



HAL
open science

Performance du test à la Desmopressine combine au test au CRH dans le diagnostic différentiel du syndrome de Cushing ACTH-dépendant

Caroline Frété

► To cite this version:

Caroline Frété. Performance du test à la Desmopressine combine au test au CRH dans le diagnostic différentiel du syndrome de Cushing ACTH-dépendant. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01416778

HAL Id: dumas-01416778

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01416778>

Submitted on 14 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

Thèse N°3106

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2016

Par Caroline FRETE
Née le 20 juillet 1987 à Corbie

**PERFORMANCE DU TEST A LA DESMOPRESSINE COMBINE AU TEST
AU CRH DANS LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU SYNDROME DE
CUSHING ACTH-DEPENDANT**

Dirigée par le Pr Antoine TABARIN

Membres du Jury

- Président : Pr GATTA-CHERIFI Blandine, PU-PH.
Service d'Endocrinologie – Diabétologie - Nutrition, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac.
- Directeur : Pr TABARIN Antoine, PU-PH.
Chef du service d'Endocrinologie – Diabétologie - Nutrition, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac.
- Rapporteur : Pr CHANSON Philippe, PU-PH.
Service d'Endocrinologie, Hôpital Kremlin-Bicêtre, Kremlin Bicêtre.
- Dr NUNES Marie-Laure, PH. Service d'Endocrinologie, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac.
- Dr CORCUFF Jean-Benoît, MCU-PH. Service de médecine nucléaire, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac.
- Dr HAISSAGUERRE Magali, CCA. Service d'Endocrinologie, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac.

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Antoine TABARIN

Professeur Tabarin, c'est un grand honneur pour moi d'avoir travaillé avec vous sur cette thèse. Je vous suis profondément reconnaissante pour tout l'enseignement que vous m'avez apporté au cours de cet internat, pour votre pédagogie et votre esprit critique qui rendent l'endocrinologie si passionnante.

Monsieur le Docteur Jean-Benoît CORCUFF

Docteur Corcuff, je vous remercie sincèrement pour toute l'aide que vous m'avez apportée au cours de ce travail de thèse. Vous avez toujours été très disponible et très réactif. Ce travail n'aurait pas abouti sans votre analyse statistique mais vos remarques et votre recul ont été tout aussi précieux.

Monsieur le Professeur Philippe CHANSON

Professeur Chanson, c'est un honneur pour moi que vous ayez accepté de relire ce travail. Je vous remercie vivement pour les données de patients que vous m'avez fournies et votre disponibilité.

Madame le Docteur Marie-Laure NUNES

Docteur Nunes, je vous remercie sincèrement du temps que vous m'avez accordé pour cette thèse, de vos relectures attentives et de vos conseils judicieux. Je tiens également à vous remercier tout particulièrement pour ce dernier semestre qui fut pour moi l'un des plus enrichissant grâce à votre partage, votre disponibilité et votre gentillesse.

Madame le Professeur Blandine GATTA-CHERIFI

Professeur Gatta-Cherifi, je vous remercie vivement d'avoir accepté de présider ce jury, mais aussi et surtout pour votre encadrement et votre attitude attentive tout au long de mon parcours d'interne.

Madame le Docteur Magali HAISSAGUERRE

Docteur Haissaguerre, ce fut un plaisir de partager ce dernier semestre avec vous et c'est un plaisir pour moi que vous soyez présente aujourd'hui.

Je tiens également à remercier ma famille et mes amis pour leur soutien, mes courageux co-internes qui m'ont supporté au cours de chaque semestre, avec un remerciement particulier à celle qui se reconnaîtra ici, tous les chefs que j'ai eu la chance de côtoyer et qui ont rendu mon internat si enrichissant, l'ensemble des internes du DES d'Endocrinologie – Diabétologie – Nutrition du CHU de Bordeaux avec qui c'est un plaisir de travailler et l'ensemble du personnel paramédical des services d'endocrinologie, diabétologie et nutrition.

TABLE des MATIERES

REMERCIEMENTS.....	2
TABLE des MATIERES.....	3
INTRODUCTION.....	4
1^{ère} PARTIE : REVUE de la LITTERATURE.....	8
LE SYNDROME DE CUSHING ACTH-DEPENDANT : DEMARCHE DIAGNOSTIQUE.....	9
1- Etiologies.....	8
2- Epidémiologie.....	9
3- Clinique.....	9
4- Biologie standard.....	10
5- Dosages hormonaux statiques.....	10
6- IRM hypophysaire.....	11
7- Imagerie des tumeurs neuro-endocrines (TNE).....	12
8- Tests hormonaux dynamiques.....	14
- Le freinage fort à la DEXAMETHASONE.....	14
- Le test au CRH.....	16
- Le test à la DESMOPRESSINE.....	21
- Le test combiné CRH-DESMOPRESSINE.....	24
9- Les combinaisons de tests dynamiques.....	25
10- Cathétérisme des sinus pétreux.....	26
2^{ème} PARTIE : NOTRE ETUDE.....	29
I- <u>Objectif</u>.....	29
II- <u>Méthodes</u>.....	29
1- Critères d'inclusion.....	29
- La cohorte Maladie de Cushing.....	29
- La cohorte Sécrétion Ectopique d'ACTH.....	29
- La cohorte X.....	29
2- Critères d'exclusion.....	30
3- Réalisation des tests hormonaux.....	30
- Le test au CRH.....	30

- Le test à la DESMOPRESSINE.....	31
4- Méthodes de dosage du cortisol.....	31
5- Méthodes de dosage de l'ACTH.....	32
6- Méthodes de dosage du CLU.....	32
7- Calculs et statistiques.....	33
III- Résultats.....	34
1- Les caractéristiques clinico-biologiques.....	34
A. Les Maladies de Cushing.....	34
B. Les sécrétions ectopiques d'ACTH.....	34
C. Comparaison des 2 groupes.....	36
2- Résultats du test au CRH pour les cohortes MC et SEA prouvées.....	39
A. Les réponses du cortisol et de l'ACTH au test au CRH.....	39
B. Interprétation du test au CRH selon les critères « optimaux » de la littérature.....	40
C. Analyse ROC du test au CRH selon la réponse de l'ACTH.....	41
D. Analyse ROC du test au CRH selon la réponse du cortisol.....	42
E. Les performances du test au CRH selon la combinaison de la réponse du cortisol et de l'ACTH.....	42
3- Résultats du test à la DESMOPRESSINE pour les cohortes MC et SEA prouvées.....	42
A. Les réponses du cortisol et de l'ACTH au test à la DESMOPRESSINE.....	42
B. Interprétation du test à la DESMOPRESSINE selon les critères « optimaux » de la littérature.....	44
C. Analyse ROC du test à la DESMOPRESSINE selon la réponse de l'ACTH.....	45
D. Analyse ROC du test à la DESMOPRESSINE selon la réponse du cortisol.....	46
E. Les performances du test à la DESMOPRESSINE selon la combinaison de la réponse du cortisol et de l'ACTH.....	46
4- Résultats de la combinaison d'une réponse positive au test au CRH et d'une réponse positive au test à la DESMOPRESSINE.....	47
A. Selon les critères de la littérature.....	47
B. Selon les critères retrouvés par notre analyse ROC.....	48
C. Intérêt de la combinaison d'une réponse positive à chaque test dans le diagnostic différentiel du SCAD.....	48

5- Résultats du test au CRH, du test à la DESMOPRESSINE et de la combinaison des résultats aux 2 tests sans Mme C.....	49
A. Les résultats du test au CRH selon les critères de la littérature.....	49
B. Les résultats du test au CRH selon une analyse ROC.....	50
C. Les résultats du test à la DESMOPRESSINE selon un critère de la littérature.....	51
D. Les résultats du test à la DESMOPRESSINE selon une analyse ROC.....	51
E. Les résultats de la combinaison du test au CRH et du test à la DESMOPRESSINE.....	52
6- Résultats du test au CRH et du test à la DESMOPRESSINE dans les sous-groupes : MC à IRM normale et SEA initialement occulte.....	52
A. Caractéristiques biologiques.....	53
B. Les réponses du cortisol et de l'ACTH au test au CRH.....	54
C. Interprétation du test au CRH.....	54
D. Les réponses du cortisol et de l'ACTH au test à la DESMOPRESSINE.....	55
E. Interprétation du test à la DESMOPRESSINE.....	56
F. Résultats de la combinaison d'une réponse positive au test au CRH et d'une réponse positive au test à la DESMOPRESSINE.....	56
G. Résultats du test au CRH, du test à la DESMOPRESSINE et de la combinaison « résultat positif au test au CRH ET résultat positif au test à la DESMOPRESSINE » pour le diagnostic différentiel des MC à IRM normale et des SEA initialement occultes.....	57
7- Les performances du CSPI.....	57
3^{ème} PARTIE : DISCUSSION.....	60
CONCLUSION.....	69
TABLEAU N°1.....	70
ANNEXE N°1.....	71
ANNEXE N°2.....	73
BIBLIOGRAPHIE.....	74
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	78
RESUME.....	79

INTRODUCTION

Le syndrome de Cushing (SC) est rare (1), mais est responsable d'une morbidité et d'une mortalité accrue (1, 10). Les étiologies du SC ACTH-dépendant (SCAD) sont la Maladie de Cushing (MC) et la sécrétion ectopique d'ACTH (SEA), plus accessoirement de CRH. Malgré la prévalence nettement prédominante de la MC, qui représente 80 à 90 % des cas de SCAD (22-23, 38, 40-41), la réalisation d'une chirurgie hypophysaire d'emblée devant un SCAD nécessite un diagnostic certain avant d'être envisagée.

Les examens d'imagerie seuls ne suffisent pas à distinguer l'origine de la sécrétion d'ACTH. Les adénomes corticotropes sont souvent des microadénomes difficiles à voir à l'IRM (22-24, 41), qui peut d'ailleurs s'avérer normale dans 38 à 61 % des cas (23-24, 28, 41). De plus, la fréquence des incidentalomes hypophysaires peut constituer un piège diagnostique (24, 25, 34-40). Quant aux tumeurs responsables d'une sécrétion ectopique d'ACTH, elles sont, elles aussi souvent de petite taille, et occultes dans 8 à 27 % des cas (13, 35-36, 38, 40, 57).

L'étalon-or de ce diagnostic différentiel est le cathétérisme des sinus pétreux (CSPI) (3). En présence d'un gradient centro-périphérique, l'origine hypophysaire est confirmée, et certaines équipes proposent une chirurgie même en l'absence d'image d'adénome hypophysaire à l'IRM (4). Néanmoins, c'est un examen invasif, dont l'accès est limité aux centres experts et dont le succès dépend de l'expérience de l'opérateur (5). Exceptionnellement, des complications graves de ce geste sont possibles (6).

Il peut donc être pertinent de réfléchir à d'autres outils, moins invasifs et accessibles, permettant de limiter la réalisation des CSPI aux cas posant vraiment un problème diagnostique. Ces outils sont les tests dynamiques hormonaux. Les adénomes corticotropes gardent généralement une sensibilité aux facteurs habituellement stimulants ou freinateurs de l'ACTH, tandis que les tumeurs à l'origine d'une sécrétion ectopique ont un comportement plus autonome. La validité intrinsèque de chacun de ces tests a été décrite. Le test de freinage fort à la DEXAMETHASONE a été nettement remis en cause et le test le plus performant à ce jour est le test au CRH qui présente une forte spécificité pour le diagnostic de MC. Néanmoins, ces performances restent insuffisantes, les seuils d'interprétation varient selon les études et aucun seuil ne permet de différencier une MC d'une SEA. De plus, sa sensibilité est moyenne, de 80 à 95 % (23-24, 41, 44, 45).

Le test à la DESMOPRESSINE explore la réponse hormonale via l'expression tumorale des récepteurs V3 voire V2. Il est surtout utilisé pour le diagnostic différentiel entre un pseudo-syndrome de Cushing et un adénome corticotrope chez qui il a été retrouvé une surexpression du récepteur V3 (43). Très peu d'études rapportent son intérêt dans le diagnostic différentiel du SCAD. De plus, ces études reposent sur de très faibles effectifs de SEA, entre 1 et 9 cas, dont le phénotype est peu décrit et dont la preuve diagnostique n'est pas toujours apportée. Dans la majorité de ces études, les auteurs utilisent comme seuil de réponse positive, des critères pré-déterminés, retrouvés dans la littérature, développés avec le test au CRH ou avec le DDAVP, dans une population différente parfois différente de celle du SCAD. Peu d'auteurs ont cherché à déterminer un critère propre à la DESMOPRESSINE dans l'indication du diagnostic différentiel du SCAD, seuls Tsagarakis et al ont effectué une analyse ROC, dans un petit effectif de 26 MC et 5 SEA, avec des résultats équivalents au hasard. De plus, la dose de DDAVP utilisée varie entre les études (4, 5 ou 10 µg) (7, 8, 9, 23, 49).

Dans le but de distinguer formellement une maladie de Cushing d'une sécrétion ectopique d'ACTH sans avoir recours au CSPI, notre étude cherche donc à établir les performances du test à la

DESMOPRESSINE et celles de la combinaison des résultats du test au CRH à ceux du test à la DESMOPRESSINE dans cette indication.

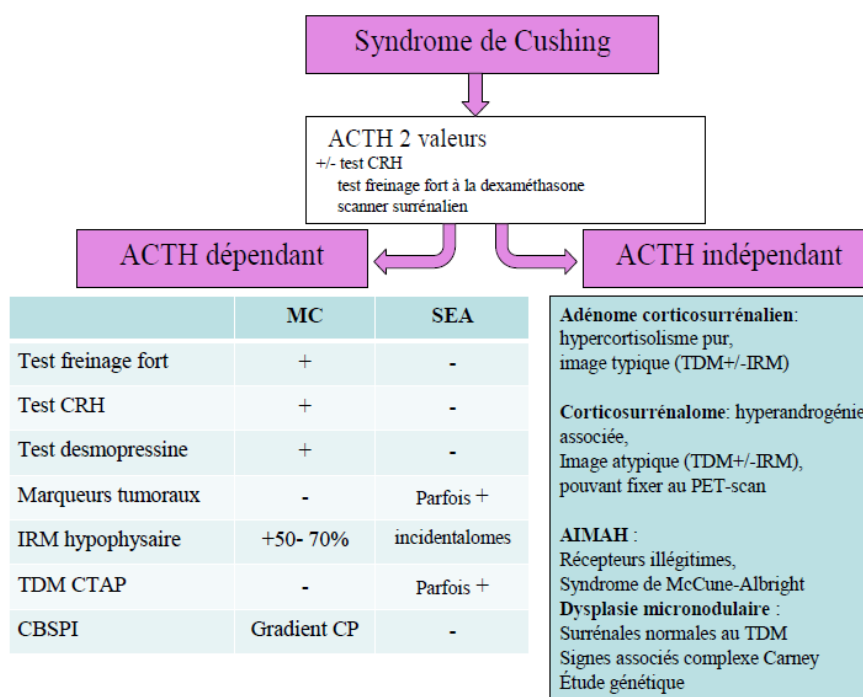
1^{ère} PARTIE : REVUE de la LITTERATURE

LE SYNDROME DE CUSHING ACTH-DEPENDANT : DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

1- Etiologies

Les étiologies du SC ACTH-dépendant sont la Maladie de Cushing et la sécrétion ectopique d'ACTH. Les cas de sécrétion ectopique de CRH sont très rares (2). La Maladie de Cushing est bien plus fréquente que la sécrétion ectopique puisqu'elle représente 80 à 90 % des cas de SCAD (22-23, 38, 40-41). Le traitement de première intention des MC est la chirurgie hypophysaire, tandis que celui des SEA est adapté à la localisation et l'extension de la tumeur responsable.

Actuellement, les recommandations de l'HAS pour la démarche diagnostique et thérapeutique est la suivante :



En cas de réponse positive à 2 tests dynamiques (test de freinage fort, test au CRH, test à la DESMOPRESSINE), associée à la présence d'une image hypophysaire de plus de 6 mm, le diagnostic de MC est posé et une chirurgie hypophysaire peut-être proposée. Par contre, si les tests sont négatifs ou discordants entre eux, ou que l'IRM ne retrouve pas d'adénome, et que le scanner thoraco-abdomino-pelvien ne met pas en évidence de néoplasie, le CSPI doit être réalisé.

Néanmoins, cet algorithme a des limites. Cette démarche diagnostique peut et doit être adaptée à la situation clinique dans laquelle se trouve le patient. En cas de diagnostic évident, la prise en charge thérapeutique ne doit pas être retardée par la réalisation des tests hormonaux.

Les performances du test de freinage fort à la DEXAMETHASONE ont été largement critiquées et ce test a été abandonné par plusieurs équipes. Le test à la DESMOPRESSINE a été peu étudié dans cette indication, les études rapportant son utilisation ont un effectif très limité, elles ont été réalisées avec des doses variables de DDAVP et les critères de positivité utilisés sont pour la majorité prédéterminés et divergent selon les études. Le CSPI est un examen invasif dont l'accès est limité aux centres de référence et dont le succès dépend de l'expérience du neuroradiologue qui le réalise.

Notre hypothèse est donc d'étudier s'il y a des cas de SCAD pour lesquels le diagnostic étiologique peut être posé uniquement grâce aux tests dynamiques, notamment en cas d'IRM normale ou douteuse. Est-il possible d'utiliser une combinaison de tests biologiques permettant d'avoir une VPP de 100 % et donc dans certains cas de surseoir au CSPI ?

2- Epidémiologie

A. Le sexe

La Maladie de Cushing touche principalement des femmes, alors que le sex ratio est proche de 1 pour les SEA (23-24, 34-41). Parmi les SC ACTH-dépendant, 90 % des femmes ont une MC (66), tandis que si un homme se présente avec un SC ACTH-dépendant, le médecin s'orientera plutôt vers une SEA.

B. L'âge

L'âge moyen au diagnostic n'est pas un critère discriminant, il est équivalent pour les deux types de sécrétion, entre 30 et 50 ans (23-24, 34-40). Même si certaines études retrouvent une différence significative, avec un âge plus avancé pour les SEA (42).

Tableau récapitulatif de l'âge et du sexe des MC et des SEA dans les études comparatives :

Série	Sexe féminin MC/SEA	Age moyen en années MC/SEA
Reimondo et al (1987 à 2001)	84 % / 60 %	37/41
Aron et al (1982 à 1995)	73 % / 41 %	40.2/51.9
Suda et al (1978 à 2008)	79 % / 47 %	35.3/40.2
Terzolo et al (1987 à 1999)	85 % / 56 %	38.5/35
Invitti et al (1999)	83 % / 40 %	36 / 44

3- Clinique

Dans les premières descriptions cliniques de patients avec une SEA, datant des années 1960, il était décrit que ces patients présentaient un tableau clinique distinct de celui des MC. Les différences étaient une durée d'évolution plus brève, une perte de poids, une amyotrophie

sévère, et une mélanodermie (11). Ces cas avec une clinique très marquée correspondent le plus souvent à des cancers peu différenciés, qui sont facilement identifiés à l'imagerie, et ne posent donc pas de difficulté diagnostique. En revanche, il existe des cas de SEA avec une présentation clinique semblable à celle d'une MC. Ces cas correspondent plus souvent à des tumeurs de petites tailles voire occultes, rendant le diagnostic différentiel d'autant plus difficile.

4- **Biologie standard**

L'hypokaliémie et l'alcalose métabolique sont la conséquence de l'effet minéralocorticoïde-like du cortisol, lorsque la 11-bêta-deshydrogénase de type 2 est saturée, et sont donc le reflet du niveau de l'hypercortisolisme.

A. Kaliémie

Une hypokaliémie est plus fréquente en cas de SEA, où elle est retrouvée dans 50 à 88 % des cas, contre 10 % dans les cas de MC (13, 22, 42). De plus, elle est souvent plus profonde en cas de SEA avec une valeur qui varie entre 2.6 et 3.6 mmol/L (34-40, 42). Néanmoins les valeurs se chevauchent entre les MC et les SEA et il n'y a pas de seuil discriminatoire.

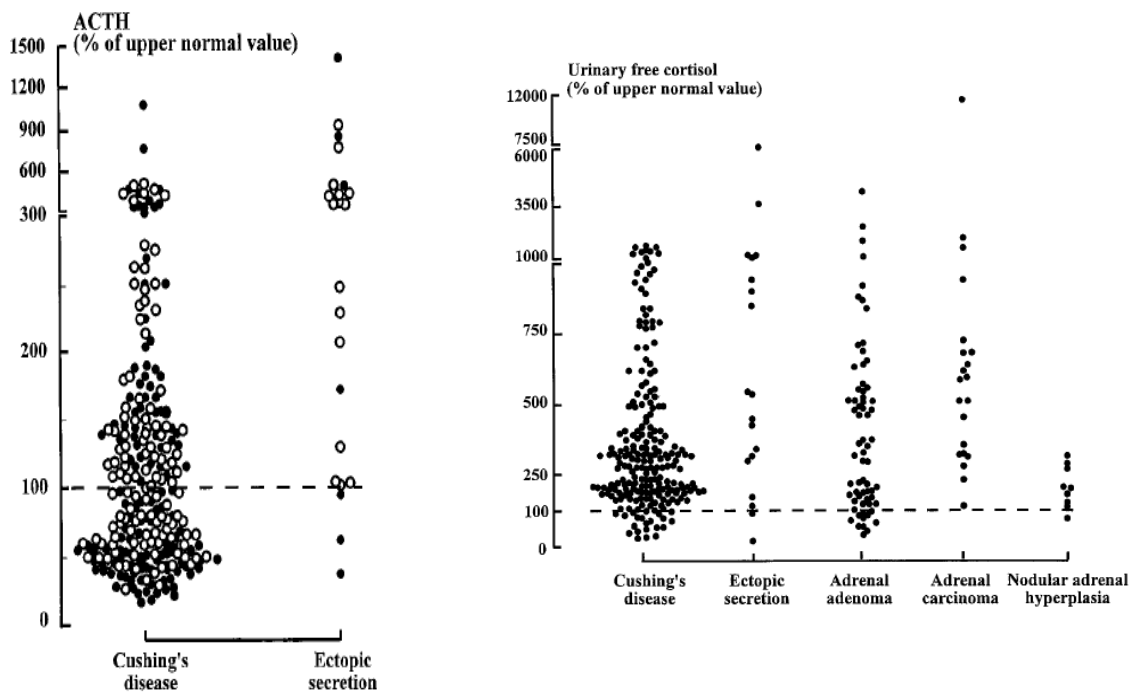
B. Réserve alcaline

Avec la même fréquence, une alcalose métabolique est fréquemment retrouvée dans les cas de SEA, mais elle l'est aussi dans quelques cas de MC (13, 22, 34-40). Elle n'a, elle non plus, aucune valeur discriminatoire.

5- **Dosages hormonaux statiques**

Les dosages hormonaux statiques reflètent le niveau de sécrétion de l'ACTH et de l'hypercortisolisme qu'elle engendre. Ils regroupent le cortisol plasmatique, le cortisol libre urinaire des 24 heures et l'ACTH plasmatique.

L'hypercortisolisme est en général plus important en cas de SEA, avec des valeurs moyennes de cortisol plasmatique à minuit, de CLU des 24 heures et d'ACTH plasmatique significativement plus élevées comparativement aux MC (24, 34-40, 42). Néanmoins, ces valeurs se chevauchent entre les 2 étiologies. Elles ont donc une valeur d'orientation mais ne permettent pas à elles seules de différencier une maladie de Cushing d'une sécrétion ectopique (13).



Distribution des niveaux de CLU et d'ACTH, exprimés en pourcentage par rapport à la norme supérieure, chez des patients avec différentes étiologies de SC.

D'après *Invitti C, Pecori Giraldi F, De Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome : results of an Italian multicentre Study. J Clin Endocrinol Metab 1999 Feb ;84(2) :440-8*

La valeur de l'ACTH peut même s'avérer basse en cas de SEA. L'hypothèse suggérée pour expliquer ce phénomène est une sécrétion d'une forme d'ACTH non reconnue par la technique de dosage (22).

6- IRM hypophysaire

Une IRM hypophysaire doit être réalisée chez tous les patients présentant un SC ACTH-dépendant à la recherche d'un adénome corticotrope, qui lorsqu'il est détecté est un microadénome dans 80 % des cas (22-24, 41). Ces tumeurs sont difficiles à détecter et l'IRM s'avère normale dans 38 à 61 % des cas (23-24, 28, 41).

Or la détection de l'adénome est un point important, puisque si un adénome de plus de 6 mm est visualisé et que les tests hormonaux concordent avec le diagnostic de MC, il n'est pas nécessaire de réaliser un CSPI.

De plus, la détection de l'adénome est utile au chirurgien, elle lui permet d'orienter sa recherche au sein de l'hypophyse. Il y a une bonne corrélation entre la localisation à l'IRM et la localisation per-opératoire, avec une VPP de 86 % (4, 24, 63). A l'inverse, l'adénome est confirmé à l'anatomopathologie dans 53 % des cas si l'IRM est normale (4). Certains auteurs disent qu'en cas d'IRM négative, la chirurgie est plus agressive et plus à risque de complications. En effet, si l'adénome n'est pas visualisé rapidement par le chirurgien, il doit explorer la totalité de l'hypophyse, et réaliser une hypophysectomie partielle s'il ne trouve pas l'adénome.

Les performances de la chirurgie en fonction de la positivité ou non de l'IRM est un sujet débattu. Les résultats divergent selon les études (4, 28, 30-33). Plusieurs éléments peuvent expliquer cette discordance avec, en premier lieu, le type d'examen morphologique utilisé en pré-opératoire pour rechercher l'adénome. Dans les études les plus anciennes c'est le scanner qui était disponible. Quant à l'utilisation de l'IRM, elle peut se différencier selon le type de machine utilisée, les séquences réalisées (spin echo, dynamique, ou Spoiled Gradient Recall In Steady State) et l'expérience du radiologue qui l'interprète. Les résultats post-opératoires dépendent aussi du chirurgien, de son expérience et de sa conduite à tenir en cas d'adénome occulte en per-opératoire (hémi-hypophysectomie guidée par l'éventuelle latéralisation au CSPI, hypophysectomie partielle, ou hypophysectomie totale). Enfin, le taux de rémission dépend bien évidemment de la définition de la rémission.

Pour les cas où l'adénome n'est pas détecté à l'IRM, des auteurs suggèrent la réalisation d'une IRM 3 Tesla qui, dans leur étude, avait une meilleure sensibilité pour la détection des adénomes corticotropes (26). De plus, une autre étude montrait que cette IRM permettait une meilleure évaluation de l'envahissement caverneux et de la compression chiasmatique, ce qui peut changer la conduite à tenir chirurgicale (27).

En améliorant les performances de l'IRM, le risque est de retrouver une image confondante qui ne serait pas l'adénome, liée à un artefact. La prévalence des incidentalomes chez les sujets sains, avec une IRM 1 ou 1.5 Tesla, est de 10 % (25). Ces images peuvent être retrouvées parmi les sujets avec une SEA, ce qui augmente le risque d'erreur diagnostique. On retrouve jusque 47 % d'images douteuses parmi les SEA (24, 34-40), provoquant jusque 26 % de chirurgies hypophysaires inutiles (34).

Une IRM hypophysaire retrouvant une image suspecte ne garantit donc pas le diagnostic de Maladie de Cushing. La plupart des incidentalomes mesurant moins de 5 mm, un seuil de 6 mm a été proposé pour considérer une image hypophysaire comme suspecte d'être un adénome hypophysaire (29).

Tableau récapitulatif de la prévalence des incidentalomes hypophysaires parmi les SEA

Série	N (%) des Incidentalomes parmi les SEA
Isidori et al (1969 à 2001)	0/15 soit 0 %
Ilias et al (1983 à 2004)	17/66 soit 26 %
Salgado et al (1975 à 2005)	8/17 soit 47 %
Doi et al (1992 à 2009)	2/16 soit 12.5 %
Ejaz et al (1979 à 2009)	3/34 soit 9 %

7- Imagerie des TNE

De nombreuses tumeurs peuvent être à l'origine d'une sécrétion ectopique d'ACTH. Ces tumeurs divergent par leur localisation et leur agressivité tumorale. Par contre leur immunohistochimie est commune, avec l'expression de marqueurs endocrines communs, comme la synaptophysine, la chromogranine A et le NSE, et l'expression spécifique de l'ACTH, voire du CRH.

Par ordre de fréquence, selon une méta-analyse de 2015, on retrouve : des TNE bronchiques (tumeurs carcinoïdes ou cancer à petites cellules) (55%), des TNE pancréatiques (8%), des TNE

médiastinales et thymiques (6.9 %), des phéochromocytomes (6.4 %), des TNE gastro-intestinales (5.3 %), des neuroblastomes (3.2 %), des cancers médullaires de la thyroïde (3.2 %), des paragangliomes (2.1 %), et d'autres tumeurs (34). Ces fréquences sont similaires dans les autres séries (49, 50, 51).

Tumeurs à l'origine des SC secondaires à une SEA dans les différentes séries :

Tumeur	Liddle 1969 N=104	Aniszewski 2001 N=106	Ilias 2005 N=90	Isidori 2006 N=40	Ejaz 2011 N=43	Données combinées N=383
Carcinoïde bronchique	5 (4,8%)	26 (24.5%)	35 (38.9%)	12 (30 %)	9 (21%)	87 (22.7%)
Cancer pulmonaire à petites cellules	52 (50%)	12 (11.3%)	3 (3.3%)	7 (17.5%)	9 (21%)	83 (21.7%)
Carcinoïde thymique	11 (10.6%)	5 (4.7%)	5 (5.6%)	2 (5%)	3 (6.9 %)	26 (6.8 %)
CMT	2 (1.9%)	9 (8.5%)	2 (2.2%)	3 (7.5%)	5 (11.6%)	21 (5.5%)
TNE GEP	14 (13.5%)	18 (17%)	8 (8.9%)	5 (12.5%)	6 (14%)	51 (13.3%)
Phéochromocytome/ paragangliome	4 (3.8%)	3 (2.8%)	5 (5.6%)	1 (2.5%)	0 (0%)	13 (3.4 %)
TNE de primitif inconnu	0 (0%)	7 (6.6%)	13 (14.4%)	2 (5%)	3 (6.9%)	25 (6.5%)
Tumeurs occultes	7 (6.7%)	17 (16%)	17 (18.9%)	5 (12.5%)	4 (9.3%)	50 (13.1%)
Autres	9 (8.7%)	9 (8.5%)	2 (2.2%)	3 (7.5%)	4 (9.3%)	27 (7%)

CMT = cancer médullaire de la thyroïde. TNE = tumeur neuro-endocrine. GEP = gastro-entéro-pancréatique.

D'après Ejaz S et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: the University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. Cancer. 2011 Oct 1;117(19):4381-9.

Ces tumeurs sont souvent de très petite taille, pouvant mesurer seulement quelques millimètres, et donc très difficiles à détecter.

A. Imagerie conventionnelle :

Le premier examen à réaliser est un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien, pour lequel il est primordial de demander des coupes fines. Une tumeur occulte après un scanner classique, peut être détectée par un scanner en coupes fines (22). Il s'agit de l'examen le plus sensible dans cette indication (34), il est accessible et peu invasif. Il détecte au moins la moitié des tumeurs ectopiques (34, 38-40, 57), mais retrouve aussi 3.7 % de faux positifs (34). Cette notion est à garder en tête lors de la découverte d'une tumeur, afin d'éviter des gestes invasifs inutiles, type biopsie ou chirurgie. Il est intéressant dans ces cas-là de réaliser une imagerie fonctionnelle afin de confirmer le diagnostic.

Lorsque le scanner est normal, il peut être intéressant de réaliser une IRM qui dans 35 % des cas détecte une tumeur là où le scanner n'en trouvait pas (34). Une échographie

thyroïdienne est un bon examen à réaliser en cas de suspicion de cancer médullaire de la thyroïde.

B. Imagerie fonctionnelle :

L'imagerie fonctionnelle a 2 intérêts, celui de confirmer le caractère fonctionnel d'une tumeur découverte par l'imagerie conventionnelle et réduire ainsi le risque de faux-positif, et de détecter une tumeur non retrouvée sur les imageries conventionnelles.

Les imageries fonctionnelles peuvent permettre d'identifier jusque 79.1 % des tumeurs ectopiques (34). L'Octreoscan est l'examen de confirmation le plus utile car il montre très peu de faux positifs (34). Le TEP-18-FDG est intéressant en cas d'Octreoscan négatif. La majorité des tumeurs à l'origine de sécrétion ectopique d'ACTH sont bien différenciées et donc fixent peu à la TEP-18-FDG.

D'autres examens de médecine nucléaire sont disponibles et intéressants, comme la TEP-18-F-DOPA et la 68-Gallium-SSTR-PET/CT. Néanmoins, malgré leurs résultats prometteurs, ces examens ont été étudiés dans un petit nombre de cas et ont une accessibilité limitée (34).

C. Les tumeurs occultes

Malgré un bilan morphologique complet, certaines tumeurs restent introuvables, elles sont dites « occultes ». Leur fréquence était de 18.6 % dans une méta-analyse de 2015. Selon les séries, elle varie de 8 à 27 %, avec un délai de découverte très variable, de quelques mois à plusieurs années (13, 35-36, 38, 40, 57). La majorité des tumeurs occultes sont en fait des tumeurs carcinoïdes bronchiques. Trainer et Besser en retrouvaient 50 %, dont 30 % inférieures à 1 cm (22). Il est donc primordial de répéter les scanners thoraciques dans le suivi des SEA occultes.

Encore une fois, les tests hormonaux trouvent ici une place importante. De l'orientation diagnostique initiale du SCAD, va dépendre toute la batterie d'examens morphologiques à réaliser. De plus, un bilan morphologique poussé négatif ne signifie pas qu'il s'agit d'une MC. Jusque 26 % des SEA ont été opérés à tort de l'hypophyse (34).

8- Tests hormonaux dynamiques

Le but des tests dynamiques est de différencier un SCAD eutopique d'un SCAD ectopique, sans avoir recours au CSP.

A. Freinage fort à la DEXAMETHASONE

Ce test est le plus ancien mais le moins discriminant. Il était initialement utilisé pour différencier un SC d'origine hypophysaire d'un SC d'origine surrénalienne (14). Dorénavant, il est utile au diagnostic différentiel du SCAD. Le principe sur lequel il repose est que les adénomes corticotropes garderaient une sensibilité aux fortes doses de DEXAMETHASONE, entraînant un

freinage du cortisol plasmatique et du CLU, tandis que ces fortes doses n'auraient aucun effet sur une sécrétion d'origine ectopique.

Le freinage fort à la DEXAMETHASONE dans sa forme classique, correspond à la prise de 2 mg de DEXAMETHASONE toutes les 6 heures pendant 2 jours. Le cortisol plasmatique est mesuré à 8h le matin du premier jour et le matin du dernier jour. Il est également possible d'interpréter ce test en dosant le CLU avant et pendant les 2 jours de prise de DEXAMETHASONE. Une forme « overnight » de ce freinage fort peut être proposée, elle repose sur la prise orale de 8 mg de DEXAMETHASONE à 23h avec un dosage du cortisol plasmatique à 8h le matin de la prise et un autre le lendemain matin.

Avant l'utilisation du test au CRH, le freinage fort était le test gold standard du diagnostic différentiel du SCAD. Il était retrouvé que 80 à 90 % des MC répondaient au freinage, mais aussi 10 % des SEA (12, 13, 15). On parlait de freinage en faveur d'une MC si le cortisol ou le CLU diminuaient de 50 % au cours du test.

Dans les études ultérieures, son apport s'est avéré plus limité. Il obtient une sensibilité de 77 à 100 % et une spécificité de 60 à 90 % (7, 12-13, 15, 41-42). Son intérêt a donc été remis en cause. Aron et al l'ont étudié chez 58 MC et 15 SEA. Ils retrouvaient une sensibilité de 81 % et une spécificité de 66.7 %, et aucun seuil de freinage discriminant. Ils ont montré que ces performances étaient inférieures à celles obtenues par un faisceau d'arguments clinico-biologiques simples, regroupant la durée d'évolution du SC, le sexe, l'âge, la présence d'une hypokaliémie, le CLU et la valeur d'ACTH plasmatique (42).

TABLE 3. Logistic regression modeling of probability of Cushing's disease

Model no.	Variables	Patients who underwent high dose dexamethasone test			Population with complete data on indicated variables (n = 102)		
		Sensitivity	Specificity	Diagnostic accuracy	Sensitivity	Specificity	Diagnostic accuracy
1	Age, sex, duration, hypokalemia, urinary free cortisol, plasma ACTH, suppression by $\geq 50\%$	100	80	95.6			
2	Age, sex, duration, hypokalemia, urinary free cortisol, plasma ACTH, % suppression	98.1	80	94.1			
3	Age, sex, duration, hypokalemia, urine free cortisol, plasma ACTH	98.1	78.3	92.7	98.9	46.7	91.2
4	Duration, hypokalemia, plasma ACTH	98.1	66.7	91.2	97.7	46.7	90.2
5	Suppression by $\geq 50\%$	79.3	66.7	76.5			
6	% Suppression	92.5	26.7	77.9			

Une augmentation du critère diagnostique avec un seuil de diminution à 80 % a été proposé. Plusieurs auteurs retrouvent ainsi une spécificité de 100 %, mais au prix d'une baisse de la sensibilité à 50 % (24, 44). De plus, il a par la suite été retrouvé plusieurs cas de SEA avec un freinage supérieur à 80 %. Certains auteurs suggèrent donc d'abandonner ce test (42).

Tableau récapitulatif des performances du test de freinage fort (selon un critère commun : diminution du CLU ou du cortisol plasmatique de 50 %) pour la MC :

Série	Sensibilité	Spécificité
Reimondo et al (1987 à 2001)	77 %	60 %
Aron et al (1982 à 1995)	81 %	66.7 %
Suda et al (1978 à 2008)	82 %	80 %

Tableau récapitulatif des réponses au freinage fort parmi les SEA :

Série	% de réponse positive au test de freinage fort parmi les SEA
Aron et al (1982 à 1995)	5/15 soit 33 %
Isidori et al (1969 à 2001)	3/32 soit 9%
Reimondo et al (1987 à 2001)	5/10 soit 50 %
Ilias et al (1983 à 2004)	5/48 soit 10 %
Salgado et al (1975 à 2005)	5/20 soit 25 %
Doi et al (1992 à 2009)	1/16 soit 6 %
Ejaz et al (1979 à 2009)	2/16 soit 12 %
Suda et al (1978 à 2008)	3/15 soit 20 %

Tableau récapitulatif des réponses positives au test de freinage fort (selon les critères développés par les auteurs de chaque étude) des études comparant des MC et des SEA :

Série	Maladie de Cushing	SEA
Reimondo et al (1987 à 2001)	38/49 soit 78 %	5/10 soit 50 %
Aron et al (1982 à 1995)	47/58 soit 81 %	5/15 soit 33 %
Suda et al (1978 à 2008)	60/73 soit 82 %	3/15 soit 20 %

B. Test au CRH

Le CRH (corticotrophin-releasing hormone) est un puissant facteur stimulant de l'ACTH. Il est sécrété par l'hypothalamus. Le CRH a été initialement isolé à partir d'hypothalamus ovin (16).

Les premières études sur le CRH datent de 1982. Il a été montré qu'il stimulait spécifiquement l'ACTH. Il était également constaté que la stimulation de l'ACTH était plus puissante chez les patients avec une maladie de Cushing que chez les sujets normaux, et que cette stimulation disparaissait après la chirurgie hypophysaire (17, 18).

Les premières études sur l'utilisation du CRH pour le diagnostic différentiel du SC ACTH-dépendant datent de 1986. Ce test repose sur le fait que les adénomes corticotropes expriment fortement des récepteurs au CRH, tandis que les tumeurs ectopiques en

seraient démunies. On observerait donc une réponse franche en cas de MC et une réponse nulle ou très modérée en cas de SEA.

Ceci était retrouvé dans les premières études. Hermus et al, en 1986, retrouvaient une réponse chez 20 MC sur 22, et n'en constataient pas chez 1 SEA. Le seuil de positivité n'était pas décrit. Le patient avec la SEA ne montrait pas de réponse, avec un test réalisé à deux reprises. La tumeur responsable de cette sécrétion ectopique était une tumeur carcinoïde bronchique. Dans cette étude les performances du test au CRH étaient équivalentes à celles du freinage fort à la DEXAMETHASONE qui à l'époque était le test de référence du diagnostic différentiel du SC ACTH-dépendant (19).

En 1986 également, Nieman et al définissent une réponse positive au CRH par une augmentation du cortisol plasmatique de 20-25 %. Avec ce seuil, il est retrouvé une réponse positive pour les 29 MC étudiées et aucune des 8 SEA (15).

Mais rapidement les auteurs mettent en évidence des réponses positives également chez les SEA, et notamment les cas de tumeurs carcinoïdes bronchiques (21).

Le CRH existe sous 2 formes : une forme humaine et une forme ovine. Le test au CRH consiste à injecter en intraveineux 100 µg (ou 1 µg/kg) de CRH, et à mesurer le cortisol et l'ACTH à différents temps : à deux reprises avant l'injection, puis après l'injection, à 30, 60, 90 et 120 minutes (voire à 15 et/ou 45 minutes selon les équipes).

La difficulté repose sur la définition d'un seuil permettant la meilleure distinction possible entre les MC des SEA. Ces 2 pathologies étant des maladies très rares, les études sur le test au CRH restent des études avec de faibles échantillons, nécessitant donc de rester vigilant dans l'interprétation des résultats. Plusieurs seuils ont été proposés, mais aucun ne discrimine complètement les MC des SEA.

En 1993, Nieman et al rapportent la plus large série unicentrique publiée à ce jour, sur le test au CRH dans le diagnostic différentiel du SCAD. Le test était réalisé chez 100 MC et 16 SEA, avec 100 µg de CRH ovin. Le pourcentage d'augmentation de l'ACTH et du cortisol était calculé pour chaque patient en utilisant 3 combinaisons de moyenne avec les temps pré-CRH et 6 combinaisons de moyenne avec les temps post-CRH. La combinaison qui donnait la meilleure sensibilité (93 %) et la meilleure spécificité (100%) était une augmentation de l'ACTH plasmatique de 35 %, entre l'ACTH moyenne entre T-5 et T-1 et l'ACTH moyenne entre les temps T+15 et T+30, ce qui reste à ce jour la meilleure performance retrouvée pour le test au CRH (45). Avec ce même critère, Vilar et al retrouvait une sensibilité de 86 % et une spécificité de 83 % (44).

D'autres équipes ont étudié le test au CRH dans des populations de MC et de SEA mais ne retrouvaient pas le même critère de discrimination. Avec une analyse ROC, Reimondo et al retrouvaient comme seuil le plus performant une augmentation de l'ACTH d'au moins 50 %. Avec ce critère, ils obtenaient une sensibilité de 86 % et une spécificité de 90 %, avec un diagnostic correct posé dans 86.5 % des cas, dans une cohorte de 49 MC et 10 SEA. Pour obtenir une spécificité de 100 %, il fallait une augmentation de l'ACTH de 259 % (41). Terzolo et al ont également réalisé une analyse ROC parmi 30 MC et 9 SEA. Ils retrouvaient comme critère le plus discriminant une augmentation de l'ACTH de 47 % qui permettait d'obtenir une sensibilité de 87 % et une spécificité de 89 % (23).

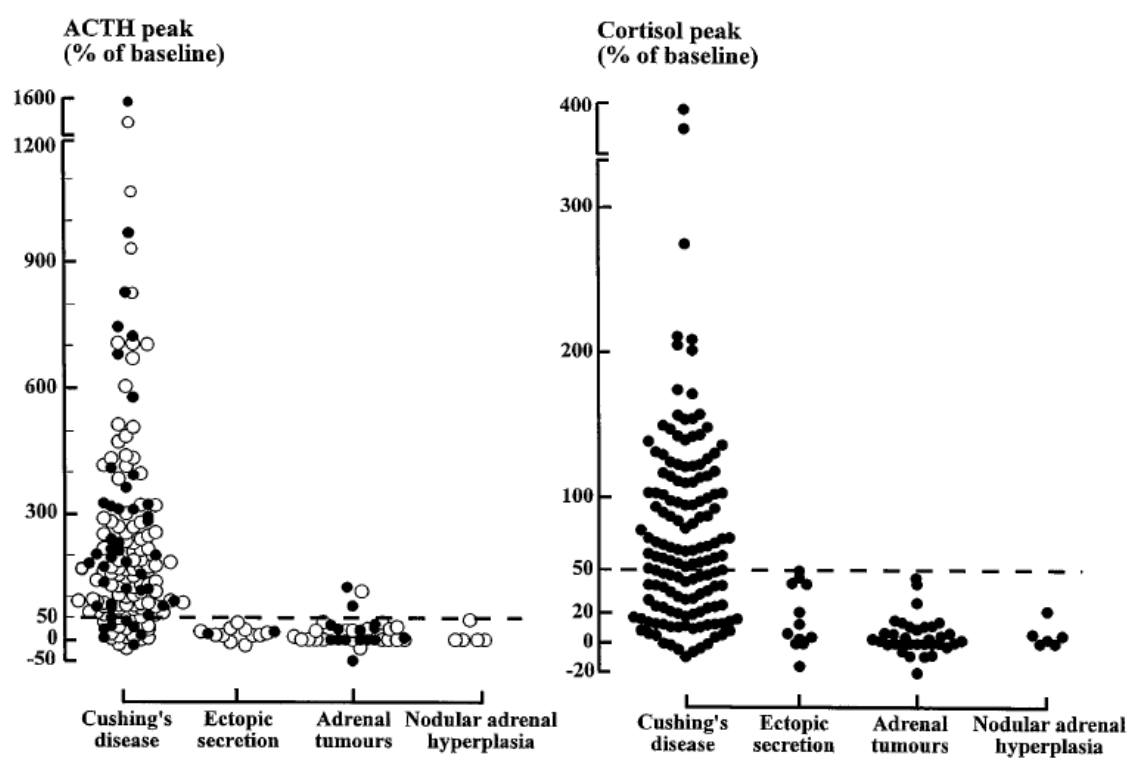
Ces critères ont été repris dans d'autres études. En utilisant comme critère l'augmentation de l'ACTH de 50 %, Invitti et al obtenaient une sensibilité de 85 % et une spécificité de 100 % dans une cohorte multicentrique de 158 MC et 13 SEA (24).

Terzolo et al ont repris plusieurs critères de la littérature, et obtenaient les performances ci-dessous :

	CRH
ACTH $\Delta\%$ > 35%	
Sensitivity	90%
Specificity	78%
ACTH $\Delta\%$ > 35% and Δ > 4.5 pmol/l	
Sensitivity	60%
Specificity	78%
ACTH $\Delta\%$ > 50%	
Sensitivity	90%
Specificity	89%
ACTH $\Delta\%$ > 50% and Δ > 4.5 pmol/l	
Sensitivity	90%
Specificity	89%

D'après Terzolo M, Reimondo G, Ali A, Boretta G, Cesario F, Pia A, Paccotti P, Angeli A. *The limited value of the desmopressin test in the diagnostic approach to Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2001 May ;54(5) :609-16.*

Dans toutes ces études, l'utilisation de l'augmentation du cortisol comme critère diagnostique donnait de moins bons résultats que l'ACTH (24, 45).



ACTH (rond noir = RIA, rond blanc = IRMA) et cortisol en réponse au CRH, exprimés en pourcentage maximum d'augmentation chez patients avec SC.

D'après Invitti et al. Diagnosis and management of Cushing's syndrome : results of an Italian multicentre Study. J Clin Endocrinol Metab 1999 Feb ;84(2) :440-8

Toutes ces études, sauf celle de Suda et al, utilisaient du CRH ovin.

Le CRH ovin (oCRH) a une demi-vie supérieure à celle du CRH humain (hCRH). A doses équivalentes, l'injection de oCRH chez des sujets sains et chez des MC induit une stimulation de l'axe corticotrope plus intense et plus prolongée qu'avec du hCRH. Néanmoins, cette différence n'influence pas la valeur discriminatoire du test au CRH qui reste équivalent en termes de diagnostic avec les 2 types de peptide (47). Une autre étude suggérait que le test au CRH avec du CRH ovin était plus sensible dans le diagnostic de MC qu'avec du CRH humain, avec 3 faux-négatifs au hCRH, mais dans un petit échantillon de 15 MC(48).

Une large étude a testé le hCRH dans le diagnostic différentiel du SCAD. La cohorte était composée de 101 MC et 14 SEA. L'objectif était de rechercher le critère qui discriminait le mieux les MC des SEA en privilégiant une spécificité de 100% afin d'éviter des chirurgies hypophysaires inutiles chez les SEA. Une augmentation du cortisol d'au moins 14 %, entre le cortisol moyen de base et le cortisol moyen des temps T+15 et T+30 minutes conférait une spécificité de 100 % et une sensibilité de 85 %. En utilisant la valeur du pic de cortisol après CRH, il était supérieur à 20 % chez seulement 3 SEA. L'utilisation de l'ACTH donnait de moins bons résultats (46).

Une étude rapporte l'utilisation du CRH humain dans le diagnostic différentiel du SCAD. Avec une augmentation de l'ACTH de 50 %, Suda et al retrouvaient une sensibilité de 96 % et une spécificité de 73 % pour le diagnostic de MC (7).

Le test au CRH a donc été largement étudié dans le diagnostic différentiel du SCAD. Les critères d'interprétation varient d'un auteur à l'autre, et aucun seuil ne différencie totalement une MC d'une SEA. Seulement 2 études retrouvent une spécificité de 100 % en regard d'une sensibilité conservée, avec un critère diagnostique différent pour chacune. Néanmoins la spécificité reste supérieure à 90 % dans l'ensemble des études. Les SEA qui répondent au CRH restent donc rares. Il est à noter que les rarissimes cas de sécrétion ectopique concomitante d'ACTH et de CRH présentent une réponse positive au test au CRH (2). Pour que le test reste le plus spécifique possible il faut qu'il soit réalisé en période d'hypercortisolisme franc. En cas d'hypercortisolisme modéré, il y a un risque de faux positif car l'hypophyse normale est moins freinée (45). La sensibilité du test au CRH est moindre que sa spécificité, 4 à 15 % des MC ne répondent pas au CRH. Une absence de réponse au CRH n'élimine donc pas la possibilité d'une MC.

Tableau récapitulatif des performances du test au CRH selon les critères de chaque étude :

Série	N	Substance	Critère	Sensibilité	Spécificité
Nieman et al (1993)	102 MC 16 SEA	oCRH 1 µg/kg	Augmentation A > 35 %	93 %	100 %
Reimondo et al (1987 à 2001)	49 MC 10 SEA	oCRH 100 µg	Augmentation A > 50 % Augmentation C > 30 %	86 % 61%	90 % 70%
Invitti et al (1999)	158 MC 13 SEA	Multi-centrique	Augmentation A > 50 %	85 %	100 %
Suda et al (1987 à 2008)	73 MC 15 SEA	hCRH 100 µg	Augmentation A > 50 %	96 %	73 %
Terzolo et al (1987 à 1999)	30 MC 9 SEA	oCRH 100 µg	Augmentation A > 47 %	87 %	89 %

A = ACTH. C = cortisol.

Tableau récapitulatif des réponses positives au test au CRH parmi les SEA :

Série	% réponse positive au test au CRH parmi SEA
Isidori 1969 à 2001	1/18 soit 6 %
Reimondo et al (1987 à 2001)	3/10 soit 30 %
Ilias 1983 à 2004	7/75 soit 9 %
Doi 1992 à 2009	4/16 soit 25 %
Suda et al (1978 à 2008)	4/15 soit 27 %

A = ACTH. C = cortisol.

Tableau récapitulatif des **réponses positives au test au CRH** (selon les critères développés par les auteurs de chaque étude) des études comparant des MC et des SEA :

Série	Maladie de Cushing	SEA
Reimondo et al (1987 à 2001)	44/49 soit 90 %	3/10 soit 30 %
Invitti et al (1999)	85 %	0 %
Terzolo et al. (1987 à 1999)	90 %	2/9 soit 22 %
Suda et al (1978 à 2008)	70/73 soit 96 %	4/15 soit 27 %

A = ACTH. C = cortisol.

C. Test à la DESMOPRESSINE

L'arginine-vasopressine (AVP) a plusieurs récepteurs :

- V1 (ou V1a) au niveau vasculaire et hépatique
- V2 au niveau rénal
- V3 (ou V1b) au niveau hypophysaire

Au niveau hypophysaire, l'AVP a une action stimulante sur la sécrétion d'ACTH. Initialement, le test était réalisé avec la LVP (lysine-vasopressine) mais ses faibles performances et sa mauvaise tolérance ont amené à lui préférer l'utilisation de la DESMOPRESSINE (62). La DESMOPRESSINE (1-deamino-8-D-Arginine Vasopressine ou DDAVP) est un analogue de l'AVP qui a une affinité particulière pour le récepteur V2, et une affinité plus faible pour les récepteurs V1 et V3. Chez les sujets sains, on ne constate pas de stimulation du cortisol ni de l'ACTH après une injection de DESMOPRESSINE. Il a été montré que les adénomes corticotropes peuvent surexprimer les récepteurs V3 à la vasopressine et exprimer les récepteurs V2, ce qui explique une réponse positive chez les patients avec une MC. Une étude a exploré l'expression de ces récepteurs au niveau de 14 adénomes corticotropes et étudié la relation entre la réponse de l'ACTH in vivo et l'expression de ces récepteurs in vitro. Il était retrouvé que les 14 adénomes exprimaient fortement le V3R (tout comme 6 hypophysés normales analysées dans cette étude) et le V1R (retrouvé seulement dans quelques cellules hypophysaires non corticotropes des hypophysés normales), et que l'expression du V2R était beaucoup plus variable de moins de 5 à 65 %. Les auteurs retrouvaient une relation entre la réponse de l'ACTH in vivo au test à la DESMOPRESSINE et le niveau d'expression du V2R, après ajustement sur la taille tumorale (68).

Néanmoins, il a également été retrouvé que les tumeurs à l'origine de SEA pouvaient également surexprimer le récepteur V3, expliquant la possibilité d'une réponse positive en cas de SEA (43). Des récepteurs V2 ont également été retrouvés au niveau d'adénomes corticotropes et de tumeurs ectopiques à l'origine des SEA. Tsagarakis et al ont étudié 4 tumeurs à l'origine de SEA, 2 cancers médullaires de la thyroïde et 2 tumeurs carcinoïdes bronchiques. Il était retrouvé une expression du récepteur V2 pour ces 4 tumeurs et du récepteur V3 pour 3 d'entre elles. Seul 1 cas ne répondait pas au DDAVP in vivo alors qu'il exprimait les 2 types de récepteurs, mais la sécrétion d'ACTH de base était très variable ce

qui a pu sous-estimer les résultats du test. La tumeur n'exprimant que le récepteur V2 in vitro montrait, in vivo, une réponse forte au DDAVP, suggérant le rôle important de l'expression du récepteur V2 dans la réponse à la DESMOPRESSINE (9).

Le test à la DESMOPRESSINE a donc été développé plus récemment que le test au CRH. Il consiste à injecter 10 µg de DESMOPRESSINE en intra-veineux, et à doser le cortisol et l'ACTH à 2 reprises avant l'injection, et après à 30, 60, 90 et 120 minutes.

Il était initialement, et l'est toujours, utilisé pour distinguer un SC d'un pseudo SC (PSC). Son intérêt dans le diagnostic différentiel du SCAD a été soulevé depuis l'étude de Malerbi et al en 1993. En l'étudiant dans une cohorte de SC de tous types (SCAD ou SC ACTH indépendant), il remarque une réponse positive sur le cortisol chez 15 des 16 MC testées et une absence de réponse chez la seule SEA de son étude (49).

D'autres auteurs l'ont donc étudié dans le diagnostic différentiel du SCAD.

Suda et al l'ont réalisé avec 4 µg de DDAVP chez 22 MC et 9 SEA, dont 3 tumeurs carcinoïdes pulmonaires et 6 « autres tumeurs pulmonaires », dont la nature n'était pas précisée. Ils ont utilisé comme critère de positivité un critère développé précédemment dans une population différente composée de MC et de sujets témoins sains. Le critère était une augmentation de l'ACTH de 50 %. Leurs résultats sont très critiquables puisqu'ils obtiennent une spécificité pour les MC de 56 %, et une sensibilité de 86 %. Un critère plus discriminant n'a pas été recherché dans cette étude (7).

Terzolo et al ont quant à eux repris le critère du test au CRH utilisé par le NIH, c'est-à-dire une augmentation de 35 % de l'ACTH plasmatique. Ils obtenaient finalement des performances équivalentes et donc critiquables puisque la sensibilité était de 89 % et la spécificité de 40 %. Plusieurs combinaisons de résultats, exposées dans le tableau ci-dessous (augmentation de l'ACTH de 50 %, associée ou non à une augmentation de l'ACTH en valeur absolue), ont été tentées pour optimiser ces performances mais sans succès. Leur étude était réalisée avec 10 µg de DDAVP, chez 34 MC prouvées histologiquement et 9 SEA dont les preuves diagnostiques ne sont pas expliquées dans l'étude (23).

	DDAVP
ACTH $\Delta\%$ > 35%	
Sensitivity	89%
Specificity	40%
ACTH $\Delta\%$ > 35% and Δ > 4.5 pmol/l	
Sensitivity	89%
Specificity	60%
ACTH $\Delta\%$ > 50%	
Sensitivity	84%
Specificity	40%
ACTH $\Delta\%$ > 50% and Δ > 4.5 pmol/l	
Sensitivity	84%
Specificity	60%

D'après Terzolo M, Reimondo G, Ali A, Boretta G, Cesario F, Pia A, Paccotti P, Angeli A. *The limited value of the desmopressin test in the diagnostic approach to Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2001 May ;54(5) :609-16.*

En utilisant comme critère pré-déterminé une augmentation de l'ACTH supérieure à 35 % et de cortisol supérieure à 20 %, Tsagarakis et al retrouvaient une sensibilité de 81 % et une spécificité de 40 % pour le diagnostic de MC (9). Leur analyse ROC pour le test à la DESMOPRESSINE ne retrouvait pas de résultat différent du hasard. Leur étude était, elle aussi, réalisée sur un petit nombre de 5 SEA et 22 MC (9).

De façon inattendue, Sakai et al sont parvenus à trouver un critère totalement discriminant en utilisant 5 µg de DDAVP. En effet, toutes leurs MC répondaient sur l'ACTH à plus de 200 % tandis que l'augmentation chez tous les SEA restait inférieure à 150 %. Néanmoins, cette étude est critiquable par son faible effectif de 10 MC et 3 SEA, surtout que ces 3 SEA n'étaient pas prouvées ni histologiquement ni par la survenue d'une insuffisance corticotrope après exérèse. Ils correspondaient à des cas de SCAD à IRM hypophysaire normale dont le CSPI ne mettait pas en évidence de gradient centro-périphérique d'ACTH et dont la chirurgie hypophysaire ne retrouvait pas d'adénome et n'entraînait pas d'insuffisance corticotrope (8).

Comme montré dans le tableau ci-dessous, le test à la DESMOPRESSINE a donc été peu étudié et surtout sur des effectifs de SEA très limités, dont certains étaient non prouvés histologiquement et dont la nature tumorale était parfois floue. De plus, la plupart des études ont appliqués des critères de positivité pré-déterminés, utilisés soit pour le diagnostic positif de MC par rapport à des témoins ou des pseudo-SC, soit pour le test au CRH dans le diagnostic différentiel du SCAD. Peu d'études ont cherché à déterminer un critère propre à la DESMOPRESSINE.

	Cushing's disease	Ectopic ACTH syndrome
Malerbi <i>et al.</i> (1993)	15/16	0/1
Heppner <i>et al.</i> (1996)	14/14	0/7
Malerbi <i>et al.</i> (1996)	14/14	–
Vignati <i>et al.</i> (1996)	11/13	1/2
Newell-Price <i>et al.</i> (1997)	14/17	3/4 (occult)
Colombo <i>et al.</i> (1997)	13/16	0/1
Sakai <i>et al.</i> (1997)	10/10	0/3
Arlt <i>et al.</i> (1997)	–	1/1
Lahera <i>et al.</i> (1999)	17/20	0/1
Tsagarakis <i>et al.</i> (1999)	23/25	0/3
Present study	17/19	2/5

D'après Terzolo M, Reimondo G, Ali A, Boretta G, Cesario F, Pia A, Paccotti P, Angeli A. *The limited value of the desmopressin test in the diagnostic approach to Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2001 May ;54(5) :609-16.*

Tableau récapitulatif des performances du test à la DESMOPRESSINE selon les critères de chaque étude :

Série	N	Substance	Critère	Sensibilité	Spécificité
Suda et al (1978 à 2008)	MC 22 SEA 9	DDAVP 4 µg	Augmentation A > 50 %	86 %	66 %
Tsagarakis et al (2002)	MC 26 SEA 5	DDAVP 10 µg	Augmentation A > 50 %	81 %	40 %
Terzolo et al (1987 à 1999)	MC 19 SEA 5	DDAVP 10 µg	Augmentation A > 35 % Augmentation A > 50 %	89 % 84 %	40 % 40 %
Sakai et al (1997)	MC 10 SEA 3	DDAVP 5 µg	Augmentation A > 200 %	100 %	100 %

A = ACTH. C = cortisol.

Tableau récapitulatif des réponses positives au test à la DESMOPRESSINE parmi les SEA :

Série	Critère de positivité	% de réponse positive au test à la DESMOPRESSINE parmi les SEA
Salgado et al (1975 à 2005)	Augmentation A > 35 % et C > 20 %	5/13 soit 38%
Suda et al (1978 à 2008)	Augmentation A > 50 %	4/9 soit 44 %
Tsagarakis et al (2002)	Augmentation A > 50 %	3/5 soit 60 %

A = ACTH. C = cortisol.

D. Le Test combiné CRH-DESMOPRESSINE

Devant les performances insuffisantes des tests vus précédemment, des auteurs ont suggéré l'utilisation d'un test combinant une injection de CRH et une de DESMOPRESSINE.

Ceci a été testé de façon encourageante par Newell-Price et al. Le test était réalisé avec 100 µg de hCRH et 10 µg de DESMOPRESSINE. La cohorte était composée de 17 MC et 5 SEA dont 3 tumeurs carcinoides bronchiques et 1 CMT. Les auteurs ont utilisé comme critère de positivité celui développé par Nieman et al pour le test au CRH en 1993 : une augmentation de l'ACTH de 35 % et une augmentation du cortisol de 20 % en reprenant les mêmes temps de comparaison. L'analyse sur l'augmentation du cortisol permettait une discrimination absolue entre les MC et les SEA puisqu'il augmentait d'au moins 38 % dans toutes les MC, et de moins de 29 % dans tous les SEA. En regardant l'ACTH les performances étaient moindres. Néanmoins cette étude portait sur un faible échantillon de 17 MC et 5 SEA (50).

Suite à cette publication, Tsagarakis et al ont voulu tester cette hypothèse. Ils ont regroupé une cohorte de 26 MC dont 20 adénomes confirmés à l'anatomopathologie et 6 MC suspectés suite au CSPI, et 5 SEA prouvées histologiquement. Le test était aussi réalisé avec 10 µg de DESMOPRESSINE et 100 µg de CRH humain. Par contre, les résultats se sont avérés différents. Les réponses sur le cortisol se chevauchaient entre les MC et les SEA, et l'analyse

ROC n'a pas retrouvé de valeur de cortisol discriminante. A l'inverse, une augmentation de l'ACTH de 218 % permettait d'obtenir une sensibilité de 88% et une spécificité de 80 % (9).

9- Les combinaisons d'examens complémentaires

Aucun test pris individuellement n'a une performance diagnostique suffisante pour différencier une MC d'une SEA. La question s'est posée de combiner les résultats des différents tests pour améliorer le diagnostic différentiel.

En 1986, Nieman et al ont associé les résultats du test au CRH et ceux du freinage fort. Le critère de positivité du test au CRH dans cette étude était inédit avec une augmentation de l'ACTH ou du cortisol supérieure à 4 fois la valeur du coefficient de variation intra-série. Un résultat positif au test au CRH ou au freinage fort avait une VPP de MC de 100 %, et l'association de réponses négatives aux 2 tests avaient une VPP de SEA de 100 %. En utilisant comme combinaison de résultat une réponse positive définie par une réponse au CRH ou un freinage après DEXAMETHASONE, et comme réponse négative une réponse négative aux 2 tests, ils obtenaient une sensibilité de 100 % et une spécificité de 88 %, avec un bon diagnostic posé dans 98 % des cas. Cette association donnait de meilleurs résultats que chaque test pris séparément. (26). Plusieurs auteurs confirment l'intérêt de cette combinaison de tests qui, dans leurs études améliore le diagnostic différentiel du SCAD et a des performances supérieures à celle de chaque test pris individuellement (19, 65).

Néanmoins, ces bons résultats sont à tempérer, ces 3 séries comportaient respectivement 8, 1 et 3 SEA. D'ailleurs en combinant les mêmes tests, plusieurs équipes ont retrouvé par la suite, des résultats moindres. Reimondo et al, dont la cohorte comptait 49 MC et 10 SEA, retrouvaient finalement que la combinaison des 2 tests apportait plus d'erreurs diagnostiques que l'utilisation du test au CRH seul. Mais leur étude ne semblait pas avoir le même objectif que celle de Nieman et al. Alors que Nieman et al cherchaient à éliminer les SEA parmi les SCAD répondant et au CRH et au freinage fort, Reimondo et al ont étudié les cas de SCAD répondant et au CRH et au freinage fort sans émettre d'hypothèse. Or on sait que des MC ne répondent pas au CRH et d'autres ne répondent pas au freinage fort. La sensibilité de son test était donc nettement diminuée (41). Quant à Suda et al, ils retrouvaient une sensibilité de 81 % et une spécificité de 60 % dans leur cohorte de 73 MC et 15 SEA, mais sans définir précisément leur méthode (7). Cette combinaison de tests est donc controversée.

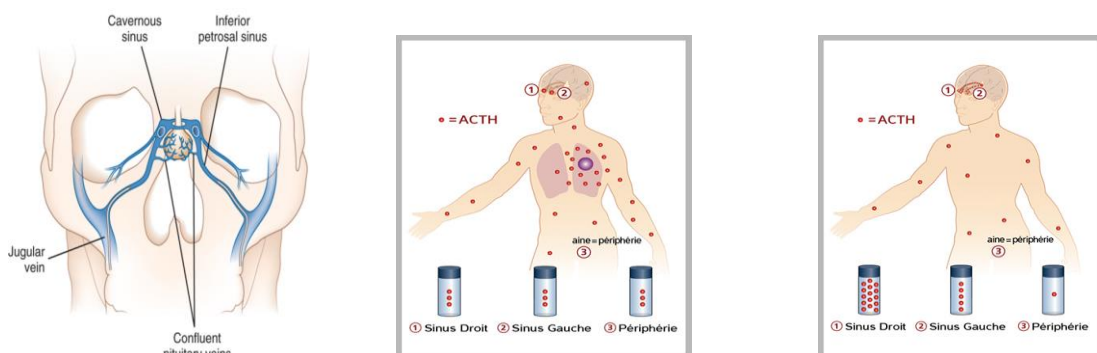
Une équipe a émis la même hypothèse que la nôtre. Testa et al ont étudié l'association des résultats des 3 tests dynamiques (le freinage fort, le test au CRH et le test à la DESMOPRESSINE). Leur objectif était d'évaluer le rôle de ces tests dans la démarche diagnostique et thérapeutique des MC à IRM normale, dans le but de diminuer les cas nécessitant la réalisation d'un CSPI. Si les 3 tests montraient une réponse en faveur d'une MC, le CSPI n'était pas réalisé et la chirurgie était proposée même si l'IRM était normale. Leur cohorte était composée de 31 MC. Le critère de positivité du freinage fort était une diminution d'au moins 50 % du cortisol. Le critère de positivité des tests au CRH et à la DESMOPRESSINE était le même : une augmentation de l'ACTH supérieure à 50 % et supérieure à 20 pg/ml, et/ou une augmentation du cortisol supérieure à 20 %. Cette combinaison de 3 résultats concordants leur a permis d'éviter la réalisation d'un CSP dans 77 % des cas, chez 60 % des MC à IRM négative et chez 75 % des MC à IRM positive. De plus, leur taux de rémission post-opératoire n'était pas différent entre le groupe à IRM normale et le groupe à IRM négative. Néanmoins, cette étude a de nombreuses limites. Elle a été réalisée sur un faible effectif de 31 MC, et sans tester cette hypothèse sur une population de

SEA. De plus, le diagnostic de MC était posé sur l'histologie ou la présence d'un gradient centro-périphérique d'ACTH au CSPI. L'histologie a confirmé 19 adénomes et 6 hyperplasies corticotropes, il n'est pas précisé si les 6 cas restants étaient en insuffisance corticotrope post-opératoire. La définition de la rémission post-opératoire n'était pas limitée à l'insuffisance corticotrope mais comprenait également l'eucortisolisme (30).

10- Cathétérisme des sinus pétreux

A. Indication et technique

Le cathétérisme des sinus pétreux est un examen de 2^{ème} intention. Il est indiqué dans le cadre des SCAD, lorsque les résultats des tests dynamiques et de l'IRM hypophysaire sont discordants. Son objectif est de distinguer une MC d'une SEA, en comparant les valeurs d'ACTH directement au niveau des sinus pétreux inférieurs (SPI) à celles en périphérie. Il est le gold-standard de ce diagnostic différentiel.



La voie d'abord est en général fémorale, les cathéters sont progressivement montés jusqu'à être placés au niveau des sinus pétreux inférieurs. Après la mise en place des cathéters, des dosages simultanés (au niveau des sinus pétreux inférieurs droit et gauche et en périphérie) sont réalisés de base, puis après injection de CRH, à 2, 5 et 15 minutes.

Le but est de retrouver un gradient centro-périphérique en faveur d'une MC, ou une absence de gradient évocatrice d'une SEA.

Un des critères de réussite de CSPI est le bon positionnement des cathéters au niveau des sinus pétreux. Ceci peut être vérifié au moment du CSPI par une injection de produit de contraste qui permet de visualiser l'évacuation du produit de contraste dans le sinus controlatéral. Des auteurs ont également suggéré de rechercher un gradient centro-périphérique de prolactine au cours du CSPI qui s'il est inférieur à 1.8 du côté ipsilatéral au pic d'ACTH suggère un cathétérisme inadéquat (58-59).

B. Performances

Oldfield et al ont rapporté le résultat de 281 CSPI réalisés entre 1982 et 1989. Parmi eux, seulement 3 étaient un échec. La sensibilité était de 95 % de base, et atteignait 100 % après l'injection de CRH, en regard d'une spécificité de 100 % dans les deux situations (51).

En effet, il a été montré que l'injection de CRH améliorait les performances du CSPI (5, 24, 51). Les critères diagnostiques utilisés, en faveur d'une MC, sont un gradient centro-périphérique supérieur à 2 de base, et supérieur à 3 après l'injection de CRH. Oldfield et al retrouvaient donc une meilleure sensibilité après injection de CRH, tandis que les résultats d'Invitti et al montraient une meilleure spécificité (24, 51).

Par la suite, des performances moindres ont été retrouvées, notamment au niveau de la sensibilité. Des faux-positifs sont retrouvés dans 15 % des MC (24).

Des auteurs suggèrent l'intérêt d'une injection de DESMOPRESSINE en plus de celle du CRH en vue d'améliorer les résultats du CSPI. Tsagarakis et al ont comparé les résultats du CSP chez 15 MC pour lesquelles uniquement du CRH a été injecté pendant le CSP, à 15 MC pour lesquelles de la DESMOPRESSINE a été administrée en plus du CRH. Les résultats étaient plus concluants après l'injection combinée de CRH et de DESMOPRESSINE, avec une sensibilité de 87 % après CRH seul, contre 100 % après la double injection. La spécificité était de 100 % dans les deux situations, mais avec 1 seul cas de SEA testé (53).

Le choix de la double injection n'avait pas été randomisé dans cette étude, et on ne connaît pas les motivations qui ont poussé les auteurs à la réaliser. Néanmoins, on peut penser qu'il y aurait un intérêt particulier chez les MC qui ne répondent pas au CRH en périphérie. D'ailleurs, les 2 cas de MC non diagnostiqués au CSPI avec la seule injection de CRH dans cette étude ne répondaient pas au CRH en périphérie. A l'inverse, il était retrouvé un gradient centro-périphérique au CSPI parmi 3 cas de MC ne répondant pas au CRH, mais ayant bénéficié de l'injection de DESMOPRESSINE en plus de celle de CRH.

Cette injection combinée présente le risque d'augmenter le nombre de faux positif, mais les auteurs ont infirmé cette hypothèse dans une autre étude (54).

Des équipes ont également testé les performances du CSPI avec une seule injection de DESMOPRESSINE. Dans l'étude de Castinetti et al, l'analyse de la courbe ROC retrouvait un seuil de 2 pour le gradient centro-périphérique d'ACTH. Avec ce seuil, ils obtiennent une sensibilité de 96 % et une spécificité de 100 %, avec 36 MC et 7 SEA prouvées histologiquement étudiées (64).

Tableau des performances du CSPI :

Série	Sensibilité	Spécificité
Oldfield et al (1982 à 1989) 215 MC - 20 SEA	Base : 95 % Après CRH : 100 %	Base : 100 % Après CRH : 100 %
Invitti et al (1999) 85 MC – 10 SEA	Base : 81 % Après CRH : 86 %	Base : 90 % Après CRH : 100 %
Kaltsas et al (1985 à 1997) 107 MC – 6 SEA	Base : 72.5 % Après CRH : 97 %	Base : 100 % Après CRH : 100 %

C. Limites

C'est un examen invasif et peu accessible. Il est réalisé uniquement dans des centres experts. Son succès et son bon déroulement dépendent de l'expérience du neuroradiologue qui le réalise (5).

Les complications restent rares, survenant dans moins de 1 % des cas (5, 51-54). Elles sont multiples et avec une gravité variable. On peut voir de simples hématomes au point de ponction, des réactions vaso-vagales, des fistules artério-veineuses spontanément résolutive, mais aussi des paralysies de nerfs crâniens, des thromboses veineuses... (55).

Des échecs sont possibles. Le taux de succès varie de 67.2 à 99 % (5, 51-55). En dehors d'une erreur technique, une autre cause possible d'échec est une anatomie veineuse inhabituelle (51). Dans 0.6 à 7 % des cas, le SPI ne se draine pas dans la veine jugulaire interne et n'est donc pas accessible au cathétérisme (52).

Des faux négatifs ont été retrouvés parmi les MC, en moyenne dans 5 % des cas, mais jusque 15 % des cas dans certaines séries (24, 51-54). Plusieurs explications sont possibles à cela. Certaines MC présentent un hypercortisolisme intermittent, donc si le CSPI est réalisé en période de sécrétion modérée, il y a un risque de ne pas mettre en évidence de gradient (56). C'est pourquoi, il est primordial de vérifier le niveau d'hypercortisolisme par un CLU de façon concomitante. De plus, 10 à 15 % des MC ne répondent pas au CRH, et ont donc moins de chance de répondre lors du CSP. Plusieurs autres causes de faux-négatif, malgré une cathétérisation adéquate, sont possibles, elles sont liées à l'anatomie veineuse locale. Le drainage de l'adénome peut se faire dans d'autres veines que le SPI, le sang du SPI peut être dilué par du sang d'origine extra-hypophysaire (60), et un ou les SPI peuvent être hypoplasiques ou plexiformes (61).

Des faux positifs sont également possibles. Il peut s'agir des cas de sécrétion ectopique de CRH, même s'ils restent très rares (2), ou d'une erreur de diagnostic initial du SC notamment avec un PSC qui montrerait un gradient centro-périphérique au CSPI, ou un traitement anti-cortisolique mis en place préalablement à la réalisation du CSPI qui réactiverait certaines cellules corticotropes saines.

D. Intérêt

Le CSPI sert uniquement au diagnostic étiologique du SC ACTH-dépendant. Il ne permet pas de latéraliser la sécrétion et d'orienter la chirurgie. La concordance entre la latéralisation au cathétérisme, définie par un gradient inter-sinus supérieur ou égal à 1.5, avec une image hypophysaire à l'IRM ou à la chirurgie était respectivement de 66 et 68 % dans l'étude d'Invitti et al (24). De même, avec un seuil de gradient inter-sinus de 1.4, Oldfield et al retrouvaient, pour la latéralisation, une VPP de 68 % avec les rapports de base et de 71 % après stimulation par le CRH (64). Cette absence de latéralisation s'explique par le fait que le drainage veineux de l'hypophyse est asymétrique dans 60 % des cas (52).

Il n'est donc pas retenu de valeur localisatrice au CSPI, il n'apporte donc aucun bénéfice supplémentaire au chirurgien (28).

2^{ème} PARTIE : NOTRE ETUDE

I- OBJECTIF

Le diagnostic différentiel du SCAD est difficile. L'examen étalon-or, le CSPI, est un examen invasif, réalisé uniquement dans des centres experts et dont le succès dépend de l'expérience du neuroradiologue. Il semble donc pertinent de développer des outils diagnostiques non invasifs et accessibles, comme les tests hormonaux dynamiques, pour poser le bon diagnostic sans avoir recours au CSPI.

Notre objectif était d'évaluer l'apport du test à la DESMOPRESSINE et la combinaison des résultats du test au CRH et du test à la DESMOPRESSINE dans le diagnostic différentiel du SCAD. Est-il possible dans certains cas de SCAD de poser le diagnostic étiologique en s'affranchissant du CSPI ?

II- METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, bicentrique, française. Nous avons inclus au total 149 patients présentant un SCAD, chez lesquels ont été réalisés un test au CRH et un test à la DESMOPRESSINE au moment de leur prise en charge initiale, avant toute mise en place de thérapeutique à visée anti-cortisolique.

1- Critères d'inclusion

A. La cohorte Maladie de Cushing

Cette cohorte regroupe 118 patients dont 78 issues du service d'endocrinologie du CHU de Bordeaux, et 40 provenant du service d'endocrinologie du CHU du Kremlin-Bicêtre.

Le diagnostic de MC était posé sur la confirmation histologique d'un adénome corticotrope et/ou la survenue d'une insuffisance corticotrope en post-opératoire immédiat d'une chirurgie hypophysaire.

B. La cohorte Sécrétion Ectopique d'ACTH

Cette cohorte regroupe 18 SEA : 6 recrutés dans le service d'endocrinologie du CHU de Bordeaux, et 12 provenant de plusieurs centres parisiens.

Le diagnostic de SEA était posé sur la confirmation histologique d'une tumeur neuro-endocrine exprimant l'ACTH et/ou la survenue d'une insuffisance corticotrope après l'exérèse d'une tumeur suspecte d'être la source de sécrétion de l'ACTH.

C. La cohorte X

Nous avons regroupé dans cette cohorte 10 cas de MC suspectées et 3 cas de SEA suspectées.

La suspicion de MC reposait sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques (sexe féminin, estimation de la durée d'évolution des symptômes, absence d'hypokaliémie, hypercortisolisme de modéré à intense) et la présence d'un gradient centro-périphérique au CSPI (rapport ACTH au niveau pétreux sur ACTH périphérique supérieur à 2 de base, et supérieur à 3 après CRH). Pour ces cas, la chirurgie n'avait pas apporté de preuve histologique ni permis d'obtenir une insuffisance corticotrope.

La suspicion de SEA reposait sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques et l'absence de gradient centro-périphérique d'ACTH lors du CSPI. Pour ces cas, la tumeur primitive est restée occulte jusqu'au moment de notre étude.

2- Critères d'exclusion

Les patients pour lesquels il manquait plusieurs temps au test au CRH et/ou au test à la DESMOPRESSINE ont été exclus de l'étude.

3- Réalisation des tests hormonaux

A. Le test au CRH

Ce test est réalisé à jeun. Un cathéter veineux est posé au préalable pour permettre les prélèvements itératifs sans induire un stress supplémentaire à chaque prélèvement veineux. Les effets indésirables possibles sont des flushs et une baisse de la tension artérielle. Il ne doit pas être réalisé chez les femmes enceintes.

Que ce soit au CHU de Bordeaux ou au CHU du Kremlin-Bicêtre, il était réalisé avec 100 µg de CRH humain. Par contre, les temps de prélèvements du cortisol et du CRH étaient différents entre les deux centres.

Séquence du test au CHU de Bordeaux :

- . Prélèvement sanguin de cortisol et d'ACTH à T-30 et T0.
- . Injection intraveineuse de 100 µg de CRH
- . Prélèvement sanguin de cortisol et d'ACTH à T+15, T+30, T+60, T+90, et T+120

Séquence du test au CHU du Kremlin-Bicêtre :

- . Prélèvement sanguin de cortisol et d'ACTH à T-30 et T0.
- . Injection intraveineuse de 100 µg de CRH
- . Prélèvement sanguin de cortisol et d'ACTH à T+15, T+30, T+45, T+60

Pour les SEA hors Bordeaux : seuls le cortisol et l'ACTH de base et leurs pics étaient disponibles.

B. Le test à la DESMOPRESSINE

Ce test est réalisé à n'importe quel moment de la journée, plus de 2 heures après un repas. Un cathéter veineux est posé au préalable pour permettre les prélèvements itératifs sans induire un stress supplémentaire à chaque prélèvement veineux. Il ne doit pas être réalisé en cas de : insuffisance cardiaque, insuffisance coronarienne, hypertension artérielle mal contrôlée, accident vasculaire cérébral, glaucome, artériopathie des membres inférieures, maladie de Willebrand, hyponatrémie. Les effets indésirables possibles sont : des flushs, une hyper ou une hypotension, une hyponatrémie. Ce test nécessite donc une surveillance de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Une restriction hydrique à 1L le jour du test est préconisée.

Ce test était réalisé avec 10 µg de DESMOPRESSINE au CHU de Bordeaux et au CHU du Kremlin-Bicêtre, mais là encore les temps de prélèvements étaient différents entre les 2 centres.

Séquence du test au CHU de Bordeaux :

- . Prélèvement sanguin du cortisol et de l'ACTH à T-15 et T0
- . Injection intraveineuse de 10 µg de DESMOPRESSINE
- . Prélèvement sanguin du cortisol et de l'ACTH à T+30, T+60, T+90, et T+120. Selon l'année de réalisation, le T+120 n'était pas toujours prélevé, tandis que le T+15 a été prélevé chez quelques patients seulement.

Séquence du test au CHU Kremlin-Bicêtre :

- . Prélèvement sanguin du cortisol et de l'ACTH à T-15 et T0
- . Injection intraveineuse de 10 µg de DESMOPRESSINE
- . Prélèvement sanguin du cortisol et de l'ACTH à T+15, T+30, T+45, et T+60

Pour les SEA hors Bordeaux : seuls le cortisol et l'ACTH de base ainsi que leurs pics étaient disponibles.

4- Méthode de dosage du cortisol

Au CHU de Bordeaux :

Avant le 06/05/2010 : le cortisol plasmatique a été mesuré par immunodosage compétitif avec une trousse de dosage RIA (Radio Immuno Assay) (Gamma Coat ; Dia Sorin, Stillwater, MN). La limite inférieure de détection du test est de 27 nmol/L. Les coefficients de variation intra-série sont de 8.3 et 8.3 % à 130 et 650 nmol/L respectivement. Les coefficients de variation inter-série sont de 7.0, 4.6 et 6 % à 94, 571, et 962 nmol/L respectivement.

Après le 06/05/2010 le cortisol plasmatique a été mesuré avec un automate Unicel Dxi (Beckman Coulter). Les coefficients de variation intra-série sont de 6.0, 6.0 et 4.0 % à 72, 454 et 819 nmol/L respectivement. Les coefficients de variation inter-série sont de 9.0, 4.0 et 5 % à 68, 429 et 788 nmol/L respectivement.

Les normes du laboratoire pour le cortisol sont de 185 à 624 nmol/L à 8h00.

Au CHU du Kremlin-Bicêtre :

La technique de dosage a été la même pour tous les patients de cette étude. Le cortisol a été mesuré par immunodosage enzymatique compétitif en phase solide par chemiluminescence (Immulite 2000, Siemens, Deerfield, USA). Les coefficients de variation intra et inter-série sont de 6.1 et 8.2 % respectivement à 91 nmol/L, et à 5.3 et 7.2 % respectivement à 496 nmol/L. la limite de détection est de 5.5 nmol/L.

Les normes du laboratoire pour le cortisol sont de 90 à 230 ng/L à 8h00.

5- Méthode de dosage de l'ACTH

L'ACTH doit être prélevée dans un tube EDTA et conservée dans la glace.

Au CHU de Bordeaux :

Le dosage de l'ACTH plasmatique a été réalisé par immunoradiométrie à l'aide d'une trousse type IRMA (Immunoradiometric assay) (ACTH IRMA, B.R.A.H.M.S., Germany). La limite inférieure de quantification du test est de 1.2 pmol/L. Les coefficients de variation intra-série sont de 4 et 4.2 % à 7.7 et 73 pmol/L.

Les normes du laboratoire pour l'ACTH sont de 2 à 13 pmol/L à 8h00.

Au CHU du Kremlin-Bicêtre :

L'ACTH est mesurée grâce à un dosage immunométrique par chemiluminescence sensible (Immulite 2000, Siemens, Deerfield, USA). Les coefficients de variation intra et inter-série sont respectivement de 4.6 et 5 % à 20 pg/ml, et respectivement de 3.4 et 4.8 % à 64 pg/ml. La limite de détection est 5 pg/ml.

Les normes du laboratoire pour l'ACTH sont de 10 à 50 pg/ml à 8h00.

6- Méthode de dosage du Cortisol Libre Urinaire (CLU)

Au CHU de Bordeaux :

Avant le 18/02/2013 : le CLU est mesuré par Spectria CORTISOL RIA (IDS France), avec une norme de 20 à 90 µg/j.

Après le 18/02/2013 : le CLU est mesuré par spectrométrie de masse, avec une norme de 10 à 60 µg/j.

Au CHU du Kremlin-Bicêtre :

Le CLU est mesuré par RIA en utilisant un anticorps polyclonal (Orion Diagnostica, Spectria, Espoo, Finland). Les coefficients de variation intra et intersérie sont de 4,5 et 5,5 % à 22 µg/L, et de 4,2 et 4,3 % à 269 µg/L. La limite de détection est de 5 µg/L.

7- Calculs et statistiques

Les calculs ont été réalisés par le logiciel Excel, les statistiques avec le logiciel MedCalc, et les graphes avec le logiciel Prism.

Les variables sont exprimées en médiane et/ou en moyenne +/- SEM.

La comparaison des caractéristiques clinico-biologiques entre les MC prouvées et les SEA prouvées a été réalisé avec le test de Mann-Whitney. Une différence significative était retenue pour un $P < 0.05$.

III- RESULTATS

1- Les caractéristiques clinico-biologiques

A. Les Maladies de Cushing (MC)

Le groupe MC est composé de 118 MC prouvées, dont 78 issues du CHU de Bordeaux et 40 du CHU du Kremlin-Bicêtre. Ce groupe de patient a un âge médian de 42 ans et un âge moyen de 41,5 ans +/- 11,2. L'âge minimum est de 14 ans et le maximum de 75 ans. Le sexe ratio est nettement en faveur du sexe féminin à 87,3 %.

La médiane du cortisol à minuit est de 453 nmol/L, celle de l'ACTH est de 60,5 pg/ml, et celle du CLU de 210 µg/24h. Leurs moyennes sont respectivement de 499 +/- 181 nmol/L, de 67 +/- 27 pg/ml et de 307 +/- 199 µg/j.

On retrouve 24 IRM normales sur 111, soit 22 % (24 % au CHU de Bordeaux et 18 % au CHU du Kremlin-Bicêtre), 61 microadénomes, soit 55 % (52 % au CHU de Bordeaux et 60 % au CHU du Kremlin-Bicêtre) et 26 macroadénomes soit 23 % (24 % au CHU de Bordeaux et 22 % au CHU du Kremlin-Bicêtre). Le résultat de 7 IRM n'était pas connu.

Le CSPI a permis un diagnostic correct dans 100 % des cas de MC prouvées.

B. Les sécrétions ectopiques d'ACTH (SEA)

Le groupe SEA est composé de 18 patients dont 5 issus du CHU de Bordeaux et 13 provenant de différents centres parisiens. L'âge médian de ce groupe est de 32 ans et l'âge moyen de 36,6 ans +/- 14,6. Le sexe ratio est ici équitable avec 50 % de femmes.

La médiane du cortisol à minuit est de 980 nmol/L, celle du CLU est de 1731 µg/24h et celle de l'ACTH de 119 pg/ml. Leurs moyennes sont respectivement de 1233 +/- 569 nmol/L, de 3587 +/- 3247 µg/j et de 154 +/- 80 pg/ml. L'IRM hypophysaire retrouvait une image évocatrice de microadénome dans 1 cas de SEA prouvé, tandis que le CSPI permettait un diagnostic correct dans 100 % des cas grâce à un gradient centro-périphérique d'ACTH < 2 de base et < 3 après stimulation.

Parmi les tumeurs ACTH-sécrétantes, on retrouve 11 TNE bronchiques, 3 TNE pancréatiques (une bien différenciée de grade 2 et 2 peu différenciées), 3 carcinomes thymiques peu différenciés et 1 phéochromocytome.

Le scanner a permis de détecter 13 tumeurs dès le diagnostic initial et une après un délai de 3 ans. L'Octreoscan a détecté 2 tumeurs carcinoïdes bronchiques dès la présentation et une après un délai d'un an. Le TEP-18-FDG a détecté une tumeur dès le diagnostic initial.

Dans cette cohorte, 3 tumeurs étaient occultes initialement et ont été découvertes au cours du suivi, avec un délai de 2 mois à 3 ans. Un cas présentait des métastases pulmonaires et hépatiques au diagnostic initial, avec une tumeur primitive pancréatique découverte 2 mois après, par une TEP-F-DOPA, après des résultats négatifs du scanner TAP, de l'Octreoscan et de la TEP-FDG. Les 2 autres cas étaient des tumeurs carcinoïdes bronchiques. L'une a été découverte après un an de suivi grâce à un Octreoscan alors que le premier Octreoscan

réalisé et le scanner TAP initial étaient négatifs. L'autre a été découverte après 3 ans de suivi grâce à un scanner thoracique, bien que, après relecture des scanners précédents, la tumeur était en fait déjà visible.

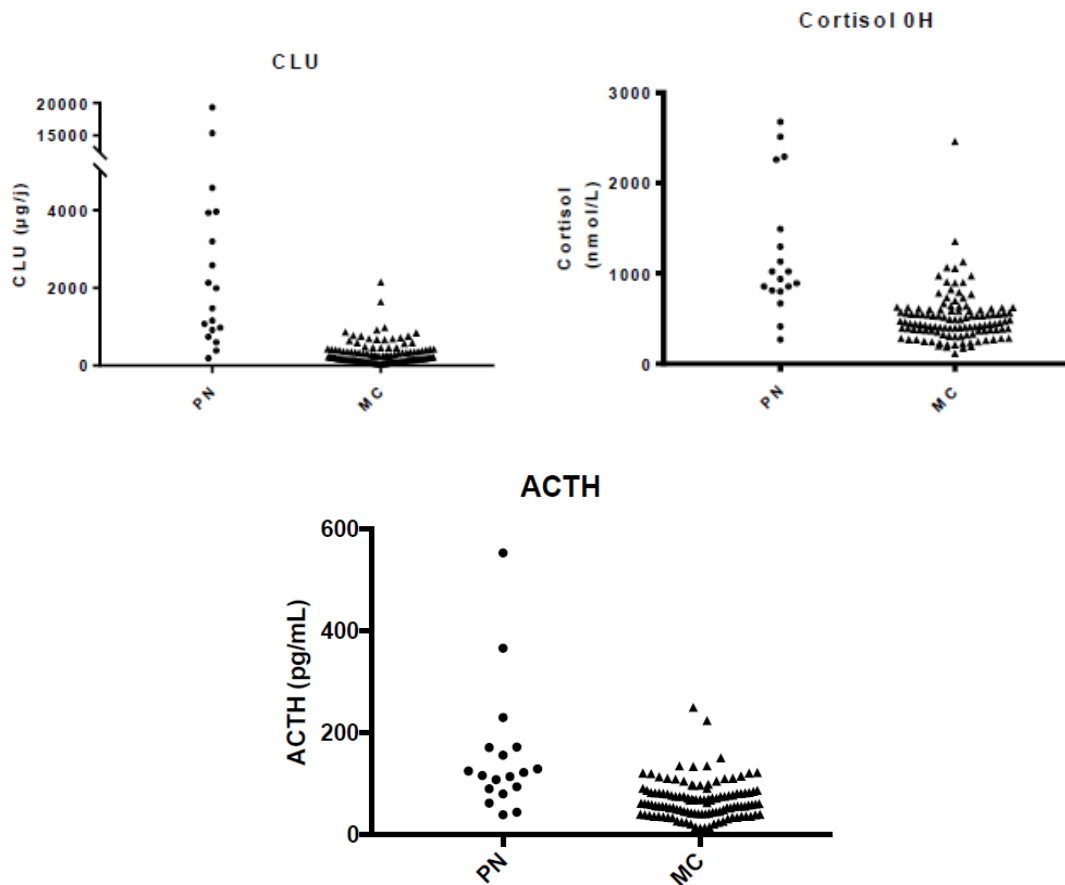
SEA	AGE	SEXE	TUMEUR	INITIALEMENT OCCULTE	EXAMEN LOCALISATEUR
1	58	F	TNE bronchique	Non	Scanner thoracique
2	28	M	TNE bronchique	Oui	Octreoscan
3	24	M	TNE bronchique	Non	Scanner thoracique et Octreoscan
4	57	M	TNE pancréatique	Oui	TEP-F-DOPA
5	16	F	TNE bronchique	Non	Scanner thoracique
6	20	F	TNE bronchique	Non	Octreoscan
7	18	M	TNE bronchique	Non	Scanner thoracique
8	19	F	TNE bronchique	Non	Scanner thoracique
9	40	M	Carcinome thymique	Non	Scanner thoracique
10	18	M	TNE bronchique	Non	TEP-18FDG
11	62	F	Carcinome thymique	Non	Scanner thoracique
12	18	M	TNE pancréatique	Non	Scanner abdominal
13	35	F	TNE bronchique	Non	Scanner thoracique
14	65	M	TNE bronchique	Non	Scanner thoracique
15	63	F	Phéochromocytome	Non	Scanner abdominal
16	40	F	Carcinome thymique	Non	Scanner thoracique
17	39	F	Carcinome pancréatique	Non	Scanner abdominal
18	29	M	TNE bronchique	Oui	Scanner thoracique

C. Comparaison des 2 groupes

Tableau des caractéristiques clinico-biologiques des 2 cohortes (MC, SEA) :

Caractéristiques	MC prouvées	SEA prouvées	Différence MC vs SEA
N	118	18	
Age médian Age moyen (min-max)	42 ans 41,5 (14 – 75)	32 ans 36,6 (16 - 65)	NS
Sexe F (%) (femmes/hommes)	87,3 % 103/15	50 % 9/9	P<0.01
Cortisol médian à minuit en nmol/L Cortisol moyen à minuit en nmol/L (min-max)	453 499 (113-2456)	1234 915 (269-2676)	P<0.05
CLU médian en µg/24h CLU moyen en µg/24h (min-max)	210 307 (32-2144)	1731 3587 (191-19350)	P<0.0001
ACTH médiane en pg/ml ACTH moyenne en pg/ml (min-max)	60,5 67 (13-250)	119 154 (39-553)	P<0.0001

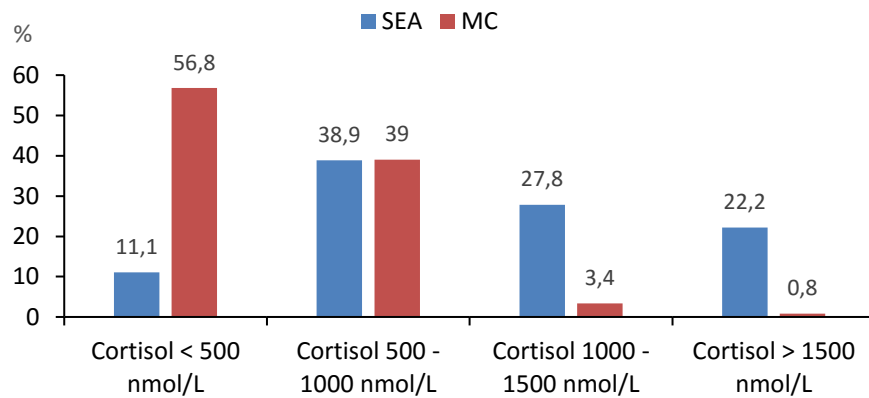
L'âge n'est pas un critère discriminant entre les MC et les SEA. Le sexe féminin est nettement plus prédominant dans le groupe des MC.



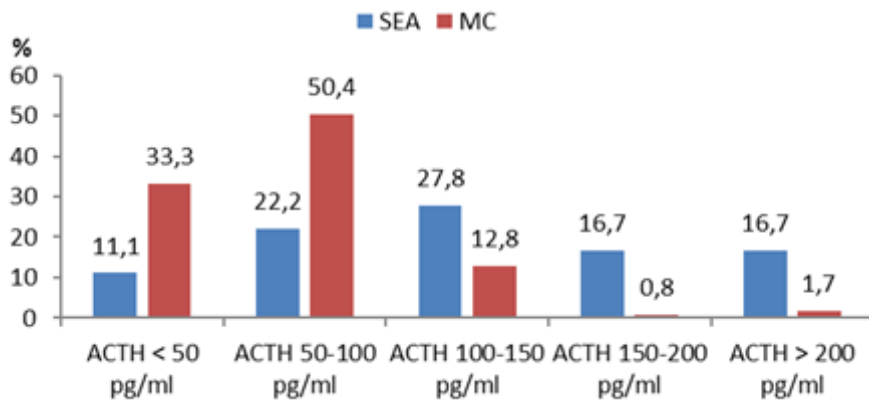
Distribution des concentrations plasmatiques de cortisol à minuit et d'ACTH et des CLU, exprimés respectivement en µg/j et en nmol/L parmi les Maladies de Cushing et les SC paranéoplasiques (PN).

Le cortisol à minuit, le CLU et l'ACTH sont significativement plus élevés dans le groupe SEA que dans le groupe MC. Néanmoins, on peut voir sur les graphiques ci-dessus qu'il y a un large chevauchement des valeurs entre les 2 groupes, notamment pour le cortisol à minuit et l'ACTH, le chevauchement pour le CLU est moins marqué. Le CLU le plus élevé pour les MC est de 2144 µg/j, 8 SEA (soit 44.4 %) ont un CLU strictement supérieur à cette valeur.

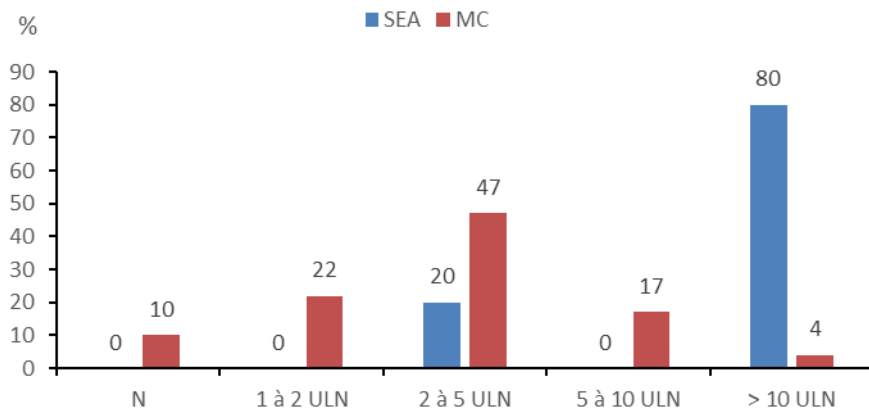
Distribution des concentrations plasmatiques de Cortisol à minuit



Distribution des concentrations plasmatiques d'ACTH



Distribution des CLU en ULN (upper limit normal)

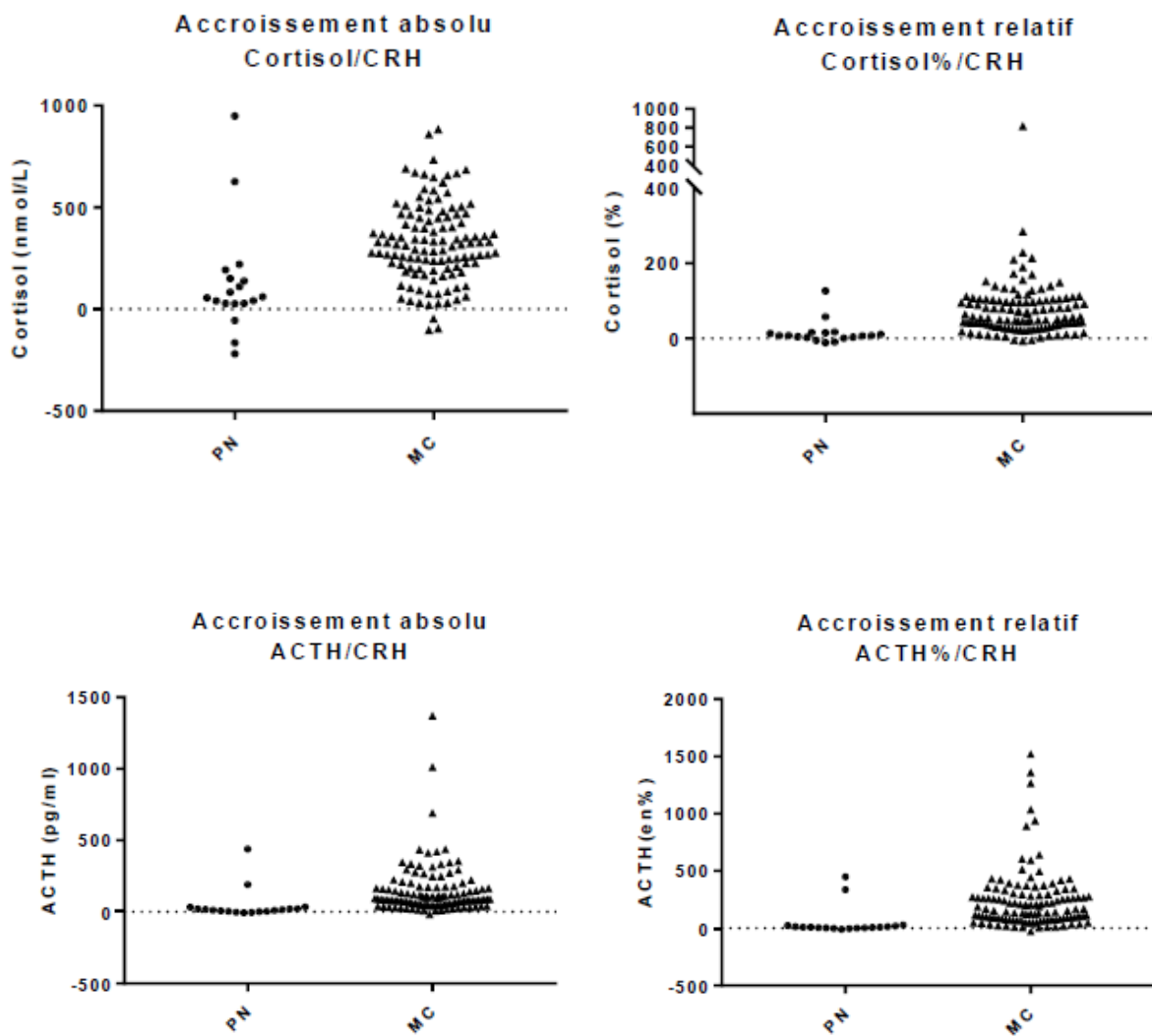


2- Résultats du test au CRH pour les cohortes MC et SEA prouvées

A. Les réponses du cortisol et de l'ACTH au test au CRH

Pour chaque test, nous avons regardé :

- La valeur absolue du pic de cortisol ou d'ACTH
- L'accroissement absolu du cortisol et de l'ACTH : c'est-à-dire l'accroissement maximal par rapport au T0, soit $\text{pic} - T0$
- L'accroissement relatif du cortisol et de l'ACTH (en %) : c'est-à-dire l'accroissement maximal proportionnel au T0, soit $((\text{pic}-T0)/T0) \times 100$



L'accroissement maximal relatif de l'ACTH parmi les MC est de 1517 %, et de 450 % parmi les SEA. Parmi les MC, 11 (soit 9 %) répondent avec un accroissement relatif maximal d'ACTH > 450 %.

L'accroissement maximal absolu de l'ACTH est de 1369 pg/ml parmi les MC, et de 439 pg/ml parmi les SEA. Parmi les MC, 3 (soit 2.5 %) répondent avec un pic d'ACTH > 439 pg/ml.

On note 2 réponses fortement positives dans la cohorte SEA. Il s'agit d'une tumeur carcinoïde bronchique qui répond à la CRH avec un accroissement relatif maximal d'ACTH à 336 %, et une TNE pancréatique bien différenciée initialement occulte qui présente une réponse de 450 %.

B. Interprétation du test au CRH selon les critères « optimaux » de la littérature

- Selon le critère de Nieman *et al* (45) :

Ce critère est une augmentation de l'ACTH plasmatique de plus de 35 %, entre la moyenne de l'ACTH à T-5 et T-1 min, et la moyenne de l'ACTH entre le T+15 et le T+30 min après injection de CRH ovin. Certains de ces temps n'étaient pas disponibles dans notre cohorte, nous avons donc étudié ce critère entre le T0 et le pic d'ACTH.

On observe une réponse chez 106 des 118 MC (90 %), et chez 2 des 18 SEA (11 %).

	MC	SEA
Réponse positive au CRH	106	2
Absence de réponse au CRH	12	16
Total	118	18

Ces résultats traduisent une sensibilité de 90 %, une spécificité de 89 %, une valeur prédictive positive (VPP) de 98 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 57 %, pour le diagnostic de MC (Cf tableau N°1).

- Selon le critère de Newell-Price *et al* (46) :

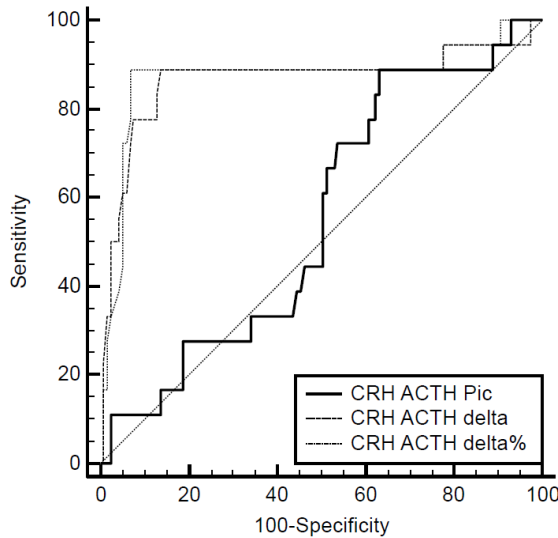
Ce critère est une augmentation du cortisol d'au moins 14 %, entre le cortisol moyen de base et le cortisol moyen des temps T+15 et T+30 minutes. Certains de ces temps n'étaient pas disponibles dans notre cohorte, nous avons donc étudié ce critère entre le T0 et le pic de cortisol.

On observe une réponse chez 105 des 118 MC (89 %) et chez 5 des 13 SEA (28 %).

	MC	SEA
Réponse positive au CRH	105	5
Absence de réponse au CRH	13	13
Total	118	18

Ces résultats confèrent une sensibilité de 89 %, une spécificité de 72 %, une VPP de 95 % et une VPN de 50 % pour le diagnostic de MC (Cf tableau N°1).

C. Analyse ROC du test au CRH selon la réponse de l'ACTH



AUC des réponses de l'ACTH au test au CRH, selon :

Valeur du pic : 0.553

Accroissement absolu maximal : 0.864

Accroissement relatif maximal : 0.872

L'AUC (area under curve = aire sous la courbe) de la valeur absolue du pic d'ACTH est significativement moindre que celle de l'accroissement maximal absolu de l'ACTH ($p=0.0078$) et que celle de l'accroissement relatif maximal de l'ACTH ($p=0.0045$). Par contre, les AUC de chaque accroissement sont équivalentes ($p=0.5798$).

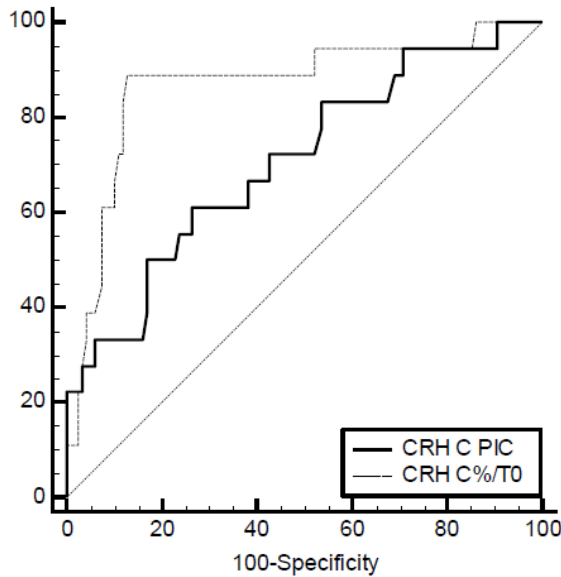
Selon l'analyse ROC, les meilleures performances du test au CRH pour le diagnostic de MC sont obtenues avec comme critère un accroissement relatif maximal de l'ACTH > 28 %. Ce critère confère une sensibilité de 92 % et une spécificité de 89 %.

	MC	SEA
Réponse au CRH : accroissement relatif maximal de l'ACTH > 28 %	109	2
Réponse au CRH : accroissement relatif maximal de l'ACTH ≤ 28 %	9	16
Total	118	18

Le chevauchement des réponses entre les MC et les SEA au test au CRH est majeur.

On obtient une spécificité de 100 % avec un accroissement relatif maximal d'ACTH > 450 %, mais en regard d'une sensibilité de 9 %.

D. Analyse ROC du test au CRH selon la réponse du cortisol



AUC des réponses du cortisol au test au CRH, selon :

Valeur du pic : 0.707

Accroissement relatif maximal : 0.866

L'AUC de l'accroissement maximal du cortisol par rapport au T0 semble inférieure à celle de l'accroissement relatif maximal du cortisol mais la différence n'est pas significative ($p=0.0975$).

E. Les performances du test au CRH selon la combinaison de la réponse du cortisol et de l'ACTH

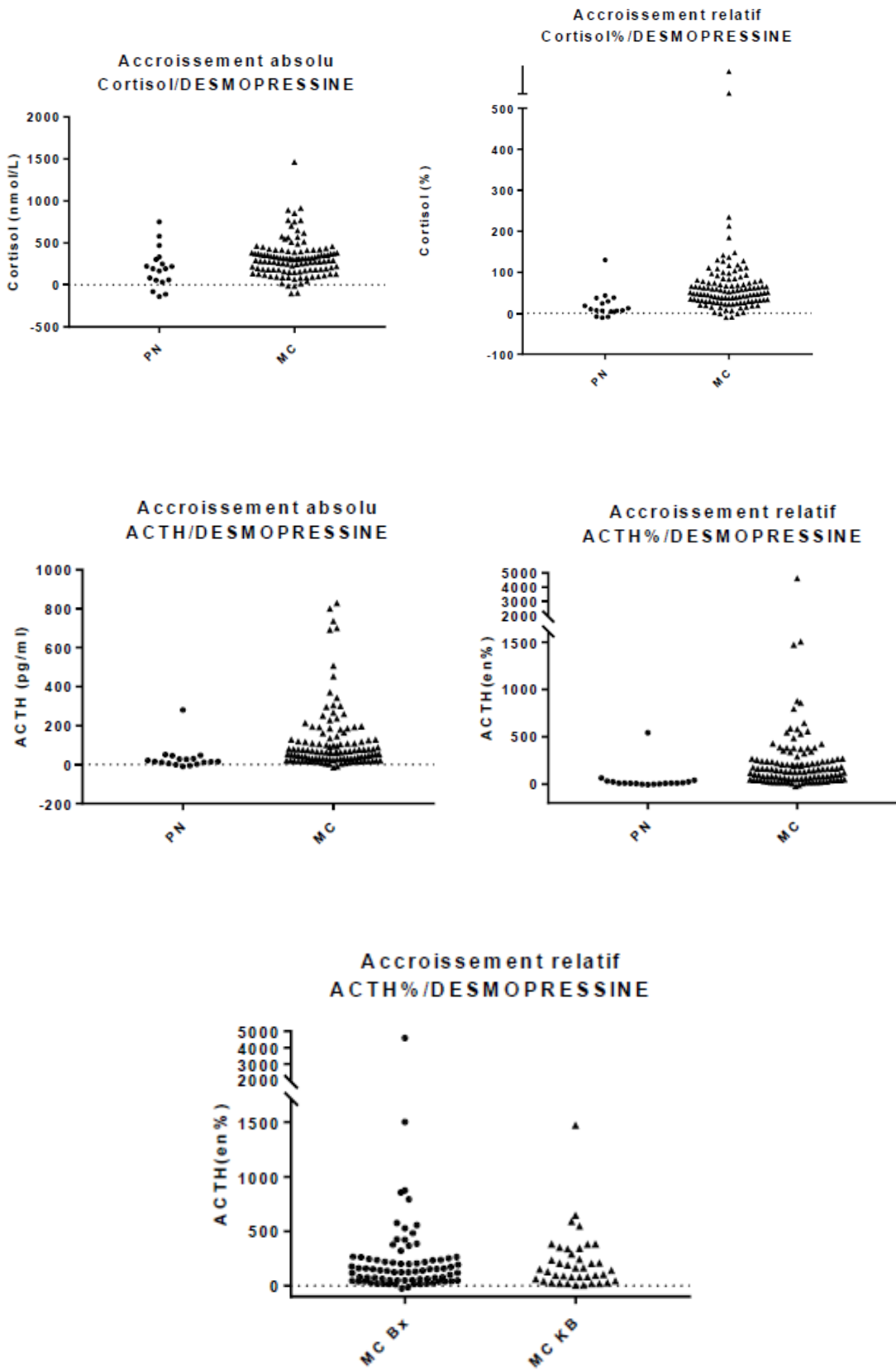
Les performances du test au CRH ne sont pas supérieures si l'on combine les réponses du cortisol et de l'ACTH.

3- Résultats du test à la DESMOPRESSINE pour les cohortes MC et SEA prouvées

A. Les réponses du cortisol et de l'ACTH au test à la DESMOPRESSINE

Pour chaque test, nous avons regardé :

- La valeur absolue du pic de cortisol ou d'ACTH
- L'accroissement absolu du cortisol et de l'ACTH : c'est-à-dire l'accroissement maximal par rapport au T0, soit $\text{pic} - T0$
- L'accroissement relatif du cortisol et de l'ACTH (en %) : c'est-à-dire l'accroissement maximal proportionnel au T0, soit $((\text{pic}-T0)/T0) \times 100$



MC Bx = MC issues du CHU de Bordeaux
 MC KB = MC issues du CHU du Kremlin-Bicêtre

L'accroissement relatif maximal de l'ACTH parmi les MC est de 4597 % et de 542 % parmi les SEA. Parmi les MC, 11 (soit 9 %) répondent avec un pic d'ACTH strictement supérieur à 542 %.

L'accroissement absolu maximal de l'ACTH est de 827 pg/ml parmi les MC et de 280 pg/ml parmi les SEA. Parmi les MC, 12 (soit 10 %) répondent avec un pic d'ACTH strictement supérieur 280 pg/ml.

B. Interprétation du test à la DESMOPRESSINE selon les critères « optimaux » de la littérature

Pour le critère de positivité du test à la DESMOPRESSINE, nous avons décidé d'utiliser un critère développé dans une étude réalisée dans notre service du CHU de Bordeaux en 2011, dont la méthode et le résultat principal sont détaillés en ANNEXE N°2 (67). Ce travail étudiait la réponse au test à la DESMOPRESSINE (avec 10 µg de DDAVP) dans une cohorte de 68 MC prouvées (les critères d'inclusion étaient les mêmes que les nôtres) et dans une population de témoins, composée de 10 sujets sains, de 28 pseudo-syndrome de Cushing et de 18 adénomes hypophysaires autres que corticotropes.

Le seuil permettant une spécificité de 100 % en regard de la meilleure sensibilité possible était un accroissement absolu maximal d'ACTH de 8.4 pmol/L (soit 38.2 pg/ml). Ce critère permettait d'obtenir une sensibilité de 75 % en regard d'une spécificité de 100 % pour le diagnostic de MC. Ce critère est proche du critère de 6 pmol/L retrouvé dans l'étude de Moro et al sur le diagnostic différentiel des MC et pseudo SC (69).

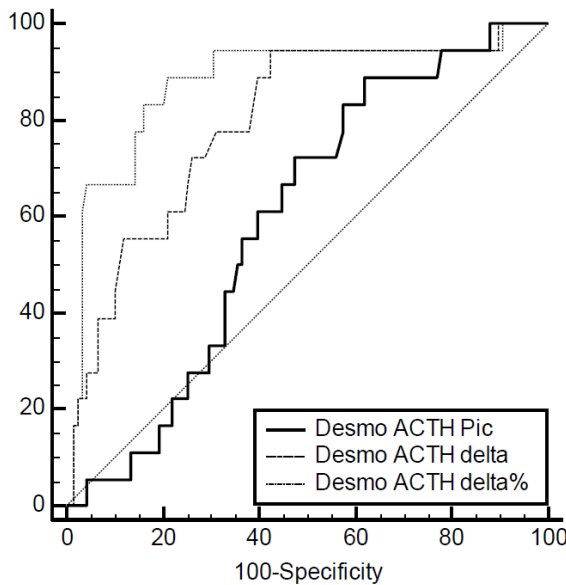
Selon ce critère, 78 des 118 MC (66 %) et 4 des 18 SEA (22 %) présentent une réponse à la DESMOPRESSINE.

	MC	SEA
Réponse positive à la DESMOPRESSINE	78	4
Absence de réponse à la DESMOPRESSINE	40	14
Total	118	18

Ces résultats traduisent une sensibilité de 66 %, une spécificité de 78 %, une VPP de 95 % et une VPN de 26 % pour le diagnostic de MC (Cf tableau N°1).

L'accroissement absolu maximal de l'ACTH parmi les MC issues de Bordeaux a une moyenne de 121 pg/ml (IC 95 % 101.7 – 140.3), 50 des 78 MC répondent positivement au test à la DESMOPRESSINE selon notre critère ROC, soit 64 %. L'accroissement absolu maximal de l'ACTH parmi les MC issues du Kremlin-Bicêtre a une moyenne de 116 pg/ml (93.6 – 138.4), 28 des 40 MC répondent positivement au test à la DESMOPRESSINE selon notre critère ROC, soit 70 %.

C. Analyse ROC du test à la DESMOPRESSINE selon la réponse de l'ACTH



AUC des réponses de l'ACTH au test à la DESMOPRESSINE, selon :

Valeur du pic : 0.597

Accroissement absolu maximal : 0.794

Accroissement relatif maximal : 0.877

L'AUC du pic d'ACTH est moindre que celle de l'accroissement absolu avec une différence très proche de la significativité ($p=0.05$). Ces 2 AUC sont significativement moindres que celle de l'accroissement relatif maximal d'ACTH ($p=0.0018$). Contrairement au test au CRH, l'AUC de l'accroissement relatif est significativement supérieure à celle de l'accroissement absolu ($p=0.0023$).

Les meilleures performances du test à la DESMOPRESSINE obtenues pour le diagnostic de MC sont une sensibilité de 79 % et une spécificité de 89 % avec comme critère un accroissement relatif d'ACTH maximal > 40 %. La VPP est de 98 % et la VPN de 39 %.

	MC	SEA
Réponse à la DESMOPRESSINE : accroissement relatif maximal de l'ACTH > 40 %	93	2
Réponse à la DESMOPRESSINE : accroissement relatif maximal de l'ACTH ≤ 40 %	25	16
Total	118	18

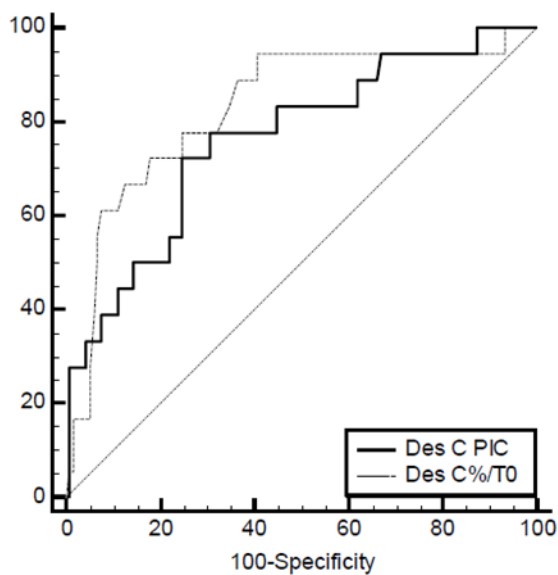
Le chevauchement des réponses de l'ACTH entre les MC et les SEA est important. Seulement, 12 MC ont une réponse supérieure à la réponse maximale des SEA. On obtient une spécificité de 100 % avec un critère d'accroissement relatif maximal > 542 %, mais en regard d'une sensibilité de 9 %.

Le critère, pour le test à la DESMOPRESSINE, qui s'approche le plus d'une spécificité de 100 %, est un accroissement absolu maximal de l'ACTH > 52 pg/ml qui confère une spécificité de 94 % et une sensibilité de 58 %.

L'accroissement relatif maximal de l'ACTH parmi les MC issues de Bordeaux a une moyenne de 259 % (IC 95% 197.6 – 320.4), 62 des 78 MC répondent positivement à la DESMOPRESSINE selon notre critère ROC, soit 79.5 %.

L'accroissement relatif maximal de l'ACTH parmi les MC issues du Kremlin-Bicêtre a une moyenne de 213 % (IC 95 % 172.3 – 253.7), 31 des 40 MC répondent positivement à la DESMOPRESSINE selon notre critère ROC, soit 77.5 %.

D. Analyse ROC du test à la DESMOPRESSINE selon la réponse du cortisol



AUC des réponses du cortisol au test à la DESMOPRESSINE, selon :

Valeur du pic : 0.762

Accroissement relatif maximal : 0.829

L'AUC de l'accroissement absolu maximal du cortisol n'est pas significativement différente de celle de l'accroissement relatif maximal ($p=0.4885$).

E. Les performances du test à la DESMOPRESSINE selon la combinaison de la réponse du cortisol et de l'ACTH

Les performances du test à la DESMOPRESSINE ne sont pas supérieures si l'on combine les réponses du cortisol et de l'ACTH.

4- Résultats de la combinaison d'une réponse positive au test au CRH et d'une réponse positive au test à la DESMOPRESSINE

Nous avons étudié si la combinaison des résultats aux 2 tests dynamiques améliorerait les performances diagnostiques individuelles de chaque test, et notamment s'il était possible d'obtenir une spécificité ou une VPP de 100 % pour le diagnostic de MC.

A. Selon les critères de la littérature

- Réponse positive au test au CRH selon le critère de Nieman *et al* (45) et au test à la DESMOPRESSINE selon le critère de R. Baudoin (67) :

Parmi les MC, 5 ne répondent à aucun des 2 tests (soit 4 %), tandis qu'un SEA répond aux 2 tests (soit 5.5 %).

	MC	SEA
Réponse positive aux 2 tests	71	1
Absence de réponse positive aux 2 tests	47	17
Total	118	18

Pour le diagnostic de MC, la VPP et la spécificité de la combinaison semblent meilleures que celles des tests pris individuellement : la spécificité est de 94 % et la VPP est de 99 % en regard d'une sensibilité de 60 % et d'une VPN de 27 % (Cf tableau N°1).

- Réponse positive au test au CRH selon le critère de Newell-Price *et al* (46) et au test à la DESMOPRESSINE selon le critère de R. Baudoin (67) :

Parmi les MC, 4 ne répondent à aucun des 2 tests (soit 3 %), tandis qu'un SEA répond aux 2 tests (soit 5.5 %).

	MC	SEA
Réponse positive aux 2 tests	69	1
Absence de réponse positive aux 2 tests	49	17
Total	118	18

Pour le diagnostic de MC, la VPP et la spécificité de la combinaison semblent meilleures que celles des tests pris individuellement : la spécificité est de 94 % et la VPP est de 99 % en regard d'une sensibilité de 58.5 % et d'une VPN de 26 % (Cf tableau N°1).

B. Selon les critères retrouvés par notre analyse ROC

Les résultats des 2 tests n'étant pas significativement différents, leur combinaison par une méthode de régression logistique ne montrait pas de supériorité par rapport aux performances de chaque test pris individuellement.

	MC	SEA
Réponse positive aux 2 tests	88	1
Absence de réponse positive aux 2 tests	30	17
Total	118	18

Pour le diagnostic de MC, la spécificité est de 94 % en regard d'une sensibilité de 75 %. La VPP est de 99 % et la VPN de 36 %.

Avec le test à la DESMOPRESSINE seul, avec comme critère de positivité un accroissement relatif maximal d'ACTH > 40 %, la sensibilité est de 79 %, la spécificité de 89 %, la VPP de 98 % et la VPN de 39 % pour le diagnostic de MC.

Avec le test au CRH seul, avec comme critère de positivité un accroissement relatif maximal d'ACTH > 28 %, la sensibilité est de 92 %, la spécificité de 89 %, la VPP de 98 % et la VPN de 64 % pour le diagnostic de MC.

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Test au CRH	92 %	89 %	98 %	64 %
Test à la DESMOPRESSINE	79 %	89 %	98 %	39 %
Combinaison 2 tests	75 %	94 %	99 %	36 %

C. Intérêt de la combinaison d'une réponse positive à chaque test dans le diagnostic différentiel du SCAD

Cette combinaison permet d'exclure un cas de SEA supplémentaire par rapport à chaque test pris individuellement. Néanmoins, l'objectif de 100 % de spécificité n'est pas atteint.

Les performances de ces tests sont ici limitées par un cas de SEA prouvé, Mme C âgée de 57 ans, porteuse d'une tumeur carcinoïde bronchique, qui présente une réponse explosive au test au CRH et au test à la DESMOPRESSINE.

En effet, ce cas présente un accroissement relatif maximal d'ACTH de 336 % au test au CRH et de 542 % au test à la DESMOPRESSINE. Son cas clinique est présenté en ANNEXE N°1. Notons qu'un autre SEA, une TNE pancréatique bien différenciée, présente une réponse au test à la CRH très significative à 450 %. Par contre, la réponse au test à la DESMOPRESSINE de

Mme C. est plus singulière par son intensité puisque les autres réponses retrouvées au test à la DESMOPRESSINE parmi les SEA sont au maximum de 65 %.

Notre série est donc caractérisée par un cas très singulier de SEA qui nous amène à analyser les résultats sans le prendre en compte.

5- Résultats du test à la CRH, du test à la DESMOPRESSINE et de la combinaison des résultats aux 2 tests sans Mme C.

A. Les résultats du test au CRH selon les critères de la littérature

- Selon le critère de Nieman *et al* (45) :

	MC	SEA
Réponse positive au CRH	106	1
Absence de réponse au CRH	12	16
Total	118	17

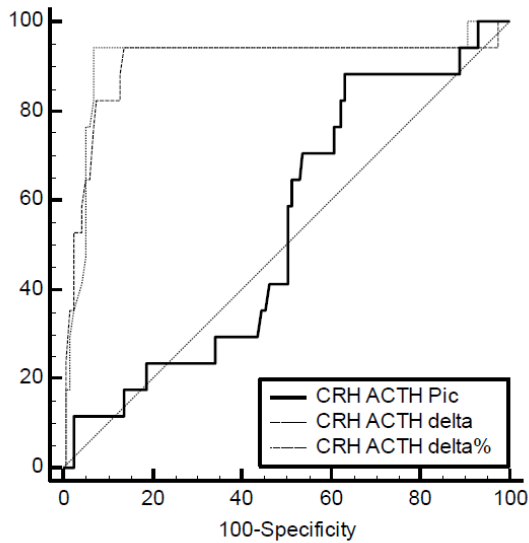
Ces résultats traduisent une sensibilité de 90 %, une spécificité de 94 %, une VPP de 99 % et une VPN de 57 % pour le diagnostic de MC.

- Selon le critère de Newell-Price *et al* (46) :

	MC	SEA
Réponse positive au CRH	105	4
Absence de réponse au CRH	13	13
Total	118	17

Ces résultats traduisent une sensibilité de 89 %, une spécificité de 76.5 %, une VPP de 96 % et une VPN de 50 % pour le diagnostic de MC.

B. Les résultats du test au CRH selon une analyse ROC



AUC des réponses de l'ACTH au test au CRH, selon :

Valeur du pic : 0.538

Accroissement absolu maximal : 0.902

Accroissement relatif maximal : 0.910

L'AUC de la valeur absolue du pic d'ACTH est significativement moins performante que celle de l'accroissement absolu maximal ($p=0.0009$), et que celle de l'accroissement relatif maximal d'ACTH ($p=0.0003$). Par contre, les AUC de chaque accroissement ne sont pas significativement différentes ($p=0.5732$).

	MC	SEA
Réponse au CRH : accroissement relatif maximal d'ACTH > 28 %	109	1
Réponse au CRH : accroissement relatif maximal d'ACTH ≤ 28 %	9	16
Total	118	17

Avec comme critère de positivité un accroissement relatif maximal d'ACTH > 28 %, la spécificité est de 94 % et la VPP de 99 % pour le diagnostic de MC en regard d'une sensibilité de 92 % et d'une VPN de 64 %.

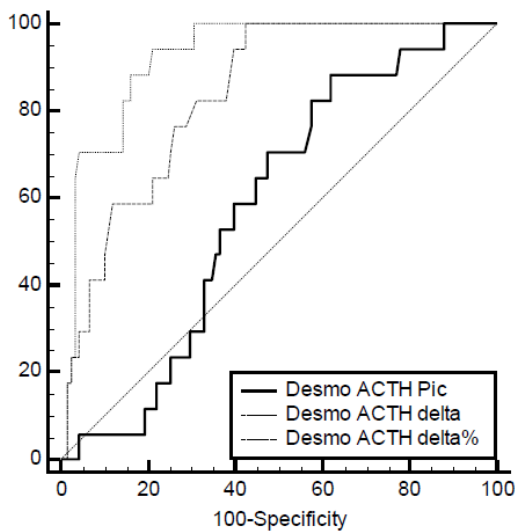
On obtient une spécificité de 100 %, avec comme critère de positivité un accroissement relatif maximal d'ACTH > 450 % mais en regard d'une sensibilité de 9 %.

C. Les résultats du test à la DESMOPRESSINE selon un critère de la littérature

	MC	SEA
Réponse positive à la DESMOPRESSINE	78	3
Absence de réponse à la DESMOPRESSINE	40	14
Total	118	17

Ces résultats traduisent une sensibilité de 66 %, une spécificité de 82 %, une VPP de 96 % et une VPN de 26 % pour le diagnostic de MC.

D. Les résultats du test à la DESMOPRESSINE selon une analyse ROC



AUC des réponses de l'ACTH au test à la DESMOPRESSINE, selon :

Valeur du pic : 0.581

Accroissement absolu maximal : 0.835

Accroissement proportionnel maximal : 0.923

L'AUC de la valeur absolue du pic d'ACTH est significativement moins performante que celle de l'accroissement absolu maximal d'ACTH ($p=0.0037$), qui est significativement moins performante que celle de l'accroissement relatif maximal d'ACTH ($p=0.0017$).

	MC	SEA
Réponse à la DESMOPRESSINE Accroissement relatif maximal d'ACTH > 40 %	93	1
Réponse à la DESMOPRESSINE Accroissement relatif maximal d'ACTH ≤ 40 %	25	16
Total	118	17

Avec comme critère de positivité un accroissement relatif maximal d'ACTH > 40 %, la spécificité est de 94 % et la VPP de 99 % pour le diagnostic de MC en regard d'une sensibilité de 79 % et d'une VPN de 39 %.

Pour le diagnostic de MC, on obtient une spécificité et une VPP de 100 % pour un accroissement relatif maximal d'ACTH > 65 %, avec une sensibilité en regard de 69,5 %.

E. Les résultats de la combinaison du test au CRH et du test à la DESMOPRESSINE

	MC	SEA
Réponse positive aux 2 tests	88	0
Absence de réponse positive aux 2 tests	30	17
Total	118	17

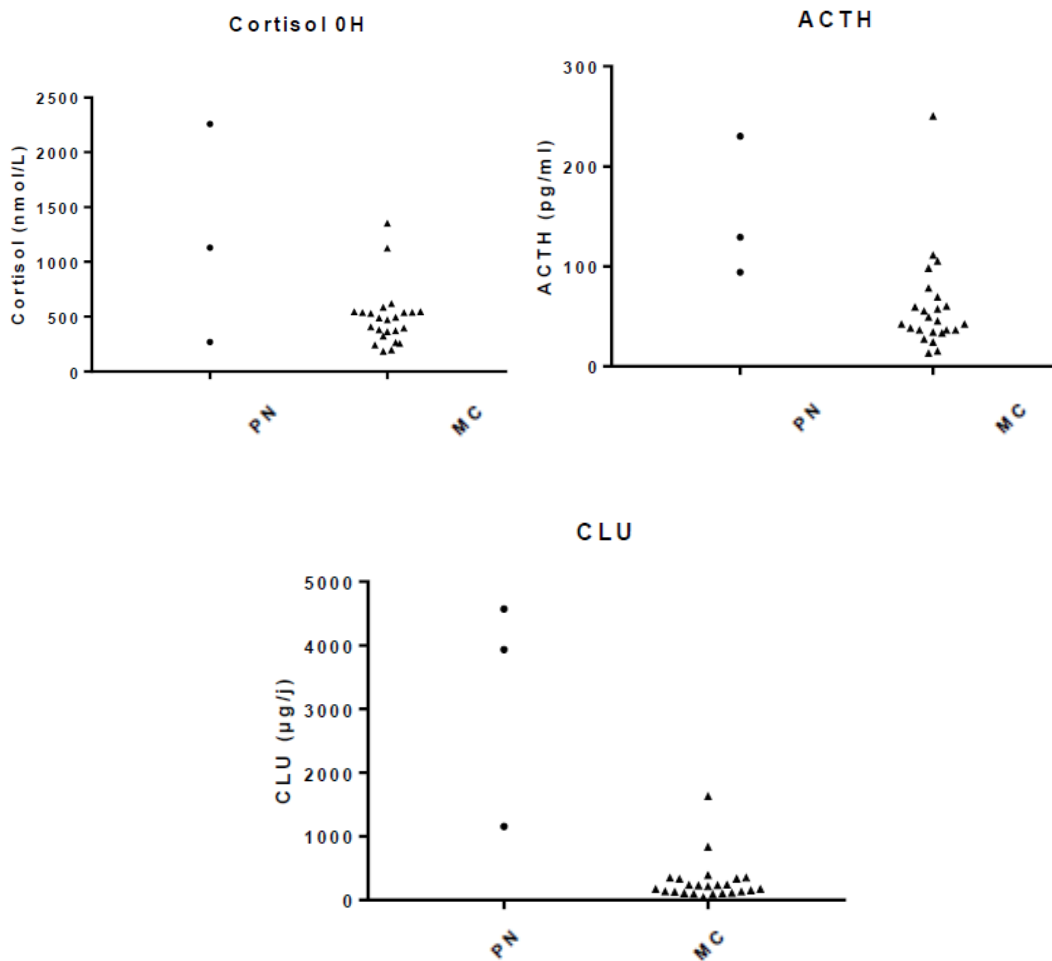
En utilisant comme critère de positivité un accroissement relatif maximal d'ACTH > 28 % pour le test au CRH et > 40 % pour le test à la DESMOPRESSINE, et en combinant les résultats positifs aux 2 tests, la spécificité et la VPP pour le diagnostic de MC sont de 100 %, associées à une sensibilité de 74,5 % et une VPN de 36 %.

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
	Mme C. AVEC/SANS	Mme C. AVEC/SANS	Mme C. AVEC/SANS	Mme C. AVEC/SANS
Test au CRH selon Nieman <i>et al</i> (45)	90/90%	89/94%	98/99%	25/57%
Test au CRH selon Newell-Price <i>et al</i> (46)	89/89%	72/76.5%	95/96%	50/50%
Test au CRH, selon le critère de notre analyse ROC	92/92%	89/94%	98/99%	64/64%
Test à la DESMOPRESSINE Selon le critère de R. Baudoin (67)	66/66%	78/82%	95/96%	26/26%
Test à la DESMOPRESSINE, selon le critère de notre analyse ROC	79/79%	89/94%	98/99%	39/39%
Combinaison de 2 résultats positifs (selon notre analyse ROC)	75/74.5%	94/100%	99/100%	36/36%

6- Résultats du test au CRH et du test à la DESMOPRESSINE dans les sous-groupes : MC à IRM normale et SEA initialement occulte

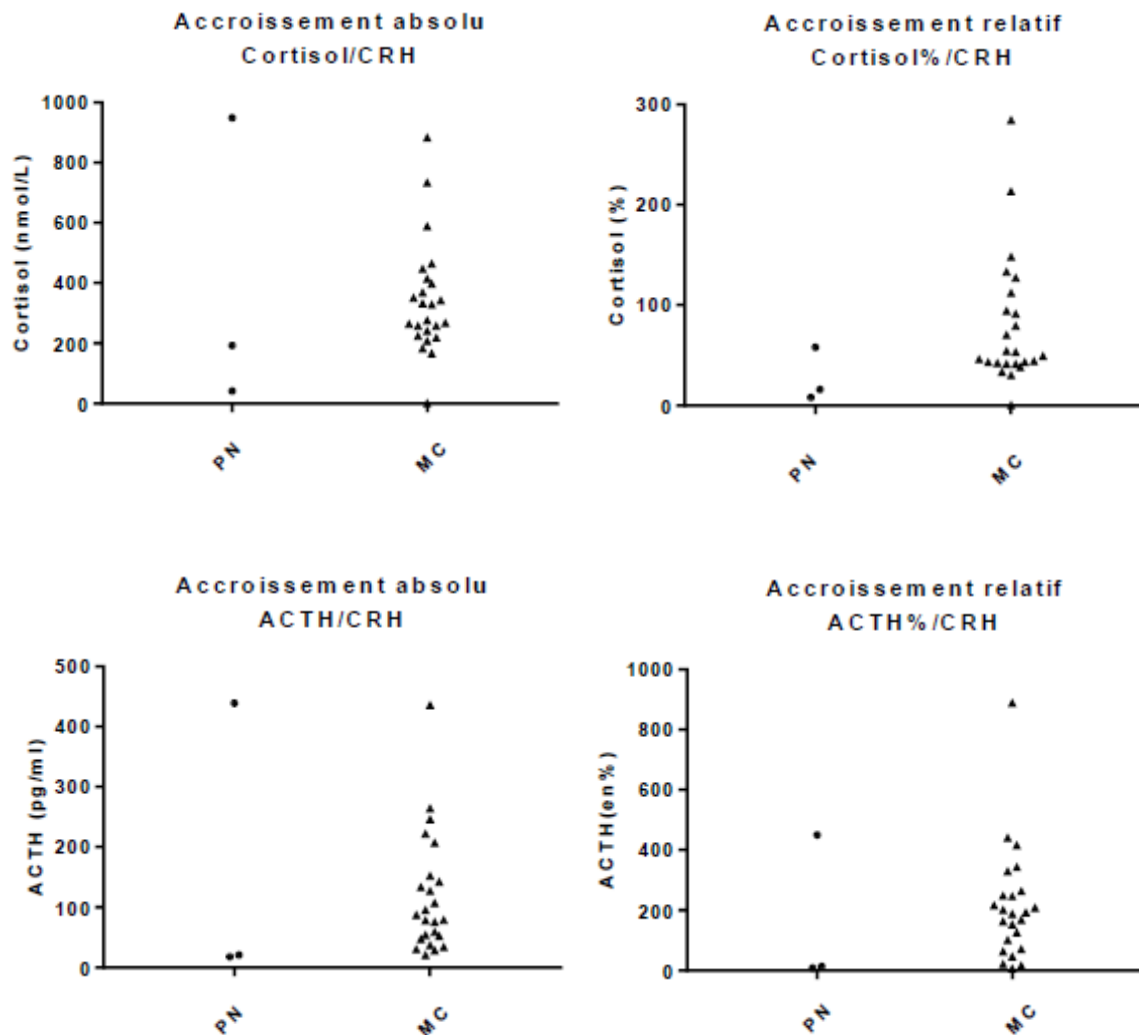
Ce groupe est composé de 24 MC à IRM normale (soit 20 % des MC) et de 3 SEA initialement occultes (soit 17 % des SEA).

A. Caractéristiques biologiques



Les 3 cas de SEA sont des hommes tandis qu'il n'y a qu'un seul homme parmi les MC. L'âge médian est respectivement de 29 et 51 ans parmi les SEA et les MC. Parmi les MC, le cortisol à 0h médian est de 478 nmol/L contre 1131 nmol/L parmi les SEA. La médiane de l'ACTH est respectivement de 44 et 129 pg/ml chez les MC et les SEA, tandis que celle du CLU est respectivement de 216 et 3934 µg/j.

B. Les réponses du cortisol et de l'ACTH au test au CRH



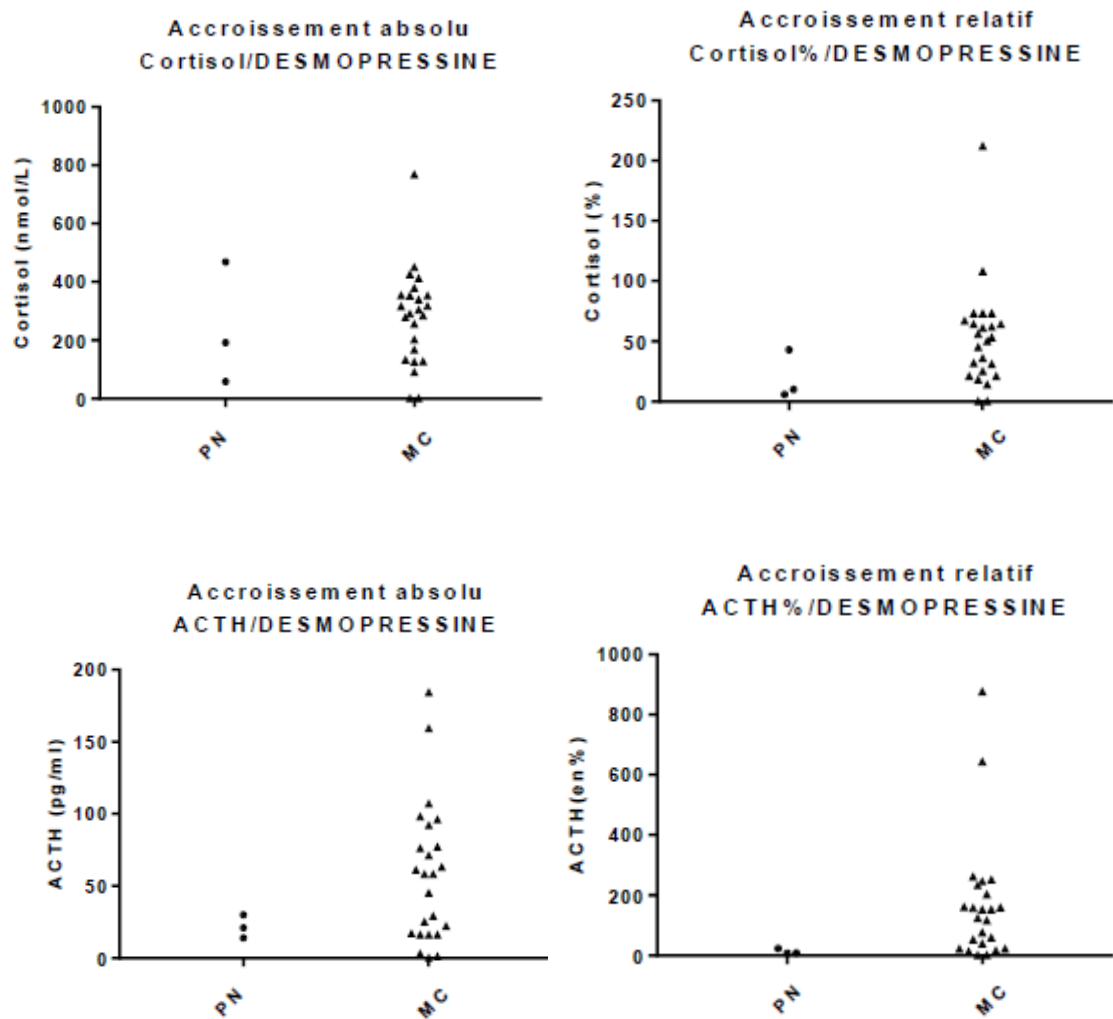
C. Interprétation du test au CRH

- Dans la cohorte MC à IRM normale :

- Réponse positive au test au CRH selon le critère de Nieman *et al* (45) : on observe 21 réponses, soit 87.5 %.
- Réponse positive au test au CRH selon le critère de Newell-Price *et al* (46) : on observe 23 réponses, soit 96 %.
- Réponse positive au test au CRH selon le critère de notre analyse ROC : on observe 21 réponses soit 87.5 %.

- Dans la cohorte SEA initialement occulte :
 - Réponse positive au test au CRH selon le critère de Nieman *et al* (45) : on observe 1 réponse, soit 33 %.
 - Réponse positive au test au CRH selon le critère de Newell-Price *et al* (46) : on observe 2 réponses, soit 67 %.
 - Réponse positive au test au CRH selon le critère de notre analyse ROC : on observe 1 réponse, soit 33 %.

D. Les réponses du cortisol et de l'ACTH au test à la DESMOPRESSINE



E. Interprétation du test à la DESMOPRESSINE

- Dans la cohorte MC à IRM normale :

- Réponse positive au test à la DESMOPRESSINE selon le critère de R. Baudoin (67) : on observe 14 réponses, soit 58 %.
- Réponse positive au test à la DESMOPRESSINE selon le critère de notre analyse ROC : on observe 17 réponses, soit 70 %.

- Dans la cohorte SEA initialement occulte :

- Réponse positive au test à la DESMOPRESSINE selon le critère de R. Baudoin (67) : on n'observe aucune réponse.
- Réponse positive au test à la DESMOPRESSINE selon le critère de notre analyse ROC : on n'observe aucune réponse.

F. Résultats de la combinaison d'une réponse positive au test au CRH et d'une réponse positive au test à la DESMOPRESSINE

- Dans le sous-groupe MC à IRM normale :

- Selon le critère de Nieman *et al* (45) pour le test au CRH : 12 cas sur 24 répondent aux 2 tests et 1 cas ne répondent à aucun des 2 tests.
- Selon le critère de Newell-Price *et al* (46) pour le test au CRH : 13 cas sur 24 répondent aux 2 tests, tous les cas ont au moins une réponse positive à un des 2 tests. Aucun cas ne répond à aucun des 2 tests.
- Selon les critères de notre analyse ROC : 18 cas répondent positivement aux 2 tests, et 2 cas ne répondent à aucun des 2 tests.

- Dans le sous-groupe SEA initialement occulte

- Réponse positive aux 2 tests selon les critères de la littérature : on n'observe aucun cas répondant positivement aux 2 tests.
- Réponse positive aux 2 tests selon les critères de notre analyse ROC : on n'observe aucun cas répondant positivement aux 2 tests.

G. Résultats du test au CRH, du test à la DESMOPRESSINE et de la combinaison « résultat positif au test au CRH ET résultat positif au test à la DESMOPRESSINE » pour le diagnostic différentiel des MC à IRM normale et des SEA initialement occultes

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Test au CRH selon Nieman <i>et al</i> (45)	87.5 %	67 %	96 %	40 %
Test au CRH selon Newell-Price <i>et al</i> (46)	96 %	33 %	92 %	50 %
Test au CRH, <i>selon le critère de notre analyse ROC</i>	87.5 %	67 %	96 %	40 %
Test à la DESMOPRESSINE Selon le critère de R. Baudoin (67)	58 %	100 %	100 %	24 %
Test à la DESMOPRESSINE, <i>selon le critère de notre analyse ROC</i>	71 %	100 %	100 %	30 %
Combinaison de 2 résultats positifs (selon critère de Nieman <i>et al</i>)	50 %	100 %	100 %	20 %
Combinaison de 2 résultats positifs (selon critère de Newell-Price <i>et al</i>)	54 %	100 %	100 %	21 %
Combinaison de 2 résultats positifs (selon les critères de notre analyse ROC)	67 %	100 %	100 %	27 %

7- Les performances du CSPI

Dans notre cohorte, le CSPI a été réalisé chez 32 MC prouvées et n'a pas été réalisé chez 56 MC prouvées. Pour 30 MC prouvées nous n'avons pas cette information. Il a été réalisé chez 10 SEA prouvés, soit 56 %. Il a permis de poser un diagnostic correct dans 100 % des cas.

Patient	DIAG.	AGE	SEXE	C OH Nmol/L	ACTH Pg/ml	CLU µg/j	C % CRH	A % CRH	A pg DESMO	A % DESMO	CSPI B/S
1	SEA	58	F	413	90	191	127	336	280	542	1.2/2.5
2	SEA	28	M	269	230	1158	8	9	21	9	1.1/1.1
3	SEA	16	F	669	116	2580	7	23	47	40	1.2/1.8
4	SEA	20	F	1297	80	1470	0	13	5	6	-/1
5	SEA	28	M	800	108	385	4	0	15	13	-/1.7
6	SEA	19	F	938	125	917	8	9	28	33	-/1.2
7	SEA	40	M	811	172	740	5	0	0	0	-/1.2
8	SEA	18	M	54	171	1992	3	28	11	8	-/0
9	SEA	65	M	855	122	978	11	3	27	23	-/1.1
10	SEA	29	M	41	129	3934	16	14	30	24	-/1.3
11	MC	47	M	538	111	150	46	201	16	16	21/139
12	MC	44	F	263	49	172	112	192	76	161	14/18
13	MC	44	F	969	134	300	44	217	64	125	9/37
14	MC	35	M	1053	56	765	47	278	50	367	-
15	MC	20	F	278	39	152	107	152	75	99	-
16	MC	43	F	528	42	137	284	329	71	152	7/114
17	MC	63	F	241	34	391	53	415	184	261	-
18	MC	25	F	764	91	453	34	216	37	63	-
19	MC	42	F	362	15	410	46	73	27	118	-
20	MC	46	F	626	75	583	30	32	18	18	-
21	MC	51	F	584	105	351	213	215	159	875	-
22	MC	15	M	317	91	350	4	1	78	79	-
23	MC	40	F	553	41	387	14	203	70	238	-
24	MC	61	F	536	78	107	79	208	96	124	-
25	MC	57	F	370	27	235	94	343	16	52	-
26	MC	22	F	480	72	395	10	0	115	288	-
27	MC	21	F	778	115	911	48	63	258	586	-
28	MC	35	M	486	109	202	76	354	190	186	-
29	MC	22	F	450	224	250	139	236	114	380	-
30	MC	47	M	1060	58	705	0	15	3	3	-
31	MC	43	F	182	55	174	43	101	58	59	-
32	MC	40	F	430	43	210	72	165	40	87	-
33	MC	24	F	544	42	349	49	70	45	643	-
34	MC	35	F	552	80	241	99	591	226	205	-
35	MC	30	M	386	41	81	23	300	15	75	-
36	MC	48	F	364	69	95	133	888	22	39	-
37	MC	38	F	1352	250	1632	0	20	58	22	-
38	MC	70	F	486	38	103	127	263	16	76	-
39	MC	39	F	395	60	131	30	15	1	1	-
40	MC	57	F	635	87	97	78	82	67	239	-
41	MC	38	F	592	14	750	27	120	23	193	4.8/132
42	MC	57	F	408	83	90	39	138	184	202	-

DIAG = diagnostic final. C OH = cortisol à minuit.

C % CRH = accroissement relatif maximal du cortisol au test au CRH.

A % CRH = accroissement relatif maximal de l'ACTH au test au CRH.

A pg DESMO = accroissement absolu maximal de l'ACTH en pg/ml.

A % DESMO = accroissement relatif maximal de l'ACTH au test à la DESMOPRESSINE.

CSPI B/S = CSPI gradient centro-périphérique d'ACTH de base/après stimulation

	MC	SEA
Réponse positive au test au CRH, selon notre critère ROC, soit un accroissement relatif d'ACTH maximal > 28 % ET Réponse positive au test à la DESMOPRESSINE, selon notre critère ROC, soit un accroissement relatif d'ACTH maximal > 40 %	22	1
Réponse négative à au moins un des 2 tests, selon les mêmes critères	8	9

	SENSIBILITE	SPECIFICITE	VPP	VPN
Test au CRH selon Nieman <i>et al</i> (45)	80 %	90 %	96 %	60 %
Test au CRH selon Newell-Price <i>et al</i> (46)	87 %	80 %	93 %	67 %
Test au CRH selon le critère de notre analyse ROC	83 %	90 %	96 %	64 %
Test à la DESMOPRESSINE Selon le critère de R. Baudoin (67)	67 %	80 %	91 %	44 %
Test à la DESMOPRESSINE selon le critère de notre analyse ROC	80 %	90 %	96 %	60 %
Combinaison de 2 résultats positifs (selon critère de Nieman <i>et al</i>)	57 %	90 %	94 %	41 %
Combinaison de 2 résultats positifs (selon critère de Newell-Price <i>et al</i>)	57 %	90 %	94 %	41 %
Combinaison de 2 résultats positifs (selon les critères de notre analyse ROC)	73 %	90 %	96 %	53 %

On retrouve 1 échec sur l'ensemble des CSPI réalisés (nous ne connaissons pas les raisons de cet échec).

3^{ème} PARTIE : DISCUSSION

Le diagnostic différentiel entre un microadénome corticotrope et une tumeur à l'origine d'une sécrétion ectopique d'ACTH peut être difficile. Ce sont souvent des petites tumeurs, difficiles à détecter. L'IRM hypophysaire est normale dans 40 à 60 % des MC et 10 à 30 % des tumeurs à l'origine de SEA sont occultes. Des tests dynamiques ont été développés et largement étudiés dans cette indication : le test au CRH et le freinage fort à la DEXAMETHASONE. Les performances de ce dernier ont été nettement remises en causes, tandis que le test au CRH s'est révélé plus performant grâce à une forte spécificité, mais en regard d'une sensibilité moyenne qui varie entre 80 et 95 %.

La DESMOPRESSINE a une forte affinité pour le récepteur V2 rénal et une affinité plus faible pour le récepteur V3 hypophysaire. Il a été montré que les adénomes corticotropes surexpriment le récepteur V3 et peuvent également exprimer le récepteur V2 laissant deviner un intérêt pour le test à la DESMOPRESSINE dans la démarche diagnostique de MC. Il est donc couramment utilisé dans le diagnostic différentiel d'une MC et d'un pseudo syndrome de Cushing. Par contre, seulement 4 études rapportent son utilisation dans le diagnostic différentiel des SCAD (7, 8, 9, 23). De plus, ces études ont été réalisées sur de faibles effectifs de SEA dont la description est parfois imprécise et le diagnostic douteux, avec des doses différentes de DDAVP, avec des critères pré-déterminés, et elles retrouvaient des seuils critiquables. Ainsi, selon Suda et al, avec comme critère de positivité pré-déterminé une augmentation de l'ACTH > 50 %, la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic de MC sont de 86 et 56 % sur un effectif de 9 SEA (7). Sakai et al retrouvait une sensibilité et une spécificité de 100 % mais pour augmentation de l'ACTH > 150 % et sur un effectif de 3 SEA (8). L'analyse ROC de Tsagarakis et al ne retrouvait pas de résultat significativement différent du hasard avec 9 SEA dans leur effectif (9). Enfin, Terzolo et al, obtenaient une sensibilité de 89 % et une spécificité de 40 % pour le diagnostic de MC avec comme critère de positivité une augmentation de l'ACTH > 35 % (23). L'apport du test à la DESMOPRESSINE dans le diagnostic différentiel du SCAD méritait donc d'être réévalué.

Notre étude est par ailleurs originale car elle est la seule à considérer l'intérêt d'associer les résultats du test à la CRH et du test à la DESMOPRESSINE dans le diagnostic différentiel du SCAD. Du fait du maintien variable du phénotype corticotrope dans les tumeurs endocrines, qu'elles soient hypophysaires ou ectopiques, il est illusoire de concevoir qu'un seul test in vivo interrogeant ce phénotype puisse distinguer de manière absolue ces deux entités. Le choix des seuils biologiques critiques relève donc d'une approche statistique variable selon la nature et la taille de l'échantillon étudié. Une attitude clinique pragmatique est de considérer les seuils qui ont une spécificité de 100 % pour une origine hypophysaire excluant avec certitude une SEA au détriment de la sensibilité diagnostique d'adénome hypophysaire. On peut par ailleurs émettre l'hypothèse qu'une réponse aberrante simultanément à 2 tests soit improbable.

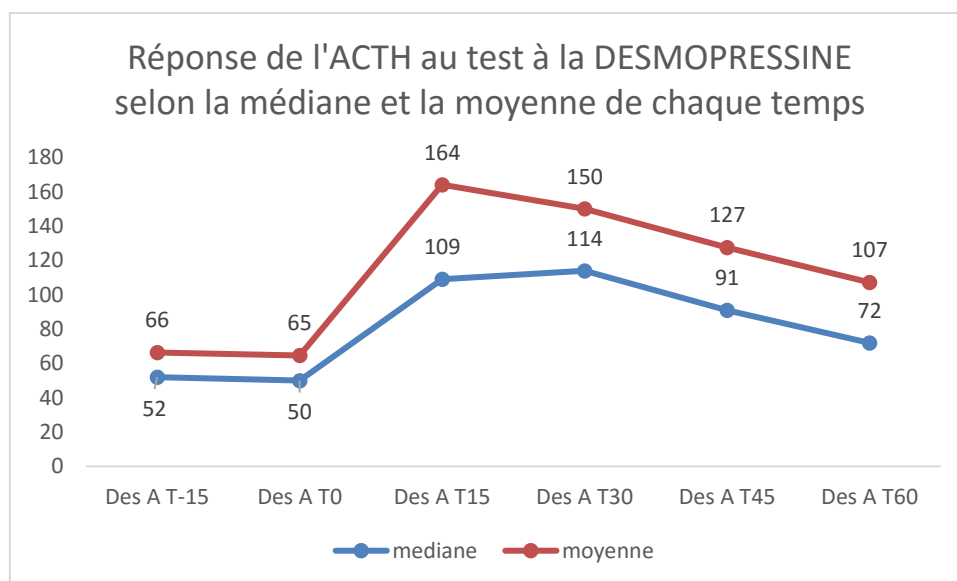
Une des forces de notre étude est son effectif. Nous avons regroupé 118 MC et 18 SEA dont le diagnostic est irréfutable, ce qui nous permet d'avoir une puissance statistique notable dans une maladie rare. C'est une étude bicentrique, elle représente l'étude avec le plus grand effectif de MC et de SEA étudiant le test à la DESMOPRESSINE dans cette indication, et la

première à évaluer l'intérêt d'associer les résultats du test au CRH et du test à la DESMOPRESSINE dans le diagnostic différentiel du SCAD.

De plus, une étude précédente originale a analysé les réponses à la DESMOPRESSINE dans une population de MC et de témoins composée de pseudo SC, d'adénomes hypophysaires autres que corticotropes et de sujets sains. Avec un accroissement absolu maximal de l'ACTH de 8.4 pmol/L, la sensibilité et la spécificité étaient de 75 et 100 % pour le diagnostic de MC. En utilisant ce critère dans notre cohorte, le test à la DESMOPRESSINE procure une sensibilité de 66 %, une spécificité de 78 %, une VPP de 95 % et une VPN de 26 % pour le diagnostic de MC. Cette sensibilité est bien inférieure à celle retrouvée dans notre étude précédente qui était de 75 % et à celles retrouvées dans la littérature, qui varient entre 75 et 100 %. Dans la cohorte de Bordeaux, 50 MC sur 78 présentaient une réponse positive au test à la DESMOPRESSINE, soit 64 %. Dans la cohorte du Kremlin-Bicêtre, la réponse était positive chez 28 des 40 MC, soit 70 %. En regard, notre spécificité est plutôt meilleure que celles décrites dans la littérature, qui varient entre 40 et 60 % (7, 8, 9, 23). En pratique, dans la prise en charge d'un SCAD, notre objectif est de trouver des arguments pour éliminer une SEA. Ce pourquoi dans notre étude précédente, le critère de positivité avait été développé dans l'optique de privilégier la spécificité au détriment de la sensibilité. De plus, ce critère a été développé dans une cohorte de MC en regard de pseudo SC et de témoins sains qui ont donc un niveau d'ACTH bien inférieur à celui des SEA. Ce critère semble donc moins adapté à notre cohorte et peut expliquer la faible sensibilité du test à la DESMOPRESSINE dans notre cohorte et sa meilleure spécificité pour le diagnostic de MC. De plus, comme expliqué ci-dessous, notre analyse ROC retrouve un critère qui permet d'obtenir une sensibilité proche de celles de la littérature.

Notre analyse ROC pour le test à la DESMOPRESSINE retrouve des performances qui semblent meilleures qu'avec le critère pré-déterminé. Avec un accroissement maximal d'ACTH proportionnel au T0 > 40 %, on obtient une sensibilité de 79 % et une spécificité de 89 % pour le diagnostic de MC. L'AUC est de 0,877 et est significativement supérieure à celles obtenues avec l'accroissement maximal absolu de l'ACTH et la valeur absolue du pic d'ACTH ($p=0.0023$ et $p=0.0018$ respectivement). On obtient une spécificité de 100 % avec un accroissement maximal de l'ACTH proportionnel au T0 > 542 %, mais en regard d'une sensibilité de 9 %.

Il est à noter qu'il y avait une différence de protocole pour le test à la DESMOPRESSINE entre le CHU de Bordeaux et le CHU du Kremlin-Bicêtre. A Bordeaux, le temps T+15 n'était que réalisé que dans de très rares cas, tandis que ce temps était systématique au CHU du Kremlin-Bicêtre. Nous avons donc regardé la courbe de réponse de l'ACTH après l'injection de DDAVP en utilisant sa moyenne et sa médiane à chaque temps du test parmi les patients ayant eu le temps T+15 minutes.



On peut voir que les temps T+15 et T+30 minutes sont quasiment identiques. On peut donc supposer que l'utilisation du T+15 ou du T+30 minutes n'a pas d'influence sur l'interprétation du test.

Les résultats du test au CRH dans notre cohorte sont semblables à ceux de la littérature. Avec le critère de Nieman et al, c'est-à-dire un accroissement maximal de l'ACTH proportionnel au T0 > 35 %, la sensibilité est de 90 % et la spécificité de 89 %. En utilisant le critère de Newell-Price et al, développé avec l'utilisation de CRH humain, ce qui est la forme de CRH utilisée dans notre étude, les résultats sont moins bons : la sensibilité est de 89 % et la spécificité de 72 % pour le diagnostic de MC. L'analyse ROC du test au CRH dans notre population retrouve comme seuil le plus performant un delta maximal de l'ACTH proportionnel au T0 > 28 % qui procure une sensibilité de 92 % et une spécificité de 89 % pour le diagnostic de MC. Encore une fois, une spécificité de 100 % est difficile à obtenir. On l'atteint avec un delta maximal de l'ACTH proportionnel au T0 > 450 %, mais en regard d'une sensibilité de 9 %.

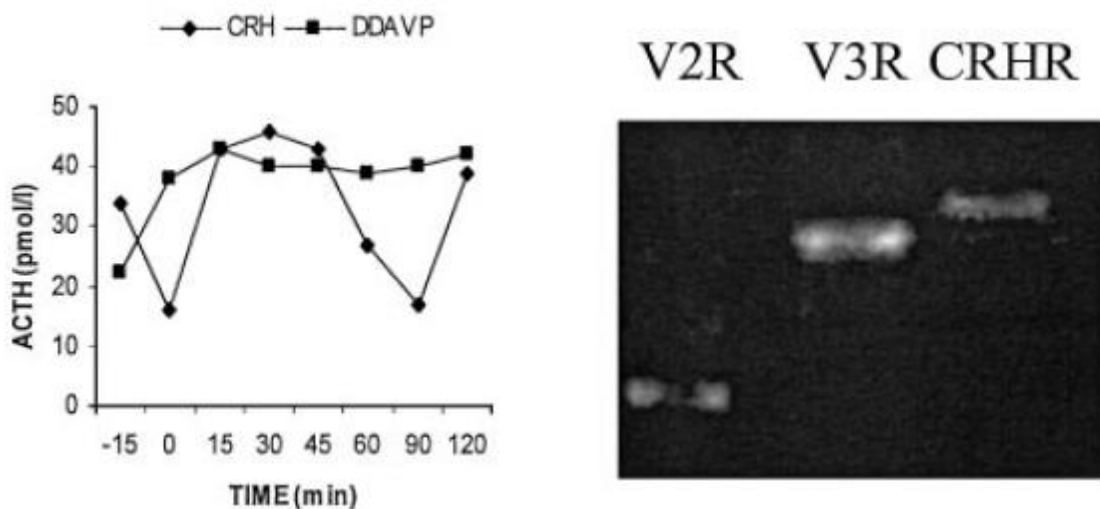
Contrairement aux résultats de l'analyse ROC réalisée par Terzolo et al, qui retrouvait que les performances du test au CRH étaient significativement supérieures à celles du test à la DESMOPRESSINE, nos résultats montrent que le test au CRH et le test à la DESMOPRESSINE sont équivalents, avec une AUC de 0.872 et 0.877 respectivement.

Ces 2 tests pris individuellement ne nous permettent pas d'atteindre notre objectif. Nous avons donc regardé si en associant un résultat positif au test à la DESMOPRESSINE et un résultat positif au test au CRH une spécificité ou une VPP de 100 % pour le diagnostic de MC pouvait être obtenue. Cette combinaison améliore la spécificité, qui passe de 89 à 94 %. Il y avait 2 cas de SEA qui répondaient soit au test à la CRH soit au test à la DESMOPRESSINE, mais aucun des 2 ne répondait aux 2 tests.

Malgré tout, notre objectif d'éliminer de façon certaine les SEA parmi les SCAD n'est donc pas atteint, et ce pour un cas de SEA. En effet, un seul cas de SEA répond positivement et fortement aux deux tests dynamiques. Ce cas, Mme C., présente une réponse au test au CRH avec un delta proportionnel au T0 maximal de 336 %. Cette réponse n'est pas la plus importante parmi les SEA puisqu'une autre SEA répond à 450 %. Par contre, la réponse au test à la DESMOPRESSINE est étonnamment beaucoup plus élevée que celle des autres SEA,

puisqu'elle est de 542 % alors que tous les autres répondent à 65 % ou moins. Le CLU la veille du test était à 3.7 fois la norme supérieure, donc ce résultat n'est pas expliqué par un hypercortisolisme fluctuant. Ce cas est d'autant plus confondant qu'il s'agit d'une femme de 58 ans avec un hypercortisolisme très modéré, remplissant donc toutes les caractéristiques clinico-biologiques évocatrices d'une MC plutôt que d'un SEA.

On sait que les TNE bien différenciées, type carcinoïde bronchique ou cancer médullaire de la thyroïde, ont un phénotype qui s'approche fortement de celui des adénomes corticotropes et peuvent donc exprimer le récepteur au CRH et/ou un des récepteurs à la DESMOPRESSINE (9). La possibilité d'une réponse positive au test au CRH ou à la DESMOPRESSINE chez un SEA est connue. Par contre, aucune étude auparavant n'a cherché à savoir si des cas de SEA répondaient positivement à ces 2 tests. Néanmoins, en analysant les différentes études, on retrouve 2 cas. Dans l'étude de Terzolo et al, on retrouve 1 cas de SEA répondant positivement aux 2 tests avec comme critère de positivité pour les 2 tests un accroissement relatif d'ACTH > 35 % associé à un accroissement absolu de 4.5 pmol/L. Ce cas était unique parmi les 9 SEA étudiés, il s'agissait d'une tumeur pancréatique chez un homme de 72 ans dont on ne sait pas si la preuve histologique a été apportée. Dans l'étude de Tsagarakis et al, on retrouve une tumeur ectopique exprimant le récepteur V2, le récepteur V3 et le récepteur au CRH, sur seulement 4 étudiées. La traduction in vivo de cette double expression est peu décrite dans l'étude, il est écrit que le patient a une sécrétion d'ACTH erratique et qu'il est non-répondeur au test à la DESMOPRESSINE mais la réponse au test au CRH n'est pas précisée. On retrouve néanmoins cette courbe :



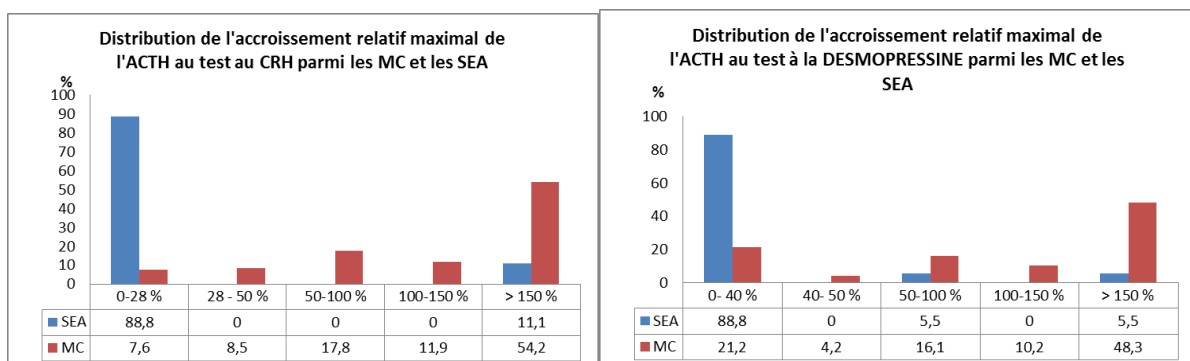
Ce cas correspondait à une tumeur carcinoïde bronchique. Alors que les tumeurs carcinoïdes bronchiques sont la première cause de SEA, une double réponse positive au test au CRH et au test à la DESMOPRESSINE reste rare. Dans notre étude, il y avait 11 tumeurs carcinoïdes bronchiques et une seule répondait aux 2 tests.

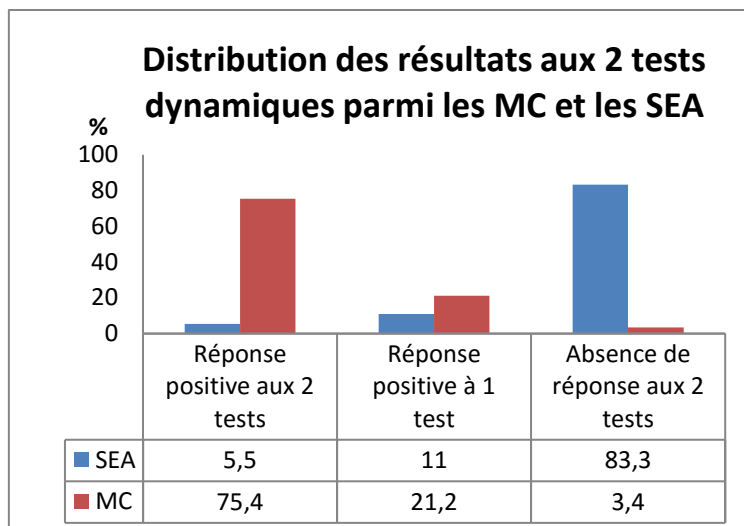
Le test au CRH a une forte spécificité et une réponse positive au CRH chez une SEA est rare, de l'ordre de 10 %, jusque 30 % dans certaines séries. La spécificité du test à la DESMOPRESSINE dans la littérature est moindre, avec 40 à 60 % de réponses positives parmi les SEA, mais dans notre étude, elle est équivalente à celle du test au CRH. Il paraît donc improbable qu'une SEA puisse répondre positivement à ces 2 tests. Au-delà d'une simple réponse positive à un test dynamique chez une SEA, une réponse explosive à l'un de ces tests est encore plus rare. Notre cohorte révèle un cas exceptionnel de SEA présentant une

réponse explosive au test à la CRH et au test à la DESMOPRESSINE. Comme l'ont décrit Petersenn et al pour le CLU (70), se pose ici la question de la reproductibilité des tests dynamiques. Lors du CSPI, réalisé sous stimulation par de la CRH, Mme C. présente à nouveau une réponse explosive avec un accroissement relatif maximal d'ACTH de 483 % à T+15 minutes. Pour ce qui est de la reproductibilité de la réponse à la DESMOPRESSINE, Mme C., n'a pas eu de 2^{ème} test à la DESMOPRESSINE avant sa prise en charge thérapeutique. Une des patientes de notre cohorte MC a eu le test à la DESMOPRESSINE à 2 reprises avant la prise en charge chirurgicale. Le 1^{er} test retrouvait une ACTH passant de 19,7 à 167,8 pg/ml à T+30 minutes, soit un accroissement relatif maximal de 752 %. Le 2^{ème} test montrait une ACTH passant de 38,1 à 106,1 à T+60 minutes, soit un accroissement relatif maximal de 178 %. Les 2 réponses restent importantes mais la 2^{ème} est nettement moins explosive que la première.

Devant le caractère exceptionnel de ce cas, nous avons réanalysé notre cohorte sans y intégrer Mme C. Les résultats montrent alors que la combinaison d'un résultat positif à chaque test selon nos critères ROC permet d'obtenir une spécificité et une VPP de 100 % pour le diagnostic de MC. La spécificité et la VPP de chaque test est elle aussi meilleure. Aucun autre cas de SEA que Mme C. ne répond positivement aux 2 tests.

Les réponses à ces 2 tests dynamiques reflètent le degré de phénotype corticotrope développé par la tumeur. Avec le cas de Mme C., on peut voir que certaines tumeurs ectopiques peuvent acquérir un phénotype corticotrope semblable à celui d'un adénome hypophysaire corticotrope. A l'inverse, on retrouve des MC ne répondant à aucun des 2 tests dynamiques, évoquant plutôt une perte du phénotype corticotrope par un adénome hypophysaire. En utilisant nos critères ROC, parmi les SEA, 2 cas répondent de façon explosive au test au CRH, 2 cas répondent positivement au test à la DESMOPRESSINE dont une réponse explosive et 1 cas répond positivement aux 2 tests. Parmi les MC, 9 cas ne répondent pas au CRH, 25 cas ne répondent pas à la DESMOPRESSINE et 4 cas ne répondent à aucun des 2 tests, tandis que 89 cas répondent positivement aux 2 tests. On peut donc dire que 5.5 % des SEA acquiert complètement le phénotype corticotrope et 3.4 % des MC le perdent complètement.





Nous avons analysé un sous-groupe de patients constitués de MC à IRM normale et de SEA initialement occultes, soit un sous-groupe de patients présentant un SCAD ACTH-dépendant pour lesquels l'imagerie n'apporte aucune aide diagnostique. Ce sous-groupe comprend 3 SEA occultes, soit 16.7 % des SEA, ce qui correspond aux 10 à 30 % de SEA occultes décrits dans la littérature, et 24 MC à IRM normale, soit 22 % des MC, ce qui bien inférieur aux 40 à 60 % retrouvés dans la littérature. Le pourcentage de MC à IRM normales, de microadénomes et de macroadénomes était similaire entre les cohortes du CHU de Bordeaux et du CHU du Kremlin-Bicêtre. Les différences clinico-biologiques entre ces 2 groupes sont marquées puisque tous les cas de SEA sont des hommes, avec un âge médian de 29 ans, tandis qu'il n'y a qu'un seul homme parmi les MC et l'âge médian est de 51 ans. Le niveau d'hypercortisolisme médian est également différent avec des niveaux de cortisol à 0h, d'ACTH et de CLU supérieurs dans le groupe SEA.

Dans ce sous-groupe, selon les recommandations de l'HAS, le CSPI devrait être systématique. Il a en réalité été réalisé chez 2 des 3 SEA (soit 66.6 %), et 13 des 24 MC (soit 54,2 %). Certes le nombre de SEA initialement occulte est très faible, mais on remarque que notre combinaison associant une réponse positive au test au CRH et une réponse positive à la DESMOPRESSINE selon nos critères ROC, a une spécificité et une VPP de 100 %. Aucun des 3 cas de SEA ne répond positivement aux 2 tests. En appliquant notre hypothèse qu'a priori aucun cas de SEA ne répond positivement aux tests à la CRH et à la DESMOPRESSINE, on aurait pu éviter la réalisation de 9 des 13 CSPI réalisés, soit 69,2 %. Par contre, en cas d'absence de réponse aux 2 tests, on ne peut pas conclure à une SEA puisque 2 MC ne répondent ni au test au CRH ni au test à la DESMOPRESSINE, soit 8.3 %.

Toujours dans ce sous-groupe, on remarque également que la sensibilité du test à la DESMOPRESSINE est très faible, à 57.1 %. La relation entre la réponse au test à la DESMOPRESSINE et la taille de l'adénome n'a pas été rapportée dans la littérature. Par contre cela avait été analysé dans notre étude précédente sur le test à la DESMOPRESSINE et la MC. Il n'avait pas été mis en évidence de relation entre la réponse au test à la DESMOPRESSINE et la taille de l'adénome, que ce soit un microadénome, un macroadénome ou un adénome occulte (67).

Nous avons ensuite regardé notre cohorte de 32 MC et 10 SEA ayant eu un CSPI, afin d'évaluer si en appliquant notre hypothèse qu'a priori aucun cas de SEA ne répond

positivement au test au CRH et au test à la DESMOPRESSINE, nous aurions pu diminuer le nombre de CSPI réalisés. Dans cette cohorte, 25 cas répondaient positivement aux 2 tests dont 24 MC et 1 SEA, notre hypothèse aurait donc permis d'éviter 57 % des CSPI réalisés mais nous aurait surtout fait réaliser une chirurgie hypophysaire à tort chez un cas de SEA.

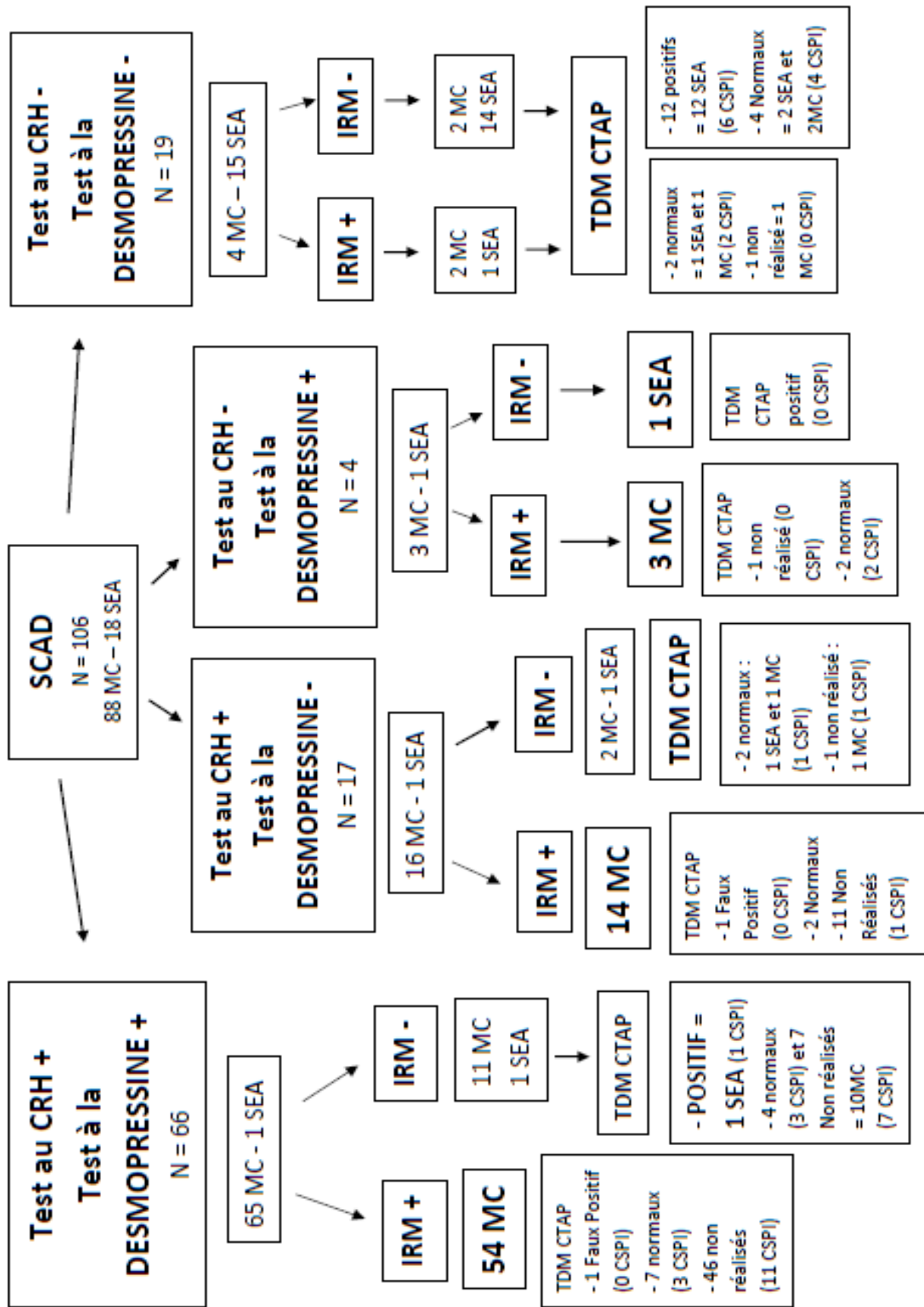
Dans notre cohorte X, on retrouve 3 cas suspectés d'être des SEA occultes. Un de ces cas présente une réponse positive au test au CRH et au test à la DESMOPRESSINE selon nos critères ROC. Il s'agit d'une femme de 72 ans présentant un hypercortisolisme intense avec un CLU à 54 ULN et une hypokaliémie profonde à 1.7 mmol/L, une réponse positive au test au CRH à 59 % et 94 % au test à la DESMOPRESSINE et une IRM normale. Devant l'hypercortisolisme majeur et malgré la réponse modérée aux tests dynamiques, il a été conclu à une hypersécrétion d'ACTH d'origine ectopique avant la réalisation d'un CSPI et un traitement anti-cortisolique a rapidement été débuté. La tumeur suspectée reste occulte à 5 ans du début du suivi. Ce cas est donc peut-être un 2^{ème} cas de SEA répondant positivement au test au CRH et au test à la DESMOPRESSINE même si ces réponses sont nettement moins explosives que celles du cas décrit en ANNEXE n°1.

Parmi les 10 cas de la cohorte X suspectés d'être des MC, seul 1 cas ne répondait à aucun des 2 tests mais le CSPI retrouvait un gradient centro-périphérique. On retrouvait 6 cas répondant positivement aux 2 tests dont 4 avec un gradient centro-périphérique au CSPI et 2 avec une IRM positives. Parmi ces 6 cas, 3 ont été opérés sans que cela apporte une preuve de la présence d'un adénome.

Notre étude présente quelques biais. C'est une étude rétrospective avec des biais de sélection puisque les patients ont été choisis en fonction des tests qu'ils avaient eu. Nous n'avons pas inclus les cas évidents de SEA, pour lesquels les tests dynamiques n'étaient pas réalisés. Ces cas correspondent le plus souvent à des cancers pulmonaires à petites cellules ou à d'autres tumeurs peu différenciées, dont la population est donc sous-représentée dans notre cohorte, et dont les résultats aux tests dynamiques auraient peut-être changé nos résultats. Suda et al retrouvaient que 3 des 6 « tumeurs pulmonaires autres que les carcinoïdes » répondaient à la DESMOPRESSINE et 1 sur 10 au CRH (7). Néanmoins, ceci est un faux biais puisque ces cas ne sont pas concernés par notre problématique, la tumeur responsable de la sécrétion ectopique d'ACTH étant identifiée dès le diagnostic, le recours aux tests dynamiques pour poser le diagnostic dans ces cas est donc inutile.

Notre étude était bicentrique ce qui apporte plusieurs biais, notamment par rapport aux méthodes de dosage de l'ACTH et du cortisol et aux conditions de réalisation des tests (heure de réalisation, temps de prélèvement, durée d'injection du produit). Par contre, le produit utilisé et sa quantité étaient les mêmes. Un biais commun aux 2 centres est qu'il n'était prélevé qu'un seul temps avant l'injection de produit. L'étude de multiples temps « pré-injection » (2 à 3) permettrait d'évaluer la variabilité spontanée du cortisol et de l'ACTH et de l'appliquer au calcul du seuil critique.

Grâce à l'ensemble des données et des résultats de cette étude, nous avons regroupé les résultats des examens complémentaires (test au CRH, test à la DESMOPRESSINE, IRM hypophysaire, TDM CTAP et CSPI) dans l'algorithme ci-joint, afin de définir une démarche diagnostique la plus efficace possible.



Les résultats de ces 5 examens étaient disponibles pour 88 MC et 18 SEA.

Au vu de cet algorithme, nous suggérons, pour chaque patient présentant un SCAD, de réaliser dans un 1^{er} temps un test au CRH, un test à la DESMOPRESSINE et une IRM hypophysaire :

- En cas de réponse à au moins un des 2 tests dynamiques selon nos critères et d'IRM hypophysaire retrouvant un adénome : il s'agit d'une Maladie de Cushing et on peut proposer une chirurgie hypophysaire d'emblée sans réaliser de TDM CTAP et sans avoir recours au CSPI.
- En cas de réponse aux 2 tests dynamiques selon nos critères et d'IRM normale : il faut réaliser un TDM CTAP. Si le scanner est normal, il s'agit d'une MC et une chirurgie hypophysaire peut être proposée sans avoir recours au CSPI.
- En cas de réponse positive à un des 2 tests dynamiques et d'IRM normale : il faut réaliser un TDM CTAP. Si ce scanner est normal, il faut réaliser un CSPI.
- En cas d'absence de réponse aux 2 tests dynamiques : même en cas d'IRM positive (sauf en cas de macroadénome), il faut réaliser un TDM CTAP. Si ce scanner est normal, il faut réaliser un CSPI.

Il est à noter que dans notre cohorte, il y avait très peu de MC à IRM normale, seulement 22 %, contre 40 à 60 % dans la littérature (23-24, 28, 41), et très peu de faux positifs. Les proportions de microadénomes, de macroadénomes et d'adénomes occultes étaient similaires entre les 2 centres. Dans nos 2 centres, les IRM étaient interprétées par les radiologues puis relues par les endocrinologues, voire discutées en RCP afin de minimiser les erreurs d'interprétation.

De plus, on retrouvait seulement 2 cas de faux positif au scanner sur 38 scanner réalisés, soit 5.2 %, ce qui concorde avec les 3.7 % retrouvés dans la littérature (34).

CONCLUSION

Le diagnostic différentiel du SCAD peut rester difficile malgré les progrès de l'imagerie, avec 40 à 60 % de MC à IRM normale et 10 à 30 % de tumeurs à l'origine SEA restant occultes. L'examen le plus performant est le CSPI. Néanmoins, c'est un examen invasif et peu accessible. Il paraît donc pertinent de développer une démarche diagnostique permettant de rassembler un maximum d'arguments biomorphologiques permettant d'éliminer de façon certaine la possibilité d'une SEA sans avoir recours au CSPI et de proposer un traitement chirurgical hypophysaire laissant espérer une guérison de l'hypercortisolisme.

Le principe des tests hormonaux dynamiques repose sur l'expression du phénotype corticotrope par la tumeur responsable de la sécrétion d'ACTH, qu'elle soit hypophysaire ou ectopique. Ce phénotype correspond à l'expression tumorale des récepteurs au CRH et à la DESMOPRESSINE (V3 voire V2).

Des études ont montré les performances du test au CRH dans cette indication, mais peu ont étudié la réponse au test à la DESMOPRESSINE. Nous avons donc étudié les performances du test à la DESMOPRESSINE dans cette population de SCAD isolément et en combinaison avec la réponse au test au CRH.

Dans notre cohorte de 118 MC et de 18 SEA confirmées, le test au CRH confirme ses performances connues de la littérature, avec une analyse ROC qui retrouve une sensibilité de 92 % et une spécificité de 89 % pour le diagnostic de MC en utilisant comme critère un accroissement relatif d'ACTH > 28 %. L'analyse ROC du test à la DESMOPRESSINE retrouve des performances proches, avec une spécificité identique de 89 %, mais une sensibilité plus faible de 79 % pour le diagnostic de MC, en utilisant comme critère un accroissement relatif d'ACTH > 40 %.

Ces 2 tests sont performants dans le diagnostic différentiel du SCAD mais leur combinaison l'est encore plus avec une spécificité de 94 % et une VPP de 100 % pour le diagnostic de MC. Seul 1 cas de SEA répondait positivement à ces 2 tests. Au vu de la littérature et de notre étude, ce cas est exceptionnel. De plus, ce cas de SEA, qui correspondait à une tumeur carcinoïde bronchique, a été détecté au scanner thoracique dès la prise en charge initiale, ce qui a facilité le diagnostic différentiel. A l'inverse, 4 cas de MC ne répondaient à aucun des 2 tests, dont 2 avec une IRM normale.

Dans le sous-groupe de MC et de SEA occultes, la combinaison d'une réponse positive au test à la CRH et au test à la DESMOPRESSINE permettait une spécificité de 100 % pour le diagnostic de MC.

La combinaison des réponses au test au CRH et au test à la DESMOPRESSINE montre des performances diagnostiques supérieures à celles de chaque test pris individuellement mais ne permet pas d'éliminer complètement la possibilité d'une SEA. Néanmoins, si l'on y associe les résultats morphologiques de l'IRM hypophysaire et du scanner CTAP, tous les cas de SEA sont exclus.

TABLEAU N°1

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Test au CRH selon Nieman <i>et al</i> (45)	90 %	89 %	98 %	25 %
Test au CRH selon Newell-Price <i>et al</i> (46)	89 %	72 %	95 %	50 %
Test à la DESMOPRESSINE	66 %	78 %	95 %	26 %
Combinaison de 2 résultats positifs (selon critère de Nieman <i>et al</i>)	60 %	94 %	99 %	27 %
Combinaison de 2 résultats positifs (selon critère de Newell-Price <i>et al</i>)	58,5 %	94 %	99 %	26 %

Tableau N°1 : validité intrinsèque et extrinsèque pour le diagnostic de MC des tests au CRH et à la DESMOPRESSINE et de leur combinaison selon les critères de la littérature

ANNEXE N°1

Mme C. est âgée de 57 ans au début des symptômes. Elle est initialement hospitalisée en médecine interne, en mai 2013, pour un bilan d'asthénie associée à des algies diffuses peu spécifiques évoluant depuis 1 an. Elle présente comme principaux antécédents un diabète évoluant depuis 2011 et traité par bithérapie, une HTA sous trithérapie, et une dyslipidémie traitée.

A l'examen clinique, les internistes retrouvent un hirsutisme et des bouffées de chaleur. Leur bilan initial retrouve hypercortisolisme ACTH-dépendant modéré avec un CLU à 158 µg/j, un cortisol à minuit à 413 nmol/L, et une ACTH à 13 pmol/L. Au freinage standard, le cortisol baisse à 139 nmol/L. Il n'est pas retrouvé d'hypokaliémie.

Dans le bilan initial prévu pour le bilan d'asthénie, un scanner thoraco-abdomino-pelvien avait été réalisé et retrouvait un nodule du lobe inférieur gauche de 15 mm. Ce bilan a rapidement été complété par un Octreoscan qui était négatif et un TEP-scanner qui lui, par contre, montrait une fixation du nodule pulmonaire.

La patiente a été transférée dans le service d'endocrinologie.

L'hypercortisolisme était confirmé et stable avec un CLU à 224 µg/j, un cortisol à minuit à 378 nmol/L et une ACTH à 15.4 pmol/L à 8h. Le test au CRH et le test à la DESMOPRESSINE retrouvaient des réponses explosives. L'ACTH passait de 12.5 à 54.5 pmol/L au test au CRH et de 11.3 à 72.8 pmol/L au test à la DESMOPRESSINE, tandis que le cortisol passait de 493 à 1120 nmol/L au CRH et de 576 à 1327 nmol/L au test à la DESMOPRESSINE.

	Hormone	T-30	T-15	T0	T+15	T+30	T+45	T+60	T+90
Test au CRH	Cortisol en nmol/L	678	-	493	793	1120	962	676	635
	ACTH en pg/ml	85	-	57	204	248	-	123	68
Test à la DESMOPRESSINE	Cortisol en nmol/L	-	933	576	-	1327	-	1303	1006
	ACTH en pg/ml	-	136	52	-	331	-	190	108

L'IRM hypophysaire était normale.

Devant ce tableau discordant, avec la présence d'une tumeur pulmonaire en regard de réponses franches aux deux tests dynamiques, du sexe et de l'âge, l'hypothèse de 2 pathologies distinctes, à savoir un microadénome corticotrope occulte et un cancer pulmonaire, est soulevée et il est décidé de réaliser un CSPI. Les cathéters sont correctement positionnés et il n'est pas retrouvé de gradient centro-périphérique d'ACTH.

La patiente est donc opérée le 31 juillet 2013 d'une résection atypique d'un lingula avec curage ganglionnaire radical et pneumolyse : « le nodule est très périphérique, de petite taille...non évocateur d'un cancer primitif pulmonaire...couleur jaune bien homogène ». L'anatomopathologie

retrouve un carcinoïde typique (absence de nécrose tumorale, index mitotique = 1.6/2mm²), sans emboles vasculaires péri-tumoraux, et dont le phénotype immunohistochimique retrouve une forte expression de l'ACTH par l'ensemble des cellules tumorales (le reste du profil montre : KL1+, EMA-, chromogranine + ; synaptophysine + ; RH-, TTF1-, Ki67<5%). La tumeur est classée pT1aR0N0.

A 5 jours post-opératoires, le cortisol à 8h est à 67 nmol/L en regard d'une ACTH à 1.6 pmol/L. Une supplémentation par HYDROCORTISONE est instaurée.

En janvier 2015, l'axe corticotrope récupère sans récurrence de l'hypercortisolisme. Au dernier bilan, à 3 ans post-opératoire, on n'observe aucun signe de récurrence clinico-biologique du syndrome de Cushing, ni de signe morphologique de récurrence de la tumeur pulmonaire.

ANNEXE N°2

Il s'agit d'une étude rétrospective menée dans le service d'endocrinologie du CHU de Bordeaux. Le but de l'étude était de trouver un seuil de positivité pour le test à la DESMOPRESSINE plus performant que celui choisi par l'équipe de Moro, avec notamment une meilleure spécificité. La cohorte comprenait 68 Maladies de Cushing dont le diagnostic était confirmé par une masse hypophysaire visible à l'IRM hypophysaire ou un cathétérisme des sinus pétreux positif en cas d'IRM hypophysaire normale (le cathétérisme était positif si le gradient centro-périphérique d'ACTH était supérieur à 2 de base et/ou supérieur à 3 après stimulation) ET une confirmation anatomopathologique de l'adénome ou une insuffisance corticotrope post-opératoire. Le groupe témoin était composé de 28 pseudo syndromes de Cushing, de 18 adénomes hypophysaires autres que corticotropes et de 10 témoins sains.

Le seuil ayant une spécificité de 100 % avec la meilleure sensibilité en regard pour le diagnostic de MC était un accroissement absolu maximal d'ACTH par rapport au T0 de 8.4 pmol/L (soit 38.2 pg/ml). Avec ce critère, la sensibilité était de 75 % pour le diagnostic de MC.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Lindholm J, Juul S, Jørgenson JO, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:117–123.
- 2- Young J, Deneux C, Grino M, et al. Pitfall of petrosal sinus sampling in a Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin-corticotropin releasing hormone (ACTH-CRH) secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Feb;83(2):305-8.
- 3- Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Eng J Med.* 1991;325:897–905.
- 4- Salenave S, Gatta B, Pecheur S, et al. Pituitary magnetic resonance imaging findings do not influence surgical outcome in adrenocorticotropin-secreting microadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3371-6.
- 5- Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD, et al. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):487-92.
- 6- Doppman JL. There is no simple answer to a rare complication of inferior petrosal sinus sampling. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999 Feb;20(2):191-2.
- 7- Suda T, Kageyama K, Nigawara T, Sakihara S. Evaluation of diagnostic tests for ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Endocr J.* 2009;56(3):469-76. Epub 2009 Feb 18.
- 8- Sakai Y, Horiba N, Tozawa F, et al. Desmopressin stimulation test for diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Endocr J.* 1997 Oct;44(5):687-95.
- 9- Tsagarakis S, Tsigos C, Vasiliou V, et al. The desmopressin and combined CRH-desmopressin tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: constraints imposed by the expression of V2 vasopressin receptors in tumors with ectopic ACTH secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1646-53.
- 10- Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. The burden of Cushing's disease : clinical and health-related quality of life aspects. *Eur J Endocrinol* 2012 Sep ;167(3) :311-26
- 11- Meador CK, Liddle GW, Island DP, et al. Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from "nonendocrine" tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1962 Jul;22:693-703.
- 12- Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism.* 1979 Sep;28(9):955-77.
- 13- Howlett TA, Drury PL, Perry L, et al. Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome : comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1986 Jun ;24(6) :699-713.
- 14- Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1960 Dec ; 20 :1539-60.
- 15- Nieman LK, Chrousos GP, Oldfield EH, et al. The ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test and the dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1986 Dec ;105(6) :862-7.
- 16- Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 1981 Sep 18 ;213(4514) :1394-7.
- 17- Müller OA, Dörr HG, Hagen B, Stalla GK, Von Werder K. Corticotropin releasing factor (CRF)-stimulation test in normal controls and patients with disturbances of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Klin Wochenschr* 1982 Dec 15 ;60(24) :1485-91.
- 18- Orth DN, Debold CR, DeCherney GS, et al. Pituitary microadenomas causing Cushing's disease respond to corticotropin-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1982 Nov ;55(5) :1017-9.

- 19- Hermus AR, Pieters GF, Pesman GJ, et al. The corticotropin-releasing-hormone test versus the high dose dexamethasone test in the differential diagnosis of cushing's syndrome. *Lancet* 1986 Sep 6 ;2(8506) :540-4.
- 20- Lytras N, Grossman A, Perry L, et al. Corticotrophin releasing factor : responses in normal subjects and patients with disorders of the hypothalamus and pituitary. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1984 Jan ;20(1) :71-84
- 21- Malchoff CD, Orth DN, Abboud C, et al. Ectopic ACTH syndrome caused by a bronchial carcinoid tumor responsive to dexamethasone, metyrapone, and corticotropin-releasing factor. *Am J Med* 1988 Apr ;84(4) :760-4.
- 22- Trainer PJ, Besser M. Cushing's syndrome : difficulties in diagnosis. *Trens Endocrinol Metab* 1990 Jul-Aug ;1(6) :292-5.
- 23- Terzolo M, Reimondo G, Ali A, et al. The limited value of the desmopressin test in the diagnostic approach to Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001 May ;54(5) :609-16.
- 24- Invitti C, Pecori Giraldi F, De Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome : results of an Italian multicentre Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Feb ;84(2) :440-8
- 25- Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal volunteers : occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med*. 1994 May 15 ;120(10) :817-20.
- 26- Erickson D, Erickson B, Watson R, et al. 3 Tesla magnetic resonance imaging with and without corticotropin releasing hormone stimulation for the detection of microadenomas in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Jun;72(6):793-9.
- 27- Wolfsberger S, Ba-Ssalamah A, Pinker K, et al. Application of three-tesla magnetic resonance imaging for diagnosis and surgery of sellar lesions. *J Neurosurg*. 2004 Feb;100(2):278-86.
- 28- Hofmann BM, Hlavac M, Martinez R, et al. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years. *J Neurosurg*. 2008 Jan;108(1):9-18.
- 29- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5593-602.
- 30- Testa RM, Albiger N, Occhi G, et al. The usefulness of combined biochemical tests in the diagnosis of Cushing's disease with negative pituitary magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol*. 2007 Feb;156(2):241-8.
- 31- Starke RM, Reames DL, Chen CJ, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for cushing disease: techniques, outcomes, and predictors of remission. *Neurosurgery*. 2013 Feb;72(2):240-7.
- 32- Rees DA, Hanna FW, Davies JS, Mills RG, Vafidis J, Scanlon MF. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Apr;56(4):541-51.
- 33- Rollin G, Ferreira NP, Czepielewski MA. Prospective evaluation of transsphenoidal pituitary surgery in 108 patients with Cushing's disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Nov;51(8):1355-61.
- 34- Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, Boschetti M, Vitale G, Colao A, Pivonello R; ABC Study Group. Conventional and Nuclear Medicine Imaging in Ectopic Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Sep;100(9):3231-44.
- 35- Aniszewski JP, Young WF Jr, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg*. 2001 Jul;25(7):934-40.
- 36- Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb;91(2):371-7.
- 37- Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Aug;90(8):4955-62.

- 38- Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M, et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *Eur J Endocrinol*. 2006 Nov;155(5):725-33.
- 39- Doi M, Sugiyama T, Izumiyama H, Yoshimoto T, Hirata Y. Clinical features and management of ectopic ACTH syndrome at a single institute in Japan. *Endocr J*. 2010;57(12):1061-9.
- 40- Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: the University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer*. 2011 Oct 1;117(19):4381-9.
- 41- Reimondo G, Paccotti P, Minetto M, et al. The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Jun;58(6):718-24.
- 42- Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jun;82(6):1780-5.
- 43- Arnaldi G, de Keyzer Y, Gasc JM, et al. Vasopressin receptors modulate the pharmacological phenotypes of Cushing's syndrome. *Endocr Res*. 1998 Aug-Nov;24(3-4):807-16.
- 44- Vilar L, Freitas Mda C, Faria M, Montenegro R, Casulari LA, Naves L, Bruno OD. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Nov;51(8):1207-16.
- 45- Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, et al. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Nov;77(5):1308-12
- 46- Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Apr;87(4):1640-5.
- 47- Trainer PJ, Faria M, Newell-Price J, Browne P, Kopelman P, Coy DH, Besser GM, Grossman AB. A comparison of the effects of human and ovine corticotropin-releasing hormone on the pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Feb;80(2):412-7.
- 48- Nieman LK, Cutler GB Jr, Oldfield EH, Loriaux DL, Chrousos GP. The ovine corticotropin-releasing hormone (CRH) stimulation test is superior to the human CRH stimulation test for the diagnosis of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989 Jul;69(1):165-9.
- 49- Malerbi DA, Mendonça BB, Liberman B, et al. The desmopressin stimulation test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 May;38(5):463-72.
- 50- Newell-Price J, Perry L, Medbak S, Monson J, Savage M, Besser M, Grossman A. A combined test using desmopressin and corticotropin-releasing hormone in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jan;82(1):176-81.
- 51- Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, Cutler GB Jr, Loriaux DL. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1991 Sep 26;325(13):897-905.
- 52- Utz A, Biller BM. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Nov;51(8):1329-38.
- 53- Tsagarakis S, Kaskarelis IS, Kokkoris P, Malagari C, Thalassinou N. The application of a combined stimulation with CRH and desmopressin during bilateral inferior petrosal sinus sampling in patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Mar;52(3):355-61.
- 54- Tsagarakis S, Vassiliadi D, Kaskarelis IS, et al. The application of the combined corticotropin-releasing hormone plus desmopressin stimulation during petrosal sinus sampling is both sensitive and specific in differentiating patients with Cushing's disease from patients with the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun;92(6):2080-6.
- 55- Lefournier V, Gatta B, Martinie M, et al. One transient neurological complication (sixth nerve palsy) in 166 consecutive inferior petrosal sinus samplings for the etiological diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Sep;84(9):3401-2.

- 56- Bonert V, Bose N, Carmichael JD. Cyclic Cushing's disease with misleading inferior petrosal sinus sampling results during a trough phase. *Neurosurg Focus*. 2015 Feb;38(2):E7.
- 57- Zemsikova MS, Gundabolu B, Sinaii N, et al. Utility of various functional and anatomic imaging modalities for detection of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Mar;95(3):1207-19.
- 58- Findling JW, Kehoe ME, Raff H. Identification of patients with Cushing's disease with negative pituitary adrenocorticotropin gradients during inferior petrosal sinus sampling: prolactin as an index of pituitary venous effluent. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Dec;89(12):6005-9.
- 59- Sharma ST, Raff H, Nieman LK. Prolactin as a marker of successful catheterization during IPSS in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;96(12):3687-94. doi: 10.1210/jc.2011-2149. Epub 2011 Oct 26.
- 60- Swearingen B, Katznelson L, Miller K, et al. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89(8):3752-63.
- 61- Doppman JL, Chang R, Oldfield EH, Chrousos G, Stratakis CA, Nieman LK. The hypoplastic inferior petrosal sinus: a potential source of false-negative results in petrosal sampling for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Feb;84(2):533-40.
- 62- Tabarin A, San Galli F, Dezou S, et al. The corticotropin-releasing factor test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: a comparison with the lysine-vasopressin test. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1990 Sep;123(3):331-8.
- 63- Joshua J. Wind, Russell R. Lonser, Lynnette K. Nieman, et al. The Lateralization Accuracy of Inferior Petrosal Sinus Sampling in 501 Patients With Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Jun ;98(6) :2285-93.
- 64- Castinetti F, Morange I, Dufour H, et al. Desmopressin test during petrosal sinus sampling: a valuable tool to discriminate pituitary or ectopic ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2007 Sep;157(3):271-7.
- 65- Grossman AB, Howlett TA, Perry L, et al. CRF in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: a comparison with the dexamethasone suppression test. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988 Aug;29(2):167-78.
- 66- Sharma ST, Nieman LK, Feelders R. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015 ; 7 : 281-293.
- 67- Baudoin R, Corcuff JB. Test à la DESMOPRESSINE et maladie de Cushing. Thèse N° 3069, CHU de Bordeaux, 2011.
- 68- Wang FF, Tang KT, Yen YS, Ho DM, Yang AH, Huang CI, Lin HD, Won JG. Plasma corticotrophin response to desmopressin in patients with Cushing's disease correlates with the expression of vasopressin receptor 2, but not with that of vasopressin receptor 1 or 3, in their pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Feb;76(2):253-63.
- 69- Moro M, Putignano P, Losa M, Invitti C, Maraschini C, Cavagnini F. The desmopressin test in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Oct;85(10):3569-74.
- 70- Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Sen K, Salgado LR, Colao A, Biller BM; Pasireotide B2305 Study Group. High variability in baseline urinary free cortisol values in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Feb;80(2):261-9. doi: 10.1111/cen.12259. Epub 2013 Jul 15.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ces états, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune distinction selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à ma promesse ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque !

RESUME en FRANÇAIS

INTRODUCTION Le diagnostic différentiel entre un microadénome corticotrope (MC) et une tumeur occulte sécrétant de l'ACTH (SEA) peut être difficile. Dans ce cas, l'examen le plus performant est le cathétérisme des sinus pétreux (CSPI). Néanmoins, le CSPI est un examen invasif et peu accessible. Nous avons étudié les performances du test à la DESMOPRESSINE isolé ou combiné au test au CRH pour le diagnostic différentiel entre MC et SEA.

PATIENTS ET METHODES Nous avons réalisé une étude bicentrique (CHU de Bordeaux et de Bicêtre), rétrospective, regroupant 118 MC et 18 SEA confirmées. Dans cette cohorte, 24 MC et 3 SEA étaient occultes à l'imagerie.

RESULTATS L'analyse ROC du test à la DESMOPRESSINE retrouve comme seuil le plus performant un accroissement relatif d'ACTH > 40 %, procurant une sensibilité de 79 % et une spécificité de 89 % pour le diagnostic de MC. L'association à un critère d'accroissement relatif d'ACTH > 28 % lors du test au CRH, procure une sensibilité de 75 % et une spécificité de 94 %. Un seul cas de SEA présente une réponse aux 2 tests mais celui-ci était visible au scanner thoracique. Dans le sous-groupe de MC et de SEA occultes, cette combinaison a une spécificité de 100 % pour le diagnostic de MC.

CONCLUSION La combinaison d'une réponse au test au CRH et au test à la DESMOPRESSINE selon nos critères ne permet pas à d'éliminer complètement la possibilité d'un SEA. Néanmoins ce couple diagnostique possède une très forte valeur prédictive de MC (99 %), supérieure à celle de chacun des tests considérés isolément. Chez les patients suspects de MC et ayant une IRM hypophysaire normale, une réponse aux 2 tests associée à un scanner TAP normal permettrait de s'affranchir du CSPI.