

Stratégies d'exploration
Actualité des investigations biologiques pour le diagnostic
du syndrome de Cushing

Current biological investigations of Cushing's syndrome diagnosis

A. Drouin *, K. Nahoul

Laboratoire Claude-Lévy, 78, avenue de Verdun, 94200 Ivry-sur-Seine, France

Reçu le 2 décembre 2004 ; reçu en forme révisée le 15 janvier 2005 ; accepté le 4 février 2005

Disponible sur internet le 21 mars 2005

Résumé

Le diagnostic d'une production excessive de cortisol et de sa cause reste difficile malgré les progrès de l'imagerie médicale et la performance accrue des techniques de sa mise en évidence. L'hypercortisolisme est démontré avec une très bonne sensibilité par le dosage du cortisol libre dans les urines de 24 heures, pour un seuil fixé à 180 µg/24 h. Cependant, comme dans d'authentiques maladies de Cushing l'hypersécrétion du cortisol peut être variable d'un jour à l'autre, deux à trois dosages sont parfois nécessaires pour établir le diagnostic. Au cas où les urines ne peuvent pas être recueillies correctement, le dosage du cortisol dans la salive représente une alternative de choix. Pour exclure un syndrome de Cushing, le freinage minute à la dexaméthasone est le test de dépistage le plus facile à mettre en œuvre et le plus sensible, bien que des résultats faussement positifs ou faussement négatifs soient relativement fréquents. Le test de freinage standard est alors souvent nécessaire. Une fois le diagnostic du syndrome de Cushing établi, le dosage de l'ACTH et les tests long et/ou à forte dose de dexaméthasone, permettent d'aboutir au diagnostic étiologique.

© 2005 Publié par Elsevier SAS.

Abstract

The demonstration of cortisol overproduction and the determination of its cause are still challenging in spite of the progress in imaging studies performances and in techniques for cortisol overproduction demonstration. The latter is established with the 24-hour urinary free cortisol determination, the best screening test when the threshold is settled at 180 µg/24 h. But, since cortisol overproduction is sometimes periodic in true Cushing's disease, two to three determinations might be necessary for the diagnosis. If 24-hour urine collection cannot be adequately obtained, measurement of salivary cortisol is a good alternative. Overnight dexamethasone test is a good screening test for the exclusion of Cushing's syndrome. Though, false negative and false positive results are frequent. Then, in many cases, the standard dexamethasone test is useful. When cortisol overproduction is established, ACTH determination and high dose dexamethasone test usually lead to the etiological diagnosis.

© 2005 Publié par Elsevier SAS.

Mots clés : Glucocorticoïdes ; Hypercortisolisme ; Cortisol libre urinaire ; Test à la dexaméthasone ; Maladie de Cushing

Keywords : Glucocorticoid; Cortisol overproduction; Urinary free cortisol; Overnight dexamethasone test; Cushing's disease

1. Introduction

Le diagnostic de syndrome de Cushing et de la maladie de Cushing reste délicat malgré les progrès de l'imagerie médicale et des tests disponibles afin de mettre en évidence l'excès

de production de cortisol. L'extrême rareté de la maladie de Cushing, l'instauration très progressive des signes cliniques et la difficulté de l'interprétation des examens biologiques peuvent retarder le diagnostic de plusieurs années. La gravité de la maladie de Cushing et le pronostic péjoratif des pathologies malignes qui se manifestent (parfois de façon très précoce) par un syndrome de Cushing, expliquent pourquoi une

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : adrouin/lcl@lablcl.com (A. Drouin).

stratégie diagnostique efficace doit être d'emblée adoptée, et ce, avec les tests biologiques les plus appropriés.

2. Définition et classification

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des signes cliniques qui traduisent l'exposition prolongée à un excès de cortisol. La grande majorité des syndromes de Cushing se rencontre à l'occasion de corticothérapies prolongées administrées à doses supraphysiologiques [14].

En revanche, les productions endogènes excessives de cortisol sont rares avec une incidence annuelle estimée entre 10 et 15 par million d'individus [1,14,21].

Parmi ces dernières, 80 % sont dépendantes de l'ACTH avec environ 70–80 % de formes hypophysaires (maladie de Cushing), 10–15 % de sécrétions ectopiques d'ACTH et 10–15 % de tumeurs des corticosurrénales.

Dans la maladie de Cushing, l'ACTH est produite par un adénome hypophysaire. Les productions extrahypophysaires d'ACTH sont largement pourvues par les carcinomes pulmonaires à petites cellules [1,14].

Les tumeurs de la corticosurrénale sont en majorité des adénomes de la corticosurrénale et beaucoup plus rarement des corticosurrénales [14].

Quelques pathologies s'accompagnent de la symptomatologie du syndrome de Cushing et d'un excès modéré de production de cortisol. Cette forme d'hypersécrétion relative de cortisol, par « entraînement » de l'axe est aussi dénommée pseudo-Cushing (« pseudo-Cushing state »), peut être réversible si la pathologie sous-jacente est traitée avec succès [1,14,20]. Il s'agit de surpoids, de troubles du comportement alimentaire, des troubles de l'humeur, de l'alcoolisme chronique du diabète non insulino-dépendant mal équilibré, de syndrome d'apnée du sommeil ou de « maladie grave » (patients en unité de soins intensifs et septicémies) [20].

3. Physiopathologie

3.1. Formes dépendantes de l'ACTH

L'excès de production d'ACTH, quelle que soit son origine, entraîne une hyperplasie des corticosurrénales et, par conséquent, une augmentation de la sécrétion de cortisol.

Dans le cas d'un adénome hypophysaire (maladie de Cushing) l'excès de production d'ACTH est en général modéré et partiellement autonome. En outre, il ne s'élève pas suffisamment en cas de stress important en particulier lors d'une intervention chirurgicale, d'une septicémie ou d'une hypoglycémie [14,20].

Dans les formes extrahypophysaires, la production d'ACTH est autonome, parfois très élevée dans les formes paranéoplasiques. Le rythme nyctéméral de sécrétion de l'ACTH, et donc du cortisol, est perturbé dans la quasi-totalité des cas.

3.2. Formes indépendantes de l'ACTH

Les tumeurs des corticosurrénales, le plus souvent bénignes, sécrètent du cortisol de façon autonome, ce qui réprime totalement la sécrétion d'ACTH hypophysaire. La corticosurrénale saine est atrophiée et les réserves de cortisol peuvent s'avérer insuffisantes en cas d'intervention chirurgicale.

Il existe des (rares) hyperplasies macronodulaires des corticosurrénales dans lesquelles on observe l'expression aberrante de récepteurs membranaires du GIP, de la vasopressine, de la sérotonine ou de GnRH et d'hCG [5]. La sécrétion de cortisol est alors contrôlée via ces récepteurs (*in vitro* et *in vivo*). Ainsi, dans le cas d'expression du récepteur pour le GIP, la sécrétion de cortisol peut être induite par l'ingestion d'aliments ou lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale [5].

4. Éléments du diagnostic

4.1. Signes cliniques

Chez la jeune femme, la maladie de Cushing est la forme la plus commune de syndrome de Cushing. Les modifications morphologiques sont précoces mais très progressives [1,4]. Le tableau clinique complet associe une morphologie caractéristique (obésité de la face, du cou, supraclaviculaire et du tronc), une amyotrophie des quadriceps, de nombreux signes cutanés (acné, hirsutisme, érythrose faciale, atrophie cutanée, vergetures pourprées) et des signes généraux (asthénie, crampes, modifications récentes de l'humeur, libido diminuée, aménorrhée secondaire, hypertension artérielle). En pratique, le tableau clinique est rarement complet. Aussi le diagnostic doit-il être évoqué en présence d'hypertension, d'intolérance aux hydrates de carbone, d'hirsutisme, d'alopécie, d'acné persistante, de virilisme, de dysménorrhée, de calculs urinaires, d'infections récidivantes, d'ostéoporose précoce et de pathologies psychiatriques (irritabilité, troubles du comportement alimentaire et troubles de l'humeur) [1,4,14].

Lorsque la symptomatologie est explosive, même si elle est incomplète, elle évoque d'emblée une tumeur de la corticosurrénale ou une forme paranéoplasique.

4.2. Étapes du diagnostic biologique

4.2.1. Production excessive de cortisol

4.2.1.1. Dosage du cortisol sérique à 8 heures. L'élévation de la concentration du cortisol sérique lors d'un prélèvement à 8 heures ne permet pas d'affirmer une hypersécrétion de cortisol. En effet, la sécrétion de cortisol est pulsatile, suit un rythme nyctéméral (pic le matin avant 10 heures et minimum à 24 heures) et elle est sensible au stress. De plus, comme le cortisol circule dans le sang majoritairement sous forme liée à la CBG (sa protéine porteuse spécifique) et à l'albumine, toutes les variations de celles-ci affectent les concen-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9912955>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9912955>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)