

Mémoire de Maîtrise en médecine

Caractérisation des patients avec maladie de Cushing et évaluation de leur réponse thérapeutique

Characterization of patients with Cushing's disease and evaluation
of their therapeutic response

Etudiant

Brian Lopes Lourenço

Tuteur

Prof. Nelly Pitteloud

Service d'Endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV

Co-tuteur

Dre. Laura Marino

Service d'Endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV

Expert

Prof. François Pralong

Service d'Endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV

Lausanne, Décembre 2017

Abstract

Titre : Caractérisation des patients avec maladie de Cushing et évaluation de leur réponse thérapeutique

Introduction : La maladie de Cushing est rare avec une prévalence de 80/100'000 personnes(1), et une incidence de 5-25 personnes par million par année(2,3). Le traitement de choix consiste en une chirurgie par voie transsphénoïdale, mais il existe cependant d'autres alternatives thérapeutiques en cas d'échec de la chirurgie ou de contre-indication. Parmi ces traitements, citons la radiothérapie conventionnelle, la radiochirurgie, les traitements pharmacologiques et la surrénalectomie bilatérale en derniers recours. Les résultats de la chirurgie sont bons avec un taux de succès de 80-90% en cas de microadénome et moins en cas de macroadénome. Après l'intervention, le patient nécessite un suivi à long terme étant donné le risque de récurrence qui s'élève à 20% à 5 ans(4-6).

Objectifs : Caractériser les patients avec maladie de Cushing du point de vue des traitements utilisés et de leur réponse thérapeutique (présence de rémission, de récurrence et d'effets secondaires). Il s'agit également d'identifier des déterminants d'une rémission et d'une récurrence.

Méthodologie : Etude rétrospective basée sur l'analyse de données contenues dans les dossiers de patients référés pour maladie de Cushing au CHUV entre 1985 et 2015.

Résultats : Un total de 34 patients a pu être analysé, dont 28 femmes et 6 hommes. Parmi eux 26 avaient des microadénomes contre 7 des macroadénomes. Pour un des patients, nous ne savons pas s'il s'agit d'un micro ou d'un macroadénome. Tous les patients ont bénéficié d'une chirurgie transsphénoïdale, 79.4% en 1^{ère} ligne et 20.6% en 2^{ème} ligne. Au niveau des récurrences, une corrélation significative ($p < 0.05$) est mise en évidence avec le nombre de mois de suivi. En ce qui concerne la rémission post-opératoire, une corrélation significative ($p < 0.05$) est également mise en évidence mais cette fois-ci avec l'âge au moment du diagnostic. Aucun autre facteur analysé n'est prédictif d'une rémission et/ou d'une récurrence.

Discussion et conclusion : Les résultats obtenus sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature quant aux traitements utilisés. Cependant ils divergent quant aux facteurs déterminant une récurrence et/ou une rémission. Seul l'âge lors du diagnostic est prédictif de rémission post-opératoire selon notre étude. En ce qui concerne la récurrence, seul le nombre de mois de suivi corréle avec cette dernière étant donné que les patients n'ont pas tous bénéficié du même suivi et que certains ont eu une perte de suivi, de ce fait nous ne savons pas s'ils ont récidivé ou non.

Mots clés : pituitary acth hypersecretion, retrospective studies, adrenocorticotrophic pituitary adenoma, cushing disease AND recurrence, pituitary acth hypersecretion AND recurrence, pituitary acth hypersecretion, therapeutics, pituitary acth hypersecretion AND therapeutics, radiosurgery.

Table des matières

1) Introduction	4
1.1) La maladie de Cushing.....	4
1.2) Traitements de la maladie de Cushing.....	5
1.2.1) Chirurgie transsphénoïdale	5
1.2.2) Irradiation hypophysaire	6
1.2.3) Traitements pharmacologiques	7
1.2.4) Surrénalectomie bilatérale.....	8
1.3) Rémission : critères et déterminants	8
1.4) Récidive : déterminants	9
1.5) But de la recherche	11
2) Matériel et méthode	11
2.1) Sources de données et collecte des données	13
3) Analyses statistiques	13
4) Résultats :	13
4.1) Incidence de la maladie de Cushing	13
4.2) Description de l'échantillon de patients selon les traitements utilisés	15
4.2.1) Traitements pré-récidive.....	15
4.2.2) Traitements post-récidive	17
4.3) Description de l'échantillon de patients selon la présence de récurrence post-1 ^{ère} chirurgie.....	17
4.4) Description de l'échantillon de patients selon la présence de rémission post-1 ^{ère} chirurgie....	21
4.5) Complications des traitements utilisés	22
4.5.1) Complications de la chirurgie transsphénoïdale.....	22
4.5.2) Effets secondaires des autres traitements.....	24
5) Discussion :	24
5.1) Court résumé narratif des résultats	24
5.2) Forces et limitations de l'étude.....	25
6) Remerciements :	26
7) Bibliographie :	26
8) Annexes :	31

1) Introduction

1.1) La maladie de Cushing

La maladie de Cushing fait partie du syndrome de Cushing. Ce dernier regroupe un ensemble de pathologies caractérisées par une production excessive de cortisol sérique. La maladie de Cushing représente 60 à 75% des syndromes de Cushing (80% des syndromes de Cushing sont ACTH-dépendant) selon les études (6). La maladie de Cushing est toutefois rare, avec une prévalence de 80/100'000 personnes (1), une incidence de 5-25 personnes par million par année (2,3). La mortalité est quatre fois supérieure à la population normale (du même âge et du même sexe) notamment par les complications cardio-vasculaires qu'elle induit (7,8). Le taux de mortalité des patients avec maladie de Cushing non traitée est évalué à 50% à 5 ans (9).

Cette maladie est causée par un adénome hypophysaire corticotrope (sécrétant de l'ACTH). Il s'agit, dans la majorité des cas, d'un microadénome (90% des cas), défini par une taille inférieure à 10 mm mais dont la plupart font entre 2 et 6 mm. Néanmoins, 10% des adénomes sont des macroadénomes, ayant, par définition, une taille dépassant 10 mm (6). La maladie de Cushing touche de manière prépondérante les femmes, 3 à 8 fois plus touchées que les hommes. L'âge de survenue est principalement entre 25 et 50 ans. Les hommes atteints de la maladie de Cushing sont plus jeunes que les femmes et ont généralement des symptômes plus sévères (9).

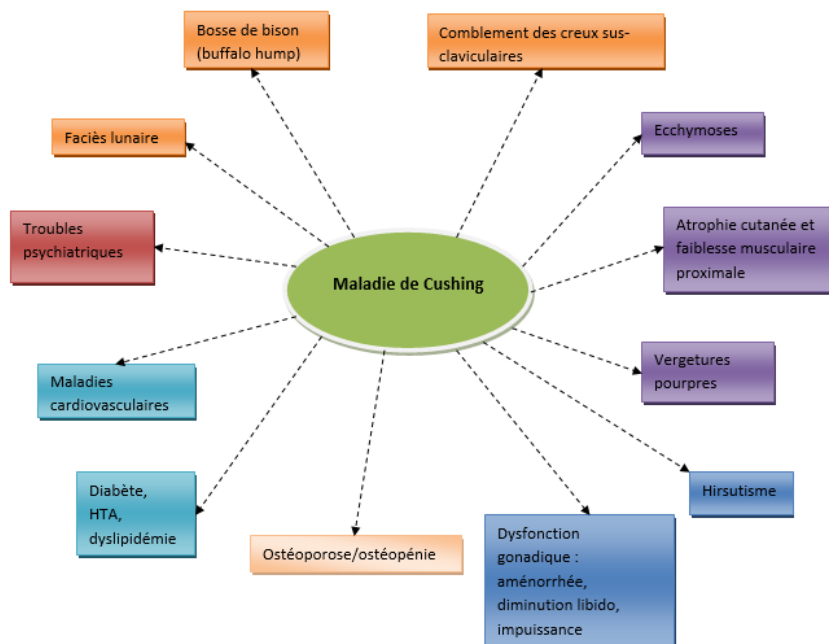


Figure 1 (2): Principaux signes et symptômes de la maladie de Cushing

Le diagnostic de la maladie de Cushing est souvent complexe et long, nous avons choisi de ne pas aborder ce sujet dans ce travail.

1.2) Traitements de la maladie de Cushing

Le but du traitement de la maladie de Cushing est la normalisation de la sécrétion de cortisol. Pour ce faire, il existe trois types de traitements :

1.2.1) Chirurgie transsphénoïdale

Le traitement de 1^{er} choix est la chirurgie par voie transsphénoïdale. La chirurgie se fait actuellement à l'aide d'un endoscope et consiste à réséquer l'ensemble de la tumeur (adénomectomie sélective) et de laisser en place l'hypophyse saine.

Cette chirurgie doit être proposée non seulement aux patients avec une IRM démontrant un adénome corticotrope mais également aux patients avec imagerie préopératoire négative mais dont le cathétérisme des sinus pétreux a démontré qu'il s'agissait bien d'une sécrétion d'ACTH centrale (10). Dans les situations où la tumeur n'est pas visible en per-opératoire, le chirurgien procède à une hémihypophysectomie sur la base du gradient intersinusal du cathétérisme des sinus pétreux (11). L'hémihypophysectomie permet d'obtenir une rémission dans 50 à 70% des cas (12). D'autres approches sont également décrites dans la littérature comme une résection de 80-90% de l'hypophyse en ne maintenant qu'un tout petit îlot de glande pituitaire (11). De manière générale, le taux de succès de la chirurgie est de 80-90% en cas de microadénome (13–20). En ce qui concerne les macroadénomes, le taux de guérison est moindre et atteint 60% (19,21).

La chirurgie a cependant ses limites. Par exemple, il reste délicat de procéder à la résection complète d'un adénome envahissant le sinus caverneux et/ou la carotide, ce qui est plus fréquemment le cas pour les macroadénomes (6). Dans ce cas, d'autres traitements sont à disposition (voir ci-dessous).

De plus, les patients avec un hypercorticisme très élevé sont plus à risque de complications chirurgicales, notamment des complications infectieuses et thromboemboliques. Dans ces cas, une thérapie pharmacologique préopératoire doit être administrée. Dans les cas les plus sévères, un traitement de kétoconazole, métopirone ou mitotane peut être utilisée afin de normaliser les taux de cortisol en pré-opératoire (6).

La chirurgie transsphénoïdale est grevée d'un certain nombre de complications citées dans le tableau ci-dessous :

Précisons que les chiffres mentionnés peuvent dépendre du centre de référence.

Complications de la chirurgie transsphénoïdale	Fréquence (moyenne en %)
Hypopituitarisme	29.6
Troubles visuels	13.2
Diabète insipide	12.3
Sinusites	4.1
Fuite de LCR	4
Epistaxis	3.8
TVP et/ou EP	3.8
Méningite	2.7
Atteintes des vaisseaux intracrâniens	Rare (%?)

Tableau 1 (6,12,22)

Il existe des situations dans lesquelles le patient aura besoin d'autres traitements que la chirurgie : (6)

- Patient inopérable
- Adénome corticotrope dont l'exérèse complète n'est pas ou n'a pas été possible
 - Il s'agit le plus souvent d'un macroadénome envahissant le sinus caverneux
- Persistance d'un hypercorticisme après chirurgie
- Microadénome non retrouvé lors du geste opératoire dans le rapport d'histopathologie et patient non guéri
- Récidive de l'hypercorticisme après une période de rémission post-chirurgicale

Dans ces situations, 4 options thérapeutiques s'offrent au patient :(22)

1) Nouvelle chirurgie : surtout si l'adénome persistant est visible à l'IRM. Une seconde chirurgie transsphénoïdale est une bonne option lorsque la tumeur est visible ou en cas de récurrence mais lorsqu'elle n'est pas invasive (23).

2) Irradiation de l'hypophyse : radiothérapie conventionnelle ou radiochirurgie

3) Traitement médicamenteux

4) Surrénalectomie chirurgicale

1.2.2) Irradiation hypophysaire

L'irradiation hypophysaire est un traitement de 1^{ère} ligne à considérer pour les patients avec des contre-indications à la chirurgie ou alors comme traitement de 2^{ème} ligne pour les maladies persistantes ou récurrentes après chirurgie transsphénoïdale, en particulier lorsque la tumeur est invasive et non résécable chirurgicalement (23). Il existe deux types d'irradiation hypophysaire :

1.2.2.1) Radiochirurgie

C'est une technique neurochirurgicale (gamma knife, CyberKnife, proton-beam therapy)(9) dans laquelle des rayons ionisants sont envoyés à haute dose sur l'adénome en une seule session. Elle fonctionne sur le principe de la sélectivité anatomique selon une irradiation multi-isocentrique et une précision stéréotaxique, c'est-à-dire que la machine dispose d'un bras tournant sur 360° autour du patient pour délivrer des rayons dans l'axe exact, permettant de traiter des tumeurs de localisation difficile (24). Cette technique permet à la radiochirurgie d'être très précise en épargnant les tissus sains adjacents. La dose délivrée est déterminée selon l'effet désiré, le volume cible et la nature de la lésion. Cette précision permet de diminuer les doses d'irradiation par rapport à la radiothérapie. La radiochirurgie (20-25 Gy) est plutôt destinée au traitement des résidus tumoraux de faible volume après chirurgie ou pour des tumeurs peu sécrétantes (à cause du délai d'action)(10). Cette dernière est le 1^{er} choix si l'adénome n'est pas à proximité des voies optiques. Elle est donc la plus efficace et sûre quand elle traite des tumeurs de petite taille. Dans le cas contraire, la radiothérapie conventionnelle (45 à 54 Gy) sera utilisée (25–32).

Selon une étude, le taux de rémission aussi bien pour la radiothérapie conventionnelle que la radiochirurgie est de 89-100%, bien que l'effet de la radiochirurgie paraisse plus rapide que celui de la radiothérapie conventionnelle (9).

A ce titre, le Gamma Knife a largement remplacé la radiothérapie conventionnelle. Il a montré une efficacité supérieure dans le contrôle de la tumeur tout en garantissant une meilleure sécurité pour les patients (9).

1.2.2.2) Radiothérapie conventionnelle

La radiothérapie, contrairement à la radiochirurgie, fonctionne sur le principe de la sélectivité biologique. Les cellules tumorales sont plus actives et donc plus sensibles aux irradiations que les cellules saines. De plus, le fractionnement en plusieurs doses permet au tissu sain de se régénérer entre les doses (10). Le traitement est conduit à raison de 5 jours par semaine durant 5-6 semaines(22). Etant moins précise que la radiochirurgie, les tissus avoisinants reçoivent une dose d’irradiation plus importante. La radiothérapie est plutôt destinée au traitement des tumeurs volumineuses et/ou invasives (10).

Dans les deux cas, des limites sont à soulever. Il y a, tout d’abord, le délai entre le traitement et l’effet antisécrétoire qui ne se manifeste qu’après 18 à 36 mois pour la radiochirurgie (plus long pour la radiothérapie) et, qui impose l’utilisation d’un traitement pharmacologique durant cet intervalle afin de diminuer l’hypercorticisme. La radiochirurgie et la radiothérapie ne devraient pas être utilisées lors d’hypercorticisme très sévères nécessitant un traitement rapidement efficace. Il y a, ensuite, un risque plus grand d’insuffisance hypophysaire comparé à la chirurgie (10).

1.2.3) Traitements pharmacologiques

Il existe différents traitements médicamenteux. Ils peuvent être utilisés seuls, combinés entre eux ou comme adjuvant d’une autre thérapie (12). Il existe 3 catégories de médicaments : 1) ceux agissant au niveau central directement sur l’hypophyse, 2) ceux agissant au niveau périphérique directement sur les surrénales (inhibiteurs de la stéroïdogenèse) et 3) ceux agissant sur les récepteurs aux glucocorticoïdes (22).

Les indications à un traitement médicamenteux sont les suivantes :(22)

- 1) Avant la chirurgie, notamment chez les patients avec une maladie sévère afin de diminuer l’hypercorticisme et améliorer la symptomatologie du patient avant l’opération.
- 2) Comme traitement de 1^{ère} ligne, uniquement chez les patients avec une contrindication à la chirurgie, lors d’une extension extrasellaire ou une localisation défavorable ou alors, lors d’une tumeur invasive.
- 3) Après la chirurgie, comme traitement adjuvant, lorsqu’elle ne permet pas de rémission, en raison d’une exérèse incomplète de l’adénome, et en attendant la décision d’un traitement définitif, incluant soit une nouvelle chirurgie, soit une radiothérapie ou radiochirurgie, soit une adrénalectomie (surrénalectomie).
- 4) Avant, durant et après une radiothérapie ou une radiochirurgie en attendant l’effet de celle-ci.

Voici une liste des médicaments les plus couramment utilisés :

Cible	Centrale	Traitement pharmacologique	Action
	Hypophysaire	Pasiréotide	Agoniste récepteur somatostatine sous-type 1, 2, 3, 5 - inhibe sécrétion ACTH
		Cabergoline	Agoniste dopaminergique - diminue sécrétion ACTH

Périphérique		
Surrénalienne	Métopirone (Metyrapone)	Inhibiteur de la stéroïdogénèse
	Kétoconazole	Inhibiteur de la stéroïdogénèse
	Fluconazole	Inhibiteur de la stéroïdogénèse
	Mitotane (op'DDD ou Lysodren)	Inhibiteur de la stéroïdogénèse et cytotoxique (surrénalectomie chimique)
	Etomidate	Inhibiteur de la stéroïdogénèse
Autres	Mifépristone	Antagoniste du récepteur aux glucocorticoïdes

Tableau 2 (6,9,12,33)

1.2.4) Surrénalectomie bilatérale

Il existe deux types de surrénalectomie : la surrénalectomie chirurgicale et « chimique » (ex : mitotane). Son taux de succès est de 100%. La surrénalectomie chirurgicale est réalisée par laparoscopie, sa mortalité est quasiment nulle et sa morbidité est faible. Ce traitement doit être réservé aux patients qui n'ont répondu ni à la chirurgie transsphénoïdale, ni aux traitements médicamenteux et qui ont un hypercorticisme sévère et très symptomatique (11). La surrénalectomie va prévenir l'hypersécrétion de cortisol mais ne va pas guérir l'adénome corticotrope. Un des risques est l'apparition d'un syndrome de Nelson consistant en l'augmentation du volume de l'adénome hypophysaire suite à l'absence de feedback négatif dû au cortisol. De plus, la surrénalectomie bilatérale entraînant une insuffisance définitive en gluco- et minéralocorticoïdes, il sera nécessaire de substituer les patients ayant subi cette intervention (34). De ce fait, cette intervention devrait être utilisée comme traitement de dernier recours (9).

1.3) Rémission : critères et déterminants

Le taux de rémission est variable selon les études et est compris entre 59 et 98% après chirurgie transsphénoïdale (35,36). Mais ceci dépend de la définition choisie pour la rémission, de l'inclusion des patients avec macroadénome ainsi que du nombre de patients étudié (36).

Il existe plusieurs critères postopératoires pour évaluer si le patient est en rémission et il n'y a pas de recommandation claire à ce sujet. Un des marqueurs les plus importants pour évaluer l'activité de la maladie est le taux de cortisol sérique après l'opération (22). Pour évaluer la guérison, le cortisol sérique devrait être mesuré le matin à 8h au moins 24h après la dernière dose de glucocorticoïdes (idéalement 3 jours), 1(3)-7 jours après la chirurgie. Cependant, certains chercheurs suggèrent que la mesure du cortisol 1-6 mois après la chirurgie est un meilleur paramètre pour établir si la maladie est en rémission. Les meilleurs critères de guérison sont :(37)

- Une concentration sérique de cortisol indétectable
- Une concentration plasmatique d'ACTH indétectable

Le taux de cortisol sérique à considérer pour parler de rémission est débattu. Certains auteurs considèrent une rémission lorsque le taux de cortisol sérique est inférieur à 5 ug/dl (<138 nmol/l), alors que d'autres utilisent un seuil de 1.8 ug/dl (50 nmol/l) durant la 1^{ère} semaine après la chirurgie (22). Pereira et al ont trouvé que le cut-off optimal de cortisol sérique post-opératoire était de 5 ug/dl (138 nmol/l), mesuré 6-12 semaines après la chirurgie et ceci avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 79% par rapport à la valeur prédictive de guérison. Ce cut-off a été comparé avec le cut-off de 1.8

ug/dl (50 nmol/l) mesuré 2 semaines après la chirurgie avec une sensibilité de 67% et une spécificité de 79%. Ceci suggère que la mesure 6-12 semaines post-op avec un cut-off de 5 ug/dl (138 nmol/l) a une meilleure valeur prédictive en ce qui concerne la rémission ou la persistance de la maladie qu'une évaluation plus précoce du cortisol matinal (22). En se basant sur les données de Pivonello, un taux de cortisol subnormal en post-opératoire immédiat a une spécificité de 88-94% pour une rémission/guérison de la maladie (22). Le terme de subnormal se retrouve dans la méta-analyse de Sughrue et al reprise par Pivonello. Selon Sughrue et al, le terme de subnormal représente un taux de cortisol < 8 ug/dl à 1 jour post-opératoire (< 220.72 nmol/l) (38). Encore plus important, une valeur de cortisol dans le range normal en post-opératoire immédiat, a une valeur prédictive positive pour une récurrence de seulement 17-31% (22).

La fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien donne également des informations, c'est-à-dire que si l'axe récupère immédiatement après l'opération et que le patient n'a pas d'insuffisance surrénalienne, il y a plus de risque que la tumeur n'ait pas été réséquée complètement et que le patient ne soit pas en rémission (39). Cependant, il n'est pas possible de déterminer de manière certaine si le patient va rester en rémission au long cours (4,39-47).

Les taux de rémission varient avec le type d'adénome (ACTH, PRL, etc.), la taille, le degré d'invasion et de prolifération, l'expérience du neurochirurgien, l'âge du patient, voire les taux hormonaux initiaux selon les études (10,48). Selon l'étude menée par J. Trouillas, l'invasion serait le facteur pronostic majeur dans la prédiction d'une rémission. La taille et l'âge ont aussi une corrélation significative, mais faible (48). D'autres études énoncent que le taux de rémission varie également en fonction de la localisation (détection) ou non de l'adénome, à l'IRM pré-opératoire, bien que cette donnée soit controversée (11).

1.4) Récidive : déterminants

Malgré l'efficacité de la chirurgie et une rémission initiale, la maladie peut récidiver et ceci des années plus tard. Le taux de récidive se situe aux alentours de 20% sur 5 ans, (6) avec une médiane entre 20 à 84 mois (9). Cependant la plupart des récdives surviennent les cinq premières années (36). Le taux de récidive est dû aux caractéristiques histologiques car, bien que les adénomes corticotropes soient des tumeurs bénignes, elles ne sont pas encapsulées donc les limites avec le tissu normal sont compliquées à apprécier et les récdives sont probablement dues à des prolongements de tumeur qui n'ont pas été enlevés lors de la résection (6).

Une étude rétrospective menée par J. Trouillas et al. sur 410 patients atteints d'adénomes hypophysaires traités par chirurgie et suivis pendant 8 ans, a établi une nouvelle classification clinicopathologique des adénomes pituitaires. Ceci a permis de tester la valeur pronostique de différents paramètres dans l'évaluation d'une récurrence (48).

Les résultats de cette étude montrent que différents facteurs influencent la rémission ou la récidive. Ceux considérés par cette étude étaient : âge, sexe, taille de la tumeur (micro- ou macroadénome), grade (invasion et prolifération), et type d'adénome (ACTH/PRL/GH/LH/FSH/etc.).

Critères d'invasion selon J. Trouillas:(48)

- Invasion du sinus caverneux si $\geq 67\%$ d'envahissement de l'artère carotide interne à l'IRM ou à l'histologie, ou grade 3 ou 4 de la classification de Knosp

Et/ou

- Invasion du sinus sphénoïde vue à l'histologie, à l'IRM ou par le chirurgien durant l'opération

Critères de prolifération selon J. Trouillas : présence d'au moins deux des trois critères suivants :

- Ki-67 > 1% (fixation de Bouin-Hollande) ou $\geq 3\%$ (fixation à la formaline)
- Mitoses $n > 2/10$ HPF (high power field = 0.30 mm^2 , grossissement 400x)
- P53 positif (> 10 noyaux fortement positifs/ 10 HPF)

Selon les critères d'invasion et de prolifération, J. Trouillas a réalisé cinq grades histo-pronostic :(48)

1. Grade 1a : tumeur non invasive
2. Grade 1b : tumeur non invasive mais proliférative
3. Grade 2a : tumeur invasive
4. Grade 2b : tumeur invasive et proliférative
5. Grade 3 : tumeur métastatique (métastases cérébrospinales ou systémiques)

Cette étude démontre une association significative de l'âge au moment de la chirurgie, du type de tumeur et du grade de la tumeur avec le taux de récurrence et de progression de la maladie. Néanmoins l'âge a un faible pronostic sur le taux de récurrence même si l'association est significative. Cependant, le sexe et la taille de la tumeur n'ont pas d'association significative avec la récurrence. Toujours selon Trouillas, la probabilité que le patient ait une récurrence ou une progression de la maladie est de 12 à 25 fois plus élevée si la tumeur est invasive et proliférative (grade 2b) que si elle est non invasive et non proliférative (grade 1a) (48). Ceci montre que l'invasion et la prolifération ont une grande association avec la rémission, et la récurrence de la maladie (48), bien qu'une récente méta-analyse de 2015 a démontré que l'invasion n'était pas un prédicteur de récurrence fiable (49).

D'autres études ont étudié les déterminants d'une récurrence et ont mis en évidence d'autres facteurs non explorés par l'étude de J. Trouillas. Comme exemple, les variables pré-opératoires, incluant la durée de la maladie et la sévérité des signes et des symptômes cliniques, même s'ils n'ont pas constamment fait preuve d'une bonne valeur pronostique quant au risque de récurrence (49).

De nombreuses études ont également démontré que le taux sérique de cortisol post-opératoire était un potentiel prédicteur de récurrence sur le long terme. Une étude rétrospective de 30 patients atteints de la maladie de Cushing reporte un taux de récurrence de 60% lorsque le taux de cortisol sérique en postopératoire est supérieur à 55 nmol/l ($2 \mu\text{g/dl}$), alors qu'il est seulement de 4% lorsque le taux de cortisol est inférieur à 55 nmol/l (49). Ce résultat est contredit par une autre étude (50).

Un autre facteur étudié est le temps de récupération de l'axe hypophysio-surrénalien. Selon Alexandraki KI et al., ce-dernier est le facteur le plus utile pour prédire une récurrence. Si l'axe récupère dans les 2 ans post-opératoire, une récurrence est observée chez plus de la moitié des patients. Pour les patients avec une absence de récupération de l'axe dans les 3 ans, aucune récurrence n'a été détectée. Ceci indiquerait qu'une récurrence est peu probable après ce laps de temps. La récupération de l'axe dans les 6 mois, 1 an et 2 ans post-opératoire ont une valeur prédictive positive de récurrence de 64, 61 et 59% respectivement. Des études précédentes à celle d'Alexandraki ont montré que les patients sevrés de leur substitution dans les 6 mois post-opératoire récidivaient toujours parmi les patients de leur groupe (36).

En résumé, les résultats sont variables entre les différentes études publiées. Il y a peu de consensus sur les facteurs prédisant une éventuelle récurrence. Bien que certains déterminants soient postulés, ils ne sont cependant pas prouvés par les différentes études (9).

1.5) But de la recherche

Le but premier de cette recherche est tout d'abord descriptif. Il s'agit d'évaluer les différents traitements utilisés chez les patients sélectionnés ainsi que leur réponse thérapeutique (présence de rémission et/ou de récurrence, effets secondaires des traitements). L'objectif est également d'identifier des facteurs déterminant une rémission et une récurrence. En ce qui concerne les analyses portant sur les rémissions, nous allons nous concentrer uniquement sur la présence ou non d'une rémission après la 1^{ère} opération. Comme peu de patients ont subi des opérations ultérieures, nous n'allons pas les analyser dans ce travail car il y aurait trop peu de puissance statistique. Pour les récurrences, nous allons nous baser également uniquement sur les récurrences post-1^{ère} chirurgie pour faire les analyses. Seuls les patients qui ont eu une rémission selon notre définition sont considérés comme éligibles pour les analyses de récurrence.

Le 2^{ème} but de ce travail est de créer une brochure d'information à destination des patients atteints de la maladie de Cushing.

2) Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective sur les patients atteints de la maladie de Cushing qui ont été suivis dans le service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme du CHUV entre 1985 et 2015. Le projet de recherche a été soumis à la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD) le 02.04.2016, et porte le numéro de protocole suivant : 2016-00512. La Commission d'éthique a autorisé l'utilisation des données patients du service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme du CHUV afin de récolter les informations nécessaires à l'élaboration d'une base de données sous forme d'un tableau Excel concernant les patients avec maladie de Cushing.

La première étape était de sélectionner les patients suivis pour une maladie de Cushing au CHUV (aucun critère d'exclusion). Comme il s'agit d'une maladie relativement rare, une période de temps relativement longue (1985-2015) a été sélectionnée afin d'avoir une casuistique intéressante. En choisissant cette période de 30 ans, 40 patients avec maladie de Cushing ont pu être sélectionnés. Les dossiers des patients ont été récoltés à partir de la plateforme informatique d'archivage des dossiers médicaux du CHUV, « Archimèdes », et de la plateforme informatique d'archivage interne des dossiers médicaux du service d'endocrinologie. Pour les patients les plus anciens, les dossiers ont été récoltés à partir des archives papiers du service d'endocrinologie. Au final, sur 40 patients au départ, seuls 34 patients ont pu être étudiés, les dossiers n'ayant pas pu être retrouvés pour quatre d'entre eux, et parmi les deux autres, un s'est avéré finalement être un adénome hypophysaire non sécrétant et l'autre un patient dont les données n'étaient pas assez claires pour être comptabilisées dans les analyses au risque de fausser les résultats.

Les données importantes de ces dossiers ont été extraites et insérées dans un tableau Excel, représentatif des patients avec maladie de Cushing, à savoir : âge au moment du diagnostic, année du diagnostic, type d'adénome (micro/macroadénome), symptômes locaux (troubles visuels, maux de tête), symptômes systémiques (aménorrhée, oligoménorrhée et infertilité secondaire pour les

femmes, ainsi que diminution de la libido, trouble de l'érection et infertilité secondaire pour les hommes, signes ou symptômes d'une insuffisance thyroïdienne ou corticotrope), présence d'un faciès lunaire, d'une pléthore faciale, d'une bosse de bison, d'une répartition abdominale de la graisse, de vergetures pourpres, d'une faiblesse musculaire proximale, d'un comblement des creux sus-claviculaires, d'un hirsutisme, d'acné ou d'une fragilité cutanée, la co-existence d'une atteinte métabolique (diabète, hypertension, dyslipidémie, ostéoporose) et les valeurs de laboratoires (prolactine, LH, FSH, testostérone, œstradiol, GH, IGF-1, ACTH, TSH, T4 libre, en pré-opératoire et cortisol en pré et post-opératoire). Le tableau contient également des informations sur les caractéristiques de l'adénome (dimension, invasif ou non, prolifératif ou non, grade, mutation recherchée, anamnèse familiale) ainsi que sur le(s) traitement(s) (chirurgie, radiothérapie conventionnelle, radiochirurgie, traitement médicamenteux, rémission, récurrence).

Les analyses effectuées se sont centrées sur les traitements utilisés et leur chronologie, sur les rémissions et les récurrences post-1^{ère} chirurgie transsphénoïdale, ainsi que sur les complications des différents traitements.

En ce qui concerne les traitements utilisés, ils ont été séparés en traitements de 1^{ère}-5^{ème} ligne pré-récurrence et 1^{ère}-4^{ème} ligne post-récurrence afin d'avoir une chronologie

Du point de vue des rémissions, la définition de la rémission utilisée dans cette étude est la suivante : (22)

- Cortisol < 138 nmol/l de 1 jour à 3 mois post-opératoire (pas assez de patients et trop de données manquantes pour comparer les taux de cortisol dans les 7 jours et dans les 6-12 semaines post-opératoire), ou
- Cortisol > 138 nmol/l (mais pas supérieur à la norme de laboratoire) avec preuve de rémission :
 - Suivi n'attestant pas de persistance de maladie et/ou
 - Cortisol libre urinaire ou sérique dans les normes de laboratoire

Une récurrence est considérée comme une augmentation de cortisol sérique ou urinaire au-dessus de la norme de laboratoire, après une rémission post-opératoire selon la définition ci-dessus.

Pour les notions d'invasion, prolifération et de grade, nous nous sommes basés sur les définitions établies par Prof J. Trouillas. Cependant, comme cette classification date de 2012, beaucoup de nos patients n'ont pas d'informations histopathologiques nécessaires à l'établissement d'un grade selon cette dernière.

En ce qui concerne les complications post-opératoires :

- Insuffisance anté-hypophysaire :
 - Insuffisance corticotrope : hydrocortone continuée après 3 jours post-opératoire
 - Insuffisance thyroïdienne : taux de thyroxine sérique bas avec un taux bas ou normal de TSH
 - Insuffisance gonadotrope : taux bas d'hormones stéroïdiennes sexuelles et gonadotrophines basses ou normales
- Diabète insipide : présence d'une polyurie post-opératoire en même temps qu'une osmolalité urinaire et sérique anormale, et hypernatrémie, et/ou substitution par Minirin avec notion claire de diabète insipide

Les complications post-opératoires ont été répertoriées pour chaque opération, c'est-à-dire de la 1^{ère} à la dernière. Pour chacune des insuffisances hypophysaires, il a été observé si elles étaient transitoires ou permanentes. Nous avons considéré que dès >1 an d'insuffisance hypophysaire substituée le déficit est permanent, et transitoire dans le cas contraire. Nous avons également répertorié les effets secondaires des autres traitements tels que la radiothérapie et les traitements médicamenteux.

Le tableau Excel a ensuite été copié en un tableau « spss » afin d'effectuer des analyses statistiques. Les données ont été codées, chaque patient a été remplacé par un code et seul ce-dernier figurera dans le détail des informations.

Les déterminants de rémission et de récurrence testés sont ceux trouvés dans la littérature, à savoir : sexe, âge lors du diagnostic, taille de l'adénome, adénome invasif, prolifératif, grade de l'adénome, visibilité de l'adénome à l'IRM pré-opératoire, présence de latéralisation du cathétérisme des sinus pétreux, cortisol sérique en pré et post-opératoire, cortisol urinaire avant l'intervention, présence ou non d'un cortisol post-opératoire < 55 nmol/l, temps de récupération de l'axe hypophyso-surrénalien, et le nombre de mois de suivi.

2.1) Sources de données et collecte des données

En ce qui concerne la revue de littérature, les articles ont été sélectionnés sur PubMed, sur UpToDate, mais également sur Google et dans deux livres d'endocrinologie : Greenspan(12) et Saffron(51). En ce qui concerne PubMed voici les mots clés utilisés : « pituitary acth hypersecretion » [MeSH Terms] AND « retrospective studies » [MeSH Terms] ; « adrenocorticotrophic pituitary adenoma » (MeSH = pituitary neoplasms) ; « cushing disease » AND « recurrence » [MeSH Terms] ; « pituitary acth hypersecretion » AND « recurrence » ; « pituitary acth hypersecretion » ; « therapeutics » [MeSH Terms] ; « pituitary acth hypersecretion » AND « therapeutics » ; « radiosurgery » [MeSH Terms].

Tout d'abord, des études parlant du syndrome de Cushing ont été sélectionnées, puis cette sélection s'est orientée sur les articles parlant uniquement de la maladie de Cushing.

3) Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées avec un logiciel d'analyse statistique nommé « spss » (Statistical Package for the Social Sciences) version spss 24 pour Windows. La significativité statistique a été validé avec une p-value < 0.05. Pour les variables quantitatives, des tests de Student ont été effectués. Les valeurs ont été présentées selon leur moyenne \pm SD. Les variables qualitatives ont été analysées par des tests de Fisher. Elles ont été reportées en termes de fréquence.

4) Résultats :

4.1) Incidence de la maladie de Cushing

Les données des 34 patients récoltés sont montrées dans le tableau 3 ci-dessous.

Maladie de Cushing				
	Microadénome		Macroadénome	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Femmes	21	80.8	6	85.7
Hommes	5	19.2	1	14.3
Total	26	100	7	100

Tableau 3 : Description de l'échantillon de patients selon le type d'adénome et le sexe

Ce tableau montre que la maladie de Cushing touche de manière prépondérante les femmes comme le mentionne la littérature et que la plupart des adénomes corticotropes sont des microadénomes (ici, 78.8% contre 21.2% de macroadénomes contre 90% de microadénomes dans la littérature). Précisons qu'il manque un patient pour lequel nous n'avons pas d'information quant à la taille de l'adénome. La moyenne d'âge lors du diagnostic est de 45.97 ans avec une médiane de 46 ans. L'incidence des patients référés pour une maladie de Cushing durant les années 1987 à 2015 est représentée dans la figure 2. Nous pouvons voir que l'incidence n'augmente pas de 1987 à 2015, elle reste relativement constante dans le temps. Quelques années ont vu un nombre de consultations totales plus élevé mais sans cinétique d'augmentation pour la maladie de Cushing. 53% des patients de cette étude ont été diagnostiqués avant les années 2000. On remarque tout de même que ce sont plus des femmes (82.4%) dans notre étude qui consultent pour cette maladie.

NB : aucun patient n'a été trouvé en 1985, d'où le fait que le graphe débute en 1987.

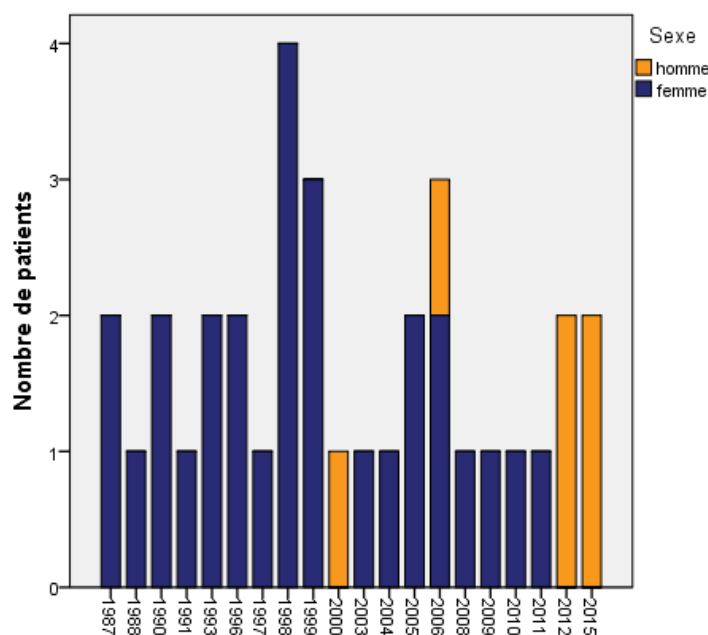


Figure 2 : Incidence des patients avec maladie de Cushing selon le sexe

4.2) Description de l'échantillon de patients selon les traitements utilisés

4.2.1) Traitements pré-récidive

Les traitements ont été divisés en traitements de 1^{ère} ligne, de 2^{ème} ligne, de 3^{ème} ligne, de 4^{ème} ligne et de 5^{ème} ligne selon la chronologie dans laquelle ils ont été utilisés chez les différents patients. Nous

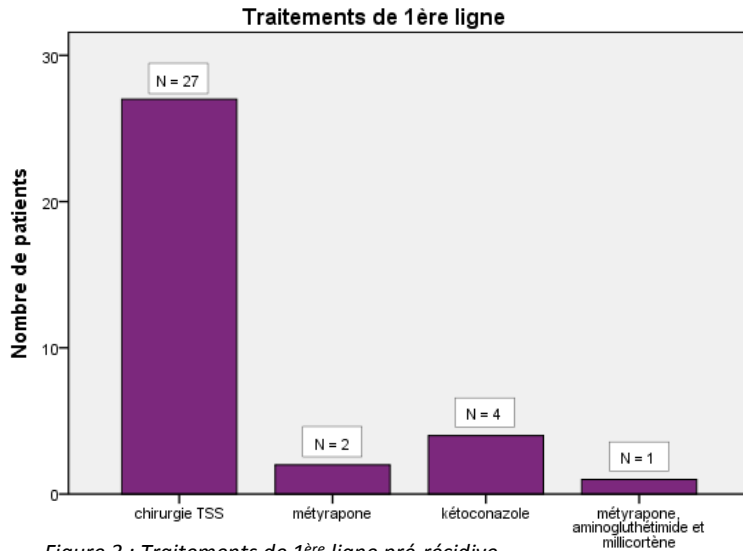


Figure 3 : Traitements de 1^{ère} ligne pré-récidive

avons également distingué les traitements pré-récidive des traitements post-récidive pour les patients qui ont récidivé. Les traitements de 1^{ère} ligne sont mis en évidence par la figure 3 où 79.4% des patients ont subi une chirurgie transsphénoïdale (TSS), 5.9% ont bénéficié d'un traitement de métyrapone pré-opératoire, 11.8% ont bénéficié d'un traitement de kétoconazole préopératoire et un seul patient a eu un traitement combiné de métyrapone, aminogluthétimide et millicortène en attendant la chirurgie transsphénoïdale. Parmi les 7 patients de ce collectif qui ont

bénéficié d'un traitement médicamenteux pré-opératoire, les raisons étaient : besoin de maîtriser l'hypercorticisme afin de diminuer la symptomatologie dont présence de troubles psychiatriques sévères, ou traitement d'épreuve afin de déterminer la prise en charge.

La figure 4 montre les traitements de 2^{ème} ligne utilisés dans notre collectif de patients. Parmi ceux-ci, la majorité (61.8%) n'a pas eu besoin d'un traitement de 2^{ème} ligne alors que 23.5% ont subi une chirurgie transsphénoïdale. Il s'agit en fait des sept patients qui avaient eu un traitement médicamenteux freinateur en pré-opératoire et d'un patient qui avait subi déjà une 1^{ère} chirurgie. Comme dit dans l'introduction, une ré-intervention chirurgicale est une bonne option en 2^{ème} ligne lorsque l'adénome est visible mais non invasif. 2.9% des patients ont nécessité un traitement de kétoconazole en post-opératoire par persistance d'un hypercorticisme, 2.9% ont eu un traitement de bromocriptine en post-opératoire pour les mêmes raisons. La bromocriptine est un agoniste dopaminergique, utilisé parfois en raison de l'expression de récepteurs D2 récemment détectée dans 70-75% des adénomes corticotropes. Finalement, 8.8% ont eu un traitement de radiothérapie fractionnée en post-opératoire. Pour un des patients, il s'agissait d'un macroadénome de 45x25 mm impossible à réséquer complètement, pour un autre il s'agissait d'une résection incomplète d'un macroadénome en raison de son envahissement dans le sinus caverneux droit. Finalement, pour le dernier patient ayant bénéficié d'une radiothérapie, aucune information n'existe quant aux raisons de ce traitement. Ces trois dernières situations montrent bien les limites de la chirurgie en cas d'adénome de trop grande taille ou en cas d'invasion des sinus caverneux. Il est important de mentionner que la radiochirurgie par Gamma-Knife est apparue au CHUV en 2010. Donc bien que le Gamma-Knife ait actuellement largement remplacé la radiothérapie comme traitement de 2^{ème} ligne en cas d'échec de la chirurgie ou d'adénome invasif, dans ce collectif de patients il n'y a pas eu de traitement par Gamma Knife mais plutôt par radiothérapie conventionnelle (fractionnée) compte tenu des années étudiées.

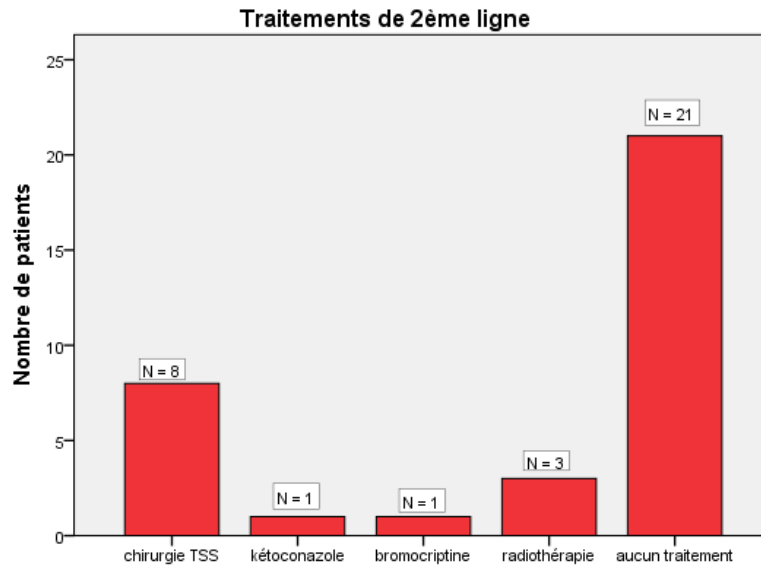


Figure 4 : Traitements de 2^{ème} ligne pré-récidive

En ce qui concerne les traitements de 3^{ème} ligne, 85.3% des patients n’ont pas nécessité de traitement de 3^{ème} ligne, 1 patient (2.9%) a bénéficié d’une intervention chirurgicale après avoir bénéficié d’un traitement freinateur par kétoconazole suivi d’une chirurgie transphénoïdale, 2 patients (5.9%) ont bénéficié d’un traitement de métyrapone post-opératoire, 1 patient (2.9%) a bénéficié d’un traitement de kétoconazole post-opératoire et 1 patient (2.9%) a eu un traitement d’acide valproïque post-opératoire.

Pour les traitements de 4^{ème} ligne, 88.2% des patients n’ont eu aucun traitement de 4^{ème} ligne, 1 patient (2.9%) a bénéficié d’une réintervention chirurgicale, 1 patient (2.9%) a eu un traitement combiné de métyrapone et kétoconazole. Le kétoconazole et la métyrapone sont actuellement les traitements de 1^{er} choix chez les patients qui ont besoin d’un traitement médicamenteux. 1 patient (2.9%) a eu un traitement de kétoconazole qui a été précédé d’un traitement freinateur de kétoconazole suivi de deux interventions chirurgicales. Pour terminer, 1 patient (2.9%) a bénéficié d’un traitement combiné de métyrapone et radiochirurgie.

En ce qui concerne les traitements de 5^{ème} ligne, 91.2% des patients n’ont pas eu besoin d’un traitement, 2 patients (5.9%) ont bénéficié d’une chirurgie transphénoïdale et 1 patient (2.9%) a bénéficié d’un traitement de métyrapone.

En conclusion, seul 38.2% des patients ont eu besoin d’un traitement de 2^{ème} ligne, soit parce qu’ils ont eu un traitement médicamenteux en pré-opératoire, soit parce que la résection n’a pas été complète lors de la 1^{ère} fois. Seul 14.7% des patients initiaux vont bénéficier d’un traitement de 3^{ème} ligne par échec du traitement de 2^{ème} ligne. 11.8% des patients ont eu un traitement de 4^{ème} ligne et uniquement 8.8% des patients vont bénéficier d’un traitement de 5^{ème} ligne. Autrement dit, plus de la moitié des patients de notre collectif (61.2%) ont eu recours à un seul traitement qui a été efficace et qui les a amenés à une rémission post-opératoire. Parmi les 38.2% des patients qui ont eu un traitement de 2^{ème} ligne, 53.85% (donc 7 sur 13) sont des patients qui ont uniquement bénéficié d’un traitement de 2^{ème} ligne car ils avaient bénéficié d’un traitement médicamenteux freinateur en pré-opératoire. Donc parmi les 38.2% des patients avec un traitement de 2^{ème} ligne, seul 6 donc 17.65% du total des patients (34) n’ont pas eu de rémission après la première chirurgie.

Les traitements pré-récidive sont résumés dans le tableau 7 (Annexe 2, page 32).

4.2.2) Traitements post-récidive

Traitements de 1^{ère} ligne post-récidive :

Sur les 34 patients de l'étude, seul 4 patients ont récidivé. Parmi ceux-ci, trois ont bénéficié d'une chirurgie transsphénoïdale comme traitement de 1^{ère} ligne pour leur récurrence. Le dernier a eu un traitement de kétoconazole.

Traitements de 2^{ème} ligne post-récidive :

Parmi les quatre patients qui ont récidivé, 2 ont bénéficié d'un traitement de 2^{ème} ligne après échec de la chirurgie de 1^{ère} ligne. Un des patients a eu un traitement de kétoconazole et l'autre un traitement combiné de kétoconazole et radiothérapie.

Traitements de 3^{ème} ligne :

Un patient a eu un traitement de kétoconazole en 3^{ème} ligne, en continuité de son traitement combiné de kétoconazole et radiothérapie. L'autre a eu un traitement combiné de kétoconazole (continuité) et radiochirurgie après une chirurgie inefficace et un traitement freinateur de kétoconazole.

Traitements de 4^{ème} ligne :

Seul un patient a eu un traitement de 4^{ème} ligne. Il a bénéficié d'une chirurgie transsphénoïdale après avoir eu un traitement freinateur de kétoconazole, suivi d'une radiothérapie combinée au kétoconazole, suivi du kétoconazole en continuité après la radiothérapie.

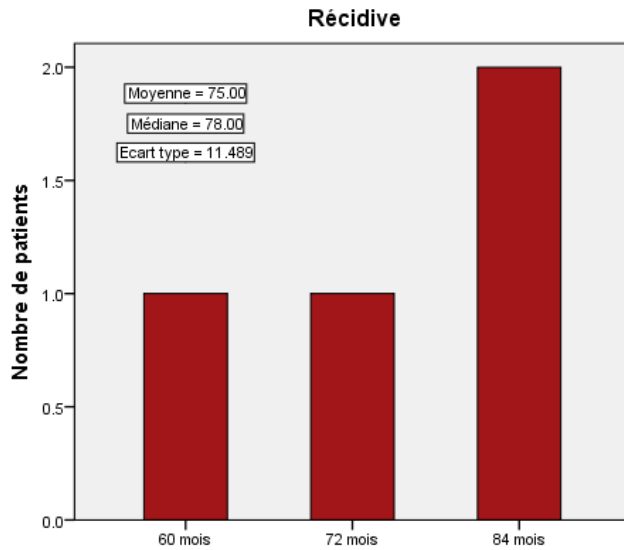
Les traitements post-récidive sont résumés dans les tableaux 8 et 9 (Annexe 3, page 33).

NB : un des patients a eu deux récurrences. Pour la 2^{ème} récurrence, il a bénéficié d'un traitement de kétoconazole. Le suivi s'est ensuite perdu.

4.3) Description de l'échantillon de patients selon la présence de récurrence post-1^{ère} chirurgie

Tous les patients repris dans ces statistiques sont les patients pour lesquelles nous avons une notion de récurrence, les autres étant considérés comme des non récurrence selon leur mois de suivi. Dans ce collectif de patients, la prévalence de la récurrence atteint 4 patients ce qui correspond à un pourcentage valide de 14.3%. La moyenne du timing des récurrences se situe à 75.00 mois avec une médiane de 78.00 mois (moyenne de 67.2 mois si on prend en compte la 2^{ème} récurrence du patient qui en a 2). La moyenne de suivi des 34 patients de ce collectif est de 62.35 mois. Le tableau 6 (Annexe 1, page 31) résume les caractéristiques des patients avec récurrence.

Il faut mentionner que la durée du suivi n'est pas identique pour tous les patients. Le suivi le plus court est de 1 mois et le plus long de 247 mois. L'absence de récurrence est basée sur le nombre de mois de suivi du patient. La figure 5 illustre le timing des récurrences.



N.B : Ce graphe ne prend en compte que les 1^{ères} récurrences. Un des patients a eu une 2^{ème} récurrence et celle-ci n'est pas montrée dans ce graphe et n'est pas utilisée pour faire la moyenne, médiane et écart-type.

Figure 5 : Timing des récurrences

En ce qui concerne les facteurs déterminants la présence ou non d'une récurrence, l'analyse s'est portée sur les facteurs suivants : sexe, âge lors du diagnostic, type d'adénome (macro ou micro), taille de l'adénome, IRM pré-opératoire, latéralisation ou non du cathétérisme des sinus pétreux (selon s'il est latéralisé ou non), invasivité de l'adénome selon la classification de Trouillas, traitements utilisés, taux de cortisol urinaire à minuit en pré-op, taux de cortisol plasmatique en pré et post-op, présence ou non d'un cortisol post-opératoire < 55 nmol/l, temps de récupération de l'axe hypophysio-surrénalien, le nombre de mois de suivi. Les résultats de ces analyses sont résumés dans le tableau 4 ci-dessous. Les facteurs tels que « prolifératif » et « grade » n'ont pas pu être analysés comme déterminants d'une récurrence à cause d'une quantité trop importante de données manquantes due à l'utilisation récente de la classification de Trouillas. Les tests exacts de Fisher ne montrent aucune corrélation entre ces différents facteurs et la présence d'une récurrence à part en ce qui concerne le suivi.

Il y a une corrélation significative avec le nombre de mois de suivi, mais il s'agit probablement d'un biais car plus ce dernier est long, plus la possibilité de diagnostiquer une récurrence est présente. L'essentiel des patients a été suivi sur une période ne permettant pas de juger d'une récurrence à moyen terme. Tous les patients qui ont récidivé l'ont fait entre 60 et 84 mois. La majorité des patients n'ayant pas récidivé ont été suivi entre 1 et 50 mois. Ceci est illustré par la figure 6.

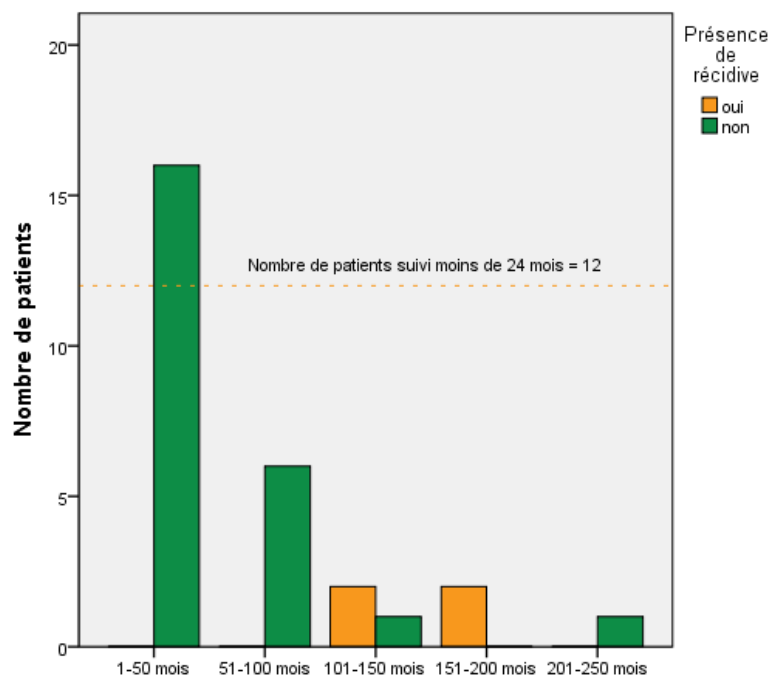


Figure 6 : Suivi des patients par classe de mois

Le suivi s'est perdu, pour la plupart des patients, après 2 ans. La faible durée de suivi explique qu'aucune récurrence ne soit apparue. Le test de Student (T-test) montre une moyenne de 159.25 mois de suivi pour ceux qui ont présenté une récurrence et de 49.13 mois pour le groupe de patients n'ayant pas présenté de récurrence. Cette différence est significative avec une p-value de 0.001. La figure 7 illustre la différence de suivi entre les deux groupes.

Dans la littérature, des récurrences 30 ans après la chirurgie transphénoïdale ont été décrites. La plupart des récurrences peuvent être attribuées à des résidus microscopiques en marge de l'adénome ou à une invasion microscopique de la dure-mère. D'ailleurs une étude ayant étudié la localisation des adénomes lors des récurrences a montré que toutes les récurrences se retrouvaient au même endroit que l'adénome initial ou au niveau de la dure-mère, habituellement au niveau du sinus caverneux (35).

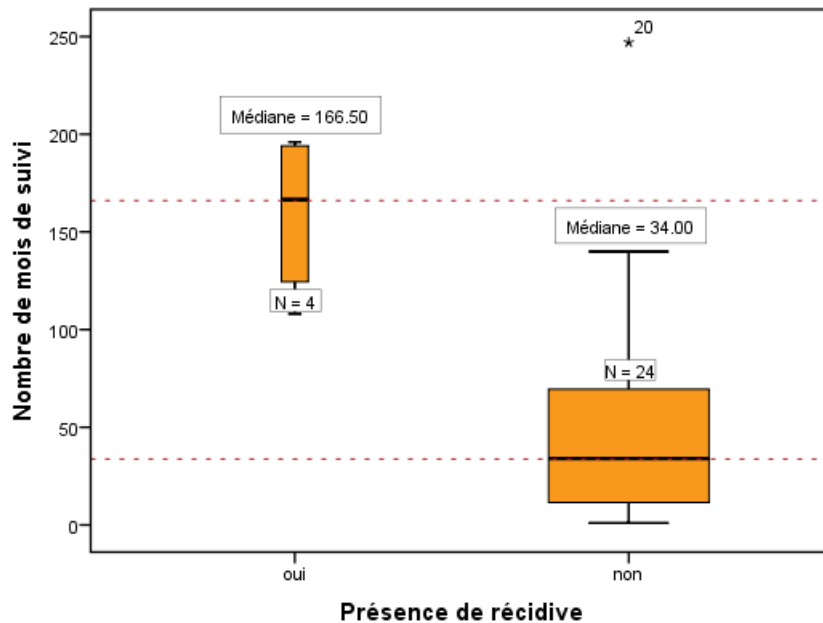


Figure 7 : Distribution du nombre de mois de suivi selon la présence ou non de récurrence

NB : Le tableau 4 ci-dessous montre que le taux de cortisol post-rémission est plus élevé pour chez les patients n'ayant pas récidivé, ce qui est un peu en contradiction avec ce qui serait attendu et ce qui est dit dans la littérature. Cependant, cette étude ne comprend que 4 récurrences, ceci pourrait aboutir de façon totalement fortuite à une moyenne de cortisol en rémission plus basse si les 4 patients qui ont récidivé présente des taux de cortisol relativement peu élevé (alors qu'il y a plus de diversité de taux de cortisol chez les patients n'ayant pas récidivé comme ils sont plus nombreux).

	Récidive		95% IC	p-value
	Oui	Non		
Age (années), moyenne ± SD	32.25 ± 10.813	46.96 ± 13.908	[-29.791; 0.375]	0.056
Sexe				1.000
Hommes	0	4		
Femmes	4	20		
Type d'adénome				0.204
Microadénome	2	19		
Macroadénome	2	4		
Taille adénome (mm), moyenne ± SD	11.00 ± 7.39	8.85 ± 9.74	[-8.64, 12.95]	0.683
Invasif				1.000
Oui	0	4		
Non	4	17		
ACTH sérique pré-op 8h (ng/l), moyenne ± SD	75.50 ± 17.93	73.93 ± 45.91	[-47.48; 50.61]	0.948
ACTH sérique en rémission 8h (ng/l), moyenne ± SD	10.80 ± 12.87	7.41 ± 5.92	[-16.63; 23.40]	0.639
Cortisol sérique pré-op 8h (nmol/l), moyenne ± SD	875.00 ± 415.16	1022.73 ± 709.95	[-910.73; 615.27]	0.693
Cortisol sérique en rémission	34.50 ± 21.56	50.21 ± 33.05	[-51.93; 20.51]	0.377
Cortisol sérique en rémission inférieur à 55 nmol/l				1.000
Oui	3	15		
Non	1	4		
Cortisol libre urinaire pré-op (nmol/24h), moyenne ± SD	1066 ± ?	2505.80 ± 4668.87	[-11624.31; 8744.71]	0.768
Temps de récupération de l'axe hypophysio-surrénalien (nb de mois), moyenne ± SD	11.67 ± 15.89	21.05 ± 14.83	[-31.15; 12.38]	0.363
Cathétérisme des sinus pétreux				1.000
Latéralisé	1	12		
Non latéralisé	0	2		
IRM				0.277
Adénome visible	4	14		
Adénome non visible	0	8		
Suivi (nb de mois), moyenne ± SD	159.25 ± 46.36	49.13 ± 56.30	[49.21; 171.04]	0.001

Tableau 4 : Récidive selon certains facteurs

4.4) Description de l'échantillon de patients selon la présence de rémission post-1^{ère} chirurgie

	<u>Rémission post-1^{ère} opération</u>		95% IC	p-value
	Oui	Non		
Age (années), moyenne ± SD	43.13 ± 12.99	54.56 ± 14.34	[-22.07; -0.79]	0.036
Sexe				1.000
Hommes	4	2		
Femmes	20	7		
Type d'adénome				
Microadénome	19	7		
Macroadénome	4	2		
Taille adénome (mm), moyenne ± SD	7.221 ± 5.11	12.10 ± 13.83	[-12.26; 2.50]	0.186
Invasif				0.300
Oui	2	2		
Non	19	6		
ACTH sérique pré-op 8h (ng/l), moyenne ± SD	69.31 ± 32.85	87.53 ± 73.30	[-86.23; 49.78]	0.545
ACTH sérique post-1 ^{ère} op 8h (ng/l), moyenne ± SD	8.19 ± 6.99	69.71 ± 61.80	[-118.69; -4.37]	0.039
Cortisol sérique pré-op 8h (nmol/l), moyenne ± SD	880.23 ± 324.07	1173.75 ± 1123.72	[-1236.06; 649.01]	0.489
Cortisol sérique post-1 ^{ère} op	44.05 ± 31.66	563.43 ± 314.73	[-761.46; -277.30]	0.001
Cortisol libre urinaire pré-op (nmol/24h), moyenne ± SD	1369.23 ± 1245.43	4523.82 ± 7610.93	[-11134.31; 4825.14]	0.358
Cathétérisme des sinus pétreux				0.530
Latéralisé	13	3		
Non latéralisé	2	1		
IRM				0.405
Adénome visible	16	4		
Adénome non visible	7	4		
Suivi (nb de mois), moyenne ± SD	67.41 ± 72.96	50.00 ± 36.70	[-35.20; 70.02]	0.504

Tableau 5 : Rémission selon certains facteurs

Nous avons également voulu déterminer les facteurs déterminant la rémission post-1^{ère} chirurgie transsphénoïdale. Seuls les patients avec une information concernant la présence, ou non, d'une rémission post-opératoire ont été retenus afin d'effectuer les analyses. Comme mentionné précédemment, aucun consensus clair n'existe sur le seuil à adopter pour la rémission.

Selon la définition de la rémission employée (chapitre 2, page 12), le taux de rémission post-opératoire (post-1^{ère} opération) est de 72.7% dans cette étude.

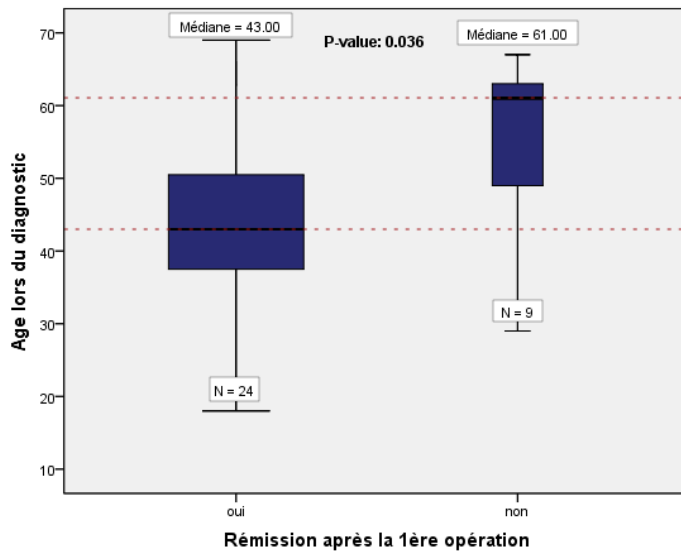


Figure 8 : Distribution des âges selon la présence ou non de rémission post-1^{ère} opération

Dans un deuxième temps, les mêmes analyses que pour la récurrence ont été effectuées pour la rémission, elles sont résumées dans le tableau 5 ci-dessus. Les analyses montrent une corrélation faible mais significative entre la présence d’une rémission post-opératoire et l’âge lors du diagnostic. La figure 8 montre la distribution de l’âge des patients en fonction de la présence ou non d’une rémission. Il y aurait plus de rémission post-op chez les jeunes que chez les patients plus âgés. En effet, la médiane de l’âge est plus élevée chez les patients n’ayant pas eu de rémission post-opératoire. Un biais peut survenir du fait que la maladie de Cushing est une maladie

touchant les gens jeunes, principalement entre 20 et 50 comme évoqué en introduction, ce qui correspond à la moyenne d’âge de notre collectif et à la tranche d’âge avec le plus de rémission. Le test de Student montre une moyenne de 43.13 ans dans le groupe ayant eu une rémission et une moyenne de 54.56 ans chez ceux n’ayant pas eu de rémission post-op. Cette différence est significative avec une p-value de 0.036.

4.5) Complications des traitements utilisés

4.5.1) Complications de la chirurgie transsphénoïdale

Nous avons également répertorié les différentes complications liées aux traitements utilisés, notamment celles liées à la chirurgie transsphénoïdale. Les complications post-chirurgicales relevées sont les suivantes : insuffisance antéhypophysaire autre que corticotrope (insuffisance somatotrope, gonadotrope et thyrotrope), diabète insipide, céphalées et autres effets secondaires plus rares. Nous avons également examiné la présence d’insuffisance corticotrope bien que ce ne soit pas un effet indésirable mais plutôt un effet recherché de la chirurgie transsphénoïdale. Nous avons aussi analysé après combien de chirurgies l’effet secondaire avait été observé et si l’atteinte était transitoire ou permanente (selon la définition du chapitre 2, page 13).

Concernant l’insuffisance antéhypophysaire lors de la 1^{ère} chirurgie, 27 patients (84.4%) n’ont pas eu cette complication sur 32 patients pour lesquelles nous avons ces données. Parmi les 5 patients (15.6%) qui ont eu cet effet secondaire, 2 ont eu un panhypopituitarisme et 1 a eu une insuffisance thyrotrope, 1 une insuffisance somatotrope et 1 une insuffisance gonadotrope. Ceci est illustré par la figure 9. Lors de la 1^{ère} chirurgie, parmi les patients ayant eu une insuffisance antéhypophysaire, 1 patient a eu un hypopituitarisme transitoire et 2 ont eu un hypopituitarisme permanent (les autres sont des données manquantes), comme le montre la figure 10.

Parmi les patients qui ont subi une 2^{ème} chirurgie (7 patients), 3 (42,86%) ont eu une insuffisance antéhypophysaire et 4 (57,14%) n’en ont pas eu. Parmi ceux avec insuffisance antéhypophysaire, tous

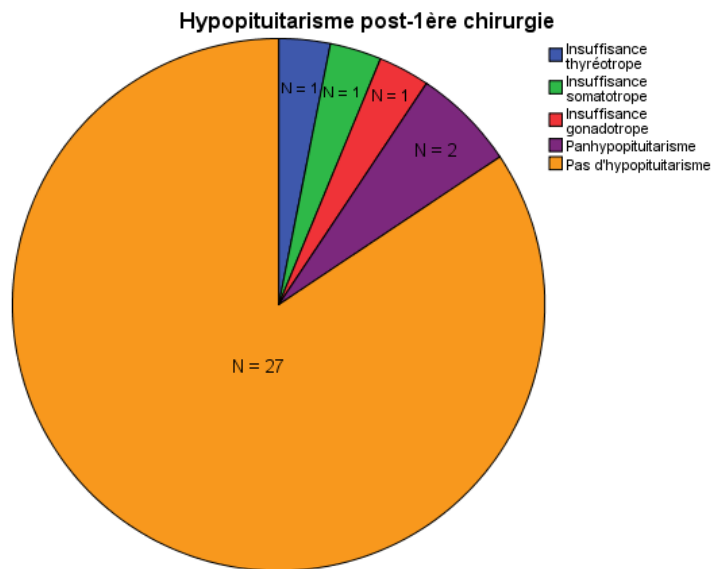


Figure 9 : Hypopituitarisme post-1ère chirurgie transsphénoïdale

chirurgies ultérieures sont grevées de plus d'insuffisance hypophysaire que la 1ère chirurgie (ceci n'est pas une analyse de significativité, mais simplement une observation → données trop faibles pour une analyse de significativité).

ont eu un panhypopituitarisme permanent. Un seul patient a subi une 3ème chirurgie et pour celle-ci, il a eu un panhypopituitarisme permanent.

En résumé, parmi les patients qui ont subi plus d'une chirurgie transsphénoïdale, 57.1% (4) ont eu un panhypopituitarisme (3 lors de la 2ème chirurgie et 1 lors de la 3ème chirurgie) et 42.9% (3) n'ont pas eu de panhypopituitarisme lors des chirurgies ultérieures. Parmi ceux qui ont subi plus d'une chirurgie, le panhypopituitarisme est donc apparu lors de leur 2ème ou de leur 3ème chirurgie, mais aucun durant la 1ère chirurgie. Ceci montre que les

Concernant le diabète insipide, 37.5% (12 patients) des patients ont eu cet effet indésirable lors de la 1ère chirurgie et contre 62.5% (20 patients) des patients qui ne l'ont pas eu. Parmi les patients avec diabète insipide post-opératoire, tous (10 patients) étaient transitoires, du moins sur les données disponibles. Parmi ceux ayant subi d'autres chirurgies, 62.5% (5 patients) ont eu un diabète insipide contre 37.5% (3 patients) qui n'en ont pas eu lors de la 2ème chirurgie. Parmi ceux ayant eu un diabète insipide, 75% (3 patients) ont eu un diabète insipide transitoire et 25% (1 patient) un diabète insipide permanent. Le seul patient qui a subi une 3ème chirurgie a eu un diabète insipide permanent lors de cette-dernière. A nouveau, on observe plus de diabète insipide lors des chirurgies ultérieures avec également une proportion de diabète insipide permanent plus importante. A nouveau, il ne s'agit pas d'analyse de significativité mais uniquement d'analyse descriptive.

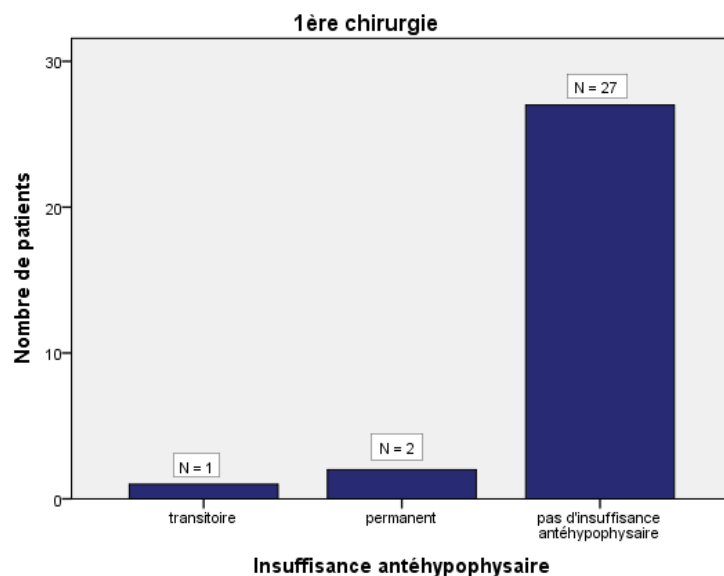


Figure 10 : Durée de l'insuffisance antéhypophysaire post-1ère chirurgie transsphénoïdale

En ce qui concerne les céphalées post-opératoire, 45.8% des patients ont eu cet effet secondaire lors de la 1^{ère} chirurgie contre 54.2% qui n'en ont pas eu. En revanche, 66.7% (2 patients) des patients ayant subi une 2^{ème} chirurgie transsphénoïdale ont eu des céphalées contre 33.3% (1 patient). Le patient qui a subi une 3^{ème} chirurgie a également souffert de céphalées post-opératoires.

Nous avons également relevé l'insuffisance corticotrope qui ne constitue pas vraiment une complication mais plutôt un effet recherché du traitement chirurgical. Lors de la 1^{ère} chirurgie, 71.9% (23 patients) des patients ont eu une insuffisance corticotrope contre 28.1% (9 patients) sans. Parmi ceux chez qui nous avons trouvé une information, tous (17 patients sur 26 car 8 données manquantes) ont eu une insuffisance corticotrope transitoire. Après la 2^{ème} chirurgie, 75% (7 sur 8) des patients ont eu une insuffisance corticotrope et parmi eux, 66.7% (2 sur 3 avec données car 3 données manquantes) ont eu un trouble transitoire et 33.3% (1 patient) une insuffisance permanente. Le seul patient qui a eu une 3^{ème} chirurgie a eu une insuffisance corticotrope permanente.

Relevons d'autres effets secondaires de la chirurgie transsphénoïdale beaucoup moins fréquents : agitation importante et épilepsie (1 patient), atteinte de l'abduction et de l'élévation de l'œil (1 patient), vision floue et hyposmie (1 patient), perte de goût (1 patient), perforation de la cloison septale (1 patient), hémorragie péri-opératoire (1 patient), épistaxis (2 patients), fistule de LCR (4 patients), pic fébrile et méningite (2 patients), sinusite (1 patient), nausées et vomissements (1 patient), myalgies paresthésies et tremor (1 patient), thrombose veineuse profonde (1 patient qui a une résistance à la protéine C activé et une mutation du facteur V de Leiden).

4.5.2) Effets secondaires des autres traitements

Nous avons également relevé les effets secondaires des autres traitements utilisés tels que la radiothérapie, la radiochirurgie et les traitements médicamenteux. En ce qui concerne les traitements médicamenteux, nous observons un exanthème maculo-papuleux dû à l'aminogluthétimide (1 patient), une fatigue extrême, un inconfort digestif ainsi qu'une modification de la texture des cheveux et de la peau causés par le kétoconazole (1 patient), mais également de la fatigue (1 patient) et des nausées, des vertiges, une alopecie, une névrite optique avec amputation partielle du champ visuel (1 patient) causés par la radiothérapie. Nous n'avons pas observé d'effets secondaires de la radiochirurgie étant donné que seul 2 patients de notre collectif en ont bénéficié.

5) Discussion :

5.1) Court résumé narratif des résultats

Comme décrit dans la littérature, nous avons pu voir une grande majorité de femmes atteintes de la maladie de Cushing. En effet, les études mentionnent une prévalence 3 à 8 fois plus élevée chez les femmes, et ceci se confirme dans notre étude qui comporte environ 5 fois plus de femmes que d'hommes. Nous avons également une majorité de microadénomes comme dans la littérature (90% de microadénomes) avec 78.8% de microadénomes contre 21.2% de macroadénomes, mais une prévalence plus élevée de macroadénomes que dans la littérature.

A nouveau, nos résultats coïncident avec ceux de la littérature quant au traitement de 1^{er} choix utilisé qui consiste en une chirurgie transsphénoïdale. Cependant, certains traitements utilisés divergent de ceux utilisés actuellement. En effet, à l'époque si l'exérèse complète de la tumeur n'était pas possible, une radiothérapie fractionnée était proposée au patient. Actuellement, ce serait plutôt une

radiochirurgie par Gamma Knife qui la remplacerait bien que la radiothérapie soit encore utilisée en cas de tumeur trop proche du chiasma optique ou trop volumineuse. De plus le traitement médicamenteux a également évolué au fil des années. Les traitements les plus utilisés de nos jours sont répertoriés dans le tableau 2 de l'introduction. Certains patients de cette étude ont reçu des traitements qui ne sont que très rarement utilisés, tel que la bromocriptine. Rappelons que certains traitements peuvent paraître désuets, ce qui s'explique par le fait que plus de la moitié des patients de cette étude ont été diagnostiqués avant les années 2000.

Quant à la récurrence, l'étude montre une prévalence de récurrence de 14.3% sur une moyenne de 62.35 mois de suivi au total pour tous les patients. Elle est un peu plus basse que les résultats retrouvés dans la littérature qui sont de 20% en 5 ans. Ceci peut être induit par le suivi très court pour certains d'entre eux, empêchant de diagnostiquer une récurrence, cette dernière étant proportionnelle à la durée de suivi. Nous avons vu que la littérature comporte de nombreux résultats contradictoires en ce qui concerne les facteurs déterminants une récurrence, ce qui se retrouve dans cette étude. Seul le nombre de mois de suivi ont montré une corrélation avec la présence d'une récurrence et ceci de manière biaisée. Le manque de résultats significatifs peut s'expliquer par la petite cohorte de patients, diminuant drastiquement la puissance statistique. Des études comportant un plus grand nombre de patients avec un suivi plus long devraient être menées afin d'affiner les résultats.

Concernant la rémission post-opératoire, précisons qu'il n'y a pas de consensus ni sur le timing de la mesure du cortisol qui varie entre la semaine qui suit l'opération et les 6-12 semaines qui suivent l'opération, ni sur le taux de cortisol post-opératoire. A nouveau la littérature est contradictoire et ne s'accorde pas à dire avec certitude quels facteurs détermine la rémission post-opératoire. Notre étude a montré une corrélation uniquement avec l'âge lors du diagnostic. A nouveau, la divergence avec la littérature peut être expliquée par un collectif de patient relativement petit. Mais il faudrait avant tout un consensus clair sur la définition et les critères de rémission avec des cut-off identiques pour tous.

5.2) Forces et limitations de l'étude

Limitations :

Une des grandes limitations de cette étude est le fait qu'il s'agisse d'une étude rétrospective. En effet, il est compliqué de comprendre de manière claire toutes les étapes de la maladie d'un patient puisque parfois les dossiers comportent des informations contradictoires dont la véracité n'est pas vérifiable. Beaucoup d'informations sont perdues ce qui aboutit à des données manquantes lors des analyses statistiques et donc à une diminution de la puissance statistique. A cela, s'ajoute le fait qu'il s'agisse d'une maladie rare et donc seule une petite cohorte de 34 patients a pu être constituée. Ceci diminue également la puissance statistique des différentes analyses effectuées. De plus, la période de suivi des patients est relativement courte ce qui sous-estime probablement le taux de récurrence réel. Il est possible, voire probable, que beaucoup de ces patients aient été adressés au CHUV par des collègues endocrinologues de la ville, qui dès lors les ont repris pour le suivi à long terme. De ce fait, nous ne savons pas ce qu'ils deviennent. Cela explique un taux de récurrence plus faible que dans la littérature et limite également l'interprétation des troubles hypophysaires et l'analyse de leur durée.

L'intervalle de temps de 30 ans (1985 à 2015) est également une limitation de l'étude. En effet, les traitements se sont modifiés et si la chirurgie transphénoïdale est restée le traitement de 1^{er} choix, les traitements médicamenteux et non pharmacologiques ont évolué avec le temps. C'est l'exemple de la bromocriptine que nous n'utilisons plus actuellement mais qui a été administrée à un patient de

cette étude. De même, l'utilisation de la radiothérapie fractionnée a diminué au profit de la radiochirurgie. De plus, les méthodes d'analyse du cortisol peuvent être différentes avec les années ce qui limite la comparaison des différents taux de cortisol entre patients et chez un même patient lors de son suivi. En effet, les normes de cortisol ne sont pas forcément les mêmes selon les années et les laboratoires, et peu de patients de l'étude disposent de mesure du cortisol urinaire de 24h (nmol/24h) en post-opératoire en comparaison avec les mesures réalisées en pré-opératoire. Ceci rend impossible la comparaison entre les taux de cortisol urinaire de 24h pré- et post-opératoire. Pour les données les plus anciennes, il n'existe pas de valeur de cortisol libre urinaire de 24h, mais à la place un dosage du 17-OHCS (17-hydroxycorticostéroïdes) et du 17-KS (17-cétostéroïdes).

Finalement, relativement peu de corrélations significatives ont été mises en évidence dans cette étude. Ceci peut découler des limitations citées ci-dessus, du nombre insuffisant de récurrences reportées et enregistrées, et des définitions utilisées pour la récurrence et la rémission post-chirurgie qui ne sont pas forcément identiques à celles utilisées dans la littérature.

Forces :

Une des forces de ce travail est qu'il a permis de rassembler les cas de maladies de Cushing suivis au CHUV, ainsi que leurs caractéristiques, au sein d'un tableau Excel. Il permettra de faire des études ultérieures par le service d'Endocrinologie, diabétologie et métabolisme du CHUV.

Une autre force de ce travail est la réalisation d'une brochure d'information à destination des patients se trouvant en un document séparé. Aucune brochure à propos de la maladie de Cushing n'existait dans le service d'endocrinologie du CHUV. C'est un plus pour les patients et pour leur compréhension de la maladie et de son traitement.

6) Remerciements :

Je remercie ma tutrice, Nelly Pitteloud, pour m'avoir laissé faire ce travail. Je remercie également ma cotutrice, Laura Marino, qui a consacré beaucoup de son temps pour mes questions ainsi que pour la lecture et la correction de ce travail et François Pralong qui a accepté d'être mon expert. Pour terminer, je remercie également toutes les autres personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail, y compris de la brochure.

7) Bibliographie :

1. Hyernard C. La maladie de Cushing. *Ann Endocrinol.* févr 2013;74(1):8-9.
2. 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.* janv 2001;86(1):117-23.
3. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* avr 1994;40(4):479-84.
4. Sonino N, Zielesny M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 1996;81(7):2647-52.

5. Streeten DH, Anderson GH, Dalakos T, Joachimpillai AD. Intermittent hypercortisolism: a disorder strikingly prevalent after hypophysial surgical procedures. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. juin 1997;3(3):123-9.
6. Chabre O. Syndromes de Cushing : physiopathologie, étiologie et principes thérapeutiques. *Presse Médicale*. avr 2014;43(4):376-92.
7. Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, Stewart PM, Hassan-Smith ZK, Ntali G, et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. juill 2016;4(7):569-76.
8. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med*. nov 1952;13(5):597-614.
9. Rutkowski MJ, Flanigan PM, Aghi MK. Update on the management of recurrent Cushing's disease. *Neurosurg Focus*. févr 2015;38(2):E16.
10. Castinetti F, Brue T. Radiothérapie et radiochirurgie des adénomes hypophysaires. *Presse Médicale*. janv 2009;38(1):133-9.
11. Philippon M, Castinetti F, Brue T. Maladie de Cushing à imagerie négative chez l'adulte. *Ann Endocrinol*. oct 2013;74:S23-32.
12. Gardner DG, Greenspan FS, éditeurs. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. 9. ed. New York: McGraw Hill Medical; 2011. 880 p.
13. Salassa RM, Laws ER, Carpenter PC, Northcutt RC. Transsphenoidal removal of pituitary microadenoma in Cushing's disease. *Mayo Clin Proc*. janv 1978;53(1):24-8.
14. Bigos ST, Somma M, Rasio E, Eastman RC, Lanthier A, Johnston HH, et al. Cushing's disease: management by transsphenoidal pituitary microsurgery. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 1980;50(2):348-54.
15. Carpenter PC. Cushing's syndrome: update of diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. janv 1986;61(1):49-58.
16. Chandler WF, Scheingart DE, Lloyd RV, McKeever PE, Ibarra-Perez G. Surgical treatment of Cushing's disease. *J Neurosurg*. févr 1987;66(2):204-12.
17. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med*. 15 sept 1988;109(6):487-93.
18. Styne DM, Grumbach MM, Kaplan SL, Wilson CB, Conte FA. Treatment of Cushing's disease in childhood and adolescence by transsphenoidal microadenomectomy. *N Engl J Med*. 5 avr 1984;310(14):889-93.
19. Swearingen B, Biller BM, Barker FG, Katznelson L, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med*. 18 mai 1999;130(10):821-4.
20. Shimon I, Ram Z, Cohen ZR, Hadani M. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: endocrinological follow-up monitoring of 82 patients. *Neurosurgery*. juill 2002;51(1):57-61-62.

21. Aron DC, Findling JW, Fitzgerald PA, Forsham PH, Wilson CB, Tyrrell JB. Cushing's syndrome: problems in management. *Endocr Rev.* 1982;3(3):229-44.
22. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr Rev.* août 2015;36(4):385-486.
23. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The Lancet.* août 2015;386(9996):913-27.
24. Le bras isocentrique | Protonthérapie [Internet]. 2010 [cité 25 mars 2017]. Disponible sur: <http://protontherapie.curie.fr/fr/le-centre/le-bras-isocentrique>
25. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MWJ, Statham PFX, Whittle IR, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* déc 2009;93(3):597-601.
26. Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, Laws ER, Vance ML. Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. *J Neurosurg.* févr 2011;114(2):303-9.
27. Liscák R, Vladyka V, Marek J, Simonová G, Vymazal J. Gamma knife radiosurgery for endocrine-inactive pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien).* oct 2007;149(10):999-1006; discussion 1006.
28. Devin JK, Allen GS, Cmelak AJ, Duggan DM, Blevins LS. The efficacy of linear accelerator radiosurgery in the management of patients with Cushing's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2004;82(5-6):254-62.
29. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma Knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg.* juin 2007;106(6):980-7.
30. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallón R, Millan I, Díez S, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 16 janv 1997;336(3):172-7.
31. Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Cantore G, Maurizi Enrici R. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol.* août 2007;84(1):79-84.
32. Wattson DA, Tanguturi SK, Spiegel DY, Niemierko A, Biller BMK, Nachtigall LB, et al. Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 nov 2014;90(3):532-9.
33. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Treatment of Cushing's disease: a mechanistic update. *J Endocrinol.* 13 oct 2014;223(2):R19-39.
34. Rosales C, Fierrard H, Bertagna X, Raffin-Sanson M-L. Prise en charge d'un hypercorticisme. *Rev Médecine Interne.* avr 2008;29(4):337-46.
35. Dallapiazza RF, Oldfield EH, Jane JA. Surgical management of Cushing's disease. *Pituitary.* avr 2015;18(2):211-6.

36. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Storr HL, Afshar F, Sabin I, et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *Eur J Endocrinol.* avr 2013;168(4):639-48.
37. McCance DR, Besser M, Atkinson AB. Assessment of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 1996;44(1):1-6.
38. Sughrue ME, Shah JK, Devin JK, Kunwar S, Blevins LS. Utility of the immediate postoperative cortisol concentrations in patients with Cushing's disease. *Neurosurgery.* sept 2010;67(3):688-695; discussion 695.
39. Pereira AM, van Aken MO, van Dulken H, Schutte PJ, Biermasz NR, Smit JWA, et al. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2003;88(12):5858-64.
40. Newell-Price J. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: defining cure and following outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 2002;56(1):19-21.
41. Yap LB, Turner HE, Adams CBT, Wass J a. H. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 2002;56(1):25-31.
42. Esposito F, Dusick JR, Cohan P, Moftakhar P, McArthur D, Wang C, et al. Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2006;91(1):7-13.
43. Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 1995;80(11):3114-20.
44. Leinung MC, Kane LA, Scheithauer BW, Carpenter PC, Laws ER, Zimmerman D. Long term follow-up of transsphenoidal surgery for the treatment of Cushing's disease in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* août 1995;80(8):2475-9.
45. Guilhaume B, Bertagna X, Thomsen M, Bricaire C, Vila-Porcile E, Olivier L, et al. Transsphenoidal pituitary surgery for the treatment of Cushing's disease: results in 64 patients and long term follow-up studies. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 1988;66(5):1056-64.
46. Tahir AH, Sheeler LR. Recurrent Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *Arch Intern Med.* mai 1992;152(5):977-81.
47. Jeffcoate WJ, Dauncey S, Selby C. Restoration of dexamethasone suppression by incomplete adenectomy in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 1985;23(2):193-9.
48. The members of HYPOPRONOS, Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol (Berl).* juill 2013;126(1):123-35.
49. Pendharkar AV, Sussman ES, Ho AL, Hayden Gephart MG, Katznelson L. Cushing's disease: predicting long-term remission after surgical treatment. *Neurosurg Focus.* févr 2015;38(2):E13.

50. Lindsay JR, Oldfield EH, Stratakis CA, Nieman LK. The Postoperative Basal Cortisol and CRH Tests for Prediction of Long-Term Remission from Cushing's Disease after Transsphenoidal Surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2011;96(7):2057-64.
51. Whitehead SA, Miell J. *Clinical endocrinology*. Banbury: Scion; 2012. 480 p.

8) Annexes :

Annexe 1

	Code 3	Code 7	Code 15	Code 16
Sexe	F	F	F	F
Age	30 ans	47 ans	31 ans	21 ans
Type d'adénome	Macroadénome	Microadénome	Macroadénome	Microadénome
Taille adénome (mm)	15 à 20	3 à 4	14	5 à 6
Cortisol libre urinaire (nmol/24h)	1066	-	-	-
Cortisol pré-op (nmol/l)	780	714	529	1477
Cortisol post-op (nmol/l)	< 14	55	< 20	51
Temps de récupération de l'axe (mois)	30	2	-	3
Cathétérisme	Non réalisé	Latéralisé à G	Non réalisé	Non réalisé
Invasif	Non	Non	Non	Non
Prolifératif	-	-	-	-
Grade	-	-	-	-
IRM pré-opératoire	Adénome visible	Adénome visible	Adénome visible	Adénome visible
Traitements pré-récidive	Chirurgie TSS	1) métyrapone, aminoglutéthimide et millicortène 2) Chirurgie TSS	Chirurgie TSS	Chirurgie TSS
Traitements post-récidive	1) Kétoconazole 2) Radiothérapie et kétoconazole 3) Kétoconazole 4) Chirurgie TSS	1ère réc: Chirurgie TSS 2ème réc: Kétoconazole	1) Chirurgie TSS 2) Kétoconazole 3) Kétoconazole et radiochirurgie	Chirurgie TSS
Nombre de récidive	1	2	1	1
Timing récidives	84 mois	60 et 36 mois	84 mois	72 mois
Suivi	192 mois	196 mois	108 mois	141 mois

Tableau 6 : Résumé des caractéristiques des patients avec récidive

Annexe 2

Code	Sexe	Age	TTT 1 ^{ère} ligne	TTT 2 ^{ème} ligne	TTT 3 ^{ème} ligne	TTT 4 ^{ème} ligne	TTT 5 ^{ème} ligne
1	F	61	Kétoconazole	Chirurgie	Kétoconazole	-	-
2	F	61	Chirurgie	Radiothérapie	-	-	-
3	F	30	Chirurgie	-	-	-	-
4	F	63	Chirurgie	Kétoconazole	Métyrapone	Radiochirurgie et métyrapone	Métyrapone
5	H	62	Chirurgie	-	-	-	-
6	F	50	Kétoconazole	Chirurgie	-	-	-
7	F	47	métyrapone, aminoglutéthimide et millicortène	Chirurgie	-	-	-
8	H	49	Métyrapone	Chirurgie	Métyrapone	Métyrapone et kétoconazole	Chirurgie
9	F	41	Chirurgie	-	-	-	-
10	F	36	Chirurgie	-	-	-	-
11	H	63	Chirurgie	-	-	-	-
12	F	39	Chirurgie	-	-	-	-
13	F	18	Chirurgie	-	-	-	-
14	F	69	Chirurgie	-	-	-	-
15	F	31	Chirurgie	-	-	-	-
16	F	21	Chirurgie	-	-	-	-
17	F	51	Kétoconazole	Chirurgie	-	-	-
18	H	41	Chirurgie	-	-	-	-
19	F	49	Chirurgie	-	-	-	-
20	F	51	Chirurgie	-	-	-	-
21	F	20	Chirurgie	-	-	-	-
22	F	43	Chirurgie	-	-	-	-
23	H	45	Chirurgie	-	-	-	-
24	F	33	Kétoconazole	Chirurgie	Chirurgie	Kétoconazole	Chirurgie
25	F	58	Métyrapone	Chirurgie	-	-	-
26	F	40	Chirurgie	-	-	-	-
27	F	29	Chirurgie	Chirurgie	-	-	-
28	F	37	Chirurgie	-	-	-	-
29	F	66	Chirurgie	Radiothérapie	-	-	-
30	F	43	Chirurgie	-	-	-	-
31	F	50	Chirurgie	Radiothérapie	-	-	-
32	F	67	Chirurgie	Bromocriptine	Acide valproïque	Chirurgie	-
33	F	40	Chirurgie	-	-	-	-
34	H	59	Chirurgie	-	-	-	-

Tableau 7 : Résumé des traitements pré-récidive

Annexe 3

Code	Sexe	Age	TTT 1 ^{ère} ligne	TTT 2 ^{ème} ligne	TTT 3 ^{ème} ligne	TTT 4 ^{ème} ligne
3	F	30	Kétoconazole	radiothérapie et kétoconazole	Kétoconazole	Chirurgie
7	F	47	Chirurgie	-	-	-
15	F	31	Chirurgie	kétoconazole	Kétoconazole et radiochirurgie	-
16	F	21	Chirurgie	-	-	-

Tableau 8 : Résumé des traitements post-récidive 1

Code	Sexe	Age	TTT 1 ^{ère} ligne	TTT 2 ^{ème} ligne	TTT 3 ^{ème} ligne
7	F	47	Kétoconazole	-	-

Tableau 9 : Résumé des traitements post-récidive 2