

## Syndrome de Cushing induit par la grossesse et la ménopause : expression clinique d'un récepteur ectopique

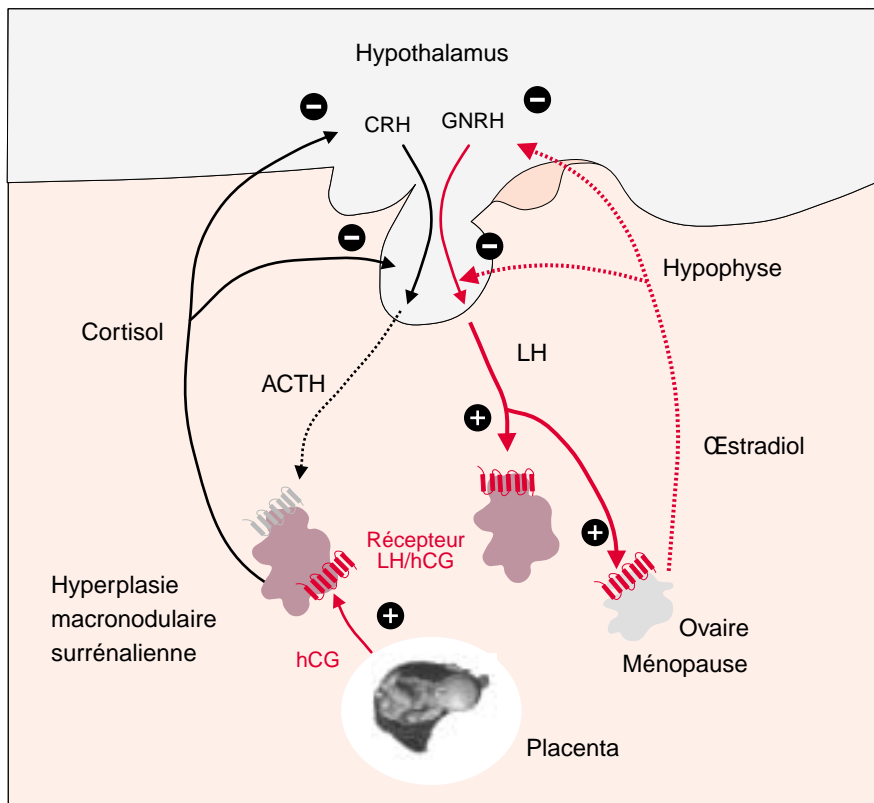
Le syndrome de Cushing est la conséquence d'une production excessive chronique de cortisol par les cellules fasciculées et réticulées du cortex surrénalien. Dans 80 % à 85 % des cas, il résulte de la sécrétion excessive de corticotropine (ACTH) par un adénome corticotrope hypophysaire (maladie de Cushing) ou par une tumeur extra-hypophysaire (sécrétion ectopique d'ACTH) ou, plus rarement, de la sécrétion ectopique de corticolibérine (CRH). Une étiologie surrénalienne primaire, adénome ou carcinome unilatéral, parfois hyperplasie bilatérale, est responsable de 15 % à 20 % des syndromes de Cushing endogènes. La régulation de la sécrétion de cortisol dans les tumeurs ou les hyperplasies surrénaliennes a longtemps été considérée comme autonome, puisque, en réponse à la sécrétion excessive de cortisol, il y a une suppression de la synthèse de CRH et d'ACTH (figure 1). Toutefois, des études récentes ont montré que la sécrétion de cortisol pouvait être, chez certains patients, sous le contrôle d'hormones dont le récepteur membranaire, couplé aux protéines G, est exprimé de façon ectopique ou anormale dans la tumeur ou le cortex surrénalien (*m/s* 1998, n° 12, p.1382-6). Ainsi, la surexpression du récepteur du GIP (*gastric inhibitory polypeptide*) dans la surrénale, alors qu'il y est normalement indécelable, peut entraîner un syndrome d'hypercorticisme lié à l'alimentation [1, 2]. Une activation anormale du récepteur de la vasopressine V1a [3-5], ou une expression ectopique de récepteurs  $\beta$ -adrénergiques [6] ou de l'interleukine-1 [7] ont été également observées dans le cortex surrénalien de certains patients.

Dans un numéro récent du *New England Journal of Medicine* [8], notre équipe décrit une patiente atteinte d'un syndrome de Cushing avec hyperplasie macronodulaire surrénalienne bilatérale, vraisemblablement secondaire à l'expression anormale dans les surrénales de récepteurs de la LH (hormone lutéotrope) et du récepteur 5-HT4 (hydroxytryptamine) de la sérotonine. La patiente avait présenté, pendant ses 4 grossesses, une symptomatologie évoquant un syndrome de Cushing transitoire, mais l'hypercorticisme clinique et paraclinique n'est devenu manifeste que quelques années après la ménopause. Des explorations dynamiques ont permis de montrer que la sécrétion de cortisol était stimulée par l'injection de gonadolibérine (GnRH), de LH ou d'hormone chorionique gonadotrope (hCG) ainsi que par l'administration orale de deux agonistes du récepteur 5-HT4 de la sérotonine. L'injection de FSH (hormone folliculo-stimulante) n'avait en revanche aucun effet sur la sécrétion de cortisol, ce qui démontrait que l'action du GnRH était secondaire à la stimulation de la sécrétion de LH et non pas de FSH. L'administration répétée d'un agoniste du GnRH, qui désensibilise le récepteur GnRH hypophysaire et supprime la sécrétion normale pulsatile de LH et de FSH, a permis de normaliser la sécrétion de cortisol. Cependant, la cortisolémie était toujours augmentée par l'administration d'un agoniste du récepteur 5-HT4 de la sérotonine.

Cette étude suggère que la sécrétion de cortisol chez cette patiente était contrôlée par une expression anormale, dans le cortex surrénalien, des récepteurs LH/hCG et sérotoninergiques de type 5-HT4. Les récepteurs LH/hCG, principalement exprimés au niveau des gonades, contrôlent la

stéroïdogénèse gonadique par l'intermédiaire de l'adénylyl cyclase et de la phospholipase C. Ces récepteurs sont aussi présents dans d'autres tissus dont l'utérus, les trompes, le placenta, le cerveau, l'hypothalamus et la prostate. Récemment, des récepteurs LH/hCG ont été identifiés dans la zone réticulée de la corticosurrénale humaine [9], et leur stimulation induit la sécrétion de DHEAS (sulfate de déhydroépiandrostérone) pendant la vie foetale. En revanche, ils ne sont pas normalement exprimés dans la zone fasciculée, siège de la stéroïdogénèse surrénalienne. Leur présence à ce niveau avait déjà été évoquée au cours d'études *in vitro* de tumeurs surrénaliennes sécrétant du cortisol ou des androgènes et des œstrogènes [2]. Chez notre patiente, il est probable que l'expression anormale de ce récepteur résulte d'un mécanisme moléculaire survenu précocement pendant le développement embryonnaire des surrénales, ce que suggère la présence d'une hyperplasie bilatérale à l'âge adulte. L'augmentation transitoire, mais importante, des niveaux d'hCG pendant les grossesses, ou celle, permanente, de la LH après la ménopause, auraient été suffisantes pour induire la prolifération des cellules et l'activation de la stéroïdogénèse corticosurrénalienne (figure 1). Les quelques cas de syndromes de Cushing transitoires décrits pendant la grossesse pourraient relever d'un mécanisme identique [10].

Bien que des récepteurs 5-HT4 de la sérotonine soient exprimés dans les cellules de la zone glomérulée et de la zone fasciculée du cortex surrénalien humain normal, l'administration orale de ses agonistes, chez le sujet sain, augmente la concentration plasmatique d'aldostérone, mais pas celle du cortisol [11]. Il est donc fort probable qu'un



**Figure 1. Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et syndrome de Cushing secondaire à l'expression ectopique de récepteurs surrénaux pour la LH/hCG.** La corticolibérine (CRH) produite par l'hypothalamus stimule la synthèse et la libération d'ACTH par l'hypophyse, ce qui stimule la stéroïdogénèse dans la corticosurrénale. Dans les syndromes de Cushing d'origine surrénalienne, la production excessive de cortisol inhibe la synthèse de CRH et d'ACTH. La gonadolibérine (GnRH) produite par l'hypothalamus stimule la synthèse hypophysaire de LH et de FSH qui agissent sur les gonades. L'œstradiol, produit par les ovaires, exerce également un rétrocontrôle négatif sur la synthèse et la libération de GnRH et de LH. S'il existe une expression ectopique des récepteurs LH/hCG dans la corticosurrénale, l'hCG, produite en grande quantité pendant la grossesse, ou la LH, pendant la ménopause, peuvent entraîner une hyperplasie de la surrénale et stimuler la synthèse de cortisol, ce qui aboutit à un syndrome de Cushing. Dans ce cas, l'inhibition de la sécrétion de LH par l'administration chronique d'un agoniste du GnRH permet de rétablir une sécrétion normale de cortisol.

récepteur de type 5-HT<sub>4</sub> surrénalien soit responsable, chez cette patiente, d'une sécrétion exagérée de cortisol en réponse à l'administration des agonistes. Bien que la caractérisation moléculaire dans le tissu surrénalien des deux récepteurs 5-HT<sub>4</sub> de la sérotonine et de la LH ne soit pas encore effectuée, on peut formuler l'hypothèse d'une altération d'un mécanisme commun contrôlant l'expression de ces récepteurs dans la corticosurrénale. La normalisation à long terme de la production de cortisol par l'injection

d'une forme retard d'un agoniste du GnRH ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques pour le traitement de certains syndromes de Cushing surrénaux. En effet, le développement d'inhibiteurs de la production des ligands endogènes, ou celui d'antagonistes spécifiques des récepteurs ectopiques potentiels permettrait d'éviter la surrénalectomie bilatérale, qui est le plus souvent le seul traitement curatif des syndromes de Cushing avec hyperplasie bilatérale des surrénaux.

1. N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P, Lacroix A. Hormone receptor abnormalities in adrenal Cushing's syndrome. *Horm Metab Res* 1998; 30: 440-6.
2. Lacroix A, Bolte E, Tremblay J, Hamet P. Syndrome de Cushing induit par le GIP: expression clinique d'un récepteur ectopique. *Med Sci* 1993; 9: 706-15.
3. Perraudin V, Delarue C, De Keyser Y, et al. Vasopressin-responsive adrenocortical tumor in a mild Cushing's syndrome: *in vivo* and *in vitro* studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2661-7.
4. Lacroix A, Tremblay J, Touyz RM, et al. Abnormal adrenal and vascular responses to vasopressin mediated by a V<sub>1</sub>-vasopressin receptor in a patient with adrenocorticotropin-independent macromodular adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome and orthostatic hypotension. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2414-22.
5. Arnaldi G, Gasc JM, De Keyser Y, et al. Variable expression of the V<sub>1</sub> vasopressin receptor modulates the phenotypic response of steroid-secreting adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2029-35.
6. Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G, Bouvier M, Hamet P. Propranolol therapy for ectopic β-adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1997; 337: 1429-34.
7. Willenberg HS, Stratakis CA, Marx C, Erhart-Bornstein M, Chrousos GP, Bornstein SR. Aberrant interleukin-1 receptors in a cortisol-secreting adrenal adenoma causing Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 27-31.
8. Lacroix A, Hamet P, Boutin JM. Leuprolide acetate therapy in LH-dependent adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341: 1577-81.
9. Pabon JE, Li X, Lei ZM, Sanfilippo JS, Yussman MA, Rao CV. Novel presence of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors in human adrenal glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2397-400.
10. Wallace C, Toth EL, Lewanczuk RZ, Siminoski K. Pregnancy-induced Cushing's syndrome in multiple pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 15-21.
11. Lefebvre H, Contesse V, Delarue C, Vaudry H, Kuhn JM. Serotonergic regulation of adrenocortical function. *Horm Metab Res* 1998; 30: 398-403.

**Isabelle Bourdeau  
Jean-Marie Boutin  
Pavel Hamet  
André Lacroix**

*Service d'endocrinologie et Centre de recherche, Hôtel-Dieu du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 3840, rue Saint-Urbain, Montréal, Québec H2W 1T8, Canada.*