



# Exploration des hypercortisolismes

Dr Fatma CHEBBI

Hormonologie

Hôpital Cochin Port Royal, Paris

**16<sup>ème</sup> Meeting d'Endocrinologie-  
Diabétologie**

**Thème : « La Surrénale »**

**11 Avril 2015**

**Pullman Palmeraie Marrakech**

# HYPERCORTISOLISME OUI/NON

**C** plasmatique ou salivaire minuit

Cycle du cortisol (8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 4h)

C 8h, C16h

**CLU 24h** (+ créatininurie)

**Test freinage minute** par la Dexaméthasone

**Test freinage faible ou standard** Diagnostic **POSITIF**

# APPARTENANCE DE HYPERCORTISOLISME

Syndrome Cushing Exogène ou Iatrogène

Syndrome Cushing Endogène

## ACTH-dépendant

- ① maladie de Cushing maladie (MC)
- ② Cushing Ectopique (CE)

## ACTH-indépendant

- ① Adénome Surrénalien
- ② Corticosurréalome

Pseudo-syndrome de Cushing

# APPARTENANCE DE HYPERCORTISOLISME

ACTH

Test CRH

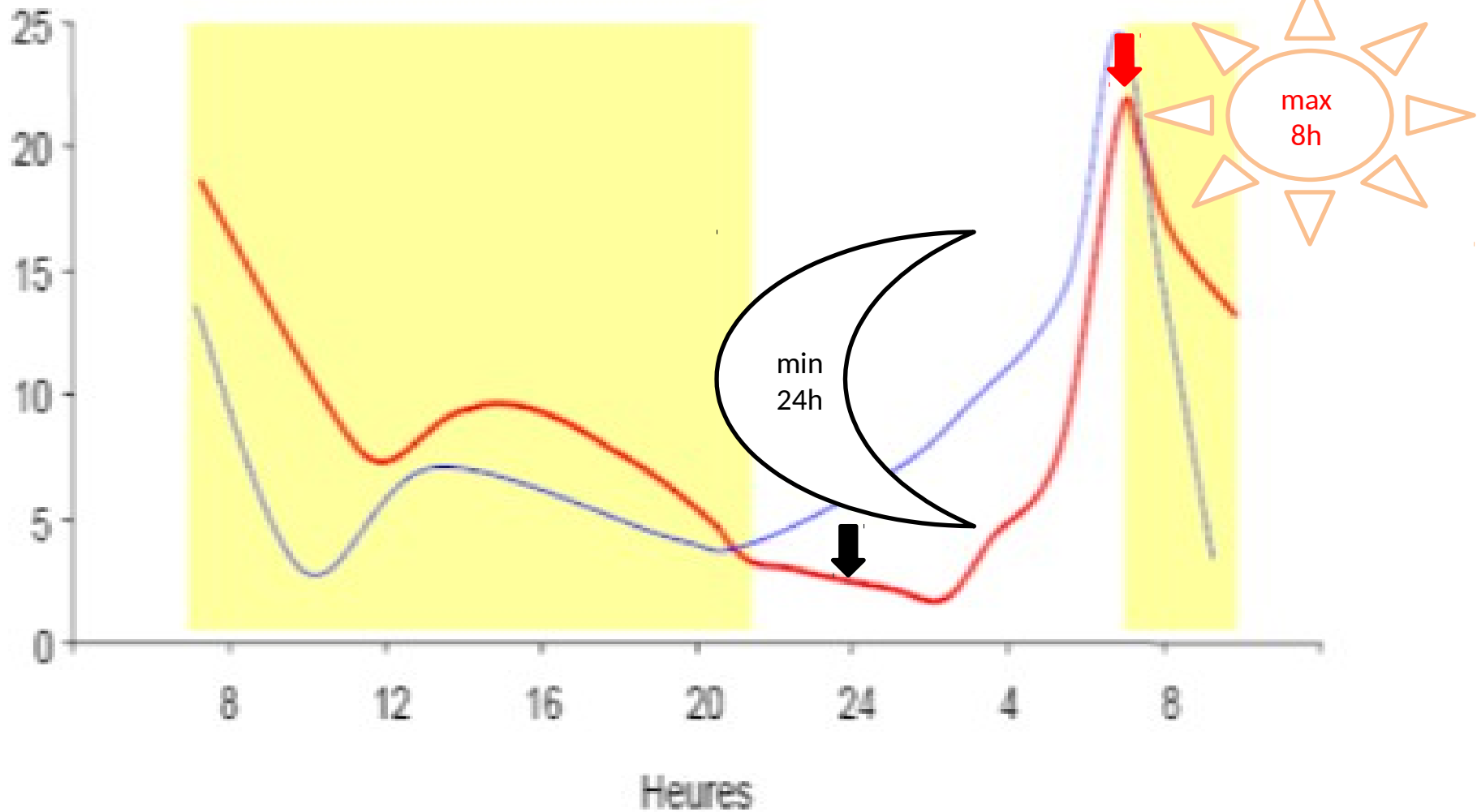
Freinage fort ou de LIDDLE

Test à la Métopirone

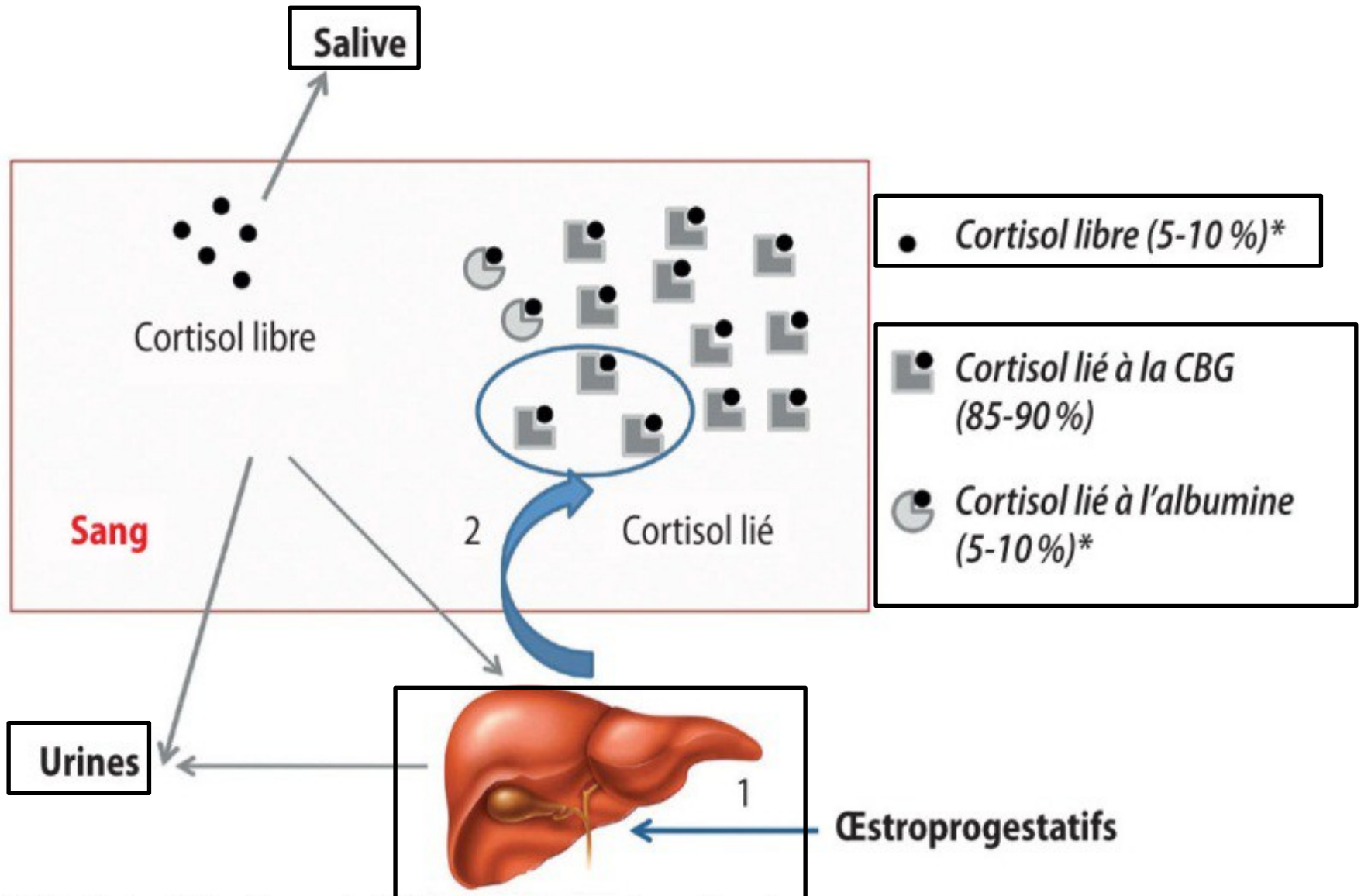
Test au Minirin

# Cycle corticotrope humain

— Cortisol plasmatique ( $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ )  
— ACTH plasmatique ( $\text{pg}/\text{ml}$ )



éveil



1. Synthèse hépatique de CBG stimulée par les estrogènes.
2. Augmentation de la concentration sanguine de CBG induisant une augmentation du cortisol lié et donc en accord avec l'augmentation du cortisol total.

\* Pourcentage des différentes fractions en l'absence d'anomalie des protéines de transport.

# HYPERCORTISOLISME OUI/NON

**C** plasmatique 8h, 16h

Cycle du cortisol (8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 4h)

**C** plasmatique minuit

**C** salivaire minuit

# HYPERCORTISOLISME OUI/NON

Cortisolémie **8h**

Peu informative: chevauchements valeurs normales / Cushing

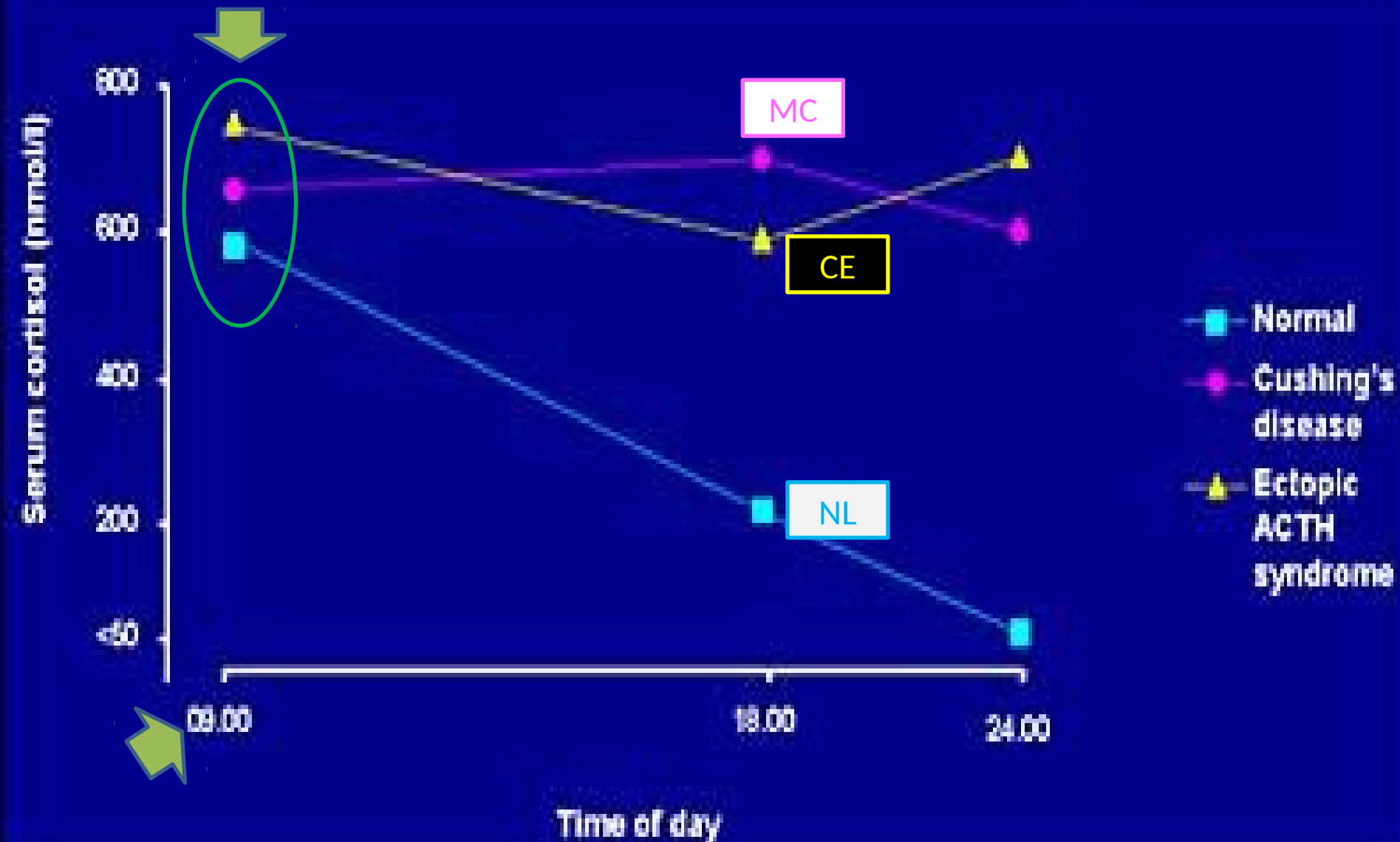
Normale (~ 50 % Cushing) n'élimine pas le diagnostic (+++)

Cortisolémie 16h plus discriminante Mais sensiblement normale ~ 20 % Cushing

Faux positif: stress



# Circadian studies of serum cortisol levels



# HYPERCORTISOLISME OUI/NON

Cortisolémie 8h

Peu informative: chevauchements valeurs normales / Cushing

Normale (~ 50 % Cushing) n'élimine pas le diagnostic (+++)

Cortisolémie **16h** plus discriminante Mais sensiblement normale ~ 20 % Cushing

Faux positif: stress

# HYPERCORTISOLISME OUI/NON

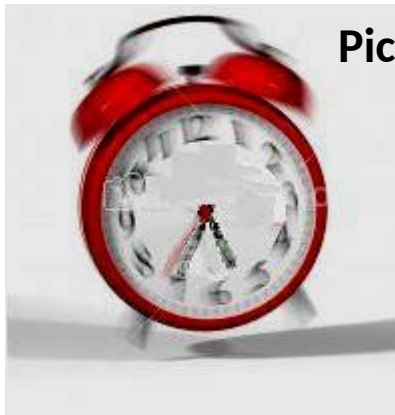
Cortisolémie 8h

Peu informative: chevauchements valeurs normales / Cushing

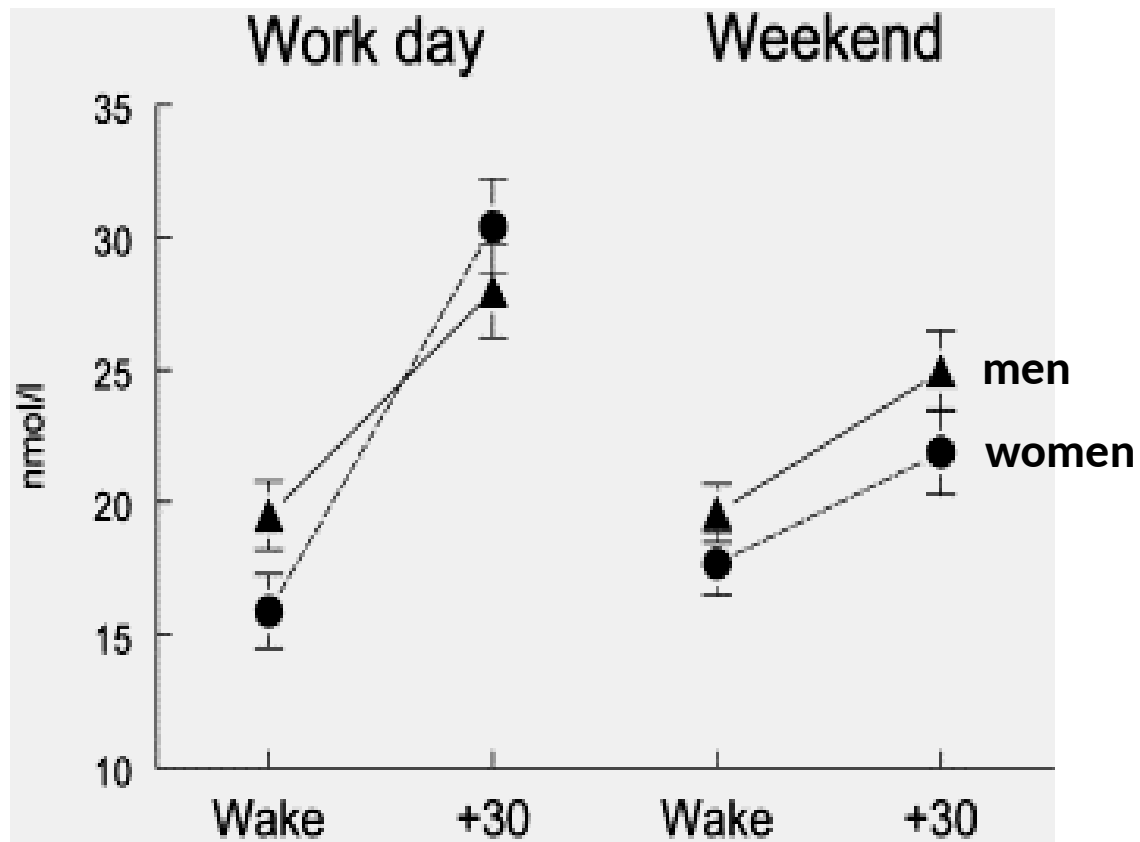
Normale (~ 50 % Cushing) n'élimine pas le diagnostic (+++)

Cortisolémie 16h plus discriminante Mais sensiblement normale ~ 20 % Cushing

**Faux positif: stress**



Pic de cortisol au réveil



Kunz-Ebrecht et al., 2004

Psychoneuroendocrinology 29:516

# HYPERCORTISOLISME OUI/NON

C plasmatique 8h, C16h

Cycle du cortisol (8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 4h)

C plasmatique minuit

C salivaire minuit

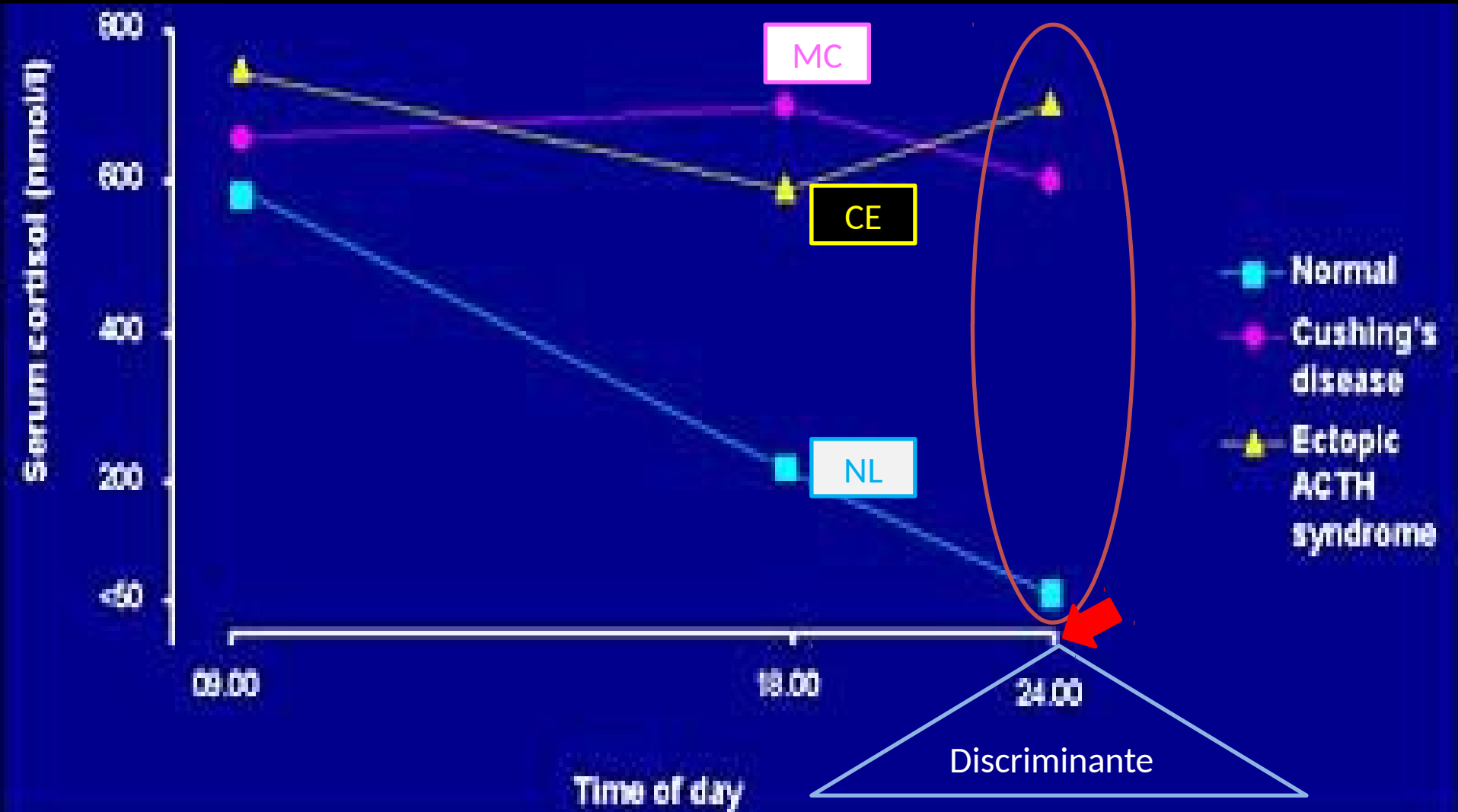
# RUPTURE RYTHME CIRCADIEN DE SÉCRÉTION DU CORTISOL Mais

**HOSPITALISATION** (KT veineux, stress, sommeil perturbé)

24 h pour stabiliser rythme cortisol: 16 % pseudo-Cushing

faux positifs 1<sup>ère</sup> nuit d'hospitalisation, 0% la 2<sup>nde</sup> nuit

Pas plus informative que **Cortisolémie vespérale(23-24 h) seule**



# HYPERCORTISOLISME OUI/NON

C plasmatique 8h, C16h

Cycle du cortisol (8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 4h)

C plasmatique minuit

C salivaire minuit

# HYPERCORTISOLISME OUI/NON

Seuil critique : **Cortisolémie vespérale 23-24 h**

- contexte clinique, nature GT
- **technique de dosage utilisée**
- conditions du recueil

Cortisol minuit < **1,8 µg/dl (50 nmol/l)** élimine un **hypercortisolisme**

Cortisol minuit > **7,2 µg/dl (200 nmol/l)** affirme un hypercortisolisme

Plusieurs séries définissent un seuil critique autour de **8 µg/dl**



# HYPERCORTISOLISME OUI/NON

**C** plasmatique 8h, C16h

Cycle du cortisol (8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 4h)

**C** plasmatique minuit

**C** salivaire minuit

# HYPERCORTISOLISME OUI/NON

Le cortisol peut être dosé dans le plasma, les urines ou la **salive**

 Combiner deux avantages

... et la facilité !

- mesure d'un index du cortisol plasmatique libre et donc fonctionnelle

- au bon moment

- ...dans la salive !

# HYPERCORTISOLISME OUI/NON

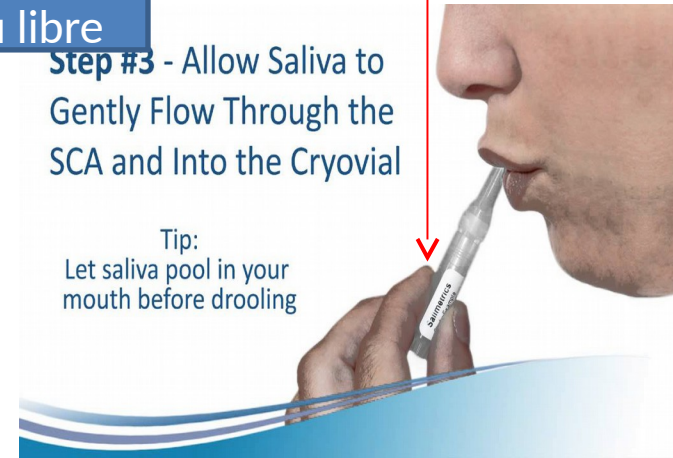
## *Cortisolémie Salivaire*

- Phase pré-analytique relativement robuste
- Non stressant (enfant+++)
- Production de Cortisol non affectée par débit salivaire
- Non invasif (plusieurs prélèvements utiles au dépistage ambulatoire du syndrome de Cushing)
- Stable:
  - à T° ambiante pendant plusieurs semaines
  - Pendant 6 mois à 4°C

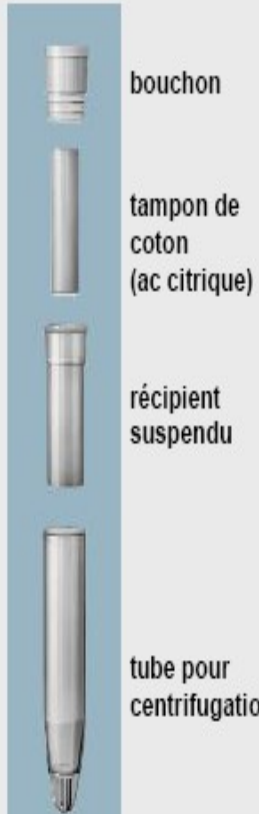
concentration plus basse  
mais meilleure corrélation  
avec cortisol total ou libre

Step #3 - Allow Saliva to  
Gently Flow Through the  
SCA and Into the Cryovial

Tip:  
Let saliva pool in your  
mouth before drooling



## Prélèvement de salive au moyen de salivettes



bouchon

tampon de  
coton  
(ac citrique)

récipient  
suspendu

tube pour  
centrifugation

SARSTEDT



Consignes au patient:

- avant le brossage des dents
- au moins 30 min après toute ingestion d'aliments
- mastication environ 45 s
- conservation à 4°C (mais transport possible à T amb)



-20 °C

pas de lavage de dents depuis  
trois heures,  
pas de gros repas ni d'activité  
physique intense

**Contre-indications :**

- gingivites (saignements)
- Syndrome de Sjögren

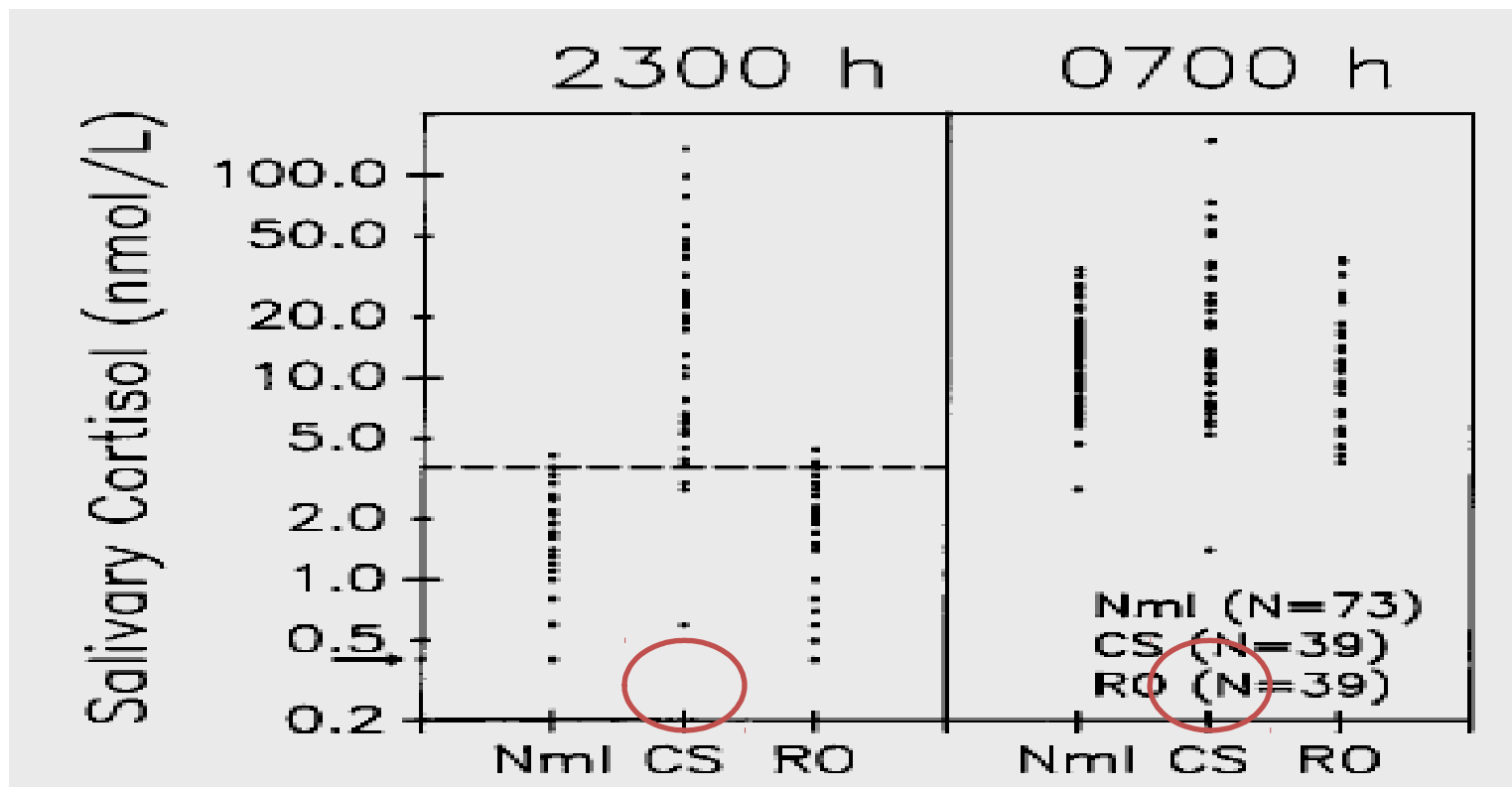
**et pour cortisol à minuit :**

- jet lag ou travail de nuit  
(perturbation du cycle nyctéméral)
- phase de sommeil avant le prélèvement  
(stress du réveil)

# Biais pré-Analytiques

# Evaluation des performances du cortisol salivaire à minuit versus le matin

Excellentes performances diagnostiques: au moins équivalentes à la cortisolémie plasmatique à minuit  
Intérêt dans les hypercorticismes PEU INTENSES et INTERMITTENTS

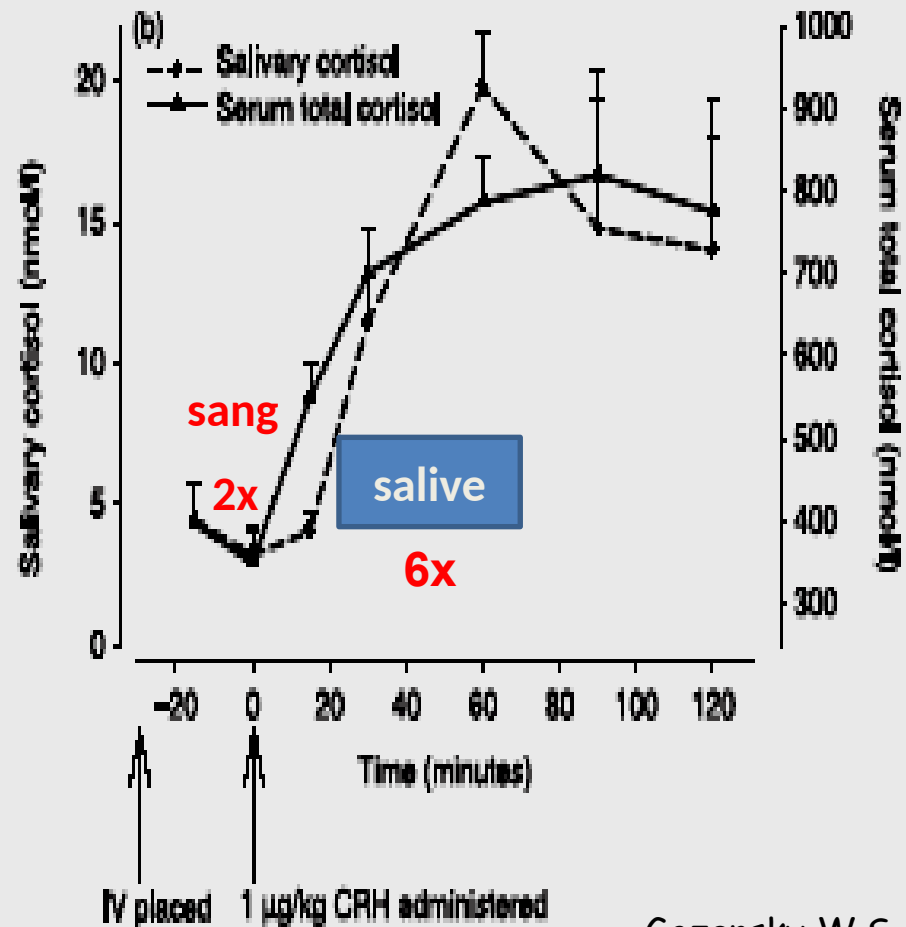
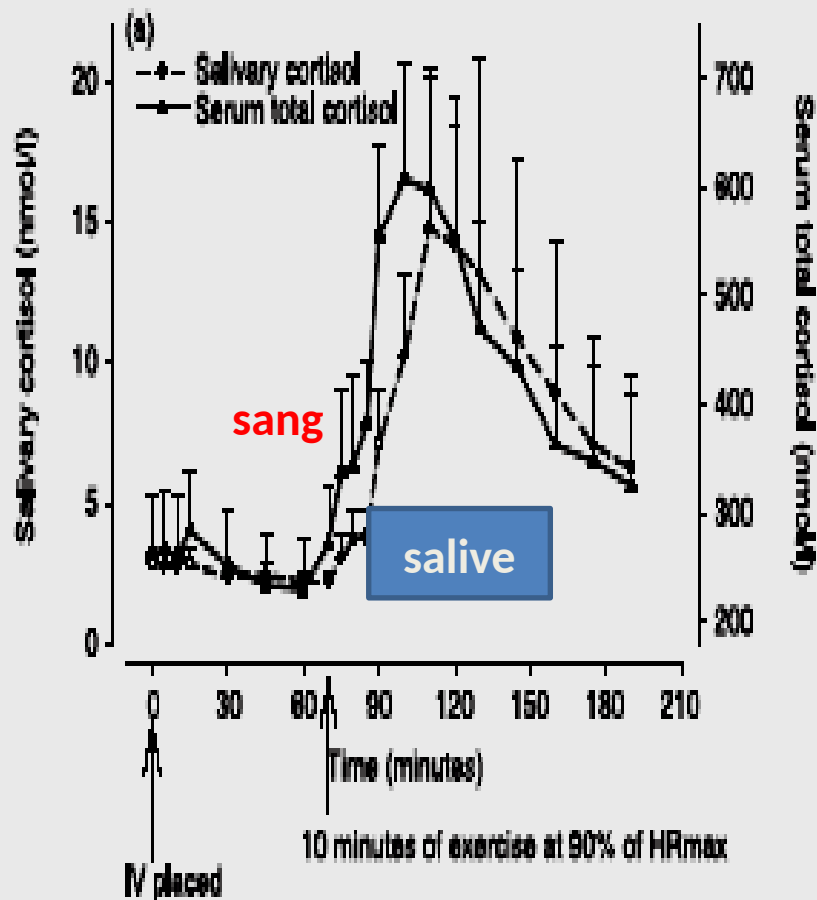


# HYPERCORTISOLISME OUI/NON

## Cortisolémie Salivaire

Cinétique d'apparition du cortisol dans la salive: qq min vs sérum

salive x6



# HYPERCORTISOLISME OUI/NON

*Cortisolémie Salivaire*

## Écueils

*Dosage non remboursé*

Pseudo-Cushing (dépression, pathologie intercurrente)

patients en réanimation

Rythme circadien décalé pour les travailleurs de nuit et lors des décalages horaires

Volume important de salive (1mL, contrôle)

Faux positif (11 $\beta$ HSD2 salivaire): Glycyrrhizine, tabac à chiquer, cigarettes

# Pseudo-Cushing en cas de dépression

## Pic de cortisol au réveil et état dépressif

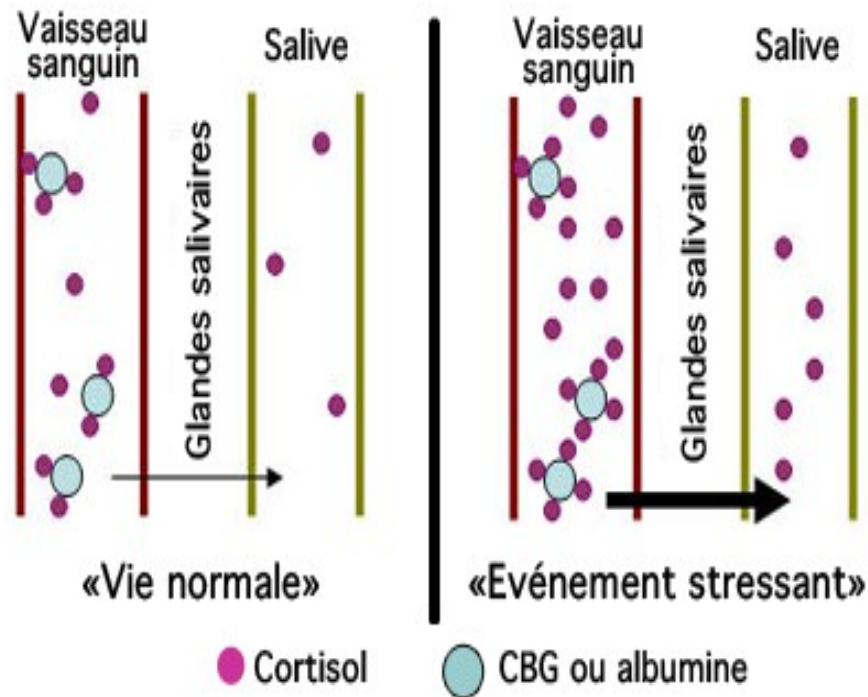
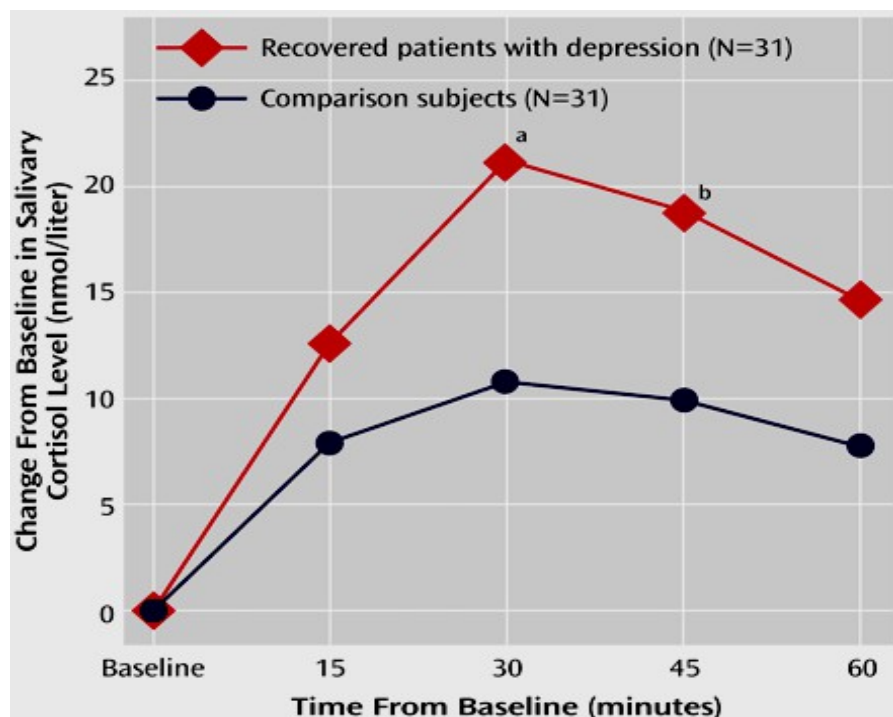
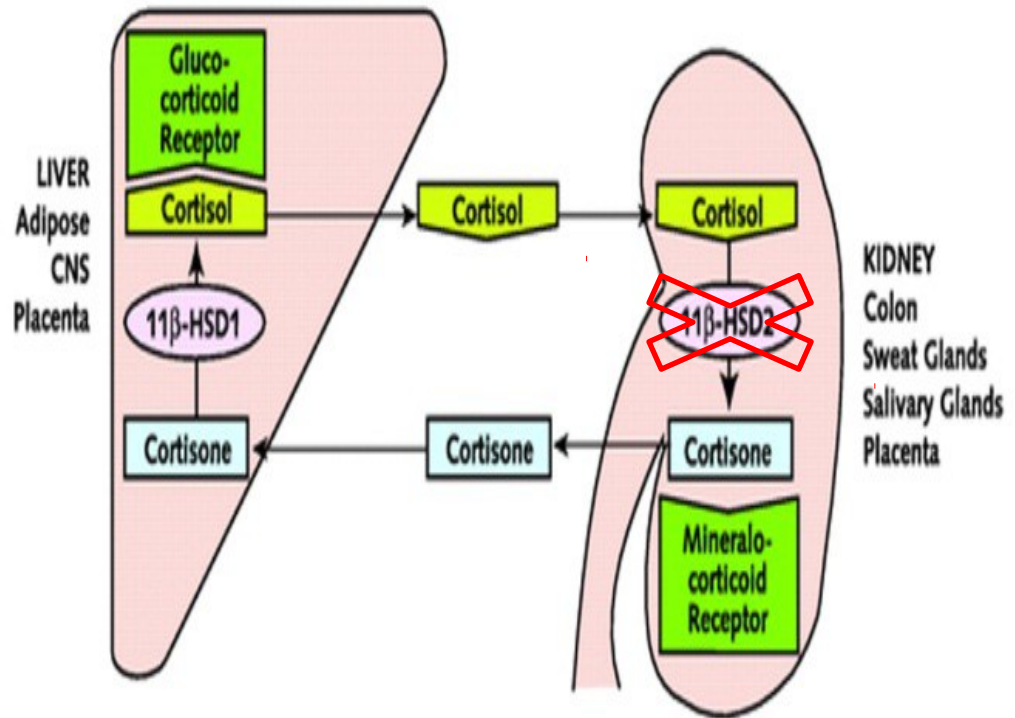


Schéma de la diffusion passive du cortisol au niveau des glandes salivaires.  
(Peeters & al., 2009)



# Faux positifs: Inhibition de la 11 $\beta$ HSD2 salivaire


- par la glycyrrhizine
- par le tabac à chiquer
- par la cigarette



# HYPERCORTISOLISME OUI/NON

## *Cortisolémie Salivaire*

### Écueils

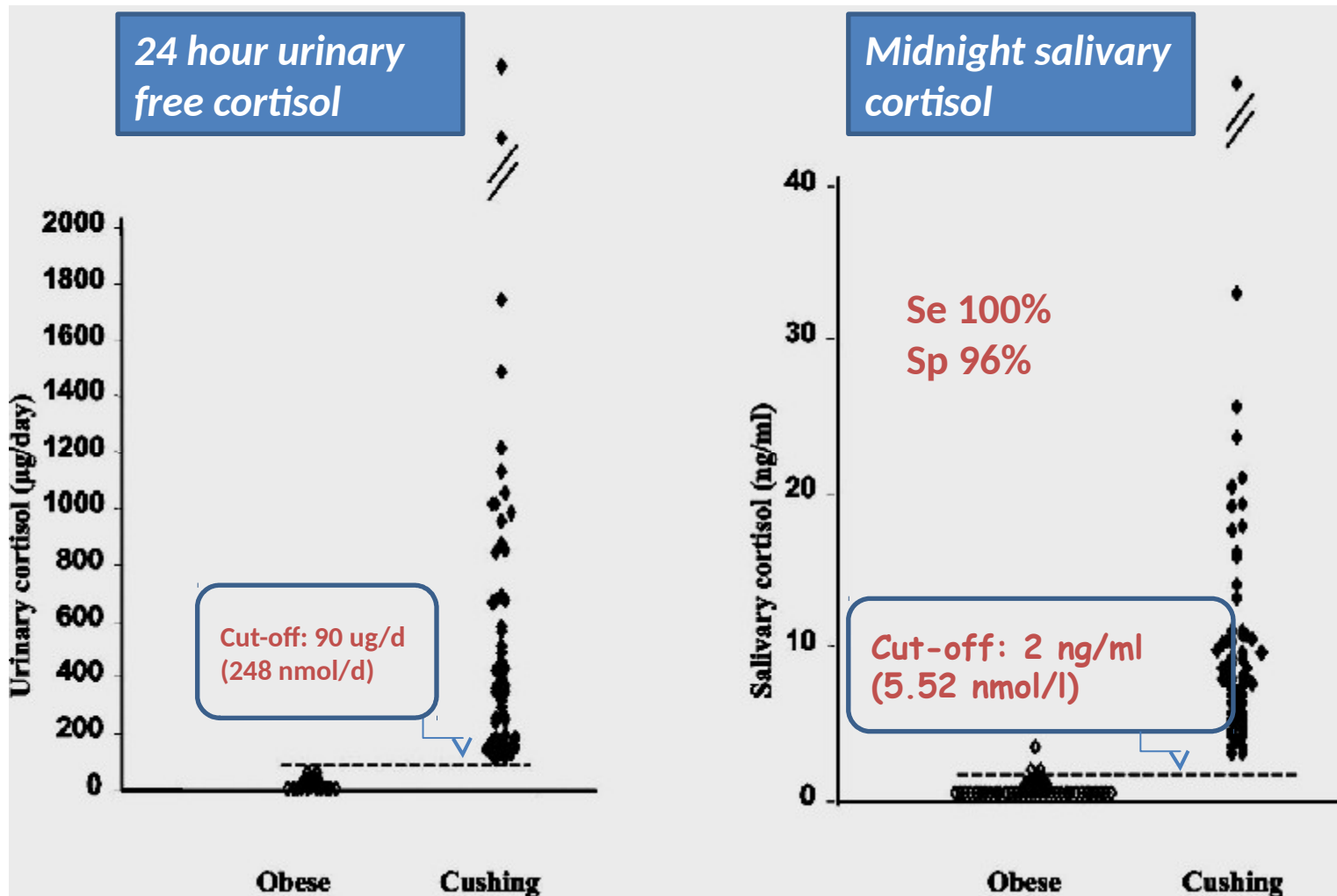
- 100 fois moins élevé que le cortisol plasmatique 
- Adaptation du dosage
  - sensible, précis et reproductible: RIA(dichlorométhane), HPLC, SM
  - Interférences analytiques RIA > HPLC > SM
  - Limites de quantification > HPLC et LC-MS/MS plus basses de 40% versus RIA
  - Meilleure spécificité SM: Liu et al. (hommes > 60 ans: 20% GT et 40% DT2 et HTA ont au moins un CS24h élevé
- Disparité des valeurs seuil: n'étant pas standardisé, chaque laboratoire doit établir ses propres valeurs seuil

# Evaluation des performances du cortisol salivaire à minuit

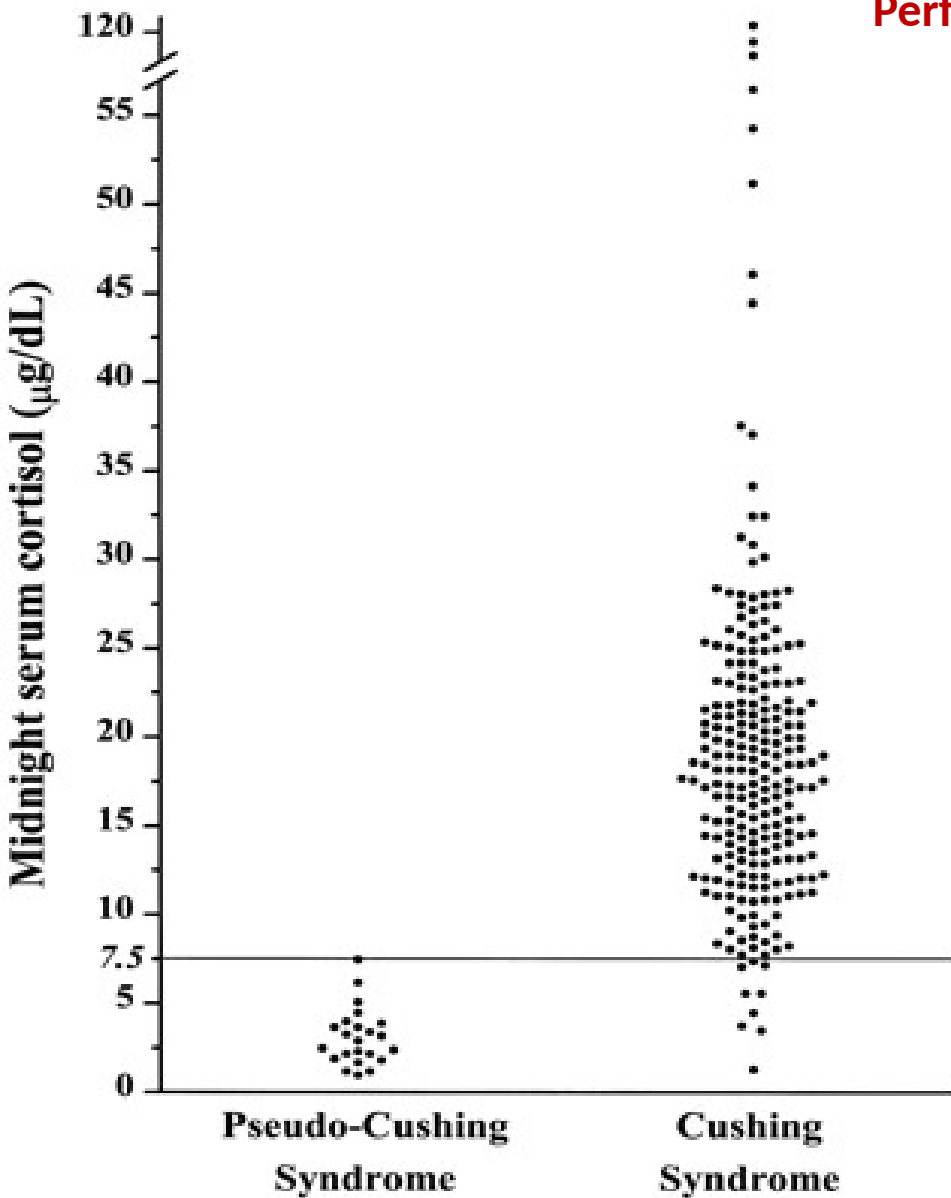
Sensibilité 92-100 %  
Spécificité 93-100 %

Auteurs	Seuil (nmol/l) (µg/dl)	Sen	Spé	VPP	VPN	Remarques
Gafni 2000	> 7,5	93 %	100 %		93 %	N=67 (enfants) (14 CS)
Putignano 2003	> 9,7	93 %	93 %	100 %	99 %	N=300 (41 CS)
Yaneva 2004	➤ 5,52 ➤ 0,2	100 %	96 %	100 %	100 %	N=117 (63 CS)
Raff 1998	> 3,6	92 %	97 %			N=151 (39 CS)
Papanicolaou 2002	> 15,2	93 %	100 %			N=200 (143 CS)
Viardot 2005	> 6,1	100 %	100 %	100 %	100 %	N=87 (sans grossesses) (12 CS)

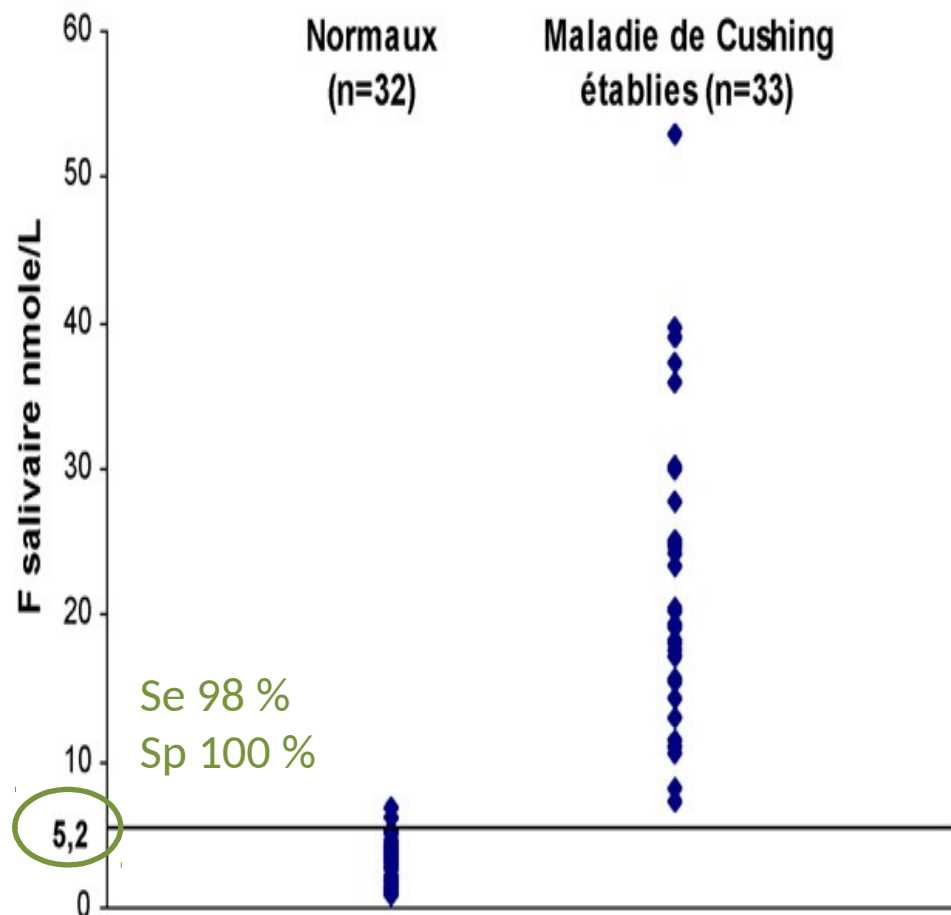
# Evaluation des performances du cortisol salivaire à minuit



## Performances du cortisol salivaire minuit



## Cortisol salivaire au coucher (22h-24h)



# HYPERCORTISOLISME OUI/NON

C plasmatique ou salivaire minuit

Cycle du cortisol (8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 4h)

C 8h, C16h

**CLU (FLU) 24h (+ créatininurie)**

Test freinage minute par la Dexaméthasone

# HYPERCORTISOLISME

## OUI/NON: CLU 24h

- 1% du cortisol sérique excrété sans être métabolisé
- Reflet de la sécrétion **nyctémérale**
- Créatininurie (qualité du recueil), conservé à 4°C
- Sur **plusieurs jours** hypersécrétion fluctuante ou modérée
- Bonne **corrélation** CLU 24 h et cortisol bioactif
- **En cas d'hypersecrétion**: le CLU s'accroît de manière exponentielle par rapport à la cortisolémie
- Seuil: 4 x limite supérieure nle (Se > 95 %)
- Moins **plusieurs seuils**

# Mesure du Cortisol Libre Urinaire (CLU, FLU) 24 h

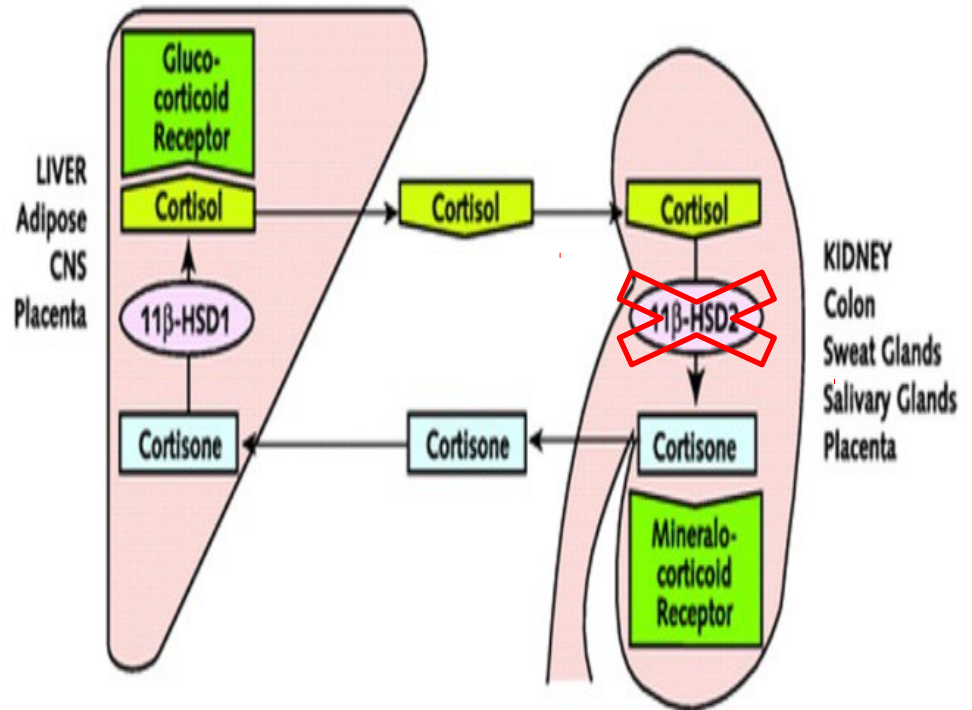
## *liés au terrain*

- Chez les **Enfants**: cortisolurie à rapporter à la surface corporelle
- Pendant la **Grossesse**:
  - valeurs de référence à établir en fonction du terme de la grossesse
  - ↑ cortisol libre (CLU et cortisol salivaire) aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> T (2-4N)
- modérément élevé en cas de Diurèse dépassant les 2,5 L/24 h
- ininterprétable en cas d'**Insuffisance Rénale**
- En cas de **Pseudo-Cushing**: cortisolurie modérément élevée
- En cas d' **Adénomes Infracliniques**: cortisolurie souvent normale



Mesure du Cortisol Libre Urinaire  
(CLU, FLU) 24 h  
*Liés au terrain*

Faux positif liée à la consommation de réglisse



Inhibition de la 11bHSD2  
rénale par la glycyrrhizine

Cortisolémie normale avec un  
CLU augmenté

# Mesure du Cortisol Libre Urinaire (CLU, FLU) 24 h

*liés au syndrome de Cushing*

Caractère **intermittent**, **pauci-sécrétant**:

possibilité de **faux négatif** si CLU 1 fois

~ **10 %** des patients présentant un syndrome de Cushing  
(9%, 288 MC) ont un **CLU normal**

CLU 4 jours consécutifs: 11 % CLU normal au moins un jour

 renouveler les prélèvements urinaires pendant 2 voire  
3 jours

# Mesure du Cortisol Libre Urinaire (CLU, FLU) 24 h *Techniques*

- Dans un laboratoire **spécialisé**
- **4°C** , **Créatininurie** pour la qualité recueil urinaire
- RIA (extraction nécessaire) :  
Manque de spécificité des Ac: croise avec les Glucocorticoïdes  
(prednisolone ++, hydrocortisone)

Interférence avec les métabolites endogènes du cortisol

Pas de standard interne pour l'extraction

 alement : **Spectrométrie Masse**

Moins interference: +++  
standard interne

# Réactions croisées corticoïdes/dosages

RTA

<i>a) substance added per 10 µg/mL:</i>	
corticosterone	5.8
cortisol-21-sulfate	0.04
cortisone	0.30
11-deoxycorticosterone	0.69
11-deoxycortisol	4.1
dexamethasone	0.08
17- $\alpha$ -hydroxyprogesterone	1.50
prednisone	0.28
progesterone	0.35
<i>b) substance added per 1 µg/mL:</i>	
21-deoxycortisol	45.4
6- $\beta$ -hydroxycortisol	158
<i>c) substance added per 0.1 µg/mL:</i>	
allotetrahydrocortisol	165
prednisolone	171
6- $\alpha$ -methylprednisolone	389

Principal écueil: difficulté d'obtenir un recueil complet des urines des 24h (particulièrement en ambulatoire)

Alternative:



– **ON UFC/UC**: rapport CLU/créatininurie sur les urines (entre 20 h et 8 h) au réveil

Pour une Se 100%:

Sp 97% versus 87% 24h CLU (*Corcuff, 1998*)

– **Incontinents, enfants**: cortisol plasmatique ou salivaire à minuit

*Mesure du Cortisol Libre Urinaire  
(CLU, FLU) 24 h  
Performances Diagnostiques*

**Sensibilité 94.4%, faux nég 5.6%, faux pos 3.3%**

315 patients with Cushing's syndrome and 479 lean, obese, or chronically ill patients who did not have Cushing's syndrome

*Crapo L, Metabolism 1979*

**Sensibilité 100%, Spécificité 98%**

48 patients with Cushing's syndrome, 95 obese, and 94 normal subjects

*Mengden Clin Invest 1992*

- Problème Specificité
  - Syndrome de Cushing **pauci-sécrétant**, CLU normal *Trainer Lancet 2000*
  - 10%-15% Cushing ont au moins **un CLU/4 normal** *Nieman Endocrine Soc; 1990*
- Problème Sensibilité: FLU Elevé:

**Dépend du terrain:**

- Éthylisme chronique
- Femme enceinte
- 40-60% dépressif
- SOPK

**Iatrogène:**

- Phénytoïne
- Phénobarbital
- Primidone
- IA: intérêt SM

# HYPERCORTISOLISME OUI/NON

C plasmatique ou salivaire minuit

Cycle du cortisol (8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 4h)

C 8h, C16h

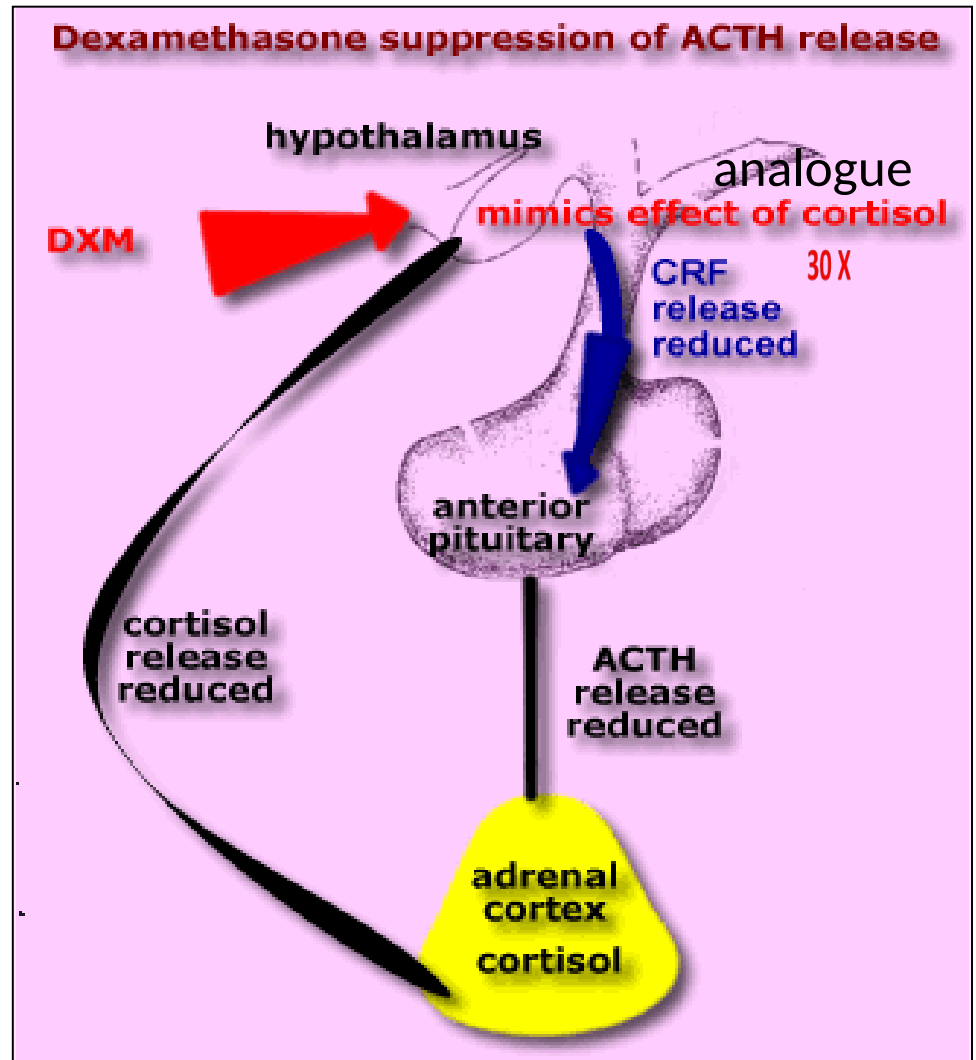
CLU 24h (+ créatininurie)

**Test freinage minute** par la Dexaméthasone: Dépistage  
**Test freinage faible ou standard:** Diagnostic **POSITIF**  
**Test freinage «fort» (HDDST):** Diagnostic  
**ETIOLOGIQUE ACTH dépendant**



# PERTE DU RÉTROCONTRÔLE freinage « minute » (ODST)

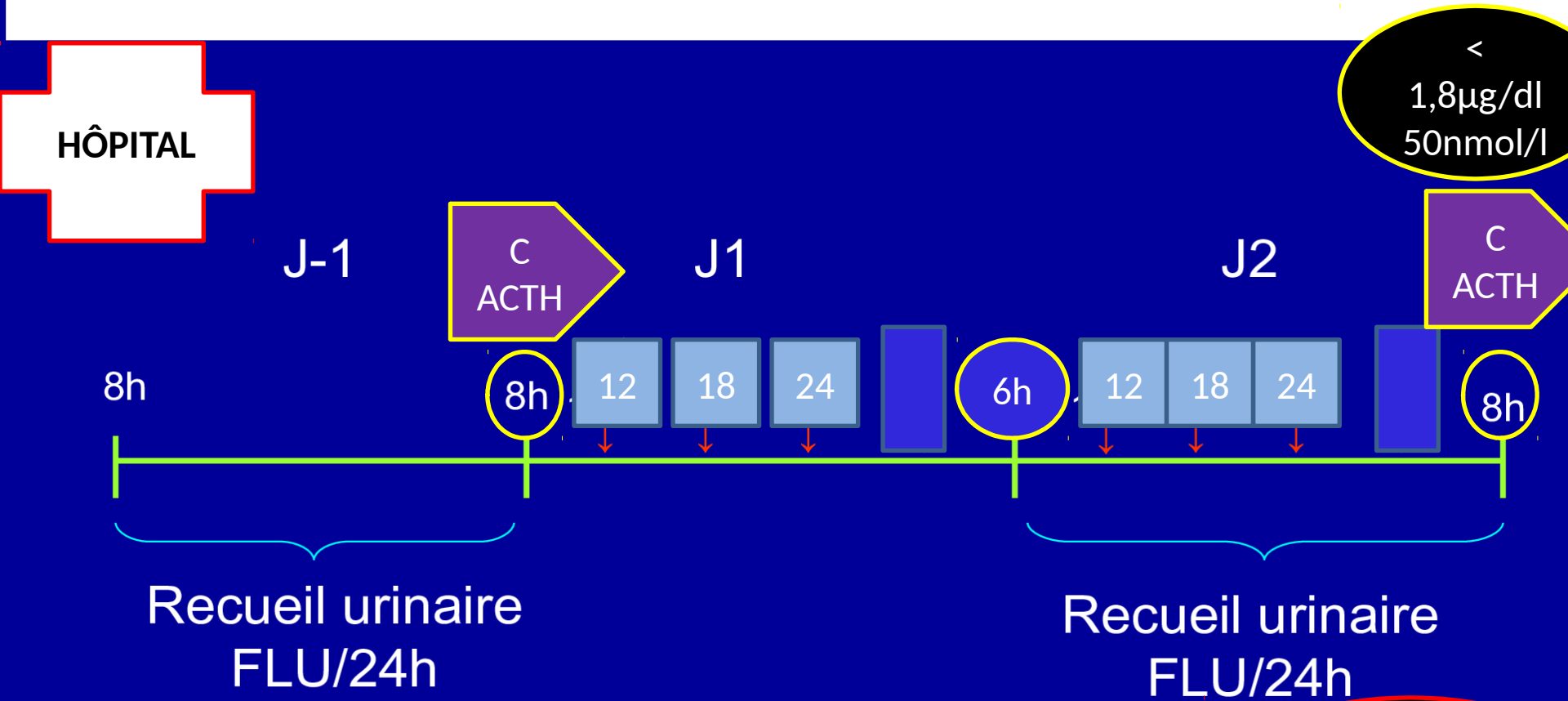
- DXM: **Dectancyl**  
-1 mg (2cp à 0,5) la veille 23-24h  
-dosage du cortisol plasma/salive 8h
- Dépistage simple, ambulatoire.
- Peu ou pas d'interférence analytique.



PERTE DU RÉTROCONTRÔLE  
freinage «faible ou standard»  
(LDDST)

Test référence Diagnostic POSITIF  
Intérêt (incidentalomes)

Freinage faible ou standard:  
0.5 mg de DXM/6h (2 mg) pdt 48h



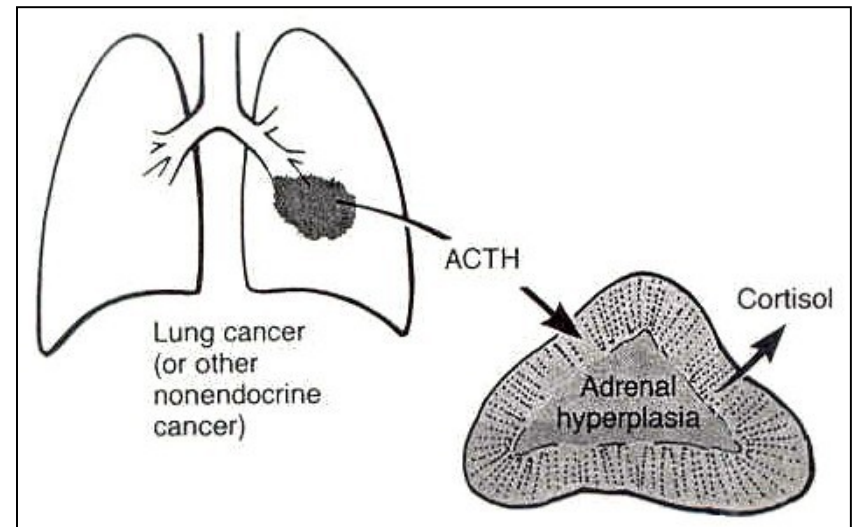
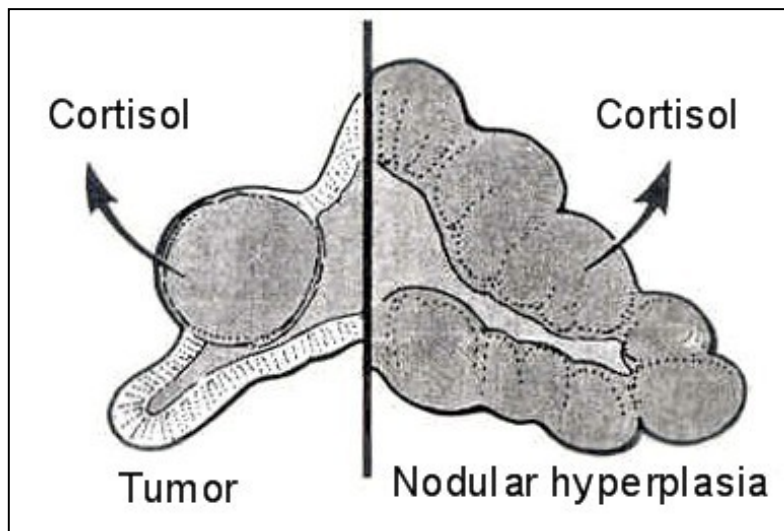
J-1 FLU 24h  
J1 C, ACTH 8h puis 2mg DXM 8, 12, 18 et 24h  
J2 2mg DXM 6, 12, 18 et 24h : FLU 24h  
J3 C, ACTH 8h

< 10µg/24h  
27,5 nmol/24h

# PERTE DU RÉTROCONTRÔLE freinage «fort» (HDDST)

## Diagnostic ETIOLOGIQUE ACTH dépendant

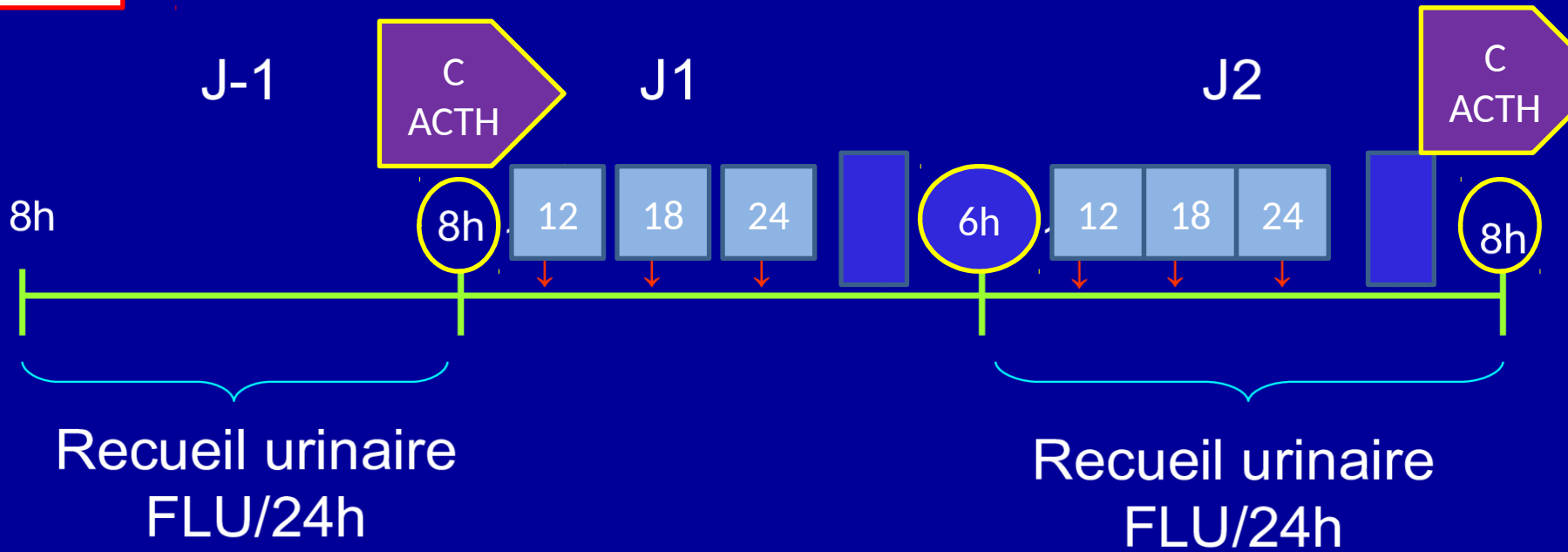
- Freinage >50%: cause hypophysaire
- Absence de freinage: sécrétion ectopique ou Cushing surrénalien



# Freinage fort ou test de Liddle: 2mg de DXM/6h (8mg) pdt 48h

HÔPITAL

MC: freinage cortisol  
et ACTH:  
diminution > 50%  
valeurs de base  
à l'inverse du CE



J-1 FLU 24h

J1 C, ACTH 8h puis 2mg DXM 8, 12, 18 et 24h

J2 2mg DXM 6, 12, 18 et 24h : FLU 24h

J3 C, ACTH 8h

# PERTE DU RÉTROCONTRÔLE

## Écueils méthodologiques

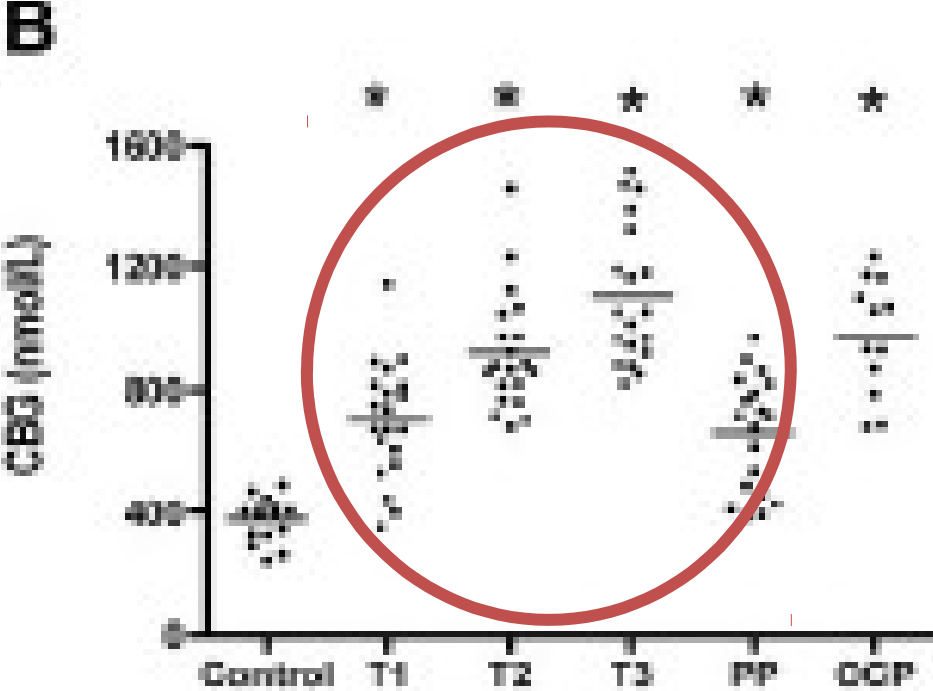
Inducteurs Enzymatiques (rifampicine, phénobarbital, diphénylhydantoïne, primidone, carbamazépine):

accélération clairance DXM (CYP3A4)

CBG élevée (augmentation artéfactuelle de la cortisolémie): E2, tamoxifène, Op'DDD (Lysodren®), mitotane)

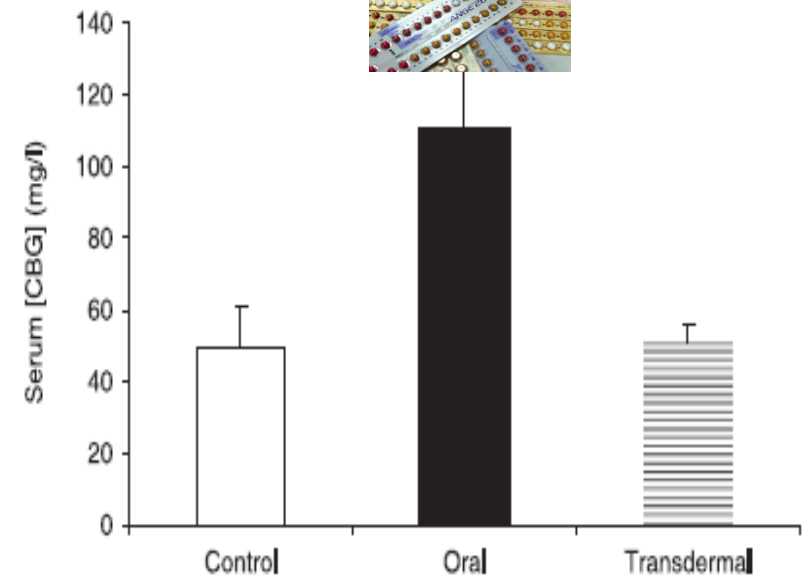
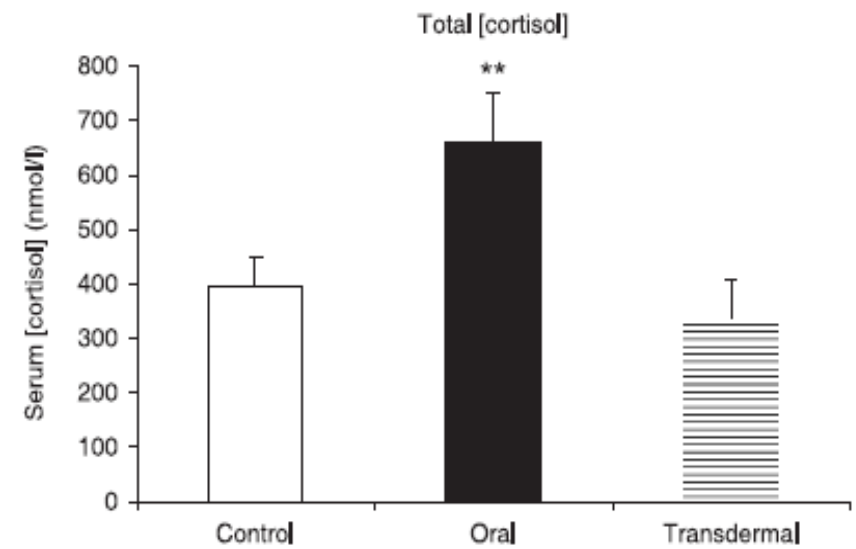
 dosage Salive/Urine

CBG élevée



- 1er T X2
- 2è T X2,5
- 3è T X3
- 2/3 mois post partum

50% : pas de freinage



Route of oestrogen therapy

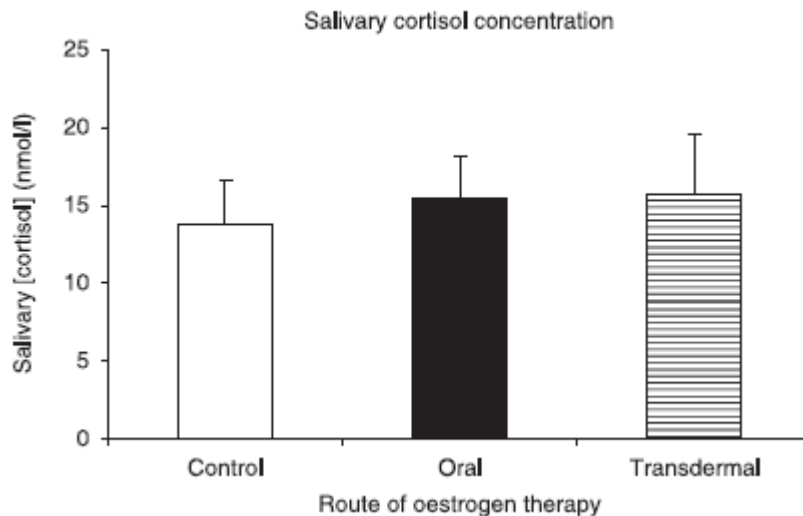
# Comment explorer le cortisol sous POP?



Sous estrogènes per os,

- Dosage cortisol plasmatique 6 W après arrêt POP
- FLU ou cortisol salivaire à minuit

## Cortisol salivaire



Problèmes:

- Normes **Cortisol Salivaire sous DXM**  
+/- bien établies :

< 3,2 nmol/l (RIA, Cochin)

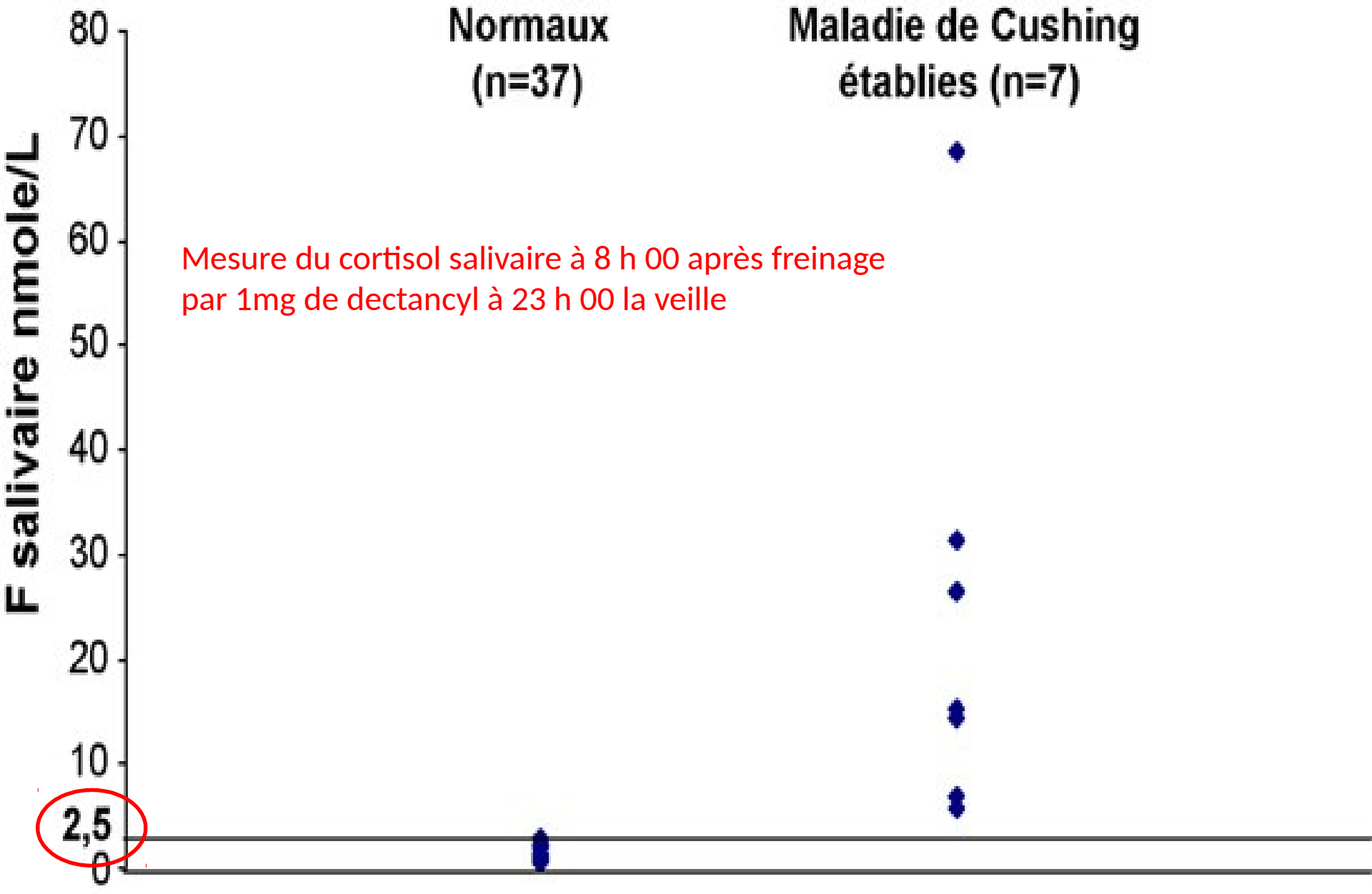
- coût en ville

Nieman LK et al. JCEM 2008

Qureshi a et al. Clin Endocrinol 2007



# Cortisol salivaire post freinage 1mg Dectancyl



# PERTE DU RÉTROCONTRÔLE

## Écueils Méthodologiques

**Faux négatifs:** freinage insuffisant ou faux positifs

Variabilité interindividuelle métabolisme DXT  
possibilité de freinage dans la maladie de Cushing (< 5 %) et  
faible clairance DXM

 xaméthasonémie, perfusion IV , freinage « standard »

Syndrome de Cushing intermittent « cyclique »: réponse  
paradoxe DXM

 C/biologie nle, apparition/disparition symptômes  
**Cortisol salivaire**

# PERTE DU RÉTROCONTRÔLE

## Écueils Méthodologiques

### PSEUDO-CUSHING

Affection intercurrente, Dépression, Stress intense, Ethylisme

CU, Cycle parfois « rompu » (cortisolémie supra physiologique), résistance relative DXM (5-25%)

amnèse, bilan

Absence de signes « cataboliques »

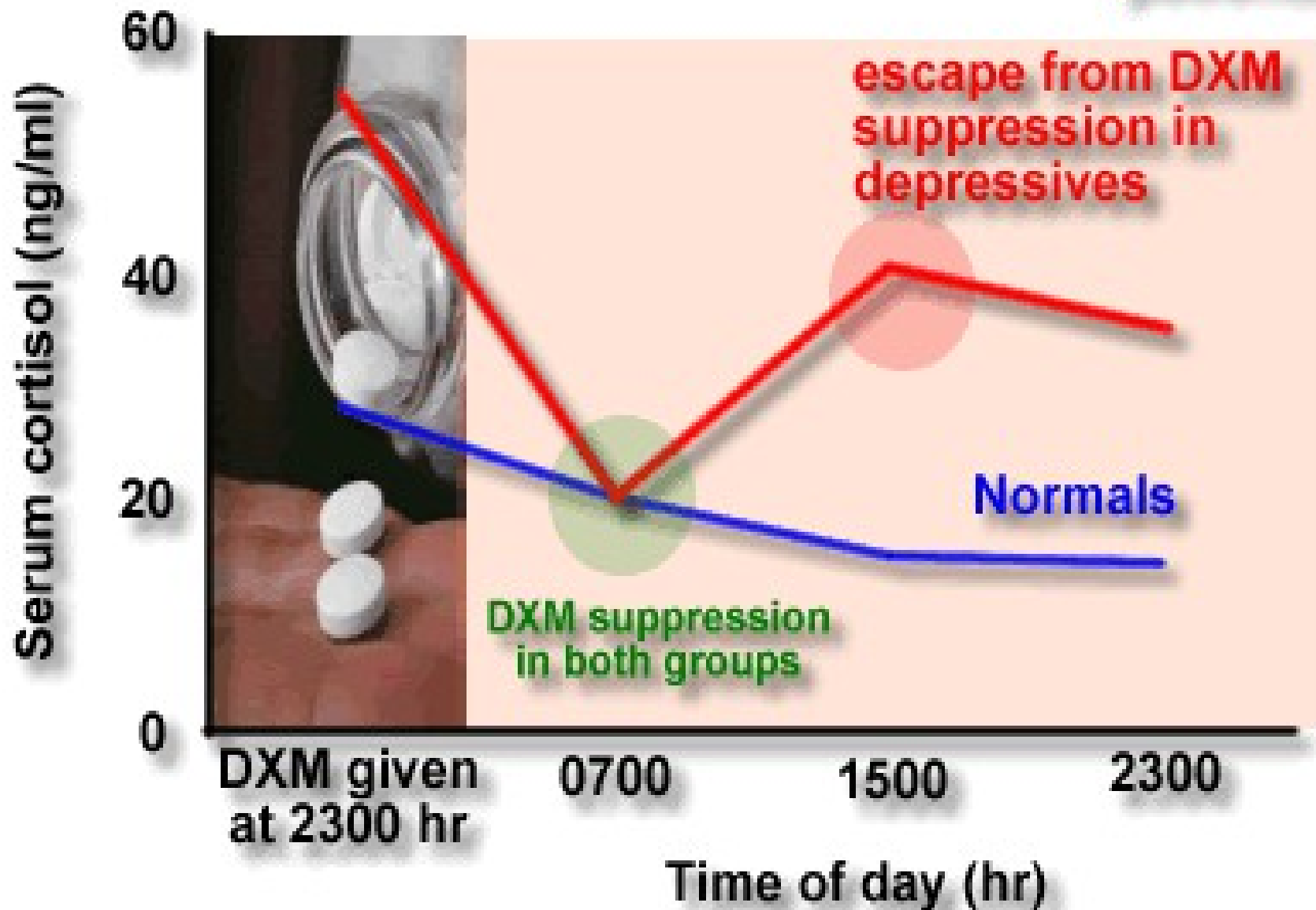
CU modéré, rythme nyctéméral « robuste »

**Cortisol 24h** très utile (5 jours- plusieurs W post sevrage)

test à la Desmopressine?, DXM/CRH

Diagnostic différé (sevrage éthylique, antidépresseur)

*Escape from dexamethasone suppression of the pituitary-adrenal-axis in depressed patients*



# PERTE DU RÉTROCONTRÔLE

## Performances Diagnostiques

Choix Seuil Cortisol plasmatique ou urinaire témoin d'un freinage +++:

\* Seuil « historique » <138 nmol/l (5 $\mu$ g/dl):  
dosage fluorimétrique, cortisolémie >30 à 40 %

\* Seuil conseillé Positif (freine et élimine un hyperC):  
<50-55 nmol/l (1,8-2 $\mu$ g/dl (Fmin, 216 témoins)

> 140 nmol/l	2,3 %
50 et 140	7 %
< 50 nmol/l Huizenga Tabarin	90 % > 90 %

# PERTE DU RÉTROCONTRÔLE

## Performances Diagnostiques

- Sensibilité optimale au détriment de la spécificité (70%)
- Un test de freinage ne peut donc suffire à poser ou à exclure le diagnostic de syndrome de Cushing
  
- Cependant
  - \* Faux positifs < 5% (3 à 8% maladie de Cushing)
  - \* **Dépistage** au F min: seuil bas licite, faux positifs corrigés lors de tests de confirmation

# HYPERCORTISOLISME OUI/NON

**C** plasmatique ou salivaire minuit

Cycle du cortisol (8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 4h)

C 8h, C16h

**CLU 24h** (+ créatininurie)

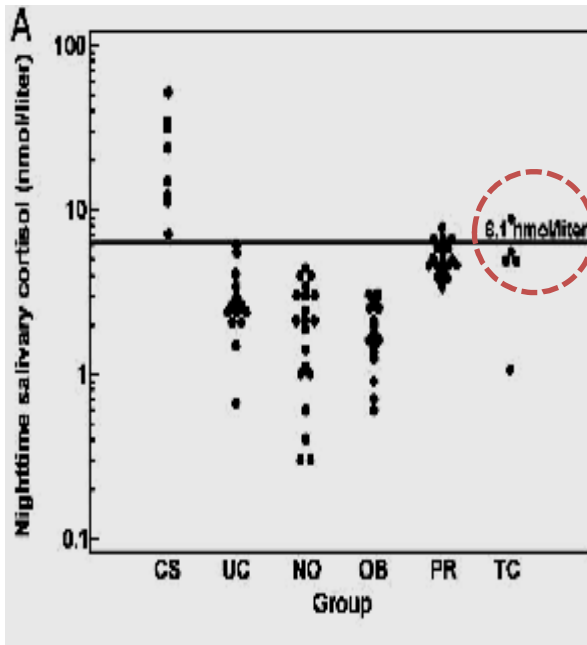
**Test freinage minute** par la Dexaméthasone

# Evaluation des performances du cortisol salivaire à minuit

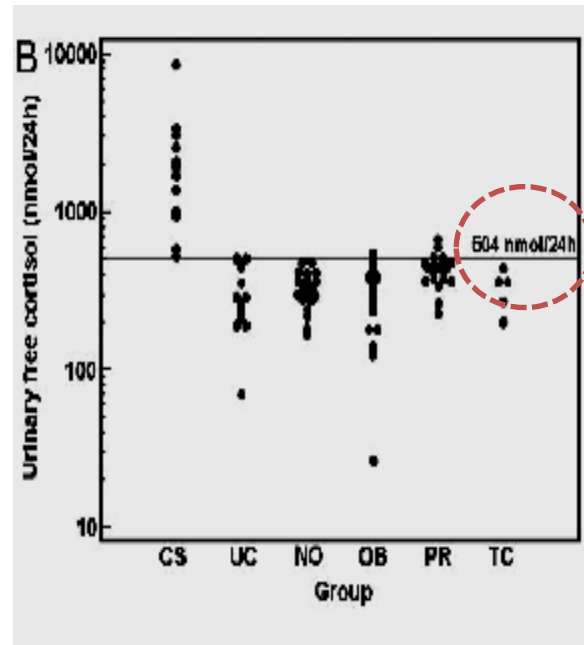
## Reproducibility of Nighttime Salivary Cortisol and Its Use in the Diagnosis of Hypercortisolism Compared with Urinary Free Cortisol and Overnight Dexamethasone Suppression Test

Viardot et al., J Clin Endocrinol Metabol 2005, 90:5730

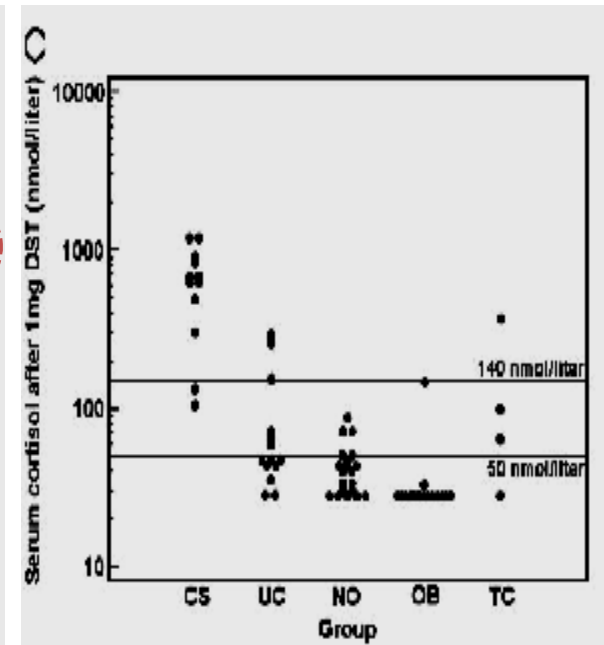
salive



CLU



Fmin

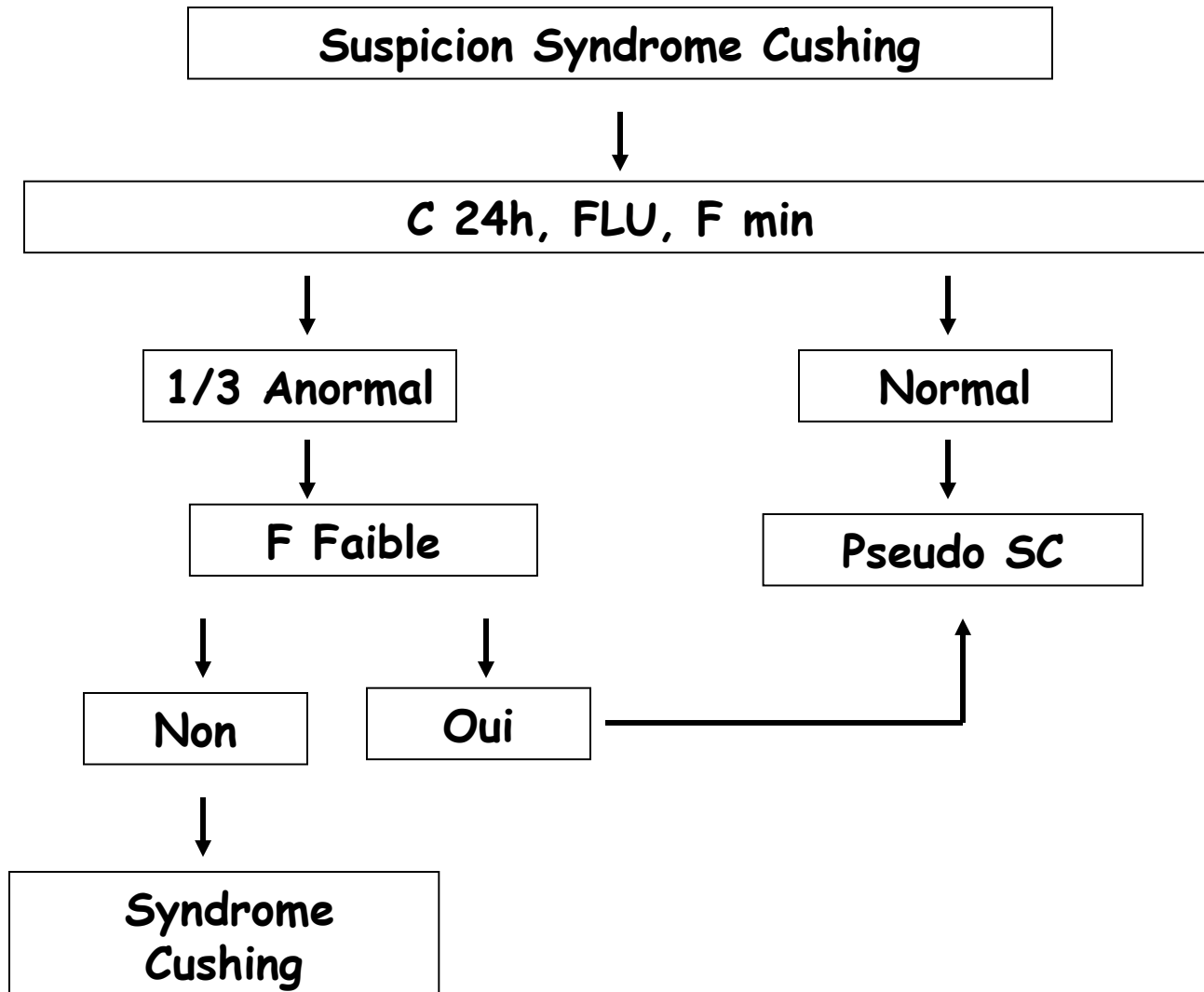


CS Cushing's syndrome    OB obese patients  
UC unconfirmed        PR late pregnancy  
NO healthy volunteers    TC treated CS



# Diagnostic Positif

---



# APPARTENANCE DE HYPERCORTISOLISME

Syndrome Cushing Exogène ou Iatrogène

Syndrome Cushing Endogène

## ACTH-dépendant

- ① maladie de Cushing maladie (MC)
- ② Cushing Ectopique (CE)

## ACTH-indépendant

- ① Adénome Surrénalien
- ② Corticosurréalome

Pseudo-syndrome de Cushing

# APPARTENANCE DE HYPERCORTISOLISME

**ACTH**

Test CRH

Freinage fort ou de LIDDLE

Test à la Métopirone

Test au Minirin

# Diagnostic Etiologique

## 1<sup>ère</sup> étape: ACTH

**IRMA** > RIA (injections occultes synacthène)

➤ 1990 (Ac monoclonaux)

➤ ACTH intacte 1-39

➤ 2pg/ml

➤ <24h

Inconvénient mineur IRMA:

sous estimer variants ACTH apanage ~~des~~ tumeurs  
ectopiques (intensité modérée ACTH indépendant)

Mais Attention: instable (endopeptidase), adhésion tubes  
verre

# Diagnostic Etiologique

## 1<sup>ère</sup> étape: ACTH



- Tube polystyrène ou propyl-propylène
- EDTA (agrégats sur héparine)
- stable 24 h à 4 °C
- proscrire les cycles de congélations et de décongélations
- plusieurs ACTH/Cortisol en fin d'après-midi ou la nuit, 4 °C, plasma décanté dans l'heure

*Stability study of 81 analytes in human whole blood, in serum and in plasma. Christiane Oddoze et al. Clinical Biochemistry 45 (2012) 464-469*

# Diagnostic Etiologique

## 1<sup>ère</sup> étape: ACTH

- Indétectable (< 5 pg/ml, 1.1 pmol/l): hypercortisolisme surrénalien
- Normale voire élevée (> 20 pg/ml, 4.4 pmol/l): maladie de Cushing ou sécrétion ectopique d'ACTH

- Equivoque: 5 pg/ml < ACTH < 20 pg/ml

A corticotrope peu sécrétant

HC surrénalien modéré ou intermittent

recommandé

\* répéter dosages,

\* test CRH:

une augmentation de ACTH d'au moins 50 % du taux de base élimine l'origine Ivc

L'absence de réponse est, en revanche, en faveur d'une origine surrénalienne

# ACTH Levels In Cushing's Disease Compared To The Normal Range



# Diagnostic Etiologique

## 1<sup>ère</sup> étape: ACTH

- Indétectable (< 5 pg/ml, 1.1 pmol/l): hypercortisolisme surrénalien
- Normale voire élevée (> 20 pg/ml, 4.4 pmol/l):  
ACTH dépendant:  
maladie de Cushing  
ou sécrétion ectopique d'ACTH



# Diagnostic étiologique

## Syndromes de Cushing ACTH-dépendant

- Fréquence: MC >>>> CE (10 à 25 %, moy 15%)
- Consensus: chirurgie antéhypophysaire en 1<sup>ère</sup> intention Donc diagnostic étiologique de certitude
- Parfois Étape complexe:
  - \* clinique similaire (~ 90 % ) surtout si tumeur ectopique bien différenciée
  - \* Petite taille des tumeurs
  - \* Variabilité des réponses lors des investigations biologiques

# Diagnostic étiologique Syndromes de Cushing ACTH-dépendant

Test CRH

Freinage fort ou de LIDDLE

Test à la Métopirone

Test au Minirin

# Diagnostic étiologique

## Syndromes de Cushing ACTH-dépendant:

### Test à la CRH

- Expression (voire surexpression) des récepteurs à la CRH dans les adénomes corticotropes
- À l'inverse des tumeurs ectopiques sécrétant ACTH
- Les critères d'interprétation du test varient considérablement :

\* une augmentation de ACTH d'au moins 50 % du taux de base (pic 30 min)

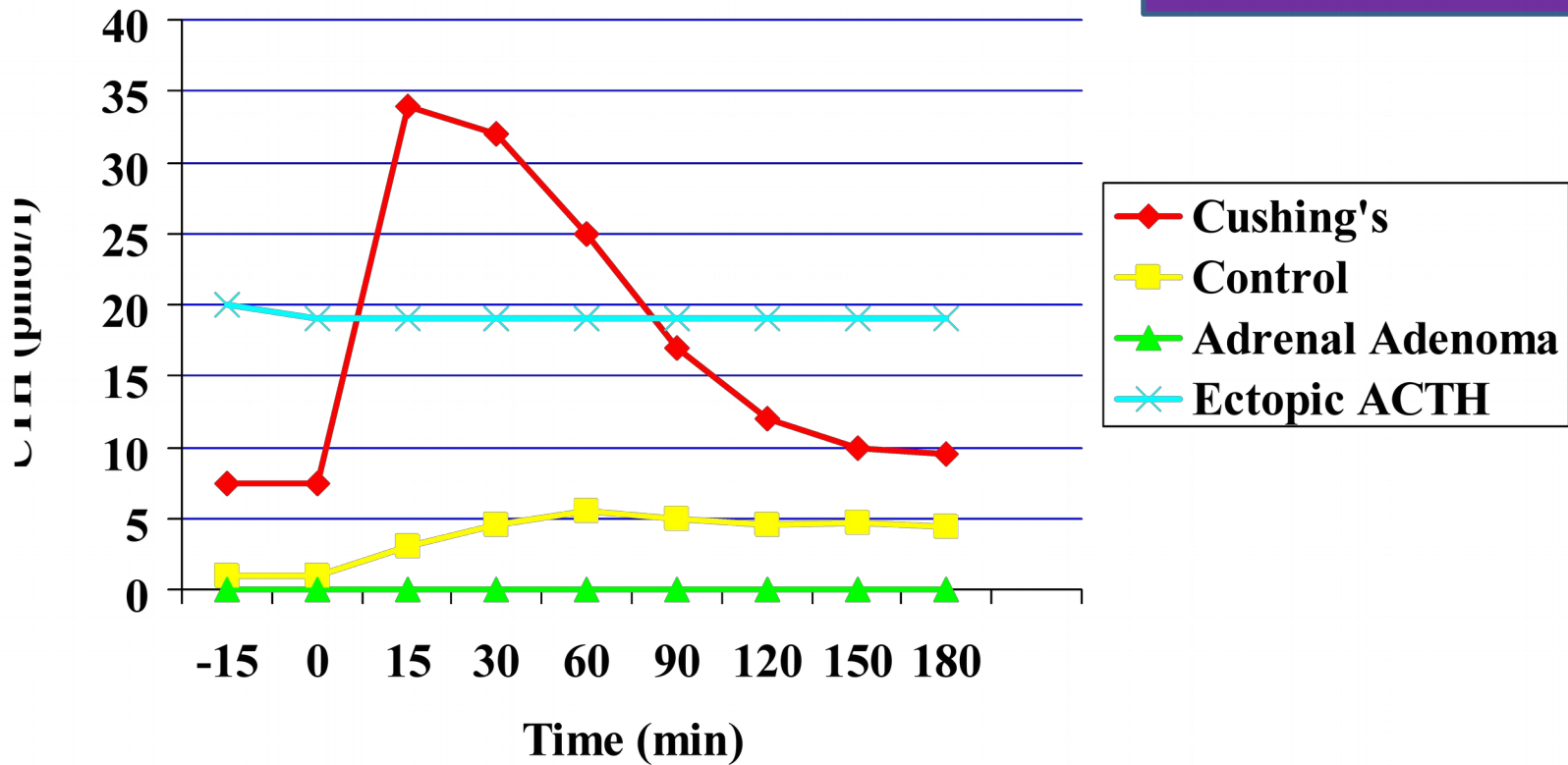
\* une augmentation du Cortisol d'au moins 20 % du taux (pic 60 min) ou  $> 20 \mu\text{g/dl}$  ( $551 \text{ nmol/l}$ )

# Réponse de l'ACTH au CRH

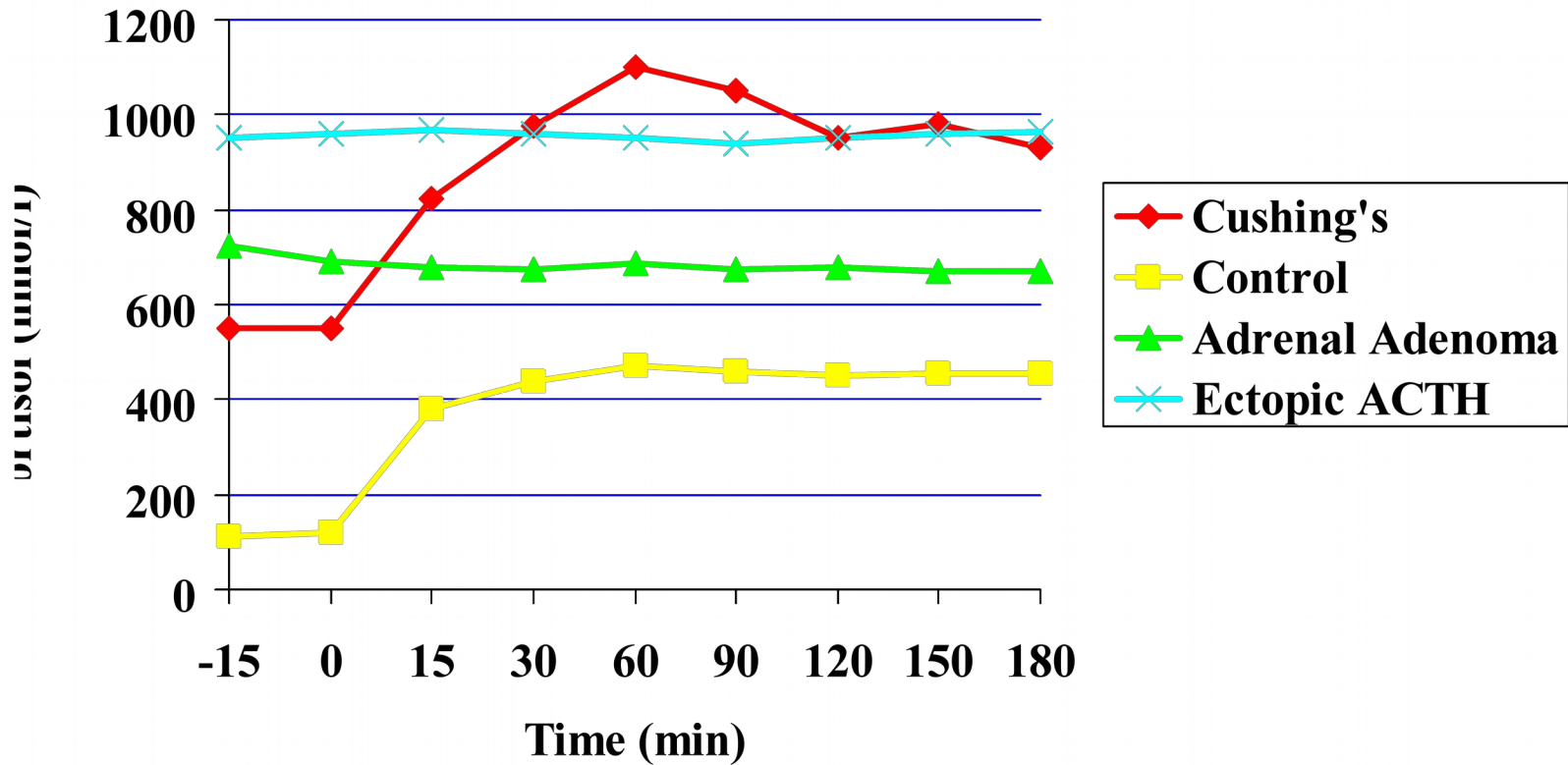
100 µg IV CRH

ACTH et cortisol

T -15, 0, 15, 30, 60, 90, 120



# Réponse du Cortisol au CRH



# Diagnostic étiologique

## Syndromes de Cushing ACTH-dépendant: Test à la CRH

- NIH 100 MC, 17 CE (11 tumeur carcinoïde bronchique)
- 16/17 CE: ACTH < 35 % (un patient ayant un hypercorticisme modéré et fluctuant présente un accroissement de l'ACTH de 48 %)
- 93/100 MC: ACTH > 35 %
- Se 93%, Sp 100 % pour un seuil d'accroissement relatif de l'ACTH plasmatique d'au moins 35 %
- Sensibilité moins satisfaisante avec environ 10 à 15 % de faux négatifs dans la Maladie de Cushing

# Diagnostic étiologique Syndromes de Cushing ACTH-dépendant

Test CRH

**Freinage fort ou de LIDDLE**

Test à la Métopirone

MC: freinage cortisol et ACTH:  
diminution > 50% valeurs de base  
à l'inverse du CE

Test au Minirin

# Diagnostic étiologique Syndromes de Cushing ACTH-dépendant

Test CRH

Freinage fort ou de LIDDLE

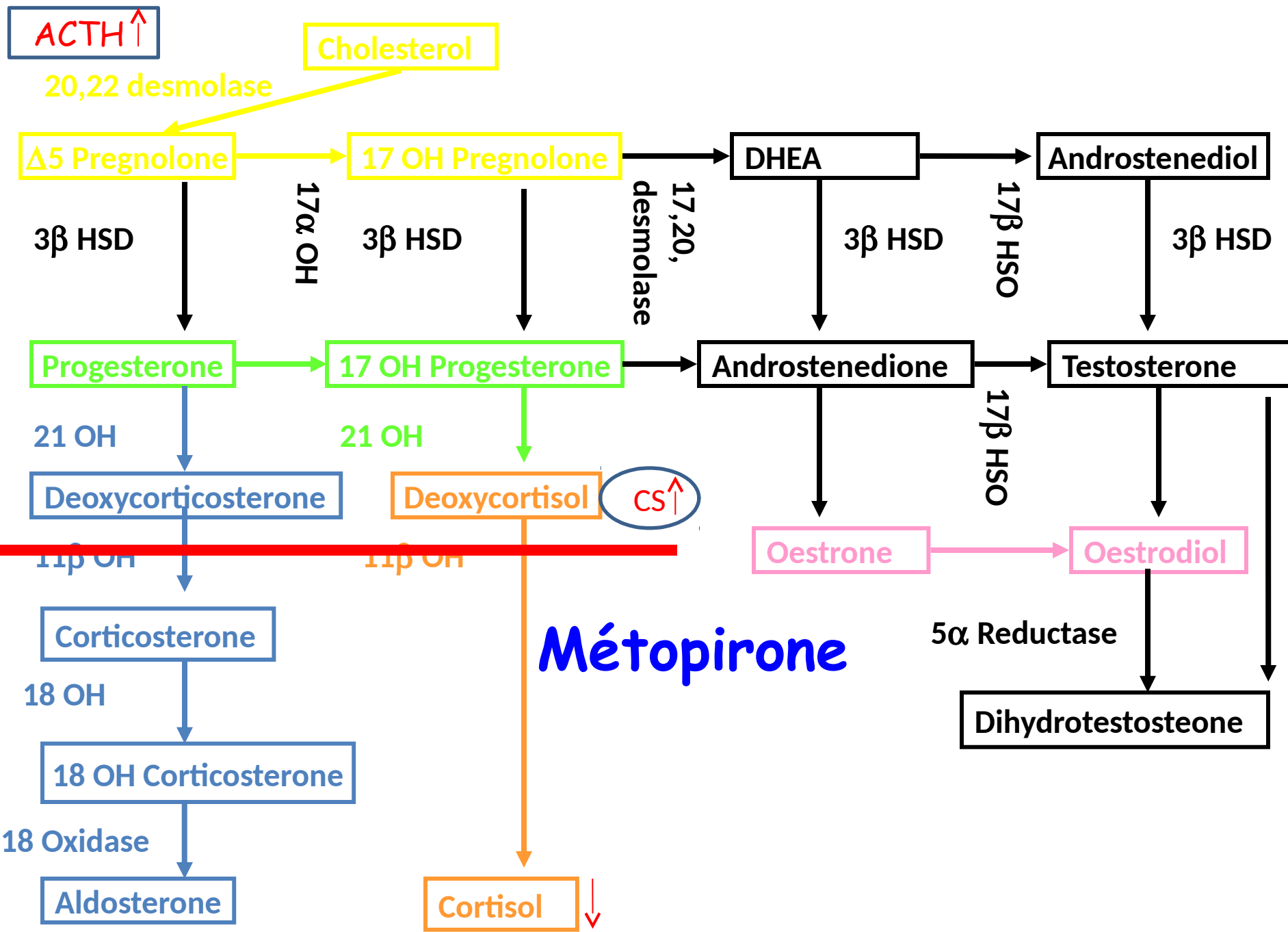
**Test à la Métopirone**

Test au Minirin



Diagnostic étiologique  
Syndromes de Cushing ACTH-Dépendant  
**Test à la Métopirone**

- Cellules corticotropes non totalement autonomisées
- À l'inverse des tumeurs ectopiques secrétant ACTH



**ACTH** ↑

**Cholesterol**

20,22 desmolase

**Δ5 Pregnenolone**

**17 OH Pregnenolone**

**DHEA**

**Androstenediol**

3β HSD

17α OH

3β HSD

17,20, desmolase

3β HSD

17β HSD

3β HSD

**Progesterone**

**17 OH Progesterone**

**Androstenedione**

**Testosterone**

21 OH

21 OH

**Deoxycorticosterone**

**Deoxycortisol**

**CS** ↑

**Oestrone**

**Oestrodione**

11β OH

11β OH

**Corticosterone**

**Métopirone**

5α Reductase

18 OH

**18 OH Corticosterone**

**Dihydrotestosterone**

18 Oxidase

**Aldosterone**

**Cortisol** ↓

# Diagnostic étiologique Syndromes de Cushing ACTH-dépendant

Test CRH

Freinage fort ou de LIDDLE

Test à la Métopirone

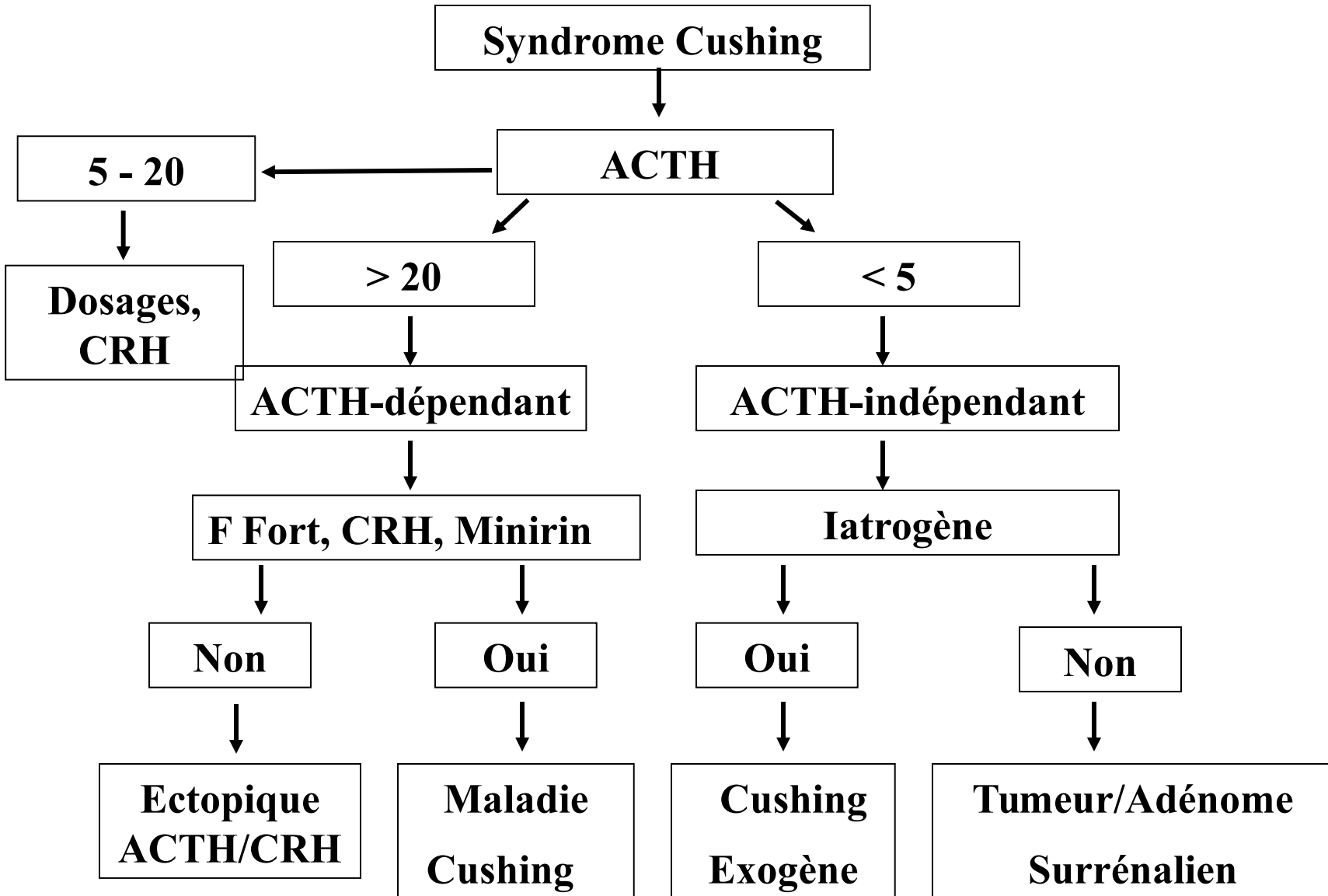
**Test au Minirin**

Diagnostic étiologique  
Syndromes de Cushing ACTH-dépendant  
**test au Minirin**

- Le test au Minirin® (10  $\mu$ g IV desmopressine)
- accroît la synthèse et la sécrétion d'ACTH
- Une élévation franche de l'ACTH et du cortisol en cas maladie de Cushing du fait d'une expression accrue des récepteurs V3 dans les adénomes corticotropes

# Diagnostic Etiologique

---



# Diagnostic Etiologique

Corticosurréalome

Profil stéroïdien par spectrométrie masse: marqueurs préop  
C ,T, Delta4, 17OHP, DOC, composé S et corticostérone

Inhibine B

- Normale voire élevée (> 20 pg/ml, 4.4 pmol/l):  
ACTH dépendant:  
maladie de Cushing  
ou sécrétion ectopique d'ACTH

surtout:  
Diagnostic différentiel

- Eliminer un **hypercorticisme iatrogène**: (voie générale, locale, fluticasone/ritonavir, progestatifs)
  - Cortisolémie et CLU effondrés, contrastant avec la clinique
  - si prise occulte de corticoïdes :
    - \*profil psychiatrique,
    - \*recherche de corticoïdes de synthèse circulant par **spectrométrie de masse**

surtout:

Diagnostic différentiel: **Pseudo-sd de Cushing**

- \* Dépressions sévères, OH,...: pas de signes cataboliques  
⇒Élévation modérée CLU  
± freinage « faible » négatif  
cortisolémie à minuit basse  
évolution favorable sous traitement psychotrope /  
sevrage OH
- \* Obésité : Pas de signes cliniques cataboliques, pas  
d'élévation du CLU (sauf obésité majeure), test de  
freination positif

**Le test de freinage minute n'est pas influencé par l'excès pondéral**



**Merci de votre attention !**











# Diagnostic Etiologique

## 2<sup>ème</sup> étape: ACTH Indépendants: imagerie

### *Diagnostic différentiel*

**Cortisolémie vespérale** salivaire ou plasmatique très utile Contrairement au syndrome de Cushing, la cortisolémie à minuit n'est pas corrélée positivement au CLU

> 8µg/100dl) est très en faveur du syndrome de Cushing

**Echappement au freinage « minute »** du pseudo-syndrome de Cushing avec seuils bas (aux alentours de 50 nmol/l, 1,8µg/dl)

une résistance franche au freinage apparaît moins fréquente avec des seuils « classiques » de 4µg/dl (110 nmol/l) ou 5µg/dl (137 nmol/l)

Pour certaines équipes, les performances du test à la desmopressine sont supérieures à celles de la cortisolémie à minuit

test à la CRH après l'administration de DXM: performances diagnostiques sont inférieures à celles de la cortisolémie à minuit

Le plus souvent: épreuve du **temps** et/ou la rétrocession des anomalies biologiques avec la cure de l'anomalie causale (sevrage éthylique, traitement antidépresseur adapté)