

# L'HTA secondaire au syndrome de Cushing

## Résumé

Le syndrome de Cushing est une endocrinopathie liée à un hypercorticisme chronique endogène constituant la 3<sup>ème</sup> cause d'HTA d'origine endocrine. Il s'agit d'une affection caractérisée par un très haut risque cardiovasculaire majoré par la survenue de l'HTA. Elle en constitue une manifestation fréquente mais non révélatrice. Sa gravité est variable, généralement légère à modérée, rarement sévère dans 17% des cas. Sa pathogénie est complexe faisant intervenir l'effet direct du cortisol par sensibilisation des parois vasculaires aux agents vasoconstricteurs, et indirect activant le SRAA et augmentant la sensibilité des récepteurs B adrénergiques aux catécholamines. Dans sa forme typique, le syndrome de Cushing est aisément diagnostiqué chez le patient hypertendu devant la coexistence d'une obésité à répartition faciotronculaire associée à un syndrome catabolique cutané et osseux d'autant plus qu'il s'agit d'un sujet jeune, de sexe féminin.

Cependant des formes plus discrètes sont de plus en plus fréquentes pouvant se présenter sous la forme d'un syndrome plurimétabolique non spécifique. La confirmation diagnostique repose dans un premier temps sur un bilan de débrouillage comportant un bilan standard et un bilan hormonal de dépistage basé sur les dosages du cortisol libre urinaire ou idéalement salivaire nocturne ainsi qu'une cortisolémie de 8h après un test de freinage minute démontrant une autonomie sécrétoire en cas de non freination du cortisol en dessous de 50nmol/l. Une exploration complémentaire plus poussée sera réalisée en milieu hospitalier spécialisé.

Au plan thérapeutique, il s'agit d'une HTA chirurgicalement curable à condition d'un diagnostic précoce ou significativement améliorée permettant l'allègement des traitements antihypertenseurs post opératoires.

### >>> Mots-clés :

HTA secondaires, HTA surrénaliennes, HTA résistantes, hypercorticisme, obésité, tests de freinage.

Pr N. KESRI  
Service d'endocrinologie.  
CPMC Alger.

## Abstract

The Cushing's syndrome results from a chronic endogenous hypercorticism. It's the 3rd cause of endocrine hypertension. This disorder is characterized by a very high cardiovascular risk increased by the occurrence of hypertension. This latter is frequent but not a revealing symptom of the disease. Its gravity is variable generally light to moderate, rarely severe in 17% of resistant hypertension. Hypertension pathogenesis is complex involving a direct effect of hypercortisolism by raising sensitivity of vascular walls to the vasoconstricting agents, and indirect activating the AARS and increasing the sensibility of the receptors B adrenergic to catecholamines. Typical Cushing's syndrome is easily diagnosed when hypertension coexist with face and trunk's obesity and skin and/or bone catabolic signs especially in young female subject. However discreet forms are more and more frequent similar to no specific metabolic syndrome. Confirmation of diagnoses needs in first step evaluation of some standard biological parameters and a basic hormonal assessment of urinary free cortisol (at least two measurements) or ideally a late night salivary cortisol (two measurements) or 1mg overnight dexametasone suppression test demonstrating a secretory autonomy in case of no cortisol decrease below 50nmol/l. Further complementary exploration must be done in specialized Endocrine department. For therapeutic management, Cushing's hypertension is usually surgically curable on the condition of an early diagnosis or significantly improved allowing the reduction of the postoperative antihypertensive treatments.

### >>> Key-words :

secondary hypertension, adrenal hypertension, resistant hypertension, hypercorticism, Obesity, suppression tests.

## Introduction :

L'hypertension artérielle (HTA) représente la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité cardiovasculaire et constitue donc un problème majeur de santé publique. L'OMS ainsi que toutes les sociétés savantes de cardiologie et d'HTA recommandent lors de sa découverte d'en évaluer la sévérité, l'impact sur les tissus cibles, de rechercher d'autres FDR associés avant d'entamer une enquête étiologique.

- Si la majorité des HTA ne relève d'aucune cause évidente (HTA dite essentielle), l'HTA est secondaire dans moins de 10% des cas, d'origine essentiellement rénovasculaire ou endocrinienne.

- En effet, il existe au moins une quinzaine d'endocrinopathies tensiogènes (figure 1) résultant d'un excès d'hormones circulantes vasoconstrictrices et/ou stimulant le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).

- L'HTA est une manifestation fréquente et souvent grave de ces endocrinopathies, mais son intérêt clinique est évident du fait de la possibilité de sa guérison définitive après correction de l'excès hormonal, d'autant plus rapide que le diagnostic aura été précoce.

- La prévalence de ces HTA dites endocrines est faible, estimée à 5-6% des HTA de la population générale. Leur répartition étiologique est difficile à établir en raison de biais liés à leur mode de recrutement.

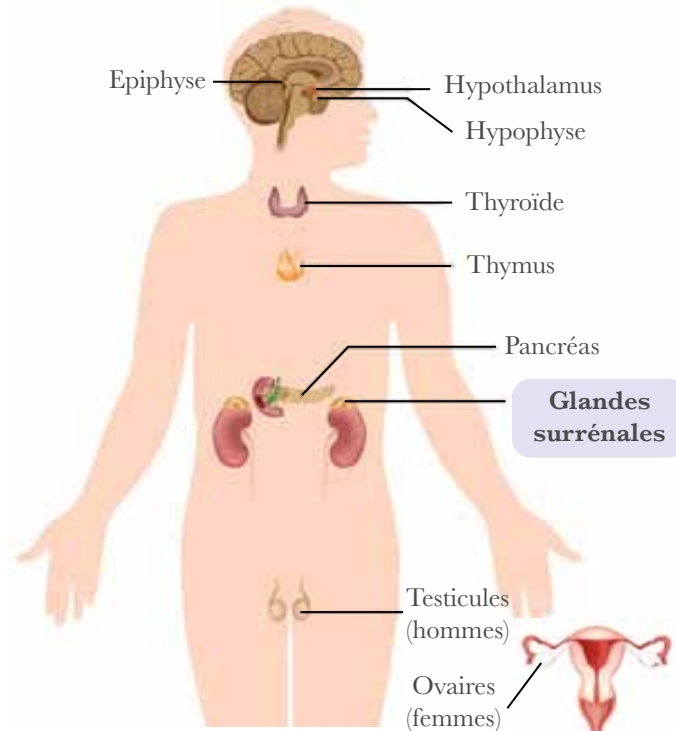
En Endocrinologie, 2/3 des patients hypertendus présentent une HTA **surrénalienne** contre 1/3 d'HTA essentielle. Dans près de 3% des cas, l'origine est surrénalienne, provenant essentiellement d'un excès d'hormones minéralo-corticoïdes ou d'hormones cathécholamines tandis que l'HTA résultant d'un hypercorticisme chronique définissant le syndrome de Cushing est plus rare mais plus grave car elle constitue un facteur délétère majeur de surmortalité cardiovasculaire.

### Endocrine conditions associated with hypertension

Pheochromocytoma
Mineralocorticoid excess (e.g. primary hyperaldosteronism)
Glucocorticoid excess (e.g. Cushing's syndrome)
Acromegaly
Diabetes mellitus
Obesity
Congenital adrenal hyperplasia
Estrogen-induced hypertension
Pregnancy-induced hypertension
Renin-secreting tumors
Hypothyroidism
Hyperthyroidism
Liddle syndrome

Tableau 1 : Étiologies des HTA endocrines.

Figure 1 : Le système endocrinien.



## Particularités de l'HTA secondaire au syndrome de Cushing :

La prévalence de cette HTA est mal connue, elle représenterait 0,1% des HTA endocrines et 0,5% des HTA résistantes. L'HTA n'est pas la première manifestation du syndrome de Cushing. Elle est cependant fréquente, notée dans 80-95% des syndromes de Cushing de l'adulte. Sa Gravité est variable selon l'étiologie, notamment maligne et la durée de l'hypercortisolisme : le plus souvent, légère à modérée, sévère dans 17% des cas. Elle est caractérisée par la perte de l'effet dipper secondaire à la perte du rythme circadien du cortisol.

L'HTA peut également survenir au cours du syndrome de Cushing, iatrogène secondaire à une corticothérapie au long cours, mais sa fréquence est plus faible, de l'ordre de 20%. Son apparition est dose dépendante.

## Pathogénie de l'HTA secondaire au syndrome de Cushing :

Le Cortisol intervient dans la régulation de la TA par un effet propre en sensibilisant les parois vasculaires aux agents vasoconstricteurs, et indirectement en activant le SRAA, et en augmentant la sensibilité des récepteurs B adrénergiques aux catécholamines.

**En cas d'hypercortisolisme chronique :**

Le cortisol se lie et active les récepteurs aux hormones minéralocorticoïdes MC (dont le chef de file est l'aldostérone) ce qui produit un effet aldostérone like responsable d'un syndrome d'excès apparent d'hormones MC avec pour conséquences une hypokaliémie et une alcalose métabolique.

Le cortisol favorise par ailleurs un état d'insulinorésistance et d'apnée du sommeil, autres facteurs pathogènes de l'HTA.<sup>5</sup>

**Autres Facteurs délétères cardiovasculaires associés :**

**En plus de l'HTA, d'autres complications cardiovasculaires peuvent survenir :**

**1. Artérielles :** à type d'angor, infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque ou de dissection d'aorte, conséquences de l'augmentation de perturbations secondaires à l'hypercortisolisme et de l'action directe du cortisol sur les parois cardiaques et vasculaires.

**2. Thrombo-artérielles :** risque x10, à type de phlébites des MI/MS, thrombose VCI, et du sinus cérébral en raison d'un état prothrombotique lié à l'hypercoagulabilité et l'inhibition du système de fibrinolyse par l'hypercortisolisme.

L'ensemble de ces complications font du syndrome de Cushing une entité à haut risque vasculaire avec un risque de sur mortalité x4-5 par rapport à la population générale.

Ces complications sont corrélées à l'intensité et la durée de l'hypercortisolisme d'où l'intérêt d'un **diagnostic précoce**.

**Syndrome de Cushing (SC)**

Le Syndrome de Cushing est défini comme un état d'hypercorticisme chronique endogène non freinable pouvant être secondaire à une hypersécrétion chronique d'ACTH (Syndrome de Cushing **ACTH dépendant**) ou d'origine primitivement surrénalienne (Syndrome de Cushing **ACTH indépendant**). (Figure 2)

**La cause la plus fréquente** du syndrome de Cushing ACTH-dépendant est la **maladie de Cushing**, prédominant chez la femme (sex-ratio de 2,8) qui correspond à une hypersécrétion d'ACTH d'origine **hypophysaire**, le plus souvent par un **microadénome corticotrope**.

**La sécrétion ectopique d'ACTH** par une tumeur **non hypophysaire** est plus rare (7 à 15 % des cas de syndrome de Cushing).

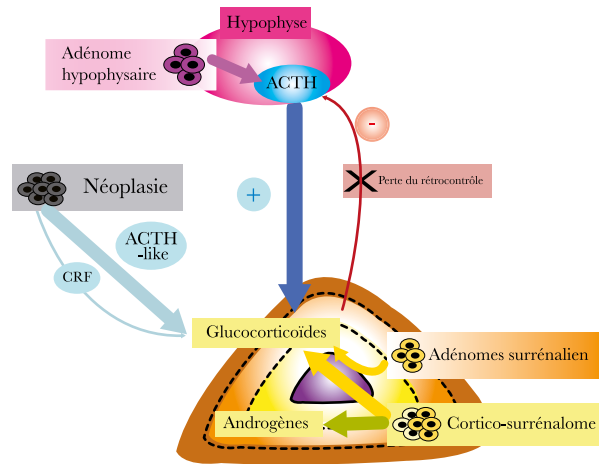


Figure 2 : Etiologies du syndrome de Cushing

Il peut s'agir de **tumeurs neuroendocrines différenciées** bronchiques (carcinoïdes, parfois difficiles à localiser du fait de leur petite taille), de cancers pulmonaires à petites cellules, de tumeurs du pancréas endocrine, de tumeurs thymiques, de phéochromocytomes, de cancers médullaires de la thyroïde, etc.

**Les tumeurs corticosurrénales** représentent 20 à 25 % des syndromes de Cushing et peuvent être bénignes (adénomes) ou malignes (corticosurrénales).

La bonne connaissance des propriétés physiologiques du cortisol permettra d'identifier assez aisément un hyperfonctionnement surrénalien.

**Rappels des principaux effets physiologiques du cortisol :**

De nombreux tissus possèdent des récepteurs au cortisol expliquant la grande diversité de ses effets physiologiques :

Le cortisol intervient dans **tous les métabolismes** avec principalement des effets hyperglycémiant et lipolytiques, responsable en cas d'excès, d'une redistribution corporelle des graisses, augmente la synthèse protéique hépatique et le catabolisme protéidique : peau, muscles, tissus conjonctifs où il inhibe la synthèse du collagène et de l'acide hyaluronique par les fibroblastes.

Au niveau du métabolisme hydrosodé, le cortisol favorise la natriurèse et la kaliurèse, et active la synthèse et la sécrétion de l'hormone natriurétique atriale.

Au plan hématologique le cortisol stimule l'érythrothrombopoïèse.

Au niveau du SNC le cortisol pénètre librement la barrière hémato-méningée et engendre en cas d'excès un état d'euphorie, confusionnel, psychotique aigu, et une

Au niveau du métabolisme hydrosodé, le cortisol favorise la natriurèse et la kaliurèse, et active la synthèse et la sécrétion de l'hormone natriurétique atriale.

Au plan hématologique le cortisol stimule l'érythro-thrombopoïèse.

Au niveau du SNC le cortisol pénètre librement la barrière hémato-méningée et engendre en cas d'excès un état d'euphorie, confusionnel, psychotique aigu, et une désorganisation du sommeil (le cortisol modifie l'activité électrique des cellules cérébrales et l'aspect du tracé EEG).

Au plan digestif, le cortisol stimule la sécrétion d'acide gastrique en réponse à l'histamine et par conséquent augmente l'incidence des ulcères peptiques.

Par ailleurs, chez l'enfant le cortisol en excès a un effet délétère sur la croissance responsable de son interruption, liée à un effet direct sur l'épiphyse.

Au plan osseux la formation osseuse est inhibée tandis que la résorption est stimulée, favorisant par conséquent la déminéralisation osseuse responsable d'ostéoporose.

Il faut également signaler les effets freinateurs du cortisol au niveau hypothalamo-hypophysaire responsable d'insuffisance thyroïdienne, d'insuffisance gonadotrope par altérations de la sécrétion FSH/LH se traduisant chez les femmes par une dysovulation avec troubles du cycle et de la fertilité, et chez les hommes de troubles de la spermatogénèse, et enfin d'insuffisance cortico-surrénalienne en cas d'apport exogène prolongé de corticoïdes de synthèse.

**L'imprégnation de l'ensemble des tissus cibles par un hypercortisolisme chronique constitue le syndrome de Cushing.**

## Présentation clinique du syndrome de Cushing :

Le syndrome de Cushing sera donc recherché au cours de l'exploration d'une HTA lorsque l'examen clinique fournit en plus de l'HTA des éléments d'orientation pour ce diagnostic.

1. Le syndrome clinique typique associe : L'existence d'une prise de poids à répartition faciotronculaire de la masse grasse, contrastant avec des membres grêles, un visage lunaire érythrosique, des signes d'hypercatabolisme cutané, osseux ou musculaire se traduisant par des vergetures larges et pourpres, ecchymoses aux points de ponction veineuse, une fragilité capillaire, un amincissement de la peau, une ostéoporose, amyotrophie des MI etc.... Des troubles des règles fréquents ainsi qu'un hypogonadisme. Avec souvent des troubles thymiques et asthénie. Devant cette forme clinique, le diagnostic de SC est un diagnostic d'inspection.

2. Parfois l'HTA est associée à un tableau clinique plus atypique comprenant des signes non spécifiques, tels qu'une obésité androïde, troubles de l'humeur, anomalies de la tolérance glucosée, dyslipidémie, une ostéoporose ... L'apparition de tels symptômes chez un sujet jeune de

moins de 40 ans sans antécédents familiaux d'HTA doit faire évoquer un syndrome de Cushing pauci-symptomatique, et faire réaliser un bilan complémentaire nécessaire à la confirmation du diagnostic....

	Proportion
Obesity or weight gain	95%
Facial plethora	90%
Rounded face	90%
Decreased libido	90%
Thin skin	85%
Decrease linear growth in children	70-80%
Menstrual irregularity	80%
Hypertension	75%
Hirsutism	75%
Depression/emotional lability	70%
Easy bruising	65%
Glucose intolerance	60%
Weakness	60%
Osteopenia or fracture	50%
Nephrolithiasis	50%

100% in children

Tableau 2 : tableau clinique de syndrome de Cushing



Figure 3 : SC chez une femme de 40 ans

## Comment rattacher une HTA à un syndrome de Cushing ?

Pour cela, il y a lieu d'entreprendre une exploration **complémentaire**, visant en premier à établir le **diagnostic positif** de l'hypercorticisme, puis à en rechercher secondairement l'étiologie.

Elle sera menée en plusieurs étapes, fondée sur :

D'une part la réalisation **d'examens simples de débrouillage** tel un bilan standard pouvant mettre en évidence des perturbations secondaires à un hypercortisolisme chronique telle qu'une augmentation de la glycémie, du cholestérol, TG, une polyglobulie avec leucopénie, une hypokaliémie....

D'autre part, par une **exploration hormonale spécifique** codifiée en 2008 par le Consensus international de l'Endocrine Society en deux étapes :

- La première étape comprenant des **examens de dépistage** pouvant être réalisés par un médecin généraliste ou spécialiste non endocrinologue.

Il s'agira d'examens simples, sensibles, réalisables idéalement en ambulatoire.

- La seconde étape sera celle des examens de **confirmation** réalisée en milieu hospitalier spécialisé par un endocrinologue.

Cette exploration comprend la mesure de la cortisolémie, de la cortisolurie et, dans certains cas, du cortisol salivaire.

**La cortisolémie** : évalue la concentration plasmatique du cortisol total. Le sujet normal présente un rythme nyctéméral bien connu de la cortisolémie, qui est maximale le matin vers 8 h, et minimale entre minuit et 4 h du matin.

La caractéristique de l'hypercortisolisme est plus une abolition de ce rythme qu'une élévation absolue de la cortisolémie. L'étude de la cortisolémie est donc surtout utile dans le cadre de prélèvements nocturnes (vers minuit), difficilement réalisables en ambulatoire.

**Le cortisol salivaire** : a dans cette situation, l'avantage d'être facilement réalisable à domicile et d'offrir une grande sensibilité diagnostique. Le cortisol salivaire est un indicateur du cortisol libre plasmatique, mais il n'est réalisé que dans certains centres.

**La cortisolurie** : La mesure de la cortisolurie sur 24 h est l'intégration des taux de cortisol libre circulant (CLU). Sous réserve d'un recueil urinaire sur 24 h correct (à bien expliquer au patient, et à vérifier par la mesure simultanée de la créatininurie), la cortisolurie a

une grande sensibilité (94 à 100%) pour le diagnostic de syndrome de Cushing, en général certain lorsque la cortisolurie sur 24 h est supérieure à trois fois la limite de la normale.

**Des tests dynamiques complémentaires sont nécessaires**, faisant appel à des tests de freinage et de stimulation. Le principe des différents tests de freinage à la dexaméthasone (DXM = corticoïde de synthèse) est fondé sur le rétrocontrôle négatif, exercé physiologiquement par le cortisol sur l'axe corticotrope au niveau hypothalamo-hypophysaire.

Deux tests de freinage sont classiquement utilisés pour le diagnostic positif d'hypercortisolisme :

- **Le freinage minute** avec 1 mg de dexaméthasone à minuit et prélèvement de la cortisolémie à 8 h le matin ;

- **Le freinage faible** avec 2 mg de dexaméthasone par jour répartis en 4 prises pendant 48 heures, et prélèvement de la cortisolémie à 8h, 6h après la dernière prise. Le test de freinage minute a l'avantage de la simplicité et peut se réaliser en première intention en ambulatoire. Il peut cependant donner dans certaines situations un faux positif. (Un sujet sain présente après freinage une cortisolémie inférieure à 50nmol/l).

**Le test de freinage faible** est plus lourd à réaliser mais il aurait une plus grande spécificité, ce qui contribue classiquement à le considérer comme un test de confirmation d'un freinage minute anormal, c'est-à-dire négatif

- Une fois le diagnostic d'hypercortisolisme formellement établi, la première étape du **diagnostic étiologique** vise à préciser son caractère ACTH-indépendant ou, au contraire, ACTH-dépendant. Cette étape repose sur le dosage d'ACTH plasmatique qui, pour être fiable, doit être fait selon des conditions rigoureuses dans un laboratoire d'hormonologie.

Par la suite, des **examens de localisation** seront indiqués selon le niveau de l'atteinte :

Par un scanner des surrénales, permettant alors de visualiser une tumeur surrénalienne (adénome ou cancer) ou par IRM de l'hypophyse à la recherche de microadénome, ou en cas de négativité, une tumeur ectopique sera recherchée par TDM thoracique et/ou abdominal dans un premier temps.

- **Les cas difficiles** (explorations biologiques discordantes, imagerie peu ou non significative) seront explorés par dosage d'ACTH lors d'un cathétérisme des sinus pétreux en centre spécialisé, et/ou par d'autres explorations dynamiques plus complexes.

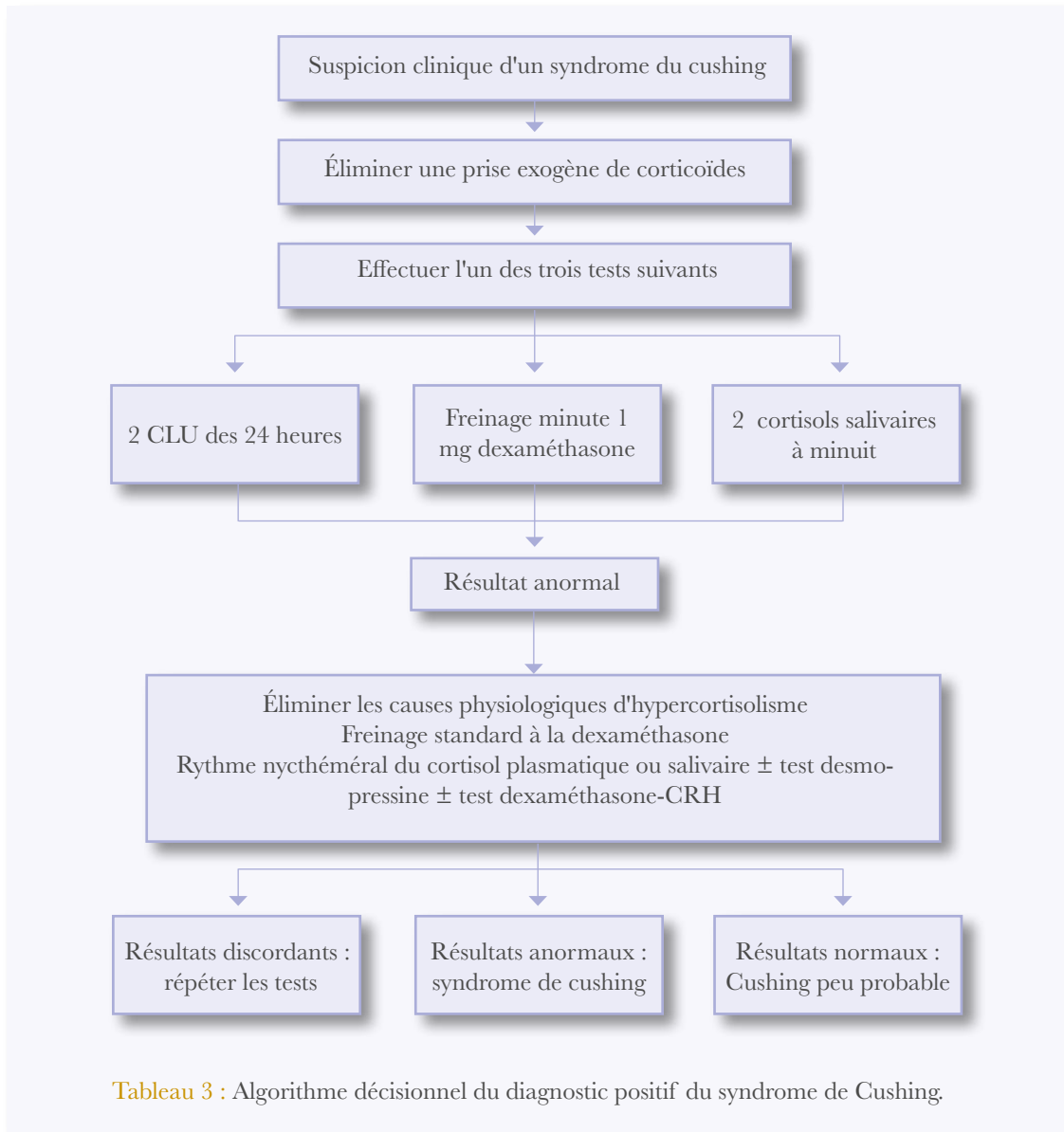
- Il est fortement recommandé à l'étape du dépistage d'éviter de pratiquer :

- Les dosages urinaires des métabolites, du cortisol en fin d'après-midi, du cortisol plasmatique de 8h.

Ainsi que les examens à visée étiologique : ACTH, test

de freinage fort, imagerie hypophysaire ou surrénalienne...

- Il faut savoir parfois répéter sur plusieurs semaines ou mois les mêmes paramètres en cas de tableau atypique, ou intermittent.



### Prise en charge thérapeutique de l'HTA secondaire au syndrome de Cushing:

Le traitement de l'HTA est principalement étiologique, puisqu'il s'agit comme il a été dit plus haut d'une HTA

chirurgicalement curable.

Cependant dans le cadre de la préparation pré-opératoire, un traitement pharmacologique peut être initié, afin d'améliorer l'état hémodynamique des patients.

Compte tenu des données pathogéniques, certaines classes thérapeutiques semblent plus efficaces, telles que les anta-

gonistes des récepteurs aux minéralo-corticoïdes, ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Les diurétiques thiazidiques ou le furosémide doivent être évités. Les alpha-bloquants et les inhibiteurs calciques sont en général inefficaces.

Le geste chirurgical consistera selon l'étiologie soit en une surrénalectomie par voie coelioscopique, ou d'une intervention neurochirurgicale réalisant une adénomectomie par voie trans-sphénoïdale.

En cas d'échec, ou de contre-indications chirurgicales, un traitement médical anticortisolique peut être proposé ou une radiothérapie hypophysaire.

L'HTA devra être réévaluée dans les suites opératoires pour éventuel réajustement thérapeutique selon l'évolution du statut surrénalien.

## Prise en charge thérapeutique de l'HTA secondaire au syndrome de Cushing :

Le traitement de l'HTA est principalement étiologique, puisqu'il s'agit comme il a été dit plus haut d'une HTA chirurgicalement curable.

Cependant dans le cadre de la préparation pré-opératoire, un traitement pharmacologique peut être initié, afin d'améliorer l'état hémodynamique des patients.

Compte tenu des données pathogéniques, certaines classes thérapeutiques semblent plus efficaces, telles que les antagonistes des récepteurs aux minéralo-corticoïdes, ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Les diurétiques thiazidiques ou le furosémide doivent être évités. Les alpha-bloquants et les inhibiteurs calciques sont en général inefficaces.

Le geste chirurgical consistera selon l'étiologie soit en une surrénalectomie par voie coelioscopique, ou d'une intervention neurochirurgicale réalisant une adénomectomie par voie trans-sphénoïdale.

En cas d'échec, ou de contre-indications chirurgicales, un traitement médical anticortisolique peut être proposé ou une radiothérapie hypophysaire.

L'HTA devra être réévaluée dans les suites opératoires pour éventuel réajustement thérapeutique selon l'évolution du statut surrénalien.

## Évolution de l'HTA après traitement du syndrome de Cushing :

L'amélioration de la pression artérielle et la diminution des besoins en traitements antihypertenseurs sont observés chez la majorité des patients après guérison mais l'HTA peut persister dans environ 25% des cas.

Sa persistance est attribuée à un remodelage des microvaisseaux artériels ou à la rémanence de l'adiposité abdominale et de l'insulinorésistance.

La durée de l'exposition à l'excès de cortisol est un facteur déterminant de la rémanence de l'HTA et constitue un facteur prédictif de surmortalité.

## Conclusion :

L'association d'une HTA à un syndrome métabolique chez un sujet jeune de moins de 40 ans, notamment de sexe féminin est fortement évocatrice, après élimination d'un hypercorticisme exogène, d'un syndrome de Cushing d'autant plus qu'il s'y associe des signes cataboliques.

Dans ce contexte, il y a lieu de pratiquer un bilan de débrouillage à minima comprenant les dosages du cortisol libre urinaire des 24h ou du cortisol plasmatique de 8h après un test de freinage minute. En cas d'anomalies, l'exploration endocrinienne devra être complétée en milieu spécialisé.

## Références bibliographiques :

1. L. Legedz : Aspects cliniques, explorations et prise en charge de l'hypertension artérielle in EMC de cardiologie 2007,
2. Minder AI, [Arterial hypertension secondary to endocrine disorders] in Ther Umsch. 2015
3. Magiakou MA, . Hypertension in Cushing's syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2006
4. L.Nierman and coll : the diagnosis of cushing Syndrome : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.JCEM 2008,
5. A Tabarin :Syndrome de Cushingin EMC d'endocrinologie 2015,
6. L. Nieman and coll :Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.JCEM 2015,
7. Colussi G, Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension in J Hypertens. 2013,
8. Cicala Maria Verena, Mantero Francesco. Hypertension in Cushing's syndrome : from pathogenesis to treatment. Neuroendocrinology. 2010

## Contrôlez vos connaissances !

Chez un patient hypertendu, les signes les plus évocateurs d'un syndrome de Cushing sont :

- a. Obésité
- b. Vergetures pourpres
- c. Acné
- d. Diabète de type 2
- e. L'ostéoporose

Réponses au quizz sur  
[www.el-hakim.net](http://www.el-hakim.net)