

# MALADIE DE CUSHING

## HYPOTHALAMIQUE

F. P. BORDES (1) — E. PIERCHON (1) — G. CATHALAN (2)  
C. MAILLOUX (2) — G. MOUNISSENS (2) — H. CALVY (3)

MEDECINS DES T. D. M.

L'observation que nous avons l'honneur de vous présenter offre, à notre sens, un double intérêt :

*Intérêt diagnostique* d'abord car nous y verrons comment aborder le problème de la maladie de Cushing depuis l'étape clinique de suspicion, jusqu'à l'étape biologique et radiologique de certitude ; ceci même lorsque certains dosages hormonaux font défaut pour des raisons purement matérielles.

*Intérêt thérapeutique* enfin car nous serons amenés à discuter de la conduite à tenir ; et l'on sait la gravité de la décision, puisque l'on va se trouver réduit à un choix délicat :

- laisser évoluer une maladie grave, en sachant que la survie n'excède pas une décennie ou à peine plus ;
- ou créer une insuffisance surrénale totale dont on connaît les risques et les difficultés de traitement.

\*  
\*\*

Avant de présenter notre observation, nous voudrions en quelques mots rappeler la place nosologique de la maladie de Cushing.

Nous savons que le syndrome de Cushing est la manifestation d'une hyperproduction de Cortisol ; que celle-ci soit le fait d'un hyperfonctionnement corticosurrénalien primitif, d'une hyperstimulation hypophysaire, d'une dysrégulation hypothalamique ou qu'elle soit due à une tumeur sécrétante sans rapport avec le système glandulaire normal.

Si bien que l'on distinguera :

- 1) *Les syndromes de Cushing*, et parmi ceux-ci :
  - les tumeurs surrénales (adénome et cancer) ;
  - les tumeurs extra surrénales sécrétant des substances ACTH-Like ;
  - les hypercorticismes d'entraînement ;
  - les hypercorticismes thérapeutiques.
- 2) *La maladie de Cushing vraie* dont il existe deux variétés :
  - la maladie de Cushing par adénome hypophysaire, la plus rare ;
  - la maladie de Cushing par dysrégulation hypothalamo-hypophysaire, la plus fréquente puisque représentant 50 % de la totalité des « Syndromes de Cushing ».

Notre malade entre dans ce dernier cadre, voici son histoire :

\*\*

Madame M... est âgée actuellement de 35 ans. Elle s'est mariée voici 9 ans, a eu rapidement une grossesse normale et a accouché, à terme, d'un enfant bien constitué, de poids normal.

Après l'accouchement, commencent à se manifester les premiers signes de la maladie. Madame M... qui pesait 55 kg au moment de son mariage retrouve peu de temps après son accouchement son poids habituel, puis très rapidement, en quelques mois d'augmentation régulière, elle atteint 68 kg.

Elle s'inquiète, consulte divers médecins, suit de nombreux régimes, absorbe quantité de drogues : modificateurs de l'appétit, hormones, extraits thyroïdiens..., sans grand succès. La perte de quelques kilogrammes est une torture et toutes les privations sont anihilées par quelques jours de régime normal.

C'est alors qu'au cours d'un congé en France en 1963, Madame M... est amenée à consulter, dans un Service spécialisé, où le diagnostic de syndrome de Cushing est évoqué, mais la malade informée de l'éventualité d'une intervention chirurgicale et poussée par sa famille, prend peur et ne retourne plus dans le service, décidant de conserver son obésité... et ses surrénales.

En 1967, donc 4 ans plus tard, elle est hospitalisée à Girard et Robic dans le service de Chirurgie pour un dysfonctionnement vésiculaire et une greffe cutanée nécessitée par une ulcération prétiibiale.

C'est alors qu'elle est à nouveau adressée en Médecine pour exploration hormonale.

Elle entre dans notre service le 15 novembre dernier.

Madame M... est une jeune femme de taille moyenne, on note dès l'abord un visage très coloré, érythrosique, aux pommettes parsemées

de fines varicosités. Il existe une discrète exophtalmie sans modification notable des paupières.

A l'examen, l'obésité est importante mais surtout sa répartition est caractéristique, facio-tronculaire, contrastant avec des membres grêles dont les muscles sont manifestement atrophiés, expliquant une lassitude rapide au moindre effort.

La peau est extrêmement fine surtout au niveau des membres, et particulièrement sur la face antérieure des jambes. Elle est fragile et siège d'ecchymoses au moindre choc. Les vergetures pourprées sont tout à fait typiques sur les hanches, le ventre, les épaules. Leur largeur excède par endroit 2 cm, leur longueur est supérieure à 10 cm en bien des points. Leur orientation est variable dessinant de longs sillons obliques, horizontaux ou des images en étoile.

Cependant, la pilosité est de type féminin. Il n'y a pas d'hypertrichose, au contraire. Peut-être la pilosité est-elle moins importante qu'à l'ordinaire au niveau des aisselles et du pubis, mais notons qu'il s'agit d'une rousse, dont la pilosité a toujours été rare. Il n'y a pas non plus de pilosité anormale au niveau du visage.

Enfin, les seins sont plutôt hypertrophiés.

*L'examen cardio-vasculaire réserve une surprise.*

Il n'y a pas d'hypertension, les chiffres mesurés à plusieurs reprises sont respectivement, 12 pour la maxima et 7 pour la minima. Il n'y a aucune anomalie à l'auscultation du cœur.

Par contre l'examen des vaisseaux met en évidence, aux membres inférieurs, d'importantes séquelles de phlébite droite, un petit œdème au niveau du cou de pied, un lascis variqueux du réseau saphène et des plages pigmentaires brunes du 1/3 inférieur de la jambe droite.

*En somme le seul examen clinique évoque déjà fortement la maladie de Cushing.*

Nous trouvons en effet le faciès et l'obésité, l'aspect des téguments, les ecchymoses faciles, les vergetures pourprées, horizontales ou étoilées, l'amyotrophie et l'asthénie qu'elle entraîne.

Par contre, certains signes font défaut. Il n'y a pas d'hypertension, il n'y a pas de signes de masculinisation. Il n'y a pas d'hypotrophie mammaire, ni de troubles de la menstruation.

C'est donc au Laboratoire que nous allons demander confirmation de notre hypothèse : Parmi les examens biologiques, nous notons des éléments de forte présomption :

- 1) *L'abaissement du taux des éosinophiles* circulants puisqu'on n'en compte que 78 au millimètre cube.

- 2) Une *courbe d'hyperglycémie provoquée* de type paradiabétique avec une flèche à 1,30 et absence d'hypoglycémie en fin d'épreuve.
- 3) Une *hyperleucocytose modérée* mais nette à 10.800 blanc avec 63 % de Polynucléaires alors qu'il n'y a aucune infection en évolution.
- 4) Une *augmentation du taux d'excrétion des 17 cétostéroïdes urinaires* puisqu'ils sont trouvés à 7,5 mg. Chiffre élevé pour le laboratoire où il n'est malheureusement pas possible de doser les 17 Hydroxycorticostéroïdes.
- 5) Ajoutons que comme cela est classique dans la maladie de Cushing vraie l'ionogramme sanguin est normal : 5 méq de Potassium, 135 méq de Sodium.

*Le groupement des signes cliniques* et les résultats des *examens biologiques* précités permettent le diagnostic de syndrome de Cushing au sens large de l'expression.

La dernière étape du diagnostic, *la plus importante*, consiste à déterminer à quelle variété de syndrome de Cushing nous avons à faire, car de cette détermination dépendra en définitive, l'attitude thérapeutique.

*Ce sont les épreuves dynamiques et les examens radiologiques* qui vont être déterminants :

Dans le cas qui nous occupe le test de Thorn à l'ACTH en perfusion, fournit une réponse fortement positive : Les 17 cétostéroïdes urinaires passent de 7,5 à 15 mg. Le taux des éosinophiles circulants chute de 78 à 47 au mm<sup>3</sup>.

Le *test de freination à la dexaméthasone* est par contre négatif. Aucune freination n'étant observée, les stéroïdes urinaires restent identiques, avant et après l'épreuve.

Nous sommes donc en droit au terme de cette exploration, d'affirmer la maladie de Cushing vraie et de la classer parmi les maladies de Cushing hypothalamiques.

Avant d'apporter une preuve complémentaire sous la forme de l'examen tomographique des surrénales après retro-pneumopéritoine, nous ajouterons que les divers examens spécialisés destinés à détecter une éventuelle *tumeur hypophysaire*, sont demeurés normaux.

Il n'y a pas de modification de la selle turcique. Le champ visuel est normal ainsi que le fond d'œil.

Par contre, les radiographies crâniennes fournissent un signe complémentaire d'hypercortisolisme ; c'est l'existence d'une large zone ostéoporotique de la voûte... Notre Radiologue va vous exposer son point de vue sur ces divers examens.



Nous avons créé chez cette malade un pneumopéritoine. Le cliché standard révèle déjà la présence d'une opacité triangulaire de grandes dimensions coiffant le pôle supérieur du rein gauche.

Des tomographies ont ensuite été pratiquées, étagées de 7 à 12 cm du plan postérieur, associées à une urographie intraveineuse et à l'absorption d'une minime quantité de baryte.

Ces tomographies confirment l'existence de deux vastes opacités triangulaires lipo-parenchymateuses surplombant les pôles supérieurs des reins dont les cavités sont opacifiées par le contraste iodé. Elles permettent de préciser leur taille et leur morphologie. A gauche, la hauteur de l'opacité correspond à celle de deux corps vertébraux, à droite à celle d'un corps vertébral et demi. Leur bord inférieur se confond avec les pôles supérieurs des reins. Les bords externe et interne sont bien visibles à gauche, plus difficiles à suivre du côté droit où le bord externe est partiellement masqué par le rebord inférieur hépatique et par la vésicule.

Les deux reins sont à la même hauteur sans que l'on puisse parler d'abaissement ou de verticalisation du rein gauche.

L'ingestion de baryte objective au-dessus de la surrenale gauche la grosse tubérosité qui se traduit par une opacité arrondie qui pourrait en imposer à un ceil non averti pour une image tumorale.

Devant ces images nous ne pouvons parler de tumeur surrenale, d'ailleurs tout à fait exceptionnelle dans le syndrome de Cushing, car les bords de ces opacités ne sont pas convexes et leur tonalité est moyennement dense.

Par contre, nous pouvons évoquer une hyperplasie surrenalienne bilatérale à majoration gauche.

Nous avons aussi pratiqué une radiographie du crâne de face et de profil qui montre l'intégrité de la selle turcique.

Il existe au niveau de la région fronto-pariétale droite une plage étendue présentant un remaniement structural de type ostéoporotique tel qu'on peut en rencontrer dans le syndrome de Cushing.

Certes, le diagnostic avait été évoqué en France en 1963, mais notre observation prouve, et ceci important, qu'un tel diagnostic peut être posé dans les conditions particulières de Tananarive.

Les arguments cliniques, biologiques, radiologiques nous ont conduit au diagnostic de maladie de Cushing par Dysrégulation hypothalamique : notre dernier problème est celui de la conduite à tenir.

Nous n'avons aucun moyen efficace d'agir sur la régulation hypothalamique elle-même.

Trois solutions s'offrent à nous :

— agir sur la région hypophysaire par la radiothérapie ;

- supprimer les effecteurs, c'est-à-dire enlever les deux surrénales ;
- utiliser une chimiothérapie susceptible de freiner le fonctionnement surrénal. Il s'agit de l'OP' DDD ou du MP' DDD.

Nous ne discuterons pas de cette dernière solution, cette chimiothérapie est encore au stade expérimental et ne nous semble pas devoir être appliquée actuellement en dehors des tumeurs surrénaliennes primitives et malignes.

Diverses modalités de surrénalectomie, en un temps, en deux temps, totale ou partielle, ont été proposées.

La solution de choix lorsque la maladie de Cushing est complète semble être la surrénalectomie totale bilatérale, avec pour conséquence une insuffisance surrénale sévère que l'on sait contrôler. Remarquons cependant que l'insuffisance surrénale est dans un tel cas plus difficile à corriger qu'une maladie d'Addison et que les doses de Cortisone doivent être notablement plus élevées.

Dans le cas qui nous occupe nous ne pensons pas avoir le droit de faire effectuer d'emblée une mutilation aussi sévère car la maladie est bien tolérée. Certes, l'obésité est gênante, l'asthénie importante, des phénomènes phlébitiques se sont produits, mais le diabète est modéré, surtout la tension est normale et le cœur ne souffre pas.

Nous pensons donc être en droit de proposer la solution imparfaite de la radiothérapie de la région hypophysaire car elle est susceptible sinon de guérir, du moins d'enrayer l'évolution d'une maladie, qui dans le cas présent semble avoir une tendance spontanée à l'évolution lente, une telle attitude qui peut paraître illogique nous semble présenter plusieurs avantages.

Celui de sa simplicité et de sa possibilité d'application dans le milieu où nous exerçons. Celui de ne pas exiger une opothérapie de substitution très difficile à contrôler dans ce même milieu. Celui surtout de réserver l'avenir car rien ne nous empêche, notre malade demeurant sous surveillance, d'envisager la surrénalectomie si la maladie s'aggraverait du fait, par exemple, de l'apparition d'une hypertension.

\*

\*\*

Nous ajouterons pour terminer que la surrénalectomie, si elle corrige l'hypercortisolisme, est parfois responsable (ou révélatrice ?) de tumeurs hypophysaires contre laquelle nous serions bien désarmés.

- (1) *Médecins des Hôpitaux des Armées.*
- (2) *Assistants des Hôpitaux des Armées.*
- (3) *Assistant d'Electroradiologie des Hôpitaux des Armées.*