

ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DES ADÉNOMES CORTICOTROPES AU CENTRE HOSPITALIER NATIONAL UNIVERSITAIRE (CHNU) DE FANN.

EPIDEMIOLOGICAL, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS OF CORTICOTROPIC ADENOMAS AT THE CENTRE HOSPITALIER NATIONAL UNIVERSITAIRE (CHNU) DE FANN.

MBAYE M¹, THIOUB M¹, DIEDHIOU D², ATAKLA H.G¹, WAGUE D¹, NDIAYE SY E.C¹, THIAM A.B¹, NDOYE N¹, BA M.C¹

1. Service de Neurochirurgie, CHNU Fann, Dakar, Sénégal
2. Service de Médecine Interne, CH Abass Ndao, Dakar, Sénégal

Résumé

Introduction: La maladie de Cushing est une pathologie peu connue dans notre contexte. Nous rapportons une série de patients, les facteurs influençant le diagnostic et la prise en charge précoce des adénomes corticotropes et d'établir les conséquences évolutives de la maladie de Cushing au service de Neurochirurgie de l'hôpital Fann.

Patients et Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective, d'une durée de 5 ans (de juin 2016 à juin 2021). Tous les patients opérés pour adénome corticotrope au service de neurochirurgie du CHNU de Fann ont été colligés. Les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives ont été évaluées. Le logiciel Epi Data 3.1 a été utilisé pour la saisie des données et le logiciel R pour les analyses statistiques.

Résultats : Sur une cohorte de 158 patients suivis d'adénome hypophysaire, dont 09 porteurs d'un adénome corticotrope soit une fréquence de 5,7%. L'âge moyen des patients était de 32.5 ans avec des extrêmes de 20 à 47 ans. Une prédominance féminine a été retrouvée avec une sex-ratio de 0.29 (2 H/7F). Le syndrome de Cushing avait été le mode révélation chez tous les patients. L'imagerie (IRM et/ou TDM cérébrale) avait montré une majorité de macro adénomes hypophysaires et le bilan biologique notait chez tous les patients une hypersécrétion cortisonique. La durée du suivi allait de 4 mois à 3 ans.

Conclusion : Les adénomes corticotropes sont rares, ils sont souvent diagnostiqués au stade de complications métaboliques dans notre contexte. La prise en charge est d'abord neurochirurgicale, l'exérèse complète permettant ainsi d'obtenir la guérison. Les complications évolutives conditionnent le pronostic.

Mots-clés : Adénome Corticotrope, Complications, Maladie de Cushing

Summary

Introduction: Cushing's disease is a condition that is little known in our context. We report a series of patients, the factors influencing the diagnosis and early management of corticotropic adenomas and establish the evolutionary consequences of Cushing's disease in the Neurosurgery Department of Fann Hospital.

Patients and Methods : This was a retrospective study, lasting 5 years (June 2016 to June 2021). All patients operated for corticotropic adenoma at the neurosurgery department of CHNU de Fann were colligated. Epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary data were evaluated. Epi Data 3.1 software was used for data entry and R software for statistical analysis.

Results : Of a cohort of 158 patients with pituitary adenoma, 09 had a corticotropic adenoma, a frequency of 5.7%. The mean age of patients was 32.5 years, with extremes ranging from 20 to 47 years. Females predominated, with a sex ratio of 0.29 (2 M/7F). Cushing's syndrome was the mode of revelation in all patients. Imaging (MRI and/or brain CT) showed a majority of pituitary macroadenomas, and the biological work-up revealed cortisone hypersecretion in all patients. Follow-up ranged from 4 months to 3 years.

Keywords: Adénome Corticotrope, Complications, Maladie de Cushing

Correspondance : Maguette Mbaye (Centre national hospitalo-universitaire Fann, Dakar, Senegal). Email: maguette.mbaye8@gmail.com

Soumis le 16 juillet 2023
Révisé le 01-11-2023
Accepté le 23-03-2024

INTRODUCTION

L'adénome corticotrope est une tumeur bénigne développée aux dépens des cellules endocriniennes de l'adénohypophyse (antéhypophyse) et responsable de la maladie de Cushing (MC). Il s'agit d'une maladie rare, caractérisée par l'hypersécrétion non freinable du cortisol au niveau de la surrénale, par libération incontrôlée de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) au niveau de l'adénohypophyse, causée par des tumeurs sécrétrices de l'hypophyse (corticotropinomes) [1]. Elle a une incidence de 1,2 à 1,7 cas/1000000 d'habitants/an et plus fréquente chez les femmes que les hommes [1, 2]. Son épidémiologie correspond à une maladie rare et classique avec une morbidité et de mortalité principalement due à des événements cardiovasculaires [3].

Il existe de nombreux symptômes non spécifiques, mais aussi spécifiques tel que : la répartition faciotronculaire de la masse grasse, l'hypercatabolisme cutané (fragilité cutanée, ecchymoses, vergetures), musculaire (amyotrophie proximale) et osseux (ostéoporose) [4].

Le diagnostic de maladie de Cushing découle d'explorations hormonales et d'imageries soigneuses visant dans un premier temps à affirmer le syndrome de Cushing, puis dans un deuxième temps à en préciser l'étiologie hypophysaire. Le bilan hormonal révèle une cortisolémie supérieure à 18 ng/ml et dans 75 et 85 % des cas, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale permet d'identifier un microadénome (diamètre inférieur à 10 mm). Les macroadénomes hypophysaires corticotropes sont rares. Ils sont souvent révélés par un syndrome tumoral (troubles visuels, céphalées) ou de façon fortuite sur un examen radiologique « incidentalome hypophysaire ».

Le traitement de l'adénome corticotrope repose avant tout sur la chirurgie hypophysaire. En cas d'échec ou en fonction des situations, un traitement médical (essentiellement par anticortisolique de synthèse) peut être instauré. Une radiothérapie hypophysaire ou une surrénalectomie bilatérale seront discutés.

Nous rapportons dans cette étude, les résultats de nos travaux portant sur les adénomes corticotropes au service de neurochirurgie de l'hôpital Fann

1. PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude mixte (rétrospective, descriptive de type analytique, d'une durée de 5 ans allant de (juin 2016 à juin, 2021 avec une durée de suivi de 4 mois à 3 ans.

Elle a porté sur 9 patients, ayant été hospitalisés aux services de neurochirurgie de l'hôpital Fann pendant la période d'étude pour la prise en charge d'un micro ou d'un macroadénome corticotrope. Etaient inclus dans cette étude que les patients diagnostiqués

biologiquement par le dosage du cortisol et/ou de l'ACTH avec un adénome hypophysaire visible à l'IRM et qui ont été opérés.

La taille de l'échantillon a été obtenue à partir du nombre de cas enregistrés durant l'enquête. Les paramètres étudiés étaient épidémiologiques, démographiques. Les données cliniques regroupaient un syndrome tumoral et un syndrome endocrinien. La paraclinique à la recherche des anomalies : hormonologique par le dosage de : l'ACTH (Adréno Cortico Tropic Hormone), la prolactinémie, TSH (thyroid-stimulating hormone) ultra-sensible, l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1), la FSH (hormone folliculo-stimulante), la LH (hormone lutéinisante), la cortisolémie des 8h, GH (Growth Hormone), la T3 (tri-iodothyronine) et la T4 (thyroxine) libres.

L'imagerie médicale (l'IRM hypophysaire et la TDM (tomodensitométrie) hypophysaire) ont permis de classer les adénomes en fonction de leur taille. La classification de Knosp a été utilisée pour évaluer l'extension de la tumeur au sinus caverneux. L'aspect thérapeutique tenait compte du traitement médicamenteux et du geste opératoire (type, durée, qualité d'exérèse, complication per opératoire). La technique opératoire était endonasale transsphénoïdale sous endoscopie pure.

Le logiciel Epi Data 3.1 a été utilisé pour la saisie des données et le logiciel R pour les analyses statistiques. Des proportions ont été calculées pour les variables qualitatives. Nous avons présenté nos résultats sous forme de tableaux et de figures, réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2013.

2. RESULTATS

Durant la période d'étude, nous avons colligé un 158 patient atteint d'adénome hypophysaire, dont 09 présentant un adénome corticotrope (5,7%), ont été opérés. L'âge moyen des patients était de 32, 5 ans avec des extrêmes de 20 et 47 ans

Les deux sexes ont été retrouvés avec une prédominance féminine et une sex-ratio 2H/7F : 0,29. Le délai de consultation variait entre 4 semaines et 4 mois.

Les céphalées, les troubles visuels et la surcharge pondérale étaient retrouvés respectivement chez 8, 7 et 7 de nos patients. D'autres signes cliniques ont été retrouvés (Tableau I).

L'hypertension artérielle et le diabète étaient retrouvés dans une proportion respective de 55% et 44%.

L'examen clinique avait permis de retrouver un syndrome tumoral, un syndrome endocrinien et un syndrome ophtalmologique dans des proportions respectives de 88%, 77% et 55%.

Le bilan biologique incluait l'ensemble des hormones antéhypophysaires (Tableau II).

L'IRM cérébrale a été effectué chez 8 (88,8%) de nos patients et permettait de préciser la topographie

de l'adénome, sa taille, ses différents rapports avec les structures de voisinage notamment le chiasma, le sinus caverneux et le plancher sellaire. La TDM cérébrale a été réalisée chez 1 patient (11,1%).

La classification de Knosp a été utilisée pour évaluer l'extension de la tumeur au sinus caverneux.

L'imagerie avait révélée 3 microadénomes (33,33%) et 6 macroadénomes (66,66%), avec 3 envahissements du sinus caverneux (Knosp 2), et 2 patients (22,22%) chez qui on retrouvait une extension suprasellaire. Chez cinq patients (55,5%), un grade 3B de Knosp a été retrouvé.

Dans notre série deux (22,22%) de nos patients ont suivi un traitement sous Ketoconazole. Tous les patients de cette série ont été opérés par voie endonasale transsphénoïdale. L'exérèse a été complète chez 6 patients soit 66,66%.

Le traitement post-opératoire chez tous nos patients était fait d'antidouleurs à type de paracétamol, d'antibiotiques à type de Céfuroxime, de corticoïdes avec de l'Hydrocortisone à raison de 20mg/jour associés à des adjuvants. La desmopressine pour les cas de diabète insipide en post-opératoire et un spray nasal à base d'eau de mer (Stérimar®) étaient utilisés. Durant l'évolution post-opératoire, nous avons enregistré 1 (11,11%) cas d'épistaxis transitoire, 5 (55,55%) cas de diabète insipide transitoire traités par Minirinmelt® (Desmopressine).

Les céphalées et les troubles visuels étaient améliorés en post opératoire dans 6 cas (donner le pourcentage) et stationnaires dans 3 cas (33,33%). Aucune complication post opératoire ophtalmologique n'a été objectivée chez les patients. Une normalisation du cycle menstruel et des troubles sexuels a été objectivée en post-opératoire chez les patients initialement atteints.

Dans notre étude six patients (66,66%) avaient une rémission hormonale et l'imagerie de contrôle post-opératoire notait une exérèse complète chez 6 patients (66,66%). Un patient (11,11%) a présenté une récurrence 2 ans après.

3. DISCUSSION

Dans notre étude, l'adénome corticotrope représente 5,7% de tous les adénomes hypophysaires recensés, ce qui en fait la maladie hypophysaire la plus rare ; l'âge moyen étant de 32 ans ; avec une fourchette allant de 20 à 47 ans (Sur les 9 cas reportés, 6 cas avaient entre 20 et 40 ans et le reste au-delà de 40 ans). On a objectivé aussi une nette prédominance féminine avec un sex-ratio de 7 femmes/2 hommes. Ces données sont superposables à celles rapportées dans la littérature, respectivement 5% en Suisse et 6% en France avec une sex-ratio: 10/1 et un âge moyen au diagnostic de 32 ans [6,7]. Nous pensons que l'absence d'un registre national des patients atteints de la maladie de Cushing, et l'absence

d'études antérieures expliquent le fait que l'incidence nationale de la maladie n'est pas connue. Sur les 9 observations, 8 de nos patients (88,88%) présentaient un syndrome tumoral (88,88%) et 7 de nos patients (77,77%) présentaient un syndrome endocrinien, dont 5 (55,55%) présentaient une obésité faciotronculaire.

Il a été constaté que la majorité de nos patients (66,66%), étaient déjà au stade de complications au moment du diagnostic, ceci du fait du caractère insidieux de cette pathologie. Celles-ci sont représentées essentiellement par du diabète sucré [8]. Qui, dans certaines situations, peuvent être révélateur de la maladie. Ainsi penser à l'origine secondaire du diabète chez un sujet adulte pourrait rendre le diagnostic de maladie de Cushing plus précoce et améliorer sa prise en charge [9]. La deuxième complication décrite dans notre série est l'hypertension artérielle (HTA), constatée chez 5 (55,55%) de nos malades et fait partie intégrante des complications cardiovasculaires qui conditionnent le pronostic vital [10].

Tous nos malades ont effectués au moins une cortisulurie ou une cortisolémie, et 5 (55,55%) d'entre eux ont réalisés l'ACTH qui était augmenté (sup à 50 pg/ml). L'IRM hypophysaire a été effectuée chez 8 (88,88%) de nos patients, et la TDM cérébrale (moins sensible pour les tumeurs de la région hypophysaire) a été effectuée chez un 1 malade (11,11%). Dans nos régions, par manque de moyens, nos explorations paracliniques comportent la cortisulurie ou la cortisolémie de 8h sont réalisés systématiquement en première intention, suivi de l'ACTH, et enfin de l'IRM hypophysaire. Contrairement aux données de la littérature, nous avons enregistré une majorité de macroadénome (66,66 %). Cela s'explique par le retard diagnostique. Seuls 2 de nos malades (22%) ont reçus un traitement médical à base de Ketoconazole et dont 1(11,11%) qui l'a très mal toléré avec beaucoup d'effets secondaires ce, qui a motivé l'arrêt du médicament. La plupart des autres traitements médicamenteux ne sont malheureusement pas disponible au Sénégal. Le traitement chirurgical étant le traitement de première intention Tous les patients de cette étude ont été opérés par voie endoscopique endonasale transsphénoïdale. L'exérèse a été complète chez 66,66% et incomplète chez 33,34%. Dans notre étude aucun de nos patients n'a bénéficié d'une surrénalectomie bilatérale.

En post-opératoire, on observe une disparition du syndrome tumoral, une amélioration des troubles ophtalmiques et une rémission hormonale pour 6 patients (66,66%).

Nous avons noté une guérison définitive chez 6 patients (66,66%), 2 patients (22,22%) avec un de résidu tumoral (11,11%), et un cas de récurrence (11,11%) à long terme. Ce dernier a été réopéré par voie endoscopique transsphénoïdale.

CONCLUSION

La chirurgie des adénomes corticotropes constitue la première option thérapeutique. Elle assure la guérison si l'exérèse est complète. Nous avons rapporté une série 9 patients porteurs d'adénomes corticotropes pris en charge au service de Neurochirurgie du CHU de Fann en collaboration avec les services d'endocrinologie de Dakar les résultats sont satisfaisants, mais un diagnostic précoce de la maladie de Cushing est cependant nécessaire afin d'éviter les complications.

REFERENCES

1. Albani A, Theodoropoulou M, Reincke M. Genetics of Cushing's disease. *Clin Endocrinol* . 2018 Jan;88(1):3-12. doi: 10.1111/cen.13457. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28850717.
2. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JOL, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:117-123.
3. Clayton R, Raskauskiene D, Reulen R, Jones P. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:632-642.
4. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5593-602
5. Micko AS, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg*. 2015 Apr;122(4):803-11. doi: 10.3171/2014.12.JNS141083. Epub 2015 Feb 6. PMID: 25658782.
6. Fontana, E., Gaillard, R. (2009), Epidémiologie des adénomes hypophysaires : étude dans une agglomération urbaine de suisse, *Rev Med Suisse*, -5, no. 223, 2172-2174.
7. Karavitaki N, Prevalence and incidence of pituitary adenomas, *Ann Endocrinol (Paris)* -2012.
8. Dahmami O, Belcaid A, Azzouzi O, HAMI H, *Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire*. 2000; 4.
9. L.Perlemuter, J-L Thomas. *Endocrinologie, Connaissances et pratique*. Edition Masson, 5eme édition, Juin 2003. 493 pages
10. Hofstetter C, Anand VK, Schwartz TH: Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *Oper Tech Otolaryngol* 2011; 22:206-214

Tableau I: Répartition des patients opérés selon les lésions signes et les symptômes.

Signes et symptômes	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Prise de poids	7	77,77%
Obésité faciotronculaire	7	77,77%
Signes cutanées et/ou phanériens	5	55,55%
Aménorrhée et/ou galactorrhée	2	22,22%
Asthénie et/ou amyotrophie	2	22,22%
Baisse libido et/ou impuissance	3	33,33%
Hémianopsie bitemporale	2	22,22%

Tableau II: Répartition des patients opérés selon les résultats du bilan hormonal

Bilan hormonal	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Hypercortisolémie / hypercortisolurie	9	100
Hyperprolactinémie	2	22,22
Insuffisance thyroïdienne	1	11,11