

RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET THROMBO- EMBOLIQUE DU SYNDROME DE CUSHING

par **Antoine TABARIN, Ralph NIARRA, Beverley BAKAU**
et **Christophe VINCENT-CASSY** (Pessac)

- Les conséquences cardiovasculaires de l'hypercortisolisme ont surtout été étudiées dans la
- maladie de Cushing (MC). La MC entraîne une augmentation de la morbidité cardiovasculaire
- et réduit l'espérance de vie, l'atteinte cardiovasculaire étant la principale cause de décès.
- L'atteinte cardiovasculaire est liée à la potentialisation de multiples facteurs tels qu'obésité
- viscérale, diabète ou intolérance au glucose, dyslipidémie, hypertension et anomalies de la crase
- sanguine. La rémission de l'hypercortisolisme améliore mais n'élimine pas complètement la
- morbidité cardiovasculaire ce qui souligne l'importance des traitements symptomatiques. Les
- données sur la mortalité des patients en rémission évoquent la persistance d'une augmentation
- de la mortalité au long-terme. L'atteinte cardiovasculaire exige donc une attention particulière
- et une prise en charge efficace dès la présentation des patients et durant le suivi à long terme. En
- dehors du syndrome de Cushing patent, de nombreuses données évoquent une augmentation de
- la morbidité voire de la mortalité d'origine cardiovasculaire dans les situations d'hypercortisolisme
- d'intensité très modérée telles qu'on les observe dans les incidentalomes corticosurrénaux avec
- sécrétion cortisolique autonome.

Mots-clés : Syndrome de Cushing, risque cardiovasculaire, hypertension artérielle, maladie thromboembolique, mortalité, sécrétion cortisolique autonome, incidentalome surrénalien.

I. - INTRODUCTION

Le syndrome de Cushing (SC) se caractérise par de nombreuses anomalies entraînant une morbidité et une surmortalité cardiovasculaires qui, souvent, ne se normalisent pas complètement après rémission biologique de la maladie. Dans cette revue, nous évoquerons cet impact essentiellement au travers de la maladie de Cushing (MC) qui a été la plus étudiée avec une attention particulière pour les troubles de la crase sanguine dont l'identification est plus récente. Nous évoquerons également l'impact cardiovasculaire des situations d'hypercortisolisme *a minima* telles qu'on les rencontre dans les incidentalomes corticosurrénaux avec sécrétion cortisolique autonome dont la prévalence est bien supérieure à celle de la MC.

II. - ATTEINTE CARDIOVASCULAIRE DANS LE SYNDROME DE CUSHING

1) Facteurs de risque cardiovasculaire

Obésité Viscérale

Le SC partage de nombreuses caractéristiques avec le syndrome métabolique. L'excès pondéral avec obésité viscérale est l'une des caractéristiques les plus courantes et intresse

70 à 100 % des patients sans différence entre les sexes (1). Sa physiopathologie est complexe et imparfaitement connue, impliquant des effets directs de l'excès de cortisol sur le métabolisme des adipocytes ainsi que sur le comportement alimentaire des patients. Une génération locale accrue de cortisol à partir de la cortisone peut avoir lieu dans le tissu adipeux viscéral en raison de l'activité élevée de l'enzyme 11 β -HSD1 (2, 3). Le tour de taille, un marqueur simple de l'obésité viscérale est corrélé avec la pression artérielle, la glycémie et la concentration d'insuline à jeun (1, 3). Après la rémission du SC, une diminution de la graisse totale, viscérale et sous-cutanée, ainsi que du poids et du tour de taille sont observées (4). Toutefois, dans plusieurs séries, et malgré un recul de plusieurs années après la rémission du SC, jusqu'à 70 % des patients demeurent en surpoids ou obèses (3-6)

Anomalies du métabolisme glucidique

Les altérations du métabolisme glucidique sont un facteur important de morbidité et de mortalité cardiovasculaires du SC. Vingt à 45 % des patients ont un diabète sucré et 10 à 30 % ont une intolérance au glucose, de sorte que la prévalence globale des altérations du métabolisme glucidique a été estimée jusqu'à 70 % sans différence selon les sexes (7). La prévalence est peut-être sous-estimée car la glycémie à jeun peut être normale, contrairement à la glycémie après charge orale en glucose (1, 3). La sévérité de l'hypercortisolisme semble associée à la résistance à l'insuline et la prévalence du diabète est plus importante en cas d'hypercortisolisme intense comme rencontré dans les sécrétions ectopiques d'ACTH (8). Plusieurs mécanismes physiopathologiques sous-tendent la résistance à l'insuline du SC (7). L'hypercortisolisme agit sur les principaux tissus régissant l'homéostasie du glucose via des mécanismes génomiques et non génomiques entraînant une dysfonction de la cellule β , une réduction de la sensibilité à l'insuline dans le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux, et une stimulation directe des enzymes-clés de la gluconéogenèse (2, 7). L'obésité viscérale contribue à la résistance à l'insuline en favorisant l'augmentation de la lipolyse, la sécrétion aberrante d'adipokines et l'inflammation de faible grade (1, 5, 6).

Après la rémission de la maladie, les anomalies du métabolisme glucidique s'améliorent mais ne disparaissent pas complètement (6). La persistance de l'excès de graisse viscérale semble jouer un rôle clé dans le maintien du syndrome métabolique et est associée à un état persistant d'inflammation de bas grade (1, 5, 6).

Dyslipidémie

La dyslipidémie de la MC est caractérisée par des concentrations de triglycérides et de cholestérol total élevées avec des modifications variables des niveaux de HDL (2). L'excès de glucocorticoïdes entraîne une augmentation de la lipolyse et de la production d'acides gras libres ce qui favorise la survenue de stéatose hépatique.

2) Morbidité cardiovasculaire

Hypertension artérielle

Sur la base d'études épidémiologiques, la prévalence de l'hypertension artérielle dans le syndrome de Cushing endogène est estimée à 85 % (9). L'hypertension survient habituellement tôt dans la maladie, avec une prévalence identique dans les deux sexes. Un profil de pression artérielle altéré avec l'absence de « dipping » nocturne, qui reflète le rythme circadien du cortisol perturbé, est observé chez plus de 50 % des patients, qu'ils soient normo-

tendus ou hypertendus. Le suivi ambulatoire de la pression artérielle par MAPA permet d'analyser des paramètres dérivés de la variabilité à court terme de la pression artérielle qui sont également augmentés dans le SC, indépendamment de l'élévation de la pression artérielle et qui représentent un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire en soi (9). La plupart des études n'ont pas démontré de corrélation entre les valeurs de pression artérielle et la durée ou l'intensité de l'hypercortisolisme (1, 9). L'hypertension est habituellement légère à modérée. Cependant, les patients ayant une sécrétion ectopique d'ACTH ont plus fréquemment une hypertension sévère avec hypokaliémie en raison de l'effet minéralocorticoïde de l'excès de cortisol qui n'est pas complètement inactivé par la 11 beta-déshydrogrogénase de type 2 (11b-HSD2) au niveau rénal (8). La physiopathologie de l'hypertension liée au SC est complexe et implique une multitude d'altérations dans les systèmes de régulation de la pression artérielle avec de multiples facteurs contributifs tels que (6, 9): augmentation de l'activité minéralocorticoïde, augmentation de la production de vasoconstricteurs comme l'endothéline 1 et sensibilisation de la réactivité du système cardiovasculaire aux vasoconstricteurs, modulation de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, inhibition de la libération de vasodilatateurs (oxyde nitrique, prostaglandines E2 et I2) et augmentation de l'activité du système nerveux sympathique.

Après rémission complète du syndrome de Cushing grâce à un traitement chirurgical, les patients atteints de SC ont une amélioration de l'hypertension dans 90% des cas mais la normalisation de la pression artérielle n'est observée que dans environ 40% à 50% des cas probablement en raison de changements cardiovasculaires structurels et de remodelage vasculaire irréversibles (1, 6, 9). Le temps d'exposition à l'excès de cortisol semble être un déterminant de l'hypertension résiduelle (10).

Une amélioration des niveaux de pression artérielle est observée lors du contrôle de l'hypercortisolisme par des traitements médicaux (9). Néanmoins, dans environ 15-20% des cas, l'hypertension artérielle est un événement indésirable des traitements par métyrapone ou osilodrostat du fait de l'accumulation de précurseurs minéralocorticoïdes en amont du bloc enzymatique induit par ces agents (11, 12). Par ailleurs, il convient de considérer que la plupart des patients traités par des traitements pharmacologiques présentent un rythme circadien perturbé de la sécrétion de cortisol malgré une production quantitativement normale évaluée par le CLU des 24 heures. Certaines études suggèrent qu'une augmentation persistante de la cortisolémie vespérale contribue au maintien de l'hypertension malgré le contrôle apparent de l'hypercortisolisme (13). Par conséquent, un traitement spécifique avec des médicaments antihypertenseurs est souvent nécessaire pour les patients atteints du SC, que ce soit durant la phase active de la maladie, ou au décours de celle-ci.

À l'heure actuelle, il n'y a pas d'étude spécifique sur le traitement de l'hypertension chez les patients atteints du SC. Cependant, compte tenu de la physiopathologie de l'hypertension chez ces patients, des suggestions thérapeutiques ont récemment été publiées (9). Comme une suractivité du système rénine-angiotensine-aldostérone est observée, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou les inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine sont suggérés comme première approche et également compte tenu de leurs effets cardioprotecteurs. Si le contrôle de la PA n'est pas atteint, les inhibiteurs calciques sont un traitement de deuxième intention sauf en cas d'œdèmes périphériques marqués. Les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde sont un traitement de troisième ou de deuxième intention voire un traitement de première ligne chez les patients atteints de SC avec hypertension et hypokaliémie. En cas d'absence de contrôle de la pression artérielle, les alpha-

bloquants peuvent être considérés comme des thérapies supplémentaires. *A contrario*, les bêtabloquants et les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence car les deux peuvent aggraver les comorbidités métaboliques liées au SC et, pour les thiazides, l'hypokaliémie préexistante. Toutefois, des bêtabloquants peuvent être envisagés chez les patients ayant déjà eu un infarctus du myocarde.

Atteinte vasculaire

L'athérosclérose vasculaire est fréquente dans le SC avec un rapport média-lumière vasculaire, une épaisseur intima-média et une épaisseur de paroi plus élevées, qui sont responsables d'une résistance accrue des petites artères (14). L'épaisseur intima-média des artères carotides et aorte peut être augmentée. Une prévalence plus élevée de plaques athérosclérotiques des parois vasculaires a également été décrite (1, 4, 14). Une contribution majeure de la résistance à l'insuline dans le développement de l'atteinte vasculaire a été suggérée, mais différents facteurs tels que le dysfonctionnement endothélial induit par l'hypercortisolisme, les anomalies de la crase sanguine (cf *infra*), l'augmentation de l'homocystéinémie pourraient également jouer un rôle (1, 3). Le SC est également associé à une réactivité microvasculaire altérée, à une hypertrophie des cellules lisses vasculaires et à une fibrose de la paroi des petites artères, probablement en raison des actions inflammatoires et pro-fibrotiques du cortisol (1). Une augmentation des calcifications coronaires et du volume de plaque coronaire non calcifiée, quantifiée par coroscanner, a été constatée chez les patients et peut persister après une rémission à long terme (15). Le rapport intima-média de l'artère carotide diminue mais demeure supérieure aux témoins appariés 1 et 5 ans après la guérison du SC. De même, la prévalence des plaques athérosclérotiques demeure plus élevée que chez les témoins appariés sur le sexe, l'âge et l'IMC, même après une rémission à long terme (15, 16).

Les lésions vasculaires sont probablement la cause du risque accru d'accident vasculaire associé au SC. Dekkers *et al.* ont constaté un risque accru de cardiopathie ischémique (HR médian = 3,6) et d'accident vasculaire cérébral (HR médian = 2,1) chez les patients atteints de MC active (17). Dans cette population danoise, pendant le suivi à long terme après traitement, les patients en rémission gardaient un risque trois fois supérieur d'infarctus du myocarde (17). Des résultats semblables ont été observés dans une étude récente menée en Suède, où le risque d'accident vasculaire cérébral est demeuré trois fois plus élevé après rémission du SC (18).

Atteinte cardiaque

Hypertrophie ventriculaire gauche avec remodelage concentrique, diminution de la tension systolique, altération du remplissage diastolique causée par une relaxation anormale et dysfonctionnement subclinique systolique auriculaire gauche sont observées chez 25 à 40% des patients atteints de SC (19, 20). L'hypertension n'est pas le seul facteur qui détermine l'hypertrophie et le dysfonctionnement cardiaque. L'anomalie ultrastructurale la plus importante est la fibrose myocardique qui semble liée à l'activation du récepteur du cortisol mais aussi du récepteur minéralocorticoïde (1). La fibrose myocardique pourrait exacerber les effets de l'hypokaliémie sur l'allongement de l'intervalle QT observé chez les patients atteints de CS (3). Six mois après la rémission, les fractions d'éjection s'améliorent avec une réduction de la masse du ventricule gauche (19). Cependant, le remodelage cardiaque et l'épaisseur relative de la paroi restent plus élevés chez les patients en rémission que chez les témoins (19).

3) Mortalité cardiovasculaire

Les patients atteints de MC active/persistante ont un rapport de mortalité standardisé accru (SMR) d'un facteur 4 à 5 par rapport à la population générale (6). Il est important de noter que la morbidité cardiovasculaire du SC s'est souvent manifestée avant le diagnostic de syndrome de Cushing étant donné le délai médian d'environ 34 mois pour ce diagnostic après l'apparition des premiers symptômes (18, 21). L'appréciation de la mortalité des patients en rémission se heurte à la difficulté de l'étude d'une maladie rare avec des différences entre les études (variabilité des critères de définition de la rémission, de la durée de l'hypercortisolisme, des durées de suivi et des approches thérapeutiques) (6). L'évaluation de la mortalité chez les patients atteints de MC ne peut donc être appréhendée que par des études de cohorte nationales ou des méta-analyses dont on connaît les limites méthodologiques et qui ont donné lieu à des résultats discordants (6, 22). Dans une étude nationale Suédoise intéressant 502 patients atteints de MC (dont 83 % en rémission) au cours d'un suivi médian de 13 ans, Ragnarsson *et al.* ont objectivé que les maladies cardiovasculaires étaient la cause de décès la plus fréquente du SC (SMR = 3,3) avec un SMR de 3.0 pour les accidents vasculaires cérébraux. Le SMR médian lié à la maladie circulatoire chez les patients atteints de MC demeurait élevé à 2.5 après la rémission (23). Sur les 133 décès observés, 32 étaient attribuables à des cardiopathies ischémiques et neuf à des accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Dans une cohorte collaborative de plusieurs centres experts européens, Clayton *et coll.* ont objectivé une augmentation de la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints de MC qui étaient en rémission depuis au moins 10 ans au moment de leur participation à l'étude (SMR médian à 1,6) et plus particulièrement cardiovasculaire (SMR médian à 2,7) (24). Fait essentiel, la mortalité augmentait significativement avec le nombre de lignes de traitement nécessaires laissant supposer que la durée d'exposition à l'hypercortisolisme joue un rôle prépondérant. Une récente méta-analyse publiée en 2022 a cumulé les résultats de 20 cohortes impliquant 3 691 patients traités entre 1958 et 2018. Celle-ci confirme la surmortalité du SC actif (SMR à 5.7) avec la prédominance de l'atteinte cardiovasculaire (45 %) comme cause de décès (25). On apprend également que la mortalité du SC s'est améliorée depuis l'année 2000 par rapport aux années antérieures, probablement du fait de la réduction de la mortalité péri-opératoire, mais qu'il persiste une surmortalité chez les patients en rémission (SMR = 2.3) (25).

Les prédicteurs d'un taux de mortalité élevé demeurent controversés dans les études mais certaines identifient la persistance d'un diabète ou d'une HTA, ce qui renforce l'importance du traitement des facteurs de risque cardiovasculaires résiduels (1, 6, 22-24). Fait remarquable, des données provenant de patients atteints du SC iatrogène suggèrent que le traitement par metformine est efficace pour réduire les facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques, même en l'absence de diabète (26).

III. - RISQUE ET MALADIE THROMBOEMBOLIQUE DANS LE SYNDROME DE CUSHING

L'hypercortisolisme induit une hypercoagulabilité prédisposant aux événements thrombotiques et thromboemboliques (TE). Ceux-ci peuvent être veineux ou artériels comme vu précédemment et peuvent affecter des sites inhabituels comme la thrombose de l'artère mésentérique.

1) Données épidémiologiques

Deux phases sont importantes en ce qui concerne l'incidence de la maladie TE, la phase hypercortisolémique active et la phase postopératoire. Dans une revue de la littérature, van Zaane *et al.* ont constaté une incidence accrue de la TE chez les SC actifs (2,5 à 3,1 pour 1 000 années-personnes) comparativement à la population témoin (0,27 pour 1 000 années-personnes) (27). Dans une revue systématique avec méta-analyse, l'incidence de la TE chez les patients atteints de SC était presque 18 fois supérieure à celle de la population générale (28), tandis qu'une étude nationale suédoise a démontré un rapport d'incidence normalisé pour la TE de 13,8 dans la période des 3 ans précédant le diagnostic de CS (18). Le risque de TE postopératoire dans l'étude van Zaane *et al.* est de 5,6% et comparable au risque de TE après une chirurgie orthopédique sous thromboprophylaxie de routine. Par la suite, une étude de cohorte multicentrique rétrospective portant sur 473 patients atteints de SC a objectivé une incidence de la TE de 14,6 pour 1 000 années-personnes, ce qui correspond à un risque de TE plus que décuplé par rapport à la population générale (29). Dans cette étude, le risque postopératoire de TE chez les patients atteints d'une MC était de 4,3% et de 0% chez les patients opérés pour un adénome hypophysaire non fonctionnel (29). Un point de controverse demeure : aucune augmentation de l'incidence de TE post-opératoire n'était notée chez les patients atteints de SC d'origine surrénalienne alors que dans une vaste étude rétrospective portant sur 4 217 patients ayant bénéficié d'une chirurgie surrénalienne, Babic *et al.* ont constaté une prévalence de TE de 2,6% chez les patients atteints de CS vs 0,9% chez les patients non atteints de CS (30). Il est intéressant de noter que le risque de TE postopératoire augmente non seulement au cours de la première semaine suivant la chirurgie hypophysaire ou surrénalienne, mais aussi jusqu'à deux ou trois mois après l'intervention, ce qui peut indiquer une réversibilité retardée de l'état prothrombotique (18, 29, 31).

2) Physiopathologie de la maladie thrombo-embolique du syndrome de Cushing

La physiopathologie de l'hypercoagulabilité dans le CS n'est pas entièrement comprise avec quelques résultats d'études contradictoires, mais celle-ci résulte vraisemblablement d'un déséquilibre entre l'activité des voies pro- et anticoagulantes (31). Soulignons l'hétérogénéité des profils de coagulation et le fait qu'un sous-ensemble de patients atteints de CS ne présente aucune anomalie dans les paramètres de coagulation. De plus, la plupart des études ne montrent aucune relation linéaire entre les paramètres de coagulation et les événements thrombotiques ou le niveau de CLU (28). Par conséquent, il n'y a pas de profil de coagulation défini lié à un risque thrombotique plus élevé et aucune justification à l'utilisation de paramètres de coagulation sanguine pour stratifier le risque de chaque patient. Il est cependant admis que le risque thrombotique est accru dans les SC sévères ou liés à des cancers (ectopiques ou surrénaliens) probablement en raison de facteurs surajoutés liés à la maladie causale et l'alitement qu'elle entraîne souvent (8).

Plusieurs études montrent une persistance prolongée des anomalies dans les facteurs pro- et anticoagulants après la chirurgie curative chez un sous-ensemble de patients, ce qui peut en partie expliquer le risque prolongé de TE après rémission. Ainsi, les paramètres hémostatiques ne se normalisaient pas un an après guérison chirurgicale (32). L'obésité abdominale persistante, qui est connue pour être associée à des concentrations plasmatiques élevées de fibrinogène, de facteur von-Willebrand et de PAI-1, peut être à l'origine de cette élévation prolongée (31).

3) Gestion pratique du risque thrombo-embolique du syndrome de Cushing

À ce jour, aucune étude prospective n'a été réalisée pour évaluer le bénéfice potentiel de la thromboprophylaxie dans le SC actif et pendant la période postopératoire. Des études rétrospectives ont montré que l'incidence de la TE était plus faible chez les patients ayant reçu une thromboprophylaxie, sans augmentation de la prévalence des événements hémorragiques (33, 34). Hormis la thromboprophylaxie, une seule étude rétrospective a suggéré qu'un traitement anticortisolique préopératoire pouvait réduire le risque de TE (29), donnée non confirmée dans une autre étude rétrospective (35). La pratique de la thromboprophylaxie dans les centres de référence du Réseau européen de référence sur les maladies endocriniennes rares (Endo-ERN) est très hétérogène en ce qui concerne le moment, la durée et le type de thromboprophylaxie (36). Quoi qu'il en soit les patients atteints de CS entrent dans la catégorie de risque modéré à élevé et doivent être pris en considération pour l'anticoagulation. Zilio *et al.*, ont proposé un score pour stratifier le risque de TE chez les patients atteints de SC actif mais qui ne porte pas sur les événements postopératoires (37). En pratique et en l'absence d'arguments fondés sur les preuves, les suggestions issues des recommandations de la Pituitary Society sont d'envisager systématiquement une thromboprophylaxie par héparine de bas poids moléculaire durant la phase active et la phase postopératoire en tenant compte des facteurs de risque supplémentaires de thrombose comme les antécédents de TEV, l'âge, l'obésité, l'utilisation actuelle de contraceptifs œstrogènes oraux, la mobilité mais aussi le risque de complications hémorragiques (38). Il est suggéré d'arrêter temporairement la thérapie oestrogénique chez les patientes avant la chirurgie. La thromboprophylaxie doit être interrompue transitoirement avant chirurgie de la MC afin de minimiser le risque d'hémorragie peropératoire. En postopératoire, une thromboprophylaxie prolongée de quatre à huit semaines est recommandée, surtout chez les patients à risque élevé (38). De plus, l'ambulation postopératoire précoce et l'utilisation de bas de contention sont des mesures adjuvantes utiles pour prévenir la TE.

IV. - ATTEINTE CARDIOVASCULAIRE DES INCIDENTALOMES SURRÉNALIENS AVEC SÉCRÉTION CORTISOLIQUE AUTONOME

1) Définitions

Selon les séries, 10 à près de 40% des tumeurs corticosurréaliennes bénignes découvertes fortuitement (incidentalomes) produisent du cortisol de manière autonome avec une intensité insuffisante pour entraîner un syndrome de Cushing clinique et biologique patent mais pouvant freiner à des degrés variables l'activité de l'axe corticotrope (39). Cette prévalence est plus importante en cas lésions bilatérales qu'unilatérales (39). Selon les recommandations de la Société Européenne d'Endocrinologie (ESE), la terminologie adéquate est adénome avec sécrétion cortisolique autonome (*autonomous cortisol secretion*, ACS) (40). Son dépistage repose sur la réalisation du test de freinage minute à la dexaméthasone avec une interprétation graduelle: absence d'autonomie sécrétoire en cas de cortisolémie post-test < 50 nmol/L, possible autonomie sécrétoire en cas de cortisolémie entre 51 et 139 nmol/L et autonomie sécrétoire vraisemblable en cas de cortisolémie > 139 nmol/L (40). D'autres propositions sémantiques ont été formulées et l'une d'entre elle s'est progressivement imposée: *mild autonomous cortisol secretion* (MACS) avec, à l'instar de la classification européenne, deux stades d'intensité MACS1 (cortisolémie post-test entre 51 et 139 nmol/L) et MACS 2 (cortisolémie > 139 nmol/L) (39). A notre avis, il est toutefois indispensable de réunir d'autres arguments biologiques de sécrétion cortisolique surrénalienne excessive,

telles que des concentrations matinales d'ACTH basses pour affirmer le diagnostic de MACS du fait des limites et imperfections du test de freinage minute (41). Quoi qu'il en soit cette sécrétion n'évolue qu'exceptionnellement vers un syndrome de Cushing patent (40).

2) Facteurs de risque cardiovasculaire

De nombreuses séries, utilisant des critères diagnostiques variables ont mis en évidence une augmentation des facteurs de risque cardiovasculaires dans la MACS (42). L'hypertension artérielle est l'anomalie la plus courante, étant présente chez plus de 60 % des patients. Environ un tiers des patients atteints de MACS souffrent de diabète de type 2 avec, là aussi, une prévalence variable selon que le diabète est recherché par HGPO ou glycémie à jeun. Selon les séries, la prévalence de la dyslipidémie varie de 12,4 % à 78,8 % (42). L'augmentation de l'adiposité viscérale pourrait être un déterminant commun à ces facteurs. En quantifiant la graisse viscérale par scanner abdominal, Debono *et al.* ont objectivé son augmentation chez les patients MACS proportionnellement et de manière statistiquement corrélée des chiffres de cortisolémie post-freinage (43). Aucune différence dans l'accumulation de graisse viscérale n'était observée entre les patients atteints de MACS et de SC patent.

Ces données ont été renforcées par la publication d'une grande étude multicentrique européenne, issue du réseau ENSAT, cumulant 1 305 patients présentant un incidentalome corticosurrénalien caractérisés par freinage minute et ayant identifié 35 % de MACS1, 11 % de MACS2 et 5 % de SC patent (39). L'étude montre une plus grande prévalence et sévérité de l'hypertension chez les patients avec MACS-2 et SC, comparé aux patients atteints d'incidentalomes non sécrétants ainsi qu'une prévalence plus élevée du besoin d'au moins trois antihypertenseurs. Le diabète de type 2 était plus fréquent uniquement dans les SC par rapport aux incidentalomes non sécrétants et l'insulinothérapie était nécessaire plus fréquemment chez les patients MACS-2 et SC que chez ceux ayant un incidentalome non sécrétant. La prévalence de la dyslipidémie ne différait pas entre les groupes. Enfin, une méta-analyse des études de suivi visant à comparer l'évolution dans le temps des facteurs de risque cardiovasculaire entre patients MACS et les incidentalomes non sécrétants sur la base du test de freinage-minute a objectivé une fréquence accrue d'obésité et d'HTA dans le groupe MACS ainsi que de progression de l'hypertension artérielle et du diabète pré-existant (44).

3) Morbidité et mortalité cardiovasculaire

Plusieurs études transversales ont mis en évidence une prévalence accrue d'athérosclérose et ses conséquences cliniques dans la MACS. L'hypertrophie ventriculaire gauche et le dysfonctionnement diastolique associés à une rigidité artérielle accrue apparaissent plus prévalents chez les patients MACS que chez les patients avec incidentalome non sécrétant (45), ces altérations étant corrélées aux niveaux de cortisol après freinage et survenant indépendamment de la présence, de la durée et de la gravité de l'hypertension et d'autres facteurs de confusion potentiels.

Plusieurs études de suivi ont objectivé une association entre MACS et événements cardiovasculaires. Dans une étude multicentrique rétrospective de 206 patients suivis pendant 5 ans, le taux annuel d'événements cardiovasculaires était significativement plus élevé chez les MACS que chez les patients atteints d'adénomes surrénaliens non fonctionnels, le niveau de cortisol après freination étant associé à leur survenue de manière indépendante des autres facteurs de risque (46). Dans une large étude rétrospective italienne monocen-

trique de 196 patients avec un suivi moyen de 7,5 ans et catégorisés selon les critères de MACS évoqués plus haut, l'incidence d'événements cardiovasculaires était plus élevée dans les groupes MACS1 et 2 et notamment chez les patients dont les cortisolémie après freinage augmentaient au fil du temps (47). L'atteinte cardiovasculaire était potentialisée par les autres facteurs de risque classiques mais la cortisolémie post-freinage était un facteur indépendant suggérant la possibilité d'une responsabilité physiopathologique propre du cortisol. Une poursuite du suivi de cette cohorte dont le nombre de patients s'est accru (108 MACS et 249 adénomes non sécrétants suivi pendant une médiane de 7.7 ans) a mis en évidence une augmentation des épisodes de fibrillation auriculaire dans le groupe MACS, ce dernier facteur apparaissant comme statistiquement indépendant des autres facteurs de risque en analyse multivariée (48). Des nuances ont été apportées par de plus récentes études. Ainsi, l'incidence d'événements cardiovasculaires n'était augmentée que chez les patients ayant un cortisolémie post-freinage > 138 nmol/ (soit MACS 2 et non MACS 1) dans une large étude de suivi suédoise (49). Il faut enfin insister sur une récente étude multicentrique européenne issue du groupe ENSAT cumulant 2 089 patients avec incidentalome non-sécrétant, 1 320 avec MACS1 et 247 avec MACS 2, suivis pendant une durée médiane de 7 ans : la survenue d'accidents cardiovasculaires majeurs et non fatals est accrue dans le MACS mais, après ajustement, le risque est surtout marqué chez les femmes de plus de 65 ans (50).

Plusieurs études de suivi de larges cohortes anglaise (51), italienne (47), suédoise (49) et multicentrique européenne (50) étudiant la mortalité ont globalement mis en évidence une surmortalité chez les patients atteints de MACS comparativement aux incidentalomes non sécrétants avec, toutefois, quelques nuances dans les résultats. Ainsi, si une surmortalité d'origine cardiovasculaire est mise en évidence dans les études anglaise et italienne, c'est seulement la mortalité globale (incluant notamment la mortalité par cancer) qui est significativement accrue dans les deux autres études même si l'incidence des événements cardiovasculaires est supérieure dans la MACS. De manière intrigante, dans l'étude multicentrique européenne, ce sont surtout les femmes de moins de 65 ans atteintes de MACS avec cortisolémie post-freinage > 80 nmol/L qui sont exposées à une surmortalité (50).

Ces divergences donnent lieu à des interprétations et hypothèses variables parmi lesquelles il convient de mentionner les limites et biais des études rétrospectives ainsi que l'hétérogénéité des méthodes d'évaluation des événements dans le temps et entre les centres.

4) Impact de la chirurgie des incidentalomes avec sécrétion cortisolique autonome :

Les études chirurgicales publiées à ce jour ne comportent que peu de cas, sont rétrospectives et portent donc vraisemblablement sur des patients sélectionnés. Elles sont également critiquables eu égard aux critères diagnostiques biologiques qui sont variables, à l'évaluation imprécise des facteurs de risque cardiovasculaires et comorbidités et à l'absence fréquente de groupe témoin. Une méta-analyse, comparant les patients ayant fait l'objet d'un traitement chirurgical à ceux non opérés, ne fait état d'un effet bénéfique significatif de la chirurgie que sur l'hypertension artérielle et le diabète sucré (52). Insistons surtout sur le fait qu'aucun critère biologique endocrinien simple ne permet de prédire de manière fiable à l'échelon individuel le résultat de la chirurgie et donc de sélectionner les bons candidats pour une sanction thérapeutique spécifique (52). Des études à la recherche de marqueurs pronostiques spécifiques notamment au travers de l'étude du métabolisme stéroïdien des patients sont en cours (53).

V. - CONCLUSIONS

L'atteinte cardiovasculaire du syndrome de Cushing patent est donc responsable d'une surmortalité qui persiste chez certains patients malgré une rémission au long terme. Celle-ci est vraisemblablement liée à la durée d'exposition à l'hypercortisolisme. D'un point de vue pratique cela suggère, outre les efforts pour engager rapidement des thérapeutiques curatives après diagnostic, une évaluation et un traitement proactif des facteurs de risque et de la maladie cardiovasculaire tant au diagnostic que dans le suivi. Des études prospectives sur le bénéfice de la thromboprophylaxie dans le syndrome de Cushing sont attendues. Dans le cadre des MACS, de nombreuses études convergent vers une augmentation de la morbidité cardiovasculaire, les données étant moins solidement établies que dans le syndrome de Cushing patent pour la mortalité cardiovasculaire. Les données futures attendues dans ce domaine concernent essentiellement la preuve par des études prospectives que la chirurgie surrénalienne est plus bénéfique que le traitement médical des facteurs de risque et l'identification des bons candidats à la chirurgie surrénalienne.

**Service Endocrinologie, Diabète et Nutrition.
CHU de Bordeaux. Hôpital du Haut Leveque - 33604 Pessac**

Adresse pour la correspondance : Service Endocrinologie, Diabète et Nutrition - CHU de Bordeaux - Hôpital du Haut Leveque. 33604 Pessac - **E-mail :** antoine.tabarin@chu-bordeaux.fr

CARDIOVASCULAR AND THROMBOEMBOLIC DISEASE IN CUSHING'S SYNDROME

by **Antoine TABARIN**
(Pessac - France)

ABSTRACT

The cardiovascular consequences of chronic hypercortisolism have mainly been studied in the context of Cushing's disease (CD). CD leads to an increase in cardiovascular morbidity and reduced survival, with cardiovascular disease being the main cause of death. Cardiovascular damage is linked to the potentiation of a number of factors such as visceral obesity, diabetes or glucose intolerance, dyslipidemia, hypertension and hypercoagulability. Remission of hypercortisolism reduces but does not completely eliminate cardiovascular complications, which underlines the importance of symptomatic treatments. Data on the mortality of patients following treatment suggest the persistence of an increase in cardiovascular mortality during long-term remission. Cardiovascular morbidity therefore requires special attention and effective management in patients with CD, from their presentation and during long-term follow-up. Alongside situations of overt Cushing's syndrome, numerous data evoke an increase in cardiovascular pathology or even mortality of cardiovascular origin in situations of mild hypercortisolism such as observed in adrenocortical incidentalomas with autonomous cortisol secretion.

Key-words: Cushing's syndrome, cardiovascular risk, hypertension, thromboembolism, mortality, autonomous cortisol secretion, adrenal incidentaloma.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; **4(7)**: 611-29. - 2. Ferrau F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015; **173(4)**: M133-57. - 3. Barbot M, Zilio M, Scaroni C. Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; **34(2)**: 101380. - 4. Giordano R, Picu A, Marinazzo E, D'Angelo V, Berardelli R, Karamouzis I, et al. Metabolic and cardiovascular outcomes in patients with Cushing's syndrome of different aetiologies during active disease and 1 year after remission. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; **75(3)**: 354-60. - 5. Barahona MJ, Sucunza N, Resmini E, Fernandez-Real JM, Ricart W, Moreno-Navarrete JM, et al. Persistent body fat mass and inflammatory marker increases after long-term cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; **94(9)**: 3365-71. - 6. Coulden A, Hamblin R, Wass J, Karavitaki N. Cardiovascular health and mortality in Cushing's disease. *Pituitary.* 2022. - 7. Scaroni C, Zilio M, Foti M, Boscaro M. Glucose Metabolism Abnormalities in Cushing Syndrome: From Molecular Basis to Clinical Management. *Endocr Rev.* 2017; **38(3)**: 189-219. - 8. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol.* 2020; **182(4)**: R29-R58. - 9. Fallo F, Di Dalmazi G, Beuschlein F, Biermasz NR, Castinetti F, Elenkova A, et al. Diagnosis and management of hypertension in patients with Cushing's syndrome: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2022. - 10. Fallo F, Sonino N, Barzon L, Pistorello M, Pagotto U, Paoletta A, et al. Effect of surgical treatment on hypertension in Cushing's syndrome. *American journal of hypertension.* 1996; **9(1)**: 77-80. - 11. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, Bertagna X, Findling J, Shimatsu A, et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; **8(9)**: 748-61. - 12. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S, Munir A, Boelaert K, et al. Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; **100(11)**: 4146-54. - 13. Newell-Price J, Pivonello R, Tabarin A, Fleseriu M, Witek P, Gadelha MR, et al. Use of late-night salivary cortisol to monitor response to medical treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2020; **182(2)**: 207-17. - 14. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; **88(6)**: 2527-33. - 15. Barahona MJ, Resmini E, Vilades D, Pons-Llado G, Leta R, Puig T, et al. Coronary artery disease detected by multislice computed tomography in patients after long-term cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; **98(3)**: 1093-9. - 16. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; **84(8)**: 2664-72. - 17. Dekkers OM, Horvath-Puho E, Jorgensen JO, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; **98(6)**: 2527-84. - 18. Papakokkinou E, Olsson DS, Chantzichristos D, Dahlqvist P, Segerstedt E, Olsson T, et al. Excess Morbidity Persists in Patients With Cushing's Disease During Long-term Remission: A Swedish Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; **105(8)**. - 19. Kamenicky P, Redheuil A, Roux C, Salenave S, Kachenoura N, Raissouni Z, et al. Cardiac structure and function in Cushing's syndrome: a cardiac magnetic resonance imaging study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; **99(11)**: E2144-53. - 20. Muiesan ML, Lupia M, Salvetti M, Grigoletto C, Sonino N, Boscaro M, et al. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003; **41(12)**: 2275-9. - 21. Rubinstein G, Osswald A, Hoster E, Losa M, Elenkova A, Zacharieva S, et al. Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: A Meta-Analysis Based on 5367 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; **105(3)**. - 22. Graversen D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt CH, Jorgensen JO. Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *European journal of internal medicine.* 2012; **23(3)**: 278-82. - 23. Ragnarsson O, Olsson DS, Papakokkinou E, Chantzichristos D, Dahlqvist P, Segerstedt E, et al. Overall and Disease-Specific Mortality in Patients With Cushing Disease: A Swedish Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; **104(6)**: 2375-84. - 24. Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, Stewart PM, Hassan-Smith ZK, Ntali G, et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; **4(7)**: 569-76. - 25. Limumpornpetch P, Morgan AW, Tiganescu A, Baxter PD, Nyawira Nyaga V, Pujades-Rodriguez M, et al. The Effect of Endogenous Cushing Syndrome on All-cause and Cause-specific Mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; **107(8)**: 2377-88. - 26. Pernicova I, Kelly S, Ajodha S, Sahdev A, Bestwick JP, Gabrovská P, et al. Metformin to reduce metabolic complications and inflammation in patients on systemic glucocorticoid therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; **8(4)**: 278-91. - 27. Van Zaane B, Nur E, Squizzato

A, Dekkers OM, Twickler MT, Fliers E, et al. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; **94(8)**: 2743-50. - **28. Wagner J, Langlois F, Lim DST, McCartney S, Fleseriu M.** Hypercoagulability and Risk of Venous Thromboembolic Events in Endogenous Cushing's Syndrome: A Systematic Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; **9**: 805. - **29. Stuijver DJ, 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; **96(11)**: 3525-32. - **30. Babic B, De Roulet A, Volpe A, Nilubol N.** Is VTE Prophylaxis Necessary on Discharge for Patients Undergoing Adrenalectomy for Cushing Syndrome? *Journal of the Endocrine Society.* 2019; **3(2)**: 304-13. - **31. Feelders RA, Nieman LK.** Hypercoagulability in Cushing's syndrome: incidence, pathogenesis and need for thromboprophylaxis protocols. *Pituitary.* 2022. - **32. 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. *Eur J Endocrinol.* 2010; **163(5)**: 783-91. - **33. Barbot M, Daidone V, Zilio M, Albiger N, Mazzai L, Sartori MT, et al.** Perioperative thromboprophylaxis in Cushing's disease: What we did and what we are doing? *Pituitary.* 2015; **18(4)**: 487-93. - **34. Boscaro M, Sonino N, Scarda A, Barzon L, Fallo F, Sartori MT, et al.** Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; **87(8)**: 3662-6. - **35. Valassi E, Franz H, Brue T, Feelders RA, Netea-Maier R, Tsagarakis S, et al.** Preoperative medical treatment in Cushing's syndrome: frequency of use and its impact on postoperative assessment: data from ERCUSYN. *Eur J Endocrinol.* 2018; **178(4)**: 399-409. - **36. van Haalen FM, Kaya M, Pelsma ICM, Dekkers OM, Biermasz NR, Cannegieter SC, et al.** Current clinical practice for thromboprophylaxis management in patients with Cushing's syndrome across reference centers of the European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN). *Orphanet J Rare Dis.* 2022; **17(1)**: 178. - **37. Zilio M, Mazzai L, Sartori MT, Barbot M, Ceccato F, Daidone V, et al.** A venous thromboembolism risk assessment model for patients with Cushing's syndrome. *Endocrine.* 2016; **52(2)**: 322-32. - **38. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al.** Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021. - **39. Prete A, Subramanian A, Bancos I, Chortis V, Tsagarakis S, Lang K, et al.** Cardiometabolic Disease Burden and Steroid Excretion in Benign Adrenal Tumors: A Cross-Sectional Multicenter Study. *Ann Intern Med.* 2022; **175(3)**: 325-34. - **40. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al.** Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016; **175(2)**: G1-G34. - **41. Cambos S, Tabarin A.** Management of adrenal incidentalomas: Working through uncertainty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; **34(3)**: 101427. - **42. Aresta C, Favero V, Morelli V, Giovanelli L, Parazzoli C, Falchetti A, et al.** Cardiovascular complications of mild autonomous cortisol secretion. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021; **35(2)**: 101494. - **43. Debono M, Prema A, Hughes TJ, Bull M, Ross RJ, Newell-Price J.** Visceral fat accumulation and postdexamethasone serum cortisol levels in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; **98(6)**: 2383-91. - **44. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, Delivanis DA, Khanna A, Prokop L, et al.** Natural History of Adrenal Incidentalomas With and Without Mild Autonomous Cortisol Excess: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019; **171(2)**: 107-16. - **45. Sbardella E, Minnetti M, D'Aluisio D, Rizza L, Di Giorgio MR, Vinci F, et al.** Cardiovascular features of possible autonomous cortisol secretion in patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2018; **178(5)**: 501-11. - **46. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, Della Casa S, Policola C, Palmieri S, et al.** Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; **99(3)**: 827-34. - **47. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, et al.** Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; **2(5)**: 396-405. - **48. Di Dalmazi G, Vicennati V, Pizzi C, Mosconi C, Tucci L, Balacchi C, et al.** Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation in a Large Cohort of Adrenal Incidentalomas: A Long-Term Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; **105(8)**. - **49. Kjellbom A, Lindgren O, Puvaneswaralingam S, Londahl M, Olsen H.** Association Between Mortality and Levels of Autonomous Cortisol Secretion by Adrenal Incidentalomas: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2021; **174(8)**: 1041-9. - **50. Deutschbein T, Reimondo G, Di Dalmazi G, Bancos I, Patrova J, Vassiliadi DA, et al.** Age-dependent and sex-dependent disparity in mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion: an international, retrospective, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; **10(7)**: 499-508. - **51. Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ, Newell-Price J.** Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; **99(12)**: 4462-70. - **52. Bancos I, Alahdab F, Crowley RK, Chortis V, Delivanis DA, Erickson D, et al.** THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016; **175(6)**: R283-R95. - **53. Di Dalmazi G, Fanelli F, Zavatta G, Ricci Bitti S, Mezzullo M, Repaci A, et al.** The Steroid Profile of Adrenal Incidentalomas: Subtyping Subjects With High Cardiovascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; **104(11)**: 5519-28.