

## Les hauts et les bas du cortisol

L. Millius<sup>1</sup>, F. Zufferey<sup>1</sup>, J. Mudry<sup>2</sup>, P.-A. Binz<sup>1</sup>, M. F. Rossier<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Institut Central des Hôpitaux et <sup>2</sup>Centre Hospitalier du Valais Romand, Hôpital du Valais, Sion

### Introduction

L'axe corticotrope, comme la plupart des autres systèmes endocriniens, répond aux changements de l'environnement (stress, baisse de la glycémie, alternance jour-nuit, infection, trauma, intervention chirurgicale importante) afin de maintenir l'homéostasie interne des facteurs vitaux de l'organisme. En conséquence, la concentration du cortisol sanguin varie fortement en fonction de la période du nyctémère et de situations physiopathologiques diverses (figure 1). L'étalement du domaine des valeurs de référence de cette hormone, qui reflète aussi bien sa variabilité inter- qu'intra-individuelle, réduit sensiblement l'utilité d'un dosage ponctuel même si on tient compte de l'heure du prélèvement. Néanmoins, une interprétation reste possible si l'on tient compte du contexte clinique. L'évaluation de la fonction corticotrope consistera donc de préférence à mesurer la réponse hormonale à un test dynamique standardisé, généralement un test de stimulation en cas de suspicion d'insuffisance ou un test de freinage en cas d'hypercortisolisme. Cet article rappelle les conditions et les limitations des tests diagnostiques les plus couramment utilisés dans l'évaluation de l'axe corticotrope.

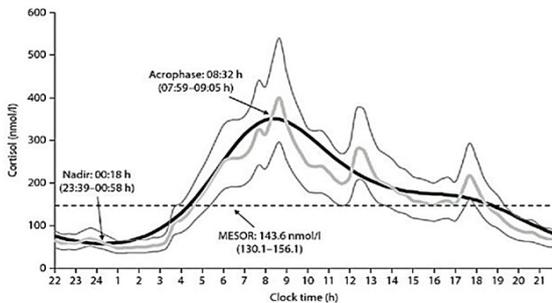


Figure 1: Rythme circadien du cortisol. Source : Debono et al., JCEM 2009;94:1548-1554

Une valeur isolée de l'hormone est généralement peu informative.

### Suspicion d'insuffisance surrénalienne

L'ACTH, sous le contrôle de la CRH hypothalamique, stimule les cellules fasciculées du cortex surrénalien à produire du cortisol, qui exerce lui-même un rétrocontrôle négatif à la fois sur l'hypothalamus et sur l'hypophyse. L'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) résulte d'une dysfonction des cellules fasciculées et présente une prévalence de l'ordre de 39-60/1'000'000, alors que l'insuffisance secondaire (insuffisance corticotrope) est la conséquence d'une lésion hypophysaire ou hypothalamique. Différents tests permettent d'évaluer la fonction surrénalienne.

La mesure du cortisol sérique basal doit être réalisé le matin entre 8h00 et 9h00 afin de tenir compte du rythme nyctéméral. Alors qu'une valeur < 80 nmol/L confirme l'insuffisance surrénalienne, une valeur > 500 nmol/L est nécessaire pour l'exclure formellement. Une valeur intermédiaire nécessite un test de stimulation au Synacthen. Il convient de rappeler que la prise d'estrogènes (pilule contraceptive) ou la grossesse élèvent le cortisol plasmatique. En cas de traitement par hydrocortisone, il est nécessaire de sevrer au moins 18h avant de demander une mesure de cortisol basal afin d'avoir une image correcte de la production résiduelle de cortisol.

Le test au Synacthen (fragment N-terminal de l'ACTH) est utilisé pour stimuler la sécrétion de cortisol. Le test consiste à injecter 0.25 mg i.v. et à mesurer le cortisol sérique après 60 minutes. On peut alors exclure l'insuffisance surrénalienne si le cortisol après stimulation est > 500 nmol/L ou si sa valeur basale est dans la norme (133-537 nmol/L) et double après l'injection du Synacthen. **Caveat** : en cas d'insuffisance corticotrope récente (moins de 6 semaines) les surrénales ne sont pas encore atrophiées et peuvent répondre à une stimulation par le Synacthen. Dans ce cas il faut prévoir un nouveau test ultérieurement (et éventuellement introduire une substitution en glucocorticoïdes en se basant uniquement sur le cortisol basal s'il est < 500 nmol/L). Dans le cas de production ectopique de cortisol, le rythme circadien est altéré et un test au Synacthen aura une valeur peu informative.

Le test au Synacthen peut cependant avoir une utilité pour estimer la réserve surrénalienne avant la prise en charge chirurgicale d'un patient traumatisé, qui aurait une concentration basale élevée. Un test de stimulation au Synacthen peut également s'avérer nécessaire lors d'un dépistage de déficit

en 21-hydroxylase par la mesure de la 17-OH progestérone basale, lorsque celle-ci se situe dans la zone grise des valeurs (entre 6 et 24 nmol/L). Dans ce cas, une valeur stimulée à 60 minutes > 33 nmol/L permet de confirmer le diagnostic de déficience en 21-hydroxylase. Le test de stimulation peut être effectué à n'importe quel moment du cycle, mais de préférence le matin à 8 heures.

Le dosage de l'ACTH plasmatique sera élevé (> 22.2 pmol/L) en cas d'insuffisance surrénalienne primaire dû à l'absence de rétrocontrôle négatif par le cortisol, et bas ou normal en cas d'insuffisance corticotrope. L'ACTH est rapidement métabolisé *in vitro*, ce qui nécessite une prise en charge rapide au laboratoire, dans les 10 minutes après le prélèvement.

D'autres tests dynamiques sont également disponibles pour évaluer la fonction corticotrope, comme l'hypoglycémie provoquée avec l'insuline, le test à la métyrapone (inhibiteur de la 11- $\beta$ -hydroxylase), ou le test de stimulation au CRH, mais ils sont plus délicats à réaliser et à interpréter. Les anticorps contre la 21-hydroxylase peuvent également être recherchés chez les patients présentant une adrénalité auto-immune d'apparition récente.

### Suspicion de syndrome de Cushing

Il existe trois tests pour mettre en évidence un syndrome de Cushing (hypercortisolisme), avec une excellente sensibilité (>95%), mais des spécificités variables.

Le test de freinage avec 1 mg de dexaméthasone, qui agit par rétrocontrôle inhibiteur sur l'axe corticotrope et est administrée p.o. la veille à minuit. Le dosage du cortisol sérique après administration de dexaméthasone est réalisé le lendemain matin (norme < 50 nmol/L). La spécificité se situe entre 80 et 90%, avec des risques de faux positifs en cas de grossesse ou hyperthyroïdie (due à l'élévation de la CBG), ou en cas d'une pharmacocinétique altérée du médicament. Ce test reste cependant le test de choix lors de l'investigation d'un incidentalome surrénalien (dont environ 5% sécrètent du cortisol).

La mesure de la cortisolurie de 24 heures, reflétant le cortisol libre (biologiquement actif). Lorsque le seuil diagnostique est fixé à 220 nmol/24h, la spécificité est très bonne (>95%) pour autant que la récolte soit limitée à 24h (par exemple, il faut récolter l'urine du matin uniquement le deuxième jour). En cas de doute sur la conformité de la collecte, la créatininurie peut être demandées au laboratoire.

Le dosage du cortisol salivaire à minuit, qui reflète également le cortisol libre et permet de démontrer l'éventuelle absence du nadir nocturne de l'hormone en cas de Cushing. L'échantillon peut-être facilement collecté à domicile au moyen d'une salivette, avec quelques précautions pré-analytiques (éviter la nourriture, le brossage des dents ou l'endormissement avant le prélèvement). La spécificité est aussi excellente (>95%) mais la norme varie d'un laboratoire à l'autre (norme pour l'ICH < 5.74 nmol/L). Les dosages immunologiques surestiment fréquemment les concentrations basses des stéroïdes, les résultats positifs doivent être confirmés au laboratoire par spectrométrie de masse.

Généralement un test négatif suffit à exclure la maladie avec une valeur prédictive négative excellente, reflétant ainsi l'incidence très faible du syndrome de Cushing dans la population générale (0.7-2.4/1'000'000/an), alors qu'en cas de résultat anormal sur un de ces tests, il est recommandé de demander une confirmation avec l'un des deux autres. D'autres tests moins fréquents permettent de préciser l'étiologie de l'hypercortisolisme (test au Synacthen « low dose », dosage de l'ACTH, test au CRH, test de freinage « fort » avec 8 mg de dexaméthasone, cathétérisme des sinus pétreux), mais devraient être réservés à l'endocrinologue.

Des informations complémentaires concernant la réalisation de ces tests sont disponibles en annexe de la liste des analyses du laboratoire de l'ICH ([DGvadecum \(institutcentral.ch\)](http://DGvadecum.institutcentral.ch)).

Source : Cahier de l'Unité d'Endocrinologie - HUG (Genève, 2000)

### Personnes de contact

Dr Pierre-Alain Binz  
Laura Millius

pierre-alain.binz@hopitalvs.ch  
laura.millius@hopitalvs.ch

La combinaison de plusieurs tests permet parfois d'améliorer leur valeur prédictive.