



HAL
open science

La gestion médicale du syndrome de Cushing : prise en charge et conseils à l'officine

Meriem Zeggai

► **To cite this version:**

Meriem Zeggai. La gestion médicale du syndrome de Cushing : prise en charge et conseils à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2023. hal-04517047

HAL Id: hal-04517047

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517047v1>

Submitted on 22 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2022

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 12 janvier 2023, sur un sujet dédié à :

**LA GESTION MEDICALE DU SYNDROME DE CUSHING,
PRISE EN CHARGE ET CONSEILS A L'OFFICINE**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Meriem ZEGGAI**

née le 22 juin 1998 à Guingamp

Membres du Jury

Président :	Mme Brigitte LEININGER-MULLER	Professeur des Universités à Nancy
Juges :	Mme Léa DEMARQUET	Endocrinologue-diabétologue à Nancy
	Mr Julien GRAVOULET	Pharmacien titulaire à Leyr et Professeur associé
	Mme Catherine VELY	Pharmacien à Nancy

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2022-2023**

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidence - vacant

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

Patrick MENU

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Patrick MENU

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Emmanuelle BENOIT

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Dominique DECOLIN

Marie-Claude FUZELLIER

Louis SCHWARTZBROD

Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU* Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Pauline GILSON	82	Biologie cellulaire oncologique
Caroline LAROYE	82	Biothérapie
Julien PERRIN ^H	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Isabelle BERTRAND ^H	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie

Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT ^H	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Jérémy GOUYON	85	Chimie analytique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU *	Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD ^H	86/01	Droit en Santé
Balbine MAILLOU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER ^H	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Franceline REYNAUD	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIUO ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

^H Maître de conférences titulaire HDR

*** Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A ma présidente de jury et co-directrice de thèse,

A Madame la Professeur Brigitte LEININGER-MULLER,

Je vous remercie tout d'abord d'avoir accepté de présider cette thèse et de m'accorder l'honneur de juger mon travail.

Je vous remercie également pour vos conseils, votre écoute, votre disponibilité et les nombreuses connaissances que vous m'avez transmises tout au long de mes études. Un grand merci pour votre bonne humeur qui m'a aidée à mieux assimiler les cours de biochimie.

A ma directrice de thèse,

A Madame le Docteur Léa DEMARQUET

Je vous remercie de m'avoir encadrée et conseillée, ainsi que pour votre disponibilité, votre investissement, votre motivation, votre gentillesse et l'apport constant de vos connaissances afin de m'aiguiller dans ce long travail. Merci infiniment pour le temps accordé.

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse et de la juger.

A mes juges,

A Monsieur le Docteur Julien GRAVOULET,

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre écoute sans failles lors de mes études ainsi que votre investissement dans les enseignements que vous nous avez transmis en filière officine. Je vous adresse mes plus profonds respects.

A Madame le Docteur Catherine VELY,

Je vous remercie pour votre accueil et les nombreuses connaissances que vous m'avez transmises durant les stages que j'ai réalisés au sein de votre officine. Soyez assurée de ma plus sincère reconnaissance.

A tous mes enseignants du premier jour de ma scolarité à aujourd'hui. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris.

A ma chère famille,

A mon père. Merci de ton soutien, merci d'avoir toujours été là. Merci de m'avoir permis de réaliser le métier de mes rêves, merci pour ta patience tout au long de ces années d'études.

A ma sœur. Merci pour ton soutien depuis ma première année. Merci d'avoir toujours cru en moi ma chère sœur.

A mon frère et ma belle-sœur. Merci pour vos encouragements et votre soutien.

Je vous aime.

A mes amies,

Selma, mon binôme de toujours, merci pour tous nos moments de rigolades. Merci pour ta présence, tu es plus qu'une amie, tu es une sœur. Tu sais que tu pourras toujours compter sur moi.

Sana, merci pour tes encouragements et ton soutien. Les années de fac à tes côtés resteront inoubliables.

Sabrina, merci pour ton soutien durant la première année. Merci de m'avoir aidée à croire en moi.

Sarah, merci pour tes conseils durant ces longues années d'études. Merci pour tout.

Hanane, merci pour tes encouragements, tes conseils et ton soutien. Tu étais la personne vers qui je me dirigeais lorsque j'avais besoin d'aide. Merci pour tout.

Imen, merci pour tes conseils et ton aide durant ces études. Je n'oublierai jamais notre rencontre à Artem. Je serai toujours là pour toi.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION..... 1

I. PREMIERE PARTIE : DEFINITIONS ET GENERALITES SUR LE SYNDROME DE CUSHING..... 2

1. Définitions	2
2. Historique.....	2
3. Épidémiologie	2
3.1. Généralités	2
3.2. Incidence et prévalence.....	3
4. Physiopathologie.....	4
4.1. Le système endocrinien.....	4
4.2. Les glandes	5
4.3. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien physiologique	7
4.3.1. L'hypothalamus et l'hypophyse	7
4.3.2. L'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien	10
4.4. Les hormones sécrétées par les surrénales.....	11
4.4.1. La médullo-surrénale.....	12
4.4.2. La corticosurrénale.....	12
4.4.2.1. Les glucocorticoïdes (cortisol).....	13
4.4.2.2. Les minéralocorticoïdes (aldostérone).....	13
5. Le syndrome de Cushing : diverses étiologies	15
5.1. Cushing ACTH dépendant.....	15
5.3. Cushing ACTH indépendant.....	16
5.4. Syndrome de Cushing iatrogène	17
6. Les facteurs de prédisposition	18
6.1. Génétiques	18
6.2. Non modifiables	18
7. Clinique et biologie.....	19
7.1. La clinique.....	19

7.2. Manifestations métaboliques et cardiovasculaires	20
7.2.1. L'hypertension artérielle	20
7.2.2. Le diabète.....	21
7.2.3. La dyslipidémie.....	21
7.2.4. L'obésité	21
7.3. Atteinte osseuse	21
7.4. Maladie veineuse thromboembolique	21
7.5. Manifestations infectieuses.....	21
7.6. Manifestations psychiatriques.....	22
7.7. Axe gonadotrope	22
8. Examens biologiques/diagnostic.....	23
8.1. Confirmer l'hypersécrétion de cortisol	23
8.1.1. Anamnèse des médicaments pris par le patient	23
8.1.2. Éliminer un pseudo-Cushing	23
8.1.3. Test de freinage	23
8.1.4. Mesure du cortisol libre urinaire	24
8.1.5. Mesure du cortisol à minuit	24
8.2. Diagnostic étiologique : dosage de l'ACTH	25
8.3. Diagnostic différentiel des tumeurs sécrétant de l'ACTH	26
8.3.1. Cathétérisme des sinus pétreux inférieurs	27
8.3.2. Importance du suivi de la maladie par un endocrinologue	28
9. Les complications à court et long terme	28
9.1. Les complications à court terme	28
9.2. Les complications à moyen terme	28

II. DEUXIEME PARTIE : TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS

A L'OFFICINE	31
1. Les traitements non médicamenteux.....	31
1.1. Les objectifs du traitement.....	31
1.2. La chirurgie hypophysaire par voie trans-sphénoïdale	31
1.3. La radiothérapie hypophysaire	32
1.4. La surrénalectomie bilatérale.....	32
1.5. La surrénalectomie unilatérale.....	32
2. Les traitements préventifs.....	32
2.1. Prise en charge du risque thromboembolique	32
2.2. Prévention de la pneumocystose en cas d'hypercorticisme majeur	33
3. Les traitements spécifiques	33

3.1. Ciblant l'adénome corticotrope	34
3.1.1. Récepteurs SST5 : Pasiréotide	34
3.1.2. Récepteurs D2 : Cabergoline	34
3.2. Ciblant le cortex surrénalien	36
3.2.1. Inhibiteurs de la stéroïdogénèse (Kétoconazole, Métyrapone, Etomidate).....	36
3.2.1.1. La Métyrapone et le LCI 699 (Osilodrostat)	36
3.2.1.2. Le Kétoconazole	37
3.2.1.3. Lévo kétoconazole	38
3.2.1.4. L'Etomidate	38
3.2.1.5. Objectifs des traitements des inhibiteurs de la stéroïdogénèse (59)	38
3.2.1.6. Précautions d'emploi ? (59)	38
3.2.1.7. Limites des médicaments inhibant la stéroïdogénèse	39
3.2.2. Adrénolytiques : Mitotane	41
3.3. Ciblant le récepteur du cortisol	41
3.3.1. Mifépristone	41
3.4. Nouvelles thérapeutiques médicales	42
3.4.1. Glitiazones.....	42
3.4.2. Rétinoïdes	42
4. Les effets secondaires des traitements et surveillance	43
4.1. Pasiréotide.....	43
4.2. Cabergoline	43
4.3. Kétoconazole	44
4.4. Métyrapone et Osilodrostat.....	44
4.5. Etomidate.....	44
4.6. Mifépristone	44
4.7. Mitotane	45
5. Les interactions médicamenteuses.....	45
6. Dépistage à l'officine : alerter selon ordonnance et les médicaments	48
6.1. Sensibiliser les pharmaciens au syndrome de Cushing	48
6.2. Sensibiliser les pharmaciens aux traitements au long cours par glucocorticoïdes de synthèse	49
7. Prise en charge des complications à l'officine chez un patient Cushing.....	50
7.1. Fatigue, fatigue musculaire.....	51
7.2. Ostéoporose	53
7.3. Diabète	54
7.4. Hypertension artérielle.....	55
7.5. Thromboses.....	55

7.6. Vergetures	55
7.7. Acné.....	57
7.8. Perte de cheveux.....	57
7.9. Troubles du sommeil	58
7.10. Le microbiote intestinal	59

III. TROISIEME PARTIE : ROLE DU PHARMACIEN ET EDUCATION THERAPEUTIQUE

DU PATIENT	60
1. Syndrome de Cushing et qualité de vie	60
2. Éducation thérapeutique du patient	62
3. Insuffisance surrénalienne	63
4. Cas clinique : découverte d'une MC fin 2015	64
4.1. Histoire de la maladie	64
4.1.1. Raisons de la recherche de la MC chez Mme T	64
4.1.2. Biologie.....	64
4.1.3. Imagerie	64
4.1.4. Traitements mis en place	65
4.2. Prescription à l'officine : Kétoconazole	66
4.2.1. Vérifier la validité de l'ordonnance :	66
4.2.2. Vérifier les interactions médicamenteuses par rapport à l'historique du patient et son dossier pharmaceutique	66
4.2.3. Éducation du patient par rapport aux effets secondaires	66
4.3. Prescription à l'officine : Pasireotide (SIGNIFOR®)	67
4.3.1. Vérifier la validité de l'ordonnance	67
4.3.2. Vérifier les interactions médicamenteuses par rapport à l'historique du patient et son dossier pharmaceutique	67
4.3.3. Éducation du patient par rapport aux effets secondaires	67
4.4. Prescription à l'officine : Osilodrostat (ISTURISA®).....	68
4.4.1. Vérifier si la prescription est valide.....	69
4.4.2. Vérifier les interactions médicamenteuses par rapport à l'historique du patient et son dossier pharmaceutique	69
4.4.3. Éducation du patient par rapport aux effets secondaires	69
CONCLUSION	70
BIBLIOGRAPHIE	71
ANNEXES	77

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 ENQUETE NATIONALE DANOISE : DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES D'APRES STEFFENSEN C. (8)	3
FIGURE 2 REPARTITION PAR SEXE DANS LE SYNDROME DE CUSHING SELON L'ENQUETE DANOISE D'APRES STEFFENSEN C. (8)	4
FIGURE 3 LE SYSTEME ENDOCRINIEN (13)	6
FIGURE 4 L'HYPOPHYSE ET SES ORGANES CIBLES (16).....	8
FIGURE 5 AXE HYPOTHALAMO-ADENOHYPOPHYSAIRES D'APRES FRANCIS CANON (17)	9
FIGURE 6 RETROCONTROLE NEGATIF DU SYSTEME ENDOCRINIEN D'APRES SUSANNE HILLER-STURMHÖFEL (11)	10
FIGURE 7 AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-CORTICOSURRENALIEN	11
FIGURE 8 LES GLANDES SURRENALES (18).....	12
FIGURE 9 SCHEMA D'UNE GLANDE SURRENALE (20).....	13
FIGURE 10 LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE (22).....	14
FIGURE 11 SYNDROME DE CUSHING DEPENDANT DE L'ACTH.....	16
FIGURE 12 SYNDROME DE CUSHING INDEPENDANT DE L'ACTH	17
FIGURE 13 SYMPTOMES DU SYNDROME DE CUSHING D'APRES CUSHING INFOS (26)	20
FIGURE 14 DIAGNOSTIC POSITIF DU SYNDROME DE CUSHING D'APRES HAS (23).....	25
FIGURE 15 CONCENTRATION D'ACTH DANS LE SYNDROME DE CUSHING D'APRES RAFF.H (21)	26
FIGURE 16 DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DU SYNDROME DE CUSHING D'APRES HAS (23).....	27
FIGURE 17 SCHEMA DE LA CHIRURGIE TRANS-SPHENOÏDALE(44)	31
FIGURE 18 OPTIONS MEDICALES DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CUSHING D'APRES TABARIN.A (50)	33
FIGURE 19 CIBLES ENZYMATIQUES DES INHIBITEURS DE LA STEROIDOGENESE SURRENALIENNE D'APRES TABARIN.A (50).....	36
FIGURE 20 INDICE GLYCEMIQUES D'ALIMENTS COURANTS D'APRES AMELI (87)	54
FIGURE 21 EXEMPLE DE QUESTION ISSU DU QUESTIONNAIRE DE VIE QUOTIDIENNE(94)	61
FIGURE 22 EXTRAIT DU QUESTIONNAIRE DE LA MALADIE DE CUSHING (95).....	62
FIGURE 23 CARTE D'INSUFFISANT SURRENALIEN (98).....	63
FIGURE 24 IRM HYPOPHYSIAIRE DE MME T	64

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I LES HORMONES DU SYSTEME NEUROENDOCRINIEN (11)	5
TABLEAU II ROLE DES GLANDES ENDOCRINES.....	6
TABLEAU III EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE L'ADRENALINE ET LA NORADRENALINE (18)	12
TABLEAU IV ÉTIOLOGIES DU SYNDROME DE CUSHING D'APRES LA HAS (23)	15
TABLEAU V RESUME DES SIGNES ET SYMPTOMES DU SYNDROME DE CUSHING D'APRES THE PITUITARY SOCIETY (33)	22
TABLEAU VI RESULTATS DE L'EXAMEN CATHETERISME DES SINUS PETREUX	27
TABLEAU VII PRINCIPALES COMPLICATIONS DE L'HYPERCORTICISME, SEQUELLES POTENTIELLES, ET SURVEILLANCE PROPOSEE D'APRES CASTINETTI.F (43)	30
TABLEAU VIII MEDICAMENTS COMMERCIALISES DIRIGES CONTRE LES TUMEURS HYPOPHYSAIRES (55)	35
TABLEAU IX RESUME DES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES INHIBITEUR DE LA STEROÏDOGENESE SURRENALIENNE(55)	40
TABLEAU X RESUME DES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS MEDICAUX UTILISABLES DANS LE SYNDROME DE CUSHING D'APRES TABARIN.A (50)	42
TABLEAU XI LES PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES DES TRAITEMENTS DU SYNDROME DE CUSHING D'APRES PIVONELLO R. (62).....	45
TABLEAU XII LISTE NON EXHAUSTIVES DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES MEDICAMENTS DU TRAITEMENT DU SC (72)	46
TABLEAU XIII PRINCIPAUX PRINCIPES ACTIFS A MARGE THERAPEUTIQUE ETROITE METABOLISES PAR LES CYP, INHIBITEURS ET INDUCTEURS D'APRES ANSM (73)	47
TABLEAU XIV CLINIQUE DU SYNDROME DE CUSHING D'APRES HAS (23).....	49
TABLEAU XV LES PRINCIPAUX GLUCOCORTICOÏDES DE SYNTHESE D'APRES MAITER D. (77).....	49
TABLEAU XVI EFFETS SECONDAIRES LIES A LA PRISE DE GLUCOCORTICOÏDES DE SYNTHESE D'APRES MAITER D. (77)	50
TABLEAU XVII FATIGUE ET CONSEILS ASSOCIES (81)	51
TABLEAU XVIII PRODUITS CONSEILS EN PHARMACIE (82)	52
TABLEAU XIX REGIMES ALIMENTAIRES ET FATIGUE (81).....	53
TABLEAU XX CONSEILS EN PHARMACIE (82,89).....	55
TABLEAU XXI TOPIQUES UTILISES POUR ATTENUER LES VERGETURES(90)	56
TABLEAU XXII PRODUITS CONSEILS EN PHARMACIE CONTRE LES VERGETURES (82).....	56
TABLEAU XXIII PRODUITS CONSEILS ANTI ACNE EN PHARMACIE (82).....	57
TABLEAU XXIV VITAMINES ET MINERAUX INDISPENSABLES POUR LUTTER CONTRE L'ALOPECIE (92).....	58
TABLEAU XXV CONSEILS EN PHARMACIE (82)	58
TABLEAU XXVI PRODUITS CONSEILS CONTRE LES TROUBLES SOMMEILS EN PHARMACIE (82)	59

LISTE DES ABREVIATIONS

- **GHRH** : Growth Hormon Releasing Hormon
- **CRH** : corticotropin-releasing hormone
- **TRH** : thyrotropin-releasing hormone
- **GnRH** : Gonadotropin-Releasing Hormone
- **PRH** : Prolactin Releasing Hormone
- **GH** : Growth Hormone
- **ACTH** : Adreno CorticoTropic Hormone
- **TSH** : Thyroid Stimulating Hormone
- **FSH** : follicule stimulating hormone
- **LH** : luteinizing hormone
- **PRL** : prolactine
- **DHEA** : DeHydroEpiAndrostérone
- **IGF-1**: insulin-like growth factor 1
- **CLU**: Cortisol Libre Urinaire
- **SC**: Syndrome de Cushing
- **HBPM** : Héparine de Bas Poids Moléculaire
- **ECG** : électrocardiogramme
- **EPA** : acide eicosapentaénoïque
- **MC** : maladie de Cushing
- **SNC** : système nerveux central
- **HHS** : hypothalamo hypophyso surrénalien
- **KTZ** : Ketoconazole
- **IRM** : imagerie par résonance magnétique
- **TEP** : tomographie à émission de positons
- **HbA1C** : hémoglobine glyquée
- **CYP** : cytochrome P450
- **ASAT** : Aspartate aminotransférase
- **ALAT** : Alanine aminotransférase
- **GGT** : gamma glutamyl transférase
- **PAL** : phosphatases alcalines
- **SST** : récepteurs de la somatostatine
- **D2** : récepteurs de la dopamine
- **ST** : stéroïdogénèse
- **GC** : glucocorticoïdes
- **CA** : compléments alimentaires
- **GHIH** : Growth Hormone-Inhibiting Hormone

INTRODUCTION

Le syndrome de Cushing (SC) est une affection assez rare. Ce syndrome issu d'une exposition chronique à un excès de glucocorticoïdes (GC) se manifeste par de nombreux symptômes aspécifiques tels que l'obésité, l'hypertension artérielle, le syndrome métabolique, le diabète, la dépression etc. Cette particularité entraîne généralement un délai de retard de diagnostic d'environ deux à six ans. Or, non traité, le SC entraîne une morbidité significative, les taux de mortalité étant jusqu'à neuf fois plus élevés chez les patients atteints d'un SC non traité par rapport au reste de la population (1).

Dans ce contexte, le rôle du pharmacien, faisant parti du quotidien des patients, apparait fondamental.

Dans cette thèse, il s'agira de mettre en œuvre le protocole permettant au pharmacien de remplir sa mission de sensibilisation, par la création de fiches médicamenteuses à destination des patients. Ces dernières pourront contribuer à l'optimisation de la délivrance des traitements anticortisoliques.

Notons que cette thèse a pour vocation de promouvoir le rôle du pharmacien dans le dépistage du SC. Ce dernier est en effet un acteur de proximité indispensable dans le parcours de soins en France par sa disponibilité, sa crédibilité et sa connaissance du patient (2).

Dans une première partie, nous aborderons les généralités sur le SC. Dans une deuxième partie, nous approfondirons la question des traitements ainsi que la prise en charge des complications à l'officine. Nous verrons dans une dernière partie dans quelle mesure le rôle du pharmacien apparaît comme fondamental dans le dépistage du SC, sa prise en charge et quelle place doit-il prendre dans l'éducation thérapeutique.

I. PREMIERE PARTIE : DEFINITIONS ET GENERALITES SUR LE SYNDROME DE CUSHING

1. Définitions

Le SC est causé par un excès de cortisol dans l'organisme. Le cortisol est une hormone sécrétée de manière cyclique et hypersécrétée surtout en cas de danger ou de stress. Elle est appelée « l'hormone du stress ».

De plus, il régule le fonctionnement de nombreux organes du corps. En cas d'hypercorticisme, il y aura de nombreuses conséquences sur l'organisme (prise de poids, perte musculaire) ce qui va rendre le diagnostic très difficile (3,4).

Il existe deux types de SC (5) :

- Le SC iatrogène ou exogène provoqué par un traitement prolongé aux GC de synthèse (prednisone, prednisolone...).
- Le SC endogène causé par un excès de cortisol d'origine surrénalienne. Il est dû à trois facteurs : hypophysaire, paranéoplasique ou surrénalien.

2. Historique

La découverte de ce syndrome a été faite en 1932 par le neurochirurgien américain Harvey Williams CUSHING (1869-1939). Il a pu mettre en lien ses premiers constats et les différents symptômes observés chez certains sujets sous le nom de « syndrome de Cushing ». C'est dans un article appelé *The Basophil Adenomas of the Pituitary Body and Their Clinical Manifestations* paru dans le *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* qu'il publia ses conclusions(6,7).

3. Épidémiologie

3.1. Généralités

Le SC est une maladie assez exceptionnelle qui touche une à dix personnes par million d'habitants et par an. Cette maladie a une plus grande incidence chez les femmes que chez les hommes (ratio femme/homme de 3/1) (8).

L'incidence et la prévalence exacte dans la population générale sont très peu documentées. Nous trouvons toutefois des affections communes comme le diabète de type 2 ou le syndrome métabolique. Des études ont mis en évidence récemment une augmentation de l'incidence. Il reste à préciser si cette augmentation est liée à un meilleur diagnostic ou à d'autres facteurs (8).

Notons que malgré la bonne évolution des programmes de dépistage du SC dans certaines populations, le SC demeure une maladie grave présentant une surmortalité qui nécessite un traitement le plus précoce possible. À l'avenir, il est à espérer qu'il sera diagnostiqué le plus tôt afin de diminuer la morbi-mortalité (8).

3.2. Incidence et prévalence

A l'échelle française, l'incidence annuelle du SC est de 130 personnes par an ce qui équivaut à 1 à 3 personnes par million d'habitants. Si l'on compare cela à l'échelle européenne, elle se situe entre 1/ 1 400 000 et 1/400 000 (4,9).

Selon une étude Danoise, l'incidence annuelle pour le SC est de 2 à 3 cas par million d'habitants avec un âge médian de 41,4 ans et un ratio femme/homme de 3/1. L'étude sur 11 ans (1985 – 1995) recense 166 patients atteints. Cette étude révèle un taux de 60% pour les individus atteints de la maladie de Cushing (MC), un taux de 10% pour ceux atteints de tumeurs ectopiques et un taux de 29% chez les personnes atteintes de tumeurs surrénaliennes (cf. figure 1)(8,10).

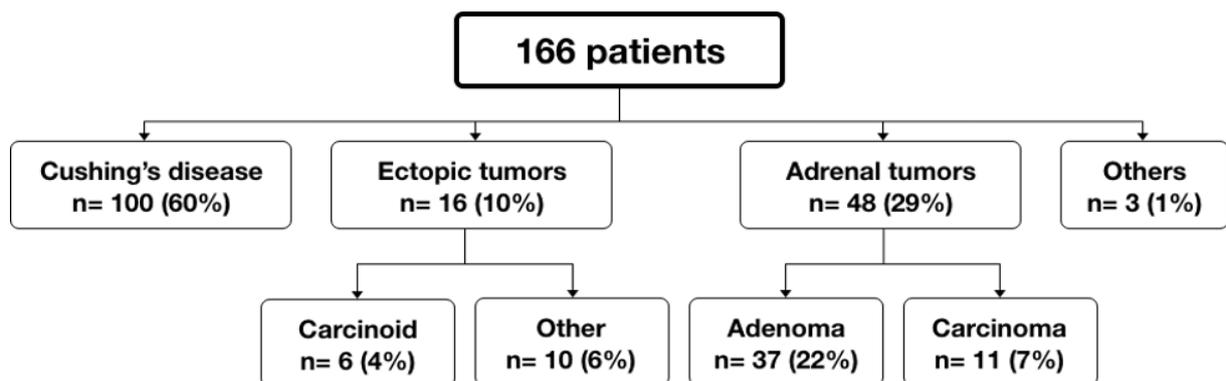


Figure 1 Enquête nationale danoise : données démographiques et épidémiologiques d'après Steffensen C. (8)

De plus, cette étude confirme que les femmes sont plus touchées par le SC, selon un ratio 3/1(cf. figure 2).

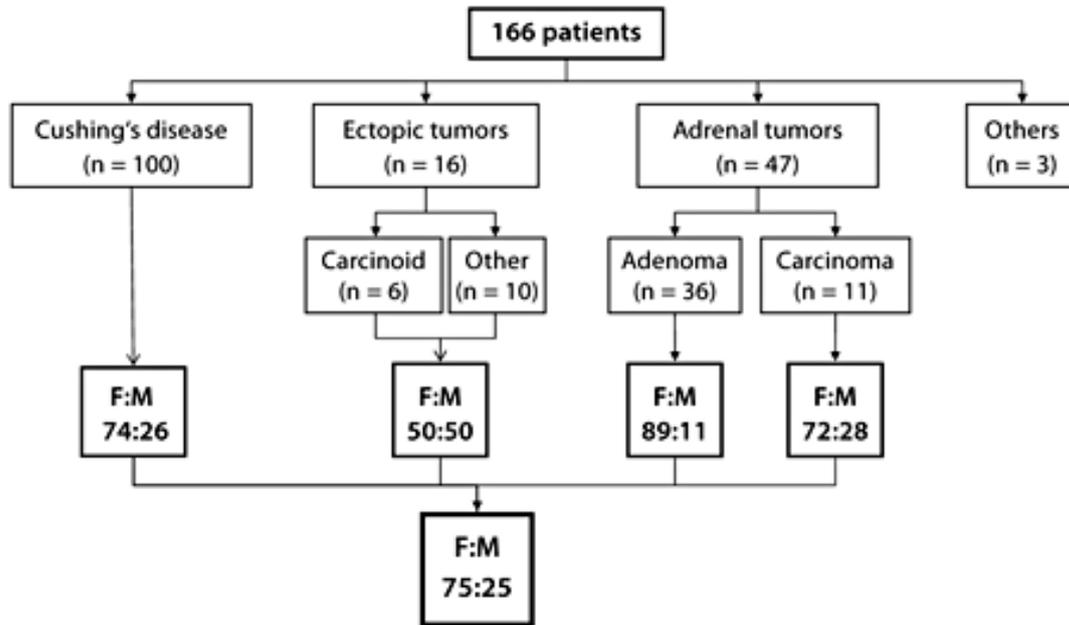


Figure 2 Répartition par sexe dans le syndrome de Cushing selon l'enquête danoise d'après Steffensen C. (8)

L'étude nous fait remarquer une hausse de la prévalence du SC chez certains patients atteints d'ostéoporose ou de diabète de type 2, pouvant justifier la recherche systématique de symptômes évocateurs dans ces populations(8).

4. Physiopathologie

4.1. Le système endocrinien

Pour garantir l'homéostasie et le bon fonctionnement de l'organisme, les différentes parties du corps et les organes communiquent entre eux. Pour une bonne transmission, le système neuroendocrinien interagit avec le système nerveux. Celui-ci transmet les informations aux différentes parties du corps via des stimuli et le système hormonal libère des hormones spécifiques.

Le système endocrinien régule le fonctionnement de divers organes (cf. figure 3) par l'intermédiaire d'hormones. Ce sont des substances chimiques fabriquées par des glandes endocrines et libérées dans le sang. Lorsque l'hormone circule dans le sang, celle-ci va modifier le fonctionnement d'un organe (autre glande et organe endocrinien). Il existe trois types d'hormones (stéroïdes, dérivés d'acides aminés, polypeptides et protéines) qui ont des mécanismes d'action propres (cf. tableau I) et qui sont produites respectivement par les gonades, la glande thyroïde, et l'hypothalamus (11–13) (14).

Tableau I Les hormones du système neuroendocrinien (11)

Les hormones	Mécanisme d'action	Produit par
Les stéroïdes : glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, androgènes, estrogènes	Structure moléculaire similaire au cholestérol. Pénètrent dans les cellules.	Les gonades et le cortex surrénalien
Les dérivés d'acides aminés : catécholamines (adrénaline et noradrénaline), la thyroxine	Interaction avec des protéines réceptrices qui sont associées à des régions d'ADN spécifiques.	La glande thyroïde et la médullosurrénale
Les polypeptides : insuline Les protéines	Interaction avec des récepteurs à la surface des cellules.	Hypothalamus, hypophyse et pancréas

4.2. Les glandes

Pour fonctionner le système endocrinien stimule donc différentes glandes. L'hypothalamus, l'hypophyse, la thyroïde, les glandes parathyroïdes, les cellules des ilots pancréatiques, les glandes surrénales, les testicules et les ovaires (cf. figure 3) ; ces glandes se classent selon deux types, d'une part les glandes exocrines qui libèrent leurs sécrétions via un canal excréteur ; d'autre part les glandes endocrines qui déversent leurs hormones directement dans la circulation sanguine (15).

Système endocrinien

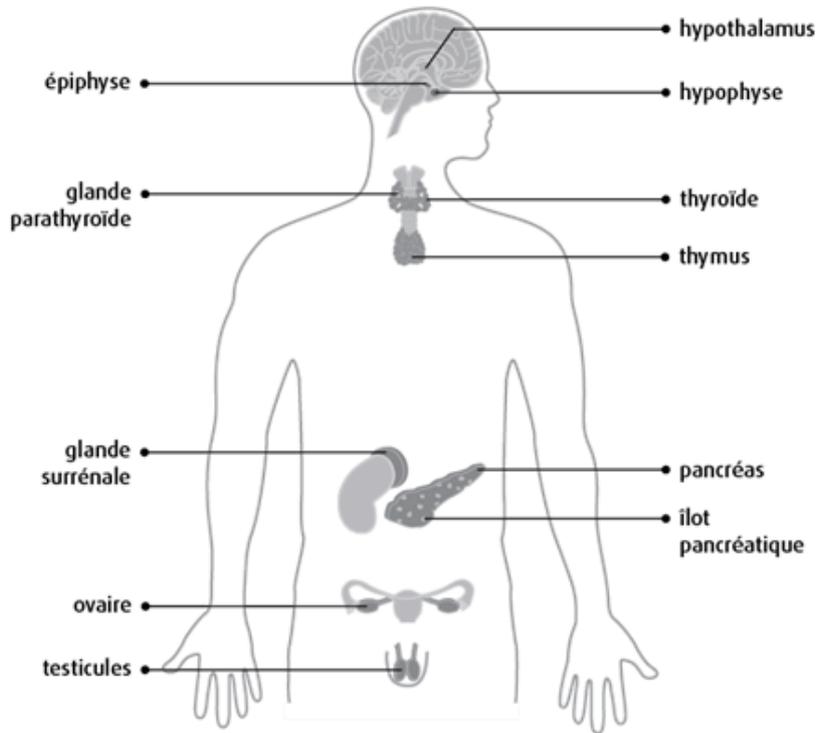


Figure 3 Le système endocrinien (13)

Le rôle des différentes glandes endocrines est présenté dans le tableau II.

Tableau II Rôle des glandes endocrines

Les glandes endocrines	Leur rôle
Hypothalamus	Régule les sécrétions hypophysaires par la sécrétion de neurohormones. Régule la température, la faim, la soif.
Hypophyse	Régule la croissance osseuse et l'activité des autres glandes endocrines (surrénales, gonades, thyroïde).
Glande parathyroïdes	Régule le taux de calcium dans le sang et les os.
Thyroïde	Contrôle le métabolisme et le développement du corps (fréquence cardiaque, production de chaleur, fertilité...).
Thymus	Fabrique des lymphocytes T dans le but de combattre les infections, les maladies ou les éléments étrangers.
Surrénales	Contrôlent la pression artérielle et la production de cortisol.
Pancréas endocrine	Contrôle la glycémie par la sécrétion d'hormones pancréatiques (insuline et glucagon).
Testicules/ Ovaires	Permet la reproduction et la fabrication d'hormones sexuelles.
Épiphyse	Synthèse de mélatonine.

Nous avons pu voir qu'il existait différentes glandes endocrines, nous allons nous intéresser dans la partie suivante à l'hypophyse, l'hypothalamus et les glandes surrénales qui sont directement liés au SC.

4.3. L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien physiologique

4.3.1. L'hypothalamus et l'hypophyse

L'hypothalamus récupère les informations du système nerveux central (SNC) et ordonne à l'hypophyse de libérer les hormones hypophysaires afin de stimuler certaines glandes endocrines. L'hypophyse est appelée « glande maîtresse » car elle contrôle plusieurs glandes endocrines.

Il s'agit d'une glande beaucoup plus petite que l'hypothalamus : « de la taille d'un petit pois » et se situant à la base du cerveau. Elle est reliée à l'hypothalamus par la tige pituitaire.

L'hypophyse se compose de deux parties, d'une part l'adénohypophyse (hypophyse antérieure) représentant la majeure partie du poids de l'hypophyse qui est située dans le lobe frontal, et d'autre part la neurohypophyse (hypophyse postérieure) située à l'arrière (cf. figure 4). L'adénohypophyse libère la GH, l'ACTH, la TSH, la FSH/LH et la prolactine, tandis que la neurohypophyse stocke l'ocytocine et la vasopressine.

L'hypothalamus contrôle les lobes antérieurs et postérieurs de l'hypophyse de deux manières différentes, par sécrétion directe dans les vaisseaux sanguins pour l'un et par influx nerveux pour l'autre (16).

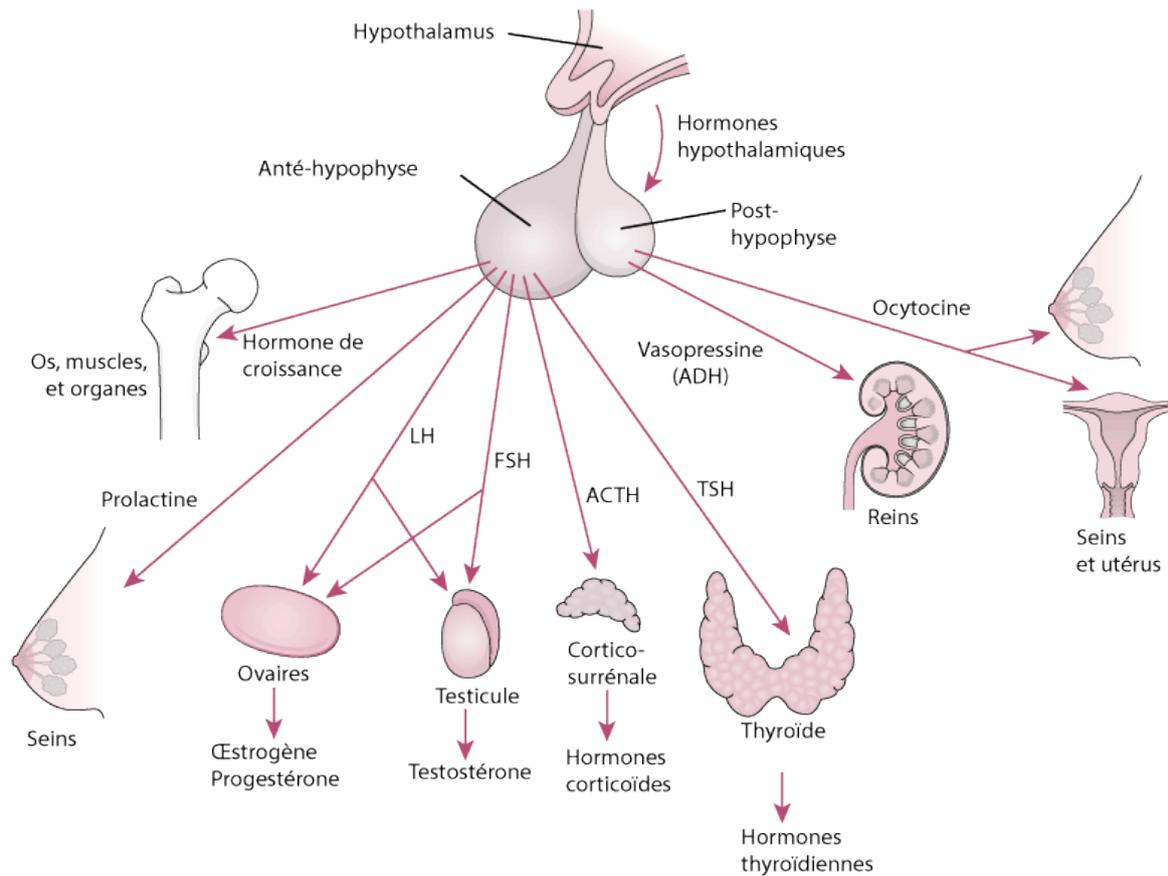


Figure 4 L'hypophyse et ses organes cibles (16)

Les hormones hypothalamiques : Growth Hormon Releasing Hormon (GHRH), corticotropin-releasing hormone (CRH), thyrotropin-releasing hormone (TRH), Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) et Prolactin Releasing Hormone (PRH) sont envoyées dans le système porte hypothalamo-hypophysaire qui relie l'hypothalamus et l'hypophyse.

Par la suite, l'hypophyse libère ses hormones hypophysaires : Growth Hormone (GH), Adreno CorticoTropic Hormone (ACTH), Thyroid Stimulating Hormone (TSH), follicule stimulating hormone (FSH)/ luteinizing hormone (LH) et prolactine qui vont agir sur les cellules cibles endocriniennes (foie, corticosurrénale, thyroïde, gonades) (11) (cf. figure 5).

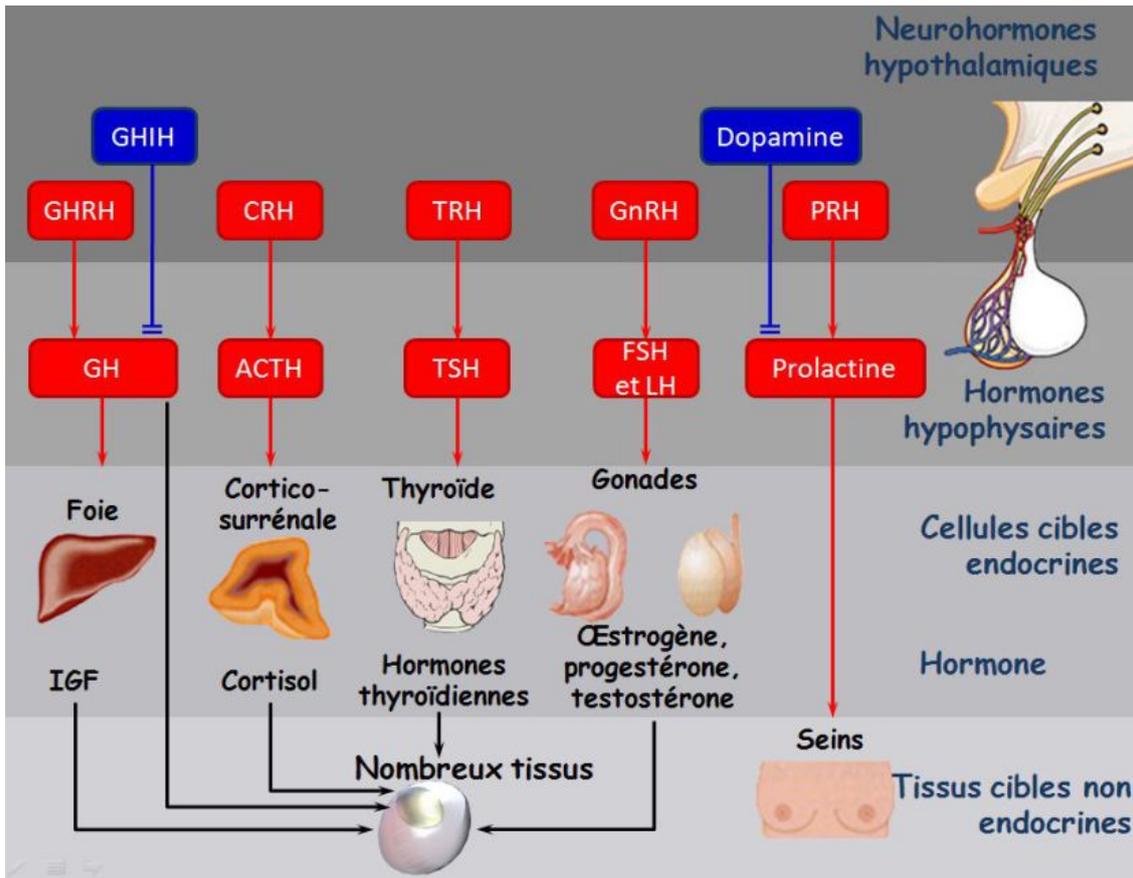


Figure 5 Axe hypothalamo-adénohypophysaires d'après Francis Canon (17)

Le rythme de libération des hormones varie selon l'hormone : certaines hormones suivent un rythme circadien bien défini (GH, ACTH, prolactine), d'autres sont libérées de manière pulsatile (LH, FSH). De plus, il existe un rétrocontrôle négatif (cf. figure 6). Lorsqu'un excès d'hormone est libéré, les hormones hypophysaires et hypothalamiques sont inhibées afin d'empêcher la cascade (11) (16).

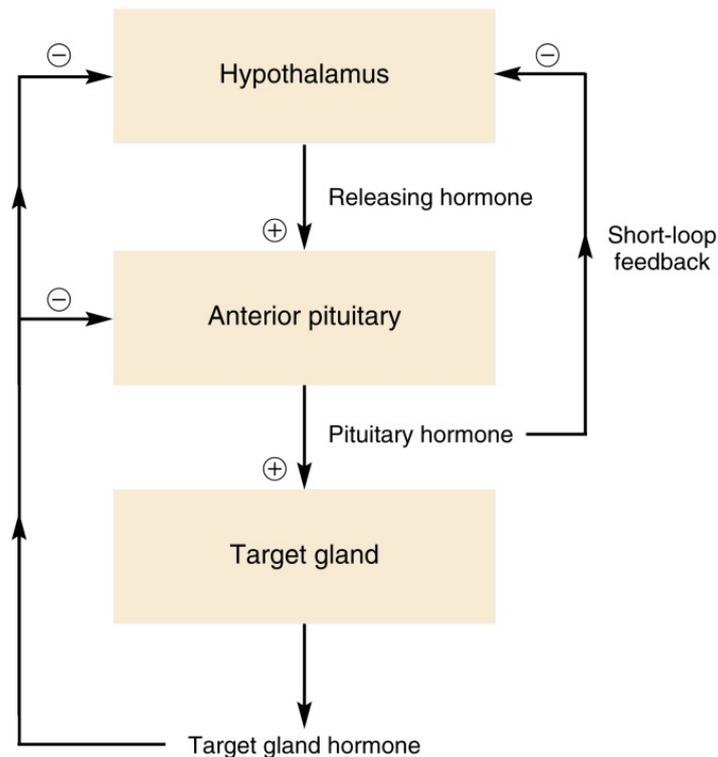


Figure 6 Rétrocontrôle négatif du système endocrinien d'après Susanne Hiller-Sturmhöfel (11)

Après avoir vu le rôle de l'hypothalamus et de l'hypophyse, nous allons nous intéresser plus précisément à l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien.

4.3.2. L'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien

L'hormone hypophysaire ACTH est libérée suite à la stimulation par l'hormone hypothalamique CRH. En situation de stress, l'ACTH peut être aussi libérée par la vasopressine. L'ACTH favorise la libération de cortisol et de Déhydroépiandrostérone (DHEA) par le cortex surrénalien. Lorsqu'il y a trop de cortisol circulant, la libération de CRH et d'ACTH est inhibée par rétrocontrôle négatif (12) (cf.figure 7).

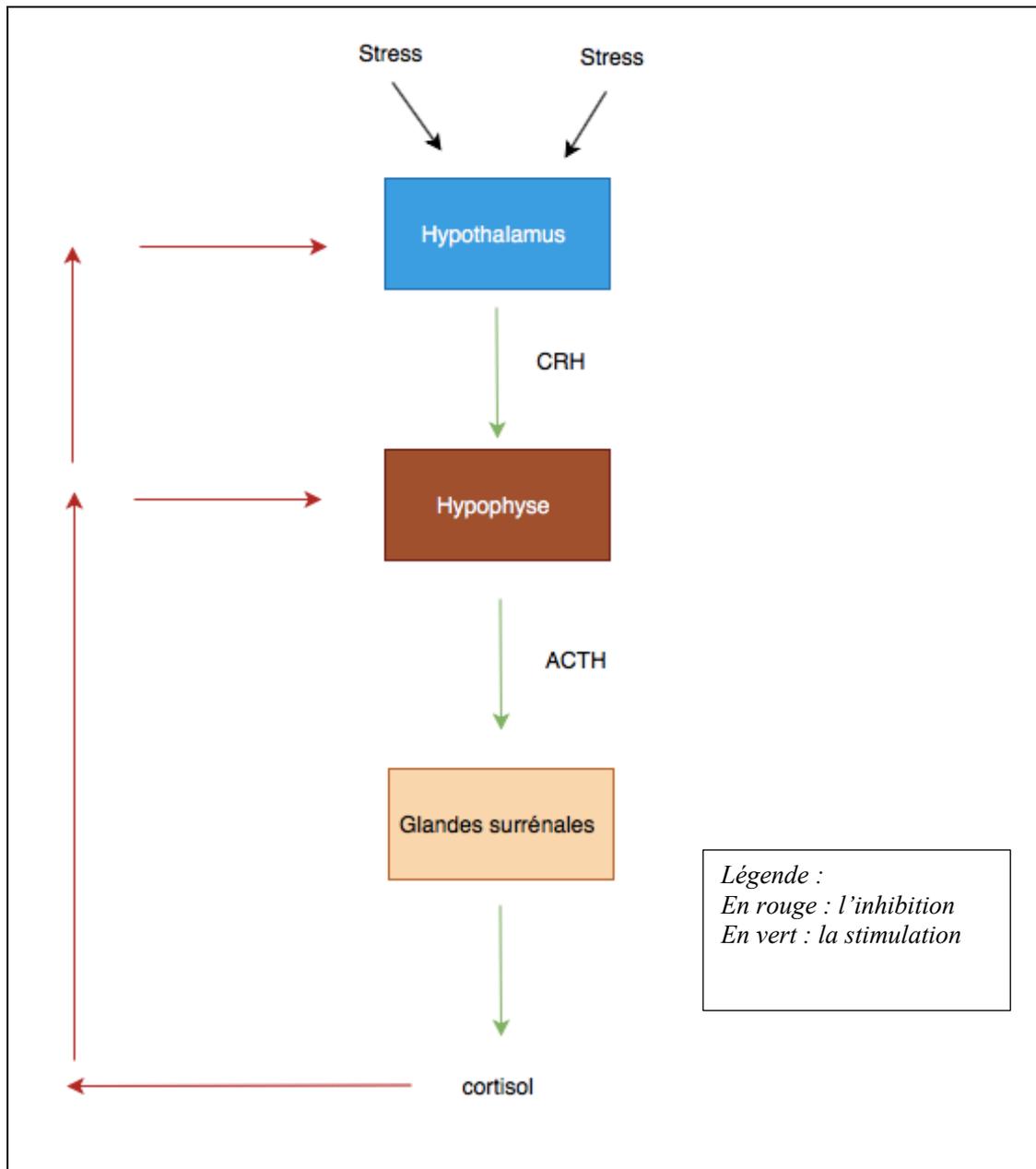


Figure 7 Axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien

4.4. Les hormones sécrétées par les surrénales

Au-dessus de chaque rein se trouve une glande surrénale, chaque glande est composée d'un cortex à l'extérieur et d'une médullo-surrénale à l'intérieur (cf. figure 8). Elles sécrètent plusieurs hormones : l'adrénaline, le cortisol, l'aldostérone et la testostérone (18) (19).

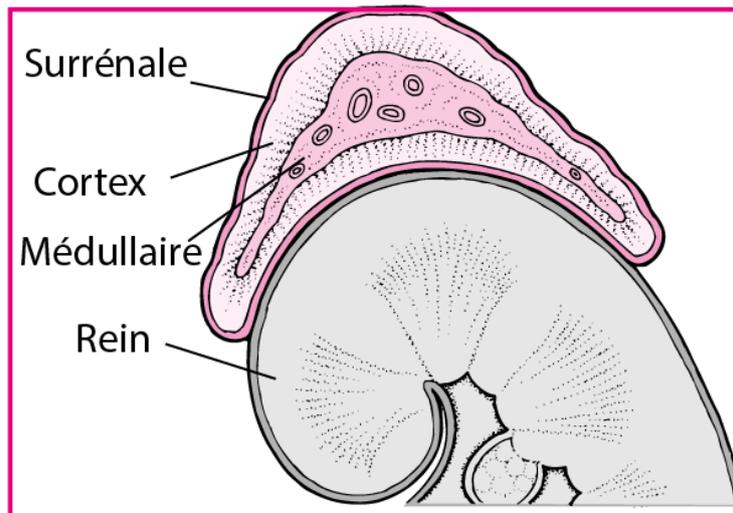


Figure 8 Les glandes surrénales (18)

4.4.1. La médullo-surrénale

La médullo-surrénale permet la synthèse et la sécrétion de deux substances principales : l'adrénaline et la noradrénaline. En situation de stress, elles sont directement libérées dans la circulation sanguine. Ces dernières ont des effets chronotropes et ionotropes positifs au niveau du cœur mais aussi des effets métaboliques comme illustré sur le tableau II (18).

Tableau III Effets physiologiques de l'adrénaline et la noradrénaline (18)

Les effets physiologiques de l'adrénaline et de la noradrénaline	
Cardiaques	Effet chronotrope positif Effet dermatrope positif Effet bathmotrope positif
Vasculaires	Effet sur la pression artérielle dose dépendant : hypotension à faible dose Vasoconstriction
Pulmonaires	Bronchodilatation
Œil	Mydriase
Métaboliques	Élévation de la glycémie
Périphériques	Vasoconstriction des extrémités

4.4.2. La corticosurrénale

Le cortex surrénalien produit principalement des corticostéroïdes. Ils se classent en trois types (cf. figure 9): les GC d'une part (principalement le cortisol) synthétisés au niveau de la zone fasciculée des glandes surrénales ; les minéralocorticoïdes (aldostérone) synthétisés au niveau de la zone glomérulée des glandes surrénales ; et les hormones sexuelles, en petite quantité synthétisées au niveau de la zone réticulée des glandes surrénales (18).

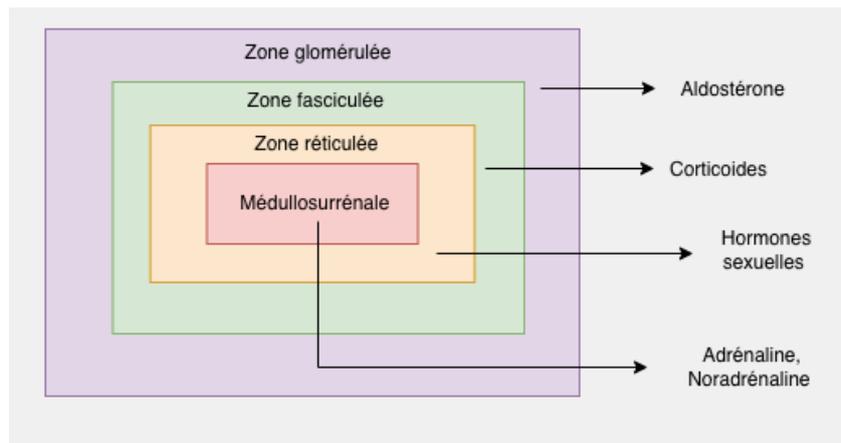


Figure 9 Schéma d'une glande surrénale (20)

4.4.2.1. Les glucocorticoïdes (cortisol)

Le cortisol a plusieurs fonctions au niveau de l'organisme. Il agit au niveau du métabolisme des glucides, des protéines et des lipides.

Ainsi, le cortisol stimule la glycogénèse hépatique et favorise la formation de glycogène (forme de stockage du glucose). Par ailleurs, le cortisol a un rôle au niveau de l'immunité, il exerce une action anti-inflammatoire, ce qui a permis le développement de corticoïdes de synthèse. En cas de stress important (traumatisme, douleur...), les niveaux de cortisol dans le sang augmentent afin de protéger le corps des facteurs de stress(11).

De plus, il existe un rythme circadien basal (non stressant) dans lequel le cortisol culmine peu de temps après le réveil (généralement de 06h à 08h), et atteint son taux le plus bas à minuit ou un peu après (21). Un élément très important de l'axe hypothalamo-hypophysaire concerne la rétroaction négative du cortisol qui a pour but d'empêcher la sursécrétion d'ACTH et de mettre fin à la réponse aux stimulus stressants. Cette rétroaction négative agit à la fois au niveau hypothalamique et hypophysaire (21).

4.4.2.2. Les minéralocorticoïdes (aldostérone)

L'aldostérone intervient dans l'équilibre électrolytique, elle contrôle la rétention de sodium et la fuite du potassium afin d'agir sur la pression artérielle. Contrairement aux GC, l'aldostérone n'est pas régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS) mais par le système rénine-angiotensine (11,18).

Une cascade de réactions permet de réguler la pression artérielle (cf. figure 10) :

- En cas de baisse significative de la pression artérielle systolique (inférieure à 100 mmHg), l'enzyme rénine est libérée dans le circulation sanguine. Cette dernière clive l'angiotensinogène en plusieurs morceaux. L'un d'eux est l'angiotensine I, inactive.
- Par la suite, l'angiotensine I est clivée en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- L'hormone angiotensine II active permet l'augmentation de la pression artérielle par la constriction des parois musculaires des artéioles. De plus, elle déclenche d'une part la sécrétion d'aldostérone par les glandes surrénales et d'autre part la libération de vasopressine par l'hypophyse.
- Ces dernières provoquent une rétention de sodium et une excrétion de potassium par les reins. Cela permet une augmentation de la pression artérielle (22).

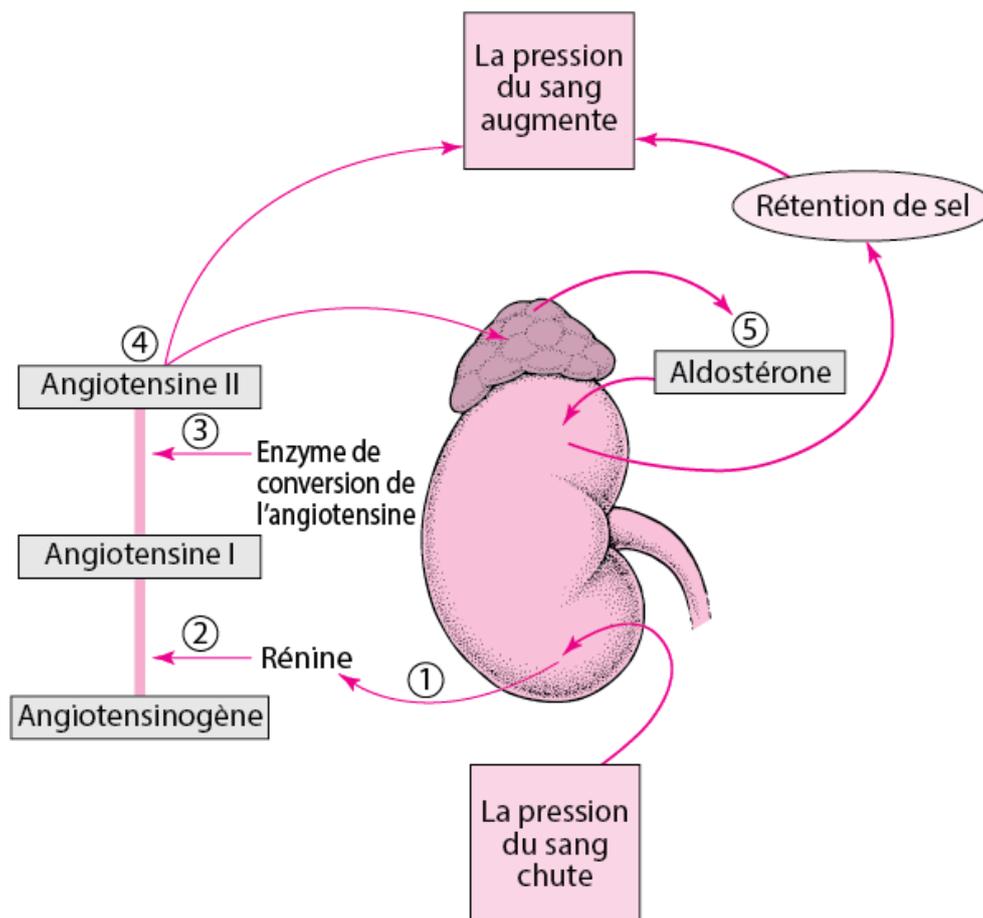


Figure 10 Le système rénine-angiotensine-aldostérone (22)

Pour conclure sur cette partie, nous observons que le système endocrinien est assez complexe. L'axe HHS est intéressant par le fait que l'adénohypophyse sécrète de l'ACTH suite à la stimulation de CRH par l'hypothalamus. Physiologiquement, lorsque les taux de cortisol sont très élevés, l'axe HHS exerce un rétrocontrôle négatif afin de bloquer la sécrétion de CRH par l'hypothalamus ou la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse. Quelques fois, il se peut que ce rétrocontrôle négatif ne fonctionne pas, ce qui a pour conséquence une surproduction de cortisol qui engendre des complications.

5. Le syndrome de Cushing : diverses étiologies

Le SC est déclenché par une sécrétion excessive de cortisol dans l'organisme. Comme nous pouvons voir sur le tableau IV, il existe plusieurs étiologies. Nous faisons la différence entre la cause ACTH dépendante (MC, sécrétion ectopique d'ACTH) et ACTH indépendante (adénome corticosurrénalien, corticosurréalome, hyperplasie macronodulaire).

Tableau IV Étiologies du syndrome de Cushing d'après la HAS (23)

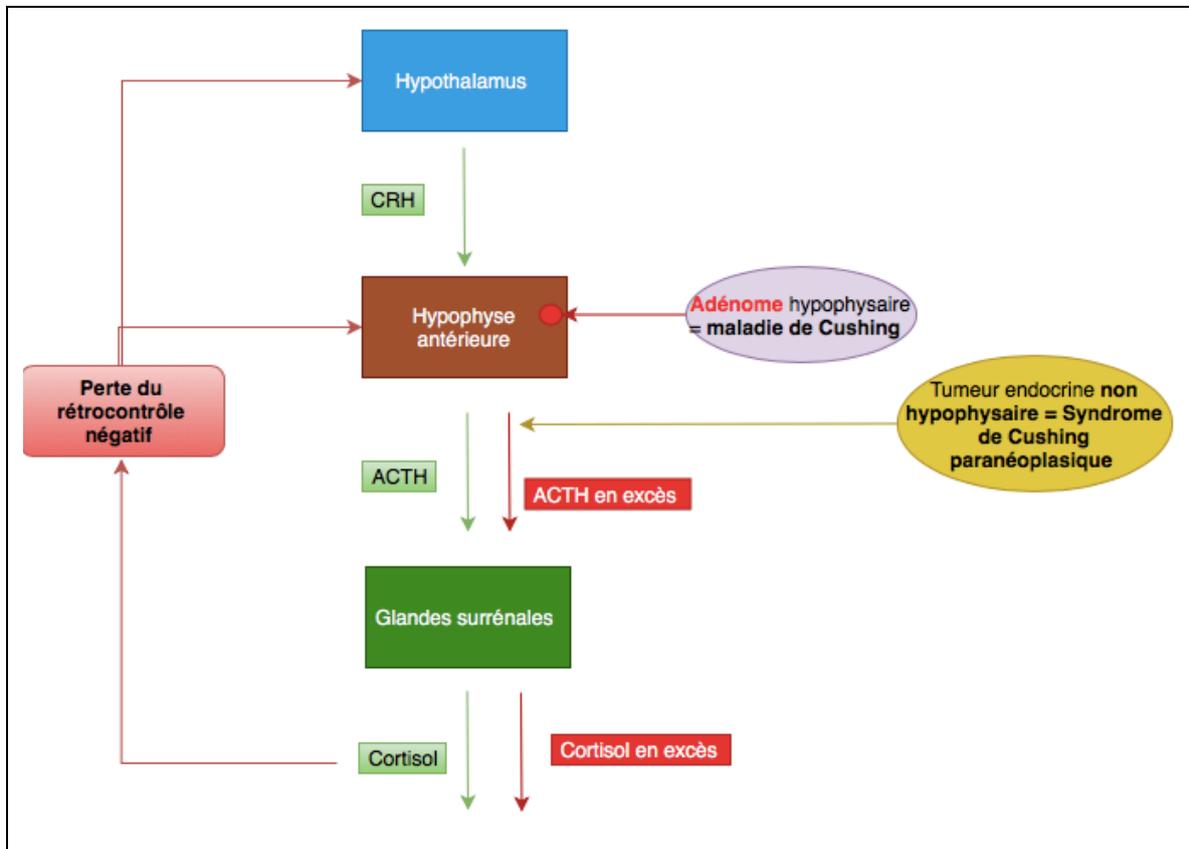
Etiologies	%	Ratio femme:homme
ACTH-dépendant		
Maladie de Cushing	68-70	2,8-3,5 : 1,0
Sécrétion ectopique d'ACTH	7-10	1 : 1-4
Source d'ACTH inconnue	5	5 : 1
ACTH-indépendant		
Adénome corticosurrénalien	10-14	4-5 : 1
corticosurréalome	5-11	1-3,6 : 1
Hyperplasie macronodulaire	< 2	1 : 1
Syndrome de McCune-Albright	< 2	1 : 1
Dysplasie micronodulaire	< 2	1 : 1

5.1. Cushing ACTH dépendant

Nous parlons de Cushing ACTH-dépendant lorsque le cortex surrénalien est stimulé par une sécrétion excessive et inappropriée d'ACTH. Dans la majorité des cas (68-70%) cet excès d'ACTH est causé par une tumeur bénigne des cellules corticotropes hypophysaire, on parle alors de MC (cf. tableau IV). Cet adénome a pour conséquence une surproduction d'ACTH qui engendre une production excessive de cortisol par les surrénales et fréquemment une hyperplasie des surrénales.

Dans la minorité des cas (7-10%), l'ACTH est d'origine ectopique, elle est causée par une tumeur endocrine non hypophysaire (carcinome pulmonaire à petites cellules par exemple), on parle alors de SC paranéoplasique (21) (cf. tableau IV).

La figure 11 ci-dessous expose de manière synthétique le SC ACTH-dépendant.



Légende : en vert, la situation physiologique et en rouge, la situation pathologique

Figure 11 Syndrome de Cushing dépendant de l'ACTH

5.3. Cushing ACTH indépendant

Dans le syndrome de Cushing ACTH indépendant, les surrénales produisent du cortisol de manière autonome, indépendamment de toute stimulation par l'ACTH. Dans la majorité des cas, cela est dû à un adénome bénin du cortex surrénalien (10-14%) et plus rarement (5-11%) à un carcinome surrénalien (21) (cf. tableau IV). La figure 11 ci-dessous expose de manière synthétique le SC de cause ACTH indépendant.

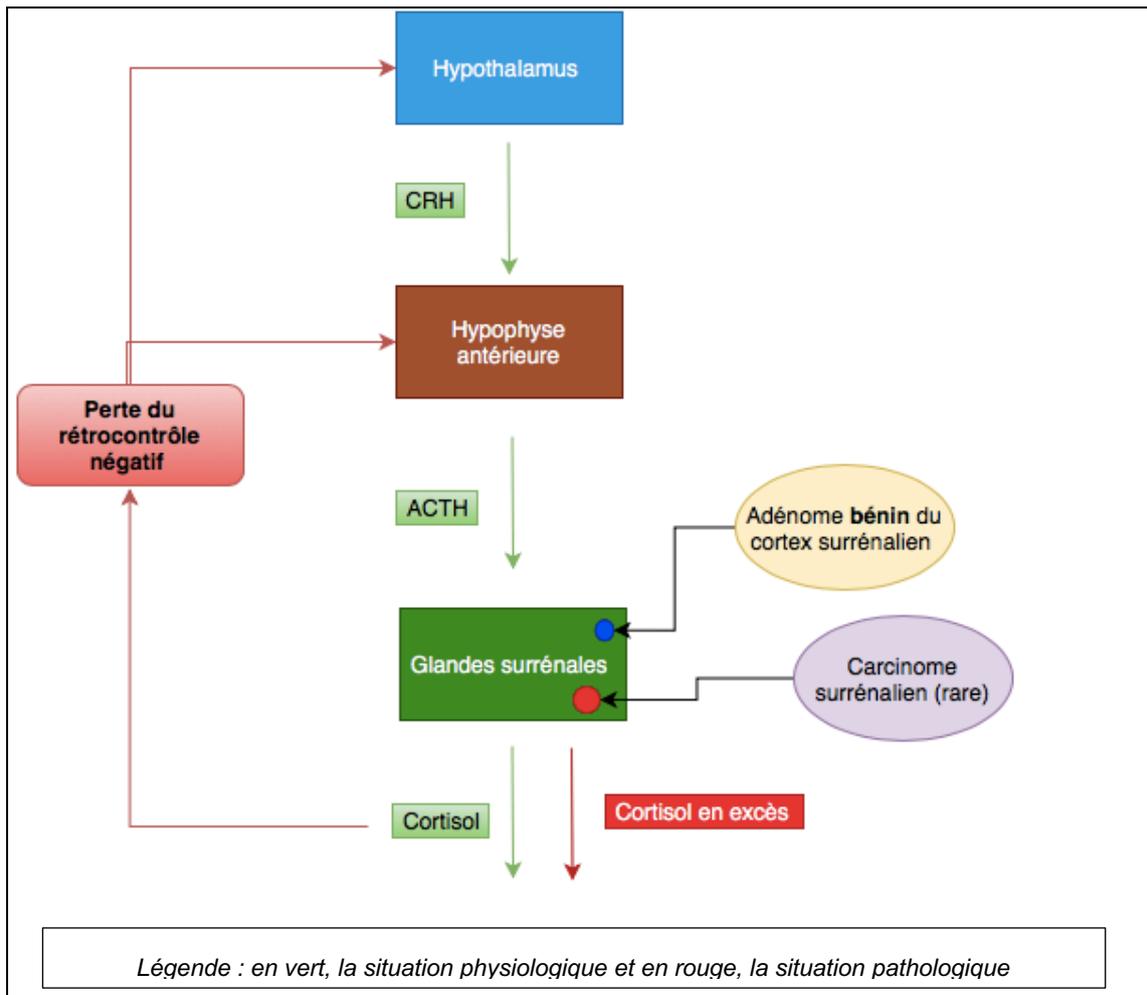


Figure 12 Syndrome de Cushing indépendant de l'ACTH

5.4. Syndrome de Cushing iatrogène

Il existe un second type de SC indépendant de l'ACTH, causé par l'administration exogène de GC sur du long terme entraînant alors une activité GC dérégulée. De ce fait, l'administration de corticothérapie orale (comme la prednisone) à des doses importantes pour traiter diverses maladies inflammatoires est l'une des causes premières du SC iatrogène.

Plusieurs complications peuvent survenir : hypertension artérielle, obésité, ostéoporose, glaucome, diabète. De plus, les GC administrés par voie intra articulaire, intrathécale, inhalé, péri-dural ou topique peuvent être responsable d'un SC iatrogène. Par ailleurs, il faut se méfier des médicaments qui peuvent augmenter le métabolisme des GC comme les antirétroviraux (21).

Une exposition intense aux GC au long cours à une dose supérieure à 7,5 mg par jour de prednisone expose inévitablement à un SC iatrogène. On parle de corticothérapie

chronique lorsque celle-ci est supérieure à 6 mois. Une corticothérapie à court terme est généralement inférieure à 3 mois (24).

L'Europea League Against Rheumatism a créé une classification de posologie :

- Si la posologie est inférieure à 7,5 mg/j, il s'agit d'une faible dose.
- Si la posologie se situe entre 7,5 et 30 mg/j, il s'agit d'une dose intermédiaire.
- Si la posologie se situe entre 30 et 100 mg/j, il s'agit d'une très forte dose.

Dans cette partie, nous avons vu qu'il existe différents SC. Dans la partie suivante, nous allons aborder les différents facteurs favorisant l'apparition d'un SC.

6. Les facteurs de prédisposition

6.1. Génétiques

Plusieurs gènes sont maintenant connus et contribuent au développement du SC. D'une part il existe des anomalies génétiques germinales, telles que multiple endocrine neoplasia type 1 (**MEN1**), Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein (**AIP**), Protein Kinase CAMP-Dependent Type I Regulatory Subunit Alpha (**PRKAR1A**) qui sont fréquentes chez les patients atteints d'un SC de cause hypophysaire ou surrénalienne.

D'autre part, il existe des anomalies génétiques somatiques, telles que Ubiquitin Specific Peptidase 8 (**USP8**), tumor protein 53 (**TP53**) retrouvées chez des patients atteints du SC (25).

Concernant les hyperplasies surrénaliennes, il existe une mutation du gène Armadillo Repeat Containing 5 (**ARMC5**) qui peut être responsable de cette pathologie(25).

6.2. Non modifiables

La MC va plus souvent toucher les femmes autour de la quarantaine que les hommes. Le sexe féminin semble être un facteur de risque(21).

En conclusion de cette partie, nous pouvons voir qu'il existe des facteurs génétiques pouvant favoriser le SC et qu'il est important de rechercher afin de prévenir éventuellement les personnes à risque. La partie suivante présente les différents signes cliniques et biologiques du SC.

7. Clinique et biologie

7.1. La clinique

Cliniquement, le syndrome de Cushing est associé à plusieurs symptômes (cf. figure 13) :

- Un gain de poids retrouvé principalement sur le tronc facial : obésité abdominale, visage rond et rouge (érythème facial), bosse à l'arrière du cou appelée « bosse de bison ». Ce sont les signes associés à cette prise de poids qui vont permettre d'évoquer le SC.
- Une fragilité cutanée et sous cutanée qui s'accompagne de l'apparition d'ecchymoses au moindre coup, d'une cicatrisation plus longue, de vergetures violettes (abdomen, aine) et d'une surinfection fréquente.
- Une fragilité osseuse qui est associée à de l'ostéoporose entraînant des fractures. Ceci est retrouvé chez 60 à 80% des patients présentant un excès de GC.
- Une pilosité qui augmente (hirsutisme) notamment chez les femmes dans des endroits où habituellement la peau est glabre. Une apparition d'acné qui se localise sur le visage et le dos.
- Des troubles psychiatriques (dépression, stress, difficultés de concentration) sont retrouvés chez plus de 85% des patients atteints du syndrome de Cushing.
- Chez la femme, il y a l'apparition de troubles menstruels qui s'accompagne d'une infécondité. Chez l'homme, il y a l'émergence de troubles sexuels.
- On retrouve également une atrophie musculaire de la ceinture : fatigue, diminution de l'activité physique, difficulté à réaliser certaines activités quotidiennes. L'épreuve du tabouret permet de confirmer cette faiblesse musculaire par le fait que le patient n'arrive pas à se relever de la position assise sans utiliser ses mains (26,27) (28).

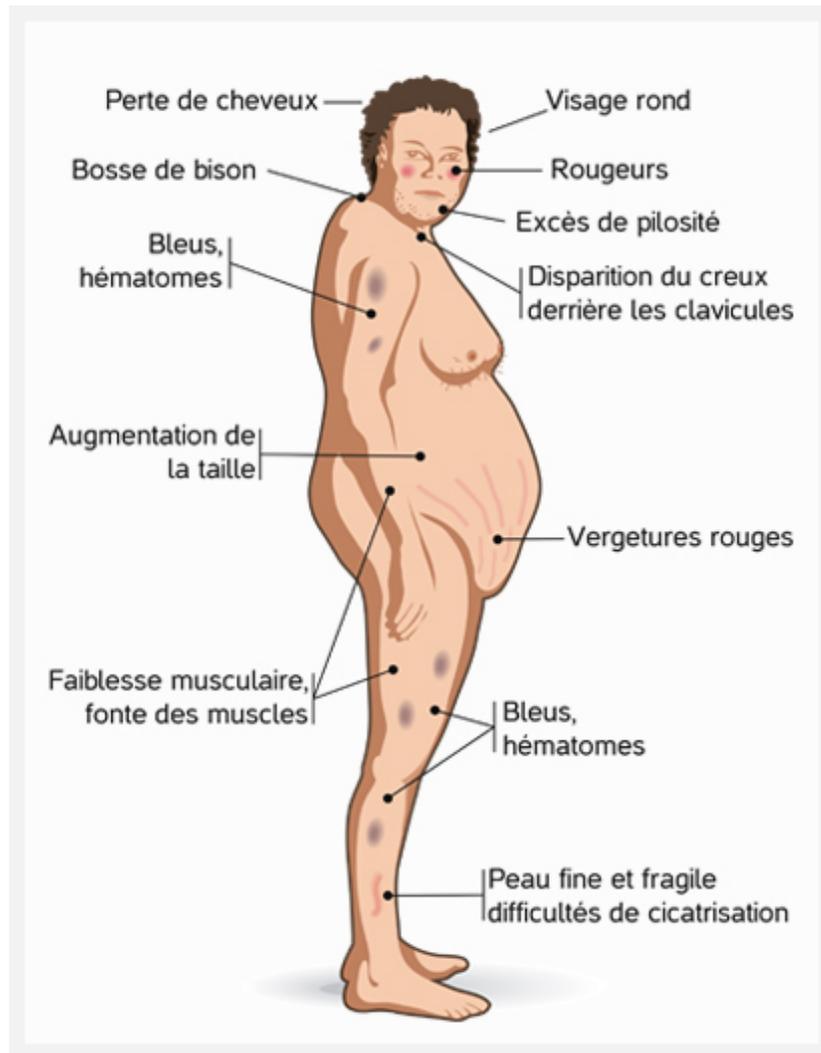


Figure 13 Symptômes du syndrome de Cushing d'après Cushing infos (26)

7.2. Manifestations métaboliques et cardiovasculaires

7.2.1. L'hypertension artérielle

L'excès de cortisol cause de l'hypertension artérielle au patient. Il s'agit du facteur de risque le plus courant d'hyperfonctionnement cortical, survenant chez 70 à 90% des patients. Plusieurs mécanismes physiopathologiques semblent l'expliquer notamment les effets minéralocorticoïdes du cortisol et l'activation du système rénine-angiotensine (cf. figure10).

Malgré une correction de l'hypercorticisme, l'hypertension artérielle peut persister en raison des lésions vasculaires irréversibles dues à l'excès de cortisol (28,29).

7.2.2. Le diabète

Le diabète sucré touche 11 à 47% des patients atteints du SC. La cause principale est une insulino-résistance, qui entraîne une moindre régulation du taux de glucose dans le sang. Par conséquent, il y a une intolérance au glucose qui engendre un diabète (30).

7.2.3. La dyslipidémie

La dyslipidémie du SC consiste en une augmentation du LDL cholestérol (low-density lipoprotein) et une diminution du HDL cholestérol (high-density lipoprotein). La dyslipidémie, le diabète et l'hypertension artérielle augmentent le risque cardiovasculaire (28).

7.2.4. L'obésité

La majorité des patients atteints du SC sont en surpoids, cela est en association avec l'obésité abdominale.

En effet, un excès de GC entraîne un dépôt de graisse viscérale abdominale important et une diminution du dépôt de graisse sous cutanée périphérique. Ceci est sûrement dû à une réponse différente des GC à la graisse viscérale par rapport à la graisse sous cutanée (30).

7.3. Atteinte osseuse

A long terme l'excès de cortisol entraîne une ostéopénie c'est à dire une perte de masse osseuse du fait de la réduction de la densité minérale osseuse. Cela peut aller jusqu'à l'ostéoporose qui entraîne des fractures causées par la fragilité osseuse(31). L'ostéoporose cortisonique est une cause majeure des ostéoporoses secondaires mais elle reste sous diagnostiquée.

7.4. Maladie veineuse thromboembolique

L'état d'hypercoagulabilité provoqué par l'excès de cortisol augmente le risque thromboembolique, d'autant plus s'il existe des facteurs de risque supplémentaires (immobilisation, obésité, chirurgie...)(8(27)). La synthèse de facteurs de coagulation (fibrinogène, D-dimères) est augmentée sous l'effet des GC(30).

7.5. Manifestations infectieuses

L'hypercorticisme induit une baisse de l'immunité qui est souvent réversible. Les conséquences de cette immunosuppression sont une augmentation des infections (fongiques, parasitaires, bactériennes ou virales). Une prophylaxie de la

pneumocystose est nécessaire pour les patients porteurs d'un hypercorticisme franc (31).

7.6. Manifestations psychiatriques

Les patients atteints du SC sont plus susceptibles de souffrir de troubles anxieux, de dépression, de troubles du sommeil et parfois même de divers déficits cognitifs (troubles de la mémoire, irritabilité, difficulté de concentration). Les affections psychiatriques sont parfois prédominantes (dépression, épisodes maniaques, psychose hallucinogène, tendances suicidaires etc.) et disparaissent partiellement avec le traitement du SC (31). En complément, la thérapie cognitivo-comportementale et les antidépresseurs peuvent aider à traiter les troubles psychotiques associés au SC. Enfin, les benzodiazépines peuvent être utilisées en cas d'anxiété sévère (30).

7.7. Axe gonadotrope

Un déficit gonadotrope peut être également associé au SC, chez la femme cela se manifeste par des troubles menstruels qui peuvent aller jusqu'à une aménorrhée secondaire. Chez l'homme, le déficit gonadotrope s'explique par des troubles érectiles. Pour tous, il y a une baisse de la libido et de la fécondité (31). Le patient peut également avoir des symptômes d'un excès d'androgènes qui causent une sécrétion excessive de sébum du visage et du cuir chevelu.

Une pilosité excessive peut se développer chez la femme dans des zones habituellement sans poils comme la lèvre supérieure, le menton (32).

Pour conclure cette partie, les symptômes de Cushing sont nombreux et aspécifiques (cf. tableau V), c'est ce qui rend son diagnostic difficile. Dans la partie suivante, nous présenterons les différents examens biologiques qui existent et qui permettent de diagnostiquer ce syndrome.

Tableau V Résumé des signes et symptômes du syndrome de Cushing d'après The Pituitary Society (33)

CARACTÉRISTIQUES FRÉQUENTES	CARACTÉRISTIQUES MOINS FRÉQUENTES
Prise de poids	Insomnie
Hypertension	Infections récidivantes
Troubles de la mémoire récente	Peau fine et vergetures
Irritabilité	Ecchymose facile (fait facilement des « bleus »)
Excès de pilosité (femmes)	Dépression
Visage bouffi et rouge	Fragilité osseuse
Excès de graisse autour du cou	Acné
Visage arrondi	Perte des cheveux (femme)
Fatigue	Faiblesse des hanches et des épaules
Troubles de la concentration	Œdème des pieds ou des jambes
Irrégularité menstruelle	Diabète

8. Examens biologiques/diagnostic

8.1. Confirmer l'hypersécrétion de cortisol

Devant un phénotype caractéristique, il est conseillé de faire un test de dépistage afin de confirmer le SC (32). En première intention, il est préférable de réaliser le test de freinage minute et la mesure du cortisol libre urinaire des 24h (CLU). En deuxième intention, il est préconisé de réaliser la mesure du cortisol à minuit.

8.1.1. Anamnèse des médicaments pris par le patient

Il est recommandé de faire un point de tous les médicaments pris par le patient. Il faut vérifier que celui-ci ne prend pas de GC de synthèse ce qui pourrait éventuellement expliquer la symptomatologie du patient (28).

8.1.2. Éliminer un pseudo-Cushing

Certains états peuvent déclencher une libération importante de cortisol : un stress important, une dépression, une psychose ou une consommation chronique d'alcool. C'est pour cela qu'il est important de bien différencier les « pseudo-Cushing », des SC (cf. figure 14). Pour cela, il est primordial d'interroger le patient, de faire des diagnostics biologiques et surtout de faire une réévaluation clinique et biologique après quelques temps. Une mise en place d'un traitement psychotrope ou une aide au sevrage alcoolique peut être nécessaire (32,34). Dans d'autres situations, nous pouvons retrouver des symptômes similaires au SC comme c'est le cas dans l'apnée du sommeil, la grossesse, le diabète incontrôlé, l'obésité, c'est pour ça qu'il est nécessaire de faire des dosages biologiques (35).

8.1.3. Test de freinage

Physiologiquement, l'axe HHS exerce un rétrocontrôle négatif du cortisol lorsque les taux sont trop élevés et inhibe la sécrétion de CRH et d'ACTH. Ce test peut être réalisé en ambulatoire. Il permet de tester la sensibilité à la rétroaction négative. Ce test consiste à prendre 1 à 2 mg de dexaméthasone (un GC de synthèse très puissant) à 00h, et de mesurer le lendemain matin à partir de 8 heures le cortisol plasmatique.

Chez la plupart des sujets sains, la dexaméthasone freine la sécrétion de cortisol le matin à un dosage inférieur à 1,8 µg/dL (50 nmol/L).

Chez les personnes souffrant d'un SC, la dexaméthasone ne freine pas la sécrétion de cortisol.

Il est intéressant de demander au patient si celui-ci ne prend pas de traitements complémentaires comme les inducteurs enzymatiques (Carbamazépine, Rifampicine)

car ces médicaments peuvent accélérer le métabolisme de la dexaméthasone. S'il s'agit d'une patiente, il est nécessaire de demander sous quelle contraception elle est car une contraception œstroprogestative peut augmenter la cortisolémie (28,32,36).

8.1.4. Mesure du cortisol libre urinaire

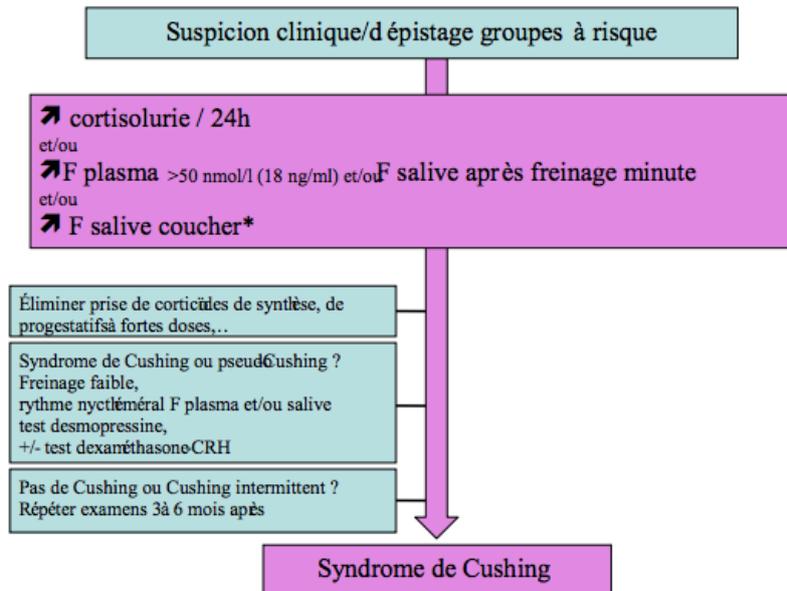
Le deuxième test à faire est le CLU de 24h. Le CLU est élevé si le dosage est supérieur à 120 µg/24 heures (331 nmol/24 heures). Il est nécessaire de faire plusieurs recueils sur plusieurs jours pour confirmer le résultat. Généralement un SC est certain si la cortisolémie est quatre fois supérieure à la limite supérieure de la normale. En cas de résultats modérément élevés, il est nécessaire de faire d'autres dosages complémentaires (32).

8.1.5. Mesure du cortisol à minuit

Si la mesure du cortisol libre urinaire et le test de freinage ne suffisent pas à trancher, il est possible de faire la mesure du cortisol plasmatique de minuit. Ce test nécessite l'hospitalisation du patient. La rythmicité circadienne anormale du cortisol va permettre de confirmer ou pas le SC.

Physiologiquement, à minuit, la concentration de cortisol est minimale. Si la cortisolémie à minuit est basse, on peut éliminer un hypercortisolisme. A l'inverse, si la cortisolémie à minuit est élevée, c'est à dire supérieur à 50 nmol/L, on est en faveur du diagnostic (cf. figure 14). Le dosage du cycle du cortisol se fait toutes les 4h entre 08h et 00h00 (37).

En cas d'impossibilité pour le patient de se déplacer, il est possible de faire un dosage du cortisol salivaire à minuit qui sera stocké dans le réfrigérateur du patient à son domicile(32).



Abréviations : F : cortisol, CRH : Corticolibérine

* hors nomenclature

Figure 14 Diagnostic positif du syndrome de Cushing d'après HAS (23)

8.2. Diagnostic étiologique : dosage de l'ACTH

Une fois l'hypercorticisme identifié par les différents tests ci-dessus, il faut rechercher l'étiologie en déterminant si l'hypercorticisme est dépendant ou non de l'ACTH. Pour cela, il faut doser l'ACTH plasmatique (cf. figure 15).

De faibles taux d'ACTH (inférieur à 10 pg/mL) suggèrent une origine surrénalienne (SC ACTH indépendant). Il peut s'agir d'un adénome malin, d'une tumeur ou d'une hyperplasie corticosurrénalienne. Après cela, un scanner des surrénales est nécessaire. Des taux d'ACTH normaux ou élevés (supérieur à 20 pg/mL) évoquent une origine hypophysaire ou ectopique (SC ACTH dépendant) (38) (cf. figure 15).

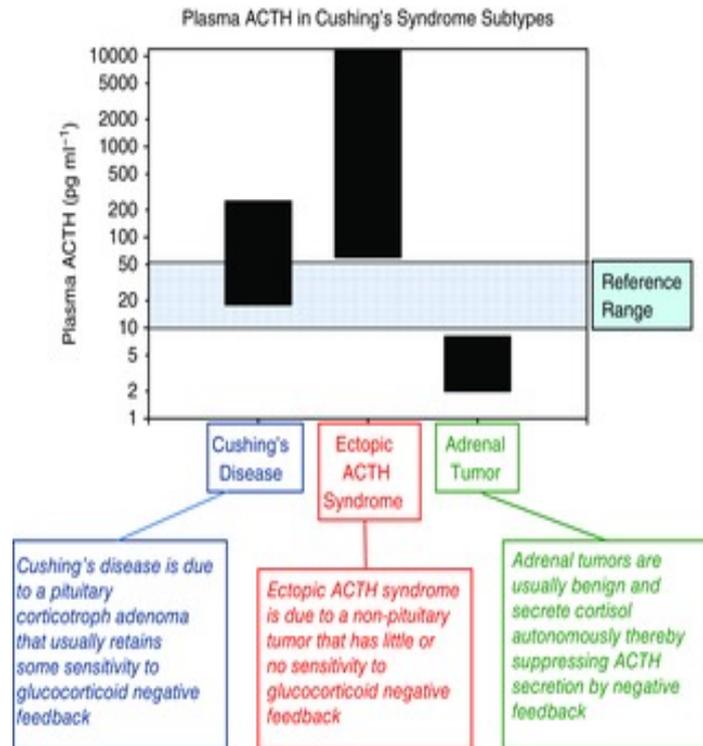


Figure 15 Concentration d'ACTH dans le syndrome de Cushing d'après Raff.H (21)

8.3. Diagnostic différentiel des tumeurs sécrétant de l'ACTH

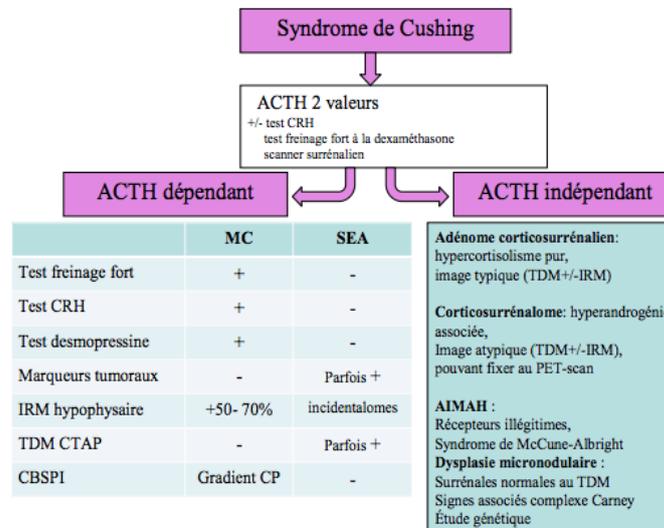
Après avoir déterminé si l'hypercorticisme est ACTH dépendant ou pas, il faut maintenant différencier le SC de cause hypophysaire (MC) ou de cause ectopique (SC paranéoplasique).

Les tumeurs sont souvent de petites tailles et sont difficiles à voir même avec l'imagerie. Différentes méthodes sont utilisées pour différencier les deux, comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM) hypophysaire, le DOTATOC (traceur sensible aux récepteurs de la somatostatine), le scanner coupe fine et le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs. (28)

On évoquera plutôt une MC si (cf. figure 16) :

- A l'IRM on observe une tumeur bénigne (adénome).
- Les résultats aux différents tests sont positifs.
- Le DOTATOC est négatif et celui-ci ne retrouve pas de fixation en faveur d'une sécrétion ectopique d'ACTH ou de CRH

De plus, il est possible de réaliser un cathétérisme des sinus pétreux avec dosage de l'ACTH afin de confirmer si la cause ACTH-dépendante ou pas (32).



Abréviations : MC : maladie de Cushing, SEA : sécrétion ectopique d'ACTH, AIMAH : ACTH-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia, CRH : Corticolibérine, CSPI : cathétérisme des sinus pétreux inférieurs, gradient CP : gradient centropériphérique d'ACTH.

Figure 16 Diagnostic étiologique du syndrome de Cushing d'après HAS (23)

8.3.1. Cathétérisme des sinus pétreux inférieurs

Lorsque le diagnostic n'est pas évident, il peut s'avérer nécessaire de réaliser cet examen d'exploration. Le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs permet de faire la différence entre une cause ectopique et hypophysaire du SC (cf. tableau VI). Il s'agit d'un geste invasif, généralement sans complication qui nécessite une courte hospitalisation. Ce test permet de mesurer la concentration d'ACTH du sang au contact de l'hypophyse. Cela est permis par l'introduction de cathéters dans le sinus pétreux. La sécrétion d'ACTH est stimulée par l'injection de CRH (5,35). On parlera de MC si le taux d'ACTH autour de l'hypophyse est plus élevé que celui au pli de l'aîne.

Tableau VI Résultats de l'examen cathétérisme des sinus pétreux

Résultats		
	Maladie de Cushing	Tumeur endocrine
Taux ACTH autour de l'hypophyse	+++	=
Taux ACTH au pli de l'aîne	+	=
Conclusion	ACTH produit par l'hypophyse	ACTH non produit par l'hypophyse

8.3.2. Importance du suivi de la maladie par un endocrinologue

En cas de soupçon d'un SC, il faut rediriger le patient vers son médecin traitant. Celui-ci pourra réaliser un des examens (CLU des 24h, freinage minute ou mesure du cortisol salivaire nocturne) afin de confirmer l'hypercorticisme. Si l'un des tests est anormal, il faut absolument rediriger le patient vers un endocrinologue qui pourra confirmer ou pas le diagnostic de SC (5,39).

Pour conclure, il existe différents tests pour diagnostiquer le SC et notamment 3 tests généraux : le test de freinage, le CLU et la mesure du cortisol à minuit. Lorsque l'hypercorticisme est confirmé, il convient de faire un diagnostic étiologique. Dans la partie suivante, nous verrons les différentes complications du SC.

9. Les complications à court et long terme

9.1. Les complications à court terme

Selon une étude de cohorte de l'ERCUSYN (le registre Européen du Syndrome de Cushing), 1564 patients ont été inclus dans l'étude dont 1045 (67%) avaient un SC d'origine hypophysaire (SC ACTH dépendant), 385 (25%) patients avaient un SC d'origine surrénalienne (SC ACTH indépendant) et 89 patients (5%) un SC d'origine ectopique. Par cette étude nous observons 43 patients dont les causes de décès sont connues et nous constatons que :

- 36% sont décédés d'une maladie évolutive.
- 31% sont décédés d'infections diverses.
- 17% sont décédés de maladies cardiovasculaires.

L'infection et la progression tumorale sous-jacente étaient les principales causes de décès chez les patients atteints du SC ectopique. Sur 49 patients décédés, 45% sont décédés moins de 3 mois après le début du traitement, 10% sont décédés bien avant de mettre en place un traitement. L'infection était la principale cause de décès chez ces patients. Par conséquent, une surveillance clinique attentive est nécessaire après le diagnostic et le retour à l'eucortisolisme le plus rapidement possible est souhaitable (40).

9.2. Les complications à moyen terme

Les deux complications à moyen terme les plus rencontrées de l'hypercortisolisme sont : la fragilité osseuse et le sur-risque cardiovasculaire. Comme nous avons pu le voir ci-dessus la MC est responsable d'une anomalie de la répartition du tissu adipeux avec une prédominance au niveau viscéral (1). Des études ont montré que la quantité

de tissu adipeux épicardique est un prédicteur indépendant de la maladie coronarienne. De ce fait, une étude a comparé le volume du tissu adipeux épicardique et la fonction du ventricule gauche.

L'étude (41) a inclus 38 patients atteints de SC dépendant de l'ACTH (19 actifs et 19 en rémission) ainsi que 19 sujets témoins d'âge et de sexe similaire. On constate chez les sujets actifs une augmentation de l'hypertension artérielle, du diabète ainsi qu'une dyslipidémie. Par ailleurs, le SC a pour conséquence une accumulation de tissu adipeux épicardique et une anomalie du ventricule gauche chez les actifs et ceux en rémission. Cependant, on constate chez les patients en rémission un volume de tissu adipeux épicardique plus important ce qui pourrait peut-être expliquer le risque cardiovasculaire sur du long terme.

Concernant la fragilité osseuse, une étude a été faite (42). L'étude transversale inclut 17 patients ayant un SC actif, 17 patients guéris et 17 témoins. L'étude évalue la quantité de graisse de la moelle osseuse. On observe que les patients avec un SC actif ont un taux de graisse de la moelle osseuse (fémur et vertèbres) plus élevé par rapport aux patients guéris et témoins. De plus, il existe une corrélation entre les taux de graisse de la moelle osseuse et certains paramètres (âge, obésité abdominale, glycémie à jeun, hémoglobine glyquée, triglycérides). A contrario, il n'existe pas de corrélation entre les taux de graisse de la moelle osseuse et les valeurs de densité minérale osseuse.

D'autres complications peuvent survenir comme des anomalies de la coagulation, des séquelles cérébrales, une altération de la qualité de vie. La surveillance doit être renforcée chez ces patients. Castinetti.F propose différentes surveillances cliniques concernant ces complications (cf. tableau VII) (43).

Tableau VII Principales complications de l'hypercorticisme, séquelles potentielles, et surveillance proposée d'après Castinetti.F (43)

Tableau 1. Principales complications de l'hypercorticisme, séquelles potentielles, et surveillance proposée.		
Complications	Séquelles éventuelles/ délai pour la régression	Surveillance proposée
Cardio-vasculaire (Dysfonction VG, Fibrose myocardique, autres types de dysfonction)	Récupération en 2 à 18 mois en moyenne	Echographie cardiaque 1 an après la rémission ?
Syndrome métabolique, modification de la composition corporelle	Récupération incomplète	Considérer le patient en rémission comme à haut risque cardio-vasculaire. Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires, réévaluation régulière du traitement.
Ostéopénie/ Ostéoporose	Récupération en plusieurs années dans la majorité des cas	Ostéodensitométrie 2 à 5 ans après la rémission. Mesures prophylactiques (Vitamine D) ?
Coagulopathie	Risque majoré de thrombose veineuse en rémission de l'hypercorticisme. Normalisation des paramètres en quelques mois.	Doppler veineux pré et post-rémission ? Anticoagulation prophylactique (quelques mois après la rémission) ? Education du patient sur les signes de phlébite.
Troubles cognitifs	Troubles cognitifs, syndrome dépressif pouvant persister après la rémission. Altération persistante de la qualité de vie malgré une amélioration corrélée au temps de suivi après la rémission.	Evaluation neurologique et neuropsychologique en cas de plaintes fonctionnelles (à rechercher systématiquement à l'interrogatoire après la rémission)

Après avoir abordé dans cette première grande partie les généralités du SC. Nous allons voir dans une deuxième partie les traitements anticortisoliques développés ainsi que la prise en charge des complications à l'officine.

II. DEUXIEME PARTIE : TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS A L'OFFICINE

1. Les traitements non médicamenteux

1.1. Les objectifs du traitement

Les objectifs des traitements non médicamenteux sont de réaliser une exérèse de la tumeur ou une radiothérapie.

Si possible, en premier lieu, l'objectif est d'extraire le tissu tumoral, par un geste chirurgical. L'insuffisance corticotrope ou surrénalienne post opératoire signe la rémission (23).

En second lieu si l'opération ne suffit pas ou n'est pas réalisable, il sera possible d'y adjoindre une radiothérapie.

1.2. La chirurgie hypophysaire par voie trans-sphénoïdale

La chirurgie hypophysaire par voie trans-sphénoïdale est le seul traitement de la MC qui permet de retrouver un axe HHS intègre. Après anesthésie générale, le chirurgien atteint la tumeur de l'hypophyse en passant par le nez et le sinus (cf. figure 17). L'ablation chirurgicale de la tumeur entraîne systématiquement une insuffisance corticotrope ; qui est le critère de guérison. Cette insuffisance surrénalienne est à prévenir par l'administration d'hydrocortisone (44) (21).

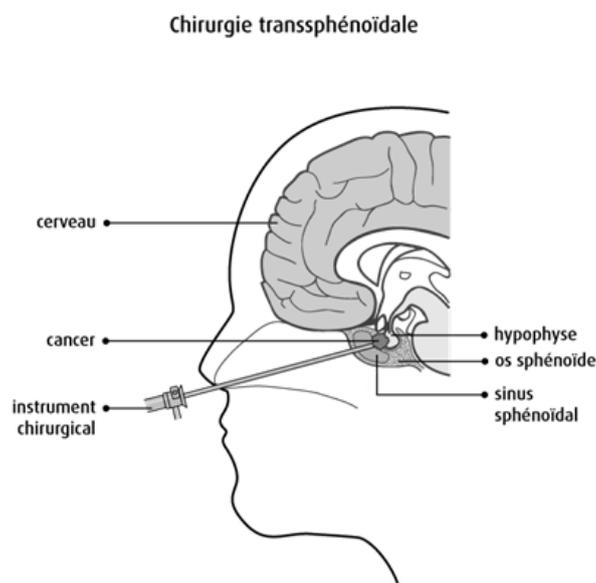


Figure 17 Schéma de la chirurgie trans-sphénoïdale(44)

1.3. La radiothérapie hypophysaire

On peut l'utiliser en complément de la chirurgie hypophysaire en cas de persistance de l'hypercortisolémie(5).

1.4. La surrénalectomie bilatérale

Une surrénalectomie bilatérale est une intervention chirurgicale dont le but est de retirer les glandes surrénales. Elle peut être proposée dans la MC en cas d'échec de la chirurgie initiale (44).

1.5. La surrénalectomie unilatérale

La surrénalectomie unilatérale est proposée dans le traitement des adénomes surrénaux cortisoliques ou carcinomes corticosurrénaux. Elle consiste à retirer une glande surrénale. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de supplémenter en hydrocortisone (45).

Après avoir vu les traitements non médicamenteux, nous allons voir dans les prochaines parties les différents traitements médicamenteux (préventifs et curatifs).

2. Les traitements préventifs

2.1. Prise en charge du risque thromboembolique

On constate dans les différentes études que les GC favorisent le développement de thrombose veineuse par l'augmentation des éléments pro-coagulants et par la diminution des éléments anticoagulants. On observe également que les patients ayant un SC ont un phénotype hypercoagulant par rapport aux sujets normaux du fait de modifications au niveau des marqueurs hémostatiques et fibrinolytiques causés par le cortisol (valeurs plus élevées de fibrinogène, D-Dimères) (46).

Il est donc important d'avoir une thrombo-prophylaxie chez les patients atteints du SC. Chez les patients subissant une chirurgie trans-sphénoïdale ou surrénalienne, il est recommandé d'utiliser une thrombo-prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire (Lovenox®) ou héparine non fractionnée (Calciparine®) à faible dose ou fondaparinux (47,48).

2.2. Prévention de la pneumocystose en cas d'hypercorticisme majeur

Au vu de la baisse d'immunité causée par l'hypercorticisme, une prévention de la pneumocystose est nécessaire pour les hypercorticismes francs. La pneumocystose est une infection respiratoire induite par le pathogène *Pneumocystis Jirovecii* dont la prévalence chez les patients atteints du SC se situe entre 21 et 51%. Cela peut toucher les patients avant la mise en place du traitement mais aussi en phase de rémission par une sur-activation du système immunitaire dûe à la baisse de cortisol (49).

En première intention il est conseillé d'administrer du Bactrim® (triméthoprime/sulfaméthoxazole) pendant au moins 4 semaines. Cette durée de traitement est indiquée chez les patients atteints de tumeurs solides qui reçoivent 16 à 25 mg de prednisolone ou plus de 4 mg de dexaméthasone pendant au moins un mois. Il existe peu d'informations concernant le SC (49). La plupart du temps, la prévention de la pneumocystose est réservée aux hypercorticismes paranéoplasiques.

3. Les traitements spécifiques

En cas d'échec chirurgical, plusieurs médicaments ont été développés afin de lutter contre l'hypercorticisme. Il existe trois cibles thérapeutiques : l'adénome corticotrope, le cortex surrénalien et le récepteur du cortisol (cf. figure 17).

Ciblant l'adénome corticotrope

- Récepteurs SST5: Pasiréotide
- Récepteurs D2: Cabergoline

Ciblant le cortex surrénalien

- Inhibiteurs de la stéroïdogénèse (kétocazole, métopirone, etc..)
- Adrénolytiques : mitotane

Ciblant le récepteur du cortisol

- Mifépristone

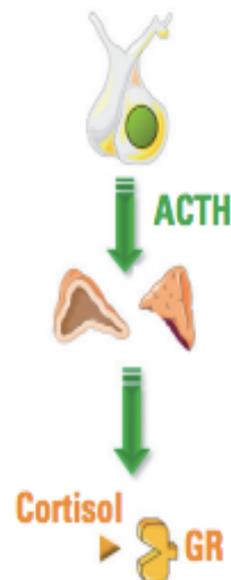


Figure 18 Options médicales dans le traitement de la maladie de Cushing d'après Tabarin.A (50)

3.1. Ciblant l'adénome corticotrope

Cette première cible est indiquée dans la MC. Elle agit au niveau de l'hypophyse et de l'ACTH. Nous avons observé dans les adénomes corticotropes une surexpression des récepteurs de la somatostatine (SST5 et SST2) et des récepteurs de la dopamine (D2), ce qui a conduit au développement de thérapies ciblées sur ces récepteurs (28).

3.1.1. Récepteurs SST5 : Pasiréotide

Il s'agit d'un analogue (SOM230) de la somatostatine qui cible préférentiellement les récepteurs SST5 pour une action anti-ACTH. Ces récepteurs sont surexprimés par les adénomes corticotropes.

Une étude multicentrique (51) de phase II a été réalisée avec ce médicament. L'étude comprenait 39 patients atteints de la MC et ayant reçu deux injections par jour de Pasiréotide en sous cutané pendant 15 jours. Chez 22 patients, nous avons constaté une diminution du CLU après 15 jours de traitement ainsi qu'une diminution des taux d'ACTH (51–53).

Ce médicament a des effets positifs sur la sécrétion de cortisol mais entraîne un diabète chez plus de trois quarts des patients. Cela est dû au large spectre d'action du Pasiréotide qui conduit à des hyperglycémies. C'est assez contradictoire puisqu'il s'agit du traitement de la MC (52).

Les récepteurs SST2 et SST5 ont un rôle important dans la sécrétion d'insuline et d'incrétines. Le récepteur SST2 a un rôle central dans la sécrétion de glucagon. Les récepteurs SST5 sont présents aussi bien dans les adénomes corticotropes que dans les autres types de cellules. De ce fait, le Pasiréotide va se lier aux récepteurs SST5 de l'adénome corticotrope mais aussi aux récepteurs SST5 des cellules des îlots pancréatiques ce qui va entraîner une diminution de la sécrétion d'insuline et donc un risque de diabète (54). Par conséquent, ce médicament est plutôt utilisé chez les patients atteints d'un SC avec un diabète contrôlé (55).

3.1.2. Récepteurs D2 : Cabergoline

Le groupe de Pivonello démontre l'expression de récepteurs dopaminergiques D2 dans la grande majorité des tumeurs hypophysaires corticotropes étudiées (20 tumeurs). L'action des agonistes dopaminergiques comme la Cabergoline permet une normalisation de la sécrétion de cortisol dans presque la moitié des cas, plaidant pour son effet thérapeutique possible sur la MC.

De plus, une autre étude portant sur l'histologie de 6 hypophyses humaines normales, montre que les récepteurs D2 sont exprimés de manière hétérogène dans la plupart

des populations cellulaires de l'antéhypophyse et relativement dans les cellules de la région médiale de l'hypophyse normale. L'expression des récepteurs D2 dans les cellules corticotropes de la zone intermédiaire est amplement plus forte que celles de l'hypophyse antérieure (56). De ce fait, l'utilisation d'analogues dopaminergiques comme la Cabergoline démontre une normalisation du taux de cortisol urinaire chez certains patients (53).

Par ailleurs, ce médicament a fait l'objet d'une étude chez 20 patients atteints de la MC dont la chirurgie n'a pas été efficace. Le but de cette étude (57) est d'évaluer l'efficacité d'un traitement à court terme et à long terme par Cabergoline.

La posologie du médicament est de 1 mg par semaine avec une augmentation chaque mois de 1 mg, jusqu'à une normalisation du CLU ou atteinte de la posologie maximale de 7 mg par semaine. On constate qu'après un traitement à court terme (3 mois), 15 des 20 patients ont répondu au traitement par Cabergoline. Parmi eux, 50% ont une normalisation de cortisol maintenu et 25% ont un échappement au traitement après 6 à 18 mois, l'efficacité de ce médicament reste donc limitée pour du long terme. En comparaison au Pasiréotide, il existe peu d'effets secondaires (52,57).

Tableau VIII Médicaments commercialisés dirigés contre les tumeurs hypophysaires (55)

Médicament	Mécanisme d'action	Dosage	Normalisation du CLU (%)	Effets secondaires	Commentaires
Pasiréotide	Liaison au récepteur SST5 + action anti ACTH	Sous cutanéé : 600-900 µg 2 fois par jour Ou intramusculaire : 10-40 mg/mois	30-80%	Hyperglycémie (40-80%), troubles digestifs	Efficace uniquement dans la MC légère. Risque arrêt de l'administration en raison de l'hyperglycémie. Peut-être combiné avec la Cabergoline et/ou inhibiteurs de la stéroïdogénèse.
Cabergoline	Liaison au récepteur D2 et inhibition de la sécrétion hormonale	0,5-6 mg/semaine (voie orale)	20-40%	Troubles digestifs, hypotension, valvulopathie cardiaque	Bien toléré, réponse à court terme, échappement thérapeutique dans 25% des cas, utilisation hors AMM, peut être associé au Pasiréotide et/ou inhibiteurs de la stéroïdogénèse.

Après avoir vu les médicaments ciblant l'adénome hypophysaire, nous allons voir les médicaments ciblant le cortex surrénalien.

3.2. Ciblant le cortex surrénalien

Cette cible va agir au niveau des glandes surrénales et la production de cortisol.

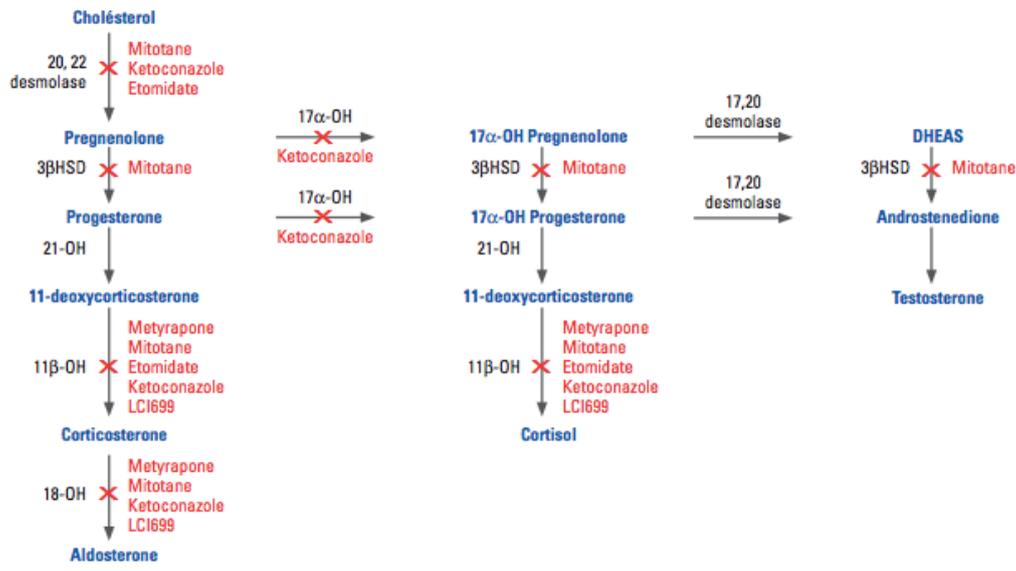


Figure 19 Cibles enzymatiques des inhibiteurs de la stéroïdogenèse surrénalienne d'après Tabarin.A (50)

3.2.1. Inhibiteurs de la stéroïdogenèse (Kétoconazole, Métyrapone, Etomidate)

Ces trois molécules ont le même mécanisme d'action, elles inhibent directement différentes enzymes de la stéroïdogenèse (ST) et ont une action rapide. (53)

3.2.1.1. La Métyrapone et le LCI 699 (Osilodrostat)

La Métyrapone et l'Osilodrostat ont comme principale cible le cytochrome P450 11B1 (CYP 11B1) et elles inhibent l'étape finale qui convertit le 11-désoxycortisol en cortisol (cf. figure 19).

La Métyrapone est un dérivé de la pyridine. Elle inhibe le CYP11B1 et le CYP11B2, deux enzymes importantes dans la synthèse de cortisol et d'aldostérone. Les principaux effets secondaires à court terme sont l'hypokaliémie et l'hypertension artérielle que je détaillerai dans la prochaine partie. La prise de Spironolactone (diurétique hyperkaliémiant) peut contrôler ces effets indésirables.

A long terme, il y a un risque d'hyperandrogénie, c'est pour cela qu'on privilégiera l'utilisation de ce médicament plutôt chez les hommes (28). Ce médicament est administré par voie orale, il a un début d'action rapide et une demi-vie courte. Il induit une diminution des taux de cortisol mais augmente en parallèle les taux d'ACTH. De ce fait, il a longtemps été considéré inefficace dans le SC.

Jeffcoate et al ont suivi 13 patients atteints de la MC et ont été traités par une dose de 0,5 à 4g de Métyrapone par jour. Il a été observé une amélioration des signes cliniques et biochimiques en dépit d'une augmentation des taux d'ACTH (58). La dose quotidienne d'entretien est généralement de 500 mg à 6 g par jour répartis en plusieurs prises par jour. Cette posologie sera adaptée par rapport au cortisol plasmatique et/ou CLU. Au début, la surveillance biologique est d'une fois par semaine. Généralement après un mois de surveillance hebdomadaire, la dose optimale est obtenue (59).

L'Osilodrostat bloque la 11 β -hydroxylase et l'aldostérone synthase (cf.figure 19). Par rapport à la Métyrapone, sa demi-vie est bien plus longue, ce qui fait qu'elle peut être administrée deux fois par jour. Les effets secondaires sont similaires à ceux de la Métyrapone (60). La dose habituelle se situe entre 2 et 7 mg d'Osilodrostat deux fois par jour, elle sera adaptée selon les concentrations en cortisol.

3.2.1.2. Le Kétoconazole

Il s'agit d'un médicament ayant une double casquette, d'un côté il s'agit d'un antifongique (mais retiré du marché à cause du risque d'hépatotoxicité) et de l'autre d'un inhibiteur des enzymes de la ST. Dans le SC, ce médicament est utilisé car il bloque plusieurs enzymes de la ST surrénalienne (cf. figure 19) : la 11 β -hydroxylase, la 20-22 desmolase, la 17 α -hydroxylase, la 17-20 desmolase et la 18-hydroxylase. Par conséquent, cela induit une diminution des concentrations de cortisol mais aussi de testostérone, ce qui conduit au risque d'hypogonadisme chez l'homme. Du fait de son principal effet indésirable, ce médicament est contre-indiqué chez des patients présentant une augmentation des enzymes hépatiques avant le traitement. Il s'agit d'un inhibiteur du P450 et CYP3A4, il y a donc un risque d'interaction médicamenteuse.

Dans l'étude Sonino et al, le Kétoconazole (KTZ) est administré chez 34 patients atteints du SC, on constate une normalisation du CLU chez 30 patients avec une amélioration des signes cliniques (hypertension artérielle, hypokaliémie, glycémie et hirsutisme). Par ailleurs, l'étude Castinetti impliquant 200 patients atteints du SC en France, traités par du KTZ, montre une normalisation du CLU chez 49% des patients et une réponse chez 75,3% des patients. La dose recommandée pour la prise en charge du SC est de 400 à 1600 mg par jour.

La prise doit se faire idéalement avec une boisson acide pour une meilleure absorption du médicament. Il faut éviter la prise simultanée d'un antiacide ou d'inhibiteurs de la pompe à protons qui peuvent diminuer l'absorption du médicament(58). Ce médicament n'est prescrit que sur autorisation temporaire d'utilisation (52,61). Il est utilisé en première intention dans le traitement médical de l'hypercorticisme (23).

3.2.1.3. Lévokétoconazole

Il s'agit d'un énantiomère du KTZ. Il est d'une efficacité similaire, nécessitant des doses plus faibles et cause moins d'effets secondaires. Ce médicament est en cours d'évaluation (essai de phase III) chez des patients atteints du SC (58).

3.2.1.4. L'Etomidate

Il s'agit également d'un inhibiteur de la ST (en inhibant la 11-bêta-hydroxylase et le 20,22 desmolase) mais qui sera utilisé à une posologie plus faible que son action anesthésique. Il est surtout administré en dernière intention afin de contrôler les hypercortisolismes sévères dans les services de réanimation. Par ailleurs, il peut être prescrit chez les patients ne pouvant par prendre de médicaments par voie orale (28,61).

3.2.1.5. Objectifs des traitements des inhibiteurs de la stéroïdogénèse (60)

L'objectif principal est d'améliorer les taux de cortisol afin de diminuer les signes cliniques du SC.

3.2.1.6. Précautions d'emploi ? (60)

Avant de mettre en place ces traitements, plusieurs précautions sont à prendre :

- Pour les femmes en âge de procréer, il est primordial d'avoir une contraception efficace pendant le traitement.
- Pour les patients sous Métyrapone ou Osilodrostat, au vu du risque d'hyperandrogénie et d'hypertension artérielle ; ce traitement est à éviter chez les femmes et les patients présentant déjà une forte hypertension artérielle.
- Le KTZ est à prendre de préférence avec une boisson acide (coca, jus d'orange) pour une meilleure absorption.
- Avant la mise en place de KTZ ou d'Osilodrostat, il est obligatoire de faire un électrocardiogramme (ECG) car ces médicaments peuvent allonger l'intervalle QT et provoquer une torsade de pointe. La surveillance est à faire également pendant le traitement.
- Pour la dose initiale de médicaments inhibiteurs de la ST, il faut trouver l'équilibre entre la gravité du SC et le risque d'insuffisance surrénalienne.
- Les médicaments Métyrapone et KTZ ont une demi-vie courte, 3 à 4 prises sont nécessaires quotidiennement.

- L'Osilodrostat a une demi-vie plus longue, deux prises par jour peuvent suffire.

3.2.1.7. Limites des médicaments inhibant la stéroïdogénèse

Plusieurs caractéristiques peuvent limiter la prescription d'inhibiteurs de la ST comme (cf. tableau VI et VII) :

- L'existence d'effets secondaires caractéristiques de chaque molécule.
- La difficulté à ajuster la posologie pour garder une sécrétion de cortisol « normale ».
- L'axe hypophyso-surrénalien ne pouvant pas retrouver une fonction normale, avec une réponse normale au stress.
- La difficulté à évaluer les signes associés à une insuffisance surrénalienne.
- Les inhibiteurs de la ST n'ayant pas d'effet sur l'adénome corticotrope.
- Est-ce qu'il s'agit d'un traitement à prendre à vie ?
- Ces médicaments ne pouvant pas être utilisés pendant la grossesse (52).

Tableau IX Résumé des principales caractéristiques des inhibiteurs de la stéroïdogénèse surrénalienne(55)

Médicament	Mécanisme d'action	Dosage (voie)	Normalisation du taux de cortisol libre urinaire (%)	Principaux effets secondaires	Commentaires
Métyrapone	Inhibition : 11 β -hydroxylase et 18-hydroxylase	500 à 6000 mg 2 à 4 fois par jour (voie orale)	75-80%	Troubles digestifs, hypertension, œdème, hypokaliémie, hirsutisme (femmes)	Peut entraîner une insuffisance surrénalienne à doses plus élevées. À éviter chez les jeunes femmes.
Osilodrostat (LCI699)	Inhibition : 11 β -hydroxylase et aldostérone synthase	4 à 100 mg 2 fois par jour (voie orale)	79-92%	Fatigue, nausées et diarrhée (légère à modérée), acné et/ou hirsutisme (femmes)	Similaire à la Métyrapone mais avec une demi-vie plus longue et plus puissant
KTZ	Inhibition : 11 β -hydroxylase, 17 α -hydroxylase et 18-hydroxylase	400 à 1600 mg, 3 fois par jour (voie orale)	50%	Troubles digestifs, problèmes hépatiques, gynécomastie, alopecie et/ou diminution de la libido (chez les hommes)	Délai d'action plus long. Nécessité d'acidité gastrique pour faciliter l'absorption. Risque d'échappement thérapeutique chez 7 à 23% des patients.
Lévo Kétoconazole	Inhibition : 11 β -hydroxylase, 17 α -hydroxylase et 18-hydroxylase	400 mg, 2 fois par jour (voie orale)	30-34%	Maux de tête, nausées	Énantiomère plus puissant du KTZ. Efficacité similaire avec moins d'effets secondaires par rapport au KTZ nécessitant des doses plus faibles.
Etomidate	Inhibition : 11 β -hydroxylase	Bolus initiale intraveineux : 0,03 mg/kg Puis 0,02 à 0,08 mg/kg par heure	100%	Somnolence, myoclonies, vomissements	Doit être administré en urgence en service de réanimation

3.2.2. Adrénolytiques : Mitotane

Le Mitotane a un double rôle, d'un côté il est inhibiteur de la ST et de l'autre il est cytotoxique pour les cellules surrénaliennes (61). Il provoque une diminution des niveaux de cortisol et d'androgènes. De ce fait, il inhibe l'AcylCoA Acyl Transférase (ACAT1) ce qui provoque l'apoptose cortico-surrénalienne du fait de l'augmentation des concentrations locales de cholestérol libre, on parle alors de « surrénalectomie chimique ».

Ce traitement a un taux d'efficacité supérieur à 80%. Cependant, il est difficile d'instaurer ce médicament du fait de nombreuses interactions médicamenteuses et de ses effets indésirables : digestifs, métaboliques et neurologiques graves. De plus, son utilisation reste limitée chez l'homme car il y a un risque de gynécomastie (52). Par ailleurs, en raison du risque de toxicité neurologique, du délai d'action et de la nécessité d'une surveillance étroite, son utilisation est restreinte(62).

Après avoir vu les médicaments ciblant le cortex surrénalien, nous allons voir les médicaments ciblant le récepteur du cortisol.

3.3. Ciblant le récepteur du cortisol

3.3.1. Mifépristone

Il s'agit d'un médicament ayant une double action, d'une part antiprogéstérone notamment anti-gestationnelle et de l'autre antagoniste du récepteur des GC. Aux États-Unis, ce médicament a montré une efficacité dans le contrôle de l'hyperglycémie secondaire à l'hypercorticisme chez les patients touchés par le SC et chez qui la chirurgie n'a pas été efficace ou qui ne peuvent tout simplement pas être candidat à la chirurgie (28). L'utilisation de ce médicament dans le SC est efficace chez 73 à 80% des patients. Cependant, la Mifépristone reste difficile à utiliser au vu des mesures de cortisol non exploitables. Le suivi de l'efficacité du médicament ne peut se faire que selon l'amélioration du tableau clinique (53) (61).

Par ailleurs, ce médicament est métabolisé par le CYP3A, il y a donc un risque d'interaction médicamenteuse. Tous les médicaments substrats du CYP3A sont contre-indiqués en association avec la mifépristone (62).

Tableau X Résumé des principales caractéristiques des traitements médicaux utilisables dans le syndrome de Cushing d'après Tabarin.A (50)

Traitement	Délai d'action	Effets indésirables	Remarques
Kétoconazole	Heures	Sévères < 5% ≤ 20% d'intolérance Nombreuses interactions médicamenteuses	Préférable à la métopirone chez la femme Attention aux traitements associés
Métopirone	Heures	Digestifs Hirsutisme féminin	Monitoring biologique Préférable au kétoconazole chez l'homme
Mitotane Pas d'AMM	Lent (mois)	Nombreux Intolérance > 30%	Insuffisance surrénale prolongée Tératogène
Pasiréotide	Semaines	Hyperglycémie	Administration pluriquotidienne
Cabergoline Pas d'AMM	Semaines	Échappement secondaire	Pas de données
Mifépristone Pas d'AMM	Heures	Nombreux	Pas de possibilité de surveillance biologique

3.4. Nouvelles thérapeutiques médicales

3.4.1. Glitiazones

Dans plusieurs études, une surexpression du récepteur PPAR-gamma dans les cellules d'adénomes corticotropes a été mise en évidence. De ce fait, il y a eu l'utilisation d'agoniste du récepteur PPAR-gamma chez le rat. Le rosiglitazone possède un effet inhibiteur de la sécrétion d'ACTH et induit une diminution de cortisol chez le rat.

D'autres études ont montré une diminution du CLU suite à l'administration de rosiglitazone pendant quelques mois comme l'étude de Giraldi et al qui a été faite chez 10 patients traités chaque jour par 4-16 mg de rosiglitazone pendant 1 à 8 mois.

Suite à cela, on a observé chez 4 patients sur 10 une diminution du cortisol libre urinaire, chez 3 autres patients on a constaté une normalisation sans effet significatif sur la sécrétion de cortisol ou d'ACTH(56).

3.4.2. Rétinoïdes

Il a été démontré dans plusieurs études que l'acide rétinoïque pouvait jouer un rôle dans le SC. En effet, il induirait une diminution de la sécrétion d'ACTH (56) (63).

Nous avons vu les différents traitements anticortisoliques existant actuellement. Dans la prochaine partie, nous verrons plus précisément les effets secondaires de chaque molécule.

4. Les effets secondaires des traitements et surveillance

4.1. Pasiréotide

Comme nous l'avons vu plus haut, l'hyperglycémie est l'effet indésirable spécifique du Pasiréotide. Pour près de la moitié des patients traités par ce médicament, la mise en place d'hypoglycémiant est nécessaire. L'hyperglycémie est induite par l'inhibition de la sécrétion d'insuline par action directe sur les cellules bêta et par l'inhibition de la sécrétion intestinale d'incrétines (62). De ce fait, plusieurs précautions sont à prendre avant l'instauration de ce traitement :

- Il faut évaluer le statut glycémique, surveiller la glycémie et l'hémoglobine glyquée (HbA1C) avant l'instauration du traitement.
- Pendant le traitement, il faut surveiller la glycémie et l'HbA1C (si besoin, mettre en place un traitement antidiabétique).

Si le patient développe une hyperglycémie suite à ce traitement, un traitement antidiabétique peut être mis en place. Si l'hyperglycémie persiste malgré le traitement, il faudra alors, soit diminuer la dose de Pasiréotide, soit arrêter complètement le traitement. Il est également important de bien surveiller les paramètres hépatiques (Aspartate aminotransférase = ASAT, Alanine aminotransférase = ALAT, bilirubine) car sous Pasiréotide, il y a un risque d'hépatite (62,64).

Plusieurs cas de troubles du rythme cardiaque ont été révélés, une surveillance par ECG doit être faite avant et pendant le traitement. Il faut éviter l'association à des médicaments augmentant l'intervalle QT. Des effets indésirables plus bénins peuvent apparaître comme les affections gastro-intestinales (diarrhée, trouble digestif), de la fatigue et une réaction au site d'injection (65).

4.2. Cabergoline

La Cabergoline est utilisée hors AMM dans la MC. Ce médicament a une bonne tolérance, il améliore les symptômes du patient (hypertension artérielle, diabète etc...). Au long cours, une hypotension associée à une asthénie sévère peut survenir. Il y a également un risque de valvulopathie cardiaque et de troubles associés, il est donc nécessaire de faire un ECG et une échocardiographie transthoracique (ETT) avant le début du traitement (62,66).

4.3. Kétoconazole

L'étude Sonino et al, a été réalisée sur 24 personnes atteintes du SC et ayant reçu entre 200 à 800 mg/j de KTZ avec un suivi de 4 jours à 3 ans. Il a été observé chez presque 30% des patients plusieurs effets indésirables dont principalement une augmentation des enzymes hépatiques (10,7%), des troubles gastro-intestinaux (10,7%), des éruptions cutanées (3,6%) et une aggravation d'une gynécomastie préexistante (il est préférable de plutôt utiliser ce médicament chez la femme) (62). Il y a également un risque d'hypogonadisme masculin (58).

Avant le traitement, il est obligatoire de faire un dosage des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, gamma-glutamyl transférase = GGT, phosphatases alcalines = PAL), bilirubine, et de bien informer les patients du risque d'hépatotoxicité. Il faut également suivre la fonction hépatique pendant toute la durée du traitement (67). L'arrêt du traitement est recommandé si les transaminases augmentent de plus de trois fois la limite supérieure de la normale (58).

4.4. Metyrapone et Osilodrostat

Sous Metyrapone, il y a souvent l'apparition d'effets secondaires mais ces derniers sont bien tolérés. Les troubles gastro-intestinaux et l'hypoadrénalisme sont fréquemment retrouvés. Les troubles gastro-intestinaux s'améliorent si le médicament est pris avec un verre de lait ou avec une petite collation. Un hirsutisme chez la femme et une aggravation de l'acné peuvent apparaître du fait de l'accumulation d'androgènes. Par ailleurs, ce médicament peut causer un œdème et une hypertension artérielle dû à l'accumulation de désoxycorticostérone (58,68). Il y a également un risque d'hypokaliémie sous Metyrapone (62). Les mêmes effets indésirables sont retrouvés sous Osilodrostat. Pour les deux molécules il y a un risque d'insuffisance surrénalienne (69).

4.5. Etomidate

Les effets indésirables les plus fréquents sous Etomidate sont une diminution du cortisol d'où l'utilisation hors AMM dans la MC, des dyskinésies, des myoclonies et une hypotension. Pour prévenir les myoclonies, il est recommandé d'injecter le médicament dans une veine de gros calibre et lentement (70,71).

4.6. Mifépristone

Les effets indésirables fréquents sous Mifépristone sont l'hypokaliémie, l'hypertension artérielle et l'hyperplasie endométriale à cause de son mécanisme d'action (61). Il est difficile d'évaluer l'efficacité du traitement par la cortisolurie des 24 heures, pour l'adaptation des posologies on ne devra se baser que sur des paramètres cliniques.

4.7. Mitotane

Malgré une efficacité de plus de 80% de ce médicament, il existe de nombreuses difficultés causées principalement par les interactions enzymatiques. De plus, il existe des effets indésirables : digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhées), neurotoxiques (dépression, étourdissements, confusion, céphalées, paresthésie, ataxie) qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement. Les autres effets indésirables possibles sont l'hypogonadisme, l'hépatotoxicité, l'insuffisance thyroïdienne et l'hypercholestérolémie (58).

Par ailleurs, les effets oestrogéniques de ce médicament peuvent provoquer une gynécomastie chez l'homme. Et bien sûr, on rencontre les mêmes limites que celles citées pour les inhibiteurs de la ST (52). Le tableau XI présente les principaux effets secondaires des traitements du SC.

Tableau XI Les principaux effets secondaires des traitements du syndrome de Cushing d'après Pivonello R. (62)

Drug	Adverse Effects, %
Ketoconazole	Hepatotoxicity: R:10.7–18.7; M:14.5; m:13.6; GI disturbances: R:3.7–18.7; M:12.9; m:13.1; skin rash: R:3.6–6.2; M:5.1; m:5.5; adrenal insufficiency: R:5.3–18.5; M:11.9; m:11.9
Metyrapone	Hirsutism: R:4.5–71.4; M:36.1; m:34.3; hypokalemia: R:6.7–13.6; M:10.1; m:10.1; nausea: R:5.3–13.6; M:9.4; m:9.4; fatigue: R:13–13.6; M:13.3; m:13.3; dizziness: R:16–44.4; M:30.4; m:30.8; arthralgia: R:8.7–18.2; M:13.4; m:13.4
Mitotane	GI disturbances: R:10–88.9; M:46.3; m:43.2; skin rash: R:1.6–3.9; M:2.75; m:2.75; neurological signs: R:6.4–50; M:29.9; m:30.3; lipid disorders: R:55.5–71; M:63.3; m:63.3; leukopenia: R:6.6–8.3; M:7.4; m:7.4
Cabergoline	Dizziness and nausea: R:5–25; M:13.3; m:10; moderate to severe asthenia: R:10–20; M:15; m:15,
Pasireotide	Hyperglycemia:72.8; diarrhea:58; nausea:51.8; cholelithiasis:30.2; elevation in liver enzymes:29; abdominal pain: 24.1; upper abdominal pain: 9.9; hypocortisolism:8; prolongation of QT interval:1.8
Mifepristone	Hypokalemia: R:25–34; M:29.5; m:29.5; hypertension: R:24–25; M:24.5; m:24.5; adrenal insufficiency:R:4–25; M:14.5; m:14.5

Après avoir vu les effets secondaires spécifiques de chaque molécule, nous allons traiter les interactions médicamenteuses et le rôle du pharmacien.

5. Les interactions médicamenteuses

Comme nous avons pu le voir, les traitements anticortisoliques ont pour principale action le blocage de la ST, cela va entraîner une inhibition des cytochromes et donc de potentielles interactions médicamenteuses (58) :

- 20,22 desmolase : CYP11A1
- 17 alpha hydroxylase / 17,20 desmolase : CYP17A1
- 21-hydroxylase : CYP21A2

- 11 beta hydroxylase : CYP11B1
- Aldosterone synthase (11 beta hydroxylase/18-hydroxylase) : CYP11B2

Le tableau XII présente les interactions médicamenteuses que l'on peut retrouver avec ces traitements. Le tableau XIII montre les principaux médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par les CYP.

Tableau XII Liste non exhaustives des interactions médicamenteuses avec les médicaments du traitement du SC (72)

Médicament	Médicament interagissant avec
METYRAPONE®	Antiépileptiques, antidépresseurs, neuroleptiques, les hormones, les antithyroïdiens, les corticoïdes, la cyproheptadine Paracétamol : augmente la toxicité
ISTURISA® Osilodrostat	Médicaments allongeant le QT Inhibiteur /inducteur enzymatique
KETOCONAZOLE = inhibiteur CYP3A4 et inhibiteur Pgp	Médicaments métabolisés par le CYP3A4 : statines Médicaments allongeant le QT : méthadone, mizolastine Médicaments neutralisant l'acidité gastrique : antiacides, inhibiteurs de la pompe à proton Médicaments métabolisés par la P-glycoprotéine Médicaments hépatotoxiques : paracétamol
SIGNIFOR® Pasiréotide	Vérapamil, Ciclosporine, bêtabloquants (métoprolol, propranolol), Médicaments allongeant le QT : antiarythmiques (classe Ia, III), macrolides (érythromycine, clarithromycine), neuroleptiques (halopéridol, amisulpride...), antihistaminiques (mizolastine), antipaludéens (chloroquine, halofantrine...), KTZ
DOSTINEX®, Cabergoline	Contre indiqué avec : neuroleptique antipsychotique (sauf clozapine), neuroleptiques antiémétiques Association déconseillée : alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteur, macrolides (sauf spiramycine), sympathomimétiques alpha et indirects, tétrabénazine, alcool Précaution d'emploi : antiparkinsoniens anticholinergiques, A prendre en compte : autres médicaments sédatifs
LYSODREN® Mitotane : inducteur CYP et CYP3A4	Contre indiqué : utilisation concomitante avec spironolactone Médicaments métabolisés par le CYP : anticonvulsivants, rifabutine, rifampicine, millepertuis Médicaments métabolisés par le CYP3A4 : sunitinib, midazolam... Médicaments du système nerveux central
Mifépristone : métabolisé par le CYP3A4	Inhibiteur du CYP3A4 : KTZ, itraconazole, érythromycine Inducteur du CYP3A4 : rifampicine, anticonvulsivants

Tableau XIII Principaux principes actifs à marge thérapeutique étroite métabolisés par les CYP, inhibiteurs et inducteurs d'après ANSM (73)

CYP	Principes actifs (substrats)	Inhibiteurs	Inducteurs
1A2	<ul style="list-style-type: none"> • clozapine* • ropirinole • méthadone* • théophylline* • caféine 	<ul style="list-style-type: none"> • fluvoxamine • énoxacine, ciprofloxacine 	Induction du CYP1A2 : <ul style="list-style-type: none"> • tabac
2C8	<ul style="list-style-type: none"> • paclitaxel • répaglinide 	<ul style="list-style-type: none"> • gemfibrozil • clopidogrel • triméthoprim 	
2C9	<ul style="list-style-type: none"> • antivitamines K* (warfarine, acénocoumarol, fluidione) 	<ul style="list-style-type: none"> • miconazole 	
2C19	<ul style="list-style-type: none"> • phénytoïne* • diazépam 	<ul style="list-style-type: none"> • voriconazole • ticlopidine 	Induction des CYP 2C/3A (CYP2D6 non inductible) : <ul style="list-style-type: none"> • millepertuis • anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...) • anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine)
2D6	<ul style="list-style-type: none"> • tamoxifène • <i>métoprolol dans l'insuffisance cardiaque</i> • <i>flécaïnide, propafénone</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • fluoxétine, paroxétine • divers (bupropion quinidine, terbinafine, cinacalcet) 	
3A4	<ul style="list-style-type: none"> • rivaroxaban, apixaban • inhibiteurs de la tyrosine kynase • pimozide • immunosuppresseurs* (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus) • IPDE5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) • ergotamine, <i>dihydroergotamine</i> • amiodarone, disopyramide • midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone • simvastatine, atorvastatine • vinca-alcaloïdes cytotoxiques, ifosfamide 	<ul style="list-style-type: none"> • inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir • cobicistat • antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole) • macrolides (érythromycine, clarithromycine, télichromycine, josamycine) • amiodarone • diltiazem, vérapamil • pamplemousse (jus ou fruit) 	

Lorsque le pharmacien délivre un médicament, il se doit d'expliquer le traitement au patient mais aussi de vérifier la compatibilité des médicaments présents sur l'ordonnance. Ceci est important car plusieurs cas de syndrome de Cushing iatrogène ont été causés par une incompatibilité médicamenteuse (74).

Prenons le cas de l'interaction fluticasone et ritonavir. Comme nous l'avons vu plus haut, le ritonavir est un inhibiteur du CYP, de ce fait il est responsable de nombreuses interactions médicamenteuses notamment avec les médicaments métabolisés par ce même cytochrome, ce qui est le cas du fluticasone.

25 cas de syndrome de Cushing iatrogène secondaire à ce traitement ont été recensés. Les posologies étaient conformes aux recommandations. Les signes cliniques du syndrome de Cushing sont apparus quelques temps après l'association.

Il y a eu également d'autres cas de syndrome de Cushing iatrogène mais avec d'autres inhibiteurs enzymatiques comme la clarithromycine ou l'itraconazole. Il faut donc être très vigilant face à ces médicaments et toujours vérifier l'historique des médicaments du patient. Si l'historique n'est pas disponible, il est nécessaire d'interroger le patient pour éviter de potentielles interactions médicamenteuses. Dans le cas de l'interaction fluticasone et ritonavir, il faut absolument arrêter le fluticasone et le remplacer par un autre corticoïde ou arrêter le ritonavir et le remplacer par un autre antirétroviral non inhibiteur du CYP (75).

Nous allons voir dans la prochaine partie, le rôle que le pharmacien peut avoir dans le dépistage du SC.

6. Dépistage à l'officine : alerter selon ordonnance et les médicaments

6.1. Sensibiliser les pharmaciens au syndrome de Cushing

En tant que pharmacien d'officine, il faut être vigilant face aux traitements de GC de synthèse de longue durée (plus de 6 mois).

Par ailleurs, *The Endocrine Society Guidelines* (76) préconisent le dépistage du SC chez les patients présentant au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- Une prise de poids qui est à prédominance facio-tronculaire.
- Plusieurs symptômes du SC apparus (cf. tableau XIV).
- Des signes cliniques inhabituels par rapport à l'âge qui apparaissent (ostéoporose et hypertension artérielle chez les jeunes patients par exemple).
- Un retard de croissance observé chez les enfants.
- Une masse tumorale surrénalienne découverte de manière fortuite chez une personne asymptomatique.

Si un patient présente l'une de ces caractéristiques, il ne faut pas hésiter à le rediriger vers son médecin généraliste. Celui-ci pourra le réorienter vers un endocrinologue afin de lui faire les différents tests de dépistage du SC (CLU, test de freinage à la dexaméthasone)(76).

Tableau XIV Clinique du syndrome de Cushing d'après HAS (23)

Signes cliniques	%
Obésité ou prise pondérale	95 (100 chez enfant)
Surcharge facio-tronculaire	90
Bouffissure du visage	90
Diminution de la libido	90
Peau fine, fragile	85
Ralentissement de la croissance staturale	70-80
Règles irrégulières	80
Hypertension artérielle	75
Hypokaliémie	20-60
Hirsutisme	75
Dépression / labilité émotionnelle	70
Ecchymoses	65
Intolérance au glucose	60
Faiblesse musculaire	60
Ostéopénie ou fracture	50
Lithiase urinaire	50

6.2. Sensibiliser les pharmaciens aux traitements au long cours par glucocorticoïdes de synthèse

Il est important d'avoir en tête qu'un traitement à long terme de GC peut entraîner un SC iatrogène mais aussi un risque d'insuffisance surrénalienne aiguë à l'arrêt du traitement. L'utilisation des GC peut se faire soit dans un contexte de pathologie aiguë (rhinopharyngite, sinusite), soit dans un contexte de pathologie chronique (polyarthrite rhumatoïde). Il existe plusieurs GC (cf. tableau XV) qui diffèrent par leur action et leur demi vie (77) : l'hydrocortisone, l'acétate de cortisone, la prednisone, le méthylprednisolone, le triamcinolone, le betaméthasone, le dexaméthasone et le fludrocortisone.

Tableau XV Les principaux glucocorticoïdes de synthèse d'après Maiter D. (77)

	DOSE ÉQUIVALENTE (MG)	ACTIVITÉ ANTI-INFLAMMATOIRE RELATIVE	ACTIVITÉ MINÉRALOCORTICOÏDE RELATIVE	DEMI-VIE PLASMATIQUE (MINUTES)	DURÉE D'ACTION BIOLOGIQUE (HEURES)
Hydrocortisone	20	1	1	80-120	8
Acétate de cortisone	25	0,8	0,8	80-120	8
Prednisone	5	4	0,8	200	16-36
Méthylprednisolone	4	5	0,5	120-300	16-36
Triamcinolone	4	5	0	150-350	16-36
Betaméthasone	0,75	25	0	150-350	16-36
Dexaméthasone	0,60	30	0	150 à >300	36-72
Fludrocortisone	-		200	150-300	16-36

Plusieurs facteurs peuvent influencer la toxicité des GC : la dose, la durée d'utilisation, la voie d'administration, le moment de l'administration, les facteurs individuels, et les interactions médicamenteuses. Le pharmacien d'officine doit être vigilant face aux interactions médicamenteuses surtout si les molécules sont des inhibiteurs/inducteurs enzymatiques du CYP3A4. Le pharmacien doit prévenir le patient des effets secondaires des corticoïdes (ostéo-articulaires, digestifs, neuropsychiatriques, infectieux et ophtalmologiques) et de l'importance du suivi (cf. tableau XVI). Le pharmacien se doit d'éduquer le patient par rapport au risque d'ulcère, de diabète et de prise de poids (78).

Tableau XVI Effets secondaires liés à la prise de glucocorticoïdes de synthèse d'après Maiter D. (77)

Tableau 2 Principaux effets secondaires spécifiquement liés à la prise de glucocorticoïdes de synthèse	
Ostéo-articulaires	Ostéoporose sévère avec tassements vertébraux* Ostéonécrose aseptique des hanches ou des épaules Ruptures tendineuses
Digestifs	Pancréatite aiguë Ulcère gastro-duodéal, perforation gastrique
Neuropsychiatriques	Etat maniaque, crise psychotique Hypertension intracrânienne
Infectieux	Infections opportunistes Zona (ophtalmique !)
Ophtalmologiques	Cataracte sous-capsulaire postérieure Glaucome aigu Exophtalmie Chorio-rétinite séreuse centrale

* Des tassements vertébraux peuvent survenir même en l'absence d'ostéoporose lombaire, impliquant une désorganisation de l'architecture osseuse.

7. Prise en charge des complications à l'officine chez un patient

Cushing

En tant que pharmacien, nous pouvons proposer des compléments alimentaires (CA) au patient. Cependant, il est important de rappeler que les CA ne sont pas des médicaments et qu'ils ne peuvent en aucun cas remplacer une alimentation variée et équilibrée. De plus, leur prise doit se faire sur une courte durée. Avant de proposer des CA, il est utile de questionner le patient (79). Par ailleurs, il est difficile d'évaluer la réelle efficacité des CA, tout va dépendre des ingrédients qui les composent. Rappelons également que les CA ne sont pas des médicaments et donc qu'aucune efficacité n'a été démontrée.

7.1. Fatigue, fatigue musculaire

Pour lutter contre la fatigue, il est conseillé (80) de pratiquer une activité physique régulière, avoir une alimentation équilibrée (fruits, légumes, viandes, poissons), ne pas grignoter, avoir des horaires de sommeil réguliers. Le soir, se relaxer : lire un livre, écouter une musique douce. En fin de journée : ne pas manger trop lourd, éviter les excitants comme le thé ou le café, avoir une routine qui favorise le sommeil. Après le déjeuner, il est préconisé de faire une petite sieste de 5 à 20 minutes. Pour aider à diminuer la fatigue, le pharmacien peut proposer à son patient des cures de vitamines, d'acides gras polyinsaturés, de polyphénols, de protéines, de probiotiques (cf. tableau XVII).

Tableau XVII Fatigue et conseils associés (81)

Produits conseils pour lutter contre la fatigue		Intérêts de ces produits
Vitamines	Vitamine A	Antifatigue, antioxydant, rôle d'équilibre de l'inflammation
	Vitamine D (cholécalférol)	Propriétés anti-inflammatoires et immunomodulateurs
Acides gras polyinsaturés	L'acide eicosapentaénoïque (EPA) = oméga-3	Effet anti-inflammatoire et antifatigue
	L'acide docosahexaénoïque (DHA) = oméga-6	Pro-inflammatoire. Importance ratio oméga3/oméga 6
Polyphénols	Acides phénoliques, tanins, flavonoïdes (soja)	Anti-oxydante et anti-inflammatoire mais peu d'études actuellement sur les hommes
Protéines/acides aminés	Protéine de lactosérum	Stimule la synthèse des protéines musculaires et supposition de propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires
Probiotiques	Lactobacillus casei et Bifidobacterium infantis	Après 8 semaines de supplémentation, amélioration de la fatigue perçue chez des patients atteints du syndrome de côlon irritable.
Phytothérapie	Ginseng	Anti-inflammatoire et antifatigue
	Gingembre	Anti-oxydante et anti-inflammatoires

Par ailleurs, il existe actuellement des CA commercialisés en pharmacie (cf. tableau XVIII). Cependant, il faut bien rappeler au patient, que cela n'est pas magique, aucune efficacité n'a été prouvée dans le SC. De plus, il faut toujours vérifier s'il n'y a pas de contre-indication avec les traitements du patient.

Tableau XVIII Produits conseils en pharmacie (82)

	Compléments alimentaires existants	Posologie	Contre-indication
Vitamines + oligo-éléments	Alvityl vitalité	1 comprimé par jour	Déconseillé : femme enceinte, allaitante et personne sous traitement antidiabétique.
	Bion 3 Défense	1 comprimé par jour	
	Vitascorbol multi	1 comprimé le matin	
Acides aminés	Revitalose (acides aminés)	1 ampoule A + 1 ampoule B diluées dans de l'eau pendant maximum 15 jours	
	Sargenor 1g (acides aminés)	1 comprimé ou 1 ampoule 2 à 3 fois par jour pendant maximum 15 jours	
Fortifiants	Arkoroyal Dynergie, Force G stimulant	1 ampoule le matin à diluer dans de l'eau	

Il semblerait qu'il existe un lien entre le statut pro-inflammatoire et la survenue d'une fatigue chronique suite à une maladie. Un régime anti-inflammatoire pourrait diminuer ce profil anti-inflammatoire et donc cette fatigue. Les acides gras oméga-3 comme l'EPA et le DHA ont des propriétés anti-inflammatoires et ont montré dans certaines pathologies, qu'un niveau faible d'EPA peut être associé à une fatigue, c'est le cas chez les femmes souffrant de fibromyalgie. Les personnes atteintes de fatigue chronique ont souvent une capacité anti-oxydante altérée. Une supplémentation en vitamines anti-oxydantes comme la vitamine A pour ces patients, pourrait réduire la fatigue.

La vitamine D a des propriétés anti-inflammatoire et immuno-modulatrice. Une supplémentation en vitamine D a un effet bénéfique sur la fatigue. Les polyphénols comme les isoflavones qu'on retrouve principalement dans le soja, ont des fonctions anti-oxydantes et anti-inflammatoires mais peu d'études humaines ont été réalisées. Un manque de protéines ou d'acides aminés augmente les chances de développer une fatigue chronique liée à la maladie (81).

De ce fait, il existe des régimes alimentaires anti-inflammatoires : le régime de réduction de fatigue, le régime « leaky gut » et le régime méditerranéen (cf. tableau XIX).

Tableau XIX Régimes alimentaires et fatigue (81)

Régimes alimentaires anti-inflammatoires	
Régime de réduction de la fatigue	Fibres (céréales complètes), légumes, fruits et oméga-3
Régime « Leaky Gut »	Régime pauvre en glucides, sans allergènes du lait et sans gluten Consommation de substances naturelles anti-inflammatoires et anti-oxydantes spécifiques : glutamine, N-acétyl-L-cystéine, zinc, L-carnitine, coenzyme Q10, taurine, curcumine
Régime méditerranéen	Consommation importante de : céréales complètes, légumineuses, noix, poisson, viande maigre, produits laitiers, huile d'olive, fruits, légumes.

7.2. Ostéoporose

Le calcium et la vitamine D sont importants pour avoir des os solides. Généralement, une alimentation saine suffit à avoir un apport en calcium adapté. Dans certains cas, ce n'est pas suffisant. Les principales sources de calcium alimentaire sont les produits laitiers (yaourt, lait, fromage), les légumineuses, le poisson (sardine), on en retrouve aussi dans les oléagineux comme les noix et les graines. Il est à noter que la vitamine D joue un rôle très important dans l'homéostasie du calcium, l'un ne va pas sans l'autre. La vitamine D est obtenue principalement après exposition au soleil (80% de la synthèse) et pour le reste par les aliments (poissons gras, champignons).

D'autres minéraux tels que le potassium ou le magnésium jouent un rôle important dans le maintien de la santé des os. Le potassium alimentaire (fruits secs, poisson, banane, avocat) permet le maintien d'un état alcalin dans l'organisme, il diminue l'appauvrissement en calcium des os et augmente l'accumulation de calcium dans les reins.

Concernant le magnésium, il a été observé chez les sujets âgés, qu'un faible apport en magnésium aggravait la fragilité osseuse et augmentait les fractures et les chutes. Le magnésium joue un rôle majeur dans la prolifération des ostéoblastes et la formation osseuse. Il permet également l'activation de la vitamine D. Les aliments riches en magnésium sont le chocolat, les légumineuses (pois secs, haricots blancs, lentilles), les fruits et légumes.

L'ESCEO (*European Society For Clinical And Economic Aspects Of Osteoporosis, Osteoarthritis And Musculoskeletal Diseases*) recommande un apport en protéines de 1,0 à 1,2 g/kg de poids corporel par jour. L'apport en protéines est un apport essentiel pour la santé des os.

La vitamine C grâce à ses propriétés anti-oxydantes peut améliorer la santé des os. Une méta-analyse a montré que l'augmentation en apport alimentaire de vitamine C pourrait diminuer le risque de fracture de la hanche chez les hommes et les femmes (83).

A côté de l'alimentation (84), il est conseillé de pratiquer une activité physique régulière tous les jours (marche, étirement, relaxation), surveiller son poids car le risque de fracture est amplifié en cas de poids insuffisant, diminuer sa consommation d'alcool et de cigarettes.

Dans l'ostéoporose cortisonique, le médecin peut prescrire des médicaments (bisphosphonates) pour lutter contre l'ostéoporose comme l'étidronate, le risédronate par voie orale. Le zolédronate peut être donné en injection intraveineuse et en sous-cutané le dénosumab. En complément, du calcium et de la vitamine D doivent être prescrits.

Pour les bisphosphonates oraux (85), la prise se fait au lever à jeun, avec un grand verre d'eau peu minéralisée (eau du robinet), qui est à prendre en position debout ou assise, sans manger au moins 30 minutes après la prise.

7.3. Diabète

Une bonne alimentation chez le diabétique est primordiale, il convient de consommer trois repas équilibrés par jour à heures régulières, privilégier des fibres alimentaires (légumes, fruits, légumineuses, noix), limiter sa consommation de produits sucrés(86). Il faudra se méfier des aliments à indice glycémique élevé telles que les dattes ou encore la pomme de terre (cf. figure 20).

Si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent plus, le médecin pourra mettre en place un traitement antidiabétique oral comme la Metformine.

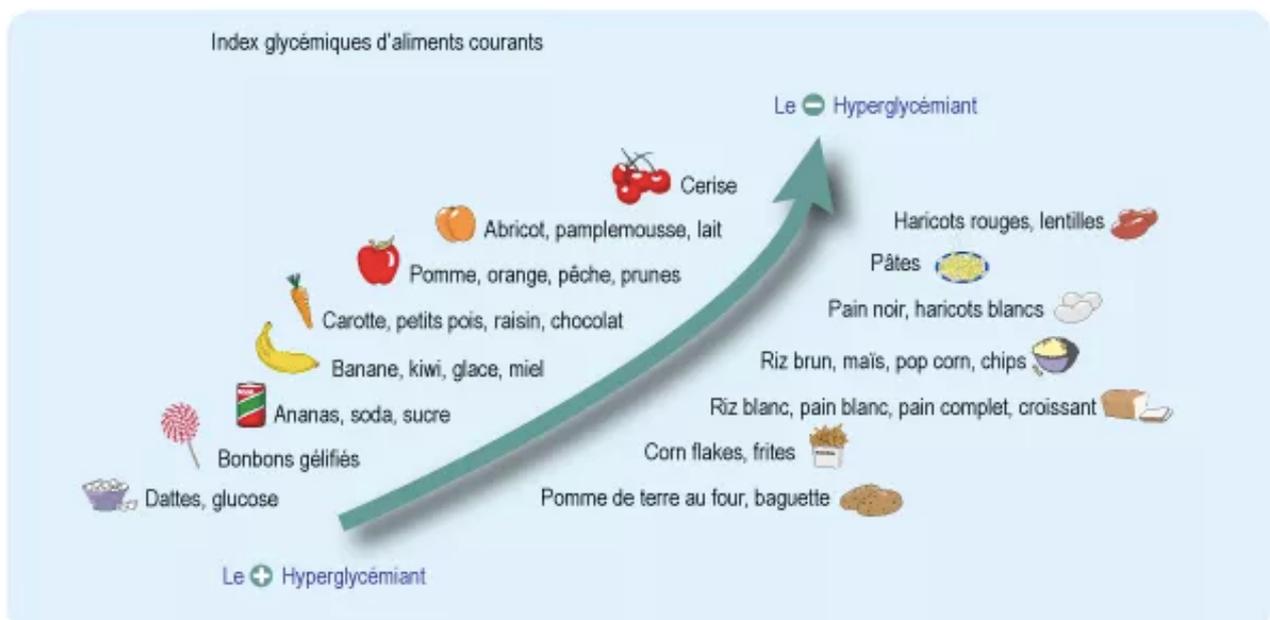


Figure 20 Indice glycémiques d'aliments courants d'après AMELI (87)

7.4. Hypertension artérielle

La consommation de sel doit être limitée (au maximum 5g par jour) et il est nécessaire de surveiller sa tension à l'aide d'un auto-tensiomètre. Le régime DASH (Dietary Approaches to Stopping Hypertension) peut permettre une réduction de la tension artérielle jusqu'à 14 mmHg. Il consiste à manger des céréales complètes, de la volaille, du poisson, des fruits à coque, des produits laitiers maigres en matières grasses et de beaucoup de fruits et légumes. Il faut limiter la consommation de viande rouge, sucreries et boissons sucrées (88).

Si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent plus, le médecin pourra mettre en place un traitement antihypertenseur.

7.5. Thromboses

Le port de bas de contention est conseillé notamment en cas de long voyage, de position assise ou debout prolongée. Il est également préconisé d'avoir une alimentation équilibrée, de faire du sport, d'éviter les sources de chaleur au niveau des jambes et le port de vêtement trop serrés (82).

Il est possible de proposer en complément un veinotonique, ou autres produits issus de l'aromathérapie ou de la phytothérapie (cf. tableau XX).

Tableau XX Conseils en pharmacie (82,89)

	Nom	Posologie
Veinotonique par voie orale	Daflon 500	1 comprimé 3 fois par jour, pendant les repas
	Diovenor 600 (diosmine)	1 comprimé le matin
Veinotonique par voie locale	Cyclo 3 crème	2 applications par jour
	Ginkor frais	2 applications par jour
Aromathérapie	2 gouttes de cèdre de l'Atlas + 2 gouttes de cyprès dilué dans 4 gouttes d'huile végétale	A appliquer en massage du bas vers le haut
Phytothérapie	Hamamélis, fragon	

7.6. Vergetures

Il est difficile de faire disparaître des vergetures mais on peut les prévenir grâce à une bonne hydratation, un massage quotidien de type « palper rouler », en évitant les pommades à base de cortisone, les vêtements trop serrés et en favorisant des bains pas trop chauds (81).

De plus, en tant que pharmacien nous pouvons proposer au patient différents produits afin d'atténuer les vergetures (cf. tableau XXI). Ces produits ne font pas disparaître complètement les vergetures mais les atténuent.

Tableau XXI Topiques utilisés pour atténuer les vergetures(90)

Les topiques utilisés pour atténuer les vergetures	
Agent topique utilisé	Intérêt
Acide hyaluronique	Augmente la production de collagène
Trofolastine	Stimulation des fibroblastes et antagonisme effet des glu corticoïdes
Silicone	Hydrate la peau
Acide ascorbique	Améliore la production de collagène
Beurre de cacao	Hydrate la peau
Huiles : olive, amande, noix de coco	Hydrate la peau par massage
Acide glycolique, acide trichloroacétique	Stimulation des fibroblastes
Pirfénidone	Immunomodulateur, anti-inflammatoire, favorise collagénase, activité fibroblastique
Trétinoïne ou acide rétinolique	Stimulation fibroblastique

En pharmacie, plusieurs produits sont commercialisés et peuvent être proposés aux patients comme les crèmes (Bepanthen vergeture triple action ou Mustela maternité), les huiles (Bi-Oil huile de soin, Weleda huile de massage) (cf. tableau XXII).

Tableau XXII Produits conseils en pharmacie contre les vergetures (82)

	Produits pharmaceutiques	Posologie	Intérêt
Préventif	Crèmes : Bepanthen vergeture triple action, Mustela maternité crème prévention vergetures	Appliquer matin et soir	Nourrissantes, hydratantes, améliorent l'élasticité de la peau.
	Huiles : Mustela maternité huile vergetures, Bi-Oil huile de soin préventive et réparatrice, Eucerin huile de soin Caring Oil vergetures, Weleda huile de massage vergetures		
	Noreva concentré anti-vergeture, Vichy action intégrale vergetures		
Curatif	Biotherm Biovergetures	1 fois par jour pendant 3 mois	Atténuent les vergetures déjà formées.
	Lierac Phytolastil soluté	Matin et soir pendant 2 mois puis 1 fois par jour jusqu'à amélioration.	

7.7. Acné

Il est essentiel de bien nettoyer sa peau avec un nettoyant doux (au moins deux fois par jour) et ne pas triturer ses boutons au risque d'avoir des cicatrices. Ensuite, il faut hydrater sa peau avec une crème hydratante matifiante de préférence non comédogène. Après le nettoyage, il faut appliquer une protection solaire surtout si la personne est sous traitements oraux contre l'acné car certains médicaments sont photosensibilisants (doxycycline, isotrétinoïne) (91).

Différents produits de différentes gammes existent et peuvent être conseillés en pharmacie comme les gels nettoyants (Cleanance, Effaclar), les pains dermatologiques et les crèmes matifiantes (Cleanance, Effaclar Mat) (cf. tableau XXIII).

Si l'acné est trop importante, le médecin pourra mettre en place un traitement anti acnéique par voie locale à appliquer le soir (peroxyde de benzoyle). Si besoin, un traitement par voie orale pourra y être associé.

Tableau XXIII Produits conseils anti acné en pharmacie (82)

	Produits pharmaceutiques	Conseils
Nettoyer	Gels nettoyants : Cleanance gel nettoyant, Effaclar gel moussant	Nettoyer sa peau matin et soir. Faire mousser le produit avec de l'eau, rincer abondamment et s'essuyer en tapotant avec une serviette propre.
	Pains dermatologiques : Hyséac pain dermatologique	
Crème matifiante	Cleanance Mat, Effaclar Mat	Il est conseillé d'appliquer le matin après le nettoyage de la peau, une crème hydratante matifiante.

7.8. Perte de cheveux

Il convient donc d'avoir une alimentation variée et équilibrée. En effet, plusieurs vitamines et minéraux ont un rôle important dans le développement normal du follicule pileux comme: les vitamines A, B, C, D et E, le fer, le sélénium et le zinc (92) (cf. tableau XXIV). De plus, il faut limiter la casse du cheveu lors du brossage ainsi que l'utilisation de source de chaleur (fer à lisser) (82)

Tableau XXIV Vitamines et minéraux indispensables pour lutter contre l'alopecie (92)

Vitamine A	1300 µg/jour, au-delà il y a un risque de chute de cheveux
Vitamine B7 (biotine)	Une carence peut favoriser une chute des cheveux.
Vitamine C	Rôle important dans l'absorption intestinale du fer.
Vitamine D	Rôle dans la croissance et la différenciation des kératinocytes.
Vitamine E	Impliqué dans l'équilibre oxydant/antioxydant.
Le fer	Carence en fer fréquente chez les femmes souffrant de perte de cheveux.
Le sélénium	Oligo-élément essentiel à la synthèse de protéines.
Le Zinc	L'alopecie est un signe de carence en zinc.

Si cela ne suffit pas, des produits existent en pharmacie et peuvent être proposés au patient pour lutter contre la perte de cheveux comme les CA (Forcapil cheveux & ongles), les shampoings fortifiants (Luxéol shampoing fortifiant) (cf. tableau XXV).

Tableau XXV Conseils en pharmacie (82)

	Conseils en pharmacie	Posologie
Compléments (vitamines, minéraux et acides aminés)	Forcapil cheveux & ongles	2 gélules par jour pendant 2 à 3 mois
Shampoing fortifiant	Luxéol shampoing fortifiant	Au moins 2 fois par semaine

7.9. Troubles du sommeil

Pour une bonne hygiène du sommeil il convient de fixer un horaire régulier de lever et de coucher, avoir un rituel du coucher (lumière tamisée, musique douce, lecture), dormir dans une chambre à 19°C, limiter la consommation d'excitants le soir (alcool, tabac, caféine), pratiquer une activité physique régulière. Des produits peuvent être proposés au patient pour l'aider à dormir issus de la phytothérapie, de l'homéopathie et autres CA (cf. tableau XXVI).

Tableau XXVI Produits conseils contre les troubles sommeil en pharmacie (82)

	Nom du médicament	Posologie
Phytothérapie	Euphytose (valériane, passiflore, aubépine, ballote)	1 comprimé au dîner et au coucher
	Omezelis (aubépine, mélisse)	2 comprimés au dîner et 2 au coucher
	Spasmine (valériane, aubépine)	2 à 4 comprimés au coucher
Homéopathie	Sédatif PC	2 comprimés 3 fois par jour
Compléments alimentaire	Chronobiane (mélatonine)	1 comprimé avant le coucher

7.10. Le microbiote intestinal

Le stress chronique peut engendrer une dérégulation du système HHS et favoriser le développement de diverses pathologies comme la dépression, l'obésité, le diabète...

On parle de microbiote intestinal sain lorsqu'on retrouve une grande diversité d'espèces bactériennes. A l'inverse une faible diversité d'espèces bactériennes (dysbiose) favorise de nombreuses maladies.

L'étude Bailey et al démontre l'importance du microbiote intestinal dans le développement d'une réponse appropriée des souris au stress.

L'étude Shmidt et al montre que la consommation de probiotiques a permis une baisse considérable des niveaux de cortisol et une réduction des symptômes de stress psychologique par rapport au groupe témoin (93).

III. TROISIEME PARTIE : ROLE DU PHARMACIEN ET EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT

1. Syndrome de Cushing et qualité de vie

L'excès de cortisol entraîne des désordres psychiatriques allant de la dépression jusqu'au suicide parfois. De plus, le changement d'apparence n'est pas facile à accepter, c'est pour cela que le soutien psychologique chez certains patients peut être utile. Le soutien de l'entourage familial est important. Au niveau du travail, il faut adapter les efforts à l'état de santé. Le pharmacien a un rôle de conseil, il doit informer les patients de l'existence d'associations de malades, de conseils, de témoignages de patients disponibles sur le site « cushing infos » (26).

La filière maladies rares endocriniennes (FIRENDO) a mis en place un questionnaire de vie quotidienne (cf. figure 21) pour les patients adultes touchés par des maladies rares endocriniennes. L'objectif est de mieux quantifier le retentissement de la maladie sur la vie quotidienne du patient pour mieux le prendre en charge (94).

Il convient de rappeler au patient traité par une thérapie anticortisolique de toujours avoir sa carte d'insuffisant surrénalien sur soi, de ne pas utiliser de laxatifs ou de diurétiques sans avis médical, de ne pas faire d'automédication et de privilégier un régime normodosé.

- 5c – Ma maladie nécessite d’adapter ma formation, mes études
Jamais 0 1 2 3 4 Presque toujours
- 5d – Absentéisme au travail, dans ma formation, mes études : lié à la pathologie ou au suivi médical
Jamais 0 1 2 3 4 Presque toujours
- 5e – Difficultés pour les trajets, dans les transports, la conduite de véhicules
Jamais 0 1 2 3 4 Presque toujours
- 5f – Difficultés à gérer ma vie personnelle ou familiale (élever des jeunes enfants, démarches du quotidien...)
Jamais 0 1 2 3 4 Presque toujours
- 5g – Altération des relations avec mes proches, solitude, isolement
Jamais 0 1 2 3 4 Presque toujours
- 5h – Limitation des activités de loisirs, de vacances
Jamais 0 1 2 3 4 Presque toujours
- 5i – Troubles de la libido, de la vie sexuelle
Jamais 0 1 2 3 4 Presque toujours

5- Commentaire libre

La vie familiale, sociale, professionnelle, les relations avec les autres (problèmes avec...)

Figure 21 Exemple de question issu du questionnaire de vie quotidienne(94)

2. Éducation thérapeutique du patient

Le service d'endocrinologie du C.H.U Timone à Marseille a mis en place un document (cf. figure 22) pour accompagner les patients atteints de cette maladie. Ce document se termine par un questionnaire afin d'évaluer la compréhension du patient sur sa pathologie (95). Si nous décidons de mettre en place des séances d'éducation thérapeutique à Nancy, ce document pourrait servir de support.

Question

Quels sont les symptômes cliniques évoquant une hypersécrétion de cortisol?

Le cortisol est impliqué dans de nombreuses fonctions de l'organisme, aussi, les symptômes d'une **hypersécrétion de cortisol** sont nombreux. Ils peuvent évoluer dans le temps et être différents d'un individu à l'autre.

Ainsi, les manifestations et leur intensité sont variées, il peut s'agir de :

- **Prise de poids** à prédominance facio-tronculaire : obésité abdominale, visage arrondi et rouge (érythrose faciale), bosse au niveau de la nuque appelée « buffalo neck ».
- **Fonte des muscles** avec une faiblesse accompagnée d'une fatigue importante (difficulté pour se relever, monter les escaliers...).
- **Fragilité cutanée et sous-cutanée** (amincissement de la peau) avec apparition de bleus au moindre choc (ecchymoses) et de vergetures pourpres (sur le ventre, les flancs, la racine des membres...). Il existe également une cicatrisation plus lente.
- **Fragilité osseuse** avec une ostéoporose pouvant parfois être responsable de fracture.
- **Augmentation de la pilosité** (hirsutisme) et apparition d'acné au niveau du visage, du dos...
- **Troubles du comportement ou de l'humeur** : anxiété, irritabilité, difficulté de concentration, perte de mémoire, dépression...
- **Troubles des règles et infertilité** chez la femme, troubles sexuels chez l'homme.

Rare chez l'enfant, la maladie de Cushing peut être responsable d'un ralentissement de la croissance associée à une prise de poids.

Figure 22 Extrait du questionnaire de la maladie de Cushing (95)

Le CSRF (Cushing's support & research foundation) a organisé le 23 février 2013 à Boston une journée d'éducation thérapeutique des patients atteints du SC. Au total, 80 patients étaient présents. Le programme de cette journée s'est déroulé en plusieurs parties : introduction à la glande pituitaire, fonctionnement de cette glande, diagnostic de Cushing difficile car absence de symptômes spécifiques, les étapes du diagnostic de Cushing, la chirurgie hypophysaire, l'histoire de Cushing, la thérapie médicale, récupération, réduction et le suivi de cette maladie, les effets de Cushing sur le cerveau et la fonction cérébrale, et encore Cushing et la qualité de vie(96).

Plusieurs hôpitaux de France (Paris, Marseille, Grenoble, Toulouse) ont mis en place un programme d'éducation thérapeutique pour les patients atteints de pathologie surrénalienne.

De plus, *The Pituitary Society* a développé un document en plusieurs langues afin de répondre aux questions des patients (33).

3. Insuffisance surrénalienne

Lors du traitement d'un SC, il y a un risque d'insuffisance surrénalienne causé soit par l'ablation des glandes surrénales soit par le traitement anticortisolique. De ce fait, il faut éduquer les patients par rapport au risque d'insuffisance surrénalienne. Les symptômes de l'insuffisance surrénalienne sont une fatigue, des étourdissements, une hypotension, des nausées/vomissements, une perte de poids, une couleur brunâtre de la peau sans raison particulière. Si l'un de ces signes cliniques apparaît, il convient de contacter son médecin. Pour compenser le manque de cortisol non produit par les glandes surrénales, il convient d'administrer des GC de synthèse comme l'hydrocortisone, la prednisone ou la dexaméthasone. Il est conseillé de toujours avoir sur soi sa carte d'insuffisant surrénalien (cf. figure 23)(97).



www.ap-hm.fr/defhy



Carte de soins et d'urgence

INSUFFISANCE SURRENALE

(This patient has ADRENAL INSUFFICIENCY)



Titulaire de la carte: _____
 Adresse: _____
 Téléphone: _/ _/ _/ _/ _/ _/ _/ _/ _/ _/ _/ _/ _/ _/ _/ _/

Personne à prévenir en cas d'Urgence: _____
 Téléphone: _/ _/ _/ _/ _/

Médecin traitant: _____
 Endocrinologue: _____

TRAITEMENT(S): _____ **Cause:** _____

Carte réalisée par l'endocrinologue référent avec l'accord du patient

Carte à garder toujours sur soi

en collaboration avec:





association surrénales



Attention, ce patient est porteur d'insuffisance surrénale. En cas de troubles de la conscience ou d'accident, l'amener aux URGENCES et le signaler au médecin.

Règles d'OR: NE JAMAIS arrêter l'HYDROCORTISONE.

- 1- Ne **jamais arrêter** le traitement par hydrocortisone.
- 2- **Doubler, voire tripler la dose** d'hydrocortisone en cas d'**infection** (fièvre, diarrhée, vomissements...) ou en cas d'**intervention chirurgicale**. Si chirurgie programmée, signaler la prise d'hydrocortisone à l'anesthésiste: il devra alors envisager un relais par héli-succinate d'hydrocortisone IV.
- 3- Manger **normalement salé** et éviter l'automédication.
- 4- Connaître les signes d'**ALERTE** de l'**insuffisance surrénale aiguë**: nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue inexplicquée, hypotension...Augmenter alors la dose d'hydrocortisone et consulter le médecin. Apprendre ces signes de décompensation aiguë à l'**entourage**.
- 5- En cas de **vomissements** et/ou prise des comprimés impossible, **consulter immédiatement son médecin** pour l'injection d'**héli-succinate d'hydrocortisone** IM ou IV (**enfants: 2 mg/kg, adultes: 1 ampoule de 100 mg**), ou aller aux URGENCES le cas échéant.

Présentez cette carte à tous les médecins vous prenant en charge



Figure 23 Carte d'insuffisant surrénalien (98)

4. Cas clinique : découverte d'une MC fin 2015

Le cas clinique présenté ci-dessous est issu du service d'endocrinologie du CHRU de Brabois à Vandoeuvre-Lès-Nancy.

4.1. Histoire de la maladie

4.1.1. Raisons de la recherche de la MC chez Mme T

Madame T est une jeune patiente de 30 ans qui rapporte en 2013-2014 une prise de poids de 67 à 73 kg de répartition androïde, des épisodes dépressifs, des bouffées de chaleur importantes accompagnées de sueurs, et céphalées. En 2015, on observe une majoration des symptômes auxquels se surajoutent : céphalées quotidiennes, palpitations, nervosité, chute de cheveux, peau sèche, ecchymoses, vergetures violacées abdominales, hirsutisme, érythrose faciale, visage bouffis, aménorrhée depuis l'arrêt de la pilule, perte de libido, diminution du tonus musculaire des membres inférieurs, asthénie chronique quotidienne, mycose des pieds.

4.1.2. Biologie

Sur le plan biologique statique, le cycle du cortisol était élevé avec un cortisol à 00h à 112 µg/L et un taux d'ACTH à 62 pg/ml, en faveur d'un hypercorticisme ACTH-dépendant. Le freinage minute, puis standard étaient négatifs, le freinage fort et le test à la CRH étaient positifs.

4.1.3. Imagerie

L'IRM retrouvait un nodule au niveau de l'antéhypophyse (cf. figure 24).

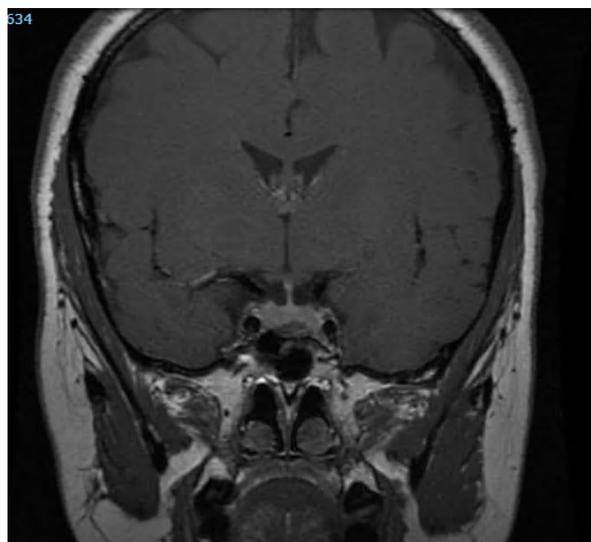


Figure 24 IRM hypophysaire de Mme T

Au vu des résultats des différents tests biologiques et de l'IRM, nous sommes en faveur du diagnostic d'une maladie de Cushing (cf. figure 16).

4.1.4. Traitements mis en place

En janvier 2016, un traitement antihypertenseur de Nébivolol 5 mg est mis en place pour traiter l'hypertension artérielle (17/11 cmHg). Deux mois après, le premier traitement anticortisolique est instauré : KTZ, à la posologie de 200 mg 3 fois par jour. Ce médicament nécessitera une surveillance hépatique chaque semaine. L'hydrocortisone est introduite afin de palier au risque d'insuffisance surrénalienne sous KTZ.

En mai 2016, la patiente est opérée de l'adénome hypophysaire, permettant une rémission de quelques mois. En septembre 2017, on observe une récurrence de l'hypercorticisme causée par un résidu adénomateux non visible initialement sur l'IRM. Le KTZ et l'hydrocortisone sont de nouveau mis en place avec une surveillance hépatique hebdomadaire le premier mois puis mensuel par la suite. Différents dosages seront réalisés pour surveiller l'efficacité du traitement : cortisol à 8h, CLU des 24h à J15 et J30.

En novembre 2017, l'hydrocortisone est arrêté avec pour consigne d'en reprendre en cas de symptômes d'insuffisance surrénalienne. Le KTZ est maintenu car il est efficace sur le CLU.

En mars 2019, le Pasireotide est instauré à la posologie d'une injection de 10 mg tous les 28 jours. Le KTZ est arrêté en raison de ses effets secondaires hépatiques possibles. La patiente est informée des différents effets secondaires du Pasireotide : diabète, troubles du rythme et calculs biliaires. Un lecteur de glycémie est prescrit pour palier au diabète. Le Pasireotide est augmenté à la posologie de 20 mg par mois. En août 2019, devant l'inefficacité le Pasireotide est arrêté et le KTZ est repris.

En janvier 2021, le KTZ est arrêté pour mauvaise tolérance. L'ISTURISA est instauré à la posologie de 2 mg 2 fois par jour.

En mai 2021, la posologie d'ISTURISA est augmentée à 2 comprimés le matin et 5 le soir car il y a un mauvais contrôle du cortisol. En juin et novembre 2021 les posologies d'ISTURISA sont augmentées respectivement à 5-0-5 mg et 5-0-6 mg par jour.

En janvier 2022, les signes cliniques du SC persistent. La posologie d'ISTURISA est alors augmentée à 5 mg le matin et 8 mg le soir. Au vu de l'apparition de signes cliniques d'insuffisance surrénalienne, l'hydrocortisone est introduite. En mai 2022, les symptômes du SC sont bien contrôlés.

4.2. Prescription à l'officine : Kétoconazole

En mars 2016, Mme T vient pour l'instauration d'un nouveau traitement :

Ordonnance n°1 de Mme T	
Médicament	Posologie
Kétoconazole 200 mg	1-1-1 pendant 1 mois
Hydrocortisone 10 mg	1-1/2-1/2 pendant 1 mois

Dans le dossier pharmaceutique nous retrouvons :

Traitement habituel de Mme T	
Médicament	Posologie
TEMERIT (Néбиволол) 5 mg	1/4-0-1/4
CERAZETTE (Désogestrel)	1 par jour

Rôle du pharmacien d'officine :

4.2.1. Vérifier la validité de l'ordonnance :

Le médecin prescripteur doit être soit un spécialiste en endocrinologie, soit un spécialiste en maladies métaboliques, soit un spécialiste en médecine interne.

4.2.2. Vérifier les interactions médicamenteuses par rapport à l'historique du patient et son dossier pharmaceutique

Le TEMERIT est indiqué dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. Le CERAZETTE est une contraception orale (99). D'après le Vidal interaction (72), il n'y a pas d'interaction avec le KTZ. Il faut bien demander à la patiente si elle ne prend pas d'autres médicaments ou CA à côté.

4.2.3. Éducation du patient par rapport aux effets secondaires

Les effets secondaires fréquents avec le KTZ sont les troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales, vomissements, diarrhées), les troubles hépatiques, le développement de glandes mammaires chez l'homme (gynécomastie), le déficit en testostérone (hypogonadisme) c'est pour cela qu'on l'utilisera plutôt chez la femme que chez l'homme. Il y a également un risque d'insuffisance surrénalienne d'où l'instauration de l'hydrocortisone pour palier à cela.

Il faut que le patient connaisse les signes cliniques d'insuffisance surrénalienne qui sont : fatigue, étourdissement, hypotension, nausées, vomissements, perte de poids. Si l'un de ces symptômes apparaît, contacter immédiatement son médecin.

Il faut également qu'il connaisse les signes cliniques de toxicité hépatique : manque d'appétit, nausées, vomissements, fatigue, jaunisse, douleurs abdominales, urines foncées. Si l'un de ces symptômes apparaît, il doit contacter son médecin.

Pour finir la dispensation du médicament, donner la fiche patient KTZ (cf. annexe 3) ainsi que la fiche sur la prise en charge des complications du syndrome de Cushing (cf. annexe 6) que j'ai élaboré tout au long de ce travail.

4.3. Prescription à l'officine : Pasireotide (SIGNIFOR®)

En mars 2019, Mme T vient pour l'instauration d'un nouveau traitement :

Ordonnance n°1 de Mme T	
Médicament	Posologie
Pasireotide 10 mg	1 injection en intramusculaire tous les 28 jours
Arrêt Ketoconazole	
Lecteur de glycémie	

Dans le dossier pharmaceutique nous retrouvons :

Traitement habituel de Mme T	
Médicament	Posologie
TEMERIT (Néбиволол) 5 mg	1/4-0-1/4
CERAZETTE (Désogestrel)	1 par jour
AMLOR (Amlodipine) 5 mg	1 par jour
COLPRONE	
PHYSIOGINE ovule	1 ovule par jour

Rôle du pharmacien d'officine :

4.3.1. Vérifier la validité de l'ordonnance

Le médecin prescripteur doit être soit un spécialiste en endocrinologie, soit un spécialiste en maladies métaboliques, soit un spécialiste en médecine interne.

4.3.2. Vérifier les interactions médicamenteuses par rapport à l'historique du patient et son dossier pharmaceutique

Le AMLOR est indiqué dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. Le COLPRONE est indiqué dans les insuffisances en progestérone. Le PHYSIOGINE est indiqué dans les carences ostrogéniques. (99) D'après le Vidal interaction (72), il n'existe aucune interaction avec le Pasireotide. Il faut bien demander à la patiente si elle ne prend pas d'autres médicaments ou CA à côté.

4.3.3. Éducation du patient par rapport aux effets secondaires

Les effets secondaires fréquents avec le Pasiréotide sont : l'hyperglycémie, les diarrhées, les douleurs abdominales, les nausées, la fatigue et la réaction au site d'injection.

Il faut que le patient connaisse les signes cliniques d'insuffisance surrénalienne qui sont : fatigue, étourdissements, hypotension, nausées, vomissements, perte de poids.

Si l'un de ces symptômes apparaît, il faut contacter son médecin et instaurer un traitement par hydrocortisone. Il doit également connaître les signes cliniques d'hyperglycémie : soif intense, urines abondantes, perte de poids, fatigue.

Concernant l'injection en intramusculaire du Pasireotide, elle doit être faite par une infirmière, il ne faut pas hésiter à demander au patient s'il connaît une infirmière ou s'il veut qu'on lui en propose une.

Il faut former le patient à l'utilisation d'un lecteur de glycémie (100):

- Bien se laver les mains au savon.
- Placer la bandelette dans le lecteur de glycémie.
- Se piquer l'extrémité du doigt avec l'auto-piqueur en changeant bien la lancette à chaque fois.
- Mettre une goutte de sang sur la bandelette.
- Le résultat glycémique apparaît.
- Noter les résultats glycémiques sur le carnet de surveillance.
- Jeter la lancette dans le DASRI (boite jaune).

Pour finir la dispensation du médicament, donner la fiche patient Pasireotide (cf. annexe 1) ainsi que la fiche sur la prise en charge des complications du syndrome de Cushing (cf. annexe 6) que j'ai élaboré tout au long de ce travail.

4.4. Prescription à l'officine : Osilodrostat (ISTURISA®)

En janvier 2021, Mme T vient pour l'instauration d'un nouveau traitement :

Ordonnance n°1 de Mme T	
Médicament	Posologie
ISTURISA	2 mg matin et soir
Arrêt Pasireotide	

Dans le dossier pharmaceutique nous retrouvons :

Traitement habituel de Mme T	
Médicament	Posologie
AMLOR (Amlodipine) 5 mg	1 par jour
Propranolol 40 mg	1/4-0-1/4
Tramadol	Si douleurs

Rôle du pharmacien d'officine :

4.4.1. Vérifier si la prescription est valide

Le médecin prescripteur doit être soit un spécialiste en endocrinologie, soit un spécialiste en maladies métaboliques, soit un spécialiste en médecine interne.

4.4.2. Vérifier les interactions médicamenteuses par rapport à l'historique du patient et son dossier pharmaceutique

Le AMLOR et le PROPRANOLOL sont indiqués dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. Le TRAMADOL est indiqué dans la prise en charge des douleurs. (99) Bien demander à la patiente si elle ne prend pas d'autres médicaments ou CA à côté. D'après le Vidal interaction(72), il n'existe pas de contre-indication avec l'ISTURISA, seulement un risque d'hypotension entre AMLOR et PROPRANOLOL.

4.4.3. Éducation du patient par rapport aux effets secondaires

Les effets secondaires fréquents sous ISTURISA sont : troubles digestifs, hypokaliémie, hypertension artérielle, hyperandrogénie et hirsutisme chez les femmes.

Il faut que le patient connaisse les signes cliniques d'insuffisance surrénalienne : fatigue, étourdissements, hypotension, nausées, vomissements, perte de poids. Si l'un de ces symptômes apparaît, il doit contacter son médecin et une thérapie à base d'hydrocortisone sera initiée.

Pour finir la dispensation du médicament, donner la fiche patient ISTURISA de la pharmacie du CHU de Brabois (annexe 7) ainsi que la fiche sur la prise en charge des complications du syndrome de Cushing (cf. annexe 6) que j'ai élaboré tout au long de ce travail.

CONCLUSION

En conclusion, nous avons pu voir à travers ce travail que le SC est une maladie aux symptômes non spécifiques, c'est ce qui rend son diagnostic laborieux. Le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien engendre un excès de cortisol dans le sang et de nombreux symptômes. Il est primordial de réaliser des examens biologiques afin de confirmer l'hypersécrétion de cortisol.

De plus, le pharmacien joue un rôle important dans le dépistage du SC, de ce fait il se doit d'être vigilant face aux ordonnances de GC et de bien informer les patients des effets indésirables éventuels dès la première délivrance notamment en cas de traitement prolongé. Il se doit de toujours vérifier l'historique des médicaments du patient car comme nous l'avons vu de nombreuses interactions médicamenteuses existent et peuvent avoir de lourds effets indésirables.

Par ailleurs, le pharmacien a un rôle dans la prise en charge des complications du SC par le conseil qu'il va apporter au patient. Il serait intéressant de développer des séances d'éducation thérapeutique pour les patients atteints du SC avec un entretien initial (informations générales, appropriation du traitement, modalités d'administration) puis un entretien sur la gestion des effets indésirables et la qualité de vie et pour finir un entretien d'observance.

Pour remplir au mieux sa mission de sensibilisation, et toujours dans une optique d'éducation thérapeutique, il peut lors de la délivrance d'un traitement anticortisolique se servir du modèle de fiches médicamenteuses que j'ai élaborées (ci-après en annexe) pour expliquer le traitement au patient. Afin de conseiller chaque patient de la même manière il peut être intéressant de scanner ces fiches dans le logiciel de gestion d'officine pour qu'à chaque délivrance d'un médicament à visée anticortisolique, cela vienne naturellement à l'esprit du pharmacien.

BIBLIOGRAPHIE

1. La lettre de la Maladie de Cushing [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2019 [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/la-lettre-de-la-maladie-de-cushing/>
2. Cespharm. Rôle du pharmacien [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/L-education-pour-la-sante/role-du-pharmacien>
3. Zefferino R, Di Gioia S, Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain and Behavior*. 2021;11(2):e01960.
4. Syndrome de Cushing - Excès de cortisol , maladie de cushing | Cushing Infos [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <http://sfendocrino.org/cushing-infos/>
5. Association surrénales. Syndrome et Maladie de Cushing [Internet]. Association Surrénales. 2010 [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.surrenales.com/syndrome-et-maladie-de-cushing/>
6. Harvey Williams CUSHING (1869-1939) [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: https://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/cushing_h_w.htm
7. Cushing H. The Basophil Adenomas of the Pituitary Body and Their Clinical Manifestations (Pituitary Basophilism)1. *Obesity Research*. 1994;2(5):486-508.
8. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jørgensen JOL. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:1-5.
9. Orphanet: Syndrome de Cushing [Internet]. [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=553
10. Hirsch D, Tsvetov G, Manisterski Y, Aviran-Barak N, Nadler V, Alboim S, et al. Incidence of Cushing's syndrome in patients with significant hypercortisoluria. *European Journal of Endocrinology*. 1 janv 2017;176(1):41-8.
11. Hiller-Sturmhöfel S, Bartke A. The Endocrine System. *Alcohol Health Res World*. 1998;22(3):153-64.
12. John E.Morley. Revue générale du système endocrinien - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2019 [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/principes-endocrinologie/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-du-syst%C3%A8me-endocrinien>
13. Lee S. Le système endocrinien et ses hormones [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/what-is-cancer/endocrine-system-and-hormones>
14. Larousse É. Définitions : hormone - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/hormone/40392>
15. John E.Morley. Glandes endocrines - Troubles hormonaux et métaboliques [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. 2019 [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/biologie-du-syst%C3%A8me-hormonal/glandes-endocrines>
16. John D. Carmichael. Présentation de l'hypophyse - Troubles hormonaux et métaboliques [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. 2021 [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/troubles-de-l-hypophyse/pr%C3%A9sentation-de-l-hypophyse>
17. Francis Canon. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - L'adénohypophyse exerce un contrôle sur la sécrétion hormonale. [Internet]. 2016 [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/3c3.html>
18. Ashley B. Grossman. Revue générale de la fonction surrénalienne - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2020 [cité 26 oct 2021]. Disponible sur:

<https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/pathologies-surr%C3%A9naliennes/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-de-la-fonction-surr%C3%A9nalienne>

19. Ashley B.Grossman. Présentation des glandes surrénales - Troubles hormonaux et métaboliques - Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/troubles-des-glandes-surr%C3%A9nales/pr%C3%A9sentation-des-glandes-surr%C3%A9nales>
20. Turquetil A, Reznik Y. Les glandes surrénales, rôle et dysfonctionnement. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 avr 2019;58(585):18-22.
21. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol*. 1 févr 2015;593(Pt 3):493-506.
22. George L.Bakris. Hypertension artérielle - Troubles cardiaques et vasculaires [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/hypertension-art%C3%A9rielle/hypertension-art%C3%A9rielle>
23. HAS (Haute Autorité de Santé). Syndrome de Cushing : Protocole national de diagnostic et de soins [Internet]. 2008 [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/pnds_syndrome_de_cushing_version_web_051208.pdf
24. Doumeizel P.M, Robin F, Ballerie A, Moreau B, Le Bot A, &Polard E, Jego P, &Lescoat A, Belhomme N. Effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours [Internet]. *La revue du praticien*. 2021 [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/effets-indesirables-de-la-corticotherapie-orale-au-long-cours>
25. Tatsi C, Flippo C, Stratakis CA. Cushing syndrome: old and new genes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. mars 2020;34(2):101418.
26. Cushing Infos. Symptômes syndrome de cushing [Internet]. [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/cushing-infos/symptome.php>
27. Fiche santé HCL. Adénome corticotrope ou Maladie de Cushing [Internet]. 2022 [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/adenome-corticotrope-ou-maladie-de-cushing>
28. Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia. *Compr Physiol*. avr 2014;4(2):739-69.
29. NSFA (Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose, La Santé au Coeur de nos Artères). Les complications cardiovasculaires du syndrome de Cushing [Internet]. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.nsfa.asso.fr/professionnels/les-complications-cardiovasculaires-du-syndrome-de-cushing/>
30. Guarnotta V, Ferrigno R, Martino M, Barbot M, Isidori AM, Scaroni C, et al. Glucocorticoid excess and COVID-19 disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 6 oct 2020;1-12.
31. Lethielleux G, Bertherat J. Syndrome de Cushing. 10 nov 2018 [cité 5 oct 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1254850/resultatrecherche/3>
32. Masson E. Collèges Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques.
33. The pituitary society. Syndrome de Cushing et Maladie de Cushing: les réponses à vos questions [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ercusyn.eu/ercusyn/wp-content/uploads/sites/2/2018/05/cushingsFR.pdf>
34. Société Française d'Endocrinologie. Item 220 – Adénome hypophysaire [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/item-220-adenome-hypophysaire/>
35. Yolanda Smith, B.Pharm. Diagnostic du syndrome de Cushing [Internet]. *News-Medical.net*. 2019 [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.news-medical.net/health/Cushings-Syndrome-Diagnosis-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Cushings-Syndrome-Diagnosis-(French).aspx)
36. Ch.Prudhomme. Diabatéologie Endocrinologie. Paris : Maloine.

37. Koplíku E. Dosage du cortisol en LC /MSMS lors des traitements des Syndrome de Cushing par inhibiteurs de la stéroïdogénèse. 2016;(3164):87.
38. SFE (Société Française d'Endocrinologie). Item 242 – UE 8 – Adénome hypophysaire [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2020 [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/item-242-ue-8-adenome-hypophysaire/>
39. HAS (Haute Autorité de Santé). Synthèse à destination du médecin traitant. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Syndrome de Cushing. [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir3/pnds_20_-_syndrome_de_cushing_-_synthese_a_destination_du_medecin_traitant.pdf
40. Valassi E, Tabarin A, Brue T, Feelders RA, Reincke M, Netea-Maier R, et al. High mortality within 90 days of diagnosis in patients with Cushing's syndrome: results from the ERCUSYN registry. *European Journal of Endocrinology*. 1 nov 2019;181(5):461-72.
41. Maurice F, Gaborit B, Vincentelli C, Abdesselam I, Bernard M, Graillon T, et al. Cushing Syndrome Is Associated With Subclinical LV Dysfunction and Increased Epicardial Adipose Tissue. *Journal of the American College of Cardiology*. 30 oct 2018;72(18):2276-7.
42. Maurice F, Dutour A, Vincentelli C, Abdesselam I, Bernard M, Dufour H, et al. Active Cushing syndrome patients have increased ectopic fat deposition and bone marrow fat content compared to cured patients and healthy subjects: a pilot 1H-MRS study. *European Journal of Endocrinology*. 1 nov 2018;179(5):307-17.
43. Castinetti F. Séquelles de l'hypercorticisme. mise au point. 2016;80:5.
44. Lee S. Chirurgie des tumeurs de l'hypophyse [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/pituitary-gland-tumours/treatment/surgery>
45. Service de chirurgie viscérale Lausanne. Ablation des glandes surrénales [Internet]. CHUV. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/chirurgie-viscerale/chv-home/patients-et-familles/endocrine-melanome-sarcome-et-transplantation/ablation-des-glandes-surrenales>
46. Manetti L, Bogazzi F, Giovannetti C, Raffaelli V, Genovesi M, Pellegrini G, et al. Changes in coagulation indexes and occurrence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: results from a prospective study before and after surgery. *European Journal of Endocrinology*. 1 nov 2010;163(5):783-91.
47. Stuijver DJF, van Zaane B, Feelders RA, Debeij J, Cannegieter SC, Hermus AR, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients with Cushing's Syndrome: A Multicenter Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 nov 2011;96(11):3525-32.
48. Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Dekkers OM, Twickler M (Th) B, Fliers E, et al. Hypercoagulable State in Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 août 2009;94(8):2743-50.
49. Cristante J, Lepelley M, Mallaret M, Carreau A, Chabre O. Pneumocystis pneumonia can complicate medical treatment of hypercortisolism even in outpatients with Cushing's disease. *Annales d'Endocrinologie*. 1 déc 2020;81(6):551-60.
50. Antoine Tabarin. Traitements médicaux du syndrome de Cushing [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2016/16_jndes_traitements_cushing_a_t abarin.pdf
51. Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, Glusman JE, Petersenn S, Reincke M, et al. Treatment of Pituitary-Dependent Cushing's Disease with the Multireceptor Ligand Somatostatin Analog Pasireotide (SOM230): A Multicenter, Phase II Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 janv 2009;94(1):115-22.
52. Bertagna X. Les nouveaux traitements médicamenteux de la maladie de Cushing. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. janv 2017;201(1-3):417-29.
53. Bertagna X, Guignat L. Traitement de la maladie de Cushing : progrès récents. //www.em-premium.com/data/revues/00034266/v73i2/S0003426612000601/ [Internet]. 11 mai 2012 [cité 23 janv 2022]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/712715/resultatrecherche/1>

54. Silverstein JM. Hyperglycemia induced by pasireotide in patients with Cushing's disease or acromegaly. *Pituitary*. 2016;19(5):536-43.
55. Nishioka H, Yamada S. Cushing's Disease. *J Clin Med*. 12 nov 2019;8(11):1951.
56. Bricaire L, Brue T. Nouvelles thérapeutiques médicales dans la maladie de Cushing. *Annales d'Endocrinologie*. 1 juin 2007;68:18-20.
57. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G, et al. The Medical Treatment of Cushing's Disease: Effectiveness of Chronic Treatment with the Dopamine Agonist Cabergoline in Patients Unsuccessfully Treated by Surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 janv 2009;94(1):223-30.
58. Daniel E, Newell-Price JDC. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Steroidogenesis enzyme inhibitors in Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 1 juin 2015;172(6):R263-80.
59. Vidal. METYRAPONE HRA PHARMA 250 mg caps molle [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/medicament/metyrapone_hra_pharma_250_mg_caps_molle-153496.html#indications
60. Castinetti F, Nieman LK, Reincke M, Newell-Price J. Approach to the Patient Treated with Steroidogenesis Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2 mars 2021;106(7):2114-23.
61. Chabre O. Syndromes de Cushing : physiopathologie, étiologie et principes thérapeutiques. *La Presse Médicale*. 1 avr 2014;43(4, Part 1):376-92.
62. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocrine Reviews*. 10 août 2015;36(4):385-486.
63. Sesta A, Cassarino MF, Tapella L, Castelli L, Cavagnini F, Pecori Giraldi F. Effect of retinoic acid on human adrenal corticosteroid synthesis. *Life Sciences*. 15 avr 2016;151:277-80.
64. HAS (Haute Autorité de Santé). SIGNIFOR: avis de la commission de la transparence [Internet]. 2015 [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14037_SIGNIFOR_PIC_INS_Avis2_CT14037.pdf
65. EMA (agence européenne du médicament). SIGNIFOR résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/signifor-epar-product-information_fr.pdf
66. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - CABERGOLINE SANDOZ 0,5 mg, comprimé sécable [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68105965&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
67. EMA (agence européenne du médicament). KETOCONAZOLE : résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ketoconazole-hra-epar-product-information_fr.pdf
68. Infos médicaments. Médicament METYRAPONE 250MG HRA PHARMA CAPS50 [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=664198&p=rO0ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktlFWVvYyAAAAAAMJXBAgAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEBW9kZUwAAmNldAASTGphdmEVBGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAxhwAAoihgAAAAJ0ABNSRVNJUC1MRS1D T05TRUIMTEVSdAAWNzE3ODk4MTI4MzExMTc3MjEyMTlyNj==>
69. Vidal. ISTURISA 1 mg cp pellic [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/medicament/isturisa_1_mg_cp_pellic-209144.html#indications
70. Pence A, McGrath M, Lee SL, Raines DE. Pharmacological management of severe Cushing's syndrome: the role of etomidate. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 14 févr 2022;13:20420188211058584.
71. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - ETOMIDATE LIPURO 20 mg/10 ml, émulsion injectable [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62082659&typedoc=R>

72. Vidal. Détection d'interaction [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/interaction/index.html>
73. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Interactions médicamenteuses et cytochromes [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
74. Collège des pharmaciens Conseillers et Maître de stage. L'acte de dispensation – Guide stage officinal d'initiation [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage-initiation/knowledge-base/lacte-de-dispensation/>
75. Dupont C, Giraud V, Leporrier J, Greffe S, Rouveix E, Chinet T. Syndrome de Cushing induit par la prise concomitante de fluticasone et de ritonavir. //www.em-premium.com/data/revues/07618425/00260007/779/ [Internet]. 5 oct 2009 [cité 18 nov 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/227499/resultatrecherche/1>
76. Yorke E, Atiase Y, Akpalu J, Sarfo-Kantanka O. Screening for Cushing Syndrome at the Primary Care Level: What Every General Practitioner Must Know. Int J Endocrinol. 2017;2017:1547358.
77. Maiter D. Usage des glucocorticoïdes synthétiques : effets secondaires en pratique clinique. :7.
78. Chaudhry HS, Singh G. Cushing Syndrome [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cité 19 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470218/>
79. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Les compléments alimentaires, nécessité d'une consommation éclairée [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2019 [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-n%C3%A9cessit%C3%A9-dune-consommation-%C3%A9clair%C3%A9e>
80. Giphar. La fatigue [Internet]. Pharmacien Giphar. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmacienghiphar.com/bien-etre/garder-forme/fatigue>
81. Haß U, Herpich C, Norman K. Anti-Inflammatory Diets and Fatigue. Nutrients. 30 sept 2019;11(10):2315.
82. Deborah Ferey. Conseils en pharmacie : 100 fiches conseils. Maloine.
83. Muñoz-Garach A, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. Nutrients and Dietary Patterns Related to Osteoporosis. Nutrients. 3 juill 2020;12(7):1986.
84. AMELI (Assurance maladie). Vivre avec une ostéoporose [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/osteoporose/vie-quotidien>
85. AMELI (Assurance maladie). Ostéoporose : quel traitement ? [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/osteoporose/traitement-medical>
86. Diabète Québec. L'alimentation de la personne diabétique [Internet]. Diabète Québec. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/alimentation/trucs-et-conseils/lalimentation-de-la-personne-diabetique/>
87. AMELI (Assurance maladie). Diabète et alimentation au quotidien : les fondamentaux [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete/diabete-vivre-quotidien/equilibre-alimentaire/diabete-alimentation-fondamentaux>
88. OMS (Organisation mondiale de la Santé). Alimentation, nutrition et hypertension [Internet]. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <http://www.emro.who.int/fr/world-health-days/journee-mondiale-de-la-sante-2013/nutrition-hypertension-factsheet-whd-2013.html>
89. Danielle Roux-Sitruk, Albert-Claude Quemoun. Phytothérapie et homéopathie conseils et associations possibles.

90. Lokhande AJ, Mysore V. Striae Distensae Treatment Review and Update. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(4):380-95.
91. Catherine Zip. The Role of Skin Care in Optimizing Treatment of Acne and Rosacea [Internet]. 2017 [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.skintherapyletter.com/rosacea/role-of-skin-care-in-optimizing-treatment-of-acne-and-rosacea/>
92. Almohanna HM, Ahmed AA, Tsatalis JP, Tosti A. The Role of Vitamins and Minerals in Hair Loss: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 13 déc 2018;9(1):51-70.
93. Anker-Ladefoged C, Langkamp T, Mueller-Alcazar A. The Potential Impact of Selected Bacterial Strains on the Stress Response. *Healthcare [Internet]*. mai 2021 [cité 18 août 2022];9(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8143481/>
94. FIREENDO (filère maladies rares endocriniennes). Questionnaire de vie quotidienne des patients adultes atteints de maladies rares endocriniennes [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: http://www.firendo.fr/fileadmin/user_upload/Centre_public_de_documentation/Recommandations_Consensus_Arbres_public/FIREENDO_Questionnaire_qualite_vie_adulte_2020_V2.pdf
95. Service d'endocrinologie du Pr Brue, CHU Timone à Marseille. La maladie de Cushing en 10 questions [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/defhy/defhy_livretcushingfinal-V2.pdf
96. CSRF - Cushing's Support & Research Foundation. Cushing's Patient Education Day 2013 [Internet]. 2013 [cité 19 août 2022]. Disponible sur: <https://csrf.net/conference-reports/patient-education-days/cushings-patient-education-day-2013/>
97. L'Hôpital d'Ottawa. Insuffisance surrénale [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ottawahospital.on.ca/fr/services-cliniques/deptpgrmcs/programmes/centre-foustonellas-dendocrinologie-et-du-diabete/pour-les-patients/informations-pour-les-patients/maladie-surrenalienne/insuffisance-surrenale/>
98. Centre de référence HYPO | AP-HM [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <http://fr.ap-hm.fr/site/defhy>
99. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
100. AMELI (Assurance maladie). Autosurveillance de la glycémie [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/meurthe-et-moselle/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/autosurveillance-glycemie>

ZEGGAI Meriem
FICHE CONSEIL : mon traitement par SIGNIFOR® Pasireotide



Pourquoi vous a-t-on prescrit ce médicament ?



SIGNIFOR® est utilisé dans le traitement de la **maladie de Cushing**. Celle-ci est causée par une tumeur au niveau de l'hypophyse qui a pour conséquence une surproduction d'ACTH et donc de cortisol par les glandes surrénales.

Cette maladie va être responsable d'un hypercorticisme (surproduction de cortisol) qui se manifeste par différents signes cliniques : prise de poids, vergetures, acné, ostéoporose, anxiété etc.

Ce médicament permet de diminuer la synthèse d'ACTH par l'hypophyse et donc diminue la sécrétion de cortisol par les

glandes surrénales dans le but d'améliorer les symptômes de la maladie de Cushing.

Quand et comment prendre le SIGNIFOR® ?



La dose de traitement est déterminée par votre endocrinologue. La posologie varie entre 6 00 à 900 ug en injection sous cutanée, 2 fois par jour ou 10 à 40 mg par mois en intramusculaire. Cette posologie est à adapter en fonction de la surveillance biologique. Il faut être formé à l'auto-injection par voie sous cutanée. A chaque injection, changer de site. Privilégier le haut des cuisses et l'abdomen, ne jamais administrer le produit sur un site présentant des signes d'inflammation ou d'irritation.

Que faire en cas d'oubli du SIGNIFOR® ?



Ne pas doubler la dose, faire l'injection suivante au moment habituel.

Comment gérer le stock de SIGNIFOR® ?



Ce médicament est disponible dans toutes les pharmacies. Il faut toujours anticiper le renouvellement de votre ordonnance (au moins deux semaines avant). Ce médicament est à conserver à l'abri de la lumière. Sa prescription se fait par un médecin spécialiste en endocrinologie, en maladies métaboliques ou en médecine interne.

Quels sont les effets indésirables possibles de SIGNIFOR® ?



Les effets indésirables fréquents sont :

- Hyperglycémie
- Diarrhée, douleurs abdominales
- Nausées
- Fatigue
- Réaction au site d'injection

ANNEXES

Annexe n°1 :

ZEGGAI Meriem

Quels sont les précautions à prendre avec ce médicament ?



Il est conseillé de surveiller les paramètres hépatiques, cardiaques et glycémiques.

Il faut surveiller les signes évocateurs d'une insuffisance surrénalienne (fatigue, étourdissement, hypotension, nausées, vomissements, perte de poids). Si l'un de ces symptômes apparaît, prendre **2 comprimés de 10 mg d'HYDROCORTISONE et contacter le médecin**. Il faut également alerter l'équipe médicale en cas de signe de diabète (soif intense, urines abondantes, augmentation de l'appétit avec perte de poids, fatigue).

En prévention pour éviter une insuffisance surrénalienne, des examens biologiques pour mesurer le cortisol sont prescrits par votre médecin à intervalles réguliers. **Il est important de les réaliser.**

Ce médicament est **contre-indiqué** pendant la grossesse.

Chez les femmes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement.

Interactions avec d'autres médicaments et/ou votre alimentation



Il est important de vérifier la compatibilité des médicaments et/ou autres substances consommées (aliments, plantes, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires) avec votre médecin et pharmacien. De plus, il faut informer tout professionnel de santé du traitement que vous prenez.

Les conseils



- Conserver le médicament dans son emballage extérieur d'origine et à l'abri de la lumière.
- Bien se laver les mains avant de procéder à l'injection.
- Ne pas les laisser à la portée des enfants.
- Ne jamais jeter les médicaments à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.
- Ne jamais modifier la prise du traitement sans avis du médecin prescripteur.

FICHE CONSEIL : mon traitement par DOSTINEX® Cabergoline



Pourquoi vous a-t-on prescrit ce médicament ?



DOSTINEX® est utilisé dans le traitement de la **maladie de Cushing chez l'adulte**.

Celle-ci est causée par une tumeur au niveau de l'hypophyse qui aura pour conséquence une surproduction d'ACTH et donc de cortisol par les glandes surrénales.

Cette maladie est responsable d'un hypercorticisme (surproduction de cortisol) qui se manifeste par différents signes

cliniques : prise de poids, vergetures, acné, ostéoporose, anxiété etc.

Ce médicament permet de diminuer la synthèse d'ACTH par l'hypophyse et donc diminue la sécrétion de cortisol par les glandes surrénales dans le but d'améliorer les symptômes de la maladie de Cushing.

Quand et comment prendre DOSTINEX® ?



La dose de traitement est déterminée par votre endocrinologue. La posologie varie entre 0,5 à 6 mg par semaine et sera augmentée progressivement jusqu'à trouver la dose efficace. Les médicaments sont à prendre au milieu d'un repas, de préférence le soir.

Que faire en cas d'oubli de DOSTINEX® ?



Ne pas doubler la dose, prendre la dose suivante au moment habituel.

Comment gérer le stock de DOSTINEX® ?



Ce médicament est disponible dans toutes les pharmacies. Il faut toujours anticiper le renouvellement de votre ordonnance (au moins deux semaines avant). Il est à conserver à l'abri de la chaleur (ne pas dépasser 25°C). Sa prescription se fait par un médecin spécialiste en endocrinologie, en maladies métaboliques ou en médecine interne.

Quels sont les effets indésirables possibles de DOSTINEX® ?



Le traitement par DOSTINEX® est assez bien toléré. Des effets indésirables sont possibles :

- Maux de tête
- Étourdissement, vertige
- Hypotension : baisse de la pression artérielle
- Nausées, douleurs abdominales
- Asthénie
- Valvulopathie : mauvais fonctionnement de la valve cardiaque
- Insuffisance surrénalienne

Quels sont les précautions à prendre avec ce médicament ?



Au vu du risque cardiaque, il est conseillé de faire un électrocardiogramme et une échocardiographie trans-thoracique avant le début du traitement. Il faut surveiller les signes évocateurs d'une insuffisance surrénalienne (fatigue, étourdissements, hypotension, nausées, vomissements, perte de poids).

Si l'un de ces symptômes apparaît, prendre **2 comprimés de 10 mg d'HYDROCORTISONE et contacter le médecin.**

En prévention pour éviter une insuffisance surrénalienne, des examens biologiques pour mesurer le cortisol sont prescrits par votre médecin à intervalles réguliers. **Il est important de les réaliser.**

DOSTINEX® peut être utilisé pendant la grossesse après évaluation du rapport bénéfice/risque et uniquement si cela est vraiment indiqué. Concernant les femmes

en âge de procréer, il est conseillé d'arrêter ce traitement un mois avant la conception.

Interactions avec d'autres médicaments et/ou votre alimentation



Il est important de vérifier la compatibilité des médicaments et/ou autres substances consommées (aliments, plantes, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires) avec votre médecin et pharmacien. De plus, il faut informer tout professionnel de santé du traitement que vous prenez.

Les conseils



- Conserver le médicament dans son emballage extérieur d'origine et à l'abri de la lumière.
- Bien se laver les mains avant de manipuler les médicaments.
- Ne pas les laisser à la portée des enfants.
- Ne jamais jeter les médicaments à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

- Ne jamais modifier la prise du traitement sans avis du médecin prescripteur.
- Être prudent si conduite de véhicules ou utilisation de machines.
- Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

FICHE CONSEIL : mon traitement par KETOCONAZOLE HRA



Pourquoi vous a-t-on prescrit ce médicament ?



KETOCONAZOLE est utilisé dans le traitement du **syndrome de Cushing chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.**

Cette maladie est responsable d'un hypercorticisme (surproduction de cortisol) qui se manifeste par différents symptômes cliniques : prise de poids, vergetures, acné, ostéoporose, anxiété etc.

Ce médicament permet de bloquer la synthèse de cortisol par les glandes surrénales et d'améliorer les symptômes du syndrome de Cushing.

Quand et comment prendre le KETOCONAZOLE ?



La dose de traitement est déterminée par votre endocrinologue. La posologie varie entre 400 et 1600 mg/jour 3 fois par jour.

Cette posologie sera adaptée en fonction de la surveillance biologique. Ce médicament est à prendre avec une boisson acide (coca, jus d'orange) afin de faciliter l'absorption du médicament.

Que faire en cas d'oubli du KETOCONAZOLE ?



Ne pas doubler la dose, prendre la dose suivante au moment habituel.

Comment gérer le stock de KETOCONAZOLE ?



Ce médicament est disponible dans toutes les pharmacies. Il faut toujours anticiper le renouvellement de votre ordonnance (au moins deux semaines avant). Ce médicament ne présente pas de précautions particulières de conservation.

Sa prescription se fait par un médecin spécialiste en endocrinologie, en maladies métaboliques ou en médecine interne.

Quels sont les effets indésirables possibles de KETOCONAZOLE ?



Les effets indésirables fréquents sont :

- Troubles digestifs : nausées, douleurs abdominales,
- Vomissements, diarrhée
- Trouble hépatique
- Prurit
- Gynécomastie : développement des glandes mammaires chez l'homme
- Hypogonadisme masculin : déficit en testostérone et/ou diminution de la production de spermatozoïdes

Quels sont les précautions à prendre avec ce médicament ?



Il est conseillé de surveiller la fonction hépatique, le fonctionnement des glandes surrénales et la fonction cardiaque pendant toute la durée du traitement.

ZEGGAI Meriem

Il faut surveiller les signes évocateurs d'une insuffisance surrénalienne (fatigue, étourdissements, hypotension, nausée, vomissements, perte de poids).

Si l'un de ces symptômes apparaît, prendre **2 comprimés de 10 mg d'HYDROCORTISONE et contacter le médecin**. Il faut également alerter l'équipe médicale en cas de toxicité hépatique (manque d'appétit, nausées, vomissements, fatigue, jaunisse, douleurs abdominales, urines foncées) ou de palpitation anormale du cœur pendant le traitement.

En prévention pour éviter une insuffisance surrénalienne, des examens biologiques pour mesurer le cortisol sont prescrits par votre médecin à intervalles réguliers. **Il est important de les réaliser.**

Ce médicament est **contre-indiqué** pendant la grossesse. Chez les femmes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement.

Interactions avec d'autres médicaments et/ou votre alimentation



Il est important de vérifier la compatibilité des médicaments et/ou autres substances consommées (aliments, plantes, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires) avec votre médecin et pharmacien. De plus, il faut informer tout professionnel de santé du traitement que vous prenez.

Les conseils



- En condition de stress, adapter l'hydrocortisone.
- Toujours avoir sa carte de soins d'urgence sur soi.
- Être équipé d'une trousse de glucocorticoïde d'urgence.
- En cas de traitement neutralisant l'acidité gastrique tel que GAVISCON : attendre au moins 2 heures après la prise du KETOCONAZOLE pour le prendre.

→ La prise du médicament se fait à l'aide d'un grand verre d'eau, deux à trois fois par jour.

- Bien se laver les mains avant de manipuler les comprimés.
- Ne pas les laisser à la portée des enfants.
- Ne jamais jeter les médicaments à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.
- Ne jamais modifier la prise du traitement sans avis du médecin prescripteur.

ZEGGAI Meriem

FICHE CONSEIL : mon traitement par METOPIRONNE® Metyrapone



Pourquoi vous a-t-on prescrit ce médicament ?



METOPIRONNE® est utilisé dans le traitement et dans le diagnostic du **syndrome de Cushing chez l'adulte**. Cette maladie est responsable d'un hypercorticisme (surproduction de cortisol) qui se manifeste par différents symptômes cliniques : prise de poids, vergetures, acné, ostéoporose, anxiété etc.

Ce médicament permet de bloquer la synthèse de cortisol par les glandes surrénales et d'améliorer les symptômes du syndrome de Cushing.

Quand et comment prendre le METOPIRONNE® ?



La dose de traitement est déterminée par votre endocrinologue. La posologie varie entre 500 et 6000 mg/jour, 2 à 4 fois par jour. Cette posologie sera adaptée en fonction de la surveillance biologique. Ce médicament est à avaler avec du lait ou après un repas afin de minimiser les nausées et vomissements pouvant diminuer l'absorption du médicament.

Que faire en cas d'oubli du METOPIRONNE® ?



Ne pas doubler la dose, prendre la dose suivante au moment habituel.

Comment gérer le stock de METOPIRONNE® ?



Il s'agit d'un médicament à prescription hospitalière dont la prescription se fait par un médecin spécialiste en endocrinologie, en maladies métaboliques ou en médecine interne. Il n'est disponible que dans les pharmacies hospitalières.

Il faut toujours anticiper le renouvellement de votre ordonnance (au moins deux

semaines avant). Ce médicament est à conserver à l'abri de l'humidité, sans dépasser une température de 25°C.

Quels sont les effets indésirables possibles de METOPIRONNE® ?



Les effets indésirables fréquents sont :

- Troubles gastro-intestinaux
- Hypertension artérielle
- Hypokaliémie : diminution du potassium dans le sang
- Hirsutisme chez la femme : pilosité qui se développe au niveau du visage, poitrine, dos...
- Aggravation de l'acné

Quels sont les précautions à prendre avec ce médicament ?



Il est conseillé de surveiller la pression artérielle et de mettre en place un traitement en prévention des infections opportunistes notamment la pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii*.

ZEGGAI Meriem

Il faut surveiller les signes évocateurs d'une insuffisance surrénalienne (fatigue, étourdissements, hypotension, nausées, vomissements, perte de poids).

Si l'un de ces symptômes apparaît, prendre **2 comprimés de 10 mg d'HYDROCORTISONE et contacter le médecin**. Il faut également alerter l'équipe médicale en cas d'essoufflement et de fièvre depuis plusieurs jours.

En prévention pour éviter une insuffisance surrénalienne, des examens biologiques pour mesurer le cortisol sont prescrits par votre médecin à intervalles réguliers. **Il est important de les réaliser.**

Ce médicament est **contre-indiqué** pendant la grossesse. Chez les femmes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement.

Interactions avec d'autres médicaments et/ou votre alimentation



Il est important de vérifier la compatibilité des médicaments et/ou autres substances consommées (aliments, plantes, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires) avec votre médecin et pharmacien. De plus, il faut informer tout professionnel de santé du traitement que vous prenez.

Bien préciser au médecin si vous prenez un traitement contre l'épilepsie, un traitement contre l'anxiété ou les troubles de l'humeur, un traitement hormonal.

Attention : METOPROLOL® peut augmenter la toxicité du paracétamol. Ne pas dépasser 4g par jour de paracétamol pour un adulte.

Les conseils



- La prise du médicament se fait avec du lait ou après un repas.
- Bien se laver les mains avant de manipuler les comprimés.
- Ne pas les laisser à la portée des enfants.
- Ne jamais jeter les médicaments à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

→ Ne jamais modifier la prise du traitement sans avis du médecin prescripteur.

ZEGGAI Meriem

FICHE CONSEIL : mon traitement par LYSDREN® Mitotane



Pourquoi vous a-t-on prescrit ce médicament ?



LYSDREN® est utilisé dans le traitement du **syndrome de Cushing chez l'adulte**. Cette maladie est responsable d'un hypercorticisme (surproduction de cortisol) qui va se manifester par différents symptômes cliniques : prise de poids, vergetures, acné, ostéoporose, anxiété etc. Ce médicament permet de bloquer la synthèse de cortisol par les glandes surrénales et d'améliorer les symptômes du syndrome de Cushing.

Quand et comment prendre le LYSDREN® ?



La dose de traitement est déterminée par votre endocrinologue. La posologie varie entre 500 et 1000 mg/jour, 3 à 4 fois par jour. Cette posologie sera adaptée en fonction de la surveillance biologique. Ce médicament est à prendre au cours d'un repas riche en graisses.

Que faire en cas d'oubli du LYSDREN® ?



Ne pas doubler la dose, prendre la dose suivante au moment habituel.

Comment gérer le stock de LYSDREN® ?



Ce médicament est disponible seulement en pharmacie hospitalière. Il faut toujours anticiper le renouvellement de votre ordonnance (au moins deux semaines avant). Ce médicament est à conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité, sans dépasser une température de 30°C. Sa prescription se fait par un médecin

spécialiste en endocrinologie, en maladies métaboliques ou en médecine interne.

Quels sont les effets indésirables possibles de LYSDREN® ?



Les effets indésirables fréquents sont :

- Troubles digestifs : diarrhée, nausées, vomissements, anorexie
- Troubles neurologiques : dépression, étourdissements, confusion, céphalées, vertiges
- Gynécostasie chez l'homme : développement de glandes mammaires
- Hypogonadisme masculin : diminution des hormones sexuelles
- Hépatotoxique
- Hypercholestérolémie

Quels sont les précautions à prendre avec ce médicament ?



Il est conseillé de surveiller régulièrement les concentrations plasmatiques de Mitotane.

ZEGGAI Meriem

Il faut surveiller les signes évocateurs d'une insuffisance surrénalienne (fatigue, étourdissements, hypotension, nausées, vomissements, perte de poids).

Si l'un de ces symptômes apparaît, prendre **2 comprimés de 10 mg d'HYDROCORTISONE et contacter le médecin**. Il faut également alerter l'équipe médicale en cas de troubles neurologiques qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement.

En prévention pour éviter une insuffisance surrénalienne, des examens biologiques pour mesurer le cortisol seront prescrits par votre médecin à intervalles réguliers. **Il est important de les réaliser.**

Ce médicament est **contre-indiqué** pendant la grossesse. Chez les femmes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement.

Interactions avec d'autres médicaments et/ou votre alimentation



Il est important de vérifier la compatibilité des médicaments et/ou autres substances consommées (aliments, plantes, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires) avec votre médecin et pharmacien. De plus, il faut informer tout professionnel de santé du traitement que vous prenez.



Les conseils

- Conserver le médicament dans son emballage extérieur d'origine et à l'abri de la lumière.
- Bien se laver les mains avant de manipuler les médicaments.
- Ne pas les laisser à la portée des enfants.
- Ne jamais jeter les médicaments à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.
- Ne jamais modifier la prise du traitement sans avis du médecin prescripteur.

Prise en charge des complications du syndrome de Cushing

Que faire en cas de fatigue ?



La fatigue est un symptôme normal lorsque l'on est atteint du syndrome de Cushing. Il est conseillé de pratiquer une activité physique régulière, manger de manière saine (fruits, légumes, viandes, poissons), avoir des horaires de sommeil réguliers, une bonne routine du soir (lecture, musique douce), éviter les excitants le soir (thé, café). Il faut signaler à votre médecin endocrinologue votre fatigue. Si vous décidez d'aller acheter des vitamines en pharmacie, bien préciser au pharmacien les traitements que vous prenez afin que celui-ci puisse vous donner un produit compatible avec votre traitement.

Que faire en cas d'ostéoporose ?



Tout d'abord, il faut savoir que l'ostéoporose est un symptôme fréquent du syndrome de Cushing. Pour diminuer les fractures liées à l'ostéoporose, il faut d'une part consommer des produits laitiers (yaourt, lait, fromage) riches en calcium et d'autre part s'exposer au soleil aussi souvent que possible afin de se recharger en vitamine D. Il faut signaler à votre médecin endocrinologue vos fractures s'il y en a. Si vous décidez d'aller acheter des vitamines en pharmacie, bien préciser au pharmacien les traitements que vous prenez afin que celui-ci puisse vous donner un produit compatible avec votre traitement.

Que faire en cas de diabète ?



Le diabète est une des complications du syndrome de Cushing. Avoir une bonne alimentation est primordiale. Ne pas dépasser plus de trois repas par jour,

privilégier les fibres alimentaires (légumes, fruits, légumineuses, noix), limiter sa consommation de produits sucrés. Avoir en tête l'indice glycémique des aliments.

Que faire en cas d'hypertension artérielle ?



L'hypertension artérielle est un symptôme du syndrome de Cushing. Pour diminuer sa pression artérielle, il faut limiter sa consommation de sel (maximum 5 g par jour). Privilégier des céréales complètes (riz complet, orge, quinoa), des fruits et légumes, de la volaille, du poisson, des fruits à coque, des produits laitiers maigres en matières grasses (yaourt blanc 0% par exemple).

Que faire en cas de mauvaise circulation du sang ?



Il est conseillé de porter des bas de contention aussi souvent que possible, avoir une alimentation équilibrée, pratiquer une activité sportive, éviter les sources de chaleur au niveau des jambes, privilégier des douches froides et éviter les vêtements trop serrés.

Si vous décidez d'aller acheter des produits en pharmacie, bien préciser au pharmacien les traitements que vous prenez afin que celui-ci puisse vous donner un produit compatible avec votre traitement. Il pourra vous proposer un produit favorisant la circulation du sang par voie orale ou par voie locale à appliquer en massage du bas vers le haut.

Que faire en cas de vergetures ?

Les vergetures du syndrome de Cushing sont généralement de couleur violette, cela veut dire qu'elles sont déjà installées et qu'il sera difficile de les faire disparaître.

Cependant, nous pouvons les atténuer et surtout prévenir les prochaines vergetures.

Tout d'abord, il faut avoir une bonne hydratation (1,5 à 2L d'eau par jour), éviter les vêtements serrés et les bains trop chauds.

En pharmacie, il existe des produits à visée préventif afin de prévenir l'apparition de vergetures et des produits pour des vergetures déjà installées. L'application se fait généralement matin et soir en massage léger.

Que faire en cas d'acné ?

Il est essentiel de bien nettoyer la peau avec un nettoyant doux (au moins deux fois par jour) et ne pas triturer ses boutons au risque d'avoir des cicatrices. Ensuite, il faut hydrater sa peau avec une crème hydratante matifiante de préférence non comédogène. Après le nettoyage, il faut appliquer une protection solaire surtout si vous êtes sous traitements oraux contre l'acné car certains médicaments sont photosensibilisants. De nombreux produits anti-acnéiques existent, demander conseil à votre pharmacien.

Que faire en cas de chute des cheveux ?

Il faut avoir une alimentation saine et variée. Limiter la casse de ses cheveux en utilisant une brosse adéquate. Éviter toute source de chaleur.

Ne pas hésiter à en parler à votre médecin et à votre pharmacien qui pourra vous proposer des produits adéquats.

Que faire en cas de troubles du sommeil ?



Pour une bonne hygiène de sommeil il convient de fixer un horaire régulier de lever et de coucher, avoir un rituel du coucher (lumière tamisée, musique douce, lecture) ; dormir dans une chambre à 19°C, limiter la consommation d'excitants le soir (alcool, tabac, caféine), pratiquer une activité physique régulière. Si vous décidez d'aller acheter des produits en pharmacie, bien préciser au pharmacien les traitements que vous prenez afin que celui-ci vous propose un produit compatible avec votre traitement.

Quelles sont les conditions de conservation de ISTURISA®?

Conserver à température ambiante dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité. Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.



Afin d'éviter toute mauvaise association avec d'autres médicaments...

Veillez à préciser à tout professionnel de santé ou lors d'une hospitalisation le traitement que vous prenez, y compris en phytothérapie certains compléments alimentaires et vitamines.

Où puis-je trouver ISTURISA® ?



ISTURISA® est disponible en pharmacie hospitalière uniquement. Sa prescription est réservée à un médecin spécialiste en endocrinologie ou diabétologie ou médecine interne exerçant en milieu hospitalier.

Merci de nous avertir au moins 10 jours avant la fin de votre traitement afin de nous laisser le temps de commander le traitement.

Soyez vigilant vis-à-vis de votre traitement. En cas de problème ou si vous vous posez des questions, n'hésitez pas à contacter votre médecin ou votre pharmacien.



Pharmacie CHRU Brabois
Allée du Morvan
54511 Vandœuvre-lès-Nancy
Téléphone : 03-83-15-44-10



FICHE CONSEIL :
mon traitement
par

ISTURISA®
Osilodrostat

Comprimés 1,5
et 10 mg

Pourquoi vous a-t-on prescrit ce médicament ?



ISTURISA® est utilisé dans le traitement du syndrome de Cushing chez l'adulte. Dans cette maladie, le cortisol est fabriqué en trop grande quantité (on parle d'hypercorticisme) entraînant différents symptômes tels que prise de poids, fonte musculaire, fragilité de la peau (peau amincie avec apparition de bleus au moindre choc et de vergetures), acné, augmentation de la pilosité, troubles de l'humeur, anxiété, troubles de la concentration etc. Les symptômes d'un excès de cortisol sont nombreux et peuvent évoluer dans le temps et être différents d'un individu à l'autre. ISTURISA® va bloquer la synthèse du cortisol par les glandes surrénales. Cela permet de diminuer la surproduction de cortisol et d'améliorer les symptômes du syndrome de Cushing.

Quand et comment devez-vous prendre ISTURISA® ?



ISTURISA® doit être pris 2 fois par jour, avec ou sans nourriture.

La posologie est individuelle et sera déterminée par votre médecin. Elle sera augmentée progressivement jusqu'à trouver la dose efficace. La surveillance des taux de cortisol (sanguins et/ou urinaux) permettra à votre médecin de savoir comment adapter la posologie et de surveiller l'efficacité du traitement. Dans tous les cas, suivez scrupuleusement la posologie prescrite par votre médecin.

Que faire si vous avez oublié de prendre ISTURISA® ?

Si vous avez oublié de prendre ISTURISA®, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose oubliée. Prenez la dose suivante comme d'habitude.

Quels sont les effets gênants possibles de ISTURISA® ?

Les effets indésirables fréquents sont :

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées
- Vertiges => prudence lors de la conduite automobile
- Maux de tête
- Croissance excessive des poils sur le visage ou le corps (hirsutisme)
- Acné
- Rétention de liquide entraînant un gonflement, en particulier des chevilles.
- Eruption cutanée
- Diminution de l'appétit
- Baisse du taux de potassium dans le sang (hypokaliémie)
- Tachycardie (battement rapide du cœur)
- Hypotension
- Baisse trop importante du taux de cortisol (insuffisance surrénalienne)

Quelles sont les précautions à prendre avec ce médicament ?



En cas de survenue de symptômes évocateurs d'une insuffisance surrénalienne (nausées, vomissements, fatigue, douleurs abdominales, perte d'appétit, vertiges, étourdissements), prendre 2 comprimés de 10 mg d'HYDROCORTISONE et contacter votre médecin.

Pour éviter ceci, les taux de cortisol seront surveillés à intervalles réguliers par votre médecin. Il est donc important de réaliser les examens prescrits par votre médecin.

ISTURISA® est contre-indiqué chez la femme enceinte. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devrez utiliser une contraception efficace pendant la durée du traitement.

Une surveillance ECG pourra également être proposée par votre médecin en fonction de vos antécédents ou des autres traitements que vous prenez.

N° d'identification :

TITRE

**LA GESTION MEDICALE DU SYNDROME DE CUSHING,
PRISE EN CHARGE ET CONSEILS A L'OFFICINE.**

Thèse soutenue le 12/01/2023

Par Meriem ZEGGAI

RESUME :

Le syndrome de Cushing est une maladie rare et sous diagnostiquée dans la population générale. Elle est causée par un excès de cortisol de cause endogène (hypophyse, surrénale) ou exogène (traitement de glucocorticoïdes au long cours). Les symptômes de cette maladie sont aspécifiques ce qui retarde le diagnostic. Ce travail a pour but de sensibiliser les professionnels de santé à cette pathologie, notamment les pharmaciens par la mise en place de fiches thérapeutiques à destination des patients. Le pharmacien étant un acteur de proximité, il a un rôle important à jouer dans le conseil et l'éducation au patient.

MOTS CLES : Cushing - médicament- biologie-conseil

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Madame le Dr Léa DEMARQUET Co-directeur : Madame le Professeur Brigitte LEININGER-MULLER	Laboratoire : NGERE (Nutrition-Génétique et Exposition aux Risques Environnementaux)	Expérimentale Bibliographique Thème

<u>Thèmes</u>	1—Sciences fondamentales	2—Hygiène/Environnement
	3 – Médicament	4—Alimentation—Nutrition
	5 - Biologie	6—Pratique professionnel

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 12/01/2023

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : ZEGGAI Meriem.</p> <p><u>Sujet</u> : La gestion médicale du syndrome de Cushing, prise en charge et conseils à l'officine.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Brigitte Leininger-Muller, Enseignant-chercheur. Directeur : Brigitte Leininger-Muller, Enseignant-chercheur. Co-directeur : Léa Demarquet, Endocrinologue. Juges : Julien Gravoulet, Pharmacien. Catherine VBLY, Pharmacien.</p>	<p align="center">Vu,</p> <p>Directeur de thèse : Brigitte Leininger-Muller, visa de validation le 09/12/2022.</p> <p>Président de jury : Brigitte Leininger-Muller, visa de validation le 09/12/2022.</p> <p>Référent des thèses d'exercice, visa de validation le 11/12/2022.</p>
<p align="center">Vu et approuvé,</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Pr. Raphaël DUVAL</p> <p align="center">Nancy, le 13.12.22</p>  	<p align="center">Vu,</p> <p align="center">La Présidente de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Hélène BOUANGER</p> <p align="center">Nancy, le 16.12.2022</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 12 830 C</p>