connaissais les principales manifestations du syndrome de Cushing, mais elles nous ont été rappelé lors d'une présentation préalable à la mise en place de l'étude.

6. Aviez-vous, déjà évoqué/posé ce diagnostic dans votre pratique clinique ? Si oui, sur quels arguments cliniques ?

Je n'avais jamais fait le diagnostic de syndrome Cushing antérieurement à l'étude.

7. Connaissiez-vous les modalités de dépistage de cette pathologie (dosages hormonaux) ?

Pour ma part, j'avais déjà prescrit deux dosages de CLU dans le cadre de mon exercice dans un hôpital général dans un contexte de bilan surrénalien avec trouble ionique.

Après la réalisation de l'étude,

8. Avez-vous à posteriori évoqué la possibilité d'un syndrome de Cushing chez un patient ? Si oui, sur quels arguments cliniques ?

Les critères cliniques de manifestation du syndrome de Cushing qui nous ont été rappelés pour la réalisation de l'étude sont toujours « dans un coin de la tête ». Donc à chaque fois que je vois un comportement atypique ou plusieurs symptômes cliniques associés comme nous les recherchions avec le questionnaire, je suis plus enclin à évoquer le diagnostic.

9. Avez-vous réalisé des dosages hormonaux de dépistage chez les patients dont vous suspectiez un syndrome de Cushing ?

Non, je n'ai pas réalisé de nouveau dosage hormonal pour un dépistage du syndrome de Cushing depuis la fin de l'étude.

10. Cette étude a-t-elle modifié votre approche somatique concernant certaines pathologies psychiatriques ?

La réalisation de cette étude a permis de nous sensibiliser au fait qu'une décompensation psychiatrique par exemple un trouble du comportement atypique peut révéler une maladie endocrinienne.

Nous gardons maintenant « en tête » les manifestations cliniques qui pourraient nous faire évoquer un syndrome de Cushing.

La réalisation de cette étude était quelque chose de bien, dans le sens où elle a permis de nous sensibiliser à cette pathologie et son lien avec la psychiatrie.

## **ANNEXE 4**

### **Entretien dirigé n°2**

1. Avez-vous participé à l'étude concernant le dépistage et la sensibilisation au syndrome de Cushing en psychiatrie menée entre 2015 et 2016 au Centre Hospitalier Henri Laborit ?

2. Quelle est votre spécialité médicale ?

Oui, j'ai participé à cette étude en tant que médecin généraliste attaché au CHHL.

3. Avez-vous rempli les grilles remises pour la réalisation de cette étude ?

C'est bien moi qui ai rempli les grilles de dépistage chez les patients de mon secteur.

4. Les données nécessaires au remplissage de cette grille étaient-elles facilement disponibles ? Si non pourquoi ?

Nous réalisons un bilan standard pour la quasi-totalité des patients à l'entrée.

Nous faisons un examen somatique systématique à l'entrée de chaque patient connu ou non du service.

Nous effectuons un recueil des antécédents quand il s'agit d'un patient non connu du service et d'une mise à jour des antécédents quand il s'agit d'un patient connu.

Nous avons un pool de patients connus majoritaire dans le service. Une des difficultés était de ne pas remplir deux fois le questionnaire chez le même patient.

La grande difficulté de l'étude, qui était un frein, était le recueil des urines sur 24 heures. Surtout du fait de la compliance des patients et de la fiabilité du recueil. Mais c'est un biais de recrutement en psychiatrie.

#### Avant la réalisation de l'étude,

5. Connaissiez-vous les principaux symptômes du syndrome de Cushing ?

Oui, j'avais des notions concernant les points d'appels du syndrome de Cushing. Pas la sémiologie fine et notamment sur l'impact psycho-organique du syndrome de Cushing. J'avais déjà rencontré de nombreux patients présentant des syndromes de Cushing plutôt

secondaires dans des contextes de corticothérapie à forte dose, notamment en service d'hématologie (syndrome de Cushing cortico-induit).

6. Aviez-vous, déjà évoqué/posé ce diagnostic dans votre pratique clinique ? Si oui, sur quels arguments cliniques ?

J'avais déjà évoqué un syndrome de Cushing mais pas sur des critères sémiologiques psychiatriques, plutôt sur des manifestations métaboliques : ionogramme sanguin perturbé, prise de poids inhabituelle.

Vraiment plus souvent sur des points d'appel clinico-biologiques plutôt que psychiatriques.

7. Connaissiez-vous les modalités de dépistage de cette pathologie (dosages hormonaux) ?

Dans ma pratique j'effectuais plutôt des dosages de cortisol plasmatique à 8h et 20h (pseudo cycle circadien) puis j'ai plus fait des dosages de CLU.

Après la réalisation de l'étude,

8. Avez-vous à posteriori évoqué la possibilité d'un syndrome de Cushing chez un patient ? Si oui, sur quels arguments cliniques ?

Oui, j'ai évoqué à posteriori plusieurs fois le diagnostic de syndrome de Cushing, même à mon cabinet de ville.

Il s'agissait d'un ou deux patients présentant un « bosse de bison » et chez une patiente présentant une androgénisation, mais nous étions probablement dans le cadre de syndromes des ovaires polykystiques.

9. Avez-vous réalisé des dosages hormonaux de dépistage chez les patients dont vous suspectiez un syndrome de Cushing ?

Oui j'ai refait des dosages de CLU, chez les patients dont je viens de vous parler. Mais je n'ai pas eu de résultat positif.

10. Cette étude a-t-elle modifié votre approche somatique concernant certaines pathologies psychiatriques ?

J'ai maintenant une sensibilité à la pathologie mais je n'ai pas fait de diagnostic à posteriori.

Peut-être qu'une évaluation psychiatrique des patients ayant un syndrome de Cushing déjà diagnostiqué pourrait être réalisée avant et après traitement afin de dépister des troubles psychiatriques méconnus.

## **RESUME**

**Introduction :** Le syndrome de Cushing est une pathologie endocrinienne rare responsable de manifestations clinico-biologiques multiples et peu spécifiques. Compte tenu de ses comorbidités et d'une surmortalité conséquente, le diagnostic devrait être réalisé le plus précocement possible. On retrouve dans la littérature une tendance à l'augmentation de la prévalence du syndrome de Cushing ainsi qu'une incidence plus importante dans certaines populations dites à plus haut risque de présenter un syndrome de Cushing (HTA, diabète, obésité, ostéoporose, pathologies psychiatriques), mais il n'existe actuellement pas de recommandation pour un dépistage ciblé du syndrome de Cushing dans ces populations. Le diagnostic devant souvent être évoqué par un médecin non spécialiste en endocrinologie, l'objectif principal de notre étude était d'évaluer la pertinence d'un dépistage systématique du syndrome de Cushing chez des patients hospitalisés en service de psychiatrie et considérés comme « populations à plus haut risque de syndrome de Cushing ». Nous avons également cherché à connaître l'impact de cette étude sur les pratiques médicales des praticiens en psychiatrie.

**Matériel et méthode :** Un dépistage du syndrome de Cushing, en plusieurs étapes a été effectué en début de séjour chez 121 patients, âgés de 21 à 77 ans, hospitalisés en psychiatrie au CHHL de Poitiers du 01/01/2016 et le 30/06/2016. Premièrement, la réalisation d'un hétéro-questionnaire visant à rechercher d'éventuelles manifestations cliniques et/ou biologiques évocatrices du syndrome de Cushing. Puis un dosage de cortisol libre urinaire (CLU) des 24 heures lorsque l'hétéro-questionnaire avait identifié la présence d'au moins trois critères clinico-biologiques chez un même patient.

**Résultats :** Après exclusion de 20 patients dont la pathologie psychiatrique n'était pas renseignée, nous avons inclus 101 patients, dont 62 femmes. La grille de dépistage a été positive chez 9 patients. Le dosage du CLU, effectué chez 5 d'entre eux était normal dans tous les cas. Deux praticiens somaticiens en service de psychiatrie ont été interrogés sur l'impact de cette étude dans leur pratique médicale.

**Conclusion :** Notre étude, portant sur une courte période de 6 mois et de faible effectif de patients n'a pas permis de montrer l'intérêt d'un dépistage systématique d'une pathologie endocrinienne telle que le syndrome de Cushing, en population considérée à plus haut risque comme les patients présentant une pathologie psychiatrique. Nous avons néanmoins pu observer une sensibilisation des praticiens exerçant en milieu psychiatrique vis-à-vis du syndrome de Cushing.

**Mots-clés :** syndrome de Cushing, dépistage, hétéro-questionnaire, psychiatrie.

## SERMENT



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de  
Pharmacie



---

## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

