

- Dg:
- Présence de cryoglobulines dans le sang. Au cas par cas, on peut rechercher l'ARN du virus de l'hépatite C dans les cryoglobulines.
 - Exclure une hépatite C (voir texte sous «Lab:»)

En pratique clinique

Une cryoglobulinémie «essentielle» ne peut être affirmée qu'après exclusion d'une maladie causale, notamment d'une infection (notamment hépatite C), une collagénose, une hémopathie maligne (lymphome, Waldenström).

Cushing (syndrome = hypercorticisme)

- Gén:
- Le syndrome de Cushing est caractérisé par un excès chronique de corticoïdes.
 - Prévalence: 10/1'000'000 habitants
 - La mortalité est 4x plus haute que dans une population normale.

En pratique clinique

- Les origines les plus fréquentes du syndrome de Cushing sont (listés selon fréquence):
 - Iatrogène (prise chronique de corticoïdes)
 - Maladie de Cushing (= syndrome de Cushing central)
 - Adénome surrénalien
 - Sécrétion ectopique d'ACTH (ex: CA bronchique à petites cellules)
- Les symptômes typiques peuvent manquer chez des patients avec une tumeur ou qui sont cachectiques (ex: pas de perte pondérale en cas d'hypercorticisme paranéoplasique).
- Ne pas oublier l'anamnèse médicamenteuse!

- Clas:
1. Syndrome de Cushing exogène
 - Tous les corticoïdes systémiques (incl. applications intra-articulaires à répétition et formes puissantes de corticoïdes inhalés, telles la Bécloéthasone ou la Flucinolone) inhibent l'ACTH.
 - Étiologie:
 - Corticothérapie au long cours (incl. application topique, telle la Fluticasone, notamment si elle est combinée avec un inhibiteur du CYP 3A4 {ex: Ritonavir})
 - Dopage avec des dérivés cortisoniques
 2. Syndrome de Cushing endogène
 - a. Formes ACTH-dépendantes (85 %):
 - Maladie de Cushing (syndrome de Cushing central): microadénome hypophysaire (env. 80 % des formes ACTH-dépendantes)
 - Synthèse ectopique d'ACTH: syndrome paranéoplasique (poumon, pancréas)
 - b. Formes ACTH-indépendantes (15 %):
 - Adénome/carcinome surrénalien
 - Hyperplasie surrénalienne macronodulaire (rare)
- Lab:
- Valeurs plasmatiques augmentées:
 - Leucocytes (totaux) ↑, thrombocytes ↑, érythrocytes ↑, glucose ↑, Na⁺ ↑
 - Valeurs plasmatiques diminuées:
 - Leucocytes éosinophiles ↓, lymphocytes ↓, K⁺ ↓ (→ évtl. alcalose)
 - Dépistage:
 1. Cortisol libre dans les urines/24 h (ambulatoire)
 2. Cortisol total salivaire à 23:00 (ambulatoire)
 3. Mesure de la cortisolémie en utilisant le test de suppression surrénalienne (stationnaire): c.à.d. après 1 mg de Dexaméthasone PO entre 23:00 et minuit la veille)
 - Test de confirmation: doser l'ACTH:
 - Si un syndrome de Cushing endogène est confirmé (cf. «Dg:»), le taux d'ACTH permettra de préciser si le syndrome de Cushing est de type «ACTH-dépendant» ou non.
 - Le dosage de l'ACTH est délicat (dégradation rapide par des protéases), contacter un employé du laboratoire!
 - Interprétation (voir aussi valeurs internes de l'institution):
 - a) ACTH augmentée (> 15 ng/L ou en unités SI: > 3.0 pmol/L):
 - ◊ DD: syndrome de Cushing endogène ACTH-dépendant
 - b) ACTH diminuée (< 5 ng/L; < 1.0 pmol/L) à 09:00 h et cortisol augmenté:
 - ◊ DD: syndrome de Cushing endogène ACTH-indépendant, corticothérapie exogène
 - c) ACTH entre 5 et 15 ng/L (entre 1.0 et 3.0 pmol/L):
 - ◊ Attitude: test de stimulation à la CRH avec la mesure de l'ACTH

- Dg: • Le diagnostic d'un syndrome de Cushing est posé si:
- ≥ 2 tests de première ligne sont clairement pathologique et ceci après avoir exclu un hypercorticisme physiologique (incl. exclusion d'une variante de la norme respectivement de variation nyctémérale, notamment chez des patients obèses):

• **Tests de première ligne pour le diagnostic d'un hypercorticisme:**

1. Cortisol libre dans les urines/24 h (ambulatoire, mesurer au moins 2-3x):
 - Utile pour le dépistage et le diagnostic. Interprétation: un SC est retenu si la cortisolurie/24 h est $> 3x N$ (peut varier) + un autre test diagnostique est positif.
2. Cortisol (total) salivaire à 23:00 h (ambulatoire):
 - Ce test est utile pour le dépistage et le diagnostic du SC.
3. Test de suppression surrénalienne à faible dose (ambulatoire):
 - Utile pour le dépistage et le diagnostic (CAVE: peut être faussement positif chez des personnes sous «surcharge» oestrogénique (ex: contraception orale, grossesse), car cette dernière augmente la «corticostéroïd-binding globulin» (CBG)). Si le résultat n'est pas équivoque, répéter le test après 3-6 mois.
4. Cortisol sérique à minuit (patient hospitalisé, mesurer au moins 2x):
 - Ce test ne se fait pas de routine, car hospitalisation requise et moins agréable que de doser le Cortisol salivaire à 23:00 h.

• **Tests pour différencier d'avantage l'hypercorticisme confirmé ou pour élaborer le diagnostic différentiel de l'hypercorticisme:**

5. Test de Dexaméthasone-CRH (ambulatoire) — utile pour le DD suivant:
 - Syndrome de Cushing versus pseudo-Cushing
6. Dosier l'ACTH plasmatique (ambulatoire; mesurer 2x)
7. Test CRH — utile pour le DD suivant:
 - Maladie de Cushing versus pseudo-Cushing (mais le test Dexaméthasone-CRH est plus précis)
 - Maladie de Cushing versus production ectopique d'ACTH
8. Test de suppression Dexaméthasone (8 mg)/HDDST — utile pour le DD suivant:
 - Maladie de Cushing versus hypercorticisme suite à une synthèse ectopique d'ACTH (paranéoplasie)

BOX 1: Tests diagnostiques de première ligne d'un hypercorticisme et tests pour différencier un hypercorticisme confirmé respectivement pour élaborer son DD.

CRH Corticotrope releasing hormone; DD Diagnostic différentiel; HDDST High-Dose Dexamethasone-Suppression Test; SC Syndrome de Cushing

1. Cortisol libre dans les urines/24 h - CLU (sans prise de Dexaméthasone)

- Principe du test (ambulatoire, mesurer au moins 2x):
 - Ce test non-invasif sert non seulement de test de dépistage mais aussi de test diagnostique définitif du syndrome de Cushing (sensibilité 95-100 %, spécificité 98 %).
 - Il est pertinent de mesurer le cortisol sur 24 h, vu que son taux subit des fluctuations importantes durant le jour. Des valeurs isolées n'apportent pas de valeur clinique.
 - Si la suspicion clinique de syndrome de Cushing est forte, mais la cortisolurie libre/24 h normale, il est recommandé de répéter ce test (en tout 3x), afin d'augmenter les chances de détecter un hypercorticisme intermittent pouvant échapper à une seule mesure. Un contrôle de l'évolution peut se faire après 3-6 mois.
 - Le dosage de la cortisolurie ne concerne que le cortisol libre qui est indépendant des facteurs influençant le taux de la «corticostéroïd-binding globulin» (CBG).
 - En présence d'une insuffisance rénale sévère (CICr < 30 mL/min), l'excrétion de cortisol libre sera diminuée, pouvant rendre le test faussement négatif.
 - Résultat faussement augmenté (selon test utilisé): Carbamazépine (réaction croisée, pseudo-Cushing, syndrome des ovaires polykystiques, stress, volume urinaire $> 3-4$ L, fibrates, Digoxine, HAART («Highly Active Antiretroviral Therapy»))

Test: Cortisol libre dans les urines/24 h (ambulatoire)

1. Le patient reçoit un récipient d'urine (sans préparation) à prendre à domicile.
2. Récolte urinaire de 08:00 h (la 1^{ère} urine du matin ne sera pas récoltée) jusqu'au lendemain 08:00 h (la 1^{ère} urine du matin sera récoltée).
3. Dosier le cortisol libre et la créatinine* (les 2 dans les urines/24 h; CAVE: faux positifs si le volume urinaire > 3 L/24 h)

Interprétation de la cortisolurie libre (24 h):

- < 500 nmol/24 h \rightarrow valeur normale
- > 700 nmol/24 h#: hypercorticisme confirmé (si clinique compatible et en l'absence d'un pseudo-Cushing)
- 500-700 nmol/24 h: le diagnostic d'hypercorticisme n'est pas certain.

BOX: Cortisol libre dans les urines/24 h.

* Conversion: Sang: nmol/L \rightarrow μ g/dL (x 0.0362). Urine: nmol/24 h \rightarrow μ g/24 h (x 0.362)

Pour être certain que la totalité des urines a été récoltée, il est indispensable de doser en même temps la créatininurie. • Hommes: 170-230 mmol/kg dans l'urine/24 h (19-26 mg/kg/24 h); • Femmes: 120-185 mmol/kg urine/24 h (14-21 mg/kg/24 h).

Exemple: Patient de 70 kg \rightarrow Créatininurie = 12'000 mmol/24 h (= 1.3 mg/24 h).

2. Cortisol total salivaire à 23:00 h

- Principe du test (ambulatoire):
 - Le cortisol total salivaire montre une bonne corrélation avec le cortisol libre plasmatique sans pour autant subir des fluctuations circadiennes.
 - Le taux du cortisol salivaire est indépendant du flux salivaire et stable à température ambiante pdt. 1 semaine, ce qui facilite grandement la récolte et le dosage.
 - Sensibilité et spécificité du test: > 95 % [Schweiz Med Forum 2003;4:1113]
 - Faussement élevé si: jet-lag, stress

Mesure du cortisol salivaire (ambulatoire)

PRUDENCE: Ne pas se brosser les dents avant cet examen (→ faux positifs).

1. Le patient reçoit à 23:00 h une salivette® (avec la fonction «tampon») qu'il garde dans la bouche durant 2 minutes. La salivette® sera posée dans une pochette en plastique et déposée au frigidaire jusqu'au lendemain matin. Aucune substance artificielle pouvant stimuler la salivation ne sera utilisée (ex: chewing-gum).
2. La mesure du cortisol salivaire se fait le jour de la réception (mais peut être faite encore après quelques jours, pourvu que l'échantillon soit conservé au frigidaire).

Interprétation du cortisol salivaire:

- < 6 nmol/L → pas d'hypercorticisme
- < 12 nmol/L → hypercorticisme peu probable
- > 12 nmol/L → hypercorticisme suspect

INFO:

- Valeur normale de Cortisol salivaire à 23:00 h: < 1-2.5 nmol/L
- La référence et les valeurs limites de l'interprétation de la concentration de cortisol salivaire varient dans les différentes études. Selon le test utilisé il faut considérer les cut-offs respectifs.

BOX: Mesure du cortisol salivaire ambulatoire.

3. Test de suppression surrénalienne à faible dose

- Principe du test (ambulatoire):
 - Contre-indications de ce test: grossesse, lactation
 - Ce test n'est qu'un test de dépistage sans valeur diagnostique. Un test de confirmation est indispensable pour poser le diagnostic d'hypercorticisme.
 - Lorsque l'axe hypothalamo-hypophysaire est intact, l'adm. de Dexaméthasone inhibe la CRH et l'ACTH ce qui diminue la synthèse endogène du cortisol. Mais l'excès de synthèse d'ACTH ou de glucocorticoïdes ne sera pas complètement inhibé par la faible dose de Dexaméthasone.
 - Sensibilité: env. 98 % (donc 2 % de faux négatifs)
 - Spécificité: 70-90 % (donc 10-30 % de résultats faussement positifs; ex: ● CBG ↑ (grossesse, produits oestrogéniques); ● métabolisme de la Dexaméthasone accéléré (Phénytoïne, Carbamazépine, Rifampicine, autres)

Test de suppression surrénalienne à faible dose (ambulatoire)

1. Prise orale de 1 mg de Dexaméthasone le soir entre 23:00 et 24:00 h.
2. Doser la cortisolémie totale (à jeun) le lendemain matin entre 08:00 et 09:00 h.

Interprétation de la cortisolémie totale après prise orale de Dexaméthasone:

- < 50 nmol/L# → hypercorticisme exclu, car le cortex surrénalien est physiologiquement complètement inhibé.
- 60-140 nmol/L# → «zone grise». Un hypercorticisme est pratiquement exclu. Si la suspicion clinique d'hypercorticisme est forte → consultation endocrin.
- > 250 nmol/L → compatible avec un hypercorticisme.

BOX: Test de suppression surrénalienne par la Dexaméthasone à faible dose (ambulatoire).

Conversion: Sang: nmol/L → µg/dL (x 0.0362). Urine: nmol/24 h → µg/24 h (x 0.362)

Pseudo-Cushing

- Gén: • Le terme «pseudo-Cushing» décrit un excès de cortisol, pouvant mimer un syndrome de Cushing, mais sans pathologie organique décelable.
- Ex: • Abus chronique ou sevrage d'alcool
• État dépressif
• Anorexie
• Obésité
• Stress, anxiété chronique
- Dg: • Hospitalisation: prise de sang → cortisol sérique (au total 3x): 08:00, 16:00 et à 24:00 h.
INFO: Mettre en place une voie veineuse périphérique vers 22:00, afin d'éviter de devoir réveiller le patient pour la prise de sang à minuit.
Interprétation: cortisolémies compatibles avec un pseudo-Cushing:
- 16:00 vs. 08:00: cortisolémie > 50 %
- 24:00 vs. 08:00: cortisolémie > 47 % ou absolue > 150 nmol/L