

**L'essentiel de l'information
scientifique et médicale**

www.jle.com

Le sommaire de ce numéro

www.jle.com/fr/revues/abc/revue.phtml

Revue officielle de la Société Française de Biologie Clinique
www.sfbc-asso.fr

Les fournisseurs de DM-DIV
à l'ère du développement
durable

Sollicitations des biologistes
par les généralistes sur les
antibiogrammes ciblés

Clinical biology and artificial
intelligence

Tests dynamiques utilisés dans
l'exploration de la fonction
corticotrope

Retour sur le Challenge 180
secondes des 8^{es} Journées
Francophones de Biologie
Médicale (JFBM)

ARCUEIL, le 14/02/2025

Anne-Gaëlle Le Loupp

Vous trouverez ci-après le tiré à part de votre article au format électronique (pdf) :

Tests dynamiques utilisés dans l'exploration de l'axe corticotrope

paru dans

Annales de biologie clinique, 2025, Volume 83, Numéro 6

John Libbey Eurotext

Ce tiré à part numérique vous est délivré pour votre propre usage et ne peut être transmis à des tiers qu'à des fins de recherches personnelles ou scientifiques. En aucun cas, il ne doit faire l'objet d'une distribution ou d'une utilisation promotionnelle, commerciale ou publicitaire.

Tous droits de reproduction, d'adaptation, de traduction et de diffusion réservés pour tous pays.

© JLE, 2025

Tests dynamiques utilisés dans l'exploration de l'axe corticotrope

Anne-Gaëlle Le Loupp¹, François Schmitt², François Desroys du Roure³, Gaspard Beaune⁴

¹Laboratoire de Biochimie, Centre Hospitalier Bretagne Atlantique, Vannes, France

²Laboratoire de Biochimie, Centre Hospitalier Bretagne Sud, Lorient, France

³Laboratoire de Biochimie, Centre Hospitalier de Vendée, La Roche sur Yon, France

⁴Laboratoire de Biochimie, Centre Hospitalier d'Annecy Genevois Epagny-Metz, Pringy, France

* **Correspondance** A.-G. Le Loupp, anne-gaëlle.le_loupp@ch-bretagne-atlantique.fr

Mots-clés

axe corticotrope,
biochimie,
dexaméthasone,
exploration,
laboratoires,
synacthène, tests
dynamiques

Key words

corticotropin axis,
biochemistry,
dexamethasone,
exploration,
laboratories, synacthen,
dynamic tests

Résumé

Les tests dynamiques d'exploration endocrinienne ont considérablement évolué depuis 2015, date de première mise en ligne de ces tests sur le site du Collège National de Biochimie des Hôpitaux (CNBH). Ces changements sont liés à des évolutions dans les pratiques médicales et les techniques d'imagerie rendant obsolètes de nombreux tests. Un groupe de biologistes du CNBH propose une mise à jour de ces tests en s'appuyant sur les recommandations de bonne pratique et sur des données bibliographiques récentes. Chaque test est présenté sous forme de fiche regroupée par thème : les tests explorant l'axe corticotrope, l'axe somatotrope, l'axe gonadotrope, l'axe lactotrope et enfin les tests explorant la post-hypophyse. Le premier axe présenté est l'axe corticotrope.

Dynamic tests for assessing the hypothalamic-pituitary-adrenal axis

Abstract

Dynamic endocrine tests have substantially evolved for the last ten years, corresponding to the first publication about dynamic tests on the website of National College of Biochemistry Hospital (CNBH). These modifications are linked with medical practice and imagery improvement, leading to consider several tests as useless. A group of CNBH biologists has reviewed these tests from current clinical guidelines and uptodated bibliography. Each test is presented in the form of concise summary sheet and is included in few thematic axis: corticotropic, somatotropic, gonadotropic, lactotropic and post-pituitary tests. This first paper focuses on the corticotropic axis.

Les tests dynamiques d'exploration endocrinienne ont considérablement évolué depuis 2015, date de première mise en ligne de ces tests sur le site du Collège National de Biochimie des Hôpitaux (CNBH). Ces changements sont liés à des évolutions dans les pratiques médicales et les techniques d'imagerie rendant obsolètes de nombreux tests. Un groupe de biolo-

gistes du CNBH propose une mise à jour de ces tests en s'appuyant sur les recommandations de bonne pratique et sur des données bibliographiques récentes. Chaque test est présenté sous forme de fiche regroupée par thème : les tests explorant l'axe corticotrope, l'axe somatotrope, l'axe gonadotrope, l'axe lactotrope et enfin les tests explorant la post-hypophyse.

Dans le diagnostic d'une insuffisance surrénalienne, la cortisolémie à 8 heures peut être insuffisante pour trancher, notamment en cas d'atteinte partielle ou récente de l'axe corticotrope. Les tests dynamiques permettent d'évaluer la réponse des glandes surrénales après stimulation. Le test au Synacthène® est le plus utilisé pour apprécier cette réponse. En cas de doute diagnostique ou d'atteinte centrale suspectée, le test d'hypoglycémie insulinique, plus sensible mais plus contraignant, peut compléter le test au Synacthène® (figure 1).

Le diagnostic du syndrome de Cushing (SC) repose en grande partie sur l'utilisation de tests dynamiques permettant d'explorer l'hypercorticisme et d'en préciser l'étiologie.

En 2022, le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) propose une démarche diagnostique en deux étapes : le diagnostic positif de l'hypercorticisme puis le diagnostic étiologique qui permet de proposer une thérapeutique adaptée [1].

La démarche diagnostique d'un hypercorticisme retenue par la Haute Autorité de Santé (HAS) (figure 2) recommande en première intention trois explorations biologiques simples : le cortisol salivaire, le cortisol libre urinaire des 24 heures et le test de freinage minute à la dexaméthasone (DXM). Si ces trois examens sont normaux, un hypercorticisme peut être écarté. Si un seul de ces tests présente une anomalie, la pratique d'examens de seconde intention est utile afin de différencier un SC d'un

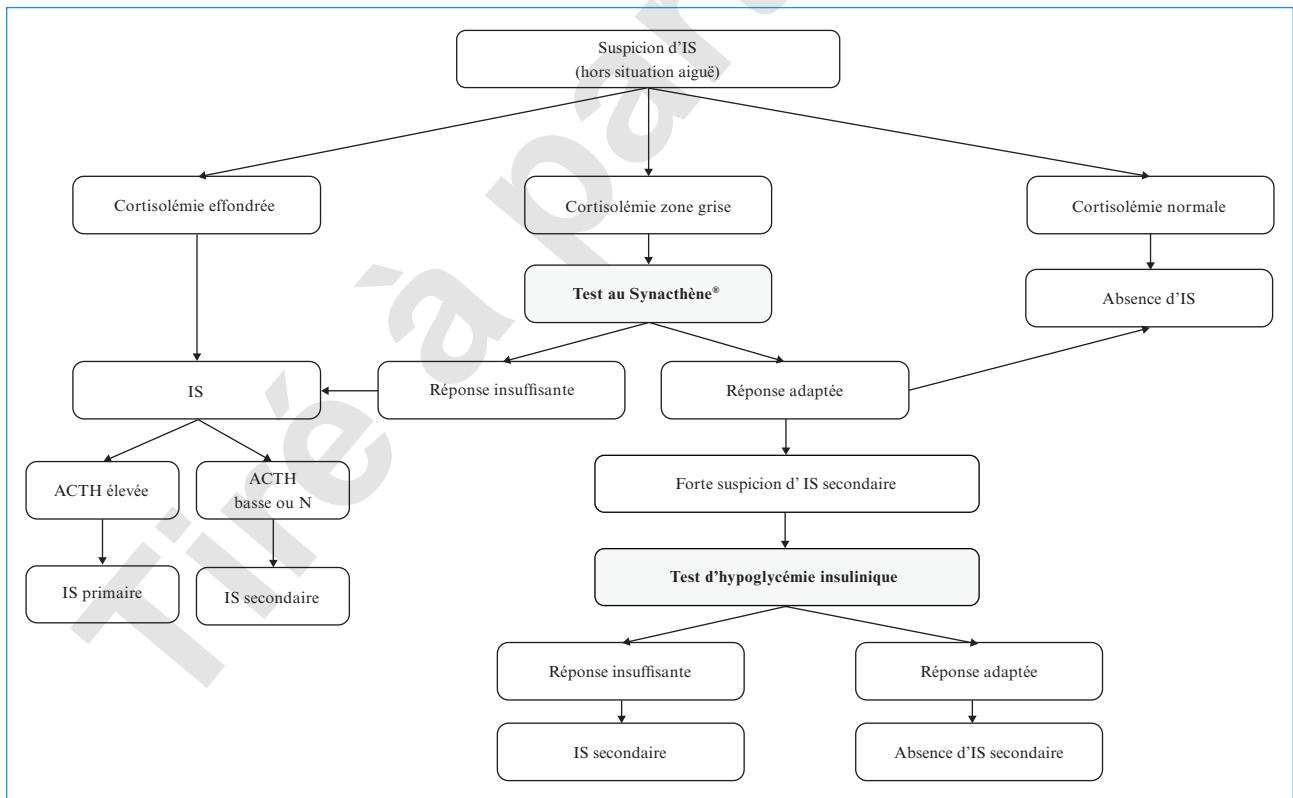


Figure 1. Arbre décisionnel décrivant la conduite à tenir en cas de suspicion d'hypercorticisme. IS : insuffisance surrénalienne.

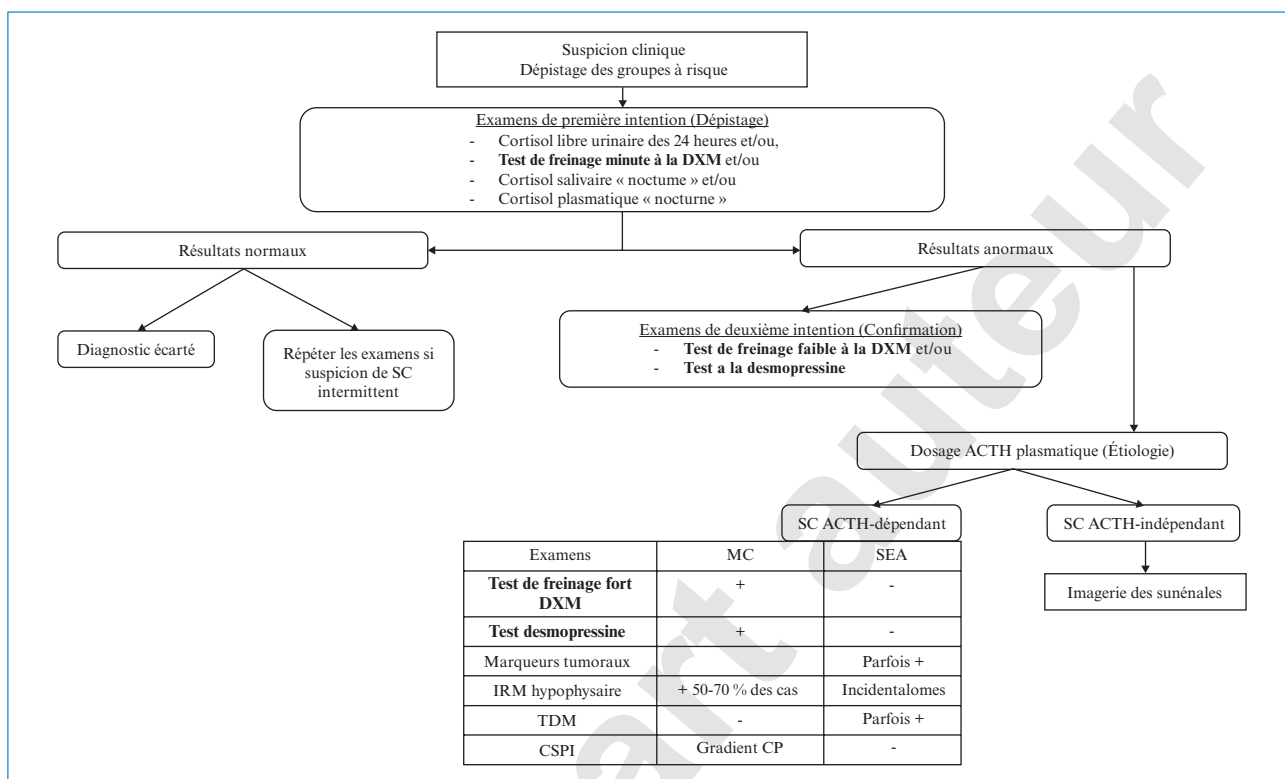


Figure 2. Arbre décisionnel décrivant la conduite à tenir en cas de suspicion d'hypercorticisme.

DXM : dexaméthasone ; SC : syndrome de Cushing ; MC : maladie de Cushing ; SEA : sécrétion ectopique d'ACTH ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomodensitométrie ; CSPI : cathétérisme des sinus pétreux inférieurs ; CP : gradient centro-périphérique d'ACTH.

pseudo-syndrôme de Cushing. Le pseudo-syndrôme de Cushing peut être la conséquence d'un alcoolisme, d'un stress chronique et/ou d'un surpoids avec des symptômes cliniques et biologiques (hypercorticisme) similaires à ceux du SC. Parmi les examens de deuxième intention, on décrit le test de freinage faible à la DXM ou standard et le test à la desmopressine.

Le diagnostic étiologique d'un SC repose sur le dosage de l'ACTH plasmatique afin de distinguer un SC ACTH-dépendant d'un SC ACTH-indépendant. Pour le SC ACTH-dépendant, l'objectif est de distinguer une maladie de Cushing d'un SC paranéoplasique lié à une sécrétion ecto-

pique d'ACTH. Deux tests biologiques peuvent être utilisés : le test de freinage fort à la DXM et le test à la desmopressine. Le diagnostic étiologique du SC ACTH-indépendant est réalisé principalement avec l'imagerie surrénalienne.

Fiche 1 : Tests au Synacthène®

Principe et indications

Le Synacthène® (analogue synthétique de l'ACTH) stimule directement l'activité sécrétoire de la corticosurrénale pour rechercher :

- une insuffisance corticotrope post-corticothérapie ou dans le cadre de pathologie hypophysaire.
- un bloc enzymatique surrénalien en particulier du déficit en 21-hydroxylase (forme de révélation tardive) (figure 3A).

Préparation du patient

- Patient à jeun depuis 12 heures, au repos pendant l'épreuve.
- Début du test entre 7h30 et 8h30.
- Ne pas administrer depuis la veille à midi si traitement par hydrocortisone ou depuis la veille au matin si corticoïdes de synthèse.

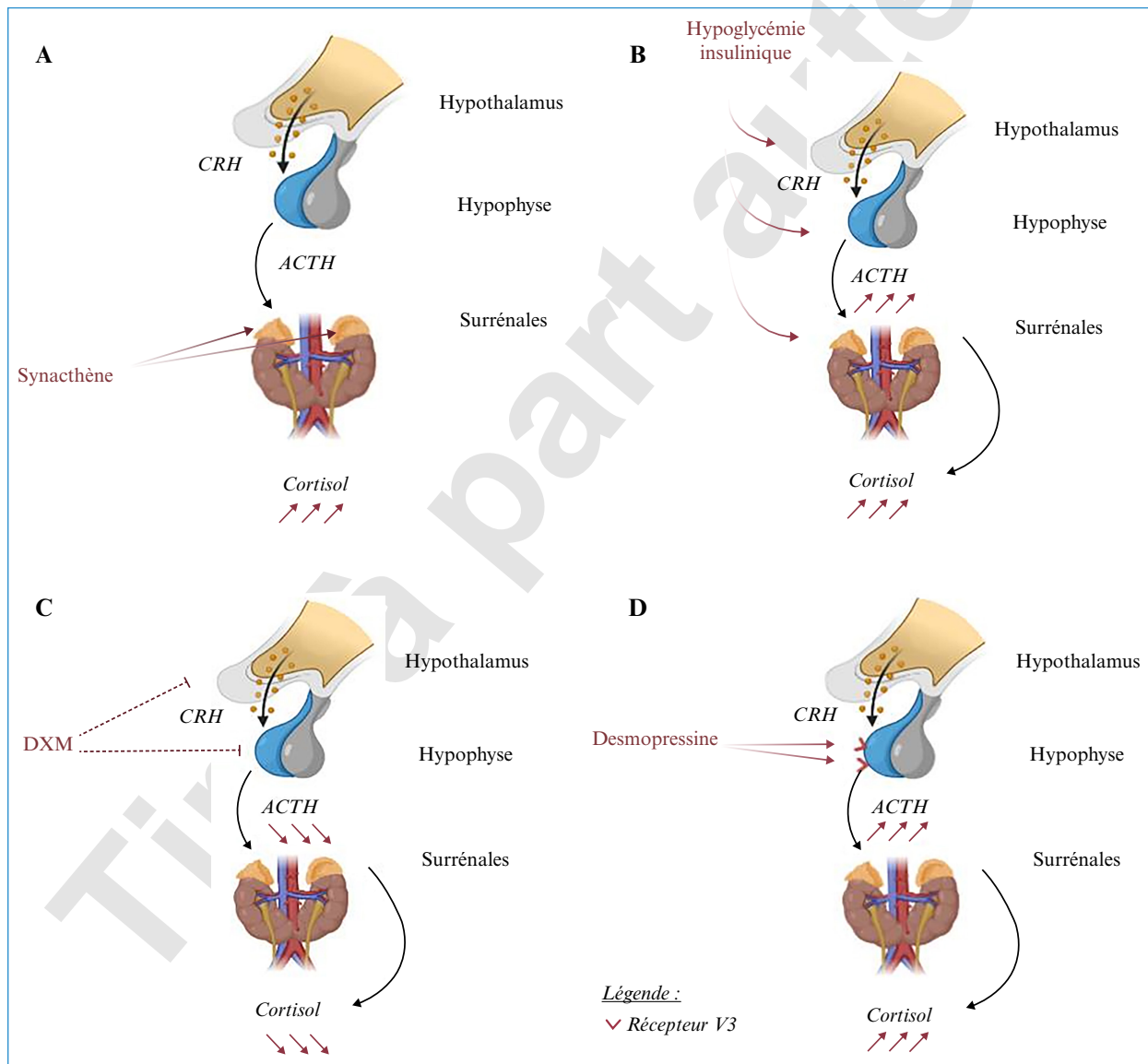


Figure 3. Principe des différents tests dynamiques utilisés dans l'exploration de la fonction corticotrope. (Figure réalisée avec BioRender.)

- Contre-indications : allergie connue au Synacthène®, asthme aigu, état infectieux, virose en évolution.
- Effets indésirables : rares réactions allergiques, en général dans les 30 minutes qui suivent l'injection.

Déroulement du test

Il existe plusieurs modalités du test, le plus fréquemment utilisé étant le test au Synacthène® immédiat 0,25 mg de Synacthène® en administration par IM ou IVL (figure 4A).

Interprétation

Insuffisance corticotrope

Selon les recommandations de la Société Française d'Endocrinologie (SFE), une réponse normale au test de stimulation à l'ACTH est définie par une concentration de cortisol sérique supérieure à 18 µg/dL (soit 500 nmol/L) à T30 et/ou T60 minutes après injection [2].

L'introduction de nouvelles trousse d'immuno-dosage a conduit à une réévaluation de ce seuil,

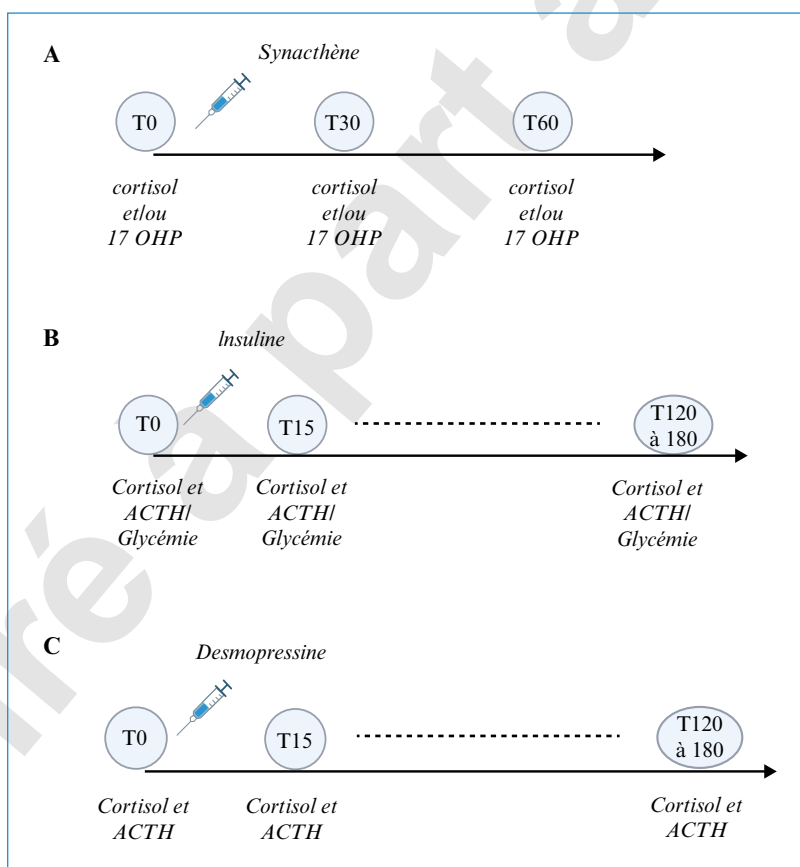


Figure 4. Représentation schématique du déroulement des tests avec injection. (Figure réalisée avec BioRender.)

généralement à la baisse et fonction du type de trousse utilisée.

La technique de dosage utilisée doit impérativement figurer sur les comptes rendus patients. En fonction de la méthode, le seuil de normalité du cortisol sérique varie entre 14 et 15 µg/dL (soit ~400 nmol/L) [3].

Bloc enzymatique à révélation tardive

Une élévation significative de la 17OHP (17-hydroxyprogesterone), atteignant des valeurs supérieures à 10 ng/mL (ou 30 nmol/L) à 60 minutes après injection d'ACTH, est hautement évocatrice d'un déficit en 21-hydroxylase [4].

Fiche 2 : Hypoglycémie insulinique

Principe et indications

Ce test peut être utilisé pour confirmer un diagnostic d'insuffisance surrénalienne secondaire.

La sécrétion du cortisol est stimulée par l'hypoglycémie induite par l'insuline (figure 3B).

Préparation du patient

- Sujet à jeun depuis minuit et au repos depuis 30 minutes.
- Début de test entre 7h30 et 8h30.
- Mise en place d'une perfusion de sérum physiologique 30 minutes avant le début de l'épreuve.
- Insuline Actrapid® : 0,1 U/kg de poids corporel si IMC ≤ 27 kg/m² et 0,2 U/kg de poids corporel si IMC > 27 kg/m².
- Test sous surveillance médicale stricte (risque d'hypoglycémie majeure).
- Si le patient est sous hydrocortisone : arrêt du traitement 24 heures avant le test.
- Possibilité de « resucrage » rapide en cas d'une mauvaise tolérance de l'hypoglycémie.

- Contre-indications : épilepsie, patient âgé, antécédent d'AVC, cardiopathie ischémique, grossesse.

Déroulement du test

Le test consiste à réaliser un prélèvement de base pour la glycémie, la cortisolémie et l'ACTH. À chaque prélèvement, une surveillance de la glycémique capillaire, de la tension artérielle et une évaluation de l'état de conscience du patient sont réalisées (figure 4B).

Interprétation

Le test est interprétable si la glycémie minimale descend sous le seuil de 2,2 mmol/L (soit 0,4 g/L) au cours du test.

Une cortisolémie maximale inférieure à 18 µg/dL (500 nmol/L) est en faveur d'une insuffisance corticotrope. Comme pour le test au Synacthène®, les seuils varient en fonction du type de trousse utilisée [5, 6].

Fiche 3 : Tests de freinage à la dexaméthasone

Principe et indications

La DXM freine la sécrétion hypophysaire physiologique de l'ACTH, entraînant une diminution du cortisol circulant. Le test de freinage par la DXM permet d'apprécier la sensibilité de l'axe corticotrope au rétrocontrôle négatif par les corticoïdes (figure 3C). La DXM n'interfère pas avec les dosages de cortisol plasmatique et urinaire.

Deux tests sont utilisés pour le diagnostic positif d'un SC : le test de freinage minute et le test de freinage standard ou faible. Le test de freinage fort est réservé au diagnostic étiologique du SC ACTH-dépendant pour aider à différencier une maladie de Cushing d'une sécrétion ectopique d'ACTH.

Préparation du patient

- Patient à jeun depuis 12 heures, au repos pendant l'épreuve.
- Pas de corticothérapie en cours. Ne pas administrer depuis la veille à midi si traitement par hydrocortisone.
- Test de freinage fort réalisé sous surveillance médicale.
- Contre-indications : allergie connue à la dexaméthasone, médicaments susceptibles d'interférer avec le dosage de cortisol (antiépileptiques, œstroprogestatifs...).

Déroulement du test (figure 5)

Freinage Minute

- Réalisable en ambulatoire.
- Prise de 1 mg de DXM la veille à 23 heures ou minuit.
- Cortisolémie à 8 heures le lendemain.

Freinage faible ou standard

- Administration de 0,5 mg de DXM toutes les 6 heures pendant 48 heures (8 prises au total)

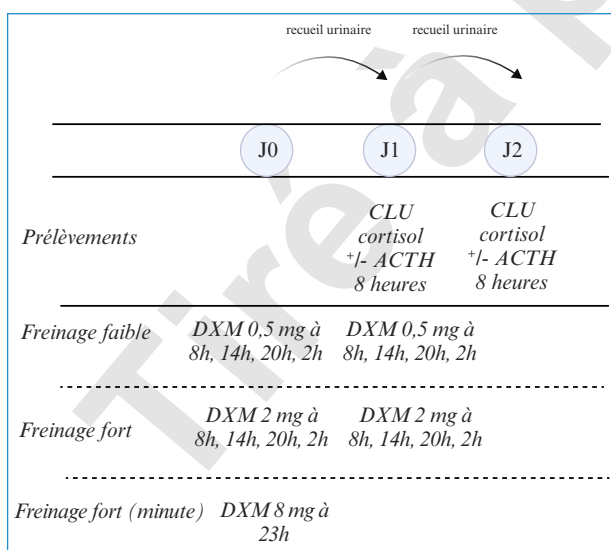


Figure 5. Représentation du déroulement des tests de freinage.

(Figure réalisée avec BioRender.)

à partir de J0, la première prise débutant à 8 heures.

- Cortisolémie et CLU (cortisol libre urinaire des 24 heures) à J1 et J2 +/- ACTH.

Freinage fort

- Administration de 2 mg de DXM per os toutes les 2 heures pendant 48 heures ou de 8 mg per os en une seule prise à minuit ou encore de 4 mg en intraveineux [5, 7].
- Cortisolémie et CLU à J1 et J2 +/- ACTH.

Interprétation

Freinage Minute

- Test de dépistage du SC.
- Absence d'hypercorticisme si la cortisolémie est inférieure à $< 1,8 \mu\text{g/dL}$ (50 nmol/L) [8].

Freinage faible ou standard

- Test de confirmation du SC.
- Absence d'hypercorticisme si la cortisolémie est $< 1,8 \mu\text{g/dL}$ (50 nmol/L) ou CLU $< 10 \mu\text{g/24 heures}$ ($30 \text{ nmol/24 heures}$) à J3 [8].

Freinage fort

- Diagnostic étiologique du syndrome de Cushing ACTH-dépendant.
- En faveur d'une maladie de Cushing si on observe une baisse d'au moins 50 % du CLU le deuxième jour du test et/ou de la cortisolémie en fin de test [8].
- En faveur d'une sécrétion ectopique en l'absence de variation.

Fiche 4 : Test à la desmopressine (Minirin®)

Principe et indications

La desmopressine est un analogue synthétique de la vasopressine (ADH), elle agit via l'activation des récepteurs V3 surexprimés par

l'hypophyse dans les adénomes corticotropes (figure 3D).

L'épreuve sert donc à confirmer ou infirmer l'origine hypophysaire de la sécrétion d'ACTH dans les hypercorticismes ACTH dépendants.

Après chirurgie hypophysaire pour une maladie de Cushing, ce test peut aussi être intéressant dans la prédiction de la rechute.

Préparation du patient

- Patient à jeun depuis 12 heures, au repos pendant l'épreuve.
- Pas de corticothérapie en cours. Ne pas administrer depuis la veille à midi si traitement par hydrocortisone, ou depuis la veille au matin si corticoïdes de synthèse.
- Ce test nécessite une surveillance médicale (pouls et tension artérielle toutes les 15 minutes, apports hydriques limités).
- Contre-indications : HTA mal contrôlée, glaucome, grossesse, maladie de Willebrand (type IIb), insuffisance cardiaque, insuffisance coronarienne.

Déroulement du test

- Injection de 10 µg de desmopressine (Minirin®), en IVL sur 3 minutes.
- Dosages du cortisol et de l'ACTH à différents temps (figure 4).

Interprétation

Une élévation des concentrations d'ACTH et de cortisol est évocatrice d'une maladie de Cushing et en défaveur d'une sécrétion paranéoplasique d'ACTH.

Certaines tumeurs ectopiques à ACTH surexprimant le récepteur à l'ADH peuvent aussi répondre à

l'administration de Minirin®. La littérature rapporte diverses valeurs seuils qui dépendent des techniques analytiques utilisées [9]. ■

Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Syndrome de Cushing, Centre de référence des maladies rares de la surrenale, 2022 : 10-12.
2. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, et al. Consensus sur l'insuffisance surrenale de la SFE/SFEDP : introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018 ; 79 : 1-22.
3. Javorsky BR, Raff H, Carroll TB, Algeciras-Schimmich A, Ravinder JS, M Colón-Franco J, et al. New Cutoffs for the Biochemical Diagnosis of Adrenal Insufficiency after ACTH Stimulation using Specific Cortisol Assays. *J Endocr Soc* 2021 ; 1-11.
4. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; (9) : 4133-4160.
5. Pilon A, Laudat A. Exploration biochimique de la corticosurrenale. *RFL* 2022 ; 544 : 26-35.
6. Khessairi N, Abidi S, Oueslati I, Kammoun E, Chaker F, Yazidi M, et al. Test à l'hypoglycémie insuliniq pour le diagnostic d'insuffisance corticotrope. *Ann Endocrinol* 2024 ; 85 (5) : 468.
7. Nouvel M, Rabilloud M, Raverot V, Subtil F, Vouillarmet J, Thivolet C, et al. Performance of the 4-mg intravenous dexamethasone suppression test in differentiating Cushing disease from pseudo-Cushing syndrome. *Ann Endocrinol* 2016 ; 77 (1) : 30-6.
8. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 (5) : 1526-40.
9. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on Diagnosis and Management of Cushing's Disease: A guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021 ; 9 (12) : 847-875.