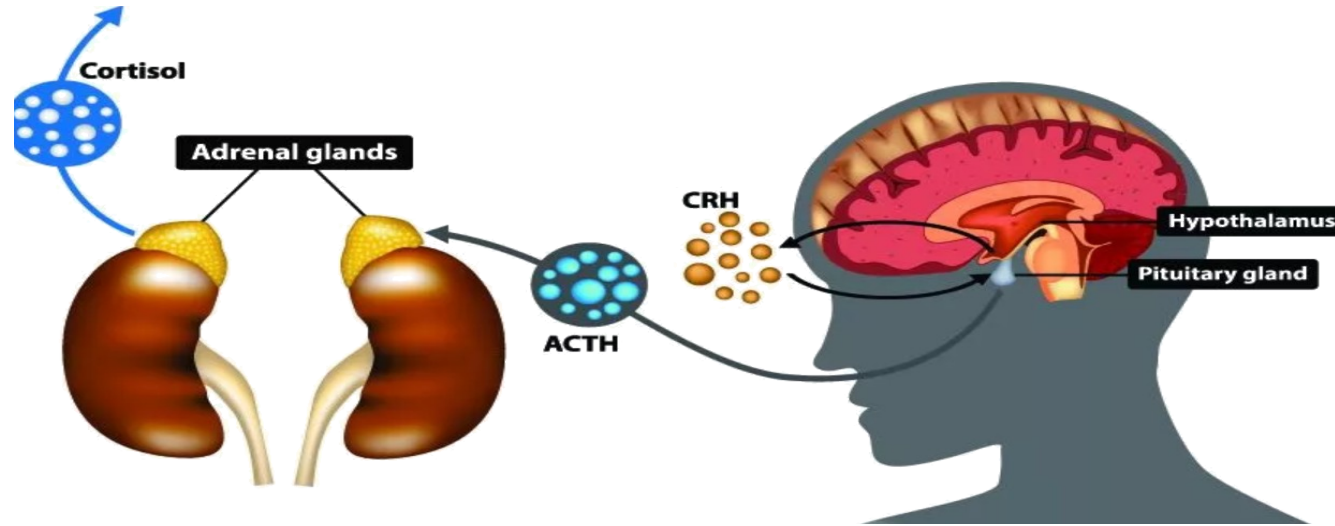




Physiologie de la sécrétion du cortisol

Exploration de l'axe corticotrope

Présenté le: 01/04/2021
Par *Dr. TOULALI Fatima*

Plan :

- Introduction
- Cas clinique
- Sécrétion et régulation du Cortisol
- Exploration de la sécrétion du cortisol
 - Dosages statiques
 - Tests de stimulation
 - Tests de Freinage
 - Cathétérisme des sinus pétreux
- Conclusion

Introduction

- Cortisol= Principale hormone glucocorticoïde

Production du cortisol

*Axe hypothalamo-hypophysaire-
corticosurrénalien*

Equipement enzymatique

Introduction

Exploration biologique

Sécrétion de base de cortisol et de l'ACTH

Réponses sous des tests de stimulation ou de
freination



Sécrétion anormale de cortisol

Excès : Sd de cushing

*Défaut: Insuff. Surrénalienne
laire et llaire*

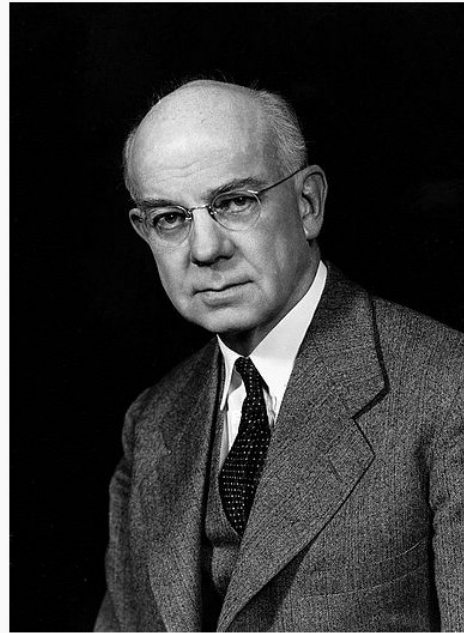
Thomas Addison



Thomas Addison

- Médecin et scientifique anglais
- En 1855: Il a décrit l'insuffisance surrénalienne chronique (Maladie d'Addison)

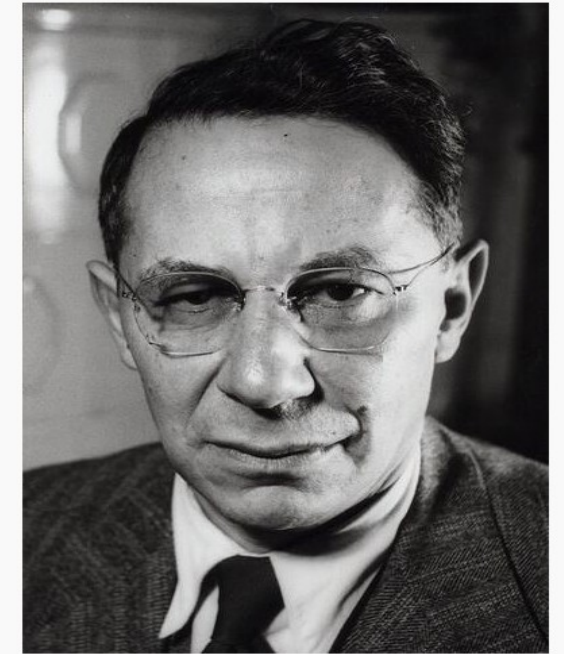
Edward Calvin Kendall



Edward Calvin Kendall

- Chimiste Américain
- En 1946: Il a isolé 4 composés stéroïdiens de la surrénale: Composé A, B, E, et F.

Tadeus Reichstein



Tadeus Reichstein

- Chimiste Polonais
- En 1950: Il a isolé plusieurs hormones stéroïdes, menant finalement à la découverte du cortisol.

Cas clinique:

- Patiente de 13 ans
- M.H: Suspicion d'un Sd de Cushing
- HDM:
 - Malade suivie pour scoliose dorsale en neurochirurgie.
 - Son médecin a constaté qu'elle présente: une obésité, des vergetures pourpres et des troubles du cycle.
 - ➔ FLU: 2.1*la normale
 - ➔ Consultation endocrino: Freinage minute: négatif avec un cortisol de 8h à 48 ng/ml (> 18 ng/ml)
 - Un 2ème FLU a été demandé revenant normal.
 - La malade est hospitalisée pour freinage faible.

Cas clinique:

- **ATCD**

- Scoliose dorsale suivie en neuro: kiné 2*/semaine
- Poids de naissance 3.3kg
- Bon développement psychomoteur
- Prédiabète: Hba1C: 5.9%
- Amygdalectomie à l'âge de 07 ans.
- Cycle irrégulier avec des oligospanioménorrhées
- Obésité familiale chez le père et les tantes paternelles.
- Sa mère est suivie pour néo du sein.

Cas clinique:

- **À l'examen :**
- P : 92kg T : 1.63m IMC : **34kg/m²** TA 13/08 cmHg TT: 110 cm
- **Ex cutanéomuqueux:**
- Vergetures pourpres et fines
- Absence d'érythrose du visage et d'ecchymoses
- Pas de signes d'hyperandrogénie ni de virilisation

- **Ex CVx :** RAS ECG normal
- **Ex plp :** rales ronflants
- **Ex cutanéomuqueux:** léger AN au niveau de la nuque
- **Ex cervical :** thyroïde augmentée de taille

- Le reste de l'examen est sans particularités.

Cas clinique:

- Freinage faible:
 - Cortisol de 8h: 2 ng/ml
 - FLU < 10 ug/24H
- ➔ Pas de Syndrome de Cushing

1 mg de DXM est-il suffisant pour freiner l'axe corticotrope d'une patiente obèse? (BMI: 34kg/m²)



II. Synthèse et régulation du cortisol

Production au niveau de la zone fasciculée de la corticosurrénale

Synthèse à partir du cholestérol et à l'aide d'un équipement enzymatique

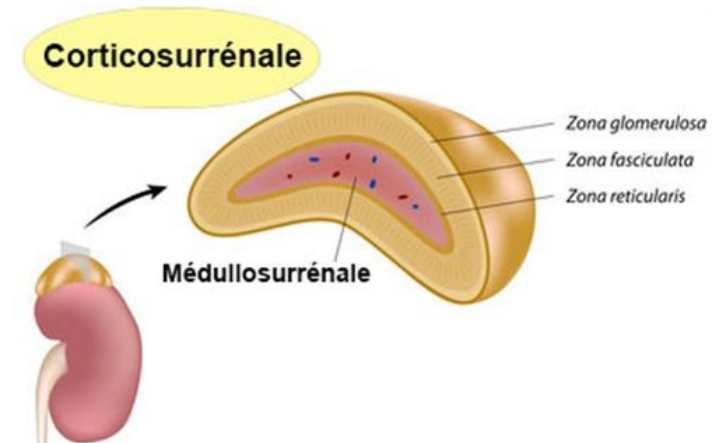
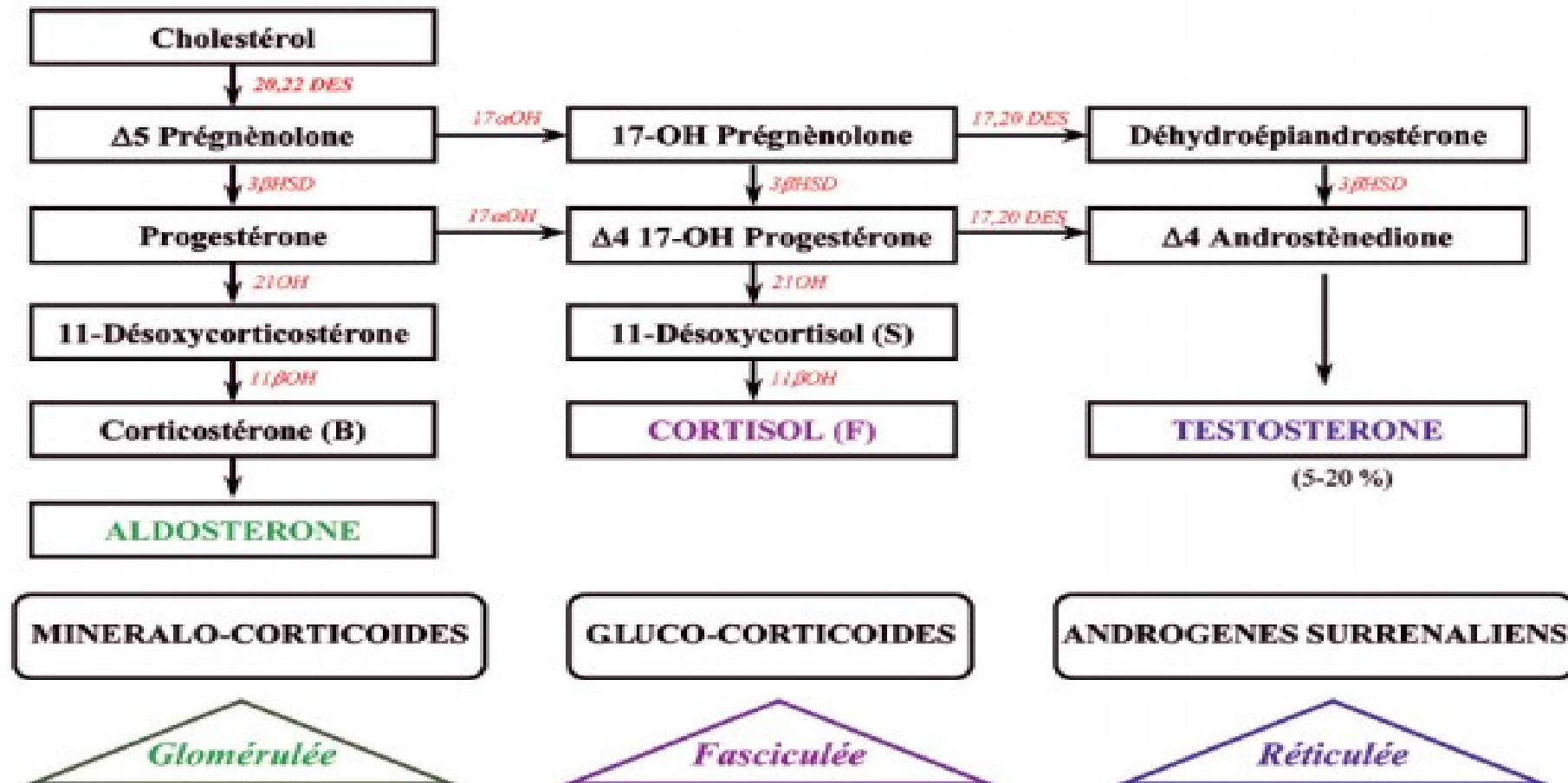


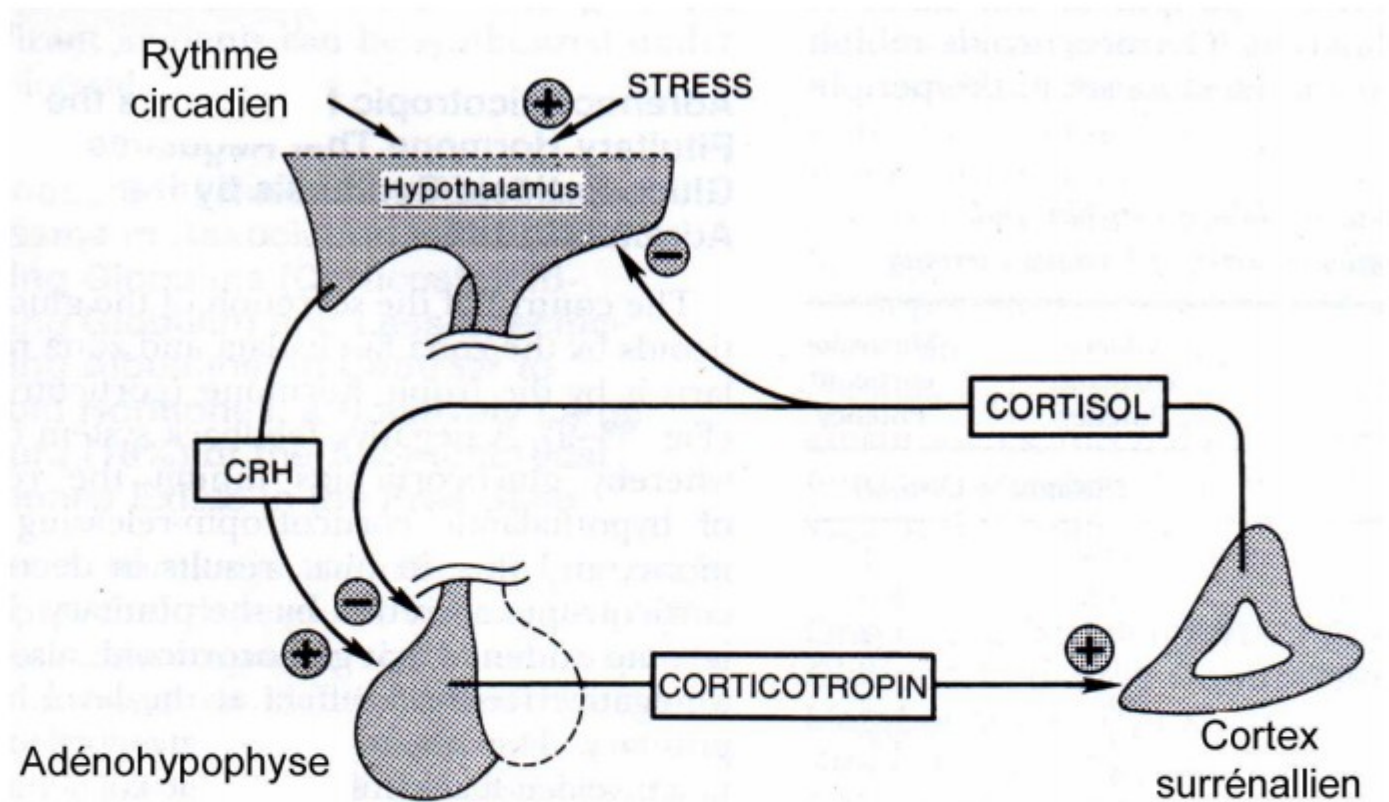
Schéma général de synthèse des hormones stéroïdes



II. Synthèse et régulation du cortisol

Synthèse du cortisol stimulée par l'ACTH
L'ACTH stimulée par la CRH (Vasopressine dans une moindre mesure)

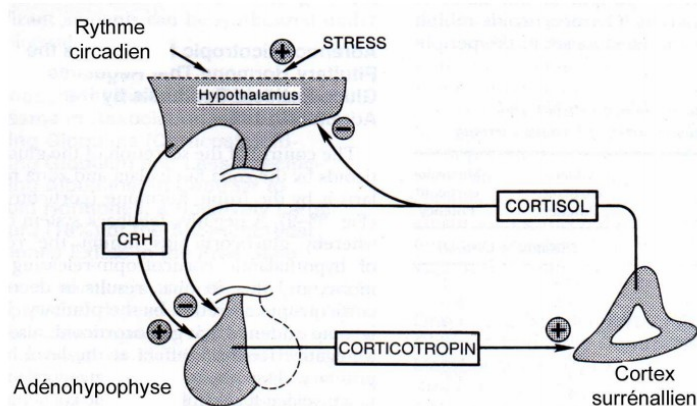
Rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'ACTH
et la CRH.



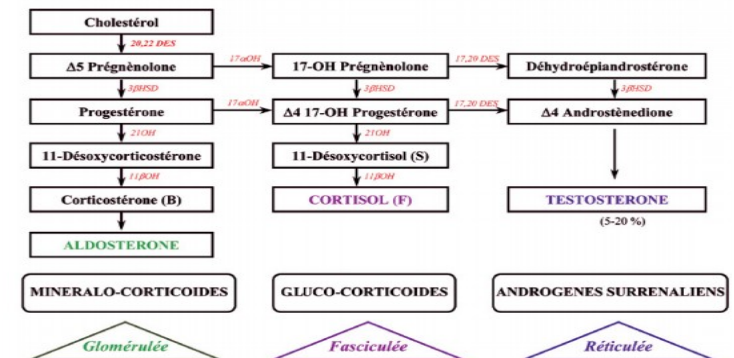
II. Synthèse et régulation du cortisol

Production du cortisol

Bon fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien



Présence d'enzymes responsable de synthèse des hormones stéroïdes



II. Synthèse et régulation du cortisol

- Les surrénales synthétisent et sécrètent en moyenne 15 mg de cortisol par jour.
- Sécrétion maximale le matin, et minimale à minuit.
- Le cortisol circule dans le sang sous 2 formes:
 - Majoritairement sous forme **liée** : 80-85 % à la transcortine ou cortisol-binding-protein (CBG), et environ 10 % aux protéines générales comme l'albumine,
 - Minoritairement (5-10 %) sous forme libre (**la forme hormonale active**)

- Certaines situations modifient la concentration plasmatique de la CBG
 - ➔ Répercussion sur la cortisolémie totale:
 - Grossesse et prise d'oestrogènes à fortes doses (contraception oestroprogestative) ➔ Stimulent la synthèse hépatique de la CBG
 - L'hypothyroïdie, les néphropathies avec fuite protéique urinaire, l'insuffisance hépato-cellulaire, les chocs septiques ➔ Diminuent la concentration de la CBG
- ≠ Le cortisol libre demeure normal.
- ➔ Cortisol ***libre*** représente un index plus fiable de l'imprégnation cortisolique que le cortisol total.

III. Exploration de la sécrétion du cortisol

- Choix de la méthodologie d'exploration dépend de la pathologie et de la question posée. (Hypo / Hyper corticisme)
- Respect des conditions rigoureuses de prélèvement et de réalisation de tests.
- Choix du laboratoire +++

III. Exploration de la sécrétion du cortisol

Dosages statiques:

Cortisol plasmatique
Cycle du cortisol
Cortisol salivaire
Dosage de l'ACTH
plasmatique
Cortisol libre urinaire de 24H.

Dosages dynamiques

Tests de stimulation
Tests de freinage

Exploration spécialisée:

Cathétérisme des sinus pétreux.

Dosages statiques:

Cortisol plasmatique

Cycle du cortisol

Cortisol salivaire

Dosage de l'ACTH plasmatique

Cortisol libre urinaire de 24H.

Mesurée entre 8h et 9h ([] la plus élevée) → si suspicion d'IS

Entre 23h et 00h (Nadir) → Si suspicion d'hypercorticisme.

→ La cortisolémie doit tjrs être interprétée selon l'heure de prélèvement.

A noter: Chez certains patients, en raison de leur mode de vie (travail de nuit ou décalage horaire), le cycle nycthémeral du cortisol est perturbé et la cortisolémie ininterprétable

Dosages statiques:

Cortisol plasmatique

Cycle du cortisol

Cortisol salivaire

Dosage de l'ACTH plasmatique

Cortisol libre urinaire de 24H.

Se base sur la mesure de cortisol idéalement toutes les 2 heures (4h en pratique) pdt 24h. Dosage du cortisol plasmatique ou salivaire. Cycle normal = Maximum à 8h et minimum à 00h

Perte de cycle = élément diagnostique des Sd de cushing.

Attention: Travail de nuit, décalage horaire ++

N.B: Cortisol plasmatique = cortisol total →
Peut être faussé dans des situations pré citées.

Dosages statiques:

Cortisol plasmatique

Cycle du cortisol

Cortisol salivaire

Dosage de l'ACTH plasmatique

Cortisol libre

urinaire de 24H

- Reflet de la fraction libre (active) du cortisol.
- Indicateur fiable et sensible d'hypercorticisme
- ≠ Sensibilité faible pour les valeurs basses → pas d'intérêt dans le Dc de l'IS
- La qualité du résultat dépend de la qualité du recueil (mesurer la créatininurie de 24H)
- Situations pouvant fausser le FLU:
 - I. rénale chronique avec DFG <30 ml/min
 - La consommation d'acide glycyrrhétinique (régliste, antésite..).
 - Diurèse excessive
 - Stress
 - Dépression
 - Grossesse.

Augmentation du FLU

- → Répéter le dosage de FLU +++

Dosages statiques:

Cortisol plasmatique

Cycle du cortisol

Cortisol salivaire

Dosage de l'ACTH plasmatique

Cortisol libre urinaire de 24H

- Mesuré à 00H ➔ Puissance diagnostique équivalente au FLU de 24H
- Avantages:
 - Recueil possible en ambulatoire
 - Sans ponction veineuse
 - Prélèvement non traumatique
 - Taux proportionnel au cortisol libre (actif) ➔ non perturbé par les modifications de la protéine porteuse.
- Peut être utilisé pour le Dc des hypercorticismes intermittents, le suivi post opératoire de la maladie de Cushing.

Dosages statiques:

Cortisol plasmatique

Cycle du cortisol

Cortisol salivaire

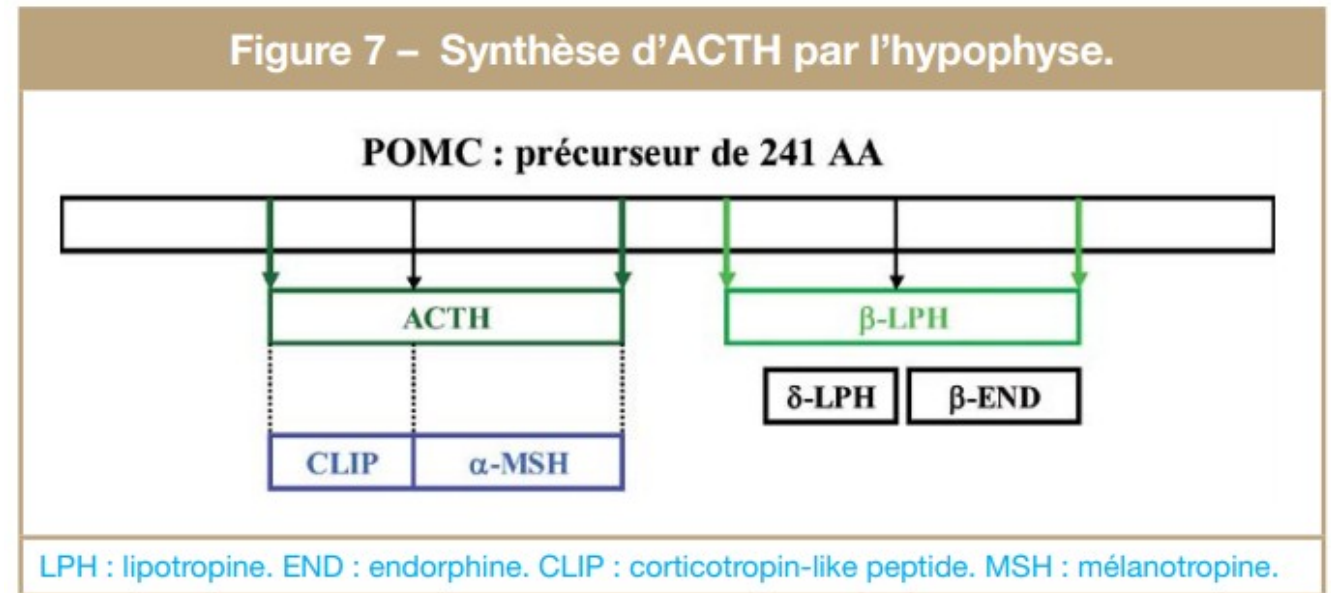
Dosage de l'ACTH plasmatique

Cortisol libre urinaire de 24H

- Mesurée par dosage immunoradiométrique (IRMA).
- Certains IRMA croisent avec d'autres fragments de la POMC → Résultats faussés dans certaines situations (grossesse)
- ACTH = fragile → Prélèvement mis immédiatement dans la glace + acheminé rapidement au laboratoire.
- Rythme circadien ++
- Dosage contemporain à celui du cortisol.
- Intérêt: Distinguer entre:
 - IS d'origine haute ou basse
 - Sd de Cushing ACTH- dépendants et hypercorticisme d'origine surrénalienne.

Autres dosages:

- Mesure d'autres fragments de la POMC
 - Lipotrophine (LPH) et rapport LPH/ACTH → intérêt dans le Dc de sécrétion ectopique de l'ACTH.
- CRH: dosé dans le cadre de recherche

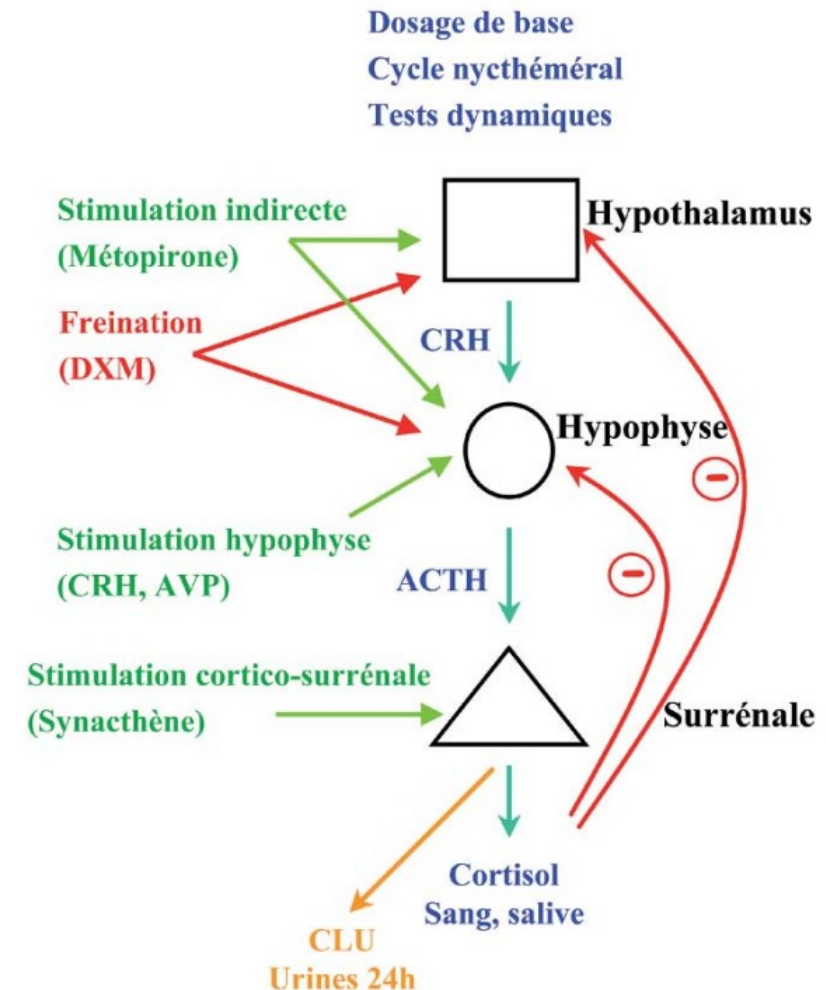


- Etudier les réponses aux tests de stimulation et aux tests de freinage
- ➔ Evaluer les niveaux d'IS
- ➔ Différencier les causes d'hypercorticisme (hypophysaire /ectopique/ surrénalien)
- Milieu hospitalier +++(sauf pour le test au synacthène)

Dosages dynamiques

Tests de stimulation

Tests de freinage



• **Test au synacthène***

- Analogue de l'ACTH
- Modalités du test:
 - Administration de synacthène 250 ug ou 1 ug (meilleure sensibilité) en IM ou IV
 - Dosage du cortisol plasmatique 30 à 60 minutes après l'injection. (dosage d'autres paramètres possibles: ACTH, aldostérone, 17 OHP, Composé S)
- Indication:
 - Suspicion d'IS et/ou bloc enzymatique
 - Exploration de Sd de cushing (adénome prétoxique..)
- Réponse:

Test positif (> 210 ng/ml)

Éliminer une ISP /Présence d'une I.corticotrope partielle ou récente

Pas de réponse au synacthène

ISP / I.corticotrope ancienne et profonde

Réponse exagérée

Sd de cushing

Dosages dynamiques

Tests de stimulation

Tests de freinage

Test de stimulation directe de la corticosurrénale

- Evaluer la réponse du cortisol plasmatique à l'hypoglycémie
- Gold standard pour l'insuffisance corticotrope.
- HypoG → augmentation de CRH et d'ACTH
- Modalités:
 - Milieu hospitalier
 - Administration IV de 0.1 à 0.15 U/kg d'insuline
 - Dosage du cortisol au moment de l'hypoglycémie (< à .40)
 - Réponse normale: Cortisol > 200 ng/ml

• Réponses:

Test positif	Augmentation d'ACTH et de cortisol
--------------	------------------------------------

Test négatif	Absence de réponse
--------------	--------------------

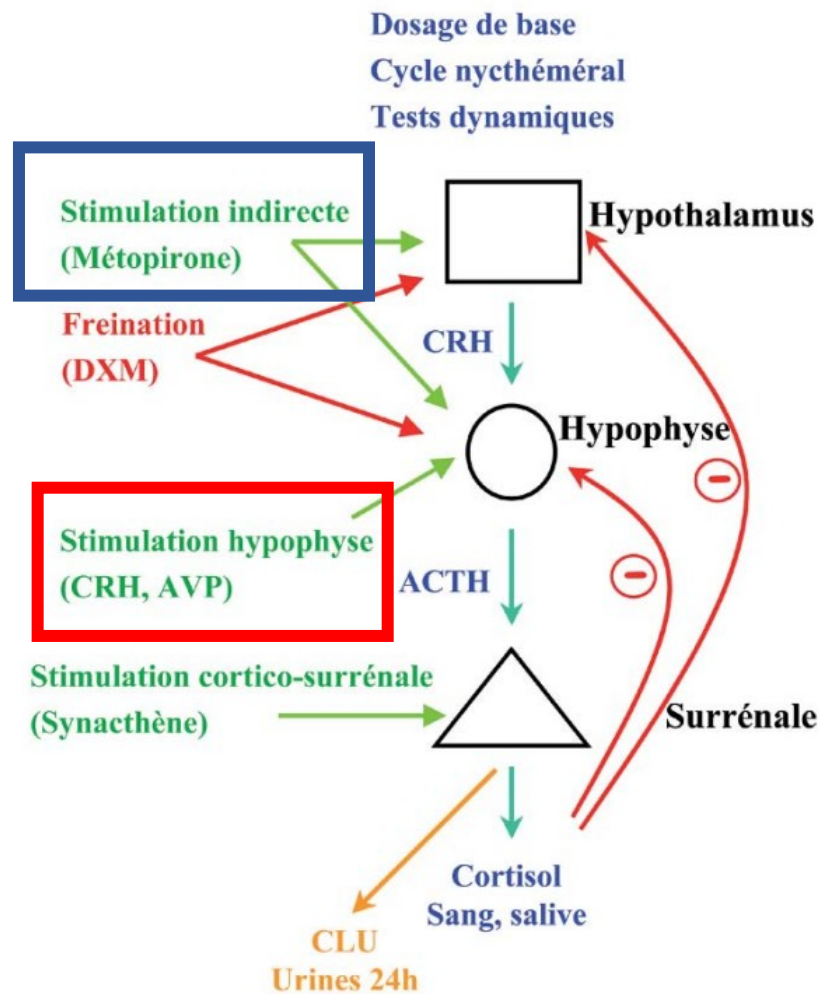
Dosages dynamiques

Tests de stimulation

Tests de freinage

L'hypoglycémie insulinique

- Ils permettent d'évaluer la réserve hypophysaire en ACTH



Dosages dynamiques
Tests de stimulation
Tests de freinage

Tests de stimulation de l'hypophyse

- Tests de stimulation ***directe*** de l'hypophyse
- Stimulines hypothalamiques ou analogues
 - CRH
 - Arginine-vasopressine (DDAVP ou minirin)
 - Lysine vasopressine (LVP)
- Réponse:

Augmentation d'ACTH et de cortisol après 30 min	Réponse normale
---	-----------------

ACTH explosive et cortisol faible ou nul	IS primitive
--	--------------

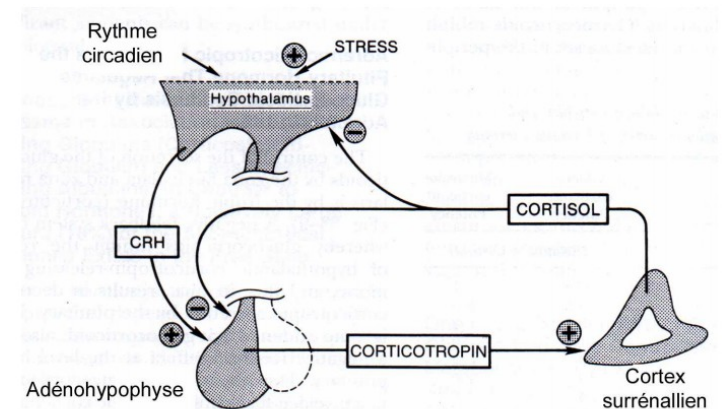
Réponse nulle pour l'ACTH et le cortisol	Atteinte centrale
--	-------------------

Dosages dynamiques

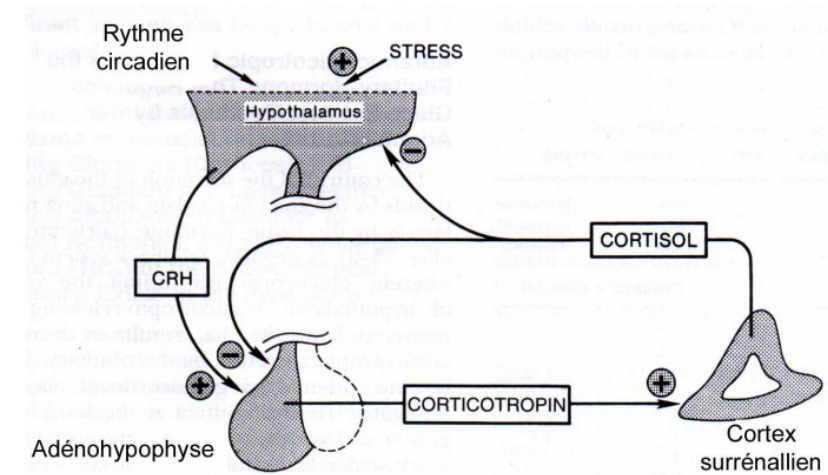
Tests de stimulation

Tests de freinage

Tests de stimulation directe de l'hypophyse



- Réponse pour l'hypercorticisme:



Réponse nulle en ACTH

Origine surrénalienne
(rétrocontrôle négatif)

Réponse normale ou élevée d'ACTH sous CRH
Ou
Réponse explosive sous Minirin (Rc V3 dans Tm
corticotrope)

Origine hypophysaire

Réponse nulle d'ACTH (avec niveau d'ACTH déjà élevé)

Tumeur ectopique

- Test au CRH:
 - Evaluer la sécrétion de l'ACTH et du cortisol
 - Modalités:
 - injection de CRH humain en IV à la dose de 100 ug
 - Prélèvement à T15, T30, et T60
 - Dosage du cortisol et de l'ACTH
 - Faible sensibilité + coût élevé ➔ limite son utilisation

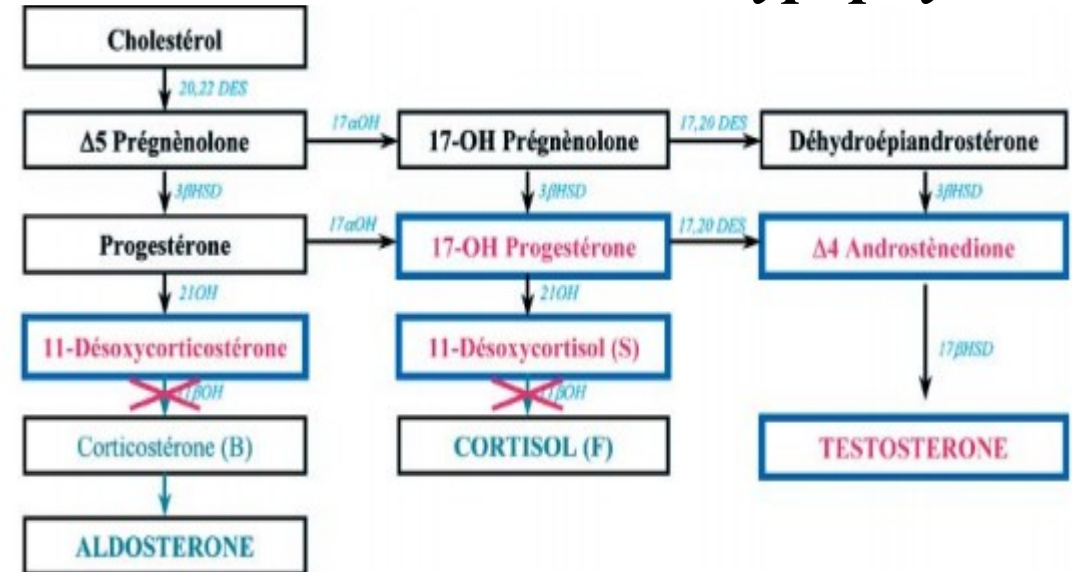
Dosages dynamiques

Tests de stimulation

Tests de freinage

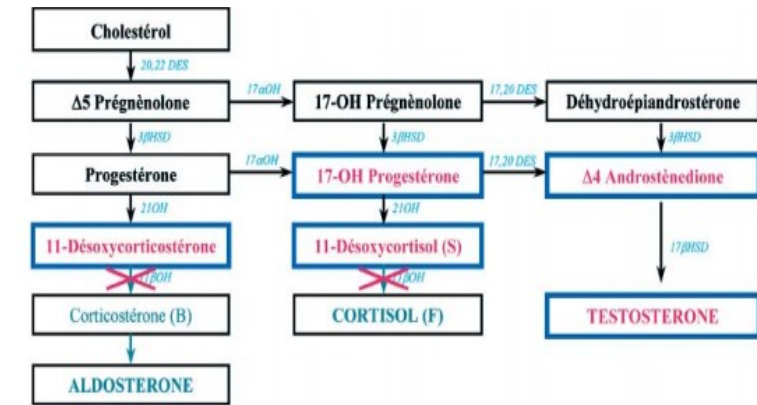
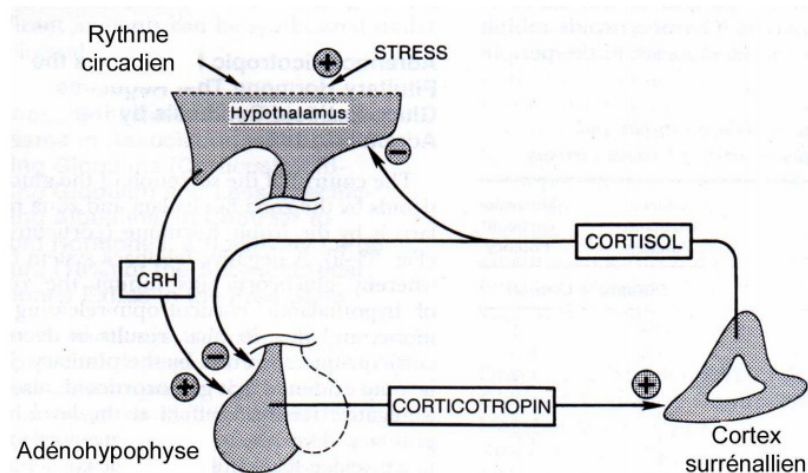
- Test à la Métyrapone (Métopirone*):
 - Inhibiteur de la 11 β hydroxylase
 - Bloque la dernière étape de synthèse de cortisol (s'arrêtant en composé S)
 - Évalue la capacité de l'axe HHS à réagir à une diminution brutale de la cortisolémie
 - Réalisé après élimination d'une IS complète par test au synacthène.
 - Dim de cortisol → augm de l'ACTH → Augm du composé S.
 - Indication dans la suspicion d'I.corticotrope / étiologie d'un Sd de Cushing
 - Test abandonné

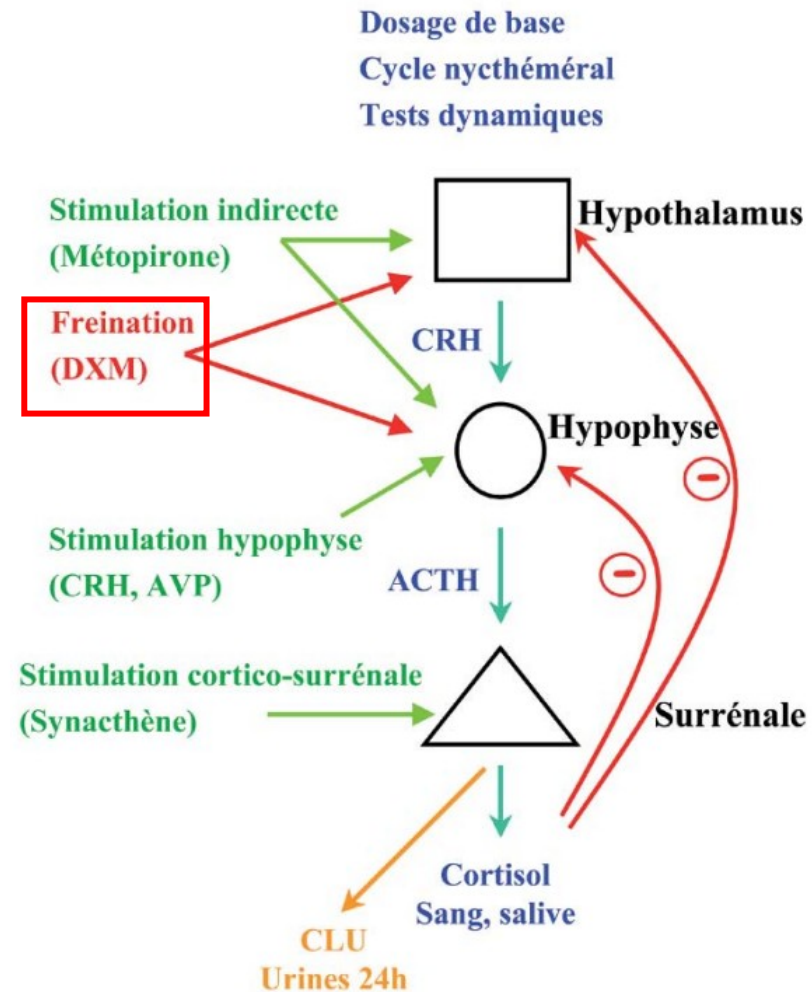
Tests de stimulation indirecte de l'hypophyse



- Réponses au test à la métopirone:

Réponse normale	Augmentation du composé S
Pas de réponse de composé S	Atteinte centrale ou surrénalienne → Doser l'ACTH -ACTH Augmentée: Atteinte surrénalienne -ACTH non augmentée: Atteinte centrale
Réponse explosive du composé S	Maladie de Cushing





Dosages dynamiques

Tests de stimulation

Tests de freinage

- Contrôler l'intégrité des organes de rétrocontrôle (HH)
- Evaluer le caractère autonome de la sécrétion cortisolique dans la recherche des causes d'un hyperfonctionnement surrénalien.

Test de freinage à la DXM

- DXM:
 - Corticoïde de synthèse analogue au cortisol
 - Effet inhibiteur de l'ACTH $\approx$ 40 fois plus puissant que le cortisol
 - Suppression de sécrétion d'ACTH → diminution du cortisol
 - Intérêt:
 - Diagnostic positif d'un Sd de Cushing
 - Diagnostic différentiel: Hypercorticisme d'entraînement & Sd de cushing
 - Diagnostic différentiel(Mdie de cushing/Sécrétion ectopique d'ACTH): (freinage fort)

- **1. Freinage minute:**

- Modalités:

- Administration de 1mg de DXM par VO à 23h ou 00h
 - Dosage du cortisol le lendemain à 8h

- ➔ Dépistage rapide des élévations de cortisol de base.

- Test normal si < 18 ng/ml

- $\neq$ Freinations imparfaites décrites (obésité, dépression..)

- Freinage minute est-il perturbé par l'obésité? Dose non adaptée au poids du patient?

Comparison of 1 mg versus 2 mg Dexamethasone Suppression Test in Patients with Obesity

Sandrine Andrea Urwyler^{1 2}, Nina Cupa^{1 2}, Mirjam Christ-Crain^{1 2}

(CYP3A4). In individuals with obesity, the 2 mg DST was not superior to the 1 mg DST in regard to serum cortisol levels. However, in some patients, particularly with poorly controlled diabetes or medication interacting with CYP3A4 and without adequate suppression after the 1 mg DST, the 2 mg DST might prove helpful to reduce the false-positive rate for CS. **ClinicalTrials.gov Number:**

Essai clinique incluant 54 patients

Comparant le test de freinage minute à 1mg de DXM à celui à 2mg chez les patients obèses afin de réduire le taux de faux positifs pour le Sd de Cushing.

Résultat: Pas de différence de cortisol plasmatique entre le 1^{er} et le 2^{ème} test chez les patients obèses

Original Contributions | Published: 15 August 2020

Assessment of 1 mg Dexamethasone Suppression Test in Patients with Obesity Before Bariatric Surgery

[Dilek Gogas Yavuz](#), [Tugce Apaydin](#) , [Hatice Gizem Gunhan](#) & [Meliha Melin Uygur](#)

Hypercortisolism prevalence was found to be low, and 1 mg DST is a sufficient test for the screening of CS in class 3 obese patients evaluated before bariatric surgery.

Evaluation du test de freinage minute à 1mg de DXM chez les patients obèses avant la chirurgie bariatrique

Etude incluant 1037 patients ayant une obésité de grade 3

Résultat: Le test de freinage à 1mg de DXM est suffisant pour le dépistage des hypercorticismes chez les patients obèses de grade 3

Effect of obesity on results of dexamethasone suppression test

Drew Pratt ³, Janet Warner ³, Donald McLeod ^{1, 4}, Peter Donovan ^{1, 2, 4}

No increased rate of false-positive results was seen with increasing body mass index (BMI). On stepwise logistic regression with the final model adjusting for age, compared with BMI <26 kg/m², the odds ratio for false-positive DST for BMI 26-30 kg/m² was 0.90 (CI 0.28, 2.86), for 30-40 kg/m² was 0.37 (CI 0.14, 1.61), and BMI >40 kg/m² was 0.50 (0.14, 1.76).

Etude rétrospective incluant 240 patients

But: Evaluer la relation entre l'obésité et les faux positifs des tests de freinage minute

Résultat: Absence d'augmentation de faux positifs avec l'augmentation du BMI

- **2. Freinage faible ou de Liddle:**

- Modalités:

- Administration de 0.5mg de DXM toutes les 6h pdt 48H par VO
 - Dosage du cortisol et d'ACTH le lendemain à 8h
 - Dosage du FLU le 2^{ème} jour du test

- ➔ Test de référence diagnostique du Sd de cushing

• 3. Test de freinage fort:

- Modalités:
 - Administration de 8mg de DXM par VO à 00h (forme rapide) / 16mg de DXM répartis en 8 prises de 2mg sur 2jours (forme classique)
 - Dosage du cortisol et d'ACTH le lendemain à 8h et du FLU de 24H
- ➔ Diagnostic étiologique des syndromes de Cushing

Freination de > 50% du cortisol de base	Maladie de cushing
Pas de freinage	Sécrétion ectopique d'ACH

Exploration spécialisée
**Cathétérisme des
sinus pétreux**

- But:
 - Déterminer l'origine hypophysaire ou ectopique d'une sécrétion d'ACTH
- Rechercher la source de sécrétion d'ACTH → Doser l'ACTH dans les veines et sinus de drainage à proximité de l'hypophyse et comparativement dans les veines périphériques → Mise en évidence d'un gradient d'ACTH de base et sous stimulation au CRH.
- Examen invasif + Risques: thrombose veineuse / accident neurologique
- → indication mûrement réfléchie

Conclusion

- Fonction corticosurrénalienne complexe
- Existence de multiples niveaux de contrôle ➔ Régulation très fine en intensité et en durée
- Exploration d'un tel système forcément délicate (Multiples dosages et tests)
- La répétition des explorations et le partage des compétences ➔ éléments nécessaire pour établir le Dc.