

DEVENIR DE LA FONCTION CORTICOTROPE APRES SURRENALECTOMIE UNILATERALE POUR SYNDROME DE CUSHING

F. MNIF¹, M. MNIF¹, N. CHARFI¹, N. REKIK¹, F. AYADI², T. SALLEMI³,
M.N. MHIRI⁴, F. ELLOUZE², M ABID¹

Services d'Endocrinologie¹, de Biochimie², d'Anatomie pathologique³ et d'Urologie⁴,
CHU SFAX

INTRODUCTION:

Le syndrome de Cushing non ACTH-dépendant est caractérisé par l'ensemble de manifestations secondaires à un excès chronique de glucocorticoïdes. Il peut être dû à une tumeur bénigne ou maligne, une hyperplasie macro ou micro nodulaire des surrénales.

Il s'agit d'une pathologie réputée rare mais potentiellement curable par la chirurgie.

Le but de cette étude est d'apprécier le devenir de la fonction corticotrope à court et à long terme après surrenalectomie unilatérale et de déterminer les facteurs prédictifs de la survenue et de la persistance d'une insuffisance surrénalienne.

MATERIEL ET METHODES:

C'est une étude rétrospective portant sur 13 patients traités par surrenalectomie unilatérale pour syndrome de Cushing non ACTH-dépendant colligés dans le service d'Endocrinologie de SFAX sur une période de 9 ans allant de 1995 à 2003.

Il s'agit de 11 femmes et 2 hommes d'âge moyen de 41,5 ans (extrêmes: 14; 59 ans).

Pour chaque patient; en préopératoire, on a dosé la cortisolémie de base à 8h et à 16h ainsi qu'après test de freinage faible à la dexaméthasone (2mg par jour pendant deux jours).

Le dosage de l'ACTH a été réalisé par la méthode immunoradiométrique (IRMA)

Pour évaluer la fonction corticotrope en post opératoire, on a pratiqué un test de stimulation par le synacthène ordinaire (250 µg) en dosant le taux de cortisol plasmatique basal et une heure après et ceci à j8 post opératoire, à 3 mois post opératoire et à un an post opératoire.

RESULTATS:

Le syndrome de Cushing était révélé par des signes d'hypercorticisme dans 3 cas, alors qu'il était découvert devant une HTA dans 2 cas et devant une obésité et un diabète dans un cas pour chacun.

La découverte était fortuite dans les restants 6 cas.

Les particularités clinico-biologiques de nos patients sont résumées dans le tableau I

Tableau I: Particularités clinico-biologiques de nos patients

	Cas n°1	Cas n°2	Cas n°3	Cas n°4	Cas n°5	Cas n°6	Cas n°7	Cas n°8	Cas n°9	Cas n°10	Cas n°11	Cas n°12	Cas n°13
Age (an)	59	14	14	47	52	51	42	46	50	29	35	59	53
Sexe	F	F	H	F	F	H	F	F	F	F	F	F	F
CDD	Fortuite	Signes d'hypercatabolisme protidique	Fortuite (gynécomastie)	Fortuite	Obésité	Fortuite	Fortuite	HTA	HTA	Signes d'hypercatabolisme protidique	Fortuite	Fortuite	Signes d'hypercatabolisme protidique
Signes cliniques d'hypercorticisme	-	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	+
Retentissement	Diabète HTA-dépression	-	-	-	Diabète HTA dépression Dyslipidémie Ostéoporose Obésité	-	-	Diabète HTA Dyslipidémie Obésité	HTA-	Obésité dystrophie ovarienne	Diabète dépression Dyslipidémie	Intolérance au glucose HTA Dyslipidémie Obésité	Diabète HTA Dyslipidémie
Biologie													
* Cycle de F µg/l													
8 ^h	277	172	175	154	298	> 600	222	283	-	259	310	200	217
16 ^h	117	192,3	105	37	256	> 600	116	269		274	318	146	225
* FF (µg/l)	131	16,6	77	28,4	322	144,4	177,6	18,4		261,89	-	26	219
* ACTH (pg/ml)	-	31	15,5	-	12,5	11,2	-	9,3		10,8	-	-	-

CDD : Circonstances de découverte, FF : freinage faible

Les signes cliniques d'hypercorticisme sont présents dans 7 cas. Le syndrome de Cushing est estimé sévère dans 8 cas. En effet; il est compliqué de troubles métaboliques à type de diabète et de dyslipidémie dans 6 cas, d'HTA dans 6 cas, d'obésité dans 4 cas; de dépression dans 3 cas; de dystrophie ovarienne et enfin d'ostéoporose dans un cas pour chacune. (Tableau I)

Sur le plan biologique, la cortisolémie de base de 8h est en moyenne de 264µg/l (extrêmes : 154µg/l-600µg/), celle de 16h est en moyenne de 221,2µg/l (extrêmes 37 -600µg/l).

Le test de freinage faible à la dexaméthasone était négatif dans tous les cas avec une cortisolémie moyenne de 130µg/l (Extrêmes: 16,6 - 322 µg/l).

L'ACTH, dosée chez 6 patients, est en moyenne de 15,05 pg/ml (Extrêmes:9,3 - 31pg/ml), confirmant l'origine basse du syndrome de Cushing.

Une TDM et/ou une IRM surrénalienne a été pratiquée dans tous les cas afin de bien localiser la tumeur surrénalienne et de préciser ses caractéristiques et son bilan d'extension loco-régionale.

La tumeur faisait en moyenne 3,8 cm avec des extrêmes allant de 2 à 7 cm. Elle siégeait plus volontiers au niveau de la surrénale gauche. (77% des cas). La durée d'évolutivité du syndrome de Cushing est variable. Elle est en moyenne de 20 mois et demi avec des extrêmes allant de 1 mois à 72 mois (tableau II)

Sur le plan thérapeutique, la majorité de nos patients (84 %) ont subi une surrénalectomie totale. Deux patients seulement (cas n°8 et cas n°12) ont bénéficié d'une surrénalectomie subtotale.

L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire concluait à un adénome corticosurrénalien dans 11 cas, une hyperplasie diffuse de la surrénale dans un cas (cas n°2) et un corticosurrénalome malin dans le cas restant (cas n°5).(tableau II)

Tableau n° II: Traitement du syndrome de Cushing

	Type d'intervention	Etude anatomopathologique	Durée d'évolutivité du Sd de Cushing
Cas n°1	Surrénalectomie totale	Adénome cortico surrénalien	1 mois et ½
Cas n°2	Surrénalectomie totale	Hyperplasie diffuse de la surrénale	32 mois
Cas n°3	Surrénalectomie totale	Adénome cortico surrénalien	1 mois
Cas n°4	Surrénalectomie totale	Adénome cortico surrénalien	4 mois
Cas n°5	Surrénalectomie totale	Cortico surrénalome malin	36 mois
Cas n°6	Surrénalectomie totale	Adénome cortico surrénalien	24 mois
Cas n°7	Surrénalectomie totale	Adénome cortico surrénalien	24 mois
Cas n°8	Surrénalectomie subtotale	Adénome cortico surrénalien	8 mois
Cas n°9	Surrénalectomie totale	Adénome cortico surrénalien	32mois
Cas n°10	Surrénalectomie totale	Adénome cortico surrénalien	12 mois
Cas n°11	Surrénalectomie totale	Adénome cortico surrénalien	9 mois
Cas n°12	Surrénalectomie subtotale	Adénome cortico surrénalien	12 mois
Cas n°13	Surrénalectomie totale	Adénome cortico surrénalien	72 mois

En post opératoire immédiat (J8 post opératoire), 5 de nos patients (cas n° 6, 8, 9, et 13) ont développé cliniquement une insuffisance surrénalienne confirmée chez trois patients par un test de synacthène ordinaire sur cortisol : cortisolémie de base basse en moyenne de 10 µg/l (extrêmes: 10 - 20µg/l) et à 42,5 µg/l en moyenne (extrêmes: 15 - 70µg/l) après stimulation par synacthène immédiat. Le patient n°10 était en eucorticisme clinique toutefois le test de synacthène ordinaire / cortisol réalisé de façon systématique à J8 post opératoire a révélé la présence d'une insuffisance corticosurrénalienne : cortisolémie de base et après stimulation inférieure à 10 µg/l.

A 3 mois post opératoire, 7 patients ont développé une insuffisance surrénalienne (cas n° 5, 6, 8, 9, 10, 11 et 13): cortisolémie à 60 minutes après le synacthène ordinaire demeurait basse en moyenne de 79,7 µg/l (extrêmes: 10 - 177µg/l).

A un an post opératoire, la patiente n°10 a récupéré sa fonction surrénalienne (cortisolémie après stimulation à 221 µg/l). (voir tableau n° 3)

alors que la patiente n°11 était en eucorticisme clinique mais non confirmé biologiquement. Le patient n°6 n'a pas été évalué tandis que les 4 patients restants ont persisté toujours en insuffisance surrénalienne avec une cortisolémie à 60µg/l (extrêmes: 2,2- 147µg/l) ne répondant pas à la simulation par le synacthène ordinaire.

L'évolution à long terme est marquée par la persistance de ces mêmes patients (patients n°5 ,8,9 et 13) en insuffisance surrénalienne définitive après un recul moyen de 36 mois (extrêmes: 14- 84 mois) La patiente n°13 est décédée dans un tableau d'insuffisance surrénalienne aiguë suite à un état de choc septique.

Au terme de ce travail, nous avons réalisé une étude comparative entre le groupe de patients dont la fonction surrénalienne s'est normalisée en post opératoire (G1) et le groupe de patients ayant persisté en insuffisance surrénalienne plus de un an après surrénalectomie (G2).(tableau IV)

Tableau IV: Particularités cliniques, biologiques et évolutives des deux groupes

	G ₁ (Fonction corticotrope normale)	G ₂ (Insuffisance corticotrope)
Age (an)	39 (14 - 59)	49 (46 - 53)
Sexe ratio	2H/7F	0H/4F
Hypercorticisme :		
Infraclinique	6 cas	0cas
Modérée	3 cas	0 cas
Sévère	0 cas	4 cas
Durée de l'hypercorticisme	13 mois (1,5 - 24)	22 mois (8 - 36)
Biologie		
FF µg/l	101,9 (16,6 - 177,6)	170,2 (18,4 - 322)
ACTH	17,125 (11,2 - 31)	10,9 (9,3 - 12,5)
Taille de la tumeur	3,66 cm (2 - 7)	4,5 cm (3 - 6)
Localisation de la tumeur :		
Surr G	8 cas	1 cas
Surr D	1 cas	3 cas
Type d'intervention :		
S. totale	8 cas	3 cas
S. sub totale	1 cas	1 cas
Nature histologique :		
Adénome CS	8 cas	3 cas
Hyperplasie S	1 cas	0 cas
CS malin	0 cas	1 cas
Evolution post opératoire : IS immédiate	3 cas	4 cas
Recul (mois)	27,37	36,25

Tableau III: Evolution post opératoire

	Patient n°1	Patient n°2	Patient n°3	Patient n°4	Patient n°5	Patient n°6	Patient n°7	Patient n°8	Patient n°9	Patient n°10	Patient n°11	Patient n°12	Patient n°13
<u>J8 post opératoire</u>													
Clinique	Eucorticisme clinique	Eucorticisme clinique	Eucorticisme clinique	-	Amélioration du Sd de Cushing, D ^h + HTA	-	Eucorticisme clinique	Insuffisance Surrénalienne	Insuffisance surrénalienne aigue	Eucorticisme clinique	Eucorticisme clinique	Eucorticisme clinique	Insuffisance surrénalienne aigue
Biologique													
Cycle de F (µg/l)	8 ^h 16 ^h	117 149	173 97	- -	10 10	-	-	20 9,1	-	-	-	-	-
Test SO/F (µg/l)	T ₀	221	129,3	182	-	-	129,4	20	-	< 10	-	270	< 10
	Pic	235	255,7	201	-	-	323	70	-	17	-	345	15
<u>3 mois post opératoire</u>													
Clinique	Eucorticisme clinique	-	Eucorticisme clinique	-	Insuffisance cortico surrénalienne	Insuffisance Surrénalienne aiguë	Eucorticisme clinique	Insuffisance Surrénalienne aiguë	Insuffisance surrénalienne aigue	Insuffisance cortico surrénalienne	Insuffisance cortico surrénalienne	Eucorticisme clinique	Insuffisance surrénalienne aigue
Biologique													
Cycle de F (µg/l)	8 ^h 16 ^h	221 124	-	-	7, 3 3, 3	-	-	-	-	-	95 34	-	-
Test SO/F (µg/l)	T ₀	-	-	-	6,7	-	-	-	144	< 10	98	212	< 10
	Pic	-	-	-	36,5	-	-	-	177	< 10	145	273	< 10
<u>1 an post opératoire</u>													
Clinique	Eucorticisme clinique	-	Eucorticisme clinique	-	Insuffisance cortico surrénalienne	-	-	Insuffisance cortico surrénalienne	Insuffisance surrénalienne	Eucorticisme clinique	Eucorticisme clinique	Eucorticisme clinique	Insuffisance Cortico surrénalienne
Biologique													
Cycle de F (µg/l)	8 ^h 16 ^h	-	-	-	2,3 2	-	-	-	88 24	-	-	220 199	-
Test SO/F (µg/l)	T ₀	-	-	196,97	2,2	-	-	37,7	147	70	-	212	25
	Pic	-	-	259,88	11,2	-	-	81,2	165	221	-	273	53
<u>Evolution à long terme</u>													
Clinique	Eucorticisme clinique	Eucorticisme clinique	Eucorticisme clinique	Perdu de vue	Insuffisance cortico surrénalienne	Eucorticisme clinique	Eucorticisme clinique	Insuffisance Cortico surrénalienne	Insuffisance cortico surrénalienne	Eucorticisme clinique	Eucorticisme clinique	Eucorticisme clinique	Insuffisance cortico surrénalienne
Recul (mois)	42	2	17	3	28	11	5	14	84	27	64	48	19 décès

F : cortisol

SO/F : Synachiène sur cortisol

DISCUSSION

L'analyse de nos résultats comparatifs, montrait une prédominance féminine dans les deux groupes de patients ainsi qu'une moyenne d'âge supérieure dans le groupe G2 bien que notre étude porte sur un nombre réduit de cas.

En comparant ces deux groupes, on constate que le syndrome de Cushing était plus sévère dans le G2 avec une durée moyenne d'hypercorticisme plus importante (21 mois versus 13 mois)

Par analogie à la corticothérapie exogène (1,2), il semble avoir une corrélation entre la sévérité initiale de l'hypercorticisme et le délai de récupération de la fonction corticotrope après surrenalectomie.

Sur le plan biologique, le taux de cortisol plasmatique après suppression à la dexaméthasone est supérieur dans le groupe G2. Il en est de même pour l'ACTH qui était plus freinée témoignant d'une mise au repos plus durable et plus profonde de l'axe corticotrope (4,5,6).

Il semble qu'il n'y ait pas de corrélation entre la persistance d'une insuffisance surrénalienne post opératoire et la taille et/ou le siège de la tumeur surrénalienne.

D'autre part, la nature histologique de la pièce de la surrenalectomie n'influe pas le pronostic puisque aussi bien pour l'adénome que pour le corticosurrénaome malin l'insuffisance surrénalienne peut persister en post opératoire.

La survenue d'une insuffisance surrénalienne immédiate, meilleur garant du succès de la chirurgie surrénalienne était observée dans 6 cas dont 3 cas du groupe G2 ; l'absence de récupération de la fonction surrénalienne semble être corrélée à la baisse du taux post opératoire du cortisol (7).

Une étude faite par Tjan Heijman et coll (3) portant sur 4 patients ayant eu une surrenalectomie pour syndrome de pré-Cushing a montré qu'en post opératoire, tous les sujets sont améliorés avec une disparition de l'HTA chez 2 patients parmi 3, le diabète sucré a disparu chez 1 patient alors que l'évaluation endocrinienne post opératoire était strictement normale.

Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature puisque nos 6 cas de pré-Cushing ont normalisé leur fonction corticotrope en post opératoire.

CONCLUSION

La surrenalectomie unilatérale est le traitement de choix de l'hypercorticisme non ACTH dépendant dès lors qu'il existe une latéralisation de l'hypersecrétion du cortisol.

La persistance d'une insuffisance surrénalienne après surrenalectomie unilatérale reste mal élucidée.

Elle semble être liée à la sévérité ainsi qu'à la durée d'évolutivité de l'hypercorticisme.

De ce fait, il serait nécessaire de réaliser d'autres études statistiques sur des échantillons plus grands afin de pouvoir dégager les facteurs influençant le devenir de la fonction corticosurrénalienne au décours d'une surrenalectomie unilatérale.

REFERENCES

- 1- Gebre- medhin G, Husebye ES, Mallmin H, Helström L, Berne C, Karinon FA et al. - Oral dehydroepiandrosterone DHEA replacement therapy in women with Addison's disease. Clin endocrinol 2000; 52 : 775-780
- 2- Lipworth BJ. - Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy : A systematic review and meta analysis. Arch intern med 1999 : 159: 941-949.
- 3- Tjam-Heijnen VC, Hermus AR, Kemink SA, Muddi Ah, Pieters GH, Smeas AG. - Preclinical Cushing's syndrome in patients with an adrenal incidentaloma – Neth J Med 1998 Mar ; 52(3) : 111-5
- 4- Brunt LM, Moly JF, Doherty GM, Lairmore TC, Debenedetti NK, Quasebarth MA – Outcomes analysis in patients undergoing laparoscopic for hormone active adrenal tumors. – Surgery 2001 oct ; 130(4)
- 5- Grabner P, Hauer Jenson M, Jervell J, Flatmar KA. – Long term result of treatment of Cushing's disease by adrenalectomy. Eur J Surg 1999 aug ; 157(8) 461-4.
- 6- Mosnier-Puder H, Lutten JP. – Adrenal incidentaloma. – Rev Prat 1998 April 1; 48(7) 754-9
- 7- Alberto Angeli and Massimo Terzolo. - Adrenal Incidentaloma-A modern disease with old complications. The journal of Endocrinology & metabolism Vol. 87, N° 11 4869-4871