



Exploration des hypercortisolismes

Dr Fatma CHEBBI

Hormonologie

Hôpital Cochin Port Royal, Paris

**16^{ème} 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

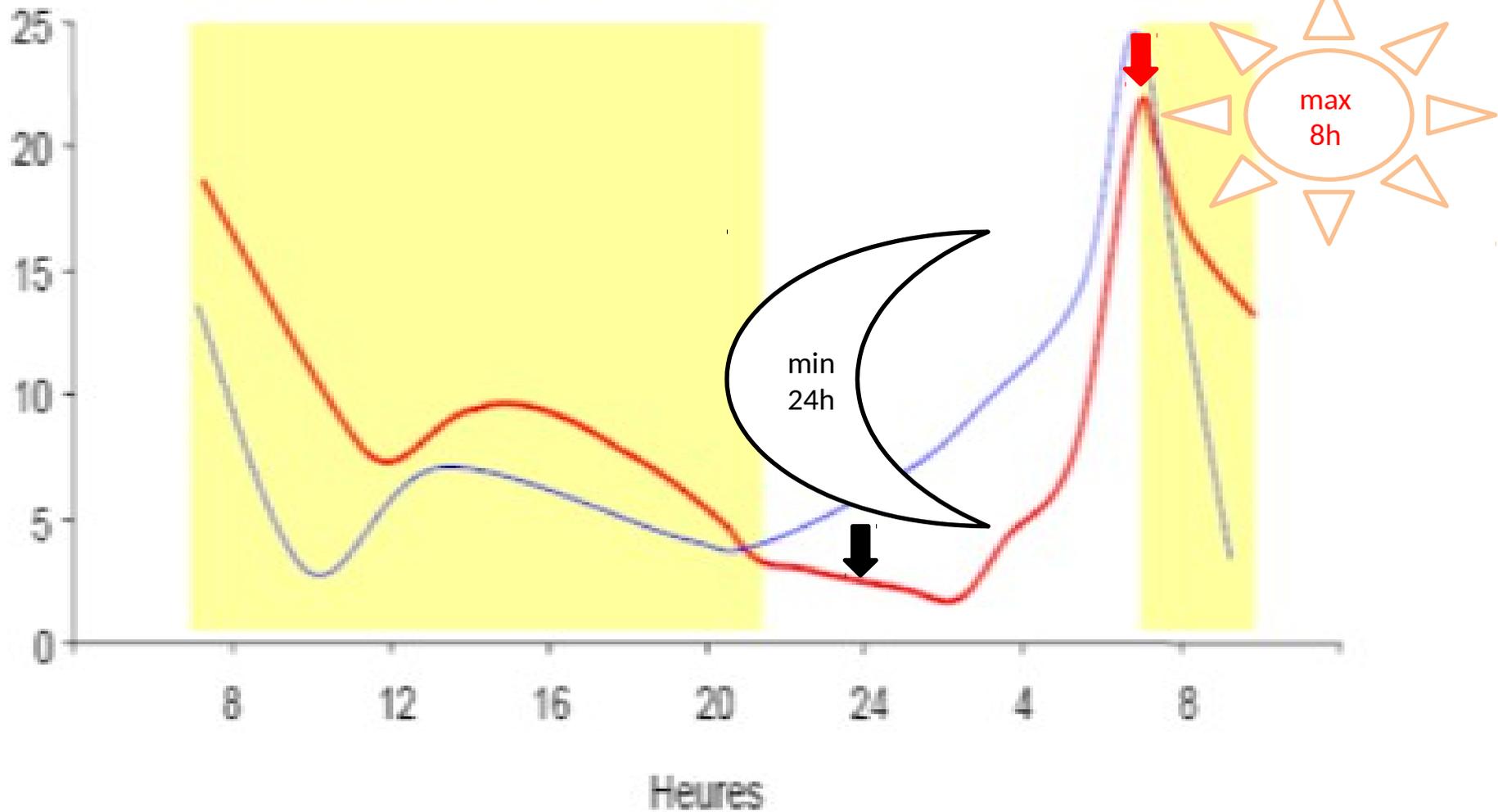
Freinage fort ou de LIDDLE

Test à la Métopirone

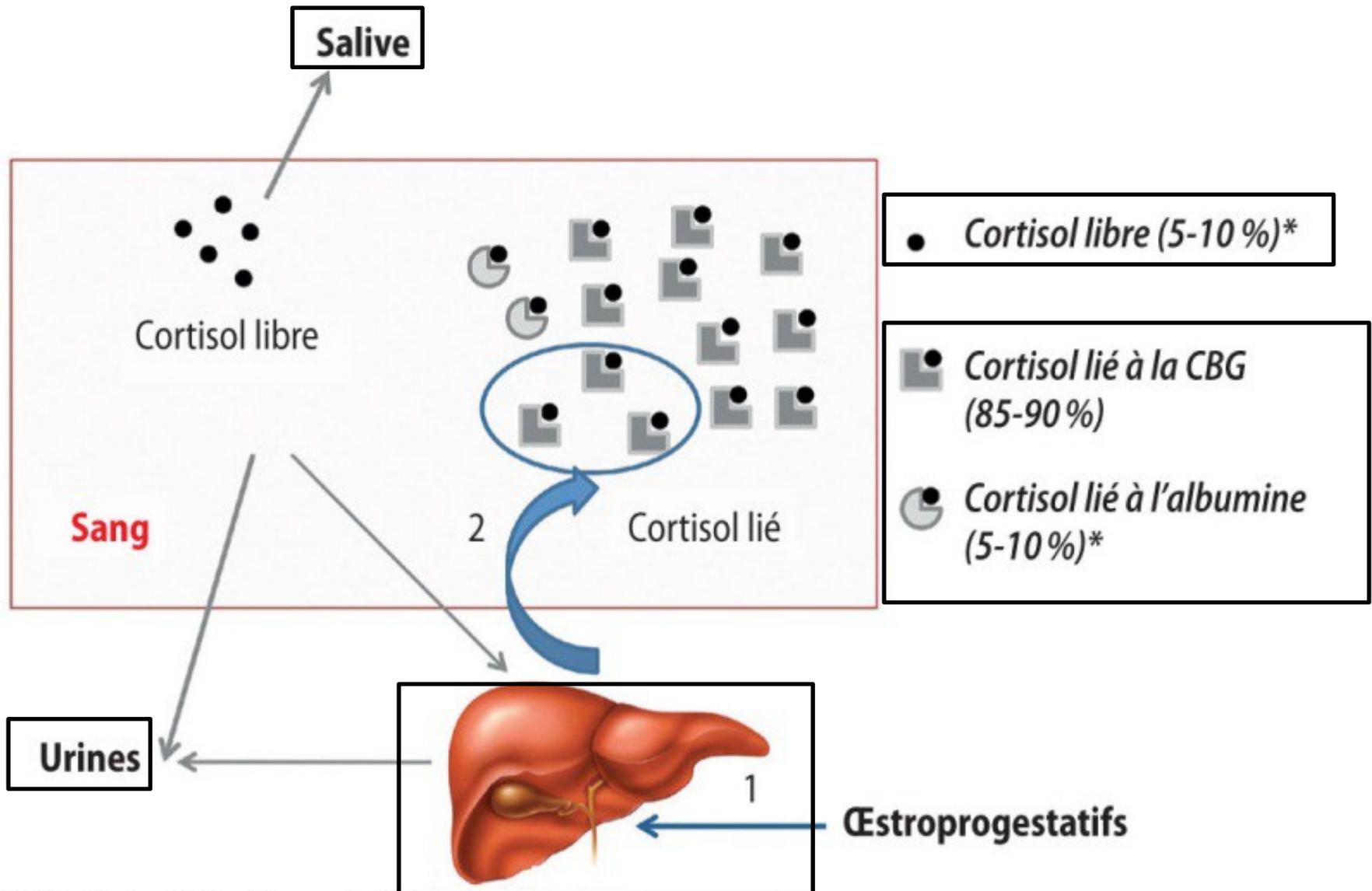
Test au Minirin

Cycle corticotrope humain

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

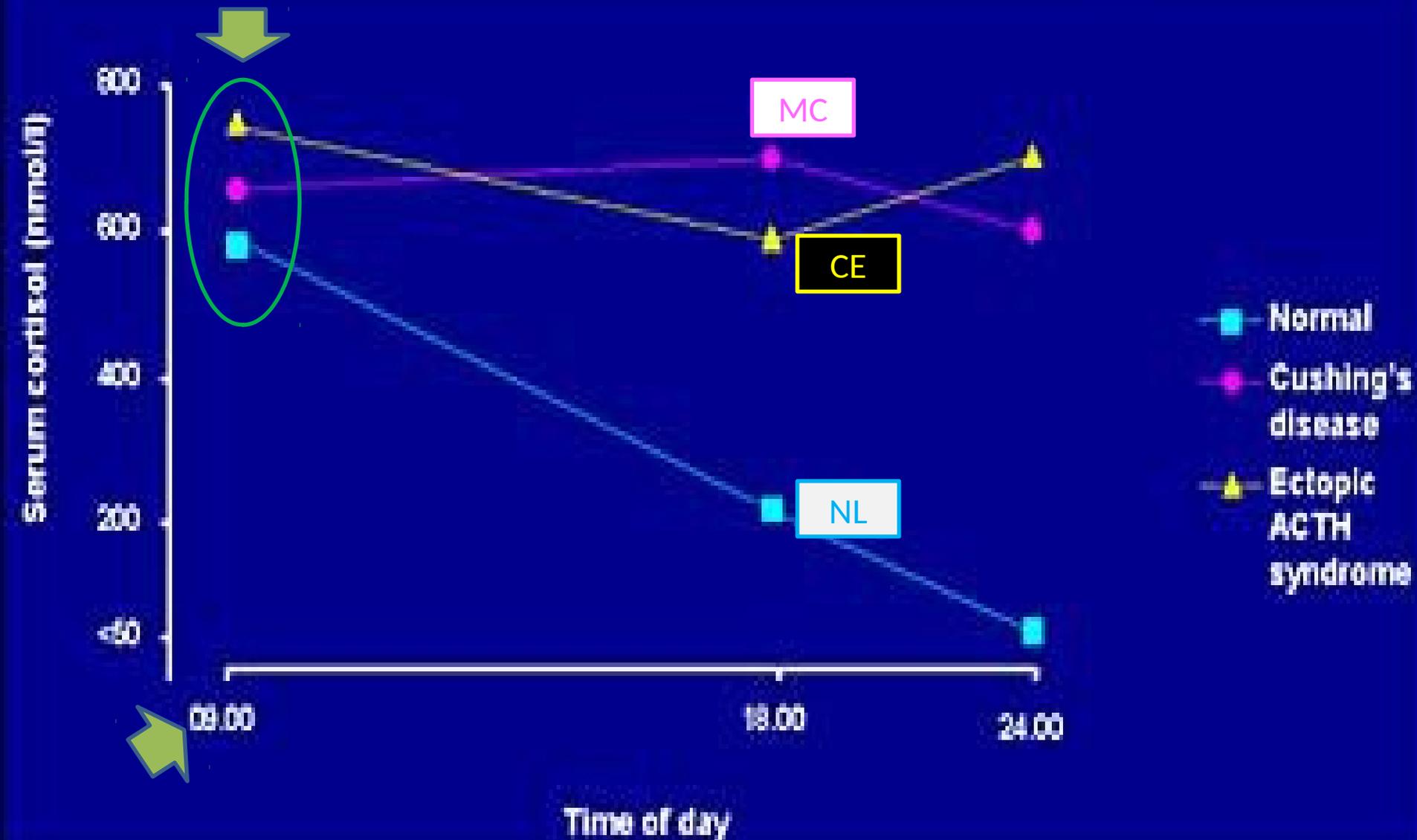
Peu informative: chevauchements valeurs normales / Cushing

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

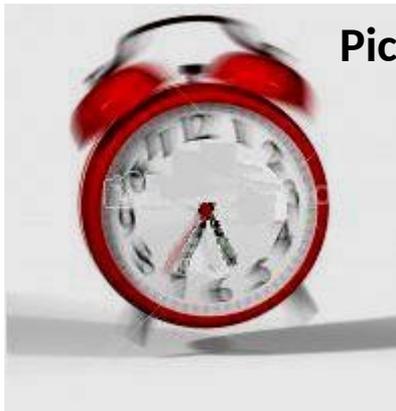
Cortisolémie 8h

Peu informative: chevauchements valeurs normales / Cushing

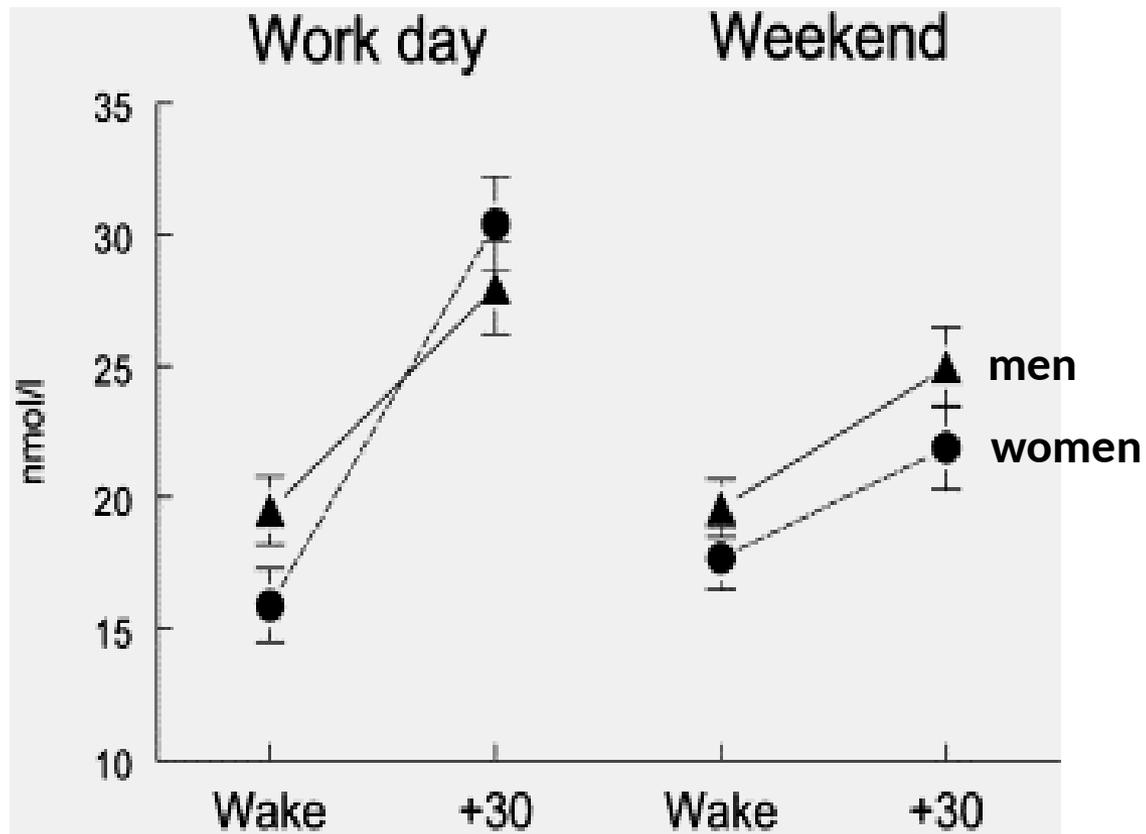
Normale (~ 50 % Cushing) n'élimine pas le diagnostic (+++)

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

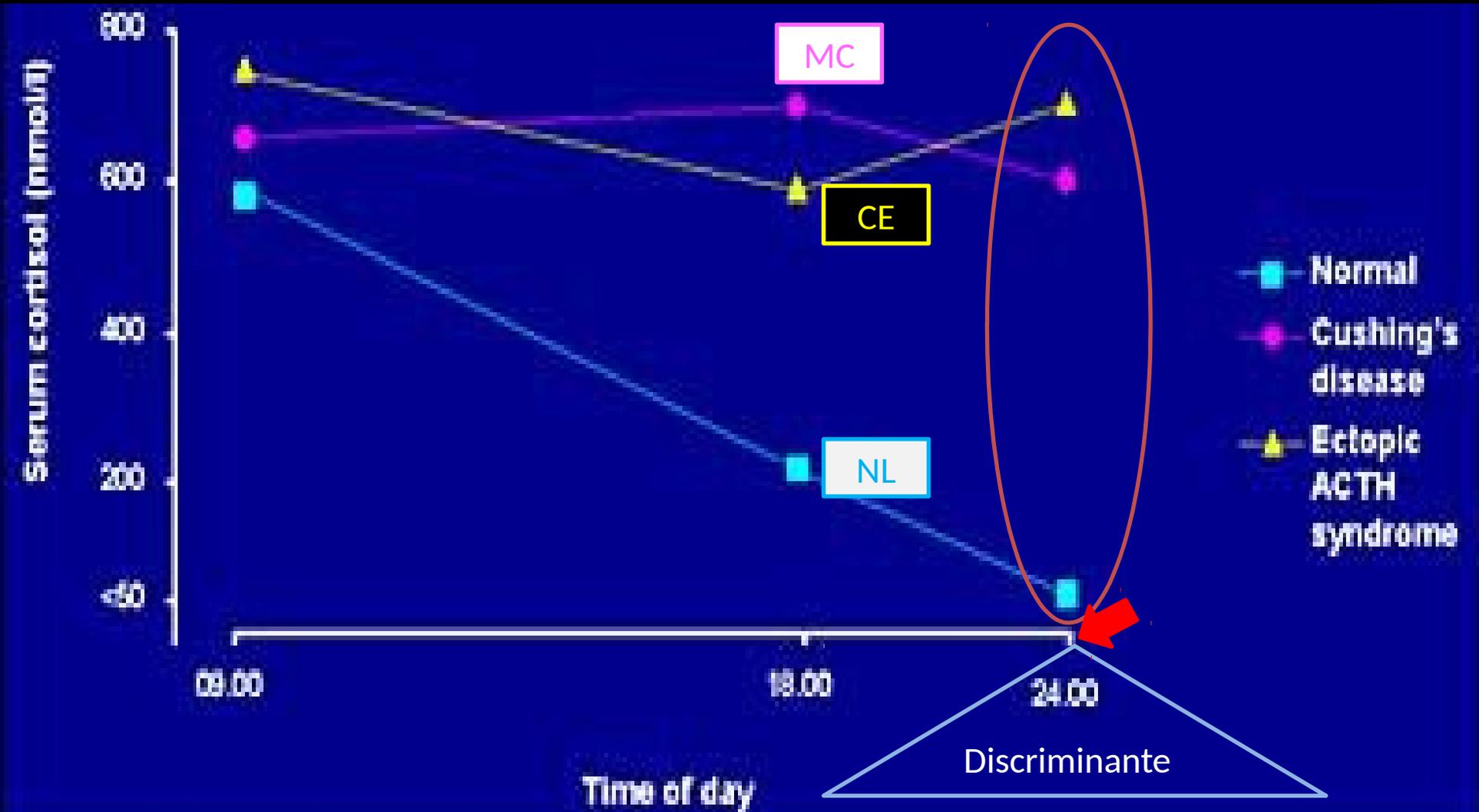
RUPTURE RYTHME CIRCADIEN DE SÉCRÉTION DU CORTISOL Mais

HOSPITALISATION (KT veineux, stress, sommeil perturbé)

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

faux positifs 1^{ère} nuit d'hospitalisation, 0% la 2^{nde} 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 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (50 nmol/l)** élimine un **hypercortisolisme**

Cortisol minuit **> 7,2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (200 nmol/l)** affirme un hypercortisolisme

Plusieurs séries définissent un seuil critique autour de **8 $\mu\text{g}/\text{dl}$**

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

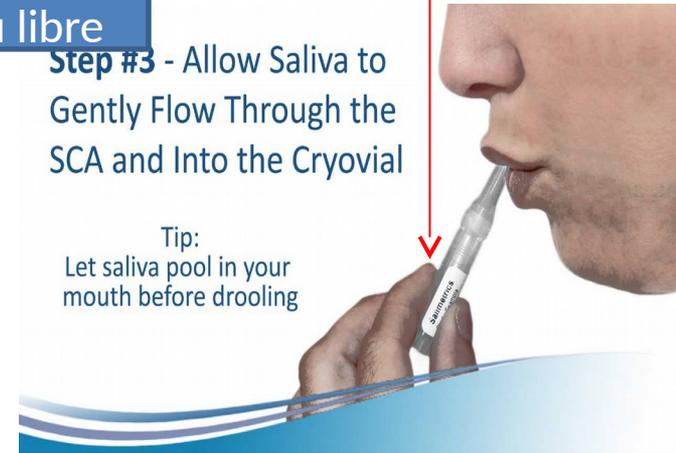
Cortisolémie Salivaire

- 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

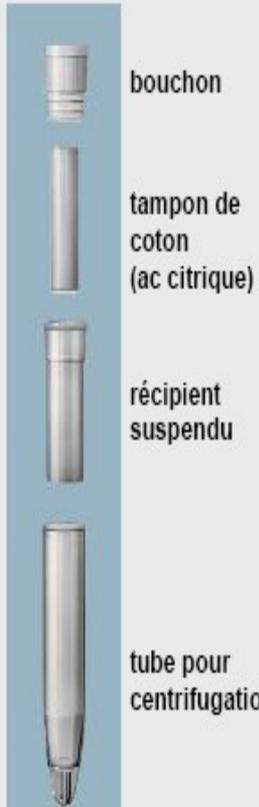
concentration plus basse
mais meilleure corrélation
avec cortisol total ou libre

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

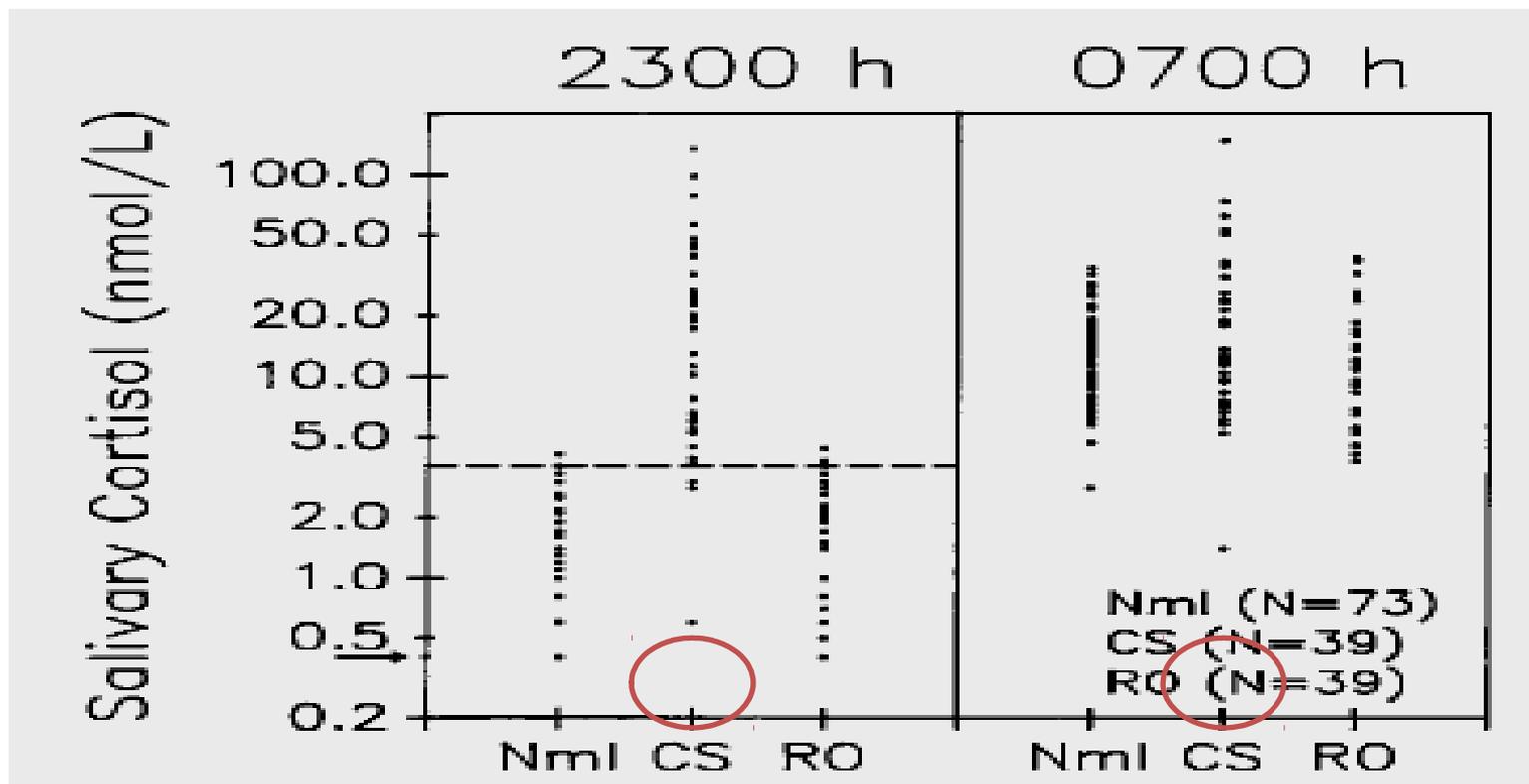
et pour cortisol à minuit :

- 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

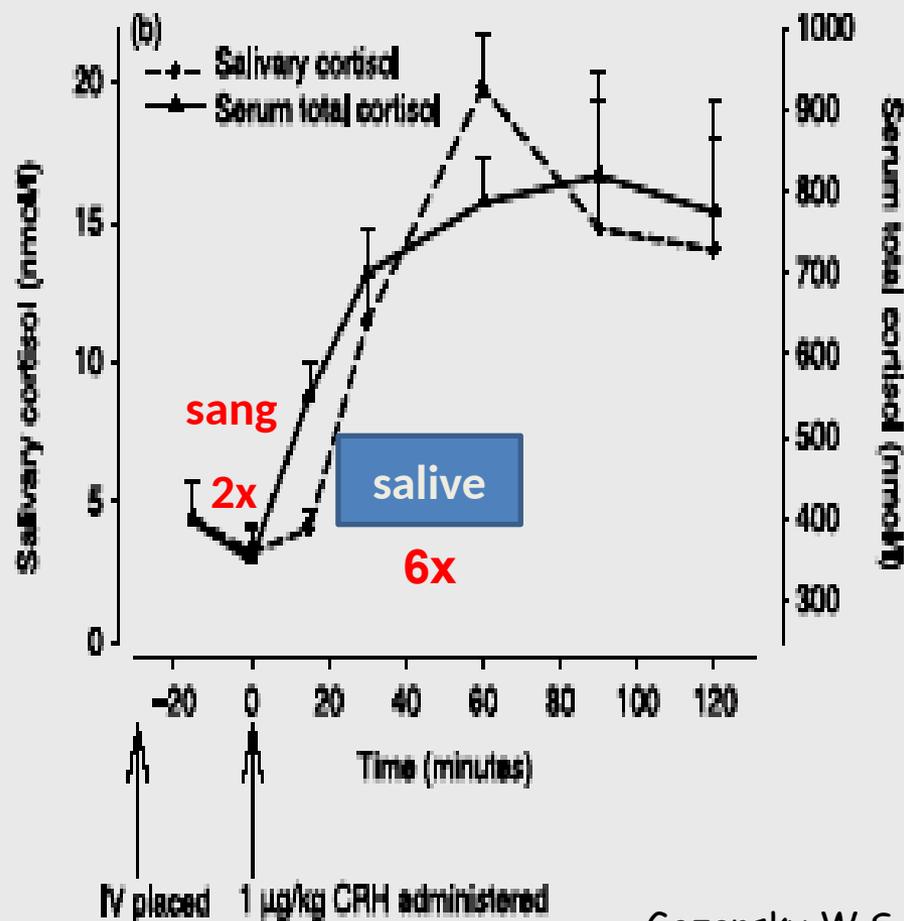
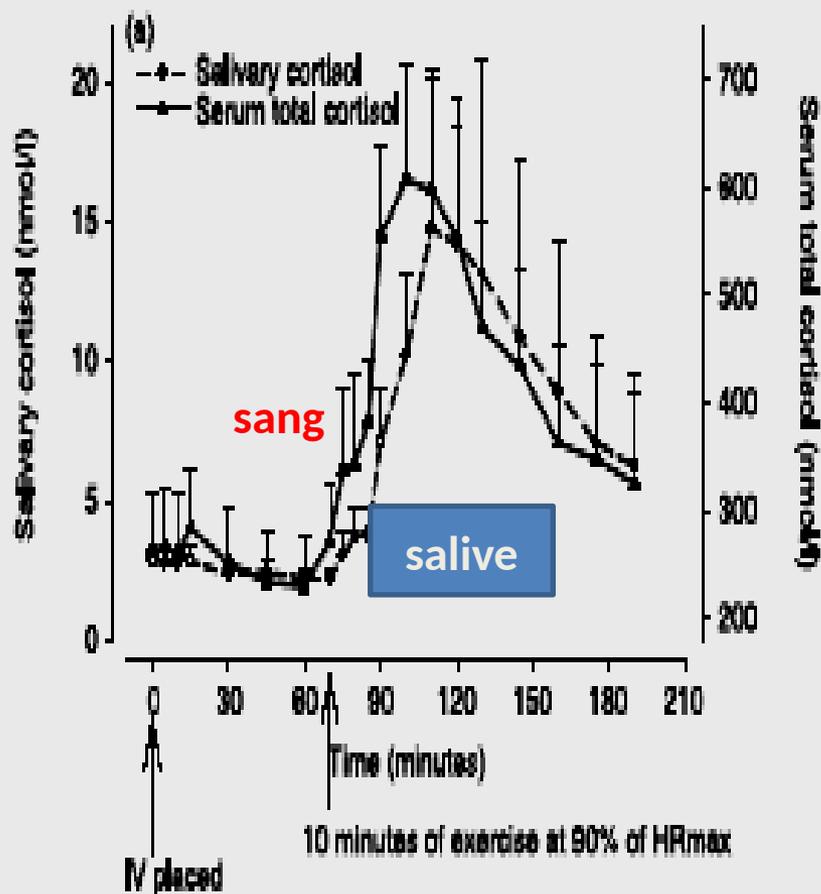


HYPERCORTISOLISME OUI/NON

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 β HSD2 salivaire): Glycyrrhizine, tabac à chiquer, cigarettes

Pseudo-Cushing en cas de dépression

Pic de cortisol au réveil et état dépressif

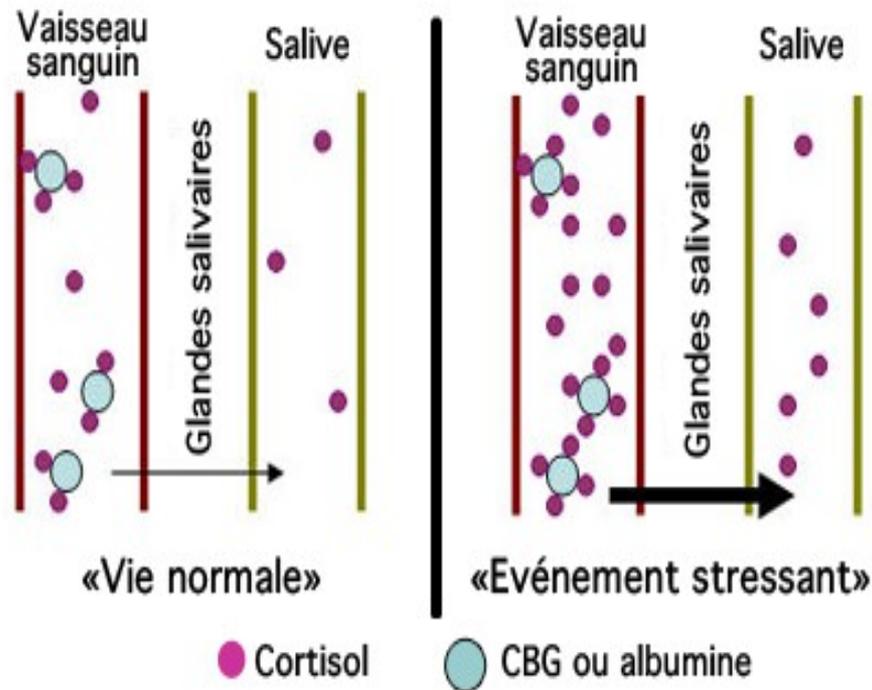
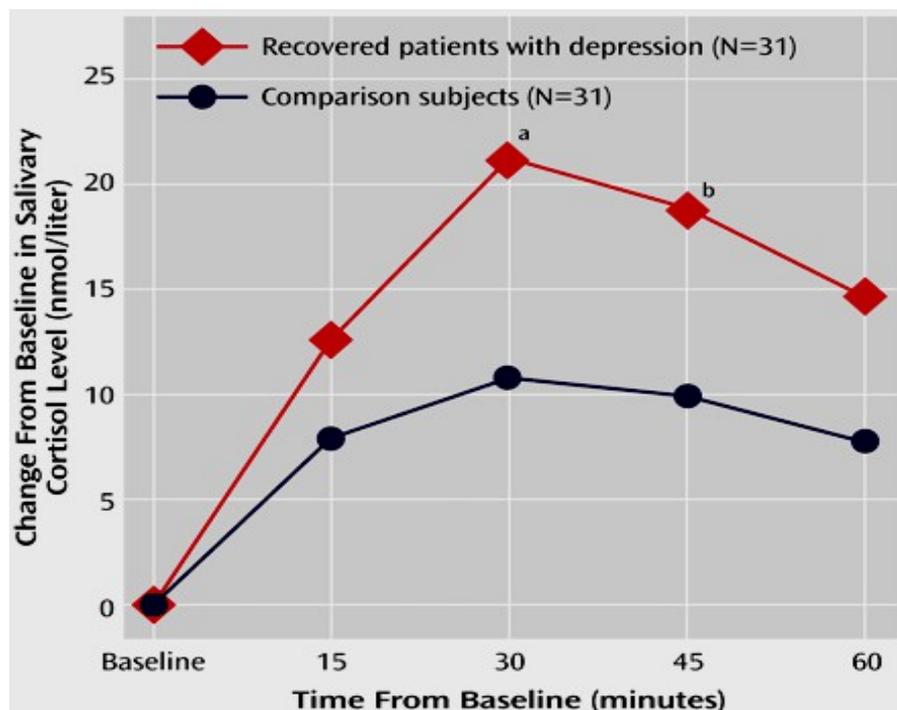
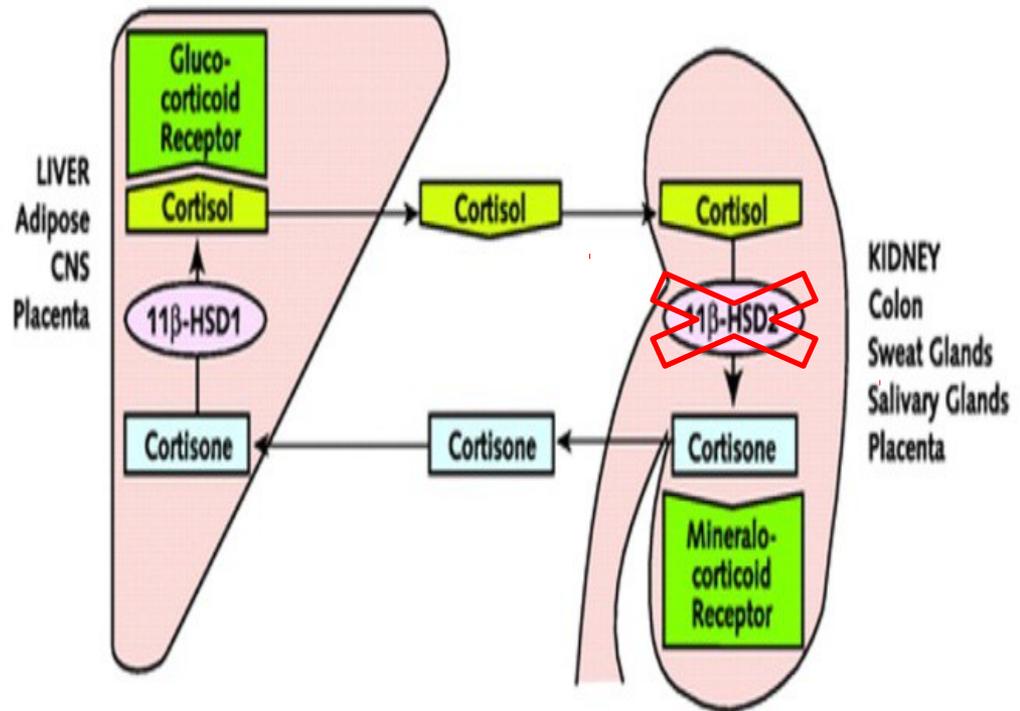


Schéma de la diffusion passive du cortisol au niveau des glandes salivaires. (Peeters & al., 2009)

Faux positifs: Inhibition de la 11 β HSD2 salivaire

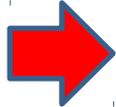
- par la glycyrrhizine
- par le tabac à chiquer
- par la cigarette



HYPERCORTISOLISME OUI/NON

Cortisolémie Salivaire

Écueils

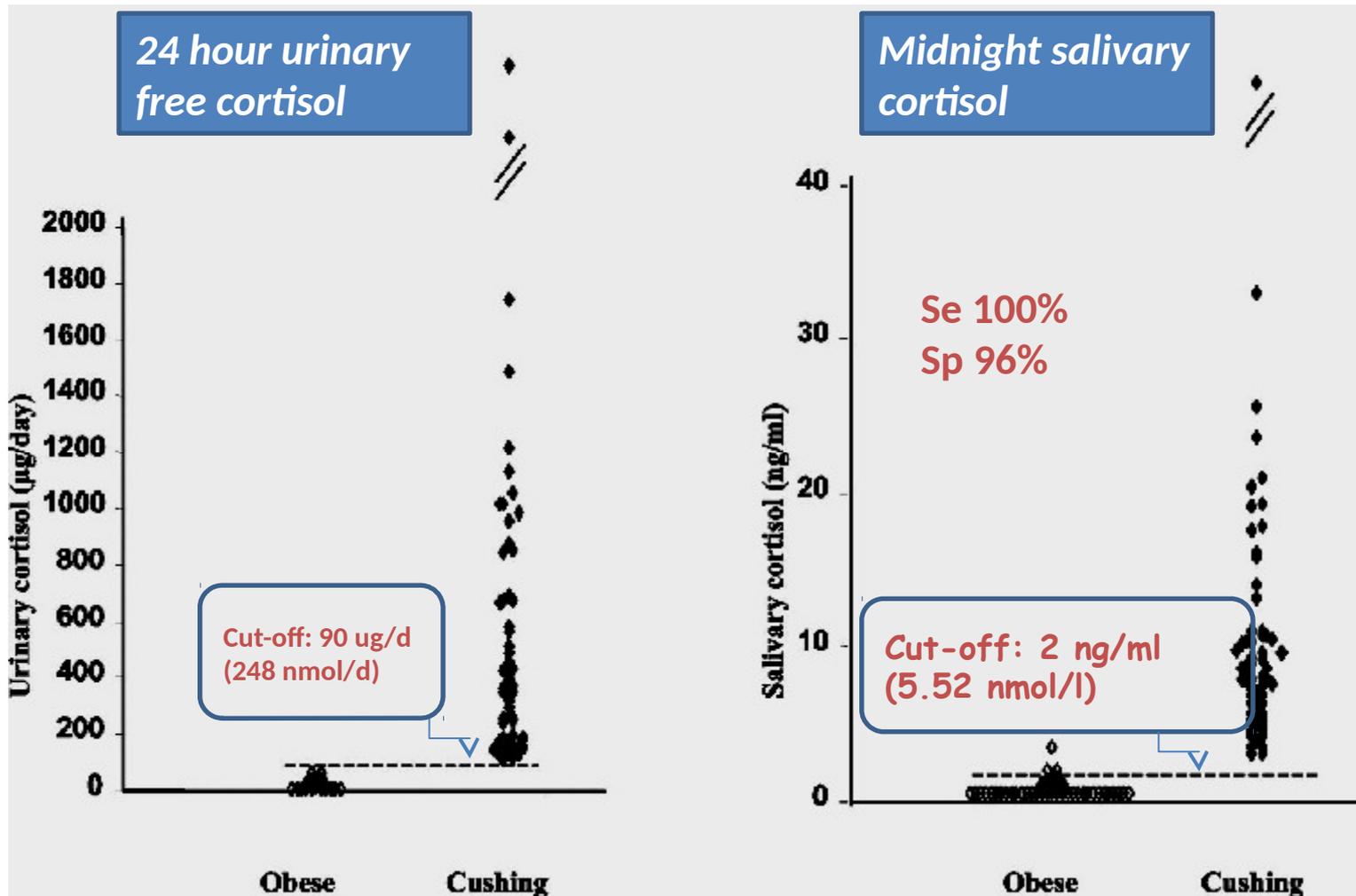
- 100 fois moins élevé que le cortisol plasmatique 
- Adaptation du dosage
 - sensible, précis et reproductible: RIA(dichlorométhane), HPLC, SM
 - Interférences analytiques RIA > HPLC > SM
 - Limites de quantification > HPLC et LC-MS/MS plus basses de 40% versus RIA
 - Meilleure spécificité SM: Liu et 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

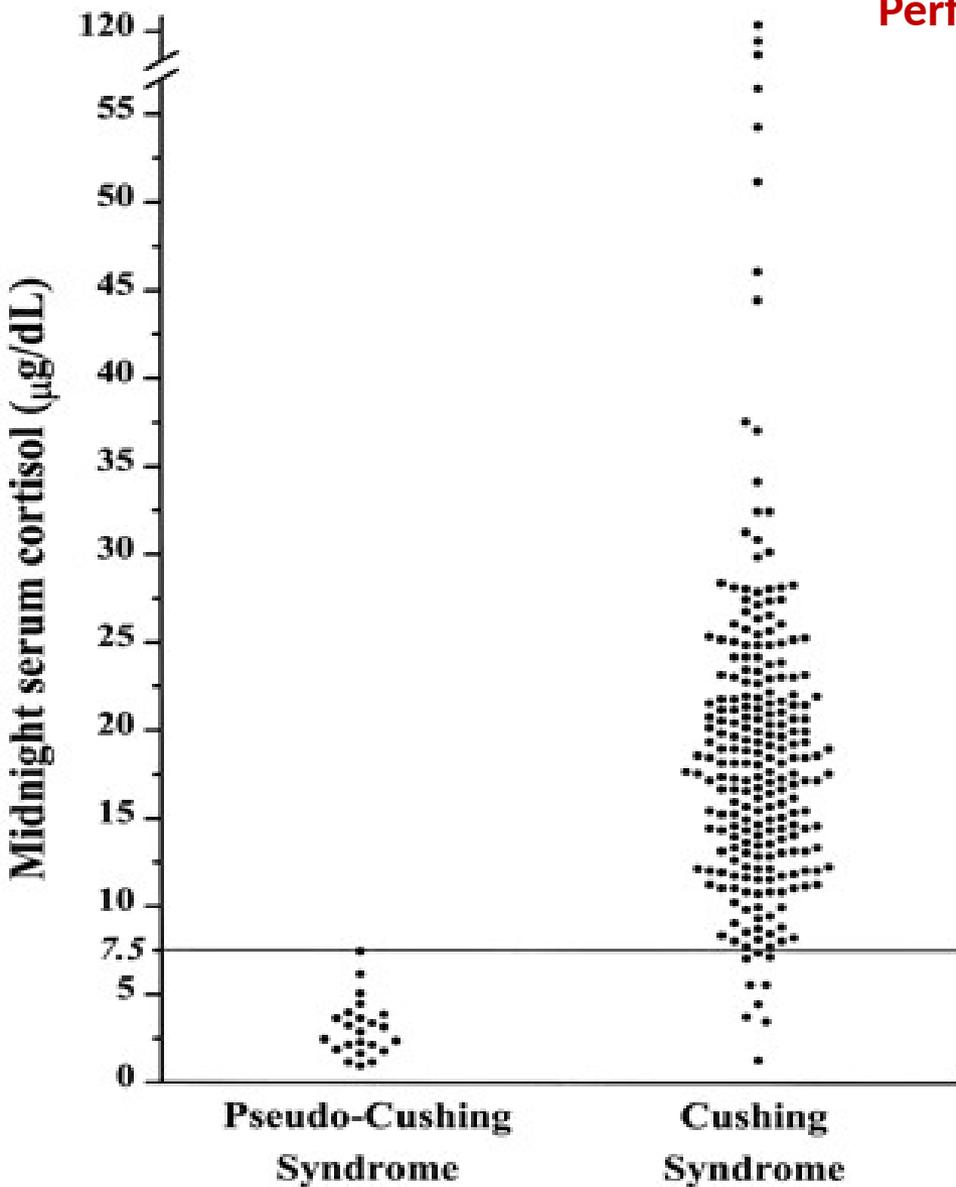
Sensibilité 92-100 %
Spécificité 93-100 %

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)

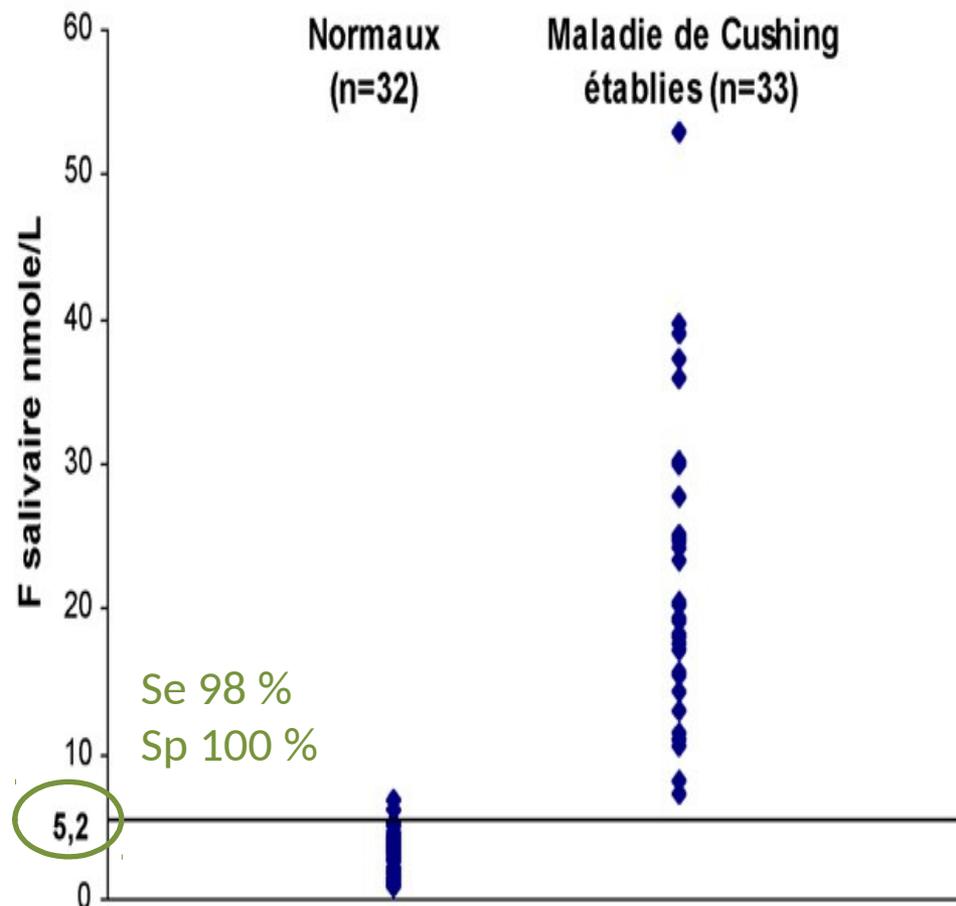
Evaluation des performances du cortisol salivaire à minuit



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**

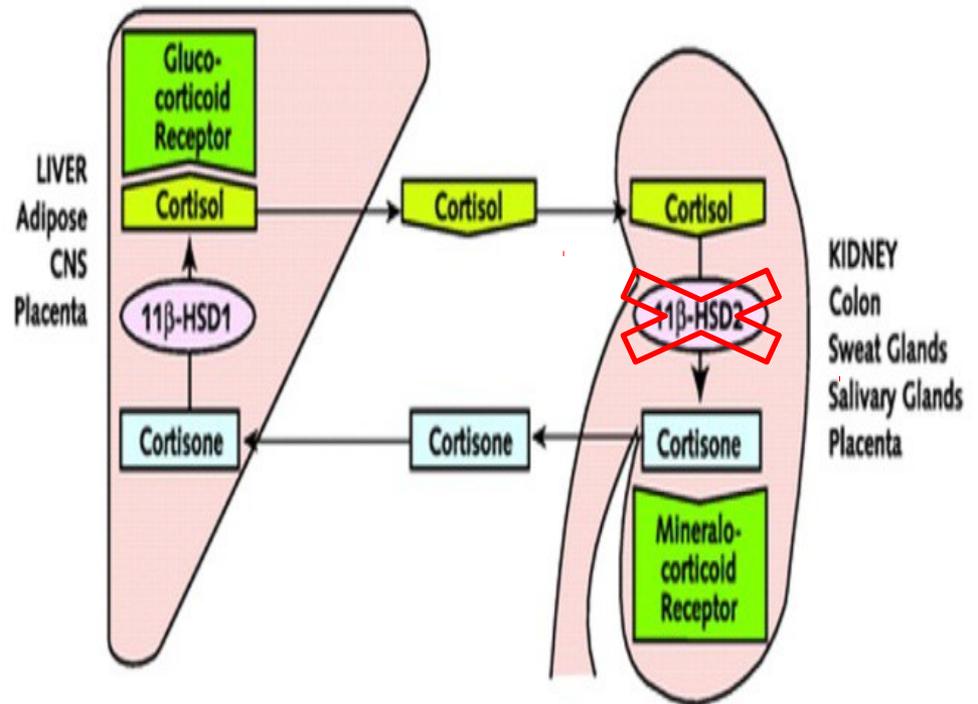
Mesure du Cortisol Libre Urinaire (CLU, FLU) 24 h

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^{ème} et 3^{ème} 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- α -hydroxyprogesterone	1.50
prednisone	0.28
progesterone	0.35
<i>b) substance added per 1 µg/mL:</i>	
21-deoxycortisol	45.4
6- β -hydroxycortisol	158
<i>c) substance added per 0.1 µg/mL:</i>	
allotetrahydrocortisol	165
prednisolone	171
6- α -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)

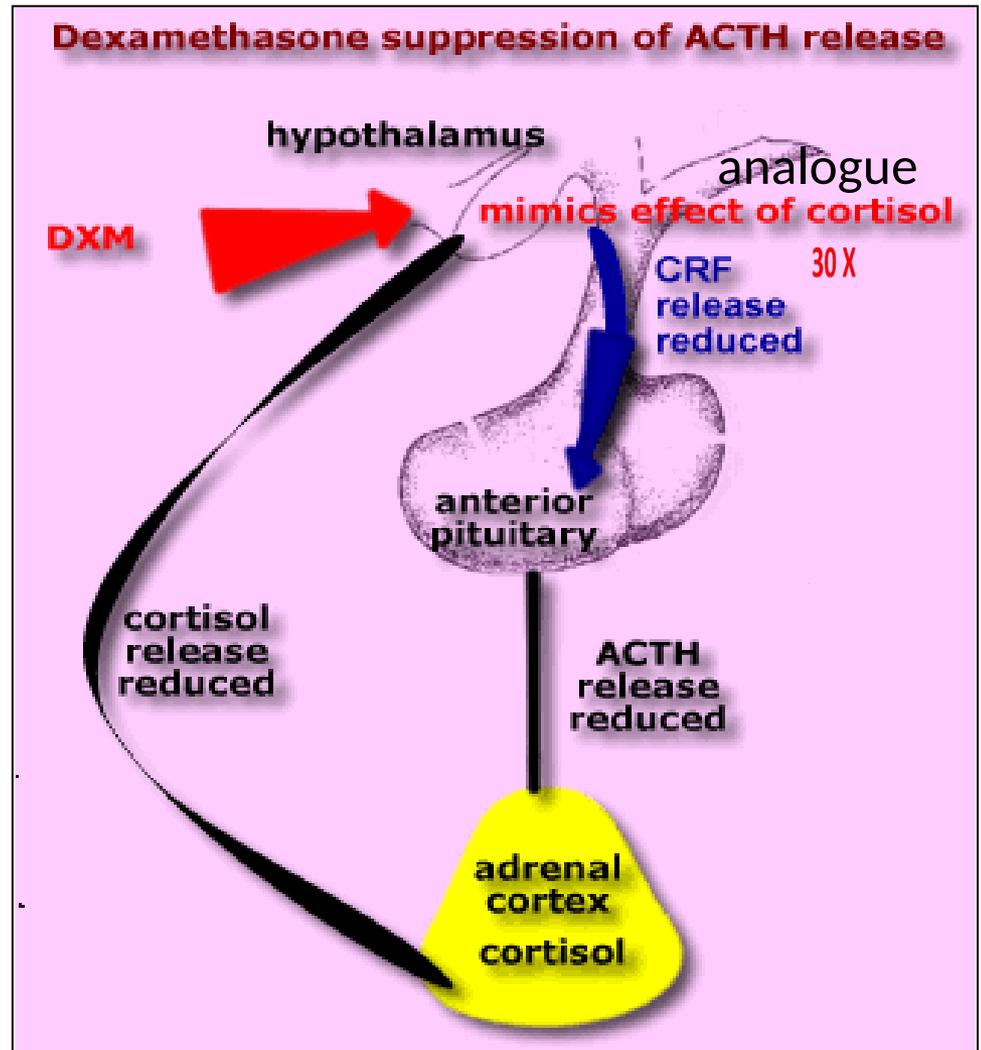
C 8h, C16h

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)

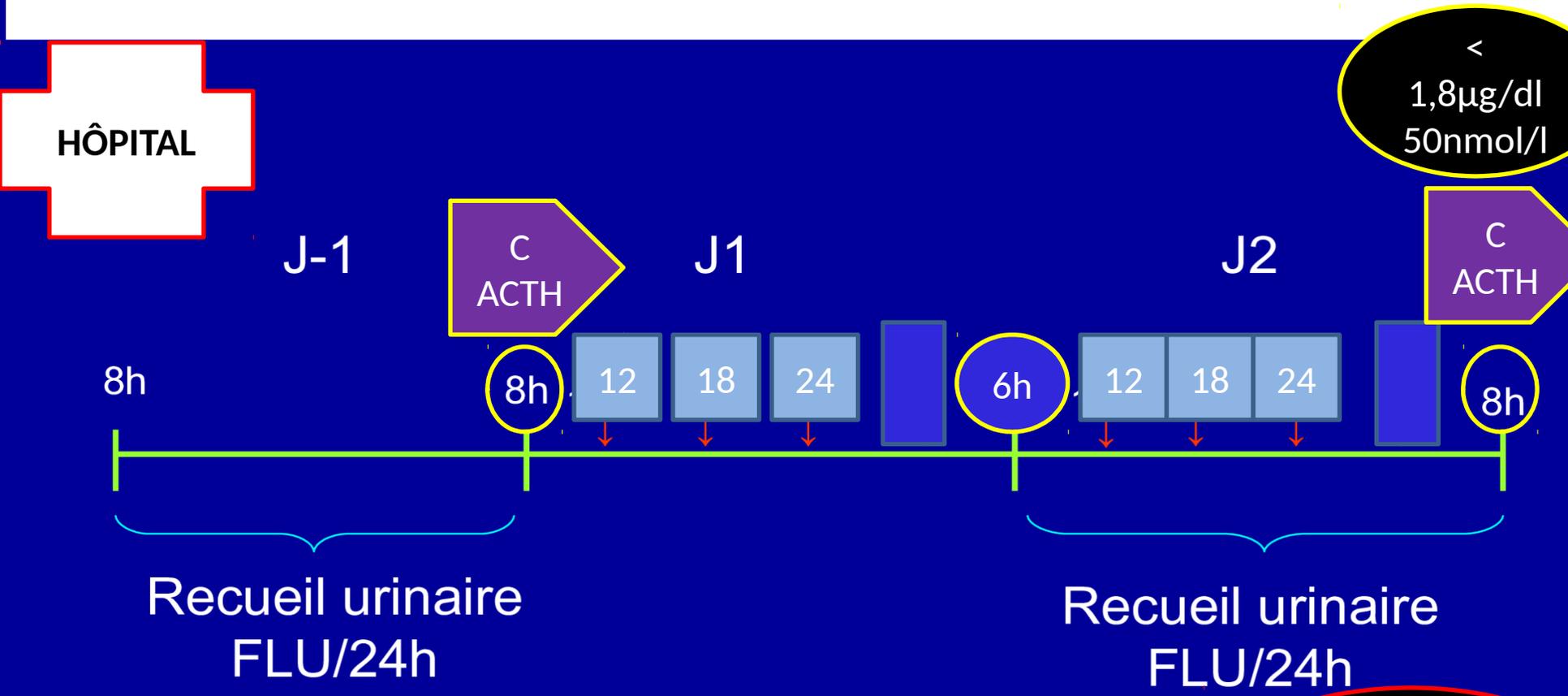
- DXM: **Dectancyl**
-1 mg (2cp à 0,5) la veille 23-24h
-dosage du cortisol plasma/salive 8h
- Dépistage simple, ambulatoire.
- Peu ou pas d'interférence analytique.



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



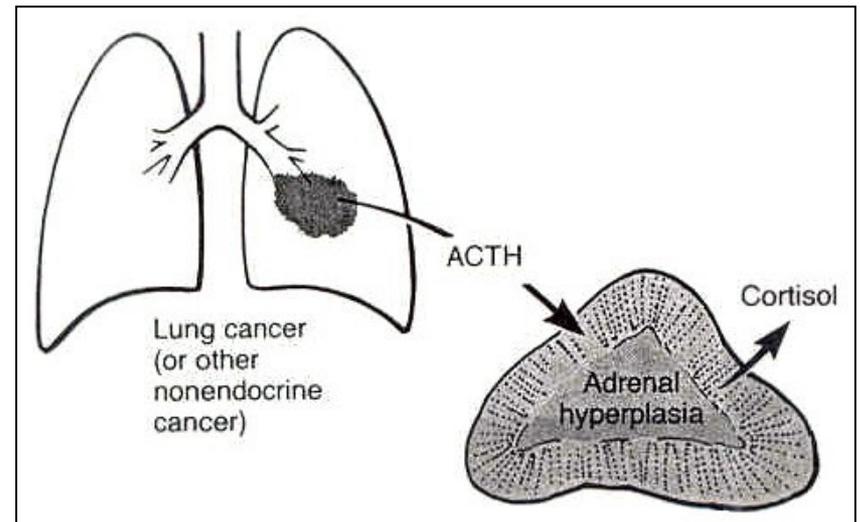
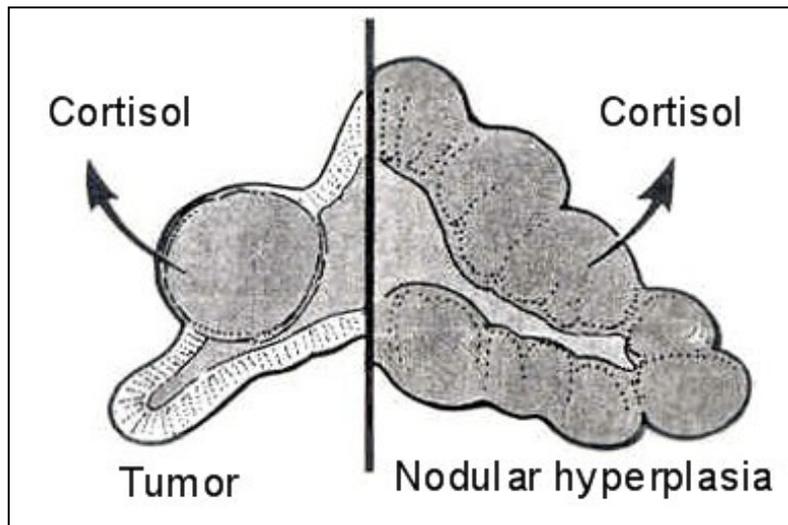
J-1 FLU 24h
J1 C, ACTH 8h puis 2mg DXM 8, 12, 18 et 24h
J2 2mg DXM 6, 12, 18 et 24h : FLU 24h
J3 C, ACTH 8h

< 10µg/24h
27,5 nmol/24h

PERTE DU RÉTROCONTRÔLE freinage «fort» (HDDST)

Diagnostic ETIOLOGIQUE ACTH dépendant

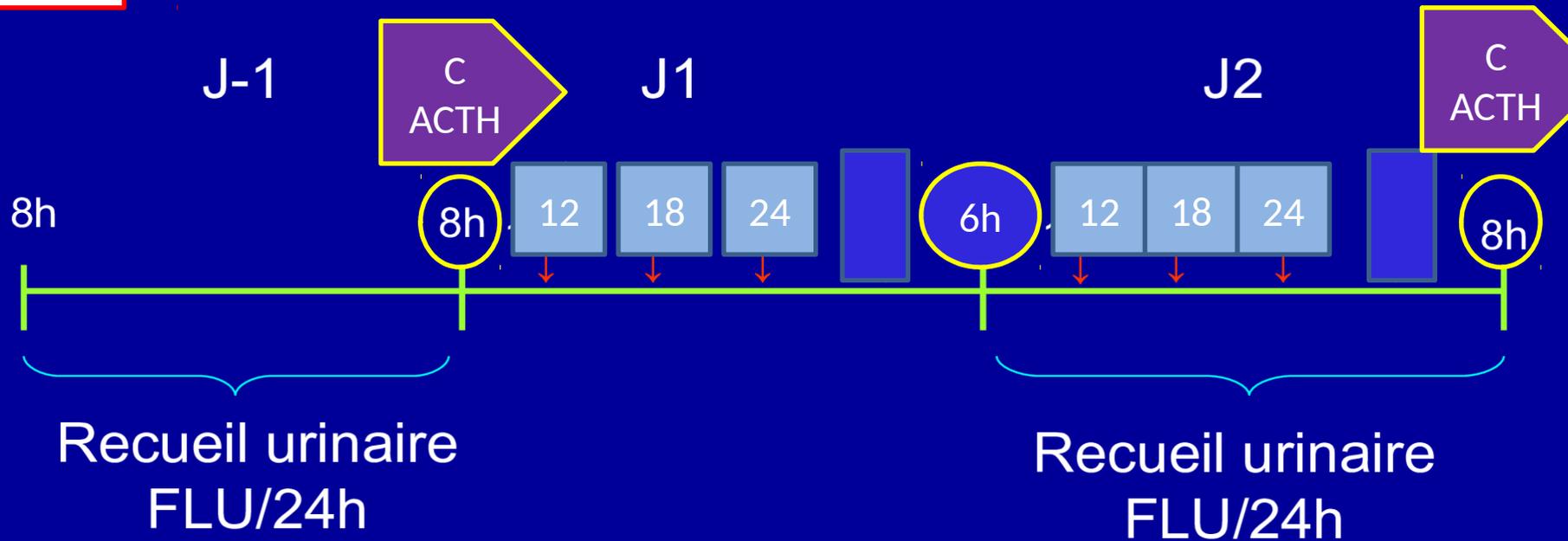
- Freinage >50%: cause hypophysaire
- Absence de freinage: sécrétion ectopique ou Cushing surrénalien



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

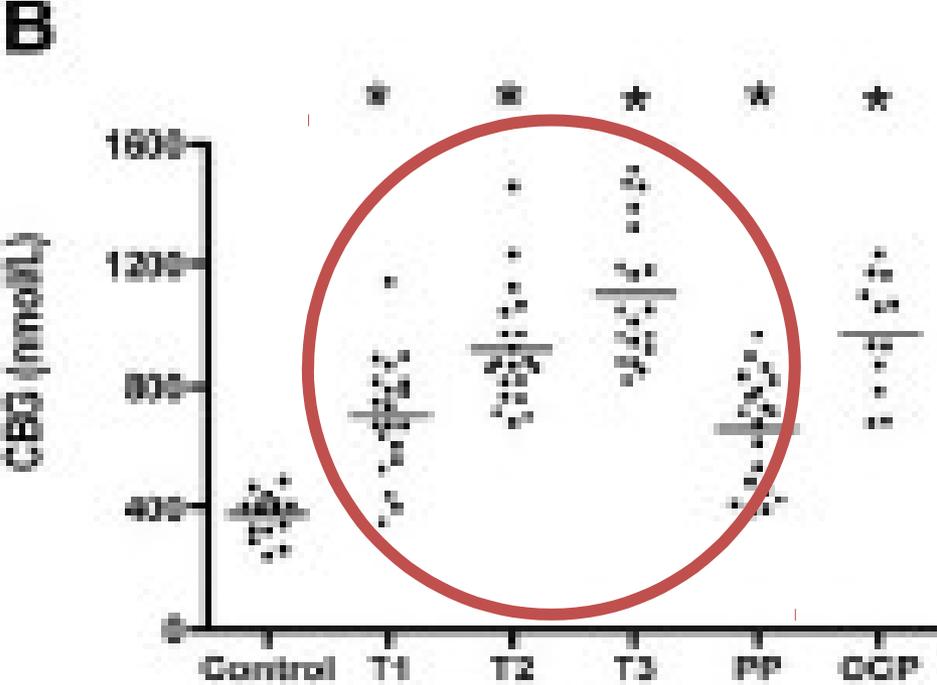
Inducteurs Enzymatiques (rifampicine, phénobarbital, diphénylhydantoïne, primidone, carbamazépine):

accélération clairance DXM (CYP3A4)

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

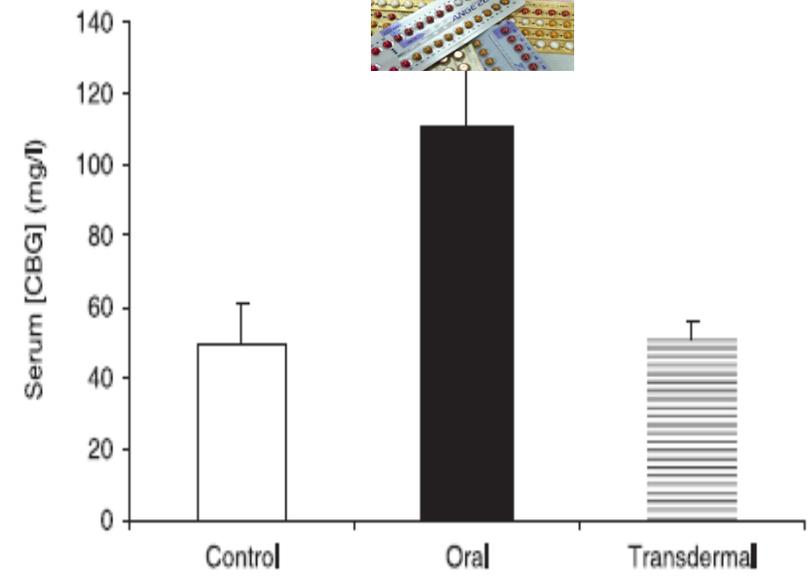
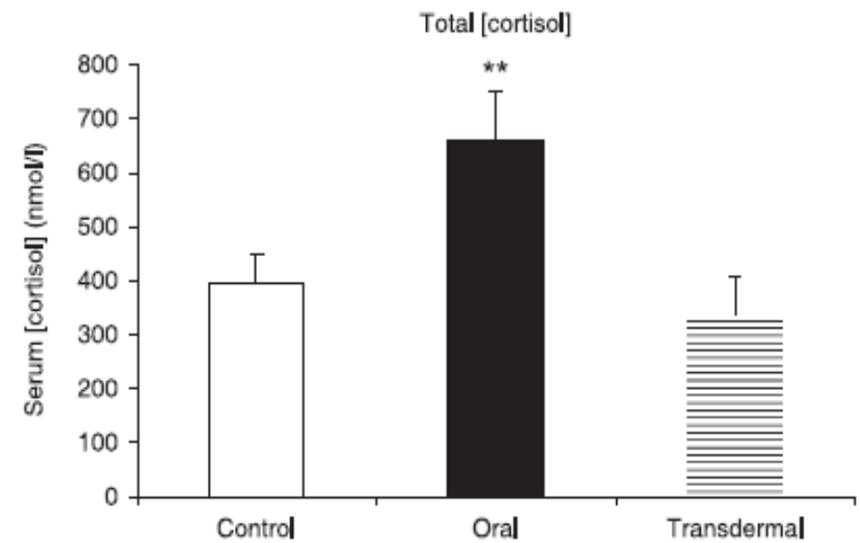
 dosage Salive/Urine

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

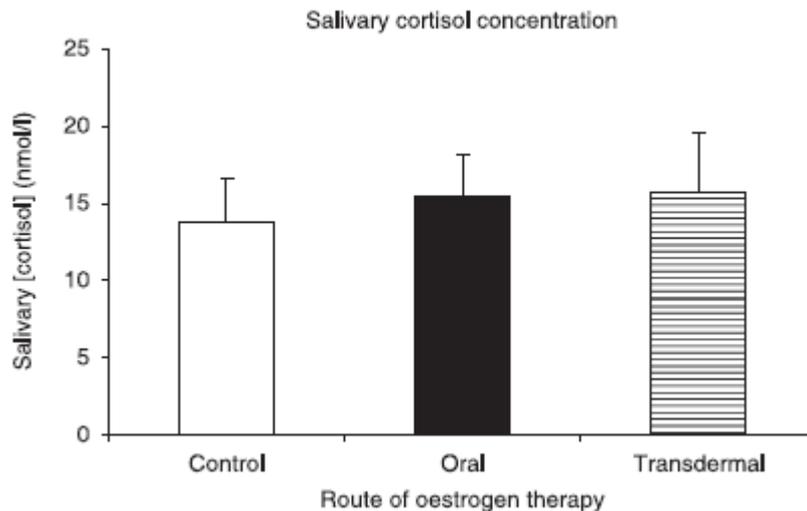
Comment explorer le cortisol sous POP?



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 :

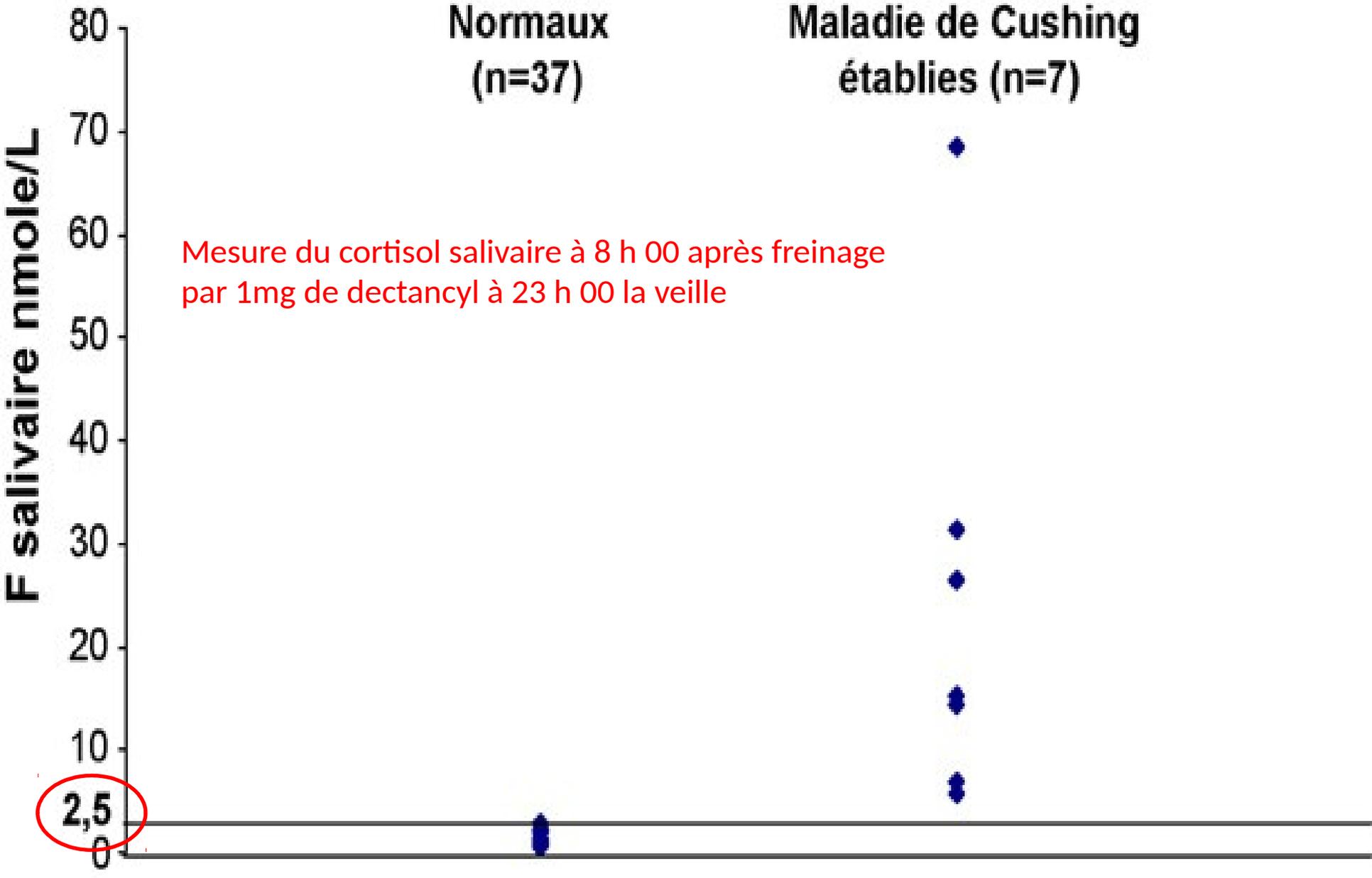
< 3,2 nmol/l (RIA, Cochin)

- 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
paradoxale 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 »

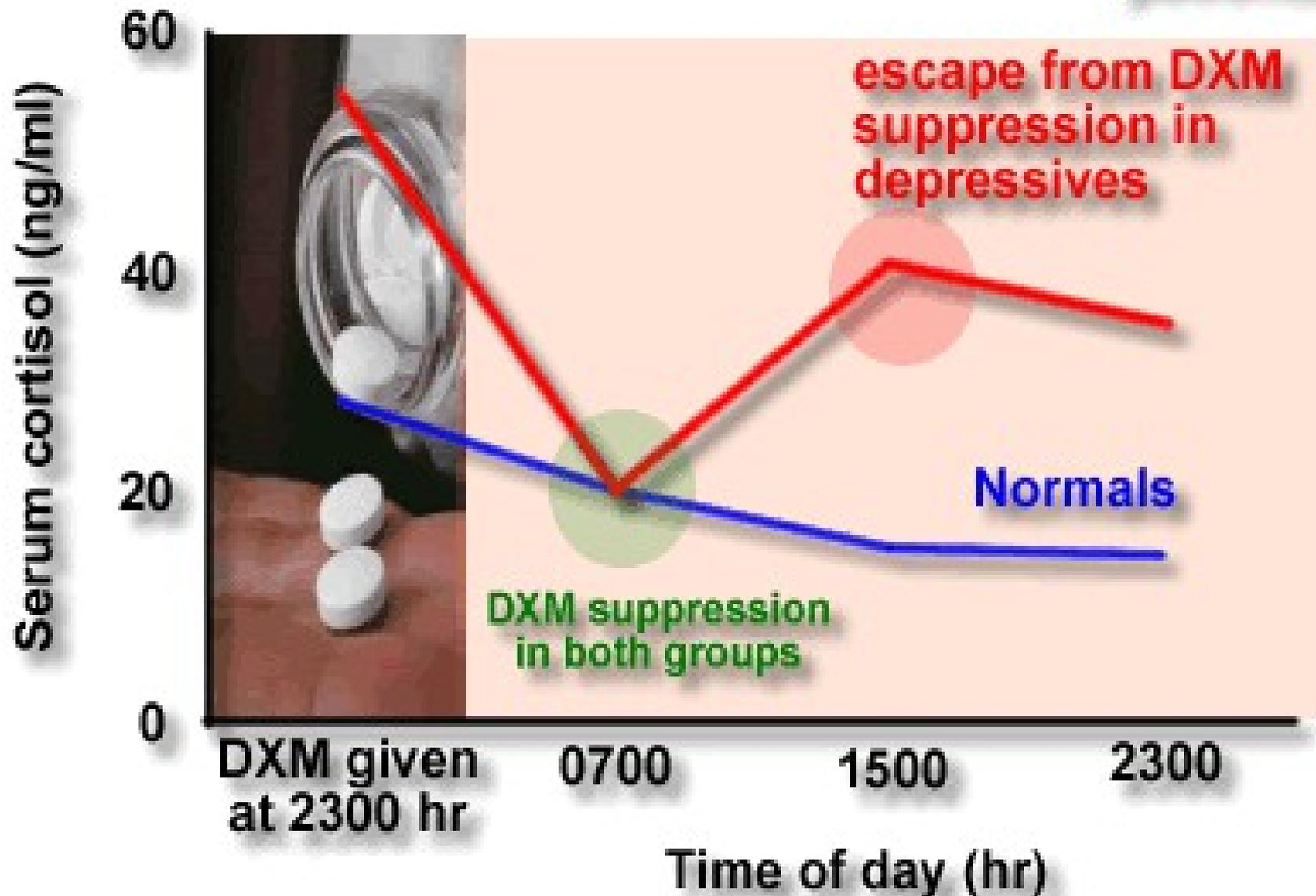
CU modéré, rythme nyctéméral « robuste »

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 μ g/dl):
dosage fluorimétrique, cortisolémie >30 à 40 %

* Seuil conseillé Positif (freine et élimine un hyperC):
<50-55 nmol/l (1,8-2 μ 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)

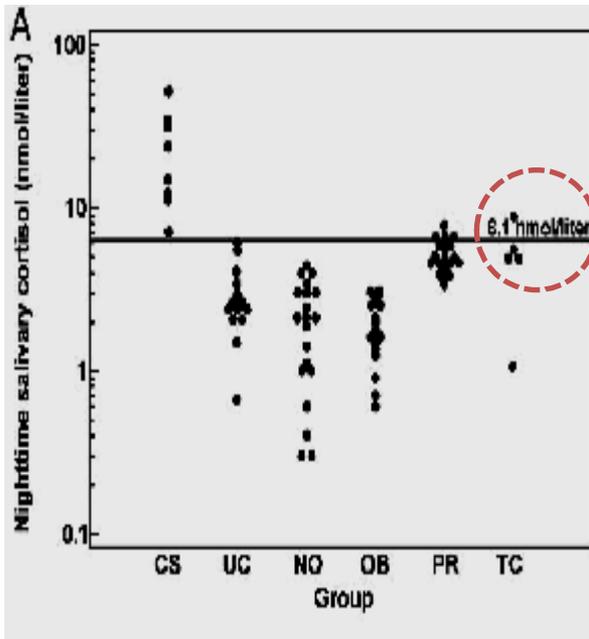
Test freinage minute par la Dexaméthasone

Evaluation des performances du cortisol salivaire à minuit

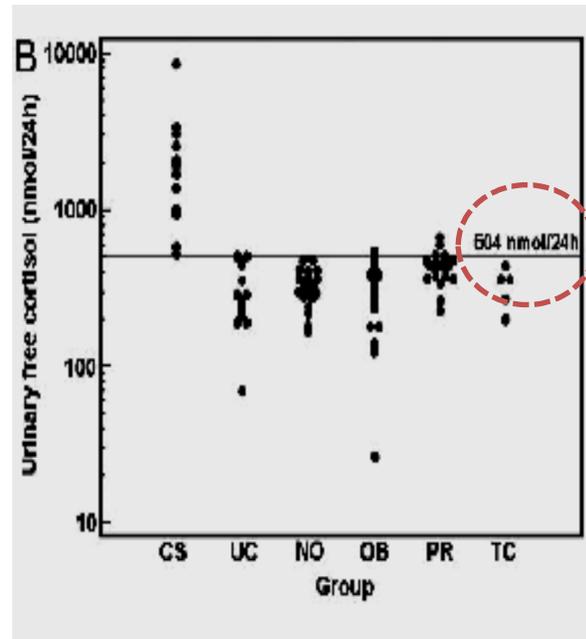
Reproducibility of Nighttime Salivary Cortisol and Its Use in the Diagnosis of Hypercortisolism Compared with Urinary Free Cortisol and Overnight Dexamethasone Suppression Test

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

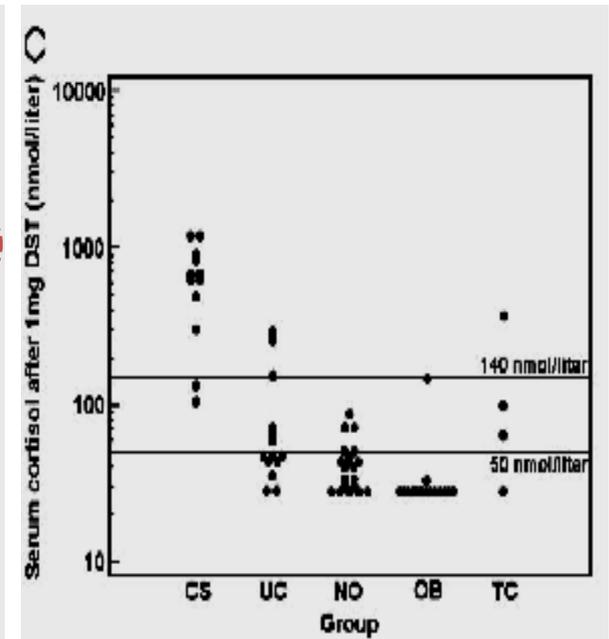
salive



CLU

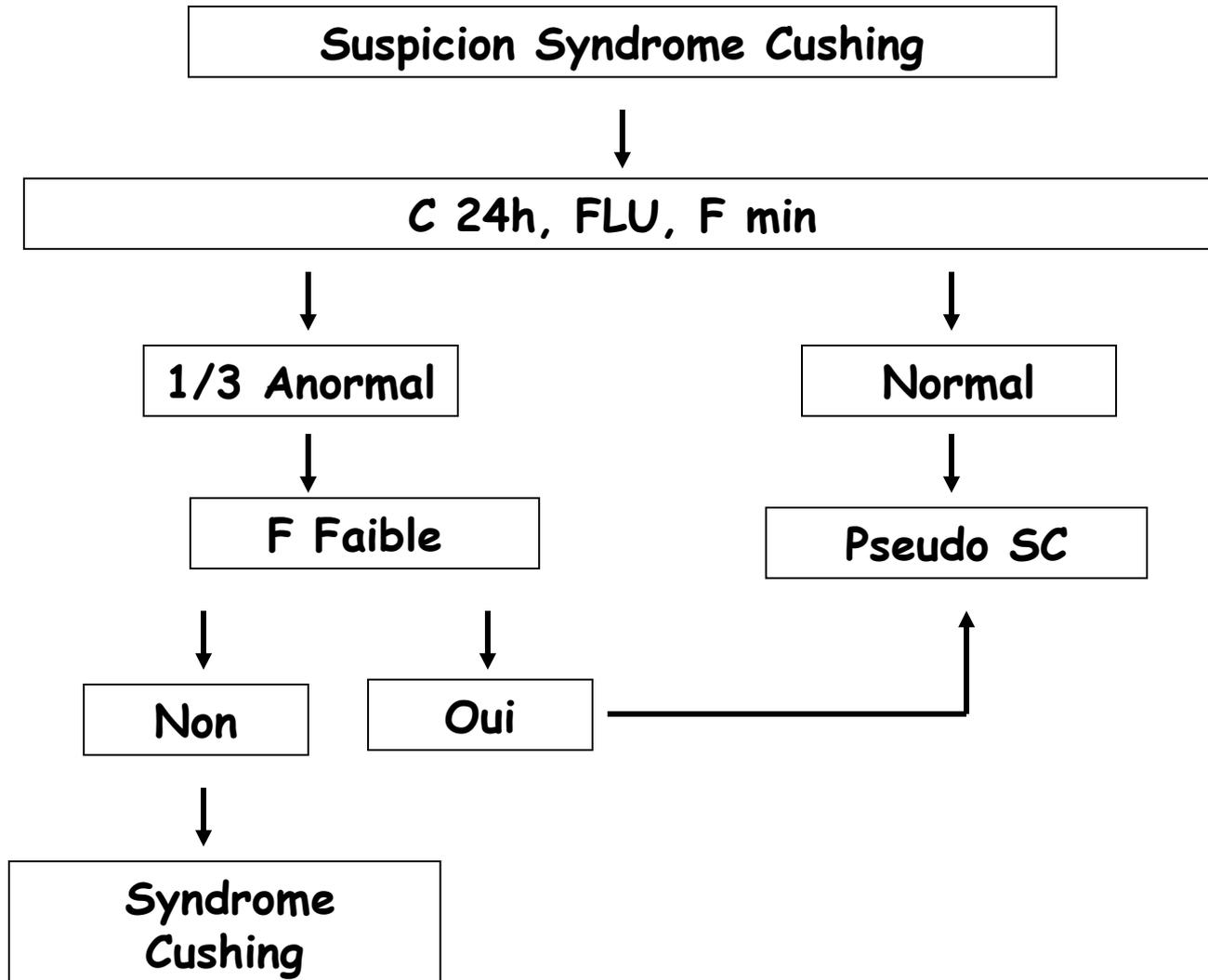


Fmin



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 Corticosurrénalome

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^{ère} 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^{ère} 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^{ère} 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

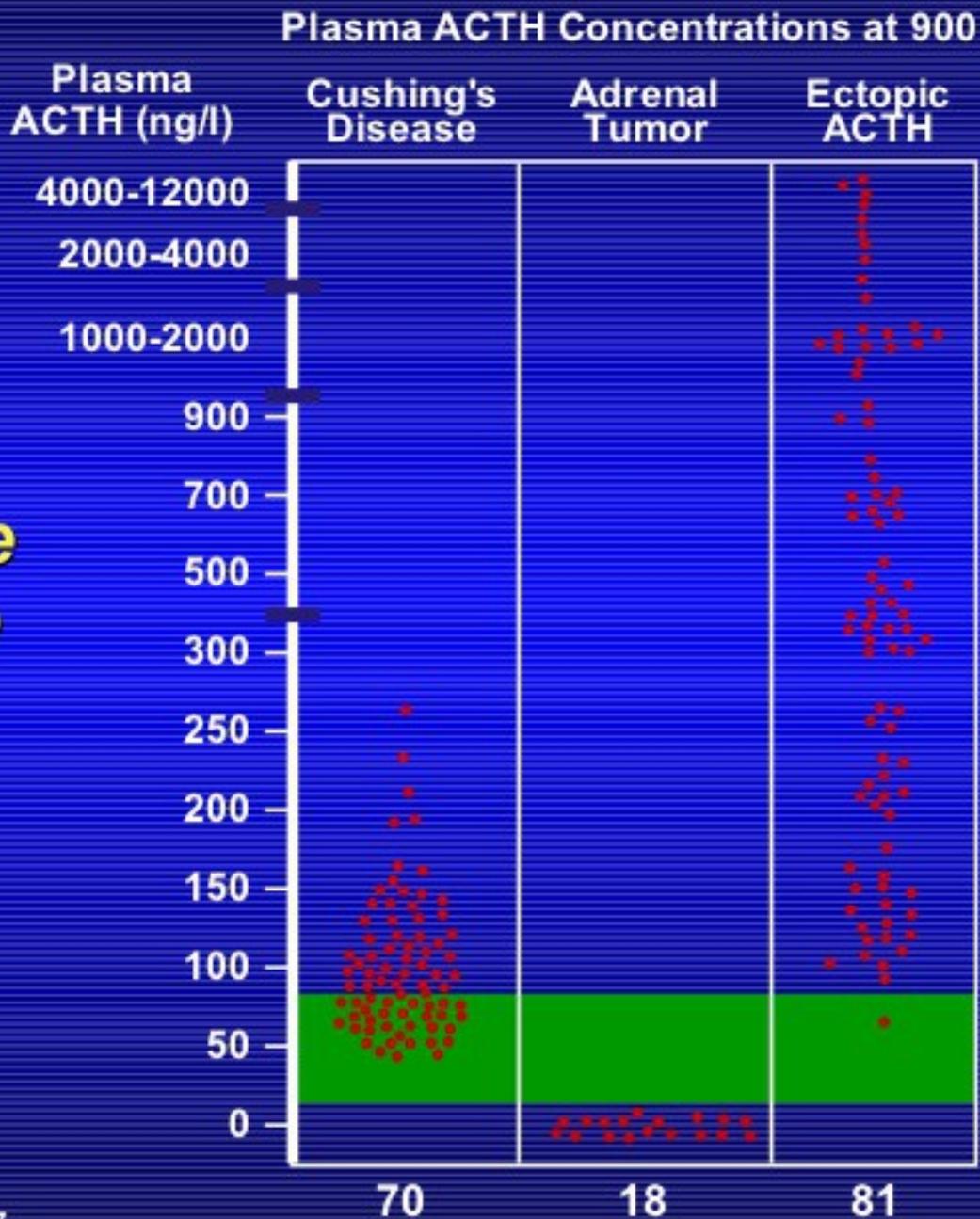
* répéter dosages,

* 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^{ère} 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^{ère} 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)

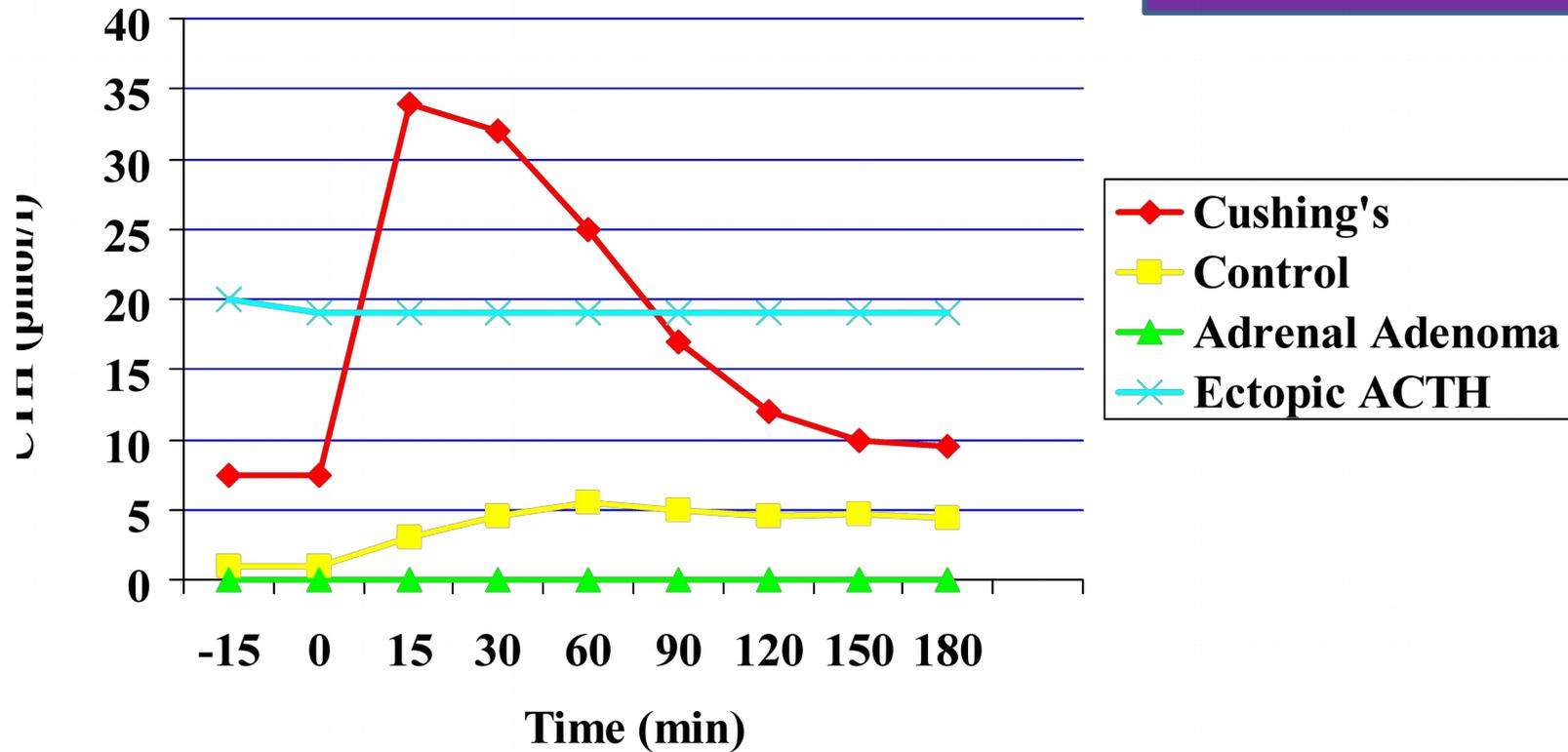
* une augmentation du Cortisol d'au moins 20 % du taux (pic 60 min) ou $> 20 \mu\text{g/dl}$ (551 nmol/l)

Réponse de l'ACTH au CRH

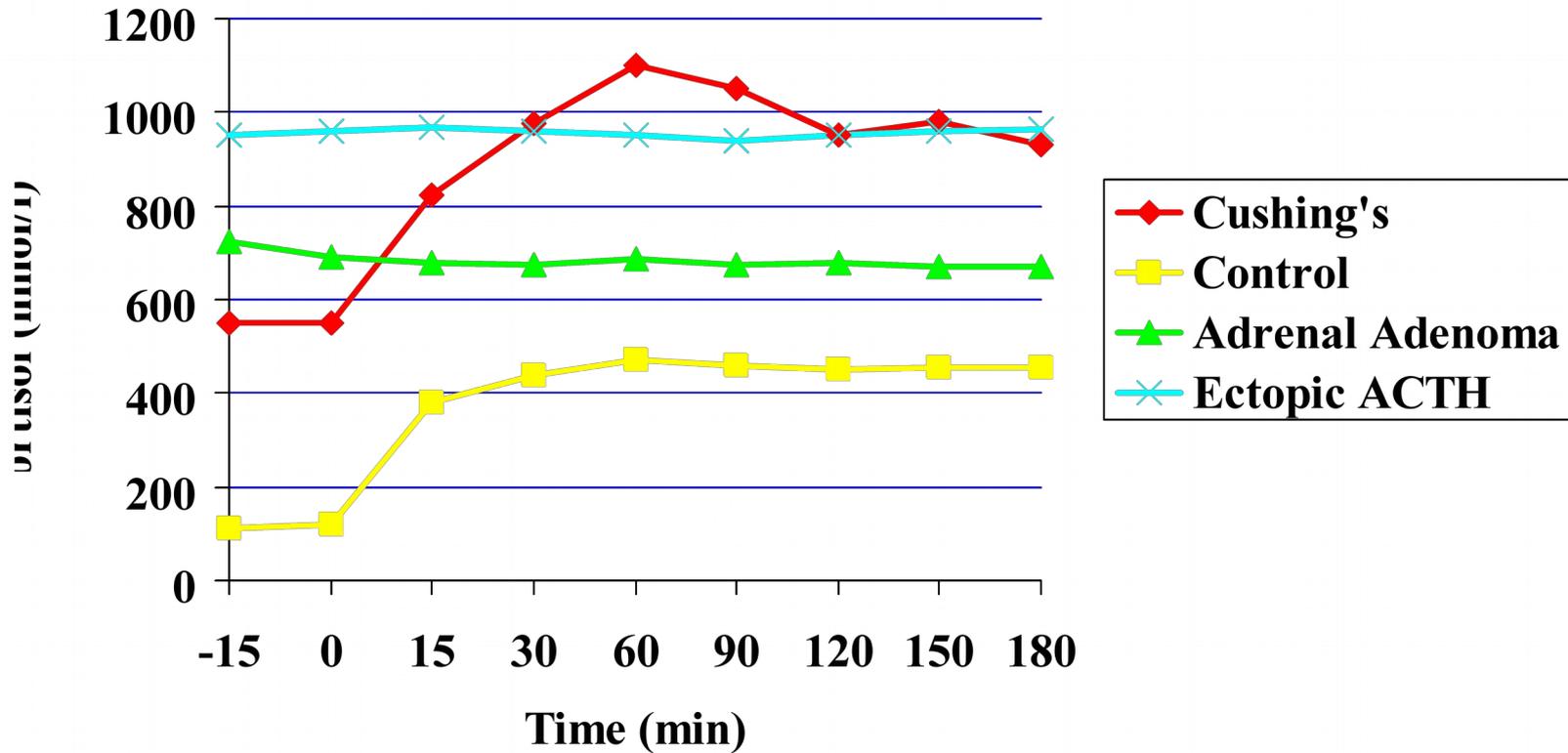
100 μ g IV CRH

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

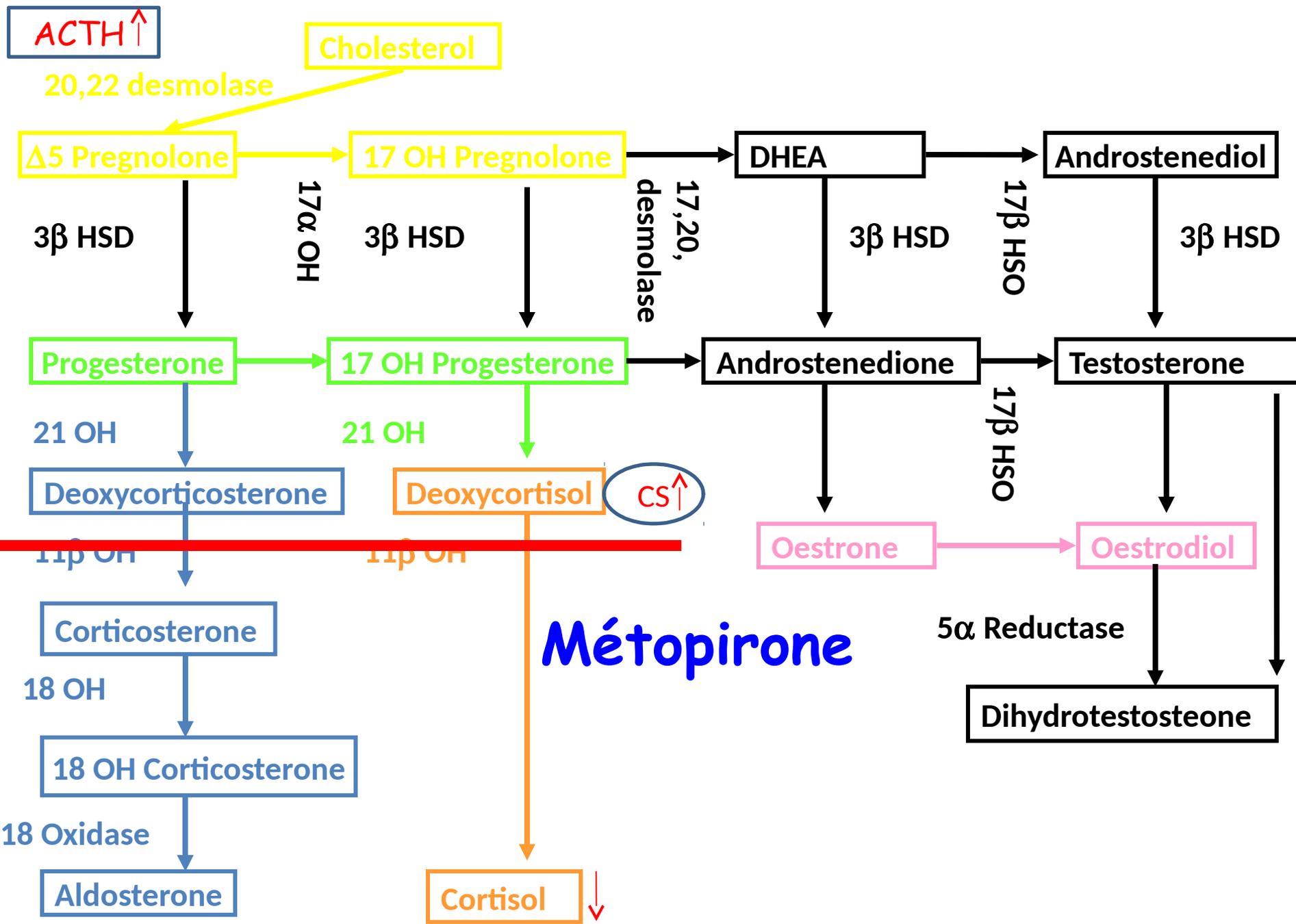
Freinage fort ou de LIDDLE

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 sécrétant ACTH



Diagnostic étiologique Syndromes de Cushing ACTH-dépendant

Test CRH

Freinage fort ou de LIDDLE

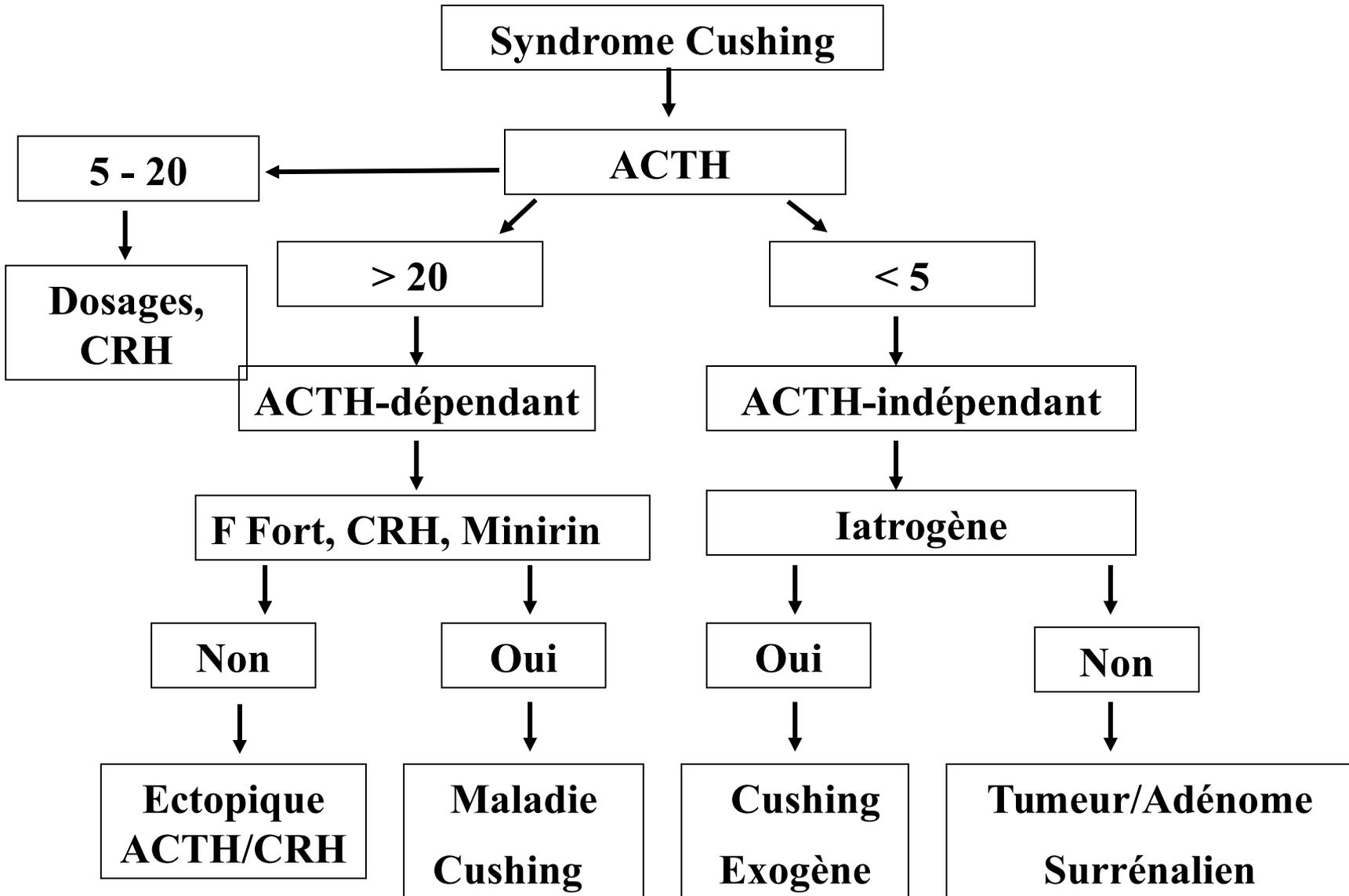
Test à la Métopirone

Test au Minirin

Diagnostic étiologique
Syndromes de Cushing ACTH-dépendant
test au Minirin

- Le test au Minirin® (10 μ 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^{ème} 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)