

Évaluation diagnostique du syndrome de Cushing

par James Findling, MD

Divers tests de laboratoire visant à dépister le syndrome de Cushing devraient être considérés pour tout patient démontrant signes et symptômes de sécrétion excessive du cortisol. Un gain de poids anormal, particulièrement au centre du corps, accompagné d'hypertension artérielle, diabète, ou hyperlipidémie devraient alerter le médecin traitant à la possibilité d'un syndrome de Cushing. Plusieurs patients affectés noeront également un arrondissement et un teint rougeâtre du visage. Une accumulation excessive de gras au-dessus des clavicules ou derrière le cou sont aussi souvent observés dans les cas d'hypersécrétion de cortisol. De plus, certains patients se présenteront avec de l'ostéoporose, ou même de la faiblesse musculaire. La présence de larges stries pourpres (vergetures) sur le ventre ou ailleurs peut aussi être un symptôme du syndrome de Cushing. La majorité des patients atteints du syndrome de Cushing auront certains troubles neuropsychiatriques (notamment dépression) ou cognitifs (concentration difficile, perte de mémoire). La fatigue est presque toujours présente chez les patients, souvent reliée à la pauvre qualité de leur sommeil (réveils fréquents). Un léger syndrome de Cushing est parfois observé chez les patients chez qui un nodule surrénalien est découvert fortuitement lors d'une tomodensitométrie de l'abdomen.

L'approche diagnostique des patients chez qui l'on soupçonne un syndrome de Cushing est documentée dans les lignes directrices de pratique clinique publiées par l'Endocrine Society (Société d'Endocrinologie américaine). Trois approches diagnostiques sont recommandées : cortisol salivaire de fin de soirée, cortisol libre urinaire sur 24 heures, absence de freinage du cortisol plasmatique suite à l'administration de dexaméthasone à « faible » dose de 1 mg. Si l'un de ces tests est

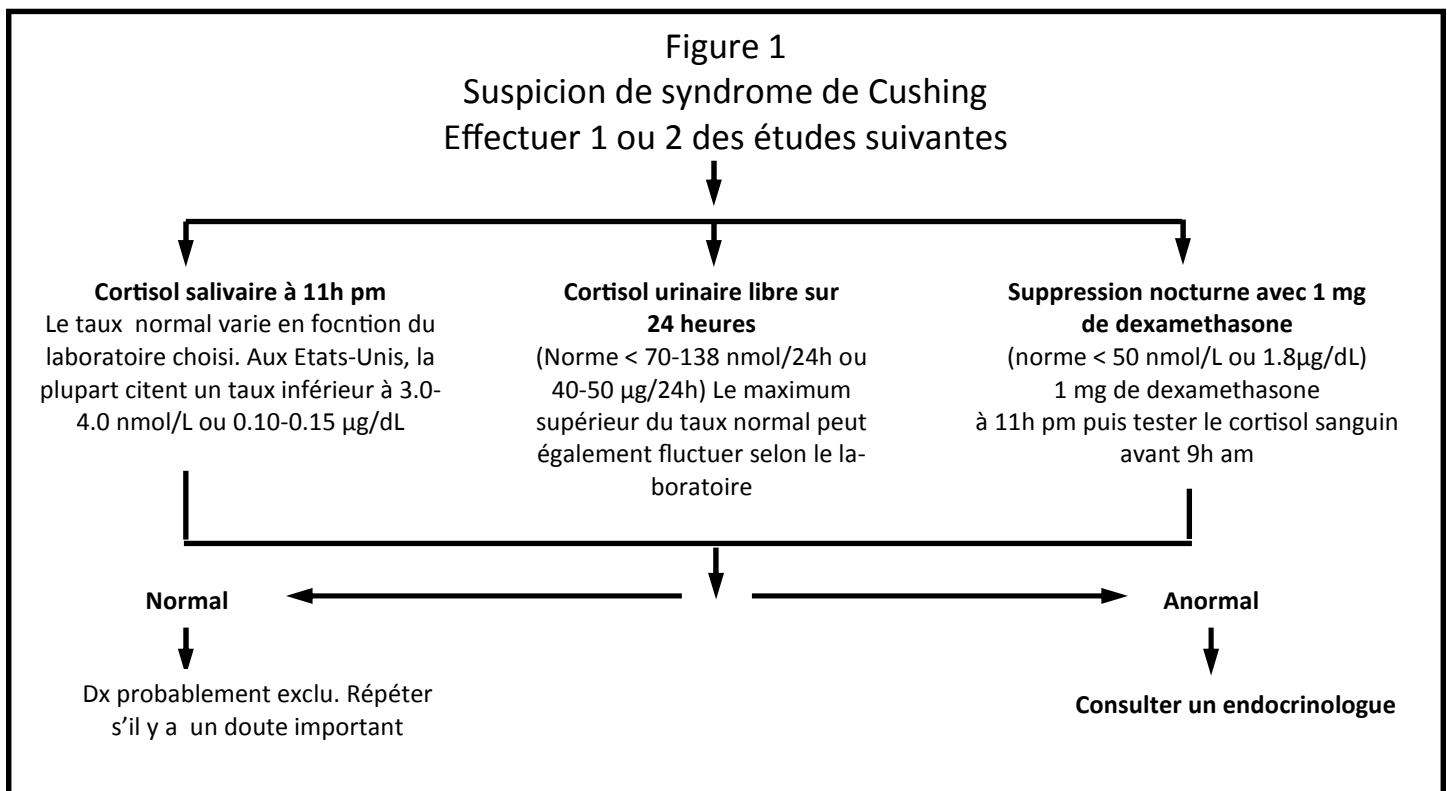
anormal, il est fortement recommandé que le patient soit référé à un endocrinologue. Ces trois tests sont résumés sur le schéma ci-dessous (Figure 1).

Mesure du cortisol salivaire de fin de soirée

Ce test est un des plus sensibles pour diagnostiquer le syndrome de Cushing. Un taux élevé de cortisol entre 11:00 p.m. et minuit semble l'anomalie qui peut être détectée le plus tôt chez plusieurs de ces patients. La sécrétion de cortisol est habituellement très faible à cette heure du jour mais chez les patients souffrant d'un syndrome de Cushing, le taux est anormalement élevé. C'est le test qui a été le plus étudié pour le diagnostic du syndrome de Cushing; plusieurs études de partout à travers le monde démontrent une sensibilité de 93-100%; toutefois, comme pour tous les tests diagnostiques de ce syndrome, plusieurs facteurs peuvent causer un faux résultat positif, des tests additionnels sont donc toujours requis. Le recueil de salive nécessite des tubes spéciaux; néanmoins, c'est un test très facile à faire pour les patients, et il peut donc être répété à multiples occasions. Le cortisol salivaire est très stable à température ambiante, les échantillons peuvent donc être postés au laboratoire de référence. Ce test est maintenant plus largement disponible. Des taux normaux de cortisol de fin de soirée excluent habituellement un diagnostic de syndrome de Cushing dû à une tumeur sécrétant de l'ACTH; toutefois, certains patients avec Cushing causé par une tumeur surrénalienne auront un taux de cortisol salivaire de fin de soirée normal.

Cortisol libre urinaire

Ce test est utilisé depuis plusieurs années pour diagnostiquer le syndrome de Cushing. Le taux de cortisol libre sur 24 heures



reflète la sécrétion de cortisol tout au cours de la journée, mais les taux peuvent varier d'une journée à l'autre; il est fréquemment nécessaire de faire 2-3 collectes. Bien que la majorité des patients atteints d'un Cushing ait des taux élevés de cortisol libre urinaire, il devient de plus en plus évident que plusieurs patients atteints d'un syndrome de Cushing léger auront des taux normaux de cortisol libre. On estime que 20-25% des patients atteints d'un syndrome de Cushing auront un taux de cortisol urinaire normal. Autrement dit, un taux normal n'exclut donc pas le diagnostic du syndrome de Cushing, et d'autres tests seront habituellement requis. De plus, plusieurs états tels la dépression, l'alcoolisme chronique et les troubles alimentaires, peuvent causer un taux élevé de cortisol libre mais ne sont pas signes d'un syndrome de Cushing.

Freinage de la sécrétion de cortisol à faible dose de dexaméthasone

Ce test est utilisé depuis une quarantaine d'années pour fins diagnostiques dans l'évaluation des patients chez qui l'on soupçonne un syndrome de Cushing. La dexaméthasone est un stéroïde de synthèse qui, à très faible dose, devrait supprimer la production de cortisol chez des sujets normaux. Le test le plus utilisé actuellement est l'administration d'une toute petite dose de dexaméthasone (1 mg) à 11:00 du soir, suivie d'une mesure du cortisol sanguin le lendemain matin à jeun entre 8:00-9:00. Suite à la prise de dexaméthasone, les sujets normaux réussissent à supprimer leur cortisol jusqu'à un très bas taux de moins de 50 nmol/L (< 1.8 µg/dl). Ce test est sensible à 95-97% pour le diagnostic du syndrome de Cushing; toutefois, plusieurs facteurs peuvent causer un faux résultat positif. C'est le test de choix pour les patients chez qui l'on soupçonne un syndrome de Cushing ayant pour origine un problème surrénalien.

DIAGNOSTIQUE DIFFÉRENTIEL

Après avoir établi le diagnostic d'un syndrome de Cushing, il reste à en déterminer la cause. La majorité des patients ont une tumeur sécrétant de l'ACTH située dans l'hypophyse (maladie de Cushing), ou une tumeur non-hypophysaire (syndrome d'ACTH ectopique). Certains patients peuvent avoir un syndrome de Cushing dû à une seule ou plusieurs tumeurs surrénales sécrétant un excès de cortisol.

Taux d'ACTH sanguin

La première étape afin de distinguer le type de syndrome de Cushing est une prise de sang, effectuée le matin, pour mesurer le taux d'ACTH. Chez les patients ayant une tumeur qui sécrète de l'ACTH, ce taux sera normal ou élevé. À l'opposé, les patients atteints d'un Cushing surrénalien auront un taux d'ACTH inférieur à la normale.

Imagerie de l'hypophyse par résonance magnétique (IRM)

Il n'est pas facile de discerner une tumeur hypophysaire qui sécrète de l'ACTH, d'une tumeur non-hypophysaire. Puisque la majorité des patients atteints de tumeurs qui sécrète de l'ACTH ont une lésion hypophysaire (souvent très petite), la première étape est une IRM de l'hypophyse avec contraste au gadolinium. Lorsqu'une tumeur hypophysaire est identifiée sans équivoque à l'IRM, il peut être inutile de poursuivre les tests diagnostiques, tout dépend de la présentation cli-

nique. Si tel est le cas, il peut être recommandé de référer le patient à un neurochirurgien hypophysaire d'expérience; notons toutefois que l'on trouve incidemment des tumeurs de l'hypophyse sur IRM chez au moins 10% de la population. Ceci veut dire qu'au moins 10-15% des patients avec syndrome ectopique de l'ACTH auront aussi une IRM anormale de l'hypophyse.

Cathétérisme des sinus pétreux inférieurs

Chez les patients ayant une tumeur sécrétant de l'ACTH causant un syndrome de Cushing et une IRM normale de l'hypophyse, le meilleur test pour confirmer la présence ou l'absence d'une tumeur hypophysaire sécrétant de l'ACTH est le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs. Cette procédure nécessite un radiologue interventionnel expérimenté dans le prélèvement d'échantillons des veines des sinus pétreux inférieurs qui drainent l'hypophyse. L'ACTH, ainsi que d'autres hormones hypophysaires atteignent la circulation sanguine par des veines appelées sinus pétreux inférieurs. Un cathéter peut être inséré dans ces veines pour prélever des échantillons d'ACTH avant et après l'administration de CRH ou de desmopressine (hormones qui stimulent l'ACTH). L'étude est invasive et devrait donc être effectuée dans un centre qui a une vaste expérience de la procédure. Lorsqu'il est bien fait, ce test diagnostique très précis établira de façon fiable la présence ou l'absence d'une tumeur hypophysaire sécrétant de l'ACTH.

Tomodensitométrie des surrénales

Chez les patients qui n'ont pas de tumeur sécrétant de l'ACTH, et qui ont donc de faibles taux d'ACTH, le problème est souvent au niveau des surrénales. Une tomodensitométrie des surrénales permettra d'identifier s'il s'agit une seule tumeur surrénalienne ou s'il y a présence de gros nodules sur chaque glande surrénale, causant un excès de cortisol.

En résumé

Le diagnostic du syndrome de Cushing demeure le plus grand défi en endocrinologie, parfois même pour des endocrinologues d'expérience. Les patients doivent accepter le fait que les tests présentement disponibles ont des lacunes; aucun n'est parfait. En présence de résultats confondants, ils devront être répétés. Les lignes directrices de pratique clinique l'Endocrine Society recommandent de faire un seul test de dépistage (ma préférence personnelle va à la mesure du cortisol salivaire de fin de soirée et/ou au freinage de la sécrétion de cortisol à faible dose de dexaméthasone). En présence de résultats anormaux, les patients devraient être référés à un Endocrinologue pour études confirmatoires.

Notes de l'éditeur : Le Dr. Findling est un endocrinologue et Professeur de Médecine au Collège Médical du Wisconsin. Depuis plus de trente ans, le Dr. Findling s'est dédié à l'évaluation clinique et au traitement des patients atteints d'un syndrome de Cushing. Il est l'auteur de plus de 100 publications et co-auteur des lignes directrices de pratique clinique du syndrome de Cushing publiées par l'Endocrine Society. La version française de ce document a été révisée par le Dr. André Lacroix, Endocrinologue au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et membre du comité médical avisé du CSRF.