

INTRODUCTION

L'hypercorticisme est une pathologie rare ; le traitement symptomatique et étiologique sont indispensables vu les complications cardiovasculaires, métaboliques et osseuses. L'hypercorticisme infra clinique est une forme particulière difficilement diagnostiquée.

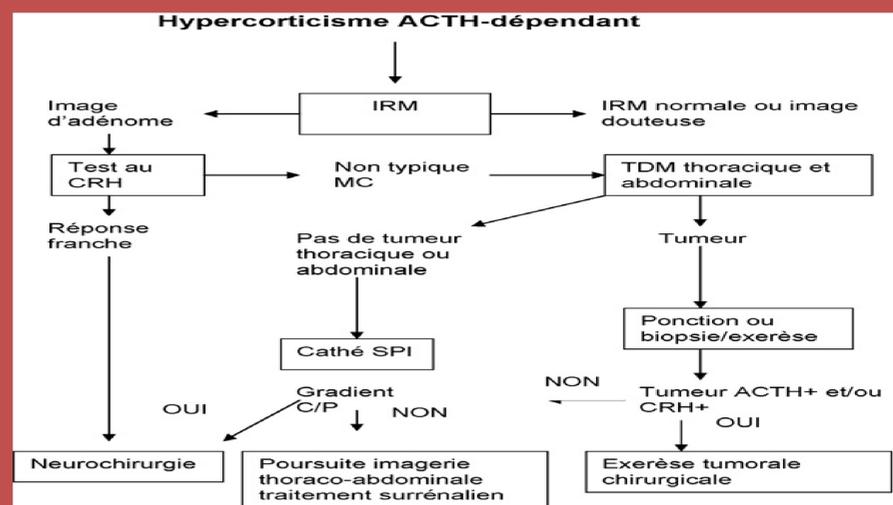
OBSERVATION

- Il s'agit d'un patient de 22 ans, admis pour diabète type 1 déséquilibré avec hypertension artérielle et dyslipidémie.
- Devant le déséquilibre glycémique (malgré une insulinothérapie intensifiée) et le caractère secondaire de l'hypertension, on a éliminé une acromégalie, un hyperaldostéronisme, ainsi qu'un phéochromocytome surrénalien et extra surrénalien.
- le cycle du cortisol de minuit est rompu avec une réponse négative au freinage minute et faible posant ainsi le diagnostic d'un hypercorticisme infra clinique vu l'absence de morphotype cushinoïde et normalité du FLU.
- Dans le cadre du bilan étiologique ; une sécrétion néoplasique ou paranéoplasique est éliminée (TDM étagée et PET scanner normaux), cependant le freinage fort est négatif et l'IRM hypothalamo-hypophysaire normale. Le diagnostic d'hypercorticisme ACTH dépendant secondaire à la maladie de Cushing est retenu (10% des maladies de Cushing ont un test de freinage fort négatif avec IRM normale).
- Le malade est mis sous anticortisolique (ketoconazol) et sera revu après 03 mois pour contrôle biologique et radiologique.

DISCUSSION

- Le Cushing infra clinique se définit par la présence d'un hyper-cortisolisme biologique sans les modifications morphologiques du syndrome de Cushing . La prévalence du Cushing infra clinique est estimée à 0,8 % dans la population. L'âge moyen des patients étant 34.2±13.92 ans.
- Dans les séries publiées, il s'accompagne dans une très grande majorité de cas d'hypertension artérielle dans un contexte de syndrome métabolique . L'ostéogénie fracturaire ne paraît pas particulièrement marquée. Peu de patients évoluent vers un Cushing clinique . Le Cushing infra clinique peut être supporté par un adénome cortisolique ou une hyperplasie surrénalienne bilatérale parfois beaucoup plus marquée d'un côté. Sa physiopathologie n'est pas totalement élucidée. La présence de récepteurs illicites au sein du tissu surrénalien rendant la glande sensible à d'autres stimuli que l'ACTH a été montrée .
- Le diagnostic de première ligne doit être simple et très sensible. Il ne doit pas coûter trop cher et ne doit pas laisser passer de faux négatifs, dans l'idéal il doit être aussi spécifique. Les anomalies biologiques permettant le diagnostic du syndrome de Cushing sont quantitatives (sécrétion cortisolique excessive) et qualitatives (perte du rythme circadien de sécrétion de cortisol et abolition du rétrocontrôle négatif des corticoïdes exogènes sur la production de cortisol). Il convient toutefois d'insister sur le fait que les valeurs seuils des différents paramètres biologiques dépendent des trousse de dosage utilisées et qu'elles ne peuvent être considérées comme absolues et utilisées sans discrimination.
- Pour le « dépistage » des syndromes de Cushing, deux outils sont classiquement utilisés : le test de freinage « minute » à 1 mg de dexaméthasone en une prise à 23 h 00 et le dosage du cortisol le lendemain à 8 h 00, et le cortisol libre urinaire (CLU) des 24 heures. Cependant, ces deux outils ont leurs limites ; en effet, si l'on cherche une sensibilité maximum il faudra abaisser le taux de cortisol sous freinage à 1mg à 50 nmol/L ou le CLU à la limite supérieure de la normale. On sait alors que la spécificité tombe à environ 70 % pour le freinage 1mg et guère plus pour le CLU . Par ailleurs, 10 % des patients présentant un syndrome de Cushing ont un CLU normal.
- Les écueils suivants peuvent être rencontrés pour les tests de freinage :
 - la prise d'inducteurs enzymatiques (rifampicine, phénobarbital, diphénylhydantoïne) peut être à l'origine de faux positifs du fait d'une accélération du métabolisme hépatique de la dexaméthasone
 - l'augmentation artefactuelle de la cortisolémie, liée à l'augmentation de la synthèse de la transcortine lors de la prise d'estrogènes ou de tamoxifène, peut suggérer un freinage insuffisant.
 - la variabilité interindividuelle du métabolisme de la dexaméthasone .
- La mesure du CLU des 24 heures est une exploration performante pour le diagnostic du syndrome de Cushing et présente une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 95 %, mais elle se heurte néanmoins à plusieurs écueils tels que :
 - le terrain (enfant ,grossesse ,diurèse > 2,5 L/24 h et insuffisance rénale)
 - La variabilité de la sécrétion cortisolique est classique dans le syndrome de Cushing: lorsque le CLU est mesuré 4 jours consécutifs, 11 % des patients présentent un CLU normal au moins une fois
 - Les anticorps utilisés dans les trousse de dosages reconnaissent certains stéroïdes exogènes (prednisone) et l'hydrocortisone, ce qui souligne l'intérêt de la RIA pour ce dosage ;
 - la difficulté d'obtention d'un recueil complet des urines des 24 heures. La mesure simultanée de la créatininurie est donc impérative pour valider l'intégralité du recueil urinaire.
- Une fois le diagnostic du syndrome de Cushing établi, il faut en déterminer la cause. Le dosage de l'ACTH plasmatique en est la première étape : il permet de déterminer si l'origine de l'hypercortisolisme est ACTH indépendante (surrénalienne) ou ACTH dépendante.(Fig. 1)

Fig. 1: Indications du CSPI dans l'exploration des hypercorticismes ACTH dépendants (D'après O. Chabre). Le CSPI n'est pas indispensable lorsque l'image IRM est franche (>5mm) et quand les tests dynamiques sont positifs. Il est, en revanche, indispensable quand l'IRM est douteuse ou normale, quels que soient les résultats des tests dynamiques. Il paraît indispensable lorsqu'il y a une image franche à l'IRM mais que les tests dynamiques ne sont pas typiques d'une maladie de Cushing. Si l'indication du CSPI est retenue, il est indispensable de faire avant une TDM thoraco-abdominale pour détecter une éventuelle tumeur accessible à la ponction, ou justifiant à elle seule une exérèse chirurgicale. Cette attitude permet de dépister les rares tumeurs à CRH et ACTH, qui restent des pièges pour le CSPI.



CONCLUSION

Ainsi, et malgré la sophistication des outils biologiques, morphologiques et chirurgicaux à notre disposition, le diagnostic du syndrome de Cushing infra clinique demeure parfois délicat avec le risque de voir s'installer des complications métaboliques et cardiovasculaires.

REFERENCES

- Le défi du diagnostic du syndrome de Cushing P. Faurea,*, D. Monnereta, M. Martinieb, O. ChabreImmuno-analyse et biologie spécialisée (2008) 23, 63—70
- Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome. Pituitary 2004;7(4):217-23.
- Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metabol 2008;93(5):1526-40.