

Cortisol

Le cortisol (hydrocortisone, composé F de Richter) est la principale et la plus abondante hormone glucocorticoïde. Il est sécrété par les cellules des zones fasciculée et réticulée des glandes corticosurrénales. Il est synthétisé à partir du cholestérol, comme l'ensemble des autres hormones stéroïdiennes, et sa sécrétion est directement régulée par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. La corticotrophine (ACTH) est le peptide hypophysaire responsable de la synthèse et de la sécrétion du cortisol. Le rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol sur l'hypophyse et sur l'hypothalamus (site de sécrétion de la CRH : *corticotropin releasing hormone*) contribue au maintien de l'homéostasie des produits de sécrétion de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Le cortisol est libéré dans la circulation sanguine sous forme épisodique, en réponse à des stress physiques et métaboliques. Cette libération est dominée par un cycle nyctéméral, l'activité corticotrope démarrant vers 3-4 heures le matin : la concentration sanguine de cortisol est maximale le matin entre 6 et 8 heures (juste avant le réveil) et minimale le soir, au moment du coucher. Ce cycle de sécrétion suit de quelques heures celui de l'ACTH, dont le pic est situé en milieu de nuit. Dans le sang, le cortisol circule en partie lié à l'albumine (15 %) mais surtout à une protéine spécifique de transport du cortisol, la transcortine ou CBG (*cortisol binding globulin*) à un taux de 75 %. Environ 10 % du cortisol circulent libres et constituent la fraction physiologiquement active. La demi-vie dans le plasma est d'environ 80 minutes. Le cortisol, libéré rapidement après un stress, peut ainsi présenter des concentrations sanguines fluctuantes au cours de la journée.

Cortisol sérique

Le cortisol sérique est dosé par immunodosage et correspond à la détermination du cortisol total circulant (libre et lié).

Les valeurs usuelles du cortisol sérique, pour un adulte, sont données ci-dessous à titre indicatif :

- de 8 heures à 10 heures : 250 à 700 nmol/l, soit 100 à 250 ng/ml ;
- de 16 heures à 24 heures : 50 à 350 nmol/l, soit 20 à 120 ng/ml.

Pour un même patient, les taux de cortisol du matin sont environ le double de ceux du soir. Il est important de laisser le patient se reposer avant le prélèvement, le stress induit entraînant des poussées de sécrétion de l'ACTH, et donc du cortisol. Pour une personne tra-

vaillant de nuit, le cycle nyctéméral est inversé, aussi le taux maximal sera à son réveil.

Chez l'enfant, le rythme circadien apparaît entre 6 et 10 ans et les taux circulants rejoignent ceux de l'adulte après l'adrénarchie.

Le cortisol possède des récepteurs répartis dans un grand nombre de tissus et d'organes. Il est une des plus importantes hormones du métabolisme intermédiaire de par le rôle essentiel qu'il joue dans le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Il intervient également au niveau cardiovasculaire, rénal et du système nerveux central ; il a une action sur la croissance et le développement, sur la fonction reproductrice et sur la production des autres hormones.

La détermination de la concentration sanguine en cortisol est utile au dépistage ou au diagnostic des états d'hypo- ou d'hypercorticisme. C'est d'ailleurs davantage au cours d'épreuves de stimulation ou de freination que le dosage sanguin du cortisol fournit une aide au diagnostic. En effet, la détermination d'un dosage unique de cortisol a parfois peu de valeur, car de nombreux facteurs influent sur son taux de sécrétion. Une hypercortisolémie ou une hypocortisolémie ne sont pas toujours synonymes d'hyper- ou d'hypofonctionnement surrénalien. En premier lieu, la concentration en transcortine (CBG), dont la synthèse hépatique augmente avec la grossesse ou les traitements par dose forte d'estrogènes, génère une hypercortisolémie sans variation de la fraction libre. Un taux élevé de cortisol circulant masque les variations dues au seul rythme nyctéméral. La conservation du cycle nyctéméral a une valeur diagnostique.

Le cortisol sanguin est également augmenté au cours de l'anorexie mentale, de l'éthylisme aigu, dans les états de choc hémorragiques ou septiques, au cours des cirrhoses et des dépressions endogènes. Enfin, chez l'obèse, une situation d'hypercortisolisme fonctionnel (ou d'entraînement) nécessite la plupart du temps un recours aux épreuves fonctionnelles pour écarter un diagnostic de syndrome de Cushing.

Une augmentation de la production de cortisol par les glandes surrénales est observée dans les syndromes de Cushing : maladie de Cushing, syndromes de Cushing paranéoplasiques, tumeurs surrénales. Une diminution de la production du cortisol est observée au cours des insuffisances surrénales : maladie d'Addison, hyperplasies surrénales congénitales par déficit enzymatique, insuffisance antéhypophysaire, corticothérapie au long cours (tableau 27).

Le diagnostic positif et la recherche étiologique de ces états font appel aux dosages :

Tableau 27. Étiologies des hyper- et des hypocorticismes

Hypercorticisme
Syndromes de Cushing ACTH-dépendants : – maladie de Cushing ; – syndromes paranéoplasiques.
Syndromes de Cushing ACTH-non dépendants : – adénome surrénalien ; – corticosurrénalome ; – hyperplasie micronodulaire.
Hypocorticisme
Insuffisances surrénales périphériques (primaires) : – rétraction corticale (autoimmunitaire) ; – tuberculose ; – hémorragie ou infarctus surrénaliens ; – invasion métastatique ; – infiltration (sarcoïdose, amylose) ; – causes infectieuses ; – iatrogène (chirurgie, radiothérapie, médicaments) ; – congénitale (blocs enzymatiques) ; – adrénoleucodystrophie.
Insuffisances surrénales secondaires (insuffisance corticotrope) : – chirurgie ou radiothérapie hypophysaire ; – tumeur hypophysaire ou hypothalamique ; – syndrome de Sheehan ; – lésions infiltratives ; – corticothérapie prolongée.

- d'ACTH plasmatique et éventuellement d'autres peptides hypophysaires ;
- du cortisol réalisés au cours d'un cycle nyctéméral : par exemple, prélèvements sanguins réalisés à 8 heures, 12 heures, 16 heures, 20 heures. En effet, la disparition du cycle nyctéméral constitue l'un des premiers signes d'un hyperfonctionnement surrénalien ;
- du cortisol libre urinaire ;
- du cortisol salivaire.

Ces dosages peuvent être réalisés sur des taux de base et au cours des épreuves dynamiques de stimulation (Synacthène®) ou de freination (dexaméthasone).

Ces examens sont à compléter par une exploration surrénalienne et/ou hypophysaire par imagerie.

Lors de l'exploration de la sécrétion endogène de cortisol pendant ou après sevrage d'un traitement par les corticoïdes, les substances exogènes doivent être arrêtées après avis médical, certains métabolites thérapeutiques pouvant interférer dans les dosages. Le plus souvent, les traitements corticoïdes utilisés au long cours entraînent une inertie de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien avec une diminution de la fonction corticotrope spontanée en réponse aux stimulations, ainsi qu'une diminution du taux basal de cortisol et l'installation d'une atrophie surrénalienne. À l'arrêt de ces traitements, le délai de récupération de la fonction corticotrope est variable en temps et en inten-

sité en fonction des patients, et le patient devient un insuffisant surrénalien potentiel. Aussi, lors de la décision d'arrêt d'un traitement corticoïde utilisé au long cours, le corticoïde à action prolongée est remplacé par un corticoïde à durée d'action courte (type hydrocortisone), de manière à stimuler la réactivité de la corticosurrénale : la posologie sera progressivement réduite à la dose minimale substitutive. L'évaluation de la fonction corticotrope comprendra dans un premier temps un dosage de cortisol sérique le matin à 8 heures, sans prise médicamenteuse avant la prise de sang. Un résultat supérieur à 250 nmol/l (100 ng/ml) est souvent considéré comme normal, mais ne préjuge pas de la réactivité de la corticosurrénale qu'il faudra ensuite évaluer. Le patient devra être informé correctement de la période transitoire qu'il traversera pendant ce sevrage et des mesures à prendre en cas de stress.

Cortisol libre urinaire (CLU-FLU)

La fraction libre du cortisol (environ 10 %) constitue la fraction physiologiquement active, mais aussi la fraction rapidement métabolisée par le foie ou éliminée par les urines. Environ 1 % de la production journalière de cortisol se retrouve inchangé, non métabolisé, dans les urines.

Malgré la disponibilité de dosages sanguins fiables et rapides du cortisol et de l'ACTH, le dosage du cortisol libre urinaire sur une diurèse de 24 heures demeure un des éléments essentiels du diagnostic positif de syndrome de Cushing, à condition de disposer d'une technique avec une phase préanalytique permettant d'éliminer la plupart des substances pouvant interférer.

Le dépistage d'un syndrome de Cushing doit être simple et sensible afin de ne pas ignorer un hypercorticisme. Le dosage du cortisol sanguin le matin à 8 heures et/ou le soir à 18 heures, pour vérifier la persistance ou l'abolition du cycle circadien nyctéméral, est un test de dépistage peu sensible (hypercortisolémies fonctionnelles, grossesse, obésité, augmentation du taux de CBG, etc.). Le freinage minute (ou freinage nocturne) à la dexaméthasone, facile à pratiquer en ambulatoire, possède une spécificité médiocre, car il donne 10 à 20 % de faux positifs (sujets ne freinant pas). La détermination du cortisol libre urinaire de même que l'épreuve de freination standard à la dexaméthasone constituent les deux examens les plus performants pour le diagnostic positif d'un syndrome de Cushing.

En raison du nombre important de métabolites stéroïdiens contenus dans l'urine et de l'importance du diagnostic de syndrome de Cushing, une étape de purification est indispensable, les méthodes de dosage direct surestimant les valeurs et générant des explorations cliniques inappropriées. La phase préanalytique doit com-

porter *a minima* une phase de purification par extraction par le dichlorométhane. Au laboratoire Pasteur Cerba, l'extraction par le dichlorométhane est suivie d'une étape séparative par chromatographie sur des colonnes de type DIOL, puis d'un dosage radio-immunologique. Pour toutes les valeurs élevées, une méthode de référence par la chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse est réalisée. Cette méthode permet une quantification précise du cortisol libre urinaire sans surestimation par des pics interférentiels.

Les valeurs usuelles sont dépendantes du sexe, de l'âge et de la technique. Elles sont pour un adulte de 30 à 200 nmol/24 h, soit de 11 à 73 µg/24 h.

Le dosage de la créatininurie doit être réalisé en parallèle pour fiabiliser la qualité du recueil urinaire.

Rarement augmenté chez les obèses, contrairement au cortisol sérique, le cortisol libre urinaire est parfois augmenté en dehors d'un hypercorticisme au cours des dépressions endogènes, au cours de pancréatites et consécutivement à certaines interventions chirurgicales.

Le dosage du cortisol libre urinaire est également utile au cours des épreuves dynamiques de freination mises en œuvre dans la recherche étiologique du syndrome de Cushing.

Cortisol salivaire

Le dosage salivaire du cortisol permet une mesure indirecte du cortisol libre plasmatique, qui n'est pas un dosage pratiqué en routine à ce jour. Les résultats dans la salive ne sont pas influencés par les variations physiologiques ou pathologiques de la sécrétion de la protéine porteuse du cortisol, la CBG.

Tableau 28. Valeurs usuelles salivaires du cortisol pour un adulte

	nmol/l	µg/100
À 8 h	10,5 à 27	0,38 à 0,98
À 12 h	6,6 à 13	0,24 à 0,48
À 16 h	5,2 à 9,2	0,18 à 0,33
À 20 h	1,2 à 6	0,04 à 0,21

Ce mode de recueil permet des prélèvements multiples, en ambulatoire, particulièrement lors de l'exploration du cycle nyctéméral du cortisol, les prélèvements à minuit pouvant être réalisés aisément par les patients et conservés à +4 °C en attendant d'être transmis au laboratoire. Le protocole de recueil est le suivant : recueillir 1 ml de salive (au minimum) en demandant au patient de saliver directement dans un pot stérile. Le biologiste transvasera ensuite l'échantillon salivaire dans un tube bouchant hermétiquement. Il existe différents systèmes de recueil salivaire mais, trop souvent, ils sont mal compris ou mal utilisés et la quantité de salive n'est pas exploitable : les taux étant faibles dans la salive puisque seule la fraction libre y diffuse, il faut disposer de 1 ml de salive au minimum pour pouvoir techniquer l'échantillon dans de bonnes conditions.

Les valeurs usuelles pour un adulte sont données à titre indicatif au tableau 28.

 *ACTH, Cortisol binding protein, Cortisone, 17-Hydroxycorticostéroïdes, Test à la CRH, Test à la dexaméthasone, Test à la métopirone, Test au synacthène*

 Guignat L, Bertagna X. Corticothérapie et insuffisance corticotrope. Feuilles biol 2001, 42/239, 65-73.
Tabarin A, Collet D, San Galli F, Maire JP, Loiseau H. Syndrome de Cushing. EMC – Endocrinologie-Nutrition 2006 ; 10-015-B-10, 19 p.