

Numéro de document : GT05201323  
Date document 15.07.13  
Direction : DPcardio  
Pôle : Endocrinologie-urologie-gynécologie  
Personne en charge : Muriel Uzzan

## GTDEUG – N° 2

Séance du 18 avril 2013 de 15h à 17h en salle A015

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Pr Jérôme Bertherat	PUPH, coordonnateur centre de référence maladies rares de la surrénale, service d'endocrinologie, hôpital Cochin, Paris	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pr Jacques Young	PUPH, chef de service à l'hôpital Bicêtre, Paris	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Frédéric Castinetti	Chef de clinique à l'hôpital la Timone à Marseille	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pr Marie-Christine Vantghem	PUPH, service d'endocrinologie, Lille	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pr Najiba Lahlou	PH, service d'endocrinologie, hôpital Cochin, Paris	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Delphine Drui	Service d'endocrinologie, Nantes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Béatrice Decoudier	Service d'endocrinologie, Reims	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pr Gérald Raverot	Service d'endocrinologie, Lyon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Laurence Guignat	Service d'endocrinologie, Lyon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pr Jean Guibourdenche	Biologiste, CHU Cochin, Paris	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Elisabeth Girardin	Endocrinologue, gynécologue, HAS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Edgar Kaloustian	Diabétologue, Lacroix - Saint-Ouen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Dr Véronique Lassman-Vague	Endocrinologue, Marseille	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Jean-Pierre Ménard	Gynécologue, L'Hay les Roses	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Marc Naett	gynécologue, Bruxelles	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pr Joseph Emmerich	ANSM, chef de la DP Cardio	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Isabelle Yoldjian	ANSM, chef du département Endocrinologie, Gynécologie, Urologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Muriel Uzzan	Evaluateur clinique Endocrinologie, urologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Camille Thomassin	Evaluateur clinique Gynécologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Denis Boucaud-Maitre	Evaluateur clinique endocrinologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Christine Lehelley	Evaluateur publicité endocrinologie, gynécologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Béatrice Porokhov	Evaluateur pharmacovigilance Endocrinologie, gynécologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Annie Lorence	Réfèrent des Recommandations Temporaire d'Utilisation (RTU)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Françoise Mancel	Réfèrent des Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : mentionner pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication Mentionner Oui non	Liens DPI Mentionner Oui non
1.	Introduction				

Déroulement de la séance	
Nom du dossier Syndrome de Cushing	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur Muriel Uzzan	
Horaire de passage 15.00 à 17.00	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		☒
<p><b>Dans la mesure où il s'agit d'un dossier thématique, les liens d'intérêts éventuels des experts externes n'entrent pas en considération dans cette séance.</b></p> <p><i>Le Syndrome de Cushing est considéré comme une maladie rare avec une incidence annuelle de l'ordre d'un à six cas par million d'habitants et par an. Le syndrome de Cushing répond à deux grands cadres physiopathologiques :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le syndrome de Cushing ACTH-dépendant dans environ 85% des cas (l'ACTH est sécrétée dans 80-85% des cas par une tumeur hypophysaire et par une tumeur endocrine non hypophysaire dans 10-15% des cas),</li> <li>- le syndrome de Cushing ACTH- indépendant dans 15 % des cas.</li> </ul> <p><i>L'ANSM souhaite faire le point sur la prise en charge actuelle du Syndrome Cushing</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le Signifor (pasiréotide) a récemment obtenu l'AMM dans le traitement de la maladie de Cushing chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie,</li> <li>- Le métyrapone a l'AMM dans le traitement des hypercorticismes indépendants de l'ACTH (syndrome de Cushing tumoral),</li> <li>- Le kétoconazole est actuellement prescrit en ATU dans la maladie de Cushing,</li> <li>- Il existe d'autres traitements utilisés hors-AMM tels que le mifepristone, mitotane, cabergoline, acide rétinoïque, etomidate.</li> </ul>		
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		☒
<p>1- Diagnostic du syndrome de Cushing (Dr Frédéric Castinetti)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diagnostic positif</li> <li>- diagnostic étiologique</li> <li>- hypercorticisme</li> <li>- hypercorticisme ACTH dépendant</li> </ul> <p>2- Traitement du syndrome de Cushing en France d'après les données du registre (Pr Jérôme Bertherat)</p> <p>3- Situations graves : prise en charge du syndrome de Cushing sévère (Pr Jacques Young)</p>		

## Références documentaires

Revue bibliographique

## Présentation de la problématique

### Questions posées lors de la réunion :

1/ Peut-on associer un traitement du syndrome de Cushing par hydrocortisone ou un autre glucocorticoïde à titre substitutif ?

L'association à un traitement glucocorticoïde substitutif n'est généralement pas nécessaire excepté en cas de suspicion d'insuffisance surrénalienne, dans ce cas, il faut traiter avec la dexaméthasone qui a plus d'affinité pour se fixer sur les récepteurs aux glucocorticoïdes.

2/ Quels sont les critères d'évaluation de l'efficacité des traitements du syndrome de Cushing ?

- Les critères d'évaluation de l'efficacité du produit :
  - . CLU (cortisol libre urinaire) : (le CLU n'est pas un critère d'efficacité pour le mifépristone)
  - . Poids
  - . Glycémie

Il n'y a pas de critère clinique unique incontestable pour évaluer l'efficacité d'un traitement. Même si on parvient à normaliser le taux de cortisol urinaire et sérique le matin (excepté avec le mifépristone), on ne parvient pas à rétablir un rythme nyctéméral normal de la sécrétion de cortisol.

3 / Quel est le traitement du syndrome de Cushing ACTH-indépendant ?

- en 1<sup>ère</sup> intention : chirurgie
- En cas d'impossibilité (état du patient contre-indiquant la chirurgie, ou tumeur surrénale métastatique (corticosurréalome), un traitement médical peut être envisagé.

4/ Quel est la place de l'étomidate dans la stratégie de prise en charge du syndrome de Cushing ?

L'étomidate n'est pas utilisé en France pour des raisons « culturelles ». Par ailleurs, ce médicament est un hypnotique qui ne peut être administré que par voie parentérale, donc difficile de l'administrer en ambulatoire.

5/ Le mitotane est-il utilisé dans les autres pays européens ?

Le mitotane est uniquement utilisé dans la maladie de Cushing en France et en Italie. Il est utilisé pendant 2-3 ans en attendant un geste thérapeutique. Sa tolérance n'est pas bonne comme les autres médicaments utilisés dans le Cushing. Certains de ses effets indésirables ne sont pas connus (exemple : effets cardiovasculaires de l'élévation du LDL cholestérol).