

50 NUANCES DE CUSHING: LA SÉCRÉTION AUTONOME DE CORTISOL (SAC)

Matthieu St-Jean

Endocrinologue at CIUSSS de l'Estrie-CHUS

22 novembre 2024

- **Déclaration conflits d'intérêt:**

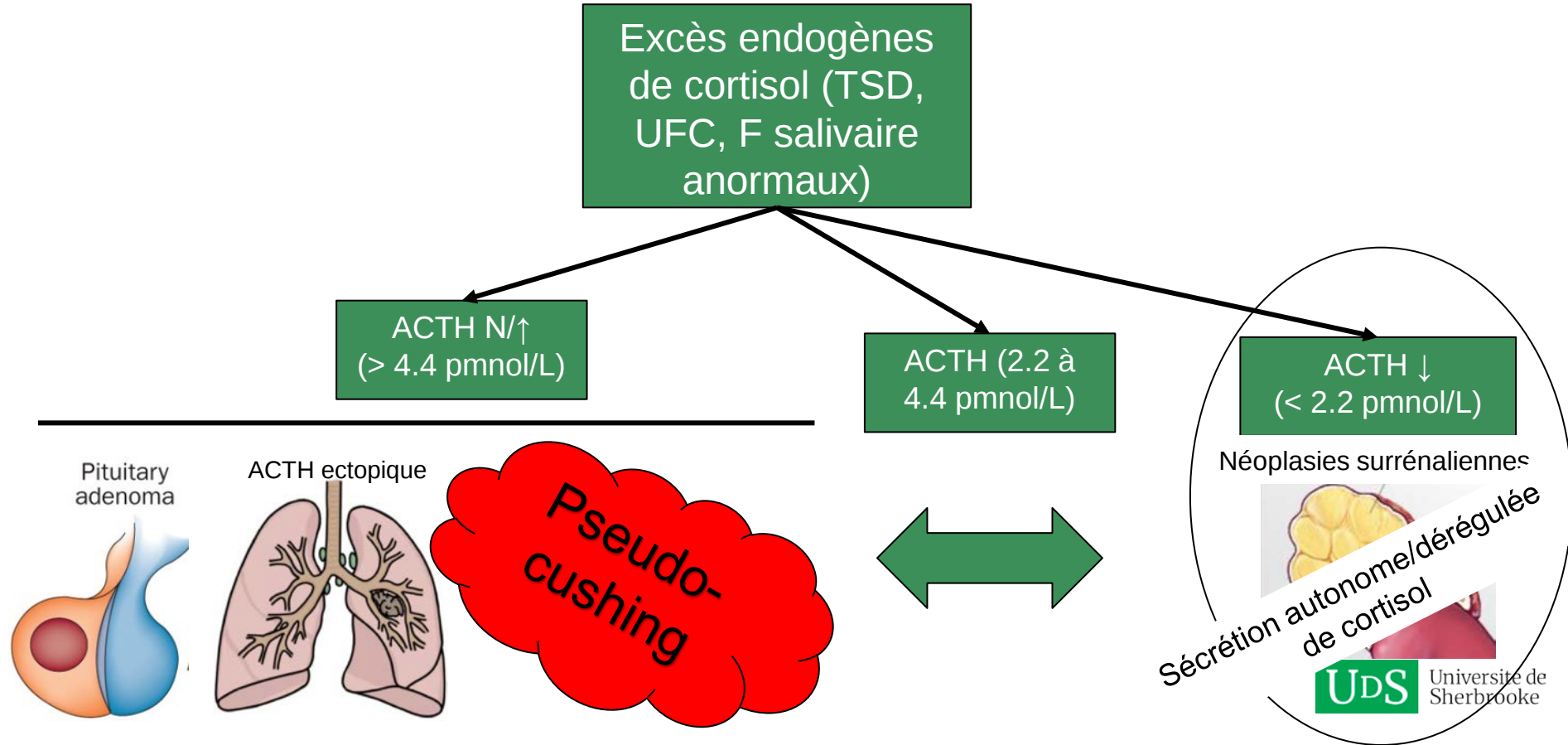
Compagnie	Implication
Recordati rare diseases	Honoraire de présentation
GlaxoSmithKline (GSK)	Honoraire de présentation & comité aviseur
HRA pharma	Comité aviseur
Astra Zeneca	Investigateur principal projet de recherche commandité
Spruce Biosciences	Investigateur principal projet de recherche commandité
Novo nordisk	Co-investigateur de projets de recherche commandités

Aucun lien avec le contenu de la présentation

- **Objectifs:**

- Reconnaître l'épidémiologie et la prévalence de la Sécrétion Autonome de Cortisol (SAC), ainsi que son impact cardiovasculaire.
- Intégrer le concept de la SAC dans l'évaluation des maladies cardiovasculaires et des incidentalomes surrénaliens.
- Déterminer un plan de prise en charge adéquate de la SAC dans le contexte du système de santé québécois.

Révision rapide du syndrome de Cushing



La sécrétion autonome de cortisol n'est pas autonome!

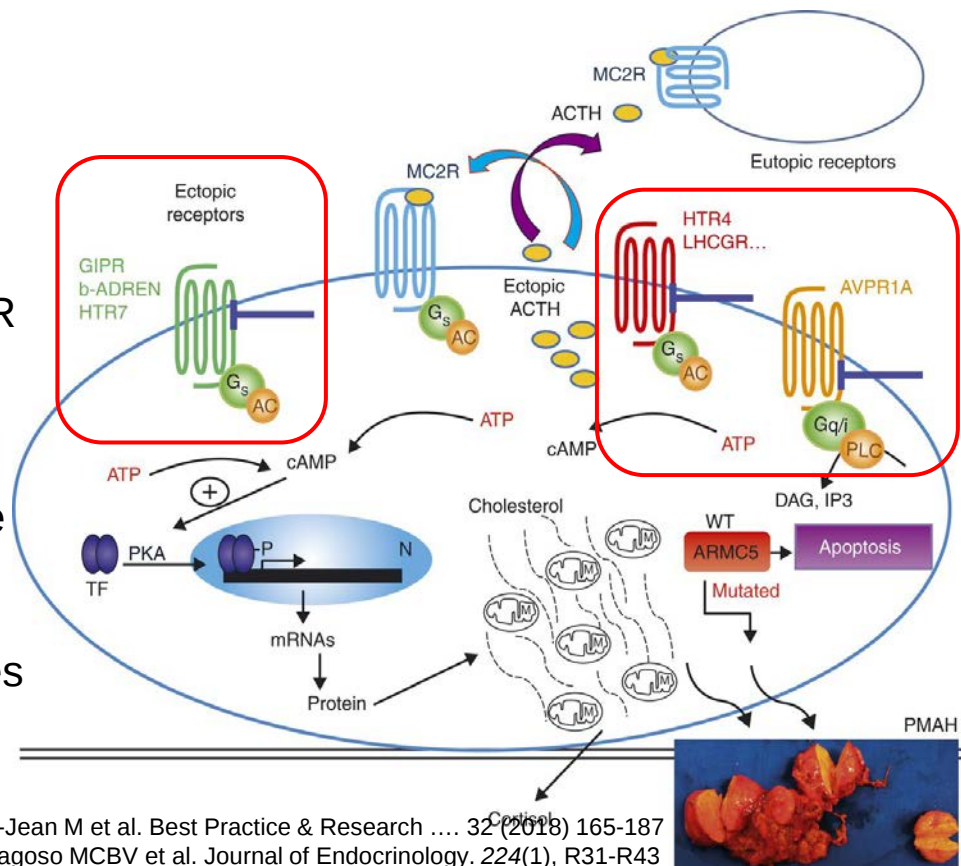
Expression aberrante de récepteurs à protéines G:

Ectopique: GIPR, Récepteurs β -Adrenergic, glucagon, AVPR2, AVPR3 and HT7R

Eutopique: HT4R, LHCGR, AVPR1A and MC2R

~ **80%** des patients avec syndrome de Cushing (incluant MACS) ont au moins une réponse aberrante lorsqu'une recherche systématique de réponse aberrante est faite.

33-66% des patients ont ≥ 2 réponses aberrantes

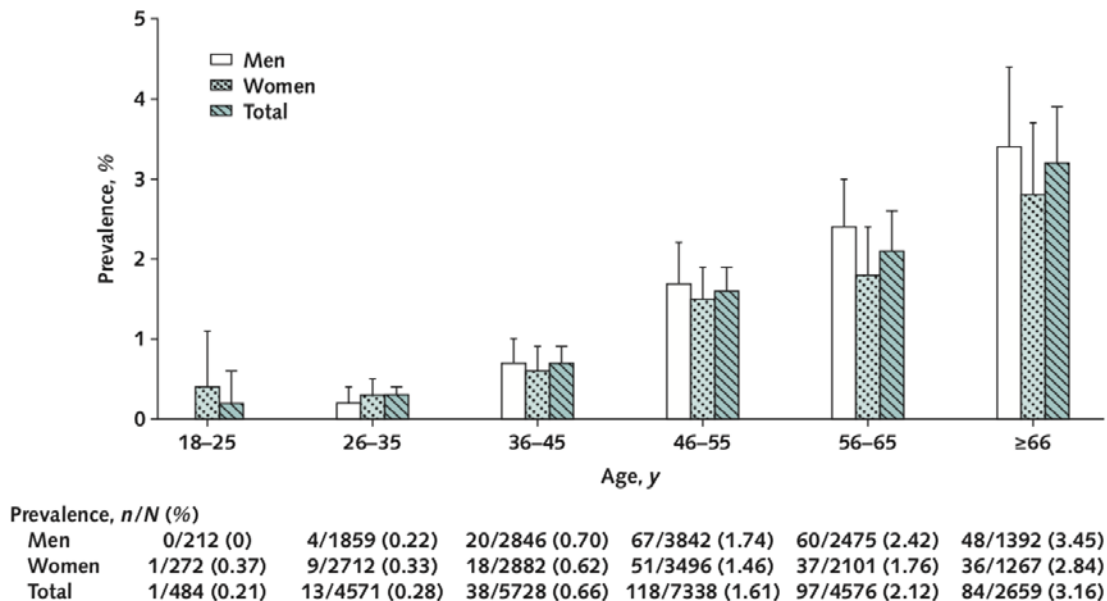


Quand rechercher la sécrétion autonome/dérégulée de cortisol?

- Signes et symptômes potentiellement compatible avec un syndrome de cushing
- Incidentalomes surrénaliens

Prévalence des incidentalomes surrénaux sur CT scan abdominal?

Figure 2. The prevalence of adrenal tumors in various age subgroups.



T bars indicate 95% CIs.

Définition du Mild autonomous cortisol secretion (MACS):

- Ce terme a remplacé le «syndrome de Cushing subclinique (SCS)» ou «Syndrome de Cushing préclinique»:
 - Patient avec un excès biochimique de cortisol
 - Absence de signes et symptômes suggestif d'un syndrome de Cushing franc.
- Terme introduit pour la première fois en 2016 dans les lignes directrices de la société Européenne d'endocrinologie pour l'investigation et la prise en charge des incidentalomes surrénaliens.

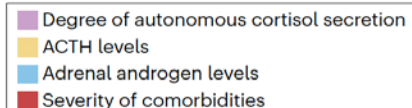
Spectre clinique de la sécrétion autonome/dérégulée de cortisol

Table 5. Frequency of individual clinical signs.

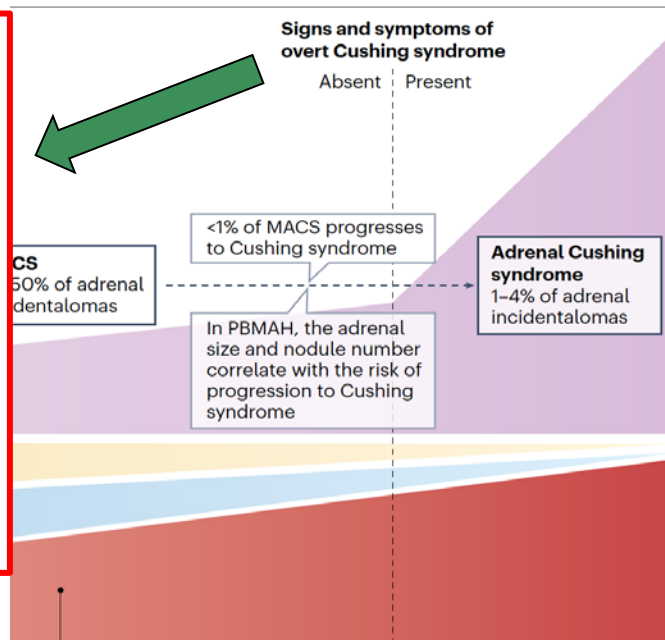
	Pituitary CS	Adrenal CS	Ectopic CS	MACS
<i>n</i>	82	31	12	46
Weight gain (any weight gain in the past year)	85%	94%	100%	50%
Facial fullness	80%	75%	83%	15%
Plethora	72%	50%	73%	23%
Dorsocervical fat pad	64%	52%	70%	24%
Hematoma	51%	52%	56%	15%
Hirsutism (in women)	46%	31%	40%	2%
Myopathy (objective)	40%	39%	58%	23%
Hair loss	38%	19%	33%	13%
Thin skin	35%	19%	67%	19%
Edema	35%	23%	67%	23%
Acne	23%	22%	11%	6%
Striae	22%	19%	17%	0%

Shown are frequencies.

Abbreviations: CS, Cushing's syndrome; MACS, mild autonomous cortisol secretion.



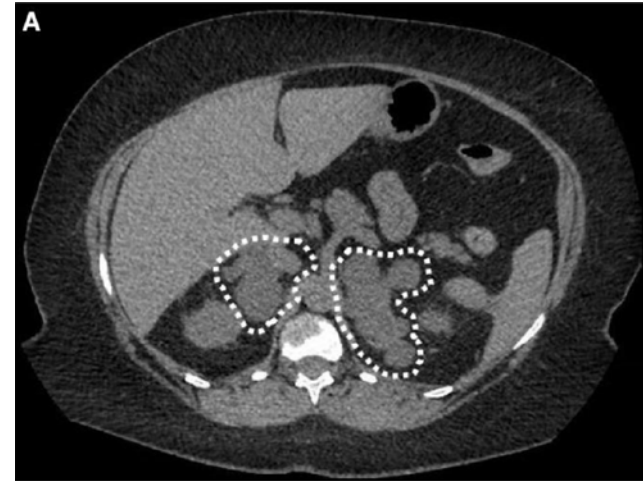
- Factors associated with worse cardiometabolic outcomes in MACS**
- Female sex
 - Younger age
 - Bilateral tumours
 - Higher levels of cortisol after 1 mg-DST



Histoire naturelle du MACS dans les incidentalomes surrénaliens

Bilatéraux/Hyperplasie nodulaire bilatérale

- 12,3 % des patients présentant un MACS ont des nodules bilatéraux/une hyperplasie bilatérale.
- Le fardeau des complications cardio-métaboliques est plus élevé chez les patients présentant une maladie bilatérale.
- L'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales peut progresser en taille et être associée à une augmentation de la sécrétion de cortisol (progression de MACS vers Cushing).
- La co-sécrétion d'aldostérone est plus fréquente que chez les nodules unilatéraux



Le MACS est associé avec des comorbidités cardio-métaboliques:

- Hypertension
- Diabète ou pré-diabète
- Dyslipidémie
- Gain de poids et Obésité
- Remodelage cardiovasculaire
- Évènements cardiovasculaires et mortalité

Fardeau Cardio-métabolique du MACS:

- Étude multicentrique NAPACA outcome
Étude de cohorte rétrospective multicentrique
N: 3484 patients;
 - 2002 NFAT,
 - 1250 (1mg DST 50-138 nmol/L)
 - 232 (1 mg DST > 138 nmol/L)

	NFAT	1 mg DST 50-138 nmol/L	1 mg DST > 138 nmol/L
Hypertension (%)	58.6%	74%	75.2%
Dyslipidémie (%)	36.2%	43.8%	51.9%
Diabète (%)	18.2%	23%	26.7%

Fardeau Cardio-métabolique du MACS :

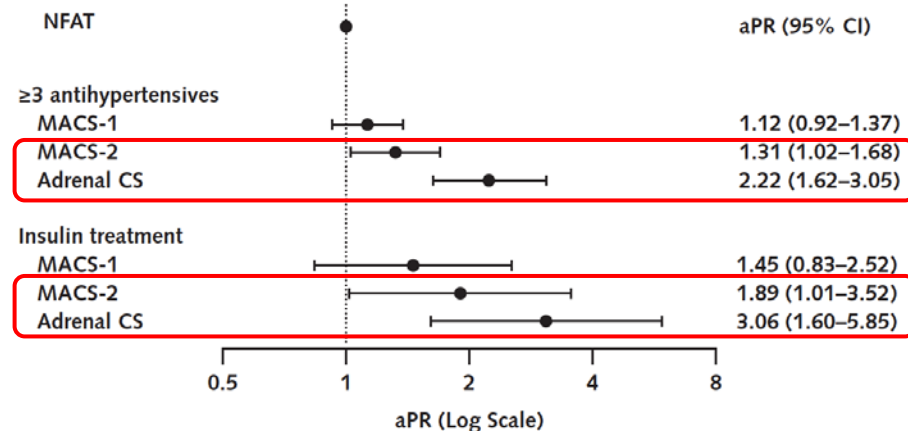
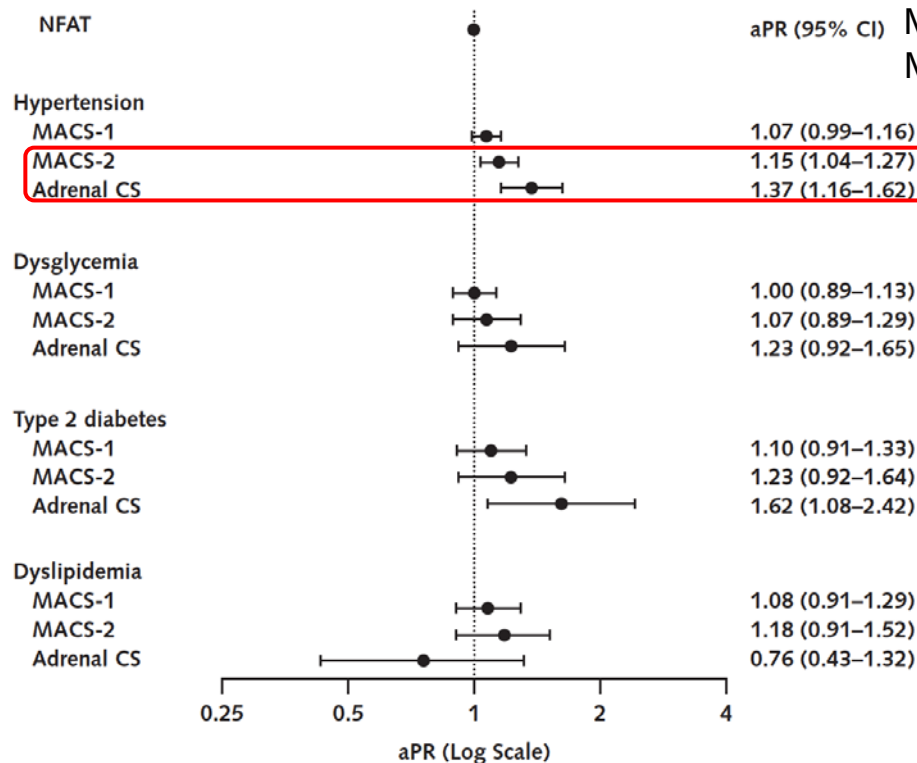
N: 1305 patients

NFAT: 49.7%

MACS-1: 34.6%

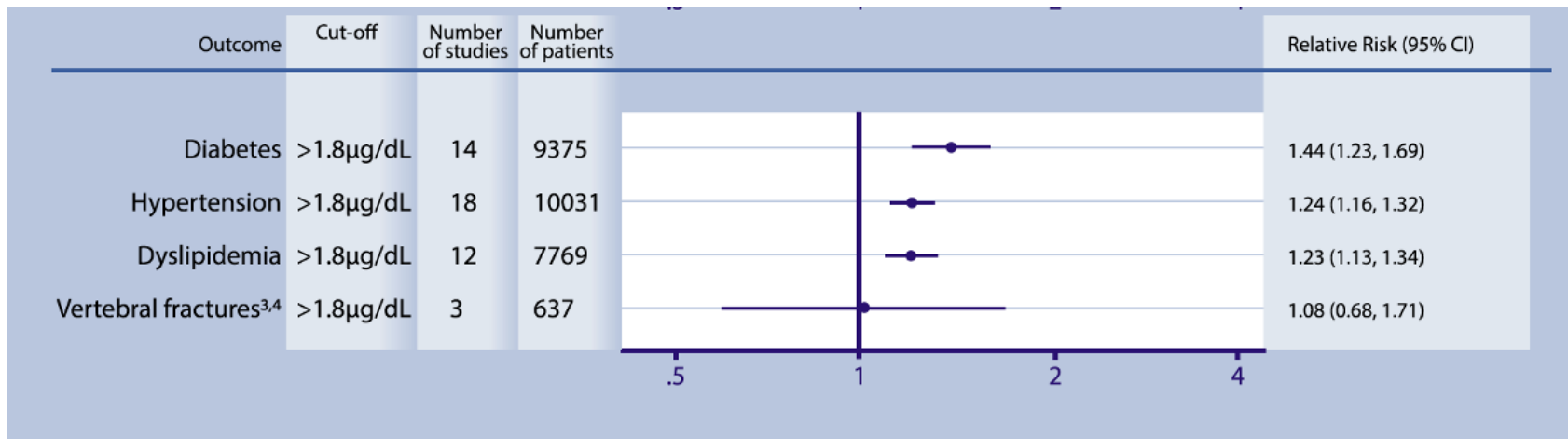
MACS-2: 10.7%

ACS: 5%



Fardeau Cardio-métabolique du MACS:

Méta-analyse des études sur les comorbidités métaboliques associées avec le MACS:



Évènements cardiovasculaires (CVE) dans les MACS:

	n		Moment de l'enregistrement des CVE	% de CVE chez NFAT	% de CVE chez MACS
	MACS	NFAT			
Petramala (2020)	157	471	Au début	1.5%	6.4%
Naka (2020)	84	232	Au début	9.5%	9.5%
Yilmaz (2019)	53	213	Au début	9.9%	7.7%
Patrova (2017)	161	204	Au début	19.5%	33.5%
Di Dalmazi (2014)	69	129	Au début + suivi de 7.5 ans	6%	18%
Morelli (2014)	39	167	Au début + suivi de 5 ans	14,4%	35%
Di Dalmazi (2012)	145	203	Au début	2.9%	13.8%

Di Dalmazi et al. EJE 2012.

Yilmaz N, et al. J Invest Med 2019.

Naka M, et al. Endocr J 2020.

Morelli V, et al. J Clin Endocrinol Metab 2014.

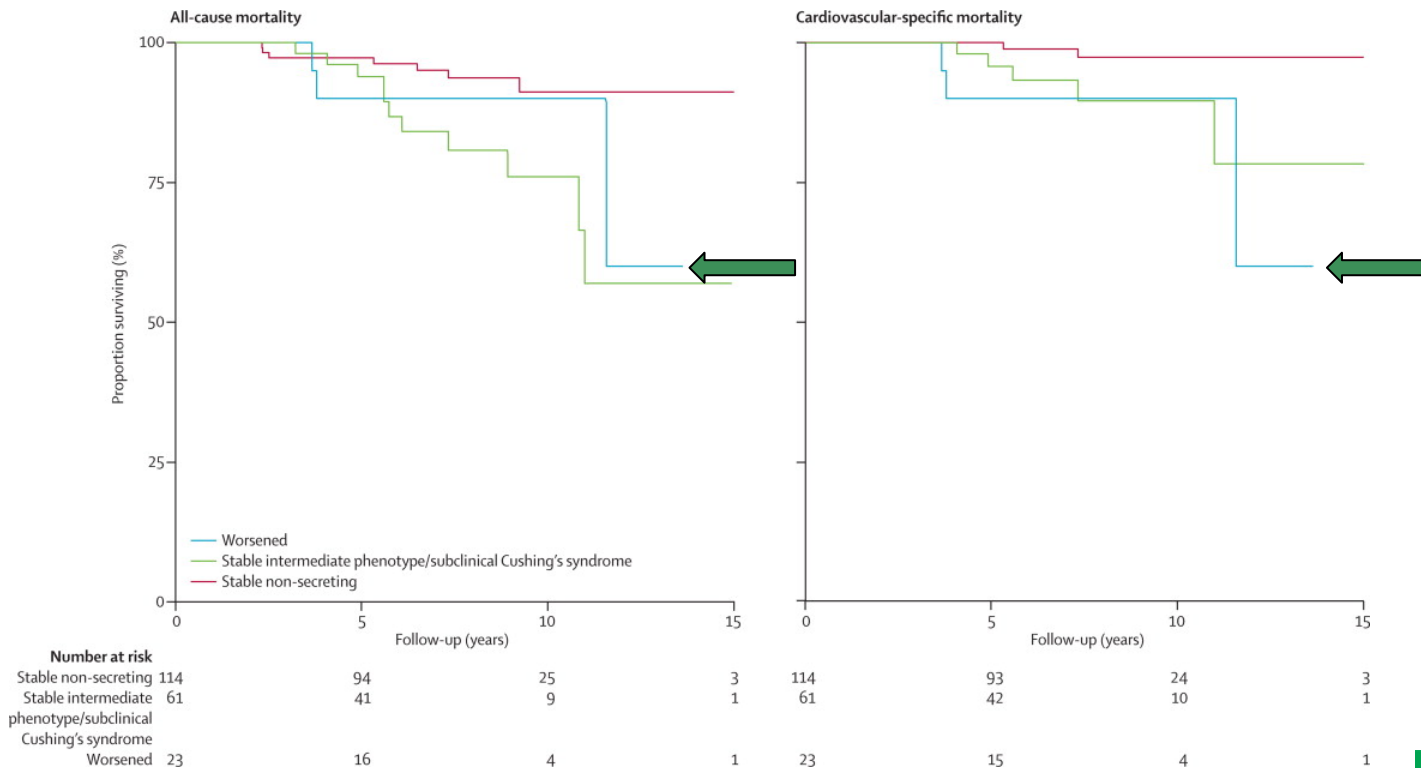
Petramala L, et al. Endocrine 2020.

Di Dalmazi G, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014.

Patrova J, et al. Endocrine 2017.

Mortalité toute cause chez MACS:

Intermediate ou subclinique: 1mgDST > 50 nmol/L



Mortalité toute cause chez MACS:

Table 4. Cause-Specific Mortality, According to Cortisol_{DST} Group*

Disease Category	Deaths, n	Cortisol _{DST} <50 nmol/L (n = 575)	Cortisol _{DST} 50-82 nmol/L (n = 272)	Cortisol _{DST} ≥83 nmol/L (n = 201)
Cardiovascular diseases	65	1.00	0.93 (0.48-1.80)	2.33 (1.27-4.28)
Cancer	51	1.00	1.67 (0.82-3.34)	2.00 (0.98-4.09)
Infectious diseases	6	1.00	1.32 (0.20-8.59)	1.45 (0.17-12.4)
Other diseases†	48	1.00	0.98 (0.47-2.05)	1.78 (0.88-3.61)

Cortisol_{DST} = plasma cortisol level after a 1-mg dexamethasone suppression test.

* Values are hazard ratios and 95% CIs (unless otherwise specified) and are based on Cox regression analyses adjusted for age, sex, smoking status, estimated glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m², and previous cardiovascular disease.

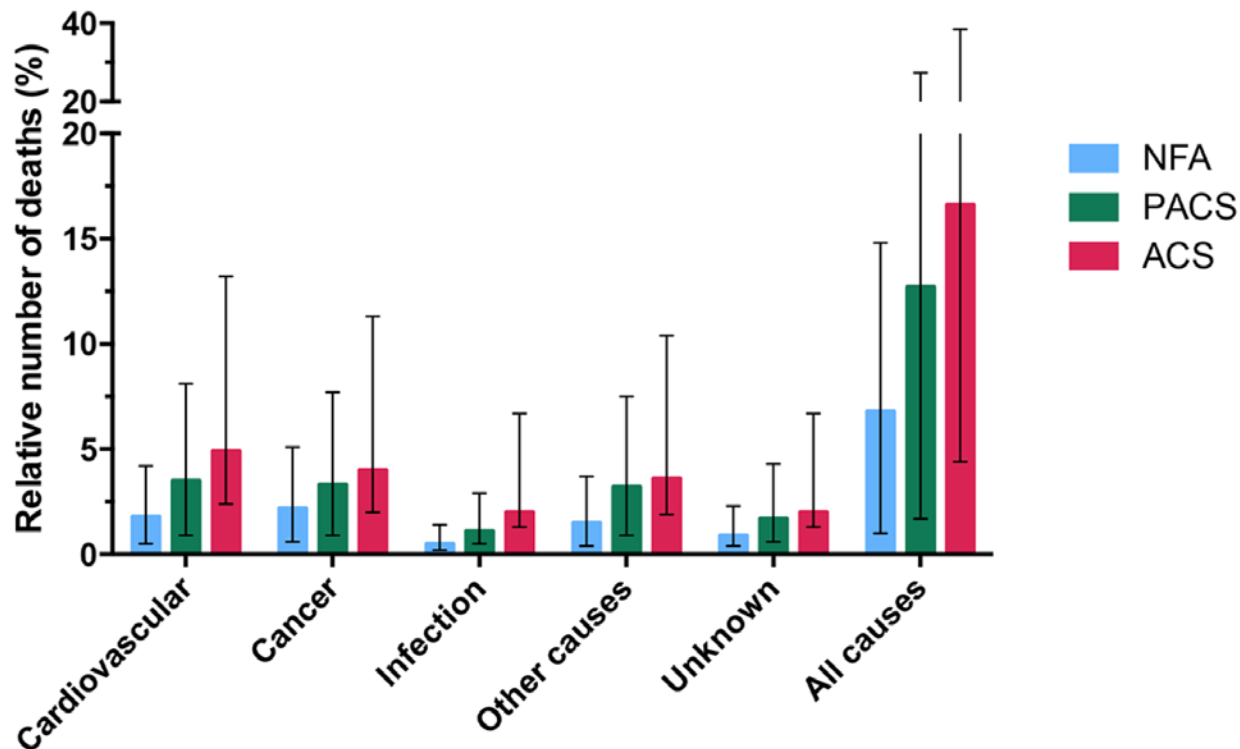
† Defined as diseases other than cardiovascular diseases, cancer, and infectious diseases.

Mortalité toute cause chez MACS:

- Étude multicentrique NAPACA outcome

pACS: 1mg DST 50-138 nmol/L

ACS: 1 mg DST > 138 nmol/L



Mortalité chez MACS:

- Étude multicentrique NAPACA outcome:

Table 3.

Multivariate Cox regression analysis for sex- and age-specific major cardiovascular events (MACE).

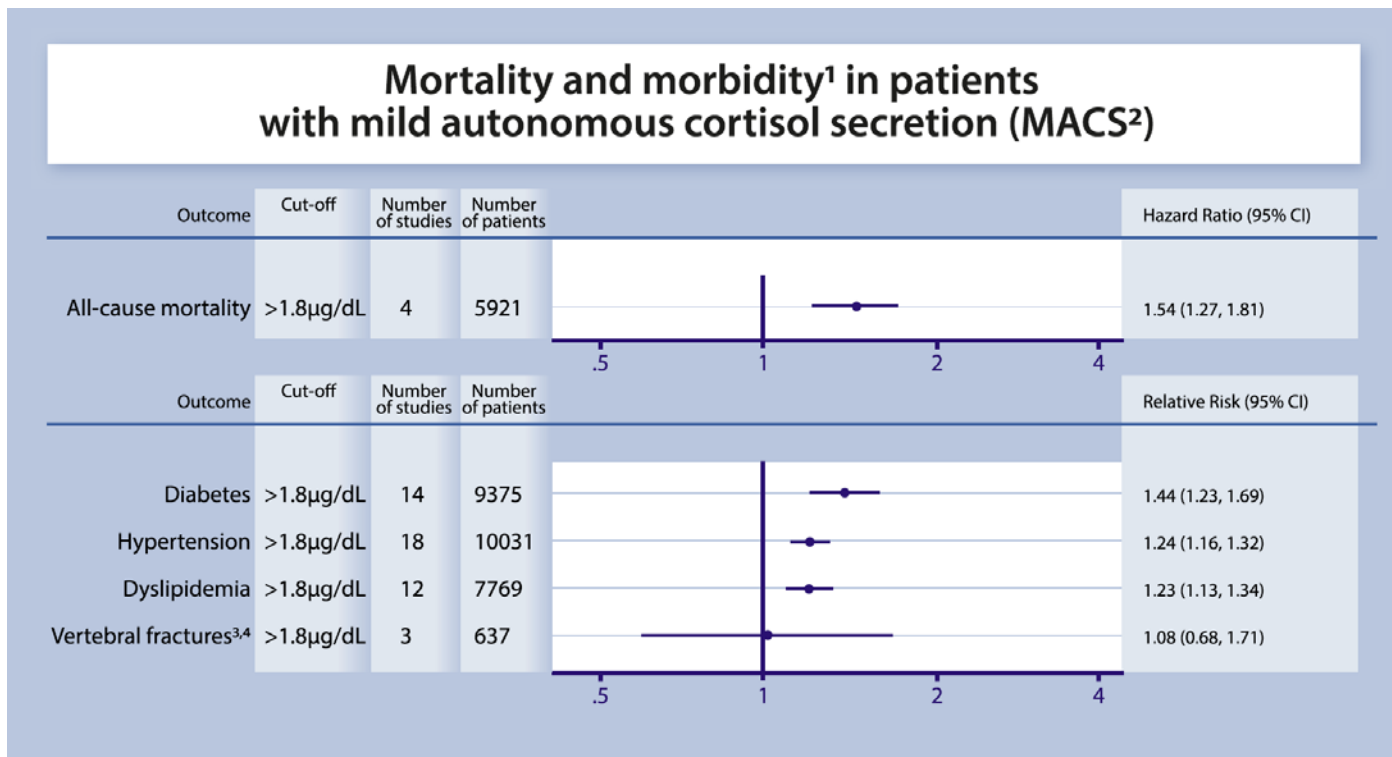
Sex	Age (years)	All Subjects (n)	All Events (n)	PACS				ACS			
				n	HR	95% CI	p	n	HR	95% CI	p
Women	< 65	1377	75	466	1.20	0.74-1.95	0.463	94	1.61	0.71-3.61	0.252
	≥ 65	705	92	296	1.33	0.84-2.06	0.224	56	2.09	1.08-4.05	0.028
Men	< 65	694	91	218	1.05	0.67-1.63	0.831	33	0.73	0.29-1.85	0.506
	≥ 65	466	89	193	1.10	0.70-1.72	0.685	36	1.04	0.48-2.24	0.917

The analysis was adjusted for hypertension, diabetes mellitus, dyslipidaemia, and former CV events. Patients with missing variables were excluded from the analysis. Time to first MACE was defined as the time lag between the initial diagnosis of the adrenal incidentaloma and first documentation of any MACE thereafter. Abbreviations: ACS, autonomous cortisol secretion; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular event; PACS, possible autonomous cortisol secretion.

Fardeau Cardio-métabolique du MACS (Messages clés)

- Risque d'évènements cardiovasculaire majeurs (MACE) plus élevé chez MACS que les NFAT
 - Risque plus élevé chez les patients qui ont une détérioration du test de suppression à la dexaméthasone 1 mg (1 mg TSD)
- Mortalité toute cause double si 1 mg TSD > 83 nmol/L et triple si 1 mg TSD > 138 nmol/L
 - Principales causes de mortalité; cardiovasculaire et oncologique
- Risque de mortalité de toute cause et MACE semble être plus important chez les femmes.

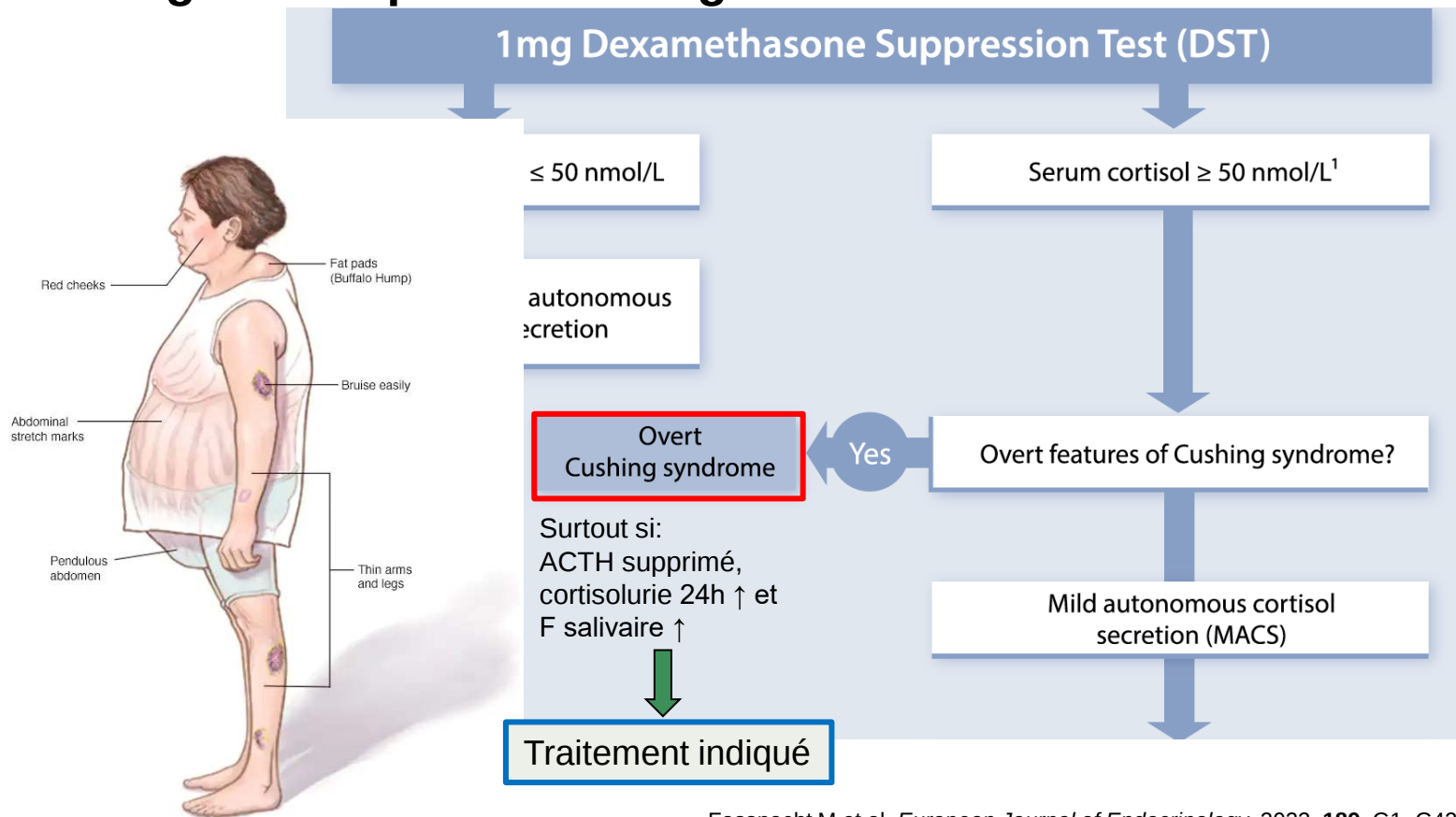
Fardeau Cardio-métabolique du MACS:



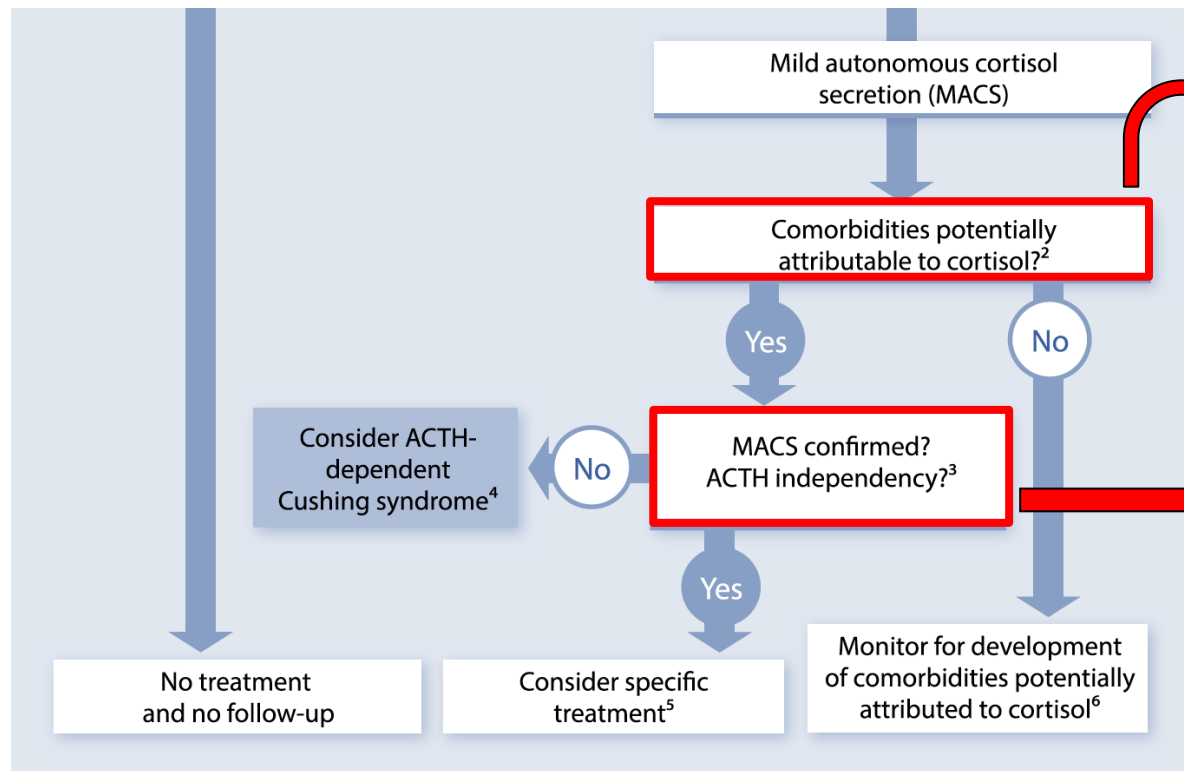
Investigation et prise en charge du MACS:

	Faux positif 1 mg DST	Faux négatif 1 mg DST
Rx qui affectent le métabolisme de la dexaméthasone par le CYP3A4	<u>Induction du CYP3A4:</u> • Phénobarbital, phénytoïne • Carbamazépine • Primidone • Rifampin, rifapentine • Mitotane • pioglitazone	<u>Inhibition du CYP3A4:</u> • Aprepitant/fosaprepitant • Itraconazole • Ritonavir • Fluoxétine • Diltiazem • Cimétidine
Modification des niveaux de CBG plasmatiques	<u>Augmentation des niveaux de CBG:</u> • Estrogène/Grossesse • Mitotane • Hépatite chronique active	<u>Diminution des niveaux de CBG:</u> • Syndrome Néphrotique
Autres	Malabsorption de la dexaméthasone • Diarrhée chronique • Maladie caeliaque Maladie aiguë ou stress	

Investigation et prise en charge du MACS:



Investigation et prise en charge du MACS:



Comorbidités associées avec MACS (Dépistage):

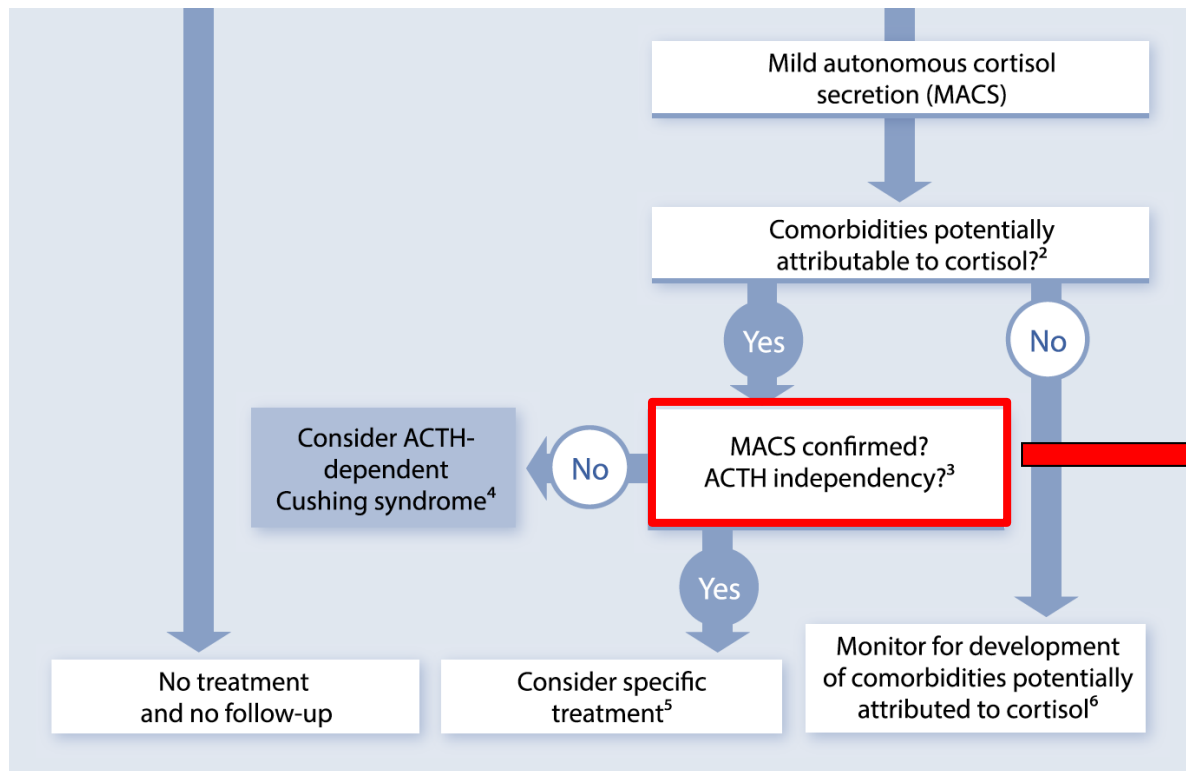
- Diabète (HbA1c)
- Hypertension (TA ambulatoire)
- Dyslipidémie (profil lipidique)
- Embonpoint/obésité (poids)
- Ostéoporose (DMO et Rayon X colonne Vertébrale)

** Prise en charge comme suggéré dans leurs guidelines respectifs

Indépendance de l'ACTH?

- ACTH am bas-normal ou supprimée (< 2.2 pmol/L) ET/OU
- DHEAS ajusté pour l'âge bas

Investigation et prise en charge du MACS:



Considérer des tests supplémentaires comme:

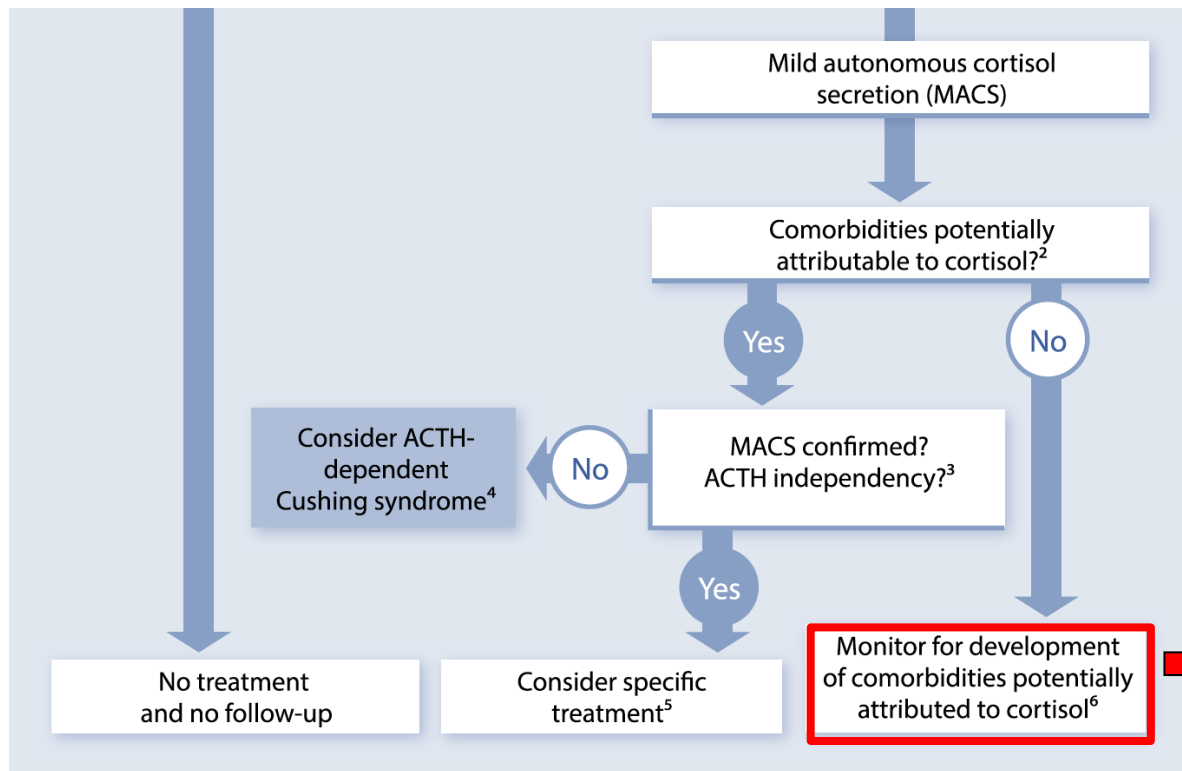
- Cortisolurie de 24h:
 - Élevée chez 5-20% des MACS
 - Cortisol salivaire fin de soirée
- ** Pour mieux quantifier l'excès de cortisol

Pas de corrélation claire entre le 1 mg DST et cortisolurie ou cortisol salivaire

Risque de faux positif dans le contexte de tests multiples

Patients avec des cortisoluries et cortisol salivaires élevés de façon répétés ont probablement un phénotype cliniquement plus significatif.

Investigation et prise en charge du MACS:



Suivi des comorbidités annuellement:

- Diabète (HbA1c)
- Hypertension (TA ambulatoire)
- Dyslipidémie (profil lipidique)
- Embonpoint/obésité (poids)

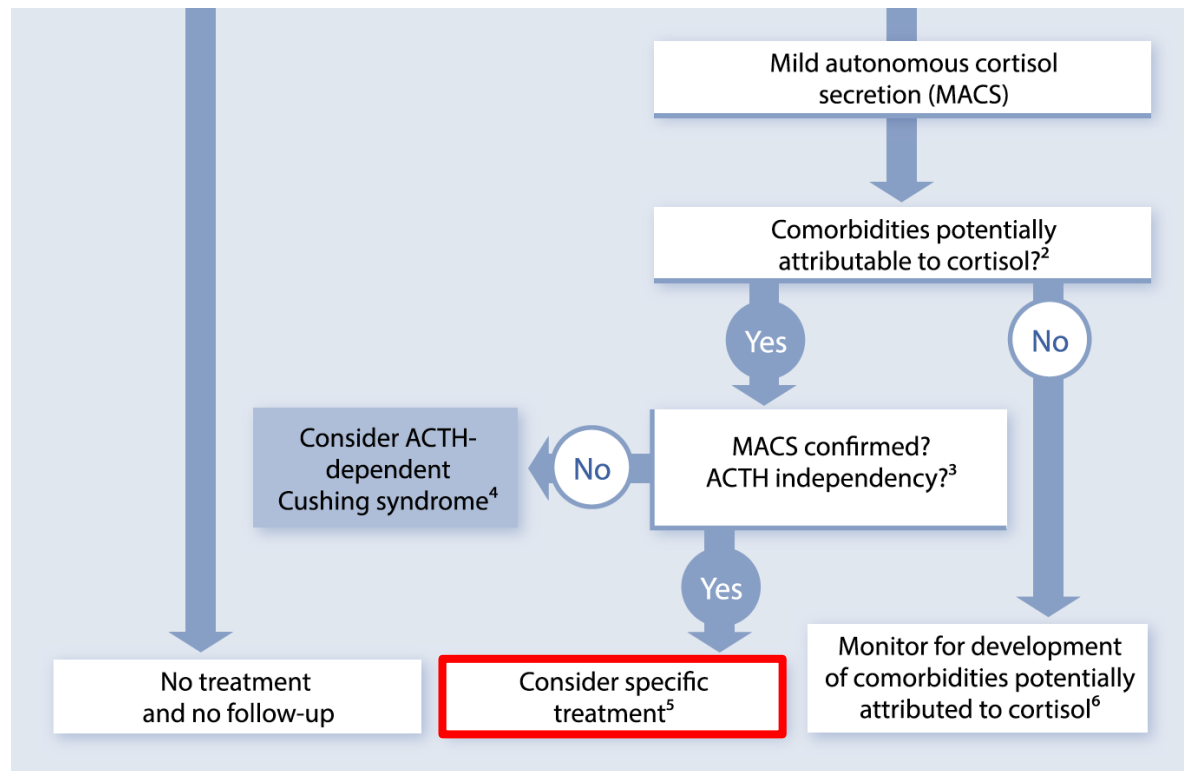
À chaque 2-3 années

- Ostéoporose (DMO et Rayon X colonne Vertébrale)

Si détérioration des comorbidités;

- Répéter 1 mg DST +/- UFC et F salivaire

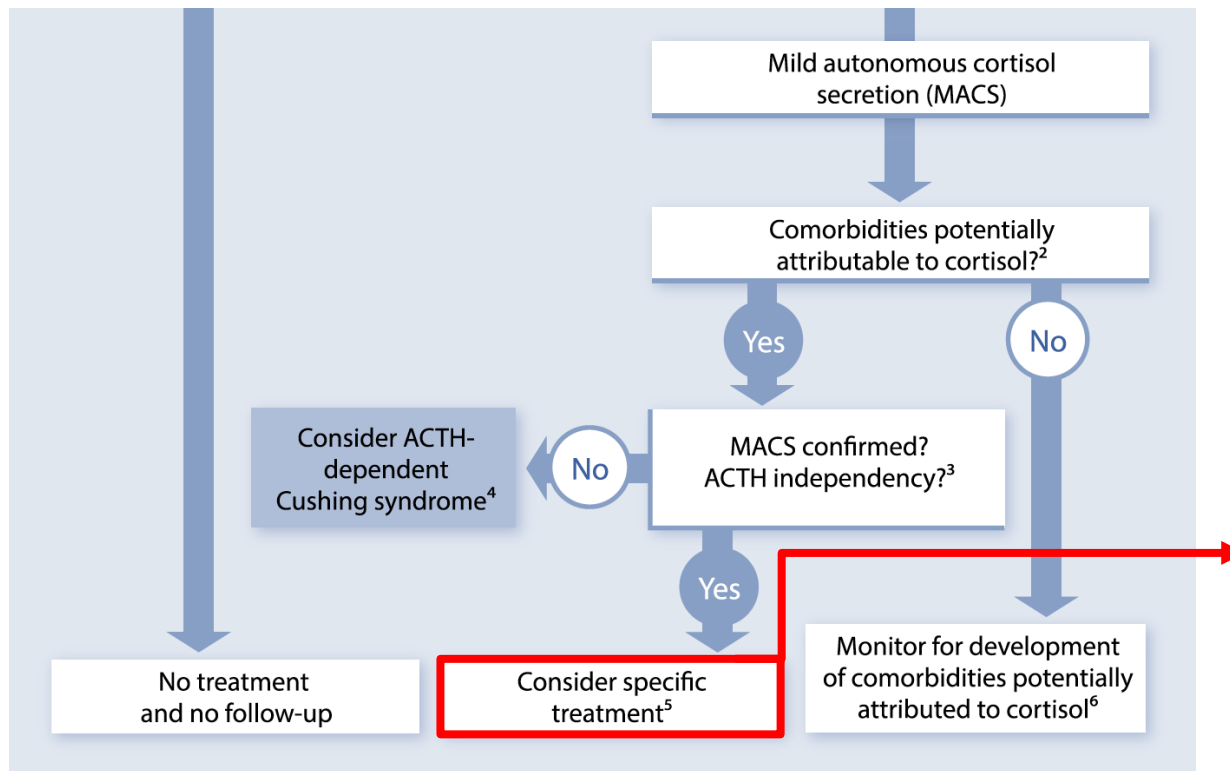
Investigation et prise en charge du MACS:



Prise en charge des MACS:

- **Surrénalectomie unilatérale par laparoscopie**
 - Traitement recommandé dans les lignes directrices les plus récentes
- **Traitement Médical?**
 - Quelques petites études faites avec mifepristone (antagoniste du récepteur des glucocorticoïdes)
 - Pas de donnée disponible dans le MACS avec kétoconazole et métyrapone
 - Pas de recommandation sur utilisation d'antagoniste des récepteurs des glucocorticoïdes ou les inhibiteurs de la stéroïdogénèse dans les dernières lignes directrices.

Prise en charge des MACS:



Idéalement la chirurgie doit être discuté en comité d'expert multidisciplinaire et avec un endocrinologue possédant une expertise dans le domaine

Ce qui doit être considéré dans la décision:

- Comorbidités potentiellement associées au MACS et leur sévérité
- Âge
- Sexe
- État de santé général
- Degré et persistance de la non-suppressibilité du 1 mg DST
- Préférence du patient

Prise en charge des MACS:

Table 3 Effect of adrenalectomy on outcomes in patients with sub

Outcome	Number of studies	% improved	Dis
Hypertension (<i>n</i> = 265)	21	60.5%	
Diabetes mellitus type 2 (<i>n</i> = 120)	20	51.5%	
Dyslipidemia (<i>n</i> = 102)	13	24%	
Obesity (<i>n</i> = 128)	16	45%	
Systolic blood pressure (mmHg)	8		
Diastolic blood pressure (mmHg)	7		
BMI (kg/m ²)	7		
Fasting glucose (mmol/L)	4		
HbA1c (SMD)*	3		
LDL cholesterol (mg/dL)	2		
HDL cholesterol (mg/dL)	3		
Triglycerides (mg/dL)	3		

Amélioration associée avec la surrénalectomie comparé au traitement conservateur (RR (95% IC)):

- **Hypertension: 10.98 (4.34– 27.79)**
 - Amélioration de la TAS et TAD
- **Diabète: 3.92 (1.54 – 9.95)**
- **Dyslipidémie: 2.65 (0.97 - 7.22)**
- **Obésité: 3.38 (0.95 – 12.10)**

Méta-analyse d'études (avec et 10 sans groupe contrôle) de l'impact de la surrénalectomie unilatérale sur les comorbidités métaboliques

Prise en charge des MACS:

- Étude randomisée contrôlée de la surrénalectomie unilatérale compare au traitement conservateur sur le

Associé avec 1 mg DST: courbe ROC

- 1mg DST > 77 nmol/L (amélioration se 77% sp 75%)

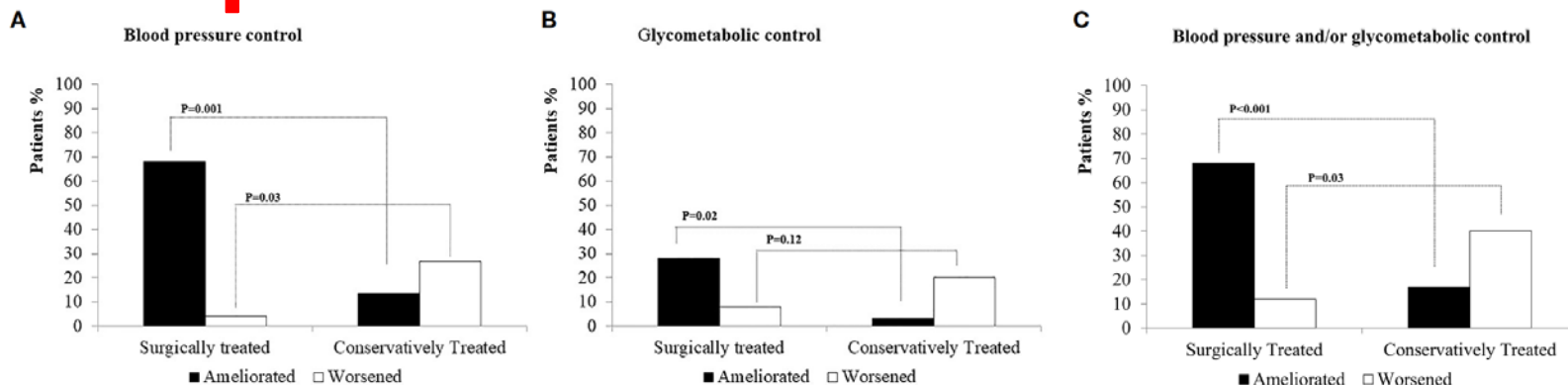
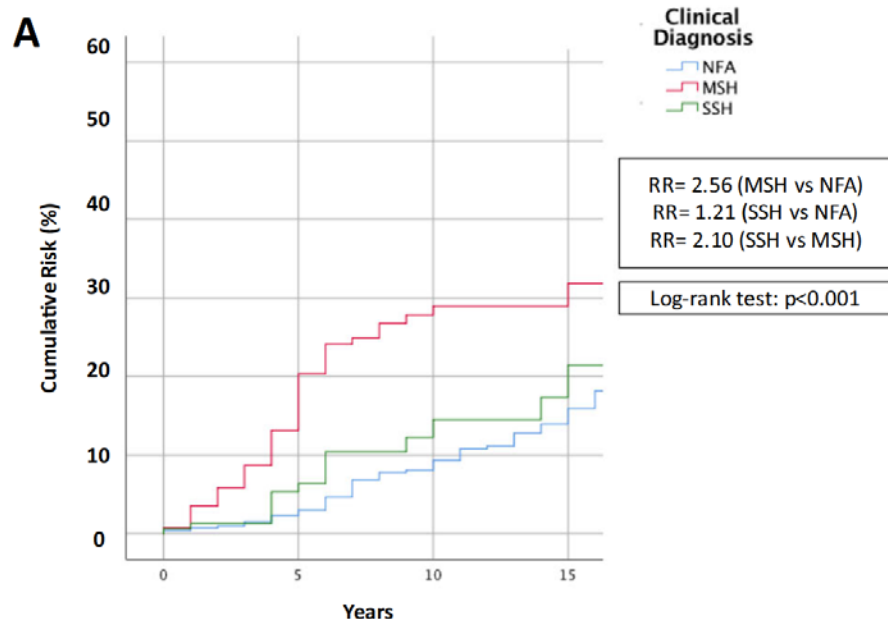


FIGURE 2 | Amelioration and worsening of blood pressure and/or glycometabolic control in surgically treated or conservatively managed AI patients with PACS. AI, adrenal incidentaloma; PACS, possible autonomous cortisol secretion; PACS+, patients with possible autonomous cortisol secretion; PACS-, patients without possible autonomous cortisol secretion. **(A)** Amelioration and worsening of blood pressure control. **(B)** Amelioration and worsening of glycometabolic control. **(C)** Amelioration and worsening of blood pressure and/or glycometabolic control.

Prise en charge des MACS:

Évènements cardiovasculaires durant le suivi:



Étude de cohorte prospective:

MSH: Traitement médical

N= 118

- Refus de la chirurgie ou préférence personnelle
- Cible: traitement optimal des comorbidités
- 70% avec 1 mg DST 50-138 nmol/L
- 30% avec 1 mg DST > 138 nmol/L

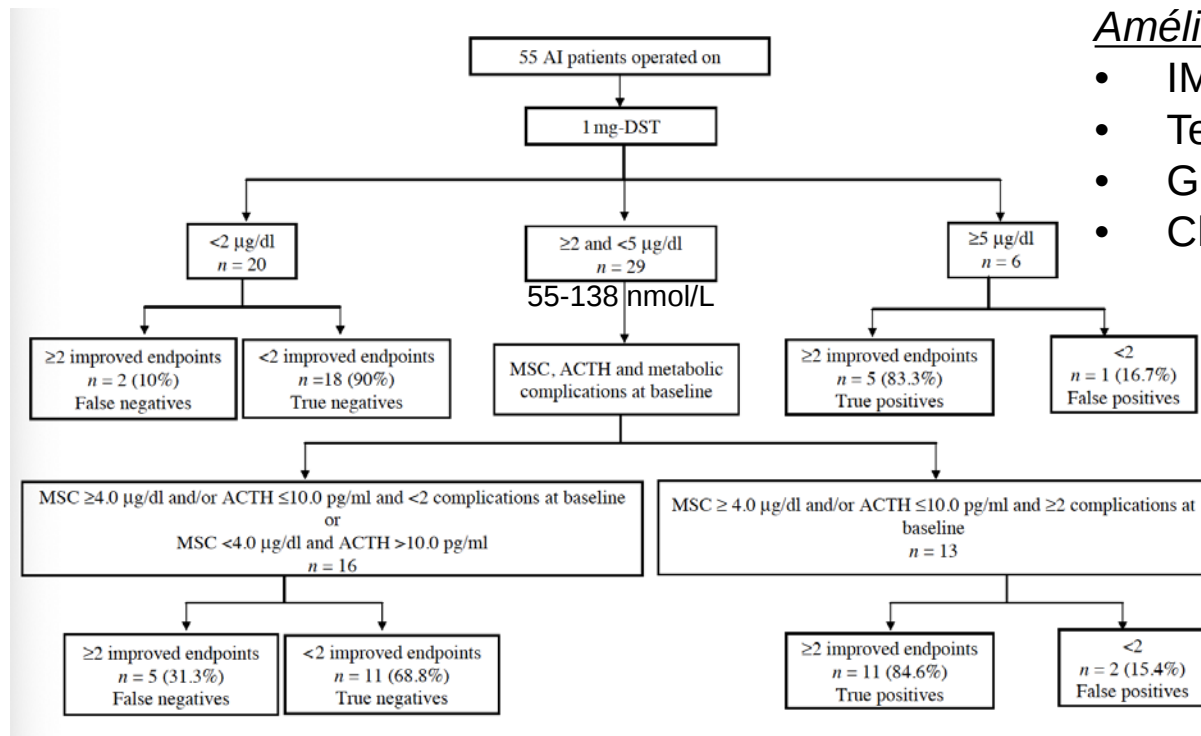
SSH: Surrénalectomie unilatérale

N= 39 (rémission du MACS)

- 29 ont complété > 36 mois f-u
- 78% avec 1 mg DST 50-138 nmol/L
- 22% avec 1 mg DST > 138 nmol/L

Prise en charge des MACS:

Étude longitudinale rétrospective (facteurs associés avec amélioration suivant une surrénalectomie unilatérale)



Amélioration ≥ 2:

- IMC
- Tension artérielle
- Glucose à jeûn
- Cholestérol LDL

Prise en charge des MACS:

- Dans cette cohorte; les facteurs qui prédisent le mieux l'amélioration clinique suivant la surrénalectomie unilatérale sont:
 - 1 mg DST > 138 nmol/L: 83.3% de chance d'amélioration
 - 1 mg DST 55-138 nmol/L avec ≥ 2 comorbidités et élévation cortisol salivaire en soirée ou ACTH ≤ 2.2 pmol/L: 84.6% de chance d'amélioration

Prise en charge des MACS/Supplémentation hydrocortisone Péri et post-op:

- Il y a un risque d'insuffisance surrénalienne secondaire après la surrénalectomie
 - Probabilité plus élevée avec 1 mg DST plus élevée et si ACTH/DHEAS plus bas
 - Décrit même chez des patients avec ACTH incomplètement supprimée
- Remplacement de glucocorticoïdes péri et post-opératoire préférablement avec hydrocortisone
- Sevrage des glucocorticoïdes par un médecin expérimenté jusqu'à la récupération de l'axe HHS:
 - Monitoring du cortisol plasmatique dans les 6 premières semaines suivant la chirurgie

**QUESTIONS OU
COMMENTAIRES?**