

Pathologies corticosurréaliennes et exploration des glucocorticoïdes*

C. ODDOZE¹, F. CASTINETTI²

RÉSUMÉ

Les corticosurréales sont constituées de trois zones sécrétant des hormones stéroïdes différentes. La zone centrale, ou zone fasciculée, fabrique les glucocorticoïdes agissant sur de nombreux métabolismes vitaux - glucidique, lipidique, protidique, hydro-électrolytique, phosphocalcique - mais encore sur l'immunité et la croissance. Les pathologies des corticosurréales comportent les hypercorticismes et les hypocorticismes. Les origines de ces dysfonctionnements ont des causes variables qu'il s'agira d'identifier par différents tests d'exploration. L'objectif de cet exposé est de hiérarchiser les examens biologiques d'exploration statiques et dynamiques de la fonction corticotrope des surréales.

MOTS-CLÉS : surréales, hypercorticisme, hypocorticisme, syndrome de Cushing, insuffisance surréalienne, maladie d'Addison.

I. - RAPPELS

A) Anatomie

Les surréales sont de petites glandes capsulées de 6 à 10 g coiffant le pôle supéro-interne des reins, et qui sont formées d'un cortex et d'une medulla (Figure 1).

La médulosurrénale est le siège de la synthèse des catécholamines (Figure 2).

La corticosurrénale est le siège de la synthèse des minéralocorticoïdes (zone glomérulée), des glucocorticoïdes (zone fasciculée) et des androgènes faibles (zone réticulée) (Figure 2).

B) Physiologie

1) Action du cortisol et des glucocorticoïdes

a) Métabolisme glucidique

Effet hyperglycémiant par :

- stimulation de la production hépatique de glucose, par activation de la néoglucogénèse (stimule la glucose 6-phosphatase, augmente la biodisponibilité en acides aminés) et par augmentation du glucagon et de l'adrénaline ;
- diminution de la captation et de l'utilisation tissulaire du glucose par diminution de l'action et la sécrétion d'insuline ;
- stimulation de la glycogénogénèse.

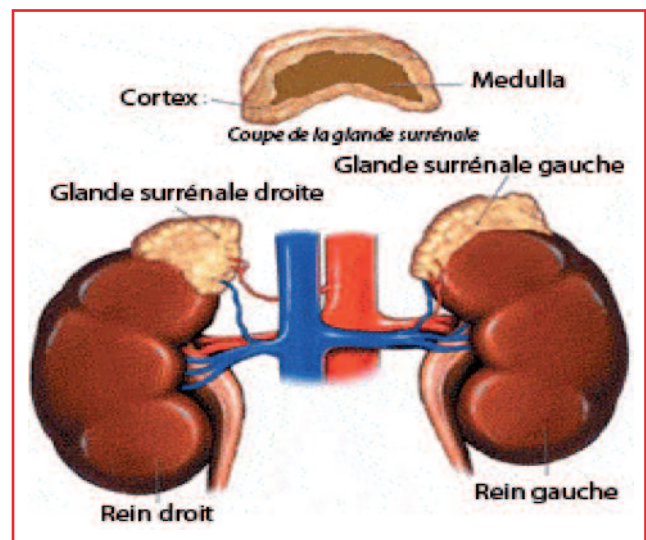


Fig. 1 - Anatomie des surréales.

* Article issu de la conférence présentée aux 46^{èmes} Journées de Biologie Praticienne, le 7 décembre 2013. La vidéo de cette conférence est en ligne sur www.feuilletsdebiologie.fr

¹ Laboratoire de Biochimie endocrinienne. Hôpital de la Timone AP-HM, 264 rue Saint Pierre, 13385 Marseille Cedex 05.

² Service d'Endocrinologie Hôpital de la Timone AP-HM, 264 rue Saint Pierre, 13385 Marseille Cedex 05.

b) Métabolisme lipidique

Activation de la lipolyse : augmentation des acides gras libres et des lipoprotéines.

Différenciation adipocytaire avec redistribution fasciotronculaire des graisses (si en excès) et liposynthèse abdominale.

c) Métabolisme protidique

Augmentation de la synthèse protéique hépatique.

Activation de la protéolyse au niveau des muscles, de la peau, des tissus conjonctifs.

d) Métabolisme hydroélectrolytique et pression artérielle

Effet minéralocorticoïde :

- vaisseaux : augmentation de l'angiotensinogène, qui potentialise les effets de l'angiotensine II et des catécholamines, entraînant un effet hypertenseur ;
- reins : augmentation de la filtration glomérulaire, rétention hydrosodée et fuite potassique.

e) Immunité et inflammation

Lymphopénie par apoptose des lymphocytes T et B, diminution du nombre des polynucléaires éosinophiles, augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles.

Action anti-inflammatoire par inhibition des cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les macrophages comme les interleukines IL6 et IL1, ou le TNF alpha (*tumor necrosis factor alpha*).

→ Application : nouveaux traitements pour prévenir les rejets de greffe ou chez les terrains atopiques.

f) Développement et croissance

Effet positif sur la maturation d'organes vitaux.

Effet négatif sur la croissance physiologique si concentration trop élevée (arrêt de la croissance).

g) Métabolisme phosphocalcique et osseux

Une concentration élevée de glucocorticoïdes entraîne une diminution de la fonction ostéoblastique et une inhibition de la vitamine D, et donc une diminution de l'absorption intestinale du calcium entraînant une ostéoporose et une déminéralisation osseuse.

h) Autres actions

Tissu cérébral (nombreux récepteurs).

Tractus gastroduodéal (sécrétions gastriques acides).

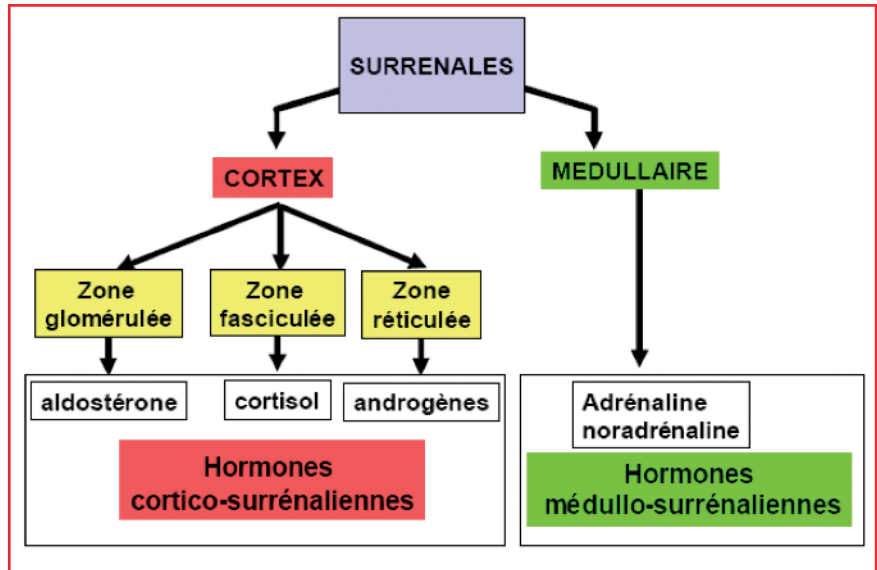


Fig. 2 - Structure et physiologie des surrénales.

Autres glandes endocrines : diminution de la fonction gonadotrope et de la fonction thyroïdienne.

2) Régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes (Figure 3)

La régulation hormonale dépend de l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysaire et d'une hormone peptidique sécrétée par l'antéhypophyse : l'ACTH (*adrenocorticotropic hormone*). L'ACTH est elle-même sous la dépendance d'une hormone hypothalamique : la CRH (*corticotropin-releasing hormone*). Enfin, l'ACTH et la CRH sont toutes les deux sous l'effet d'un rétrocontrôle exercé par le taux de cortisol circulant.

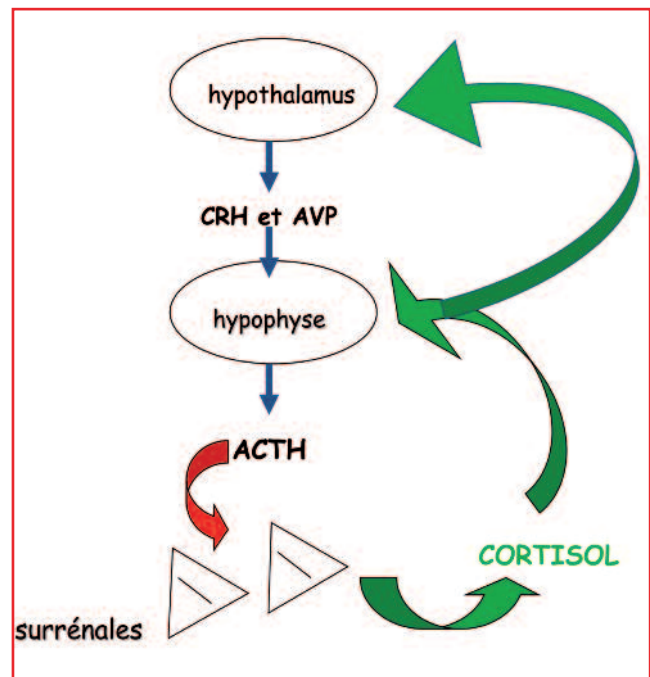


Fig. 3 - Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. AVP : vasopressine (*arginine vasopressin*).

II. - MARQUEURS BIOLOGIQUES HORMONAUX DES FONCTIONS CORTICOSURRÉNALIENNES

A) Tests statiques

1) Cortisol

a) Cortisol sanguin

Synthétisé à partir de la prégnénolone, le cortisol circule sous forme liée pour 90 % à la CBG (*cortisol binding globulin*, ou transcortine) et pour 5 % à l'albumine, et le reste sous forme libre, seule active. Sa demi-vie est d'une heure et sa sécrétion suit un rythme circadien avec un maximum le matin vers 8 h et un minimum vers minuit. Sa dégradation enzymatique se produit au niveau hépatique. Environ 1 % est éliminé sous forme de cortisol libre dans les urines.

Le dosage est réalisé par immunoanalyse, et les résultats sont exprimés en nmol/l ou en ng/ml (nmol/l x 0,36 = ng/ml).

Précaution : pas de corticothérapie en cours, ni dans les 2 mois précédents.

Valeurs usuelles : variation nyctémérale :

- à 8 h à jeun : 250 à 650 nmol/l (100 à 200 ng/ml) ;
- entre 16 h et 20 h le soir : valeur au moins diminuée de 50 % chez le même patient par rapport au matin à jeun : 54 à 250 nmol/l (20 à 90 ng/ml).

Faux positifs :

- situations avec augmentation de la CBG (grossesse, œstrogénostatifs), ce qui entraîne une augmentation de la cortisolémie, alors que le cortisol libre urinaire reste normal ;
- pseudo-Cushing : stress important, état infectieux, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère, dépression, anorexie mentale, obésité, alcoolisme.

b) Cortisol libre urinaire (CLU) des 24 heures

Valeurs usuelles :

- femme : 27 à 135 nmol/24 heures (10 à 50 µg/24 heures) ;
- homme : 54 à 135 nmol/24 heures (20 à 50 µg/24 heures).

Le CLU est un indicateur très sensible d'un syndrome de Cushing, avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 98 %.

Il est légèrement augmenté chez moins de 5 % des sujets obèses (pseudo-Cushing).

Avantage : peut se faire à domicile, mais nécessite un recueil rigoureux des urines et le dosage de la créatininurie.

c) Cortisol libre salivaire

Mêmes précautions d'horaire, se conserve toujours à température ambiante.

Valeurs usuelles :

- de 8 h à 10 h : < 19 nmol/L ;
- de 14 h 30 à 15 h 30 : < 12 nmol/L.

Avantage : facilité de prélèvement, peut se faire à domicile.

2) ACTH

La sécrétion d'ACTH par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse est stimulée par la CRH et se fait de façon pulsatile en suivant un rythme circadien (maximum le matin, minimum la nuit) ; sa sécrétion précède celle du cortisol.

Préparation du patient : pas de stress, pas de corticothérapie en cours.

Prélèvement : l'ACTH est une molécule fragile, sensible aux protéases du sang et à l'activation des kallikréines par le verre ; il est recommandé de faire le prélèvement sur tubes EDTA (inhibiteur des protéases plasmatiques) en plastique (inactivation des kallikréines).

Conservation 24 heures à 4°C (congeler si plus de 24 heures).

Dosage par radioimmunoanalyse ou immunoanalyse.

Valeurs usuelles :

- matin : 2 à 11 pmol/l (10 à 50 ng/l) ;
- soir : < à 7 pmol/l (< 30 ng/l).

B) Tests dynamiques : tests de freinage et tests de stimulation du cortisol.

1) Tests de freinage

La dexaméthasone (Dectancyl®), puissant glucocorticoïde de synthèse, assure un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et l'hypothalamus, sans interférer avec le dosage du cortisol : il provoque une forte diminution de l'ACTH et une forte diminution du cortisol.

Préparation du patient : sujet à jeun depuis 12 heures.

Trois types de tests de freination suivant la quantité de Dectancyl administrée : minute, standard, fort.

a) Test de freinage minute

Dectancyl® 1 mg *per os* à minuit, et dosage du cortisol sanguin à 8 h.

Normal si < 30 ng/ml (< 50 nM/L).

Utilisé en ville en dépistage, mais absence de freination si : obésité, stress, alcoolisme, dépression, prise d'œstrogénostatifs, etc.

b) Test de freinage standard (ou test de Liddle faible)

Dectancyl® 0,5 mg *per os* toutes les 6 heures pendant 48 heures, et doser le cortisol sanguin ou le CLU à J0, et entre J2 et J3.

Normal si : cortisolémie < 30ng/ml (< 50 nmol/L), CLU < 10 µg/24 heures.

Utilisé à l'hôpital, peu de faux positifs.

c) Test de freinage fort (ou test de Liddle fort)

Dectancyl® 2 mg *per os* toutes les 6 heures pendant 48 heures (soit une dose totale de 16 mg), et doser le cortisol sanguin et le cortisol urinaire à J0 et J2.

Une diminution de la cortisolémie < 5 nmol/l (soit indétectable) et du cortisol urinaire < 10 µg/24 heures est en faveur d'une origine hypophysaire de la sécrétion d'ACTH (et en défaveur d'une sécrétion ectopique : en général pas de freinage).

Test à visée étiologique uniquement, à réaliser quand le diagnostic positif d'hypercorticisme ACTH-dépendant a été effectué.

2) Tests de stimulation

Utilisation du Synacthène®, analogue synthétique de l'ACTH : provoque une forte augmentation du cortisol.

a) Test au Synacthène® immédiat

Préparation du patient : sujet à jeun depuis 12 heures, au repos pendant l'épreuve.

Prélèvement à T0 : dosage du cortisol sanguin.

Protocole : 0,250 mg de Synacthène® IM ou IV, et doser le cortisol sanguin à T 30 mn et T 60 mn.

Seuil pour définir une absence d'insuffisance surrénalienne : cortisolémie > 550-600 nmol/L à T 30 mn et/ou T 60 mn.

b) Test au Synacthène retard®

Préparation du patient : identique au précédent.

Prélèvement à T0 : dosage du cortisol sanguin.

Injection de 1 mg de Synacthène retard® IM, et dosage du cortisol sanguin à T 1 h et jusqu'à T 24 h (plusieurs variantes : soit de 1 h à 5 h toutes les heures, soit de 1 h à 24 h à raison de 4 à 5 prélèvements) :

Le cortisol doit être multiplié par 2 dès la première heure, continuer à augmenter ensuite.

C) Tests pour vérifier l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Ces tests peuvent être à visée étiologique, pour différencier maladie de Cushing (augmentation de la sécrétion d'ACTH) et sécrétion ectopique d'ACTH (production basale d'ACTH très élevée, non stimulée). Dans ce cas, ces tests sont à réaliser uniquement quand le diagnostic positif d'hypercorticisme ACTH-dépendant a été posé.

Ils peuvent également être pratiqués pour une exploration complète du fonctionnement hypophysaire (ex. : traumatisme crânien chez l'enfant).

1) Test à la CRH ou AVP

Patient à jeun et au repos.

Prélèvement sanguin à T-15 et T0 : dosage ACTH et cortisol.

Puis, injection IV de 1 µg/kg de CRH à 8 h, ou de 100 µg de CRH à 20 h.

Dosage de l'ACTH et du cortisol à T 15 mn, T 30 mn, T 60 mn, T 90 mn, et T 120 mn.

Réponse normale : augmentation de l'ACTH de plus de 50 % et du cortisol de plus de 20 %. Il n'y a pas d'augmentation en présence d'une sécrétion ectopique d'ACTH. Il n'y a pas d'augmentation de l'ACTH non plus en cas de lésion d'un ou plusieurs territoires fonctionnels de l'hypophyse.

2) Test à la desmopressine (Minirin®)

La desmopressine est un analogue de l'hormone anti-diurétique (ADH), qui peut se lier à des récepteurs de l'ADH des cellules corticotropes (récepteurs de type V3), et donc stimuler ces cellules.

Patient à jeun et au repos.

Prélèvement à T-30 mn et T0 : dosage de l'ACTH et du cortisol.

Puis, injection IV lente (3 minutes) de 10 µg de desmopressine.

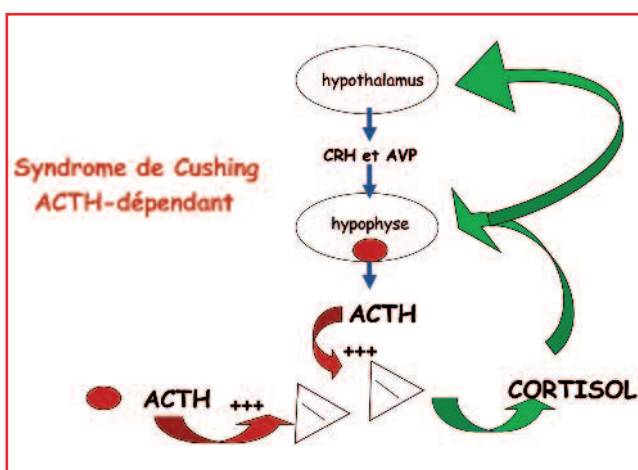


Fig. 4 - Syndrôme de Cushing ACTH-dépendant.

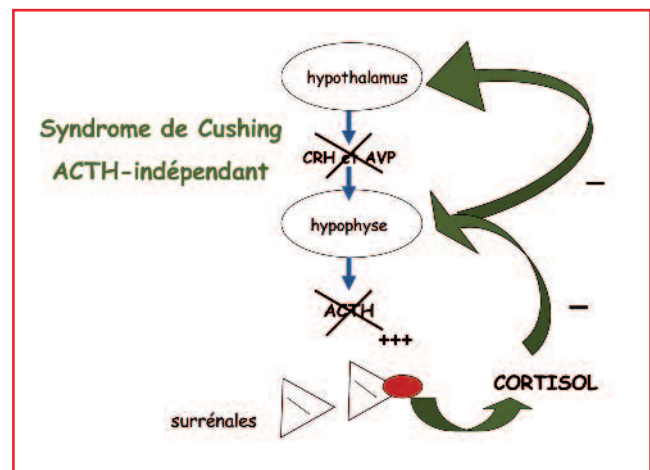


Fig. 5 - Syndrôme de Cushing ACTH-indépendant.



Fig. 6 - Bosse de bison (*Buffalo neck*).



Fig. 7 - Obésité fasciotronculaire, hirsutisme, érythrose faciale.

Dosage de l'ACTH et du cortisol à T 15 mn, T 30 mn, T 45 mn, et T 60 mn.

Réponse normale : augmentation de l'ACTH de plus de 35 % et augmentation du cortisol de plus de 20 %.

Le test à la métopirone n'est actuellement plus effectué.

III. - PATHOLOGIES

A) Hypersécrétion de glucocorticoïdes : syndrome de Cushing

Il s'agit d'une hypersécrétion chronique, qui est dépendante ou non de l'ACTH.

Hypersécrétion ACTH-dépendante (Figure 4)

Production excessive de glucocorticoïdes due à une stimulation exagérée par l'ACTH :

- maladie de Cushing : adénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH (70 % des cas) ;
- sécrétion paranéoplasique de substances « ACTH-like » par des tumeurs neuroendocrines ectopiques (bronches, intestin grêle, ...) (10 % des cas).

Hypersécrétion ACTH-indépendante (Figure 5)

Sécrétion autonome de cortisol par les surrénales entraînant le freinage de l'ACTH : tumeur bénigne (adénome surrénalien, 12 % des cas) ou maligne (corticosurrénalome malin, 8 % des cas).

Les traitements au long cours par corticoïdes de synthèse peuvent entraîner un véritable syndrome de



Fig. 8 - Vergetures pourpres abdominales.

Cushing, lié aux fortes doses de corticoïdes et à la durée d'exposition.

Les signes cliniques les plus fréquents et les plus caractéristiques sont les suivants :

- obésité fasciotronculaire, bosse de bison (Figure 6) ;
- amyotrophie des membres inférieurs ;
- hirsutisme (Figure 7) ;
- vergetures pourpres abdominales (Figure 8), fragilité cutanée ;
- hypertension artérielle ;
- diabète ;
- troubles sexuels ;
- troubles psychiques.

B) Hyposécrétion de glucocorticoïdes : insuffisance surrénalienne (IS)

Il s'agit d'un déficit en hormones corticosurrénales, qui peut être d'origine primaire (basse) ou secondaire (haute).

1) IS primaire (Figure 9)

Elle est caractérisée par l'atteinte des 3 secteurs du cortex surrénalien, et le déficit portera donc sur :

- les minéralocorticoïdes (aldostérone),
- les glucocorticoïdes (cortisol),
- les androgènes surrénaliens.

L'IS primaire est associée à une augmentation de sécrétion d'ACTH, qui est responsable de la mélanodermie (voir plus loin).

On rencontre des formes aiguës et des formes chroniques (maladie d'Addison).

L'IS aiguë est une urgence thérapeutique car le risque vital est en jeu.

On la rencontre notamment dans les chocs septiques en réanimation, et dans les collapsus cardiovasculaires avec vomissements et diarrhée.

Elle doit être suspectée devant tout collapsus avec hyponatrémie.

L'IS chronique (maladie d'Addison) est assez rare (50 cas/million).

Elle est due à une destruction lente des surrénales par un processus infectieux (tuberculose), tumoral ou, le plus souvent, auto-immun. Sa progression est lente et le déficit hormonal devient symptomatique quand 90 % de la glande sont détruits.

Toute IS chronique peut décompenser en IS aiguë.

2) IS secondaire d'origine hypothalamo-hypophysaire (Figure 10)

Appelée également insuffisance corticotrope, elle est due à un déficit en ACTH (ou en CRH).

Elle est caractérisée par un déficit isolé en cortisol, sans déficit en aldostérone (qui reste stimulée par la rénine).

La décompensation en IS aiguë est en général beaucoup moins symptomatique que dans l'IS primaire.

3) Signes cliniques

a) IS primaire

Mélanodermie (Figure 11).

Due à l'activation de la mélanine par l'ACTH, il s'agit d'un signe d'appel majeur ; elle se présente sous la forme d'une pigmentation brune des zones découvertes, des cicatrices, des plis mammaires, des mamelons, et des muqueuses.

Autres signes et symptômes :

- asthénie progressive ;

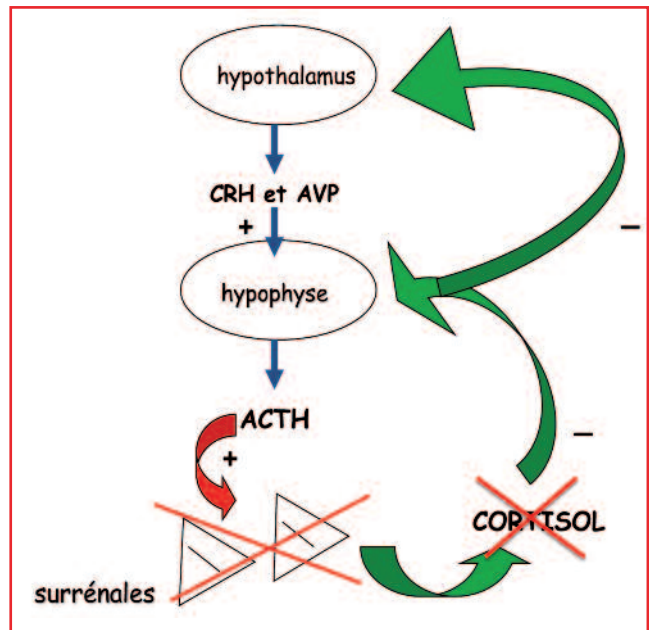


Fig. 9 - Insuffisance surrénalienne d'origine basse.

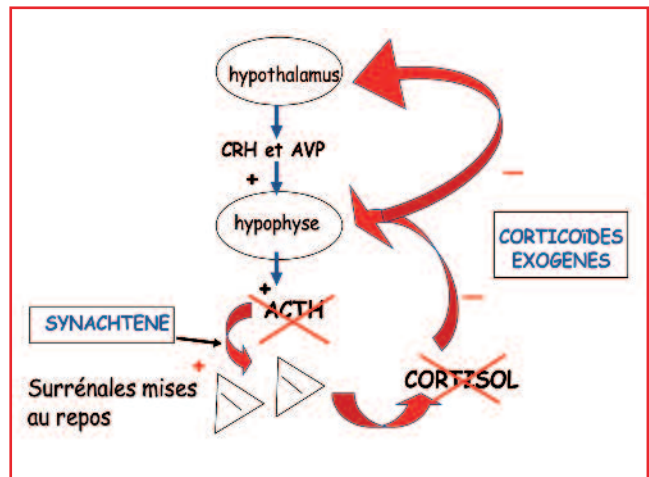


Fig. 10 - Insuffisance corticotrope.



Fig. 11 - Mélanodermie des plis des mains.

- anorexie provoquant un amaigrissement ;
- hypotension artérielle, malaise ;
- troubles digestifs.

Dans la crise aiguë : hypotension et choc hypovolémique, déshydratation globale (pli cutané, bouche sèche, yeux cernés), troubles digestifs, douleurs abdominales.

b) IS secondaire

Pas de mélanodermie car ACTH effondrée, pas d'hypotension.

Le déficit en cortisol est responsable de l'asthénie et de l'hypoglycémie ; discrète anémie normocytaire.

IV. - DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC

A) Hypersécrétion de glucocorticoïdes

1) Signes biologiques non hormonaux

Alcalose hypokaliémique (surtout en cas de sécrétion ectopique d'ACTH et de corticosurrénales).

Trouble de la tolérance au glucose, souvent diabète vrai non insulino-dépendant.

Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et lymphopénie.

Hypercalciurie.

2) Signes biologiques hormonaux

a) Exploration statique

Cortisol sanguin, cortisol libre salivaire, CLU.

Étude du cycle nyctéméral du cortisol : une disparition du cycle nyctéméral signifie un hyperfonctionnement surrénalien :

- cortisol à 8 h élevé → Hypercorticisme (HC) mais faux positifs ;
- cortisol à 18 h > 100 ng/ml (250 nmol/l) → HC plus spécifique.

À l'heure actuelle, on considère qu'un taux de cortisol < 100 nmol/L entre 18 h et minuit élimine l'HC (le point de cortisol à 8 h n'est pas recommandé dans le dépistage de l'HC).

L'ACTH permet de distinguer les HC d'origine hypophysaire des HC par tumeurs ectopiques ou surrénales :

- ACTH dépendance : ACTH > 15 ng/l après 18 h et cortisol élevé ;
- ACTH indépendance : < 5 ng/l ou indétectable et cortisol élevé.

b) Exploration dynamique

Test de freinage minute ou test de freinage standard (test de Liddle faible)

L'interprétation des tests de freinage tient compte des résultats de la cortisolémie (cycle nyctéméral) et du dosage du CLU ou du cortisol salivaire :

- l'ensemble des tests est pathologique : l'HC est certain et il faut en rechercher la cause ;
- l'ensemble des tests est normal : l'HC est éliminé ;

- les épreuves sont discordantes : il faut les répéter, sauf si la clinique est peu évocatrice.

Test de freinage fort (test de Liddle fort)

Résultat normal :

- cortisol sanguin diminué ou indétectable ;
- diminution du CLU supérieure à 50 % du taux de base.

HC hypophysaire : freinage partiel ou complet (diminution de plus de 50 % des taux de base).

HC surrénalien ou ectopique : pas de freinage (réponse négative).

Test de stimulation à la CRH

Résultat normal : augmentation de l'ACTH de plus de 50 % et du cortisol de plus de 20 %.

HC hypophysaire (maladie de Cushing) : élévation franche de l'ACTH et du cortisol, élimine une sécrétion ectopique.

3) IRM et cathétérisme des sinus pétreux

Après les tests hormonaux, on peut réaliser une IRM hypothalamo-hypophysaire, à compléter éventuellement par un cathétérisme des sinus pétreux selon le degré de probabilité clinique et biologique.

Ce cathétérisme permet de rechercher un gradient d'ACTH hypophyse / périphérie :

- présence d'un gradient : maladie de Cushing ;
- absence de gradient : sécrétion ectopique d'ACTH.

On peut sensibiliser le cathétérisme par Minirin® ou par CRH.

B) Hyposécrétion de glucocorticoïdes

1) Signes biologiques non hormonaux

Le déficit en aldostérone entraîne :

- une fuite urinaire de sodium (natriurèse élevée) et d'eau (déshydratation), responsable de l'hypotension ;
- une tendance à l'hypochlorémie ;
- une hyperkaliémie délétère si > 7 mEq/L, avec acidose métabolique modérée.

2) Signes biologiques hormonaux

a) Exploration statique

IS primaire

Cortisol et étude du cycle nyctéméral :

- cortisol de 8 h effondré (< 80 nmol/l) : diagnostic de certitude ;
- CLU des 24 heures : peu sensible dans les valeurs basses (peu d'intérêt dans l'IS).

Actuellement, on dit qu'un cortisol de 8 h > 300 nmol/L élimine le diagnostic d'IS.

ACTH élevée > 77 à 880 pmol/l.

Aldostérone effondrée et rénine élevée.

IS secondaire

Cortisol de 8 h effondré (< 80 nmol/l) : diagnostic de certitude.

ACTH effondrée (< 4 pmol/l).

b) Tests dynamiques

Test de stimulation : test au Synacthène® immédiat

Souvent utilisé pour mettre en évidence un déficit induit par un traitement au long cours par corticothérapie.

Si réponse nulle ou insuffisante (élévation du cortisol inférieure à 500 nmol/l), il s'agit d'une IS :

- soit hypothalamo-hypophysaire (haute) ;
- soit surrénalienne (basse).

V. - PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

A) Syndromes de Cushing

1) Réduction de l'hypercortisolisme

Anticortisoliques de synthèse (inhibiteurs de la stéroïdogénèse) :

- OP'DDD (Mitotane®) : diminue la synthèse de cortisol par inhibition enzymatique, peut entraîner au long cours une insuffisance surrénalienne qu'il faudra compenser ;
- Kétoconazole (Nizoral®), antifongique qui inhibe aussi la stéroïdogénèse à fortes doses ;
- Métyrapone (Métopirone®) ;
- Aminogluthétimide (Orimétène®) : utilisation abandonnée car effets secondaires importants (aggravation de l'hypokaliémie, HTA).

2) Traitement étiologique

Surrénalectomie, après préparation par anticortisoliques : unilatérale (adénome, cancer), ou bilatérale (exceptionnel).

Chirurgie d'exérèse tumorale (hypophyse, surrénale, tumeur endocrine bronchique).

B) Insuffisances surrénaliennes

1) IS primaire

Maladie d'Addison

Remplacer à vie les stéroïdes manquants :

- glucocorticoïdes : Hydrocortisone® ;
- minéralocorticoïdes : Fludrocortisone®.

Avertir le patient :

- danger d'interrompre le traitement ;
- danger des régimes sans sel, des diurétiques et laxatifs ;
- doubler les doses en cas de fatigue anormale, d'infection.

IS aiguë

Ne pas attendre les résultats des examens pour traiter (en particulier dans le choc septique).

Apport d'eau, de sucre, de sel.

Hydrocortisone® IV à forte dose.

2) IS secondaire

Prise en charge identique à la maladie d'Addison, sans Fludrocortisone®.