UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE NANCY 1 FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2010 N°

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Amandine CHEVREMONT

Le 07 Octobre 2010

EVALUATION DE LA FONCTION CORTICOTROPE PAR LE TEST A L'ACTH (1-24) 1 µg EN REFERENCE A L'HYPOGLYCEMIE INSULINIQUE

Examinateurs de la thèse :

M. Georges WERYHA	Professeur	Président
M. Olivier ZIEGLER	Professeur	Juge
M. Marc KLEIN	Professeur	Juge
Mme Christelle LANGBOUR-REMY	Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche* » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :	
- Pédagogie :	**Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**
- 1er Cycle :	**Professeur Bernard FOLIGUET**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	**M. Christophe NÉMOS**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« DES Spécialité Médecine Générale	**Professeur Francis RAPHAËL**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX
Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT - Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ
Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL
Jean PREVOT Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL
Daniel SCHMITT – Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET
Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)***

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,

HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER
2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*
Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*
Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO
4ème sous-section : *(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)*
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*
Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ
3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Docteur Béatrice MARIE – Docteur Aude BRESSENOT

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND
Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteur Véronique DECOT-MAILLERET
4ème sous-section : *(Nutrition)*
Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***
Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***
Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteur François SCHOONEMAN
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteur Lina BOLOTINE
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50ème Section : RHUMATOLOGIE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteur Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3ème sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

==========

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGÉ - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÉTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Maître et Président du jury,

Monsieur le Professeur Georges WERYHA

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Nous avons été touchés par la confiance que vous nous avez accordée en nous proposant ce sujet de thèse.

Nous vous remercions de nous avoir guidés dans ce travail ainsi que dans l'apprentissage de notre spécialité tout au long de notre cursus.

Les stages effectués dans votre service ont été riches en enseignements humains et professionnels et nous avons été honorés de la place que vous nous avez accordée lors de notre participation à vos consultations.

Recevez le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre plus grand respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Olivier ZIEGLER

Professeur de Nutrition

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Notre premier passage dans votre service pendant notre externat a fait naître en nous notre attrait pour la spécialité

Nous sommes honorés de pouvoir intégrer votre équipe où nous espérons pouvoir bénéficier pleinement des connaissances de chacun.

Vos qualités de clinicien et votre empathie sont pour nous un exemple.

Soyez assuré de notre plus grand respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Marc KLEIN

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Nous sommes honorés par votre présence dans ce jury.

Nous vous sommes reconnaissants pour la qualité de l'enseignement que vous nous avez apporté depuis nos premières années à la faculté.

Nous vous remercions également pour votre accueil toujours chaleureux et teinté d'humour et pour votre profonde gentillesse.

Recevez l'expression de notre plus profonde gratitude et de notre meilleure considération.

A notre juge,

Madame le Docteur Christelle LANGBOUR-REMY

Docteur en Endocrinologie et Maladies Métaboliques

En pareille circonstance, le vouvoiement est de rigueur.

Nous sommes très touchés d'avoir la primeur de vous comptez parmi nos juges.

Nous avons pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles d'abord en tant que co-interne puis en tant que « chef » mais par-dessus tout en tant qu'amie.

Merci pour votre soutien durant l'élaboration de ce travail et l'ensemble de ces années d'études.

Nous vous exprimons toute notre admiration et notre amitié la plus sincère.

A Madame LEMONNIER Irawati et Monsieur BAUMANN Cédric,

Service d'Epidémiologie et Evaluation Clinique, CHU de Nancy

Pour leur disponibilité et leurs conseils statistiques.

A nos maîtres dans les hôpitaux,

Monsieur le Docteur C. SCHERER

Monsieur le Docteur B. AUBERT

Monsieur le Professeur B. GUERCI

Monsieur le Professeur B. LEHEUP

Monsieur le Docteur J-C. MAYER

Pour leurs enseignements si précieux.

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales, co-internes, externes et patients,

ayant contribué chacun à leur façon à notre apprentissage. Nous les en remercions.

A mes proches,

A mes parents,

Vous avez toujours eu à cœur d'offrir le meilleur à vos enfants Votre amour, votre soutien et l'éducation que vous nous avez apportée ont fait de nous ce que nous sommes aujourd'hui. Je pense que vous pouvez être fiers.

Je vous remercie pour tout cela et vous dédie ce travail.

A Thibaut,

Les années passées à tes côtés m'ont permis de me construire et de m'épanouir, que cela ne cesse. Sans toi, je ne serais pas la même. Nous avons de merveilleux moments à vivre ensemble. Avec tout mon amour.

A David et Arnaud,

Parce que je sais que je peux compter sur vous, merci.

A mon papi adoré,

Chez qui je me suis réfugiée pour les longues journées de révision.

A Mathias et Léanne,

Les deux adorables petites terreurs.

A mes grand-mères,

Dont la gentillesse était infinie. Vous me manquez.

A toute ma grande famille qui n'a de cesse de s'agrandir.

A Michèle, Hugo et Patrick,

Pour m'avoir accueillie dans la leur.

A mes Amis,

Christelle, Pierre-Antoine et Hortense,

Corinne, Thibaut et Ugo,

Pascal,

Sophie, Jean-Baptiste et Timothée,

Ariane et Manu,

Audrey,

Laetitia, Nicolas, Aubin et Louane,

Jessica et Jean-Charles,

...

A ceux et celles que j'ai croisé sur ma route et qui m'ont aidé à me construire.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.
Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS 19

1. INTRODUCTION 20

2. HYPOGLYCEMIE INSULINIQUE 22

2.1. Physiologie 22

2.1.1. Régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en situation basale 22
2.1.2. Mécanismes de la réponse à l'hypoglycémie insulinique 25

2.2. Historique 27

2.2.1. Contexte général 27
2.2.2. Premiers résultats 27

2.3. Déroulement général du test 28

2.3.1. Préparation du patient 28
2.3.2. Administration d'insuline 29
2.3.3. Paramètres mesurés 29
2.3.4. Interprétation 30

2.4. Performances : "gold standard" 30

2.5. Limites 32

3. TESTS A L'ACTH 35

3.1. Physiologie 35

3.2. Historique 36

3.2.1. Premières évaluations 36
3.2.2. ACTH de synthèse 36
3.2.3. Test à 250 µg 37

3.3. Mise au point du test à l'ACTH 1 µg **38**

3.4. Déroulement général du test **39**

3.5. Avantages **40**

3.6. Inconvénients **41**

3.7. Performances **42**

4. NOTRE ÉTUDE **45**

4.1. But de l'étude **45**

4.2. Patients et méthode **45**

4.2.1. Généralités 45
4.2.2. Population concernée 45
4.2.3. Protocoles de réalisation des tests 46
4.2.3.1. Hypoglycémie provoquée par insuline 46
4.2.3.2. Test à l'ACTH (1-24) 1µg 47
4.2.4. Autres paramètres biologiques recueillis 47
4.2.5. Techniques de dosage 49
4.2.6. Analyses statistiques 50
4.2.7. Description de la population 51
4.2.8. Test d'hypoglycémie provoquée par insuline 52
4.2.8.1. Description des résultats 52
4.2.8.2. Facteurs associés aux résultats 55
4.2.9. Test à l'ACTH 1µg 63
4.2.9.1. Description des résultats 63
4.2.9.2. Facteurs associés aux résultats 64
4.2.9.3. Relation entre les deux tests 73

5. DISCUSSION **76**

5.1. Hypoglycémie provoquée par insuline **76**

5.1.1. Méthodologie du test 76

5.1.2. Facteurs associés aux résultats 78

5.2. Test à l'ACTH (1-24) 1 µg 81

5.3. Relation entre les deux tests 83

6. CONCLUSION 87

BIBLIOGRAPHIE 88

ANNEXES 96

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH	hormone adrénocorticotrope *(adrenocorticotrophic hormone)*
AMP	adénosine monophosphate
AVP	arginine-vasopressine
CHU	centre hospitalo-universitaire
CNS	système nerveux central *(central nervous system)*
CRH	corticolibérine *(corticotropin-releasing hormone)*
CV	coefficient de variation
FSH	hormone folliculo-stimulante *(follicle-stimulating hormone)*
GH	hormone de croissance *(growth hormone)*
IC 95%	intervalle de confiance à 95%
IGF 1	insulin-like growth factor 1
IMC	indice de masse corporelle
LH	hormone lutéale *(luteinizing hormone)*
LHRH	gonadolibérine *(LH-releasing hormone)*
POMC	pro-opiomélanocortine
ROC	receiver oprerating characteristic
T4L	thyroxine libre
TSH	hormone thyréostimulante *(thyroid-stimulating hormone)*
VEGF	facteur de croissance de l'endothélium vasculaire *(vascular endothelial growth factor)*

1. INTRODUCTION

L'insuffisance corticotrope est une pathologie rare dont la prévalence est estimée entre 150 et 280 cas par million (1). Elle est potentiellement grave lorsqu'elle s'exprime sous la forme d'une décompensation aiguë dont l'issue peut être fatale.

Son diagnostic est difficile en raison de manifestations peu spécifiques à type d'asthénie, anorexie, perte de poids, hypotension orthostatique, plus rarement par une symptomatologie digestive, musculaire ou articulaire. L'hyperpigmentation caractéristique de l'insuffisance surrénalienne primitive due à l'hypersécrétion de POMC est absente. Enfin, les signes cliniques peuvent être absents en situation basale et ne survenir qu'en cas de stress.

Néanmoins, les contextes pathologiques au cours desquels elle peut survenir sont connus et essentiellement représentés par la corticothérapie exogène et son sevrage et les tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire et leurs traitements.

La seconde difficulté diagnostique tient au fait que les dosages statiques du cortisol et de l'ACTH sont le plus souvent insuffisants pour conclure à la présence ou non d'une insuffisance corticotrope. Ces hormones sont sécrétées de manière pulsatile sur un rythme nycthéméral avec un fort taux de recouvrement entre les valeurs des sujets sains et des sujets déficients. De plus, une hormonémie normale de base ne préjuge pas de la capacité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien à réagir au stress de manière adéquate.

Le recours à des tests de stimulation est donc nécessaire afin de pouvoir distinguer parmi les patients à risque ceux chez lesquels il existe une insuffisance nécessitant une hormonothérapie substitutive et ceux pour lesquels le diagnostic peut être écarté et éviter une prescription inutile le plus souvent à vie.

Différents tests sont couramment utilisés, présentant tous des limites que ce soit en termes de faisabilité, de coût, de risques, de contre-indications ou d'effets secondaires.

Après avoir rappelé les fondements, les avantages et limites connus du test d'hypoglycémie provoquée et du test à l'ACTH (1-24) 1µg, nous décrirons et analyserons les résultats de ces tests dans une population de patients hospitalisés au service d'Endocrinologie du CHU de Nancy et tenterons de déterminer si le test à l'ACTH (1-24) 1µg peut remplacer le test d'hypoglycémie provoquée pour l'évaluation de la fonction corticotrope.

2. HYPOGLYCEMIE INSULINIQUE

2.1. Physiologie

2.1.1. *Régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en situation basale* (2-5)

En situation basale, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien fonctionne selon un rythme circadien sous l'influence des noyaux hypothalamiques supra-chiasmatique et ventro-médial. Chez l'homme, le pic de cortisol survient environ 2 heures avant le réveil et les valeurs les plus basses de cortisolémie sont observées entre 23 heures et 4 heures du matin.

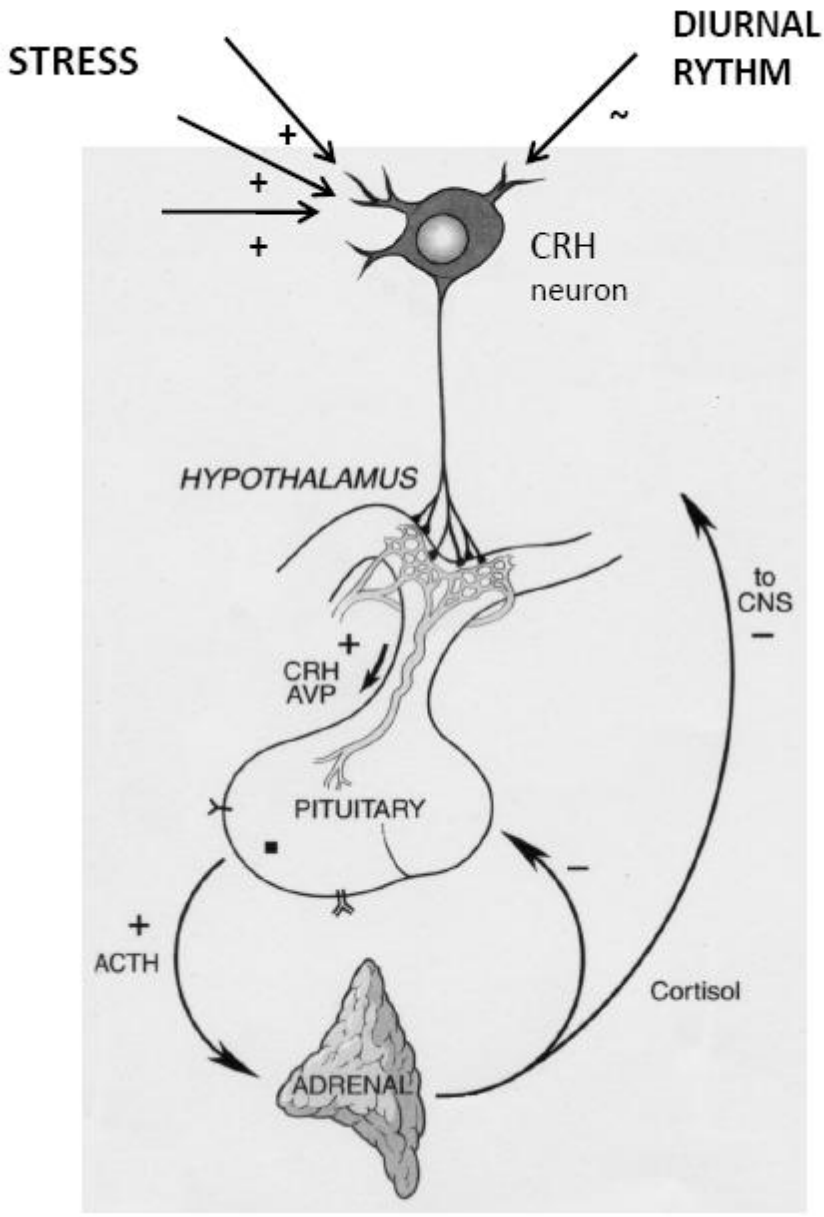
Le CRH est le plus puissant régulateur de l'axe corticotrope. Il est synthétisé par les neurones à CRH, neurones parvocellulaires du noyau hypothalamique para-ventriculaire. La vasopressine et l'ocytocine ont des rôles plus accessoires et agissent comme des cofacteurs de stimulation.

Ces hormones sont libérées dans le système porte hypophysaire au niveau de l'éminence médiane. Elles agissent en synergie au niveau des neurones à ACTH de l'antéhypophyse. La première par l'intermédiaire de son récepteur CRH-R1 (récepteur à la CRH de type 1) lié à la protéine G induisant une activation de l'adénylate cyclase et les autres par l'intermédiaire du récepteur V1B (récepteur à la vasopressine de type 1B) activateur de la phospholipase C. Il s'en suit une stimulation de la biosynthèse de POMC et de la sécrétion d'ACTH après clivage enzymatique de cette pro-hormone.

L'ACTH est libérée dans la circulation périphérique et agit au niveau corticosurrénalien en se liant au récepteur MC-2 (mélanocortine de type 2) lié à la protéine G et stimulant l'adénylate cyclase et l'AMP cyclique intracellulaire. Elle induit une augmentation du taux de cholestérol disponible et des enzymes

nécessaires à la stéroïdogénèse. Il en résulte une élévation de la synthèse et de la libération de glucocorticoïdes, essentiellement du cortisol chez l'homme. La sensibilité à l'ACTH des cellules fasciculées est régulée par l'innervation splanchnique participant ainsi au cycle nycthéméral.

Le dernier élément de contrôle de l'axe est représenté par le feed-back négatif exercé par les glucocorticoïdes à la fois au niveau hypothalamique et antéhypophysaire par l'intermédiaire du récepteur aux glucocorticoïdes (GR). Ce rétrocontrôle explique l'inhibition de l'axe observée en cas d'excès de corticoïdes endogènes ou exogènes. Il s'exerce également par l'intermédiaire des récepteurs aux minéralocorticoïdes cérébraux extra-hypothalamiques (notamment au niveau de l'hippocampe) et participe à la régulation de l'amplitude du cycle nycthéméral.



<u>Figure 1</u> : représentation schématique de la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (adaptation d'après (3))

2.1.2. *Mécanismes de la réponse à l'hypoglycémie insulinique*

Le glucose est le substrat énergétique principal du cerveau. La glycémie fait donc l'objet d'une régulation fine par l'intermédiaire de nombreux systèmes hormonaux au premier rang desquels on retrouve l'insuline, le glucagon et l'adrénaline. La GH et le cortisol interviennent également dans cette régulation et sont des hormones de contre-régulation de l'hypoglycémie. En dehors de la diminution de la sécrétion d'insuline qui apparaît pour des valeurs glycémiques dans les normes basses, les autres hormones de contre-régulation sont stimulées à partir de seuils glycémiques équivalents. Néanmoins, le rôle du cortisol et de la GH dans cette régulation n'est pas primordial (6). Une étude de Fanelli *et al.* en 1994 a retrouvé un délai de 39±4min entre l'atteinte du seuil glycémique pour lequel l'axe corticotrope est stimulé et l'observation de l'élévation de la cortisolémie (7).

Réponse	**Seuil glycémique *mmol/l (mg/dl)** ***sang veineux artérialisé**
↓insuline	4,4 - 4,7 (80 - 85)
↑glucagon	3,6 - 3,9 (65 - 70)
↑épinéphrine	3,6 - 3,9 (65 - 70)
↑cortisol et GH	3,6 - 3,9 (65 - 70)
Symptômes	2,8 - 3,1 (50 - 55)
↓cognition	<2,8 (<50)

Tableau 1: Seuils glycémiques provoquant les symptômes et la contre régulation hormonale à l'hypoglycémie (d'après (6)).

Lors de l'épreuve d'hypoglycémie provoquée par l'insuline, la première ligne de défense contre l'hypoglycémie représentée par le système insuline-glucagon est prise en défaut. L'administration d'insuline provoque un transfert du glucose vers les tissus périphériques et bloque sa production endogène. Il en résulte une diminution des concentrations plasmatique et cérébrale en glucose. L'hypothalamus ventro-médial joue un rôle prépondérant dans la réponse à l'hypoglycémie grâce à des neurones sensibles au glucose exprimant les récepteurs GLUT2 et GLUT3. C'est par l'intermédiaire de connexions axonales avec ces neurones sensibles au glucose que les neurones à CRH sont stimulés et augmentent la synthèse et la libération synergique de CRH et d'AVP stimulant l'ensemble de l'axe selon les voies décrites précédemment. Il en résulte une hypersécrétion de cortisol dont l'action hyperglycémiante repose sur la stimulation de la néoglucogenèse hépatique, la libération des substrats énergétiques depuis les tissus périphériques, l'inhibition de l'utilisation périphérique de glucose et la potentialisation de l'action du glucagon et des catécholamines. (2;6)

Ainsi, l'hypoglycémie provoquée par l'insuline, en agissant sur les neurones à CRH, induit une stimulation de l'ensemble de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en empruntant la voie physiologique dans sa totalité. Par conséquent, un dysfonctionnement de l'axe quel qu'en soit le niveau ne permettra pas d'obtenir la sécrétion de cortisol attendue en réaction au stress provoqué par le test.

2.2. Historique

2.2.1. *Contexte général*

L'hypoglycémie insulinique est un stimulus utilisé pour des explorations endocrinologiques depuis plus de 70 ans. Sa première fonction a été de dissocier diabète insulino-sensible et diabète insulino-résistant dès les années 1930 (8). En 1941, son utilité diagnostique dans l'exploration pituitaire est décrite par Fraser *et al.*(9). L'acromégalie et la maladie de Cushing sont ainsi caractérisées par une insulino-résistance et l'anorexie nerveuse et le panhypopituitarisme reliés à une hypersensibilité à l'insuline.

Parallèlement, les découvertes sur la physiologie de l'axe corticotrope se poursuivent. En effet, après la démonstration dès 1850 par Addison (10) du rôle vital des surrénales et la mise en évidence par Cushing (11) d'une régulation hypophysaire en 1912, le cortisol est isolé et caractérisé dans les années 30 par plusieurs équipes. Harris (12) en 1948 clarifie le rôle de l'hypothalamus, l'ACTH est isolée en 1958 (13) et le CRH ne le sera qu'en 1981 (14).

L'ensemble des progrès effectués dans les connaissances de la régulation surrénalienne et dans les dosages hormonaux ont permis l'apparition d'une utilisation plus précise du test d'hypoglycémie insulinique dans les années 1960 notamment avec Landon *et al*. (15).

2.2.2. *Premiers résultats*

En 1963, Landon *et al*. (15) publient ainsi les premiers résultats obtenus après stimulation surrénalienne par hypoglycémie induite par injection intraveineuse directe de 0,10 à 0,15 UI/kg d'insuline purifiée chez 20 témoins, 9 sujets dénutris et 5 patients présentant une pathologie hypothalamo-

hypophysaire. Ils concluent à la nécessité d'une hypoglycémie inférieure à 2,2 mmol/l (40 mg/dl) et d'une intégrité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien pour obtenir une réponse cortisolique adéquate. Lorsque la glycémie veineuse reste supérieure à 2,2mmol/l (40 mg/dl) chez les témoins, il n'est pas observé d'élévation de la cortisolémie.

En 1966, les données sont complétées par Greenwood, Landon et Stamp (16) qui réalisent 54 tests de stimulation par hypoglycémie insulinique chez 38 sujets sains en variant les doses d'insuline. Ils définissent les conditions de réalisation du test et les précautions à prendre. La réponse est maximale et reproductible après la plus forte dose d'insuline utilisée à savoir 0,15 UI/kg sans association significative avec l'âge, le sexe ou le poids. Ils définissent ainsi les valeurs normales de cortisolémie attendues après stimulation et appliquent le même protocole à des patients présentant une pathologie hypothalamo-hypophysaire (17). 15 des 28 patients n'ont pas une réponse suffisante. Ces résultats sont concordants avec un autre test utilisé alors qui consistait à déterminer le taux de stéroïdes urinaires après administration de métyrapone[1].

Ces publications sont à la base du test tel qu'il est utilisé aujourd'hui.

2.3. Déroulement général du test

2.3.1. *Préparation du patient*

De manière générale, le test se déroule chez des sujets à jeun, entre 8 heures et 10 heures du matin pour s'affranchir des variations physiologiques de la cortisolémie. Les patients sont allongés durant toute la durée du test. Un cathéter veineux est mis en place au niveau d'une veine de l'avant-bras au moins

[1] La métyrapone inhibe la 11β-hydroxylase, enzyme responsable de l'étape finale de la stéroïdogénèse en convertissant le 11-desoxycortisol en cortisol.

30 minutes avant le début du test, une élévation du taux de cortisol pouvant s'observer uniquement en raison du stress provoqué par le geste (15). Ce cathéter veineux à pour but de permettre l'injection d'insuline, les prélèvements sanguins itératifs et peut être utilisé si nécessaire pour initier rapidement une perfusion de glucosé. Si une substitution par hydrocortisone est en cours celle-ci est stoppée 24 heures au moins avant le test.

2.3.2. *Administration d'insuline*

Au temps 0, une quantité prédéfinie d'insuline rapide variant entre 0,1 et 0,3 UI/kg selon les différentes publications et l'insulino-sensibilité présumée des patients (doses plus élevées chez les obèses, les diabétiques de type 2 et les acromégales (18)) est administrée par voie intraveineuse directe à travers le cathéter préalablement mis en place. La dose d'insuline la plus couramment rapportée dans la littérature est de 0,15 UI/kg (15;19-24) et la dose de 0,1 UI/kg la dose minimale efficace (17). Certains réitèrent l'administration d'insuline si la première dose n'a pas suffit à provoquer l'hypoglycémie escomptée (18;20).

2.3.3. *Paramètres mesurés*

Des prélèvements sanguins itératifs sont réalisés de manière régulière pour dosage de la glycémie et de la cortisolémie. Ces prélèvements débutent généralement 15 minutes avant l'injection puis sont réitérés à des intervalles et sur une durée variables. Au maximum, certains auteurs préconisent leur réalisation tous les quarts d'heure jusqu'à 120 minutes suivant l'injection (21) et au minimum d'autres les réalisent beaucoup moins souvent au temps 0, plus 30 minutes et plus 60 minutes après l'injection (25). Il n'existe pas de consensus à ce sujet, néanmoins, plus on augmente la fréquence de prélèvements plus on a de chance de déterminer au plus juste le pic de cortisolémie.

2.3.4. *Interprétation*

Le critère de validité retenu le plus souvent pour ce test est l'obtention d'une hypoglycémie symptomatique inférieure à 2,2 mmol/l (40 mg/dl).

L'interprétation du test est basée sur le pic de cortisolémie obtenu après stimulation. Il a été démontré par Erturk *et al*. (20) que l'utilisation de la valeur du delta du cortisol entre sa valeur basale et sa valeur maximale conduit à de nombreux faux positifs et faux négatifs. Par ailleurs, le dosage de l'ACTH au cours du test n'apporte pas d'élément d'interprétation intéressant du fait d'une très large variabilité des valeurs obtenues (26).

Le seuil de cortisolémie pour définir une réponse positive ou négative au test n'est pas unanime et dépend en partie du type de dosage utilisé. Ainsi, lors des premiers essais, Greenwood *et al.* (16) définissaient une réponse normale par un pic de cortisolémie entre 217 µg/l (600 nmol/l) et 376 µg/l (1038 nmol/l) à partir des données obtenues chez 28 sujets contrôles par méthode fluorimétrique dosant à la fois cortisol et corticostérone. Avec les méthodes récentes de dosage immunologique, les seuils retenus sont 180µg/l (500 nmol/l) (18;27-30) ou 200 µg/l (550 nmol/l) (23;24;31-33).

2.4. Performances : "gold standard"

Le test d'hypoglycémie insulinique est considéré comme le test de référence dans l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (19). En effet, comme décrit précédemment, il permet l'exploration de l'ensemble de l'axe. Un dysfonctionnement sur cet axe quel que soit son niveau aboutira à une réponse insuffisante. La distinction entre atteinte centrale ou périphérique se fait alors à l'aide du contexte clinique et du taux basal d'ACTH.

Les travaux réalisés par Plumpton et Besser (34) ont également beaucoup contribué à la reconnaissance de ce test en tant que test de référence. Ils ont réalisé des tests selon la technique décrite par Landon en 1963 chez 20 sujets contrôles et chez 20 sujets ayant été ou étant traités par corticothérapie orale, présentant donc potentiellement une insuffisance corticotrope iatrogène, et devant subir une intervention chirurgicale majeure. Les résultats ont été comparés avec ceux obtenus durant la période péri et per-opératoire. La réponse normale au test d'hypoglycémie induite par l'insuline a été définie à partir des résultats obtenus chez les 20 sujets contrôles par méthode fluorimétrique ne détectant pas la prednisolone. Le critère retenu était une augmentation de cortisolémie de plus de 50 µg/l (140 nmol/l) avec un maximum dépassant 200µg/l (550 nmol/l). Chez ces mêmes sujets, l'élévation du cortisol durant la période opératoire était plus importante en intensité (valeurs maximales entre 220 et 750 µg/l (607 et 2070 nmol/l)) et plus prolongée dans le temps avec d'importantes variations interindividuelles. Chez les 11 patients sevrés en corticoïdes depuis 3 jours à 30 mois, les réponses au test d'hypoglycémie insulinique étaient comparables à celles obtenues dans le groupe contrôle. Tous dépassaient le seuil fixé de 200µg/l. Au cours de la chirurgie, la réactivité de l'axe était également normale, aucun patient n'a eu de couverture en corticoïdes et aucun n'a présenté de signes d'insuffisance surrénalienne. Enfin, dans le groupe des 9 patients sous corticothérapie au moment de l'étude, 2 seulement présentaient une réponse normale au test de stimulation insulinique. Ils ont été opérés sans incident sans couverture en corticoïdes et ont montré une réactivité normale à la chirurgie. Les 7 patients restants présentaient donc une réponse insuffisante au test d'hypoglycémie insulinique et ont reçu une couverture péri-opératoire par 20mg de prednisolone en intramusculaire toutes les 6 heures. Les valeurs maximales de cortisol obtenues en per-opératoire variaient de 40 à 310 µg/l (110 à 855 nmol/l), significativement moindres que chez les sujets contrôles mais 5 d'entre eux montraient une ascension significative de leur taux malgré la corticothérapie. Les auteurs concluent à une plus grande stimulation

obtenue par la chirurgie que par le test d'hypoglycémie, à la grande concordance entre un résultat suffisant au test et une réactivité normale à la chirurgie mais néanmoins les patients insuffisamment répondeurs au test pourraient tout de même réagir suffisamment à la chirurgie. Ces résultats peuvent être traduits par une bonne valeur prédictive négative.

Un autre élément important dans l'interprétation du test est représenté par la reproductibilité de la réponse cortisolique. Greenwood *et al*. (16) après avoir répété le test à deux occasions chez 5 témoins concluent à une bonne reproductibilité. Plus tard, Vestergaard *et al*. (35) confirment cette notion après réalisation de deux tests chez 8 témoins masculins et 8 témoins féminins avec un coefficient de variation de 10%.

Enfin, un autre avantage du test est de permettre l'évaluation de l'axe somatotrope par mesure des taux de GH de manière concomitante. Le test d'hypoglycémie insulinique est également considéré comme le « gold standard » pour le diagnostic d'insuffisance somatotrope (36).

2.5. Limites

Le test d'hypoglycémie insulinique est classiquement contre-indiqué chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, des antécédents de crises convulsives ou une pathologie cérébrale en raison du risque de décompensation que pourrait induire l'hypoglycémie. Sur le plan cardiaque notamment, l'hypoglycémie est susceptible de provoquer une tachycardie, une élévation de la pression artérielle, une modification du segment ST et des troubles du rythme à type d'extrasystoles ou de fibrillation auriculaire (37).

Greenwood *et al.* (16) ont rapporté 4 effets secondaires sévères sur plus de 300 tests réalisés : 2 comas et 2 angors rapidement résolutifs après injection intraveineuse de glucose. En 1992, la publication d'un cas de décès et d'un cas

de séquelles neurologiques à type d'épilepsie chez 2 enfants testés par hypoglycémie insulinique à 0,1 UI/kg pour exploration de l'axe somatotrope a lancé un débat sur la sécurité de telles investigations. Ces 2 enfants ont présenté un œdème cérébral suite à un état hyperosmolaire par resucrage trop important (38). Galloway en 2002 (39) ne retrouve pas d'effet secondaire grave à partir de l'étude rétrospective de 550 tests réalisés chez des enfants de plus de 5 ans dans son unité spécialisée d'endocrinologie. Les enfants recevaient 0,15 UI/kg d'insuline rapide ou 0,1 UI/kg en cas de suspicion de panhypopituitarisme. Une correction orale de l'hypoglycémie était préconisée quand la glycémie capillaire passait en dessous de 2,2 mmol/l (40 mg/dl) et intraveineuse en cas de perte de conscience. Aucun enfant n'a nécessité d'injection de glucosé. Le test était donc considéré comme relativement sûr lorsqu'il est réalisé par une équipe spécialisée et selon un protocole prédéfini. Chez l'adulte, dans le cadre de l'exploration corticotrope, Jones *et al.* (40) ont publié en 1994 les résultats d'un audit effectué rétrospectivement sur 161 tests d'hypoglycémie insulinique réalisés durant l'année 1991. Ils ne rapportent qu'un événement secondaire grave de type épileptique totalement réversible sans séquelle après correction de l'hypoglycémie. Plus récemment, Lange (41) n'a comptabilisé aucun effet secondaire majeur après 255 tests réalisés chez des sujets âgés de 14 à 80 ans, avec une dose d'insuline à 0,1 UI/kg et l'obtention d'un nadir glycémique entre 0,2 et 2,9 mmol/l (3,6 à 52 mg/dl). Il était noté en revanche 5% d'effets secondaires considérés minimes mais non détaillés. Enfin, en 2008, Finucane (18) a publié des résultats également rassurants sur une population plus âgée en moyenne (41,8 ans avec des extrêmes à 13 et 76 ans), après injection de 0,15 UI/kg d'insuline ordinaire. Sur 197 tests, le nadir glycémique moyen obtenu était de 1,4 mmol/l (25 mg/dl) et aucun effet secondaire significatif n'était noté.

Ainsi, les résultats concernant les études de sécurité du test sont assez rassurants lorsque celui-ci est effectué par une équipe spécialisée. Il nécessite

toutefois une surveillance constante au minimum par une infirmière et la possibilité d'un recours immédiat à un médecin si nécessaire.

Ce test est donc consommateur en temps et en personnel et moyennement toléré par les patients du fait des symptômes adrénergiques, voire neuroglucopéniques qu'il engendre même si la fréquence de survenue d'effets secondaires graves est modeste.

3. TESTS A L'ACTH

3.1. Physiologie

L'ACTH comme nous l'avons décrit précédemment a pour rôle principal la stimulation du cortex surrénalien avec pour conséquence une augmentation de la sécrétion de glucocorticoïdes.

Lorsqu'il existe une insuffisance par atteinte primaire du cortex surrénalien, celui-ci n'est pas capable de répondre à la stimulation directe de l'ACTH. Ceci est à la base de l'évaluation de l'insuffisance surrénalienne primaire par les tests à l'ACTH.

L'ACTH exerce également un rôle trophique sur le cortex surrénalien. En l'absence d'ACTH de manière prolongée est observée une atrophie surrénalienne avec diminution des capacités sécrétoires (2). Le biais par lequel l'ACTH exerce cette action n'est pas complètement élucidé. Récemment, une équipe française a émis l'hypothèse d'une action antiapoptotique combinée avec une action indirecte par l'intermédiaire d'une stimulation d'une sécrétion paracrine de VEGF pro-angiogénique (42). D'autres évoquent le rôle d'une partie du fragment N-terminal de la POMC résultant du clivage de ce fragment au niveau corticosurrénalien sous l'effet d'une protéase (43). Dans le contexte d'insuffisance corticotrope, l'impossibilité pour la surrénale de répondre à une stimulation aiguë par de l'ACTH exogène repose sur cette atrophie.

3.2. Historique

3.2.1. *Premières évaluations*

L'utilisation de corticotropine d'origine animale pour l'évaluation de la fonction surrénalienne date des années 1940. Il s'agissait alors d'insuffisance surrénalienne primitive. Initialement, la réponse était jugée sur le dosage des éosinophiles et du ratio Na/K urinaire (44;45) avec cependant une spécificité insuffisante, puis sur le dosage des stéroïdes urinaires (46) particulièrement chronophage. Eik-Nes (47) a proposé d'évaluer la fonction surrénalienne par dosage du 17-hydroxycorticostéroïde plasmatique durant une perfusion de plusieurs heures d'ACTH. L'ensemble de ces explorations présentait un risque de réaction allergique important, pouvant conduire au décès, du fait de l'utilisation de corticotropine animale (48) ainsi qu'un risque d'intoxication par l'eau en cas de contamination par l'hormone antidiurétique (49).

3.2.2. *ACTH de synthèse*

La mise au point de l'ACTH de synthèse (50) correspondant au 24 premiers acides aminés de la portion N-terminale (ACTH (1-24)) a ouvert la voie à un nouveau test après la démonstration par Landon *et al.* (51) d'un potentiel stimulant de ce peptide équivalent en intensité à celui de la corticotropine naturelle mais sur une durée réduite. Le risque allergique était fortement diminué en raison de l'utilisation d'une séquence d'acides aminés commune aux espèces et de l'absence d'injection de protéines étrangères.

3.2.3. ***Test à 250 µg***

Wood *et al.* (52) sont les premiers en 1965 à utiliser un test par injection intramusculaire d'une dose unique de 250 µg d'ACTH (1-24) pour l'évaluation de la réponse surrénalienne chez des témoins, des patients suspects de présenter une maladie d'Addison mais également après corticothérapie.

Le test stimulant théoriquement directement le cortex surrénalien a été rapidement accepté et est actuellement très largement utilisé pour le diagnostic d'insuffisance surrénalienne primitive (19).

Concernant son application dans le diagnostic d'insuffisance corticotrope, Kehlet *et al.* (53) en 1973 ont démontré une bonne corrélation entre la cortisolémie obtenue 30 minutes après l'injection intraveineuse de 250 µg d'ACTH (1-24) et la capacité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien à réagir de manière adéquate (définie à partir des données de sujets contrôles) à un stress chirurgical chez 48 patients traités par glucocorticoïdes. En particulier, aucun patient ayant une réponse normale au test à l'ACTH (1-24) 250 µg n'a présenté d'altération significative de la réponse corticotrope au stress chirurgical. Quelques années plus tard, le test a été évalué chez 25 patients dont 8 sous corticothérapie, 14 opérés pour tumeur hypophysaire (adénome ou kyste) et 3 suspects de présenter un adénome hypophysaire. Le pic de cortisolémie à 30 minutes après injection intraveineuse de 250 µg d'ACTH de synthèse était hautement corrélé au pic de cortisol au cours d'un test d'hypoglycémie insulinique (r=0,90). Il était ainsi conclu que le test à l'ACTH (1-24) était également valable dans l'évaluation de la fonction corticotrope et pas seulement de la fonction corticosurrénalienne (54). Cela a été confirmé par une étude sur 90 patients suspects d'insuffisance hypothalamo-hypophyso-surrénalienne. Le coefficient de corrélation retrouvé entre les deux pics était alors de 0,92 (55).

Néanmoins, la validité du test a été ensuite remise en question par plusieurs auteurs. Borst (56) en 1982 décrit une réponse normale au test à l'ACTH-(1-24) 250 µg chez 4 patients sur 9 atteints de tumeurs hypophysaires et ayant une réponse clairement insuffisante lors de l'hypoglycémie insulinique. Cunningham (57) a montré une discordance chez 11 patients sur 32 étudiés (5 après hypophysectomie et 27 après corticothérapie). Ces 11 patients présentaient une réponse normale à l'ACTH mais altérée au test à la métyrapone[2].

En 1985, Graybeal et Fang (58) rappellent dans leur travail que la dose de 250µg d'ACTH (1-24) est largement supra-physiologique et qu'une dose de 0,2µg/kg est suffisante chez les sujets sains pour produire des taux plasmatiques d'ACTH et de cortisol équivalents à ceux obtenus au cours d'un stress physiologique. Ce caractère supra-physiologique avait été souligné dès 1964 par Landon *et al.*(51)

La méta-analyse de Dorin (59) publiée en 2003 reprend les résultats de 20 études comparant le test à l'ACTH (1-24) 250 µg IV ou IM avec le test d'hypoglycémie insulinique et/ou le test à la métyrapone. La reconstruction d'une courbe ROC à partir des différentes données retrouve une sensibilité de 57%, pour une spécificité choisie à 95%.

Afin de tenter d'améliorer la sensibilité du test à l'ACTH (1-24), un test à 1 µg a été proposé.

3.3. Mise au point du test à l'ACTH 1 µg (60)

Devant la mise en évidence d'un manque de sensibilité du test à l'ACTH (1-24) 250 µg qui correspond à des doses largement supra-physiologiques,

[22] Actuellement, l'interprétation du test à la métyrapone repose sur les dosages de cortisolémie, ACTH et 11-desoxycortisol plasmatiques. Chez un sujet sain, après administration de métyrapone, le cortisol s'effondre, provoquant une levée d'inhibition sur la production d'ACTH qui stimule la stéroïdogénèse et il s'en suit une élévation du taux plasmatique du précurseur 11-desoxycortisol. En cas d'insuffisance surrénalienne, le 11-desoxycortisol n'augmente pas.

Dickstein *et al*. en 1991 ont cherché à déterminer quelle serait la plus petite dose d'ACTH permettant la stimulation maximale du cortex surrénalien. A cet effet, ils ont comparé les réponses cortisoliques obtenues 30 et 60 minutes après injection intraveineuse de différentes doses d'ACTH (1-24) (250, 10, 5 et 1µg) chez 10 volontaires sains. A la dose de 1 µg, les valeurs de cortisolémie obtenues à 30 minutes étaient similaires à celles obtenues 30 minutes après injection de 250 µg (704±72 nmol/l soit 255±26 µg/l *vs*. 718±55 nmol/l soit 260±20 µg/l respectivement) alors que la réponse à 60 minutes était statistiquement plus basse avec 1 µg (549±61 nmol/l soit 199±22 µg/l *vs*. 842±110nmol/l soit 305±40 µg/l, $p<0,01$). Ainsi, la dose de 1 µg d'ACTH suffit à provoquer une réponse cortisolique à 30 minutes similaire à celle obtenue 30 minutes après 250 µg.

Afin d'évaluer ce nouveau test, il a été réalisé chez 6 patients, 24 heures après l'arrêt d'une corticothérapie au long cours (10 à 20 mg d'équivalent prednisone depuis 2 à 4 ans), et présentant une cortisolémie similaire aux témoins à 30 minutes après injection de 250 µg d'ACTH (1-24) ($p>0,3$). La cortisolémie obtenue à 30 minutes après injection de 1 µg était quant à elle significativement réduite chez ces 6 patients par rapport aux témoins (458±86 nmol/l soit 166±31 µg/l vs. 707±72 nmol/l soit 255±26 µg/l, $p<0,01$) suggérant l'existence d'une insuffisance corticotrope modérée non diagnostiquée par le test à 250µg.

3.4. Déroulement général du test

Le test débute généralement le matin à jeun entre 8 et 10 heures. Toutefois, certains auteurs rapportent l'absence d'influence de l'horaire sur les résultats (61).

L'ACTH (1-24) n'étant disponible commercialement que sous la forme d'ampoules dosées à 250µg/ml, il est nécessaire d'effectuer une dilution du produit. Elle se fait dans une solution de NaCl 0,9% ,soit immédiatement avant la réalisation du test (62), soit en plusieurs étapes avec conservation d'une solution de dilution intermédiaire à 5µg/ml pendant au maximum 4 mois à +4°C, la dilution finale étant réalisée juste avant l'exécution du test. Dickstein *et al.* (60) ont montré la stabilité du produit ainsi préparé et conservé.

1 µg d'ACTH (1-24) est injecté par voie intraveineuse directe à travers un cathéter préalablement mis en place, celui-ci permettant également d'effectuer les prélèvements itératifs de cortisolémie à des temps variables selon les publications, le temps le plus souvent retenu étant celui de +30 minutes.

L'interprétation du test repose sur le pic de cortisol obtenu ou sur sa valeur à T+30 minutes en comparaison avec un seuil défini permettant la classification des sujets en déficitaires ou non.

3.5. Avantages

Ce test présente de nombreux avantages. En premier lieu, il n'existe pas de contre-indication à sa réalisation, pas d'effet indésirable décrit. La tolérance du test est donc très bonne, le seul inconvénient pour le patient étant représenté par l'utilisation d'un cathéter intraveineux.

Du fait de l'absence d'effet secondaire, la surveillance est moins contraignante que lors du test d'hypoglycémie provoquée par l'insuline. Ce test est également de réalisation plus courte et nécessite moins de prélèvements, certains auteurs proposant même la réalisation d'un prélèvement unique à T+30 minutes (63).

Enfin, la réalisation du test ne requière pas d'hospitalisation.

Il s'agit donc d'un test bien toléré, moins consommateur en temps et en personnel que l'hypoglycémie provoquée par l'insuline.

3.6. Inconvénients

L'inconvénient technique majeur de ce test est la nécessité de réaliser une dilution en une ou plusieurs étapes, ce qui représente une source d'erreur potentielle dans la dose réellement administrée au patient et peut conduire à des faux négatifs (sujets considérés à tort comme non insuffisants) en cas d'excès ou à des faux positifs (sujets considérés à tort comme insuffisants) en cas de dose trop faible. En effet, après l'utilisation d'une dose de 0,8 µg chez 10 volontaires sains, la cortisolémie à 30 minutes est nettement inférieure à celle obtenue après 1µg (312±179 nmol/l soit 113±65 µg/l *vs*. 607±182 nmol/l soit 220±66 µg/l, $p<0,01$) (61). A l'inverse, après une stimulation de 5µg également chez 10 sujets sains, la moyenne de cortisolémie obtenue à 30 minutes est de 803±44 nmol/l (290±16 µg/l) contre 654±33 nmol/l (237±12 µg/l) pour 1 µg dans une publication de Tordjman *et al*. (29). La plus grande précaution est donc requise pour la réalisation des étapes de dilution.

La seconde limite reconnue pour ce test est son utilisation dans l'insuffisance corticotrope récente. Des études menées en période post-opératoire précoce d'une chirurgie d'adénome hypophysaire (<11 jours) ont montré une proportion élevée de faux négatifs (23;64). L'explication avancée est celle d'un délai trop court pour que l'atrophie surrénalienne consécutive au défaut d'ACTH ait pu s'installer. Un délai de 4 à 6 semaines minimum est proposé (23). En revanche, le problème reste entier quand il n'est pas possible de dater l'apparition de l'insuffisance corticotrope.

3.7. Performances

Tordjman *et al.* (29) en 1995 évaluent les performances du test sur une population de 19 patients présentant une pathologie hypophysaire. 15 d'entre eux étaient suivis pour un macroadénome dont 12 opérés. 2 patients avaient eu une chirurgie pour microadénome, 1 patient présentait une atteinte post-méningite et le dernier post-encéphalite. Après intervention chirurgicale, un délai d'au moins cinq mois était respecté avant réalisation des tests.

Les patients étaient classés en 2 groupes selon leur réponse à l'hypoglycémie insulinique ou au test à la métyrapone : un groupe de 10 insuffisants corticotropes et un groupe de 9 non insuffisants.

Pour une réponse normale au test à l'ACTH 1µg définie comme un pic de cortisolémie $\geq$ 497 nmol/l (180µg/l), tous les patients insuffisants étaient correctement diagnostiqués. En revanche, 2 patients non insuffisants ne présentaient pas une réponse adéquate au test.

La sensibilité du test à l'ACTH 1µg dans cette étude était de 100 % avec une spécificité de 78 % pour les patients présentant une pathologie hypophysaire.

Depuis, plusieurs études d'évaluation des performances du test ont été réalisées dont les principales caractéristiques et les principaux résultats sont regroupés dans le tableau ci-après.

Etudes	Patients	Référence	Seuil nmol/l	VP/FN	FP/VN	Se %	Sp %
Abdu *et al* (27)	42	HI	500	12/0	2/28	**100**	**93**
Ambrosi *et al* (28)	57	HI	500	10/4	3/40	**71**	**93**
Choi *et al*. (63)	72	HI	550	35/1	8/28	**97**	**78**
Courtney *et al.* (23)	41	HI	500	9/2	4/26	**82**	**87**
Maghnie *et al.* (33)	16	HI	550	5/6	0/5	**45**	**100**
Mayenknecht *et al* (32)	44	HI/MTP/CRH	535	15/8	1/20	**65**	**96**
Rasmuson *et al*. (30)	27	HI	550	15/1	0/11	**94**	**100**
Soule *et al*. (65)	65	MTP	414	6/6	0/53	**50**	**100**
Suliman *et al*. (66)	51	MTP	550	14/1	10/26	**93**	**72**
Talwar *et al.* (31)	24	HI	550	13/0	1/10	**100**	**91**
Tordjman *et al*. (67)	62	HI	500	18/1	7/36	**95**	**84**

<u>Tableau 2</u> : performances du test à l'ACTH 1µg, résultats des principales études

Référence=test utilisé comme référence

HI : hypoglycémie insulinique MTP : test à la métyrapone CRH : test au CRH

Seuil en nmol/l retenu pour définir la réponse au test à l'ACTH 1µg

VP : vrais positifs = nombre de sujets ayant une réponse insuffisante au test à l'ACTH 1µ et un diagnostic positif d'insuffisance corticotrope par le test de référence.

FN : faux négatifs = nombre de sujets ayant une réponse suffisante au test à l'ACTH 1 µg et un diagnostic positif d'insuffisance corticotrope par le test de référence.

VN : vrais négatifs = nombre de sujets ayant une réponse suffisante au test à l'ACTH 1 µg et un diagnostic négatif d'insuffisance corticotrope par le test de référence.

FP : faux positifs = nombre de sujets ayant une réponse insuffisante au test à l'ACTH 1 µg et un diagnostic négatif d'insuffisance corticotrope par le test de référence

Se : sensibilité = VP/(VP+FN)*100 **Sp : spécificité** = VN/(VN+FP)*100

Enfin, deux méta-analyses récentes ont comparé les performances des tests à l'ACTH (1-24) à 1µg et à 250µg pour le diagnostic d'insuffisance corticotrope à partir de la reconstitution de courbes ROC grâce aux résultats d'études évaluant la spécificité et la sensibilité d'un des tests ou des deux par rapport à un « gold standard » (test d'hypoglycémie provoquée ou test à la métyrapone). La première parue en 2003 conclut à des performances similaires pour les deux tests, marquées par un manque de sensibilité (59). La seconde méta-analyse est en désaccord avec ces résultats en retrouvant une supériorité du test à 1µg par rapport à celui à 250 µg pour le diagnostic d'insuffisance corticotrope (68).

Ainsi, le test à l'ACTH (1-24) à 1µg reste toujours controversé presque 20 ans après sa mise au point par Dickstein *et al.* (60).

4. NOTRE ÉTUDE

4.1. But de l'étude

L'objectif de notre travail est de déterminer les performances du test à l'ACTH (1-24) 1µg pour l'évaluation de la fonction corticotrope en référence au test d'hypoglycémie insulinique. Pour cela, nous avons dans un premier temps analysé les résultats du test d'hypoglycémie provoquée puis ceux du test à l'ACTH 1 µg par rapport à ceux de l'hypoglycémie provoquée.

4.2. Patients et méthode

4.2.1. *Généralités*

Il s'agit d'une étude prospective réalisée entre février 2009 et juin 2010 dans les secteurs d'hospitalisation du service d'Endocrinologie du CHU de Nancy.

4.2.2. *Population concernée*

L'étude a porté sur un large échantillon de patients hospitalisés pour exploration de l'axe corticotrope soit isolément en raison d'un sevrage en corticoïdes soit dans le cadre plus large d'un bilan hypophysaire plus complet pour pathologie hypothalamo-hypophysaire connue ou suspectée. Lorsqu'il s'agissait d'une évaluation post-opératoire, un délai minimum de 4 mois après la chirurgie était respecté selon la procédure habituelle du service.

Les patients non retenus sont ceux pour lesquels il n'a pas été possible de réaliser les deux explorations pendant la durée de l'hospitalisation.

La population est donc composée de sujets appartenant tous à la population ciblée par les tests dans la pratique courante de la spécialité.

4.2.3. *Protocoles de réalisation des tests*

Les tests ont été réalisés dans un ordre aléatoire, séparés d'un délai minimum de 24 heures et maximum de 7 jours. La substitution éventuelle par hydrocortisone était arrêtée au minimum 72 heures avant le premier test.

4.2.3.1. Hypoglycémie provoquée par insuline

Le test est débuté le matin entre 8 heures et 9 heures chez un patient à jeun depuis minuit et allongé pendant toute la durée de l'épreuve. Un cathéter veineux périphérique est mis en place au niveau de chaque avant-bras. Le premier sert à la perfusion de Glucosé 30% si nécessaire et le second aux prélèvements sanguins itératifs. Une heure après, 0,2 UI/kg d'insuline ordinaire Actrapid® (Novonordisk®) sont injectés à travers le premier cathéter. La tension artérielle et la glycémie capillaire (lecteur Optium Xceed®, Abbott®) du patient sont relevées à -15, 0, 10, 20, 30 minutes puis tous les quarts d'heure sur une durée totale de deux heures ainsi qu'en fonction des symptômes présentés. Des prélèvements sanguins pour dosage de la glycémie plasmatique et de la cortisolémie sont effectués à -15, 0, 10, 20, 30, 45, 60, 90 et 120 minutes.

Le test est considéré comme valide lorsque le patient présente une hypoglycémie < 40 mg/dl (2,2 mmol/l).

L'existence de troubles de la conscience, de convulsions et/ou une glycémie capillaire < 20 mg/dl (1,1mmol/l) ainsi qu'une glycémie capillaire

restant inférieure à 40 mg/dl (2,2 mmol/l) pendant plus de 15 minutes conduit à un resucrage intraveineux par perfusion de glucosé à 30%.

Le test se termine par l'administration d'un repas. Le patient est sous la surveillance continue d'une infirmière pendant toute sa durée et le médecin responsable est disponible immédiatement si nécessaire. **(annexe1)**

Au cours du test, l'ensemble des informations concernant les mesures de glycémie capillaire et de tension artérielle, les symptômes constatés et l'éventuel resucrage sont reportés sur une feuille de surveillance spécifique **(annexe 2)**.

4.2.3.2. Test à l'ACTH (1-24) 1µg

Le test est également réalisé le matin chez un patient à jeun depuis minuit et au repos pendant toute la durée du test.

La solution est préparée de manière extemporanée pour chaque patient. Une ampoule de tétracosactide Synacthène® (Defiante Farmaceutical® SA) à 0,25mg/ml est diluée dans un flacon de 250 ml de chlorure de sodium à 0,9%. Après homogénéisation, 1ml de cette solution est prélevé et injecté au patient à travers un cathéter veineux préalablement mis en place au niveau de l'avant-bras.

Les prélèvements sanguins pour dosage de la cortisolémie sont réalisés juste avant l'injection puis à 30 et 60 minutes. **(annexe 3)**

4.2.4. *Autres paramètres biologiques recueillis*

Le bilan concernant l'axe corticotrope a été complété par l'évaluation du cycle du cortisol et de l'ACTH en situation basale, avant la réalisation des tests de stimulation et au minimum 48 heures après arrêt d'un traitement par

hydrocortisone. Les prélèvements sont effectués après une demi-heure de repos à 8 heures, 12 heures, 16 heures, 20 heures et minuit.

Les patients hospitalisés pour une pathologie hypothalamo-hypophysaire ont également eu un bilan de l'ensemble des axes hormonaux hypophysaires.

Pour l'axe somatotrope, le taux d'IGF 1 le matin à jeun et les dosages de GH au cours de l'hypoglycémie provoquée par insuline (de manière concomitante aux dosages de cortisolémie) ont été recueillis.

La TSH en association avec la T4 libre ont permis l'évaluation de l'axe thyréotrope.

Enfin, sur le plan gonadotrope, les hormonémies basales de LH, FSH, testostérone, 17β-œstradiol à 8 heures parfois complétées par un test à la LHRH ont été relevées.

4.2.5. *Techniques de dosage*

Paramètre mesuré	Technique de dosage	Limite de détection	Imprécision (CV%)
Glycémie	Hexokinase OSR6221 Beckman Coulter®	0,7 mg/dl 0,04 mmol/l	totale <1,5
Cortisolémie	Immunoenzymatique chimioluminescence Access® Beckman Coulter®	4 µg/dl 11 mmol/l	totale <10
GH	Immunoenzymatique chimioluminescence Access® Beckman Coulter®	0,003ng/ml 0,009mUI/l	totale <20
IGF1	Immunologique chimioluminescence DiaSorin®	3ng/ml	intra-/interessai <4,6/≤7,5
LH **FSH**	Immunoenzymatique chimioluminescence Access® Beckman Coulter®	0,2 mUI/ml	totale <10
Testostéronémie	Radioimmunologique Immunotech®Beckman Coulter®	0,025 ng/ml	intra-/interessai ≤14,8/≤15
Estradiol	Radioimmunologique Spectria®	5 pmol/l	intra-/interessai ≤18,1 /≤17,6
TSHus	Immunoenzymatique chimioluminescence Access® Beckman Coulter®	0,003mUI/l	totale ≤10,6
T4L	Radioimmunologique Immunotech®Beckman Coulter®	0,5 pmol/l	intra-/interessai ≤8,3 / ≤7,5

Tableau 3:Techniques de dosage des paramètres biologiques

4.2.6. *Analyses statistiques*

L'analyse descriptive des variables quantitatives a procédé par estimation des moyennes, des écarts-types et des valeurs minimales et maximales.

La corrélation entre deux variables quantitatives a été testée par le test de corrélation de Pearson. Les variables non paramétriques ont été traitées par le test de Mann-Withney. La comparaison de plusieurs sous-groupes a été réalisée en utilisant la correction de Bonferroni.

Le résultat est considéré comme significatif si $p<0,05$.

Les performances du test à l'ACTH 1µg selon le pic de cortisolémie ou la cortisolémie à 30 minutes ont été estimées par leur spécificité et leur sensibilité après comparaison avec les résultats du test d'hypoglycémie provoquée par insuline considéré comme référence.

Elles sont exprimées en pourcentages et intervalles de confiance à 95 % (IC95%) et représentées à l'aide d'une courbe ROC.

La sensibilité correspond à la proportion de tests non réactifs (vrais positifs) chez les personnes ayant un diagnostic positif d'après le test de référence.

La spécificité correspond à la proportion de tests réactifs (vrais négatifs) chez les personnes ayant un diagnostic négatif d'après le test de référence.

La saisie et l'enregistrement des données ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2007®

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel SAS 9,2® (SAS Institute, Cary, NC).

4.2.7. *Description de la population*

Durant la période de l'étude, un total de 63 paires de tests ont été réalisées chez 59 patients.

Trois résultats ont été exclus en raison de l'absence d'hypoglycémie < 40 mg/dl (2,2 mmol/l) lors du test d'hypoglycémie provoquée par insuline.

Deux patients ont eu une évaluation avant et après chirurgie hypophysaire et deux patients ont été évalués deux fois à 8 mois d'intervalle dans le cadre du suivi évolutif de leur pathologie.

Ainsi, nous disposons des résultats de 60 paires de tests réalisés chez 56 patients.

La population est composée de 33 femmes et 23 hommes âgés en moyenne de 46,9±14,1 ans (âge minimum : 20,1 ans ; âge maximum : 71,2 ans).

Les raisons ayant conduit à l'évaluation de l'axe corticotrope sont résumées dans les figures 2 et 3.

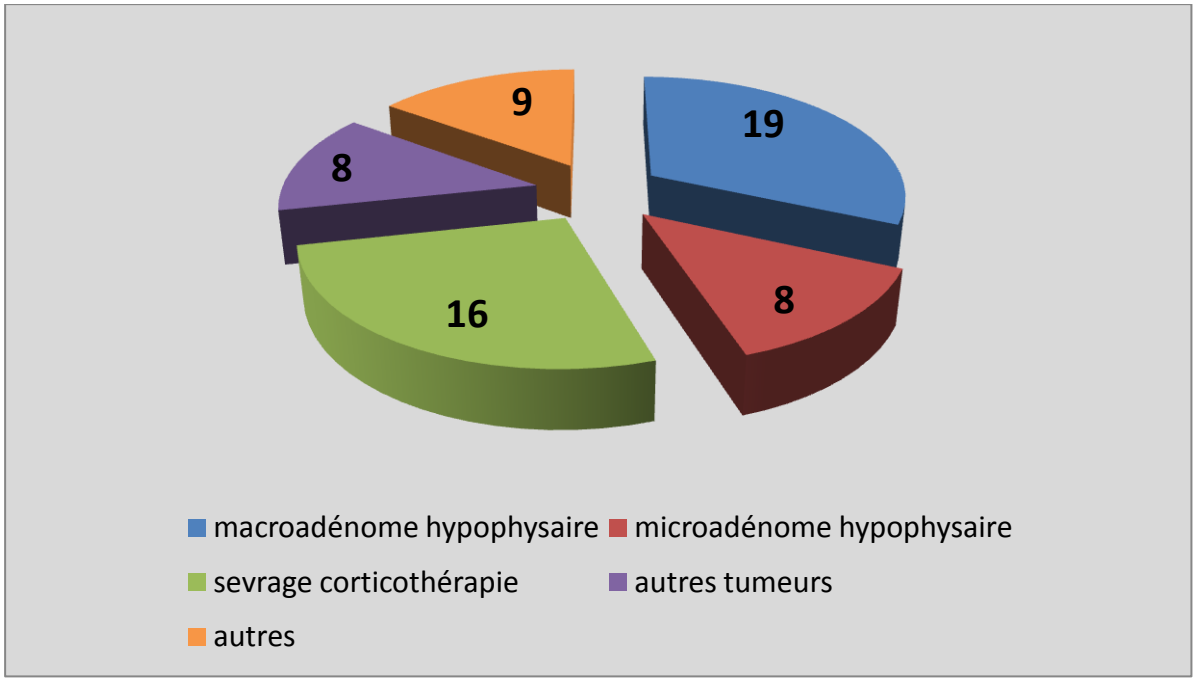
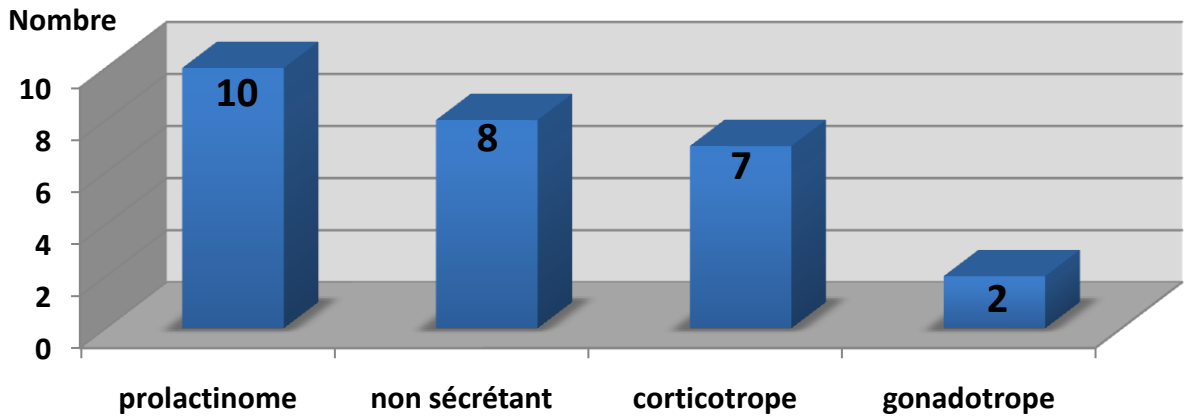


Figure 2: répartition des indications d'exploration de l'axe corticotrope



<u>Figure 3</u> : répartition des adénomes hypophysaires en sous-types sécrétoires

Les autres tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire sont représentées par les kystes épidermoïdes (n=3), les méningiomes (n=4) et un mucocèle sphénoïdal.

Enfin, 2 patients ont été explorés en raison d'une hyperprolactinémie, 2 pour symptomatologie évocatrice d'une atteinte hypophysaire avec antécédent de traumatisme crânien grave et 5 patients pour des signes cliniques aspécifiques.

4.2.8. *Test d'hypoglycémie provoquée par insuline*

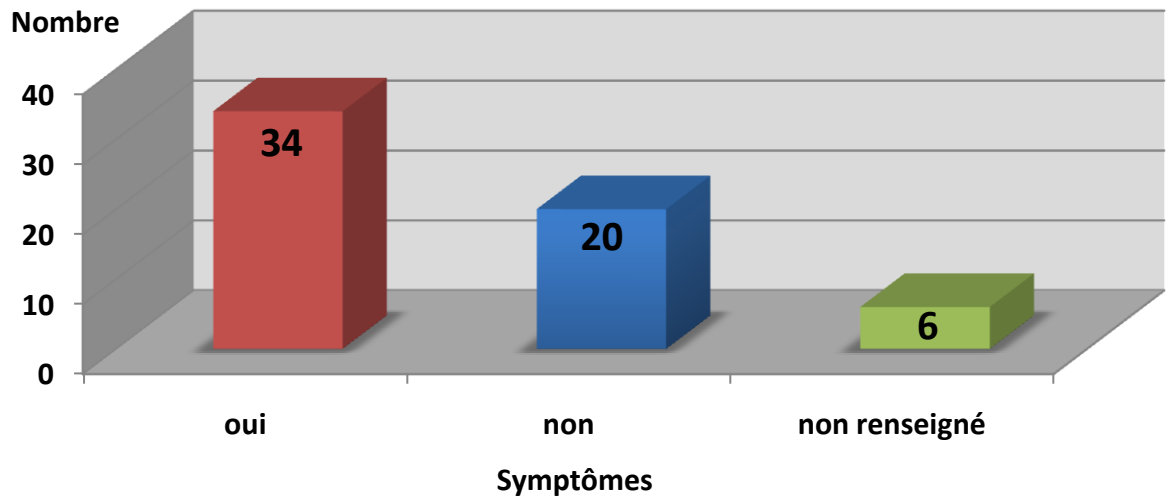
4.2.8.1. <u>Description des résultats</u>

Pour l'ensemble des résultats étudiés, le nadir glycémique après injection de 0,2 UI/kg est inférieur à 40 mg/dl (2,2 mmol/l). Sa moyenne est de 26±7

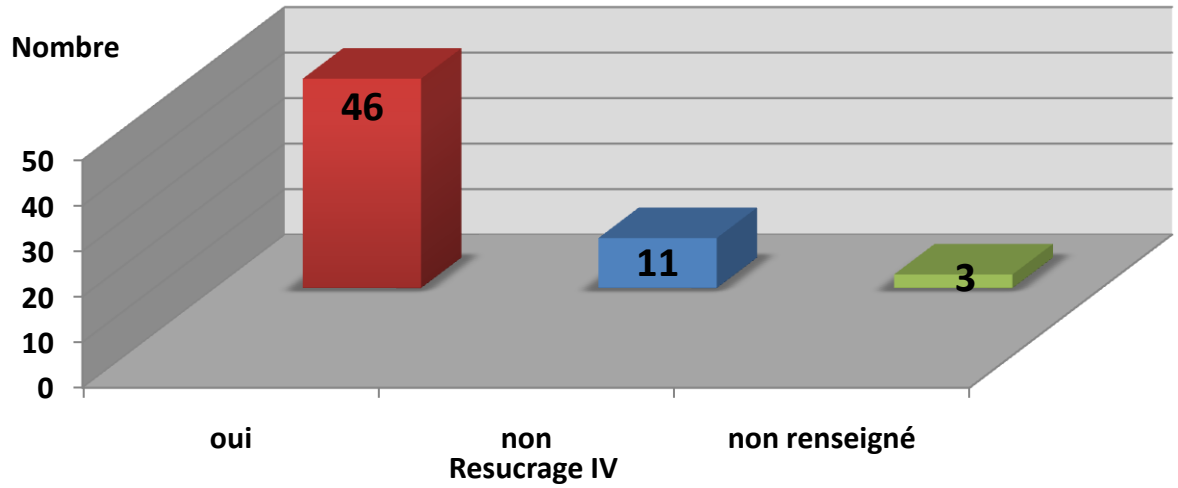
mg/dl (1,4±0,4 mmol/l) et sa survenue a lieu le plus souvent 30 minutes après l'injection.

La valeur du pic de cortisolémie obtenue durant le test est de 166±66 µg/l (458±182 mmol/l) avec une valeur minimale à 28 µg/l (77 mmol/l) et une valeur maximale à 348 µg/l (960 mmol/l). Le pic a lieu le plus souvent 60 minutes après l'injection et 30 minutes après l'atteinte du nadir glycémique.

Le nombre de patients symptomatiques et le nombre de patients pour lesquels une administration de glucosé par voie intraveineuse a été réalisée au cours de l'épreuve sont rapportés dans les figures 4 et 5.

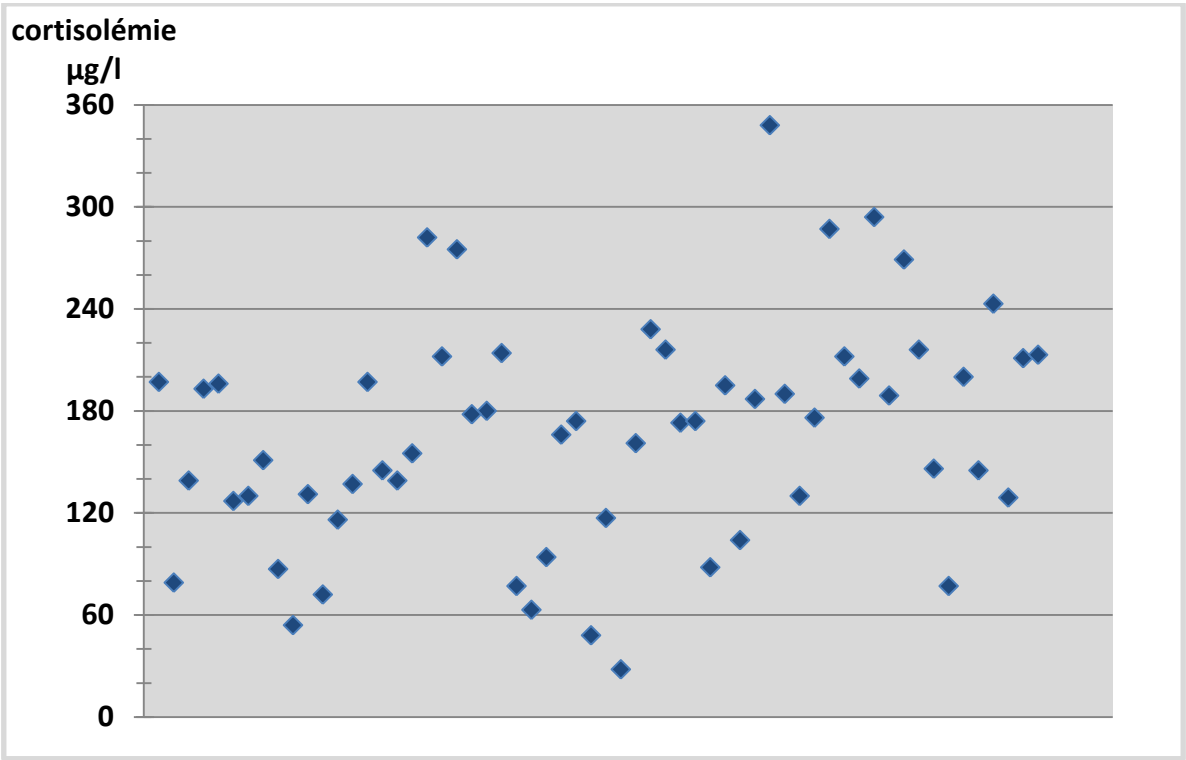


<u>Figure 4</u> : répartition de la population selon l'existence d'une symptomatologie hypoglycémique



<u>Figure 5</u> : répartition de la population selon la réalisation d'un resucrage intraveineux

La valeur maximale de cortisolémie pour chaque patient est rapportée dans la figure 6.



<u>Figure 6</u> : dispersion des pics de cortisolémie au cours de l'hypoglycémie provoquée

En se basant sur la plupart des études récentes, nous avons défini une réponse normale au test par l'obtention d'une cortisolémie maximale ≥ 180 µg/l (500 mmol/l). 34 tests (56%) sont en faveur d'une insuffisance corticotrope et 26 (44%) en faveur d'une fonction préservée.

4.2.8.2. Facteurs associés aux résultats

Afin de déterminer les facteurs associés aux résultats du test d'hypoglycémie provoquée par insuline, nous avons recherché les corrélations entre le pic de cortisolémie obtenu et différents paramètres.

- **Caractéristiques générales des patients**

Aucun lien significatif n'est retrouvé entre l'âge, le sexe, l'IMC des patients et le résultat du test d'hypoglycémie provoquée en analyse bivariée.

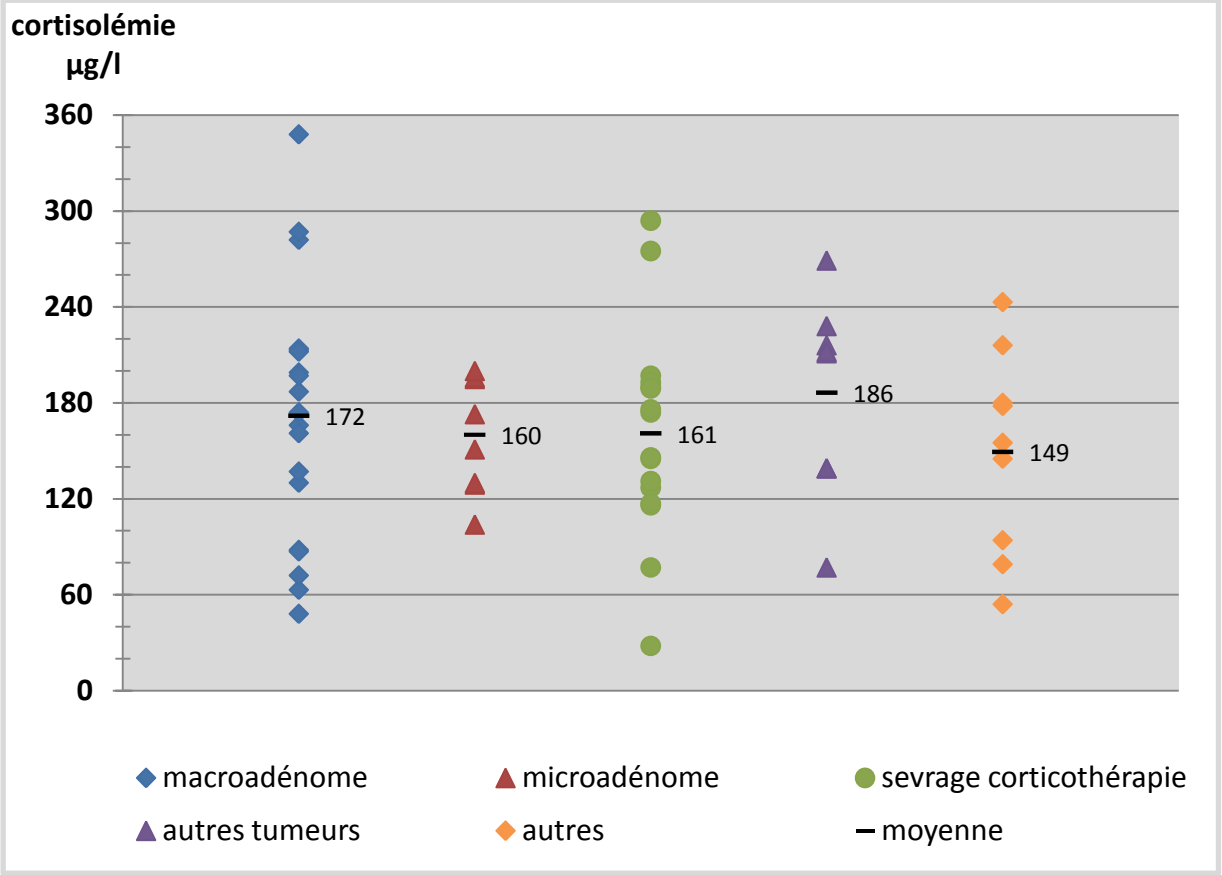
- **Déroulement du test**

Il n'a pas été mis en évidence de différence de pic de cortisolémie entre les patients ayant présenté des symptômes d'hypoglycémie et ceux restés asymptomatiques.

De même, les patients ayant reçu une perfusion de glucosé n'ont pas présenté des résultats différents des patients sans resucrage (168±68 µg/l *vs* 156±62 µg/l respectivement, soit 464±189 nmol/l *vs* 431±171 nmol/l ; NS).

Il n'y a pas de corrélation significative entre le nadir glycémique et les valeurs maximales de cortisolémie dans notre population.

- **Indications de l'exploration**

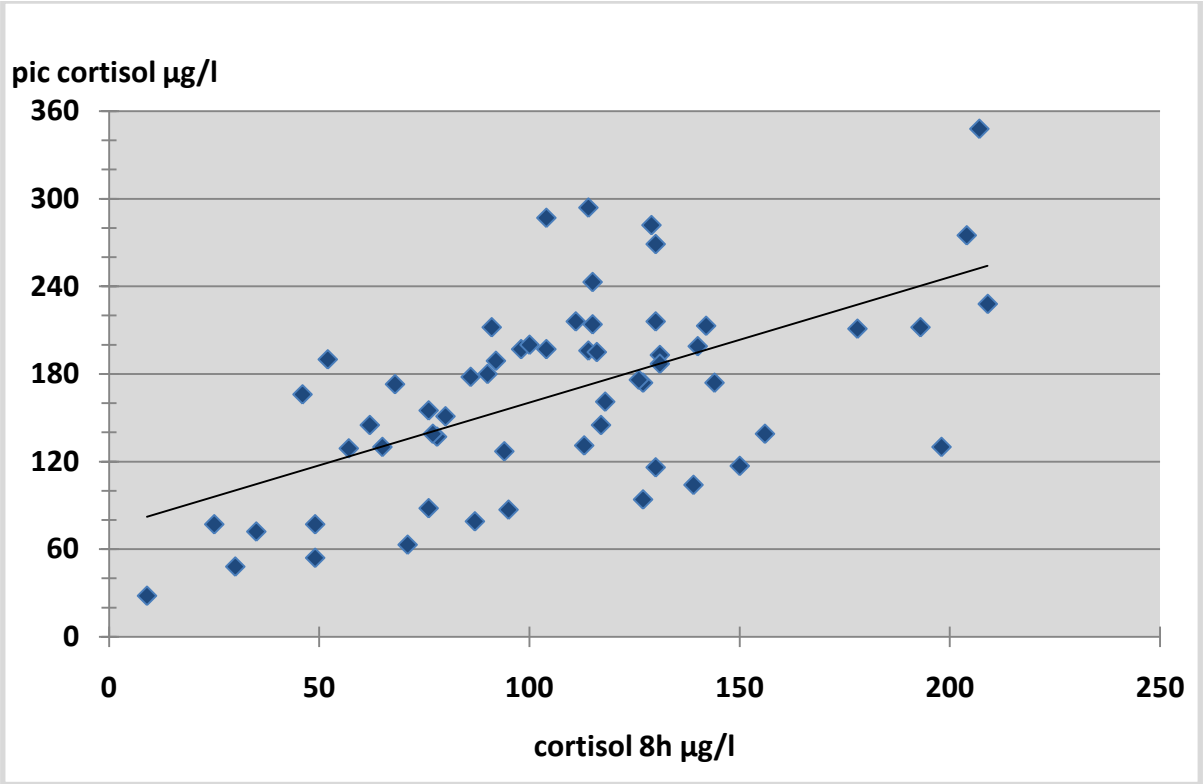


<u>Figure 7</u> : répartition des pics de cortisolémie au cours de l'hypoglycémie provoquée selon les indications d'exploration

Nous ne retrouvons pas d'influence significative des causes d'exploration de l'axe sur les résultats du test après application d'une correction de Bonferroni.

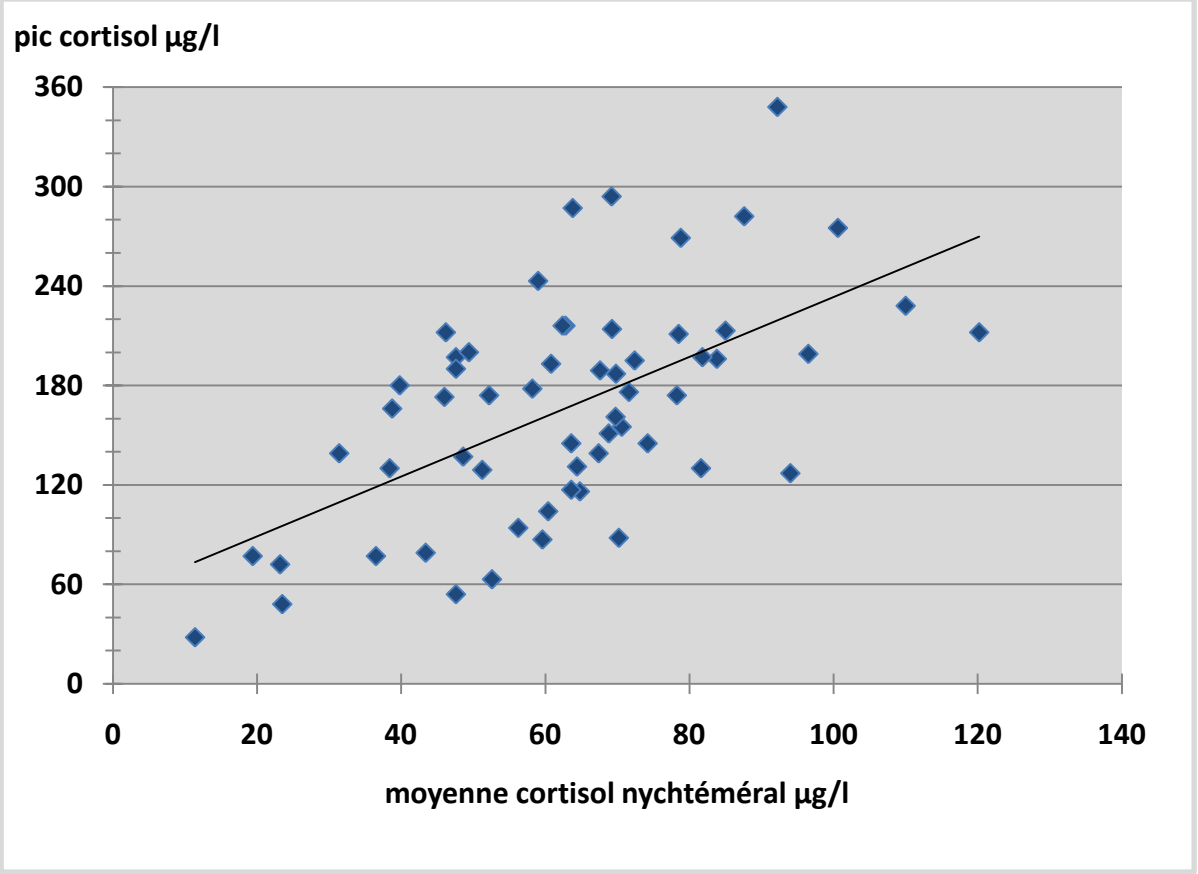
- **Sécrétion basale de cortisol**

Le lien entre la capacité de réponse de l'axe à la stimulation et sa sécrétion à l'état basal a été évalué à partir de la cortisolémie à 8 heures au repos et la cortisolémie moyenne sur un cycle de 24 heures.



n=59 ; p<0,0001 ; r=0,54

<u>Figure 8</u> : corrélation entre cortisolémie à 8 heures et réponse à l'hypoglycémie provoquée



n=59 ; p<0,0001 ; r=0,58

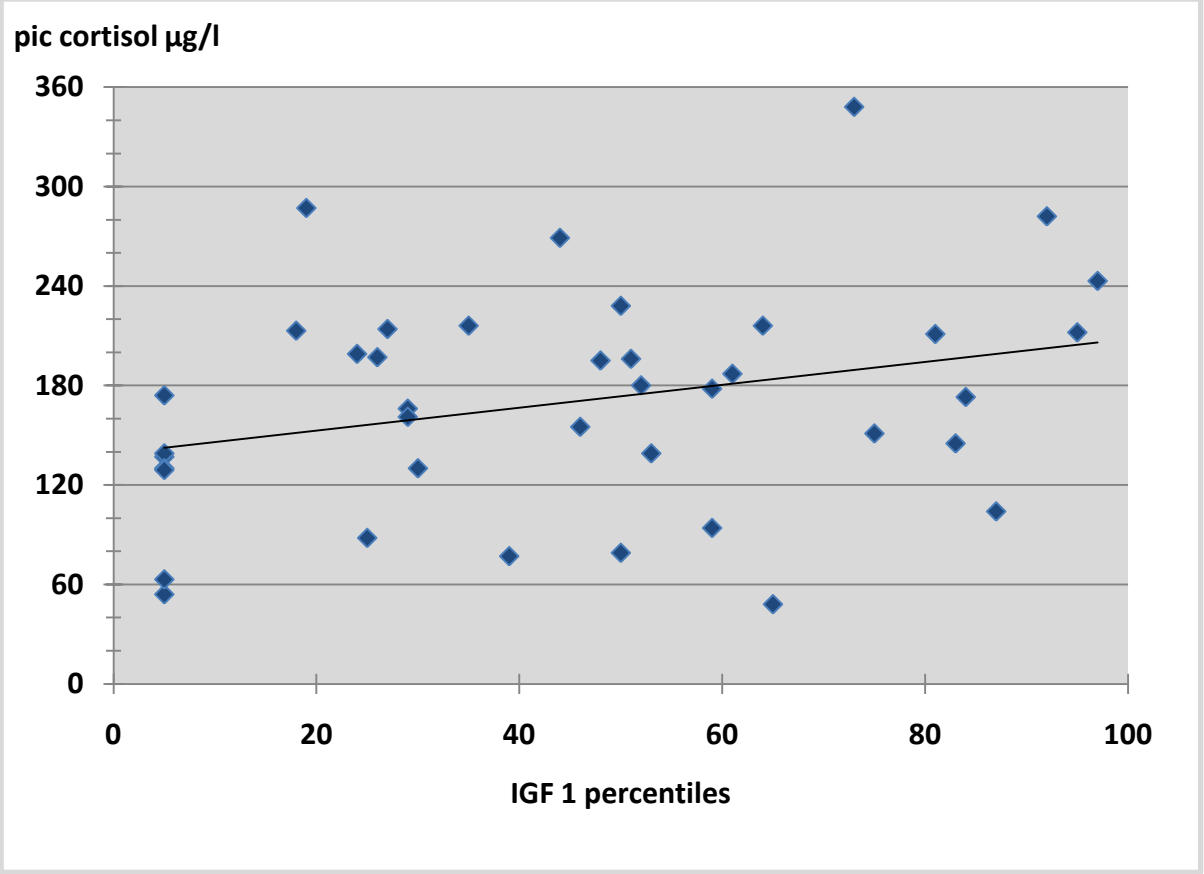
<u>Figure 9</u> : corrélation entre moyenne de cortisolémie sur le nycthémère et réponse à l'hypoglycémie provoquée

Il existe une forte corrélation entre la cortisolémie à 8 heures ainsi que la moyenne de cortisolémie au cours du cycle nycthéméral et la valeur de cortisolémie maximale obtenue sous stimulation par hypoglycémie insulinique.

Nous avons également cherché à déterminer le lien entre le résultat du test d'hypoglycémie provoquée et les autres marqueurs d'insuffisance hypophysaire. Ces analyses ont exclu les patients testés dans le cadre d'un sevrage en corticoïdes. En effet, les autres axes hypophysaires ne sont pas concernés dans ce contexte.

- **IGF 1**

L'IGF 1 pouvant être considéré comme marqueur d'insuffisance hypophysaire, nous nous sommes intéressés à la relation entre cette variable et la réponse au test. La valeur d'IGF 1 est exprimée en percentiles pour l'âge et le sexe.



n=40 ; p=0,06 ; r=0,29

<u>Figure 10</u> : relation entre taux d'IGF 1 et réponse à l'hypoglycémie provoquée

La relation entre ces deux paramètres n'apparaît pas significative statistiquement. Néanmoins, nous observons une tendance à des valeurs plus élevées du pic de cortisolémie chez les patients dont les valeurs d'IGF 1 se situent dans les percentiles les plus élevés pour l'âge et le sexe. Pour les 5 patients présentant des valeurs extrêmes basses d'IGF 1 (< 5° percentile), les réponses à l'hypoglycémie provoquée sont insuffisantes et inversement, les 2 patients ayant des valeurs d'IGF 1 > 95° percentile ont une réponse correcte au test.

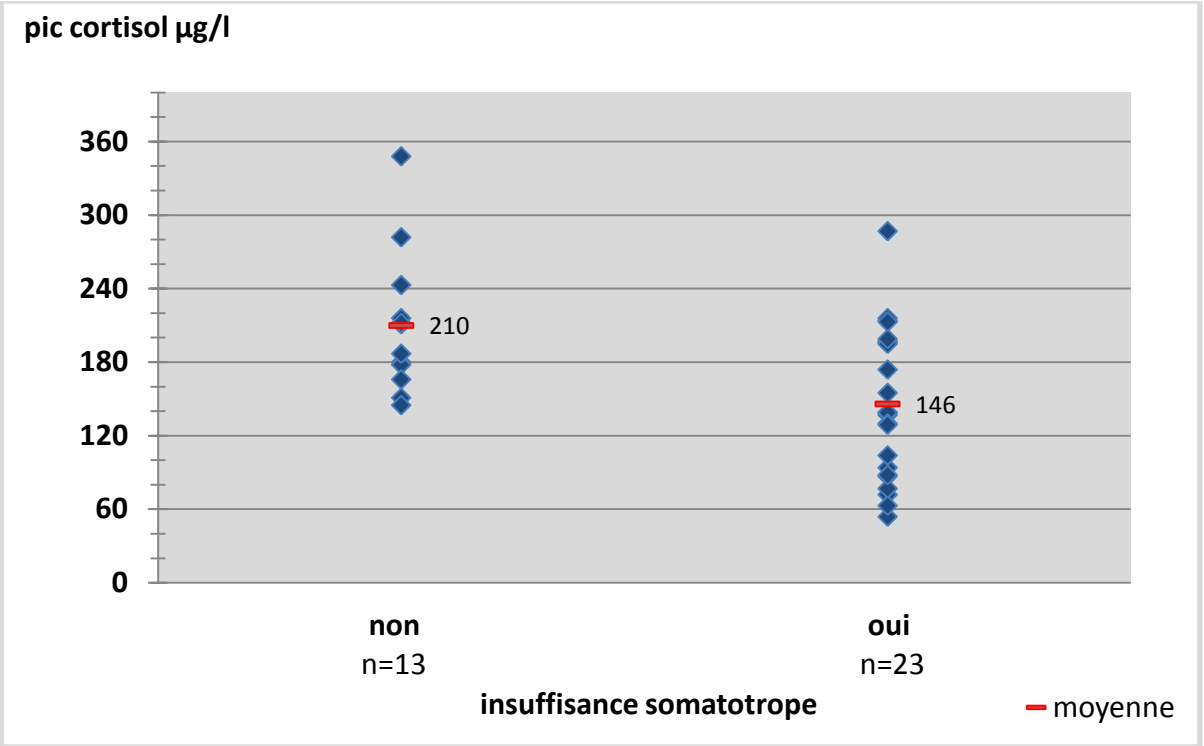
- **Autres insuffisances antéhypophysaires**

L'étude du lien entre l'existence d'une défaillance d'un ou plusieurs autre(s) axe(s) hypophysaire(s) et la réponse de l'axe corticotrope a été réalisée en définissant les insuffisances comme suit :

-insuffisance somatotrope : pic de GH < 10mUI/l au cours de l'épreuve d'hypoglycémie provoquée et/ou IGF 1 < 5° percentile pour l'âge et le sexe.

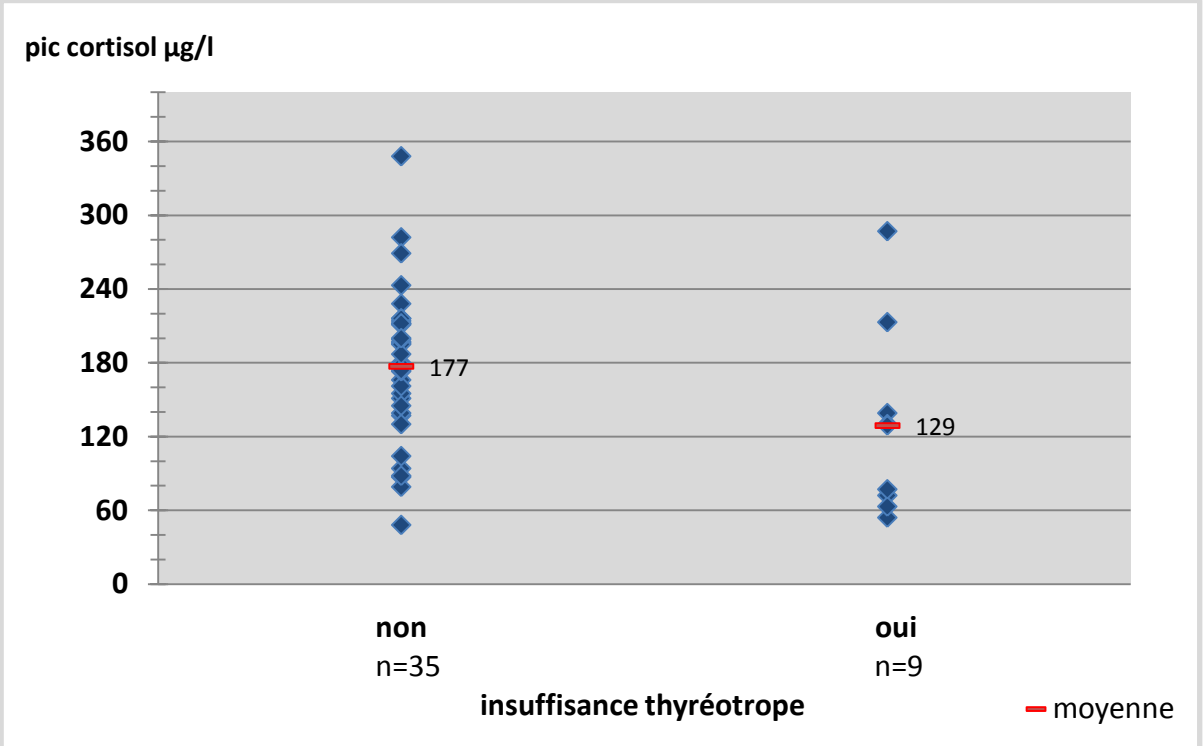
-insuffisance gonadotrope : testostéronémie ou 17β oestradiol inférieurs aux normes avec concentrations de LH et FSH normales ou basses ± réponse insuffisante des gonadotrophines sous stimulation par LHRH

-insuffisance thyréotrope : T4 basse associée à une TSH normale ou basse.



n=36 ; p=0,008

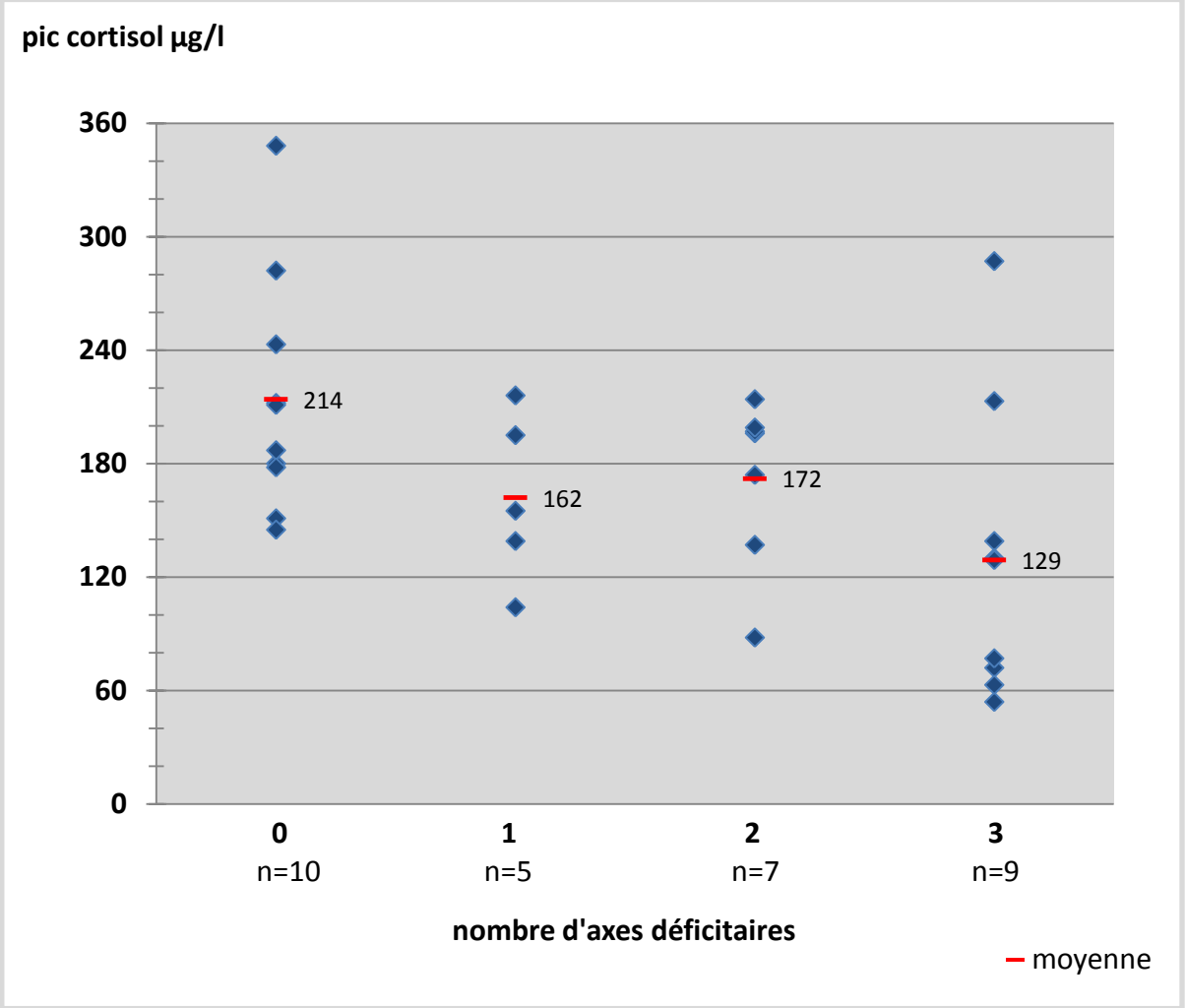
Figure 11 : répartition des pics de cortisolémie au cours de l'hypoglycémie provoquée selon l'existence ou non d'une insuffisance somatotrope



n=44 ; p=0,04

Figure 12 : répartition des pics de cortisolémie au cours de l'hypoglycémie provoquée selon l'existence ou non d'une insuffisance thyréotrope

Les patients ayant une insuffisance somatotrope ont une réponse à l'hypoglycémie insulinique significativement moindre que ceux dont l'axe somatotrope est conservé. Il en est de même si l'on considère l'atteinte de l'axe thyréotrope.



<u>Figure 13</u> : répartition des pics de cortisolémie au cours de l'hypoglycémie provoquée selon le nombre d'axes déficitaires associés

Il existe une différence de réponse à l'hypoglycémie provoquée de manière significative entre les patients ne présentant aucune autre atteinte fonctionnelle antéhypophysaire et ceux ayant une déficience sur les 3 autres axes (p=0,037).

4.2.9. ***Test à l'ACTH 1µg***

4.2.9.1. Description des résultats

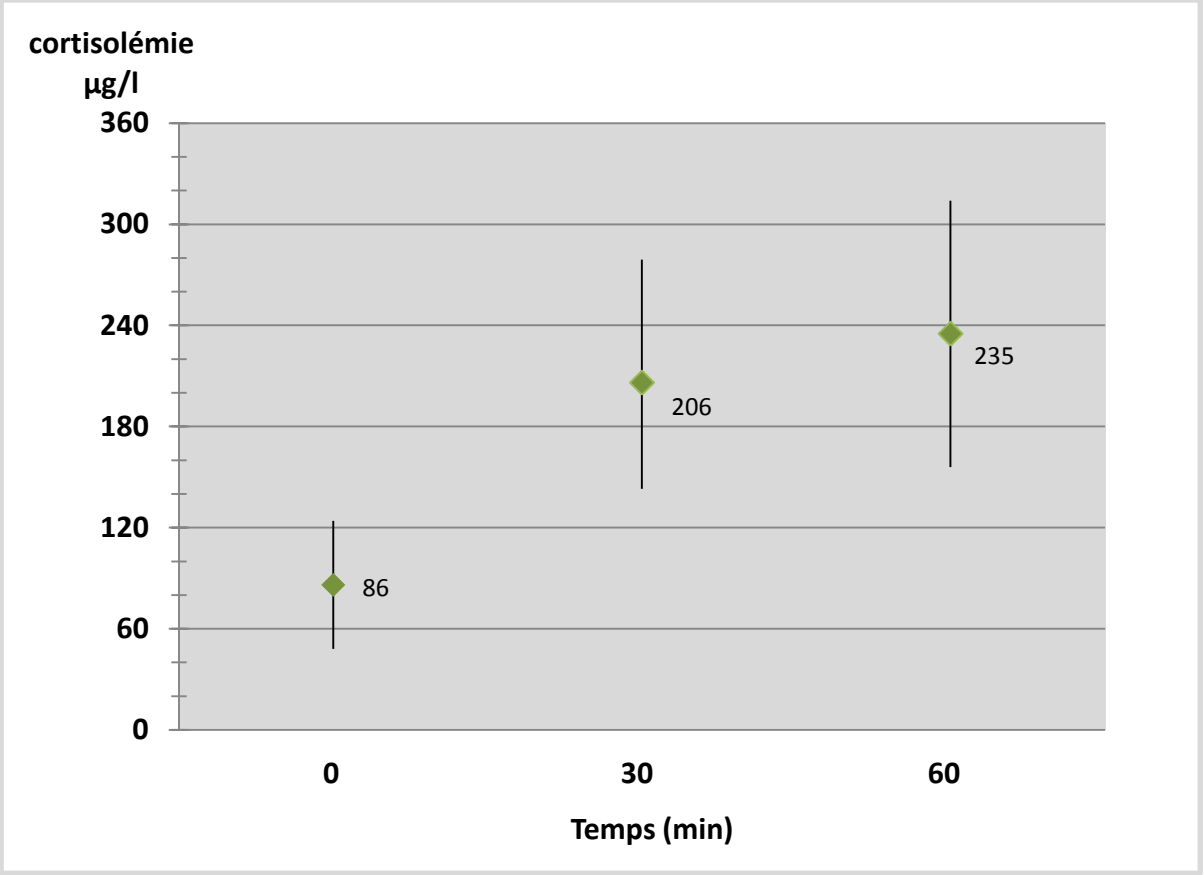


Figure 14 : résultats du test à l'ACTH 1µg

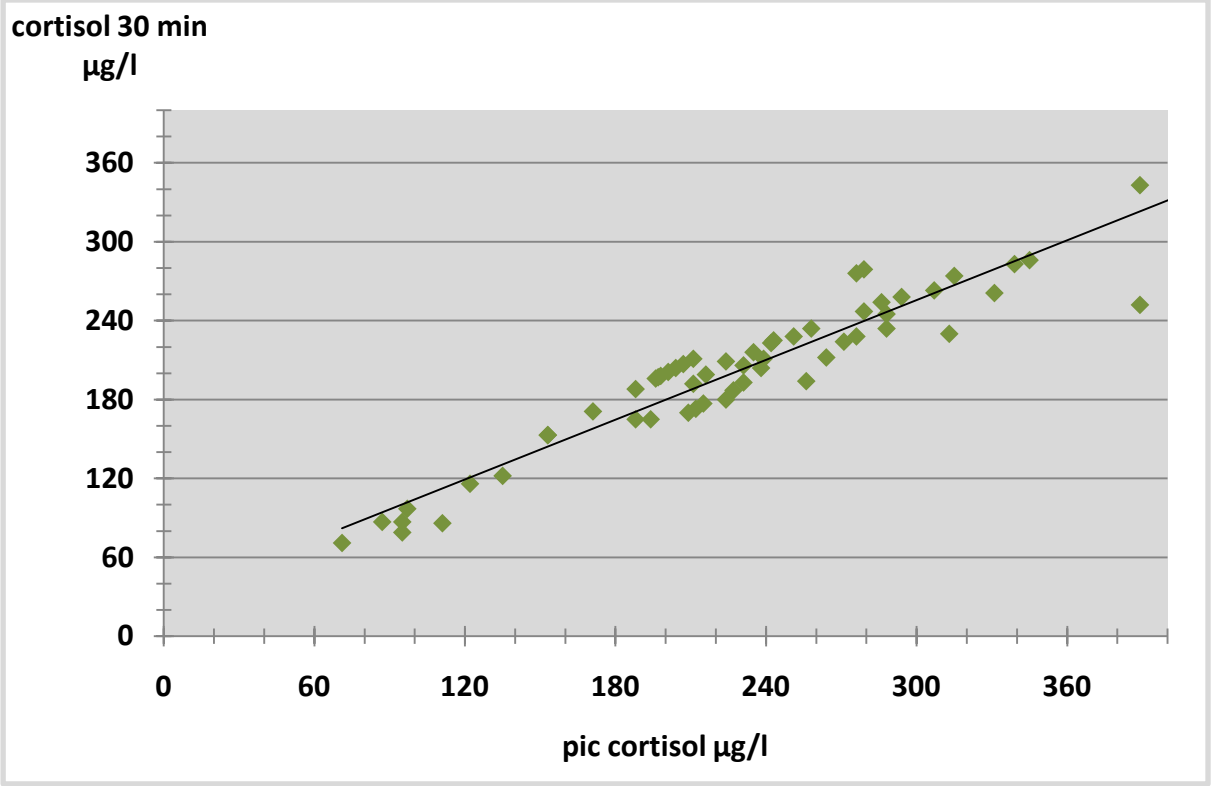
Les résultats sont exprimés sous la forme de la moyenne ± écart type de cortisolémie aux différents temps de prélèvements.

Le pic de cortisolémie au cours du test est observé 60 minutes après l'injection dans 73 % des cas (n=44) et 30 minutes après dans 36% des cas (n=16).

4.2.9.2. Facteurs associés aux résultats

Afin de pouvoir explorer nos résultats au regard des données déjà publiées, nous avons analysé la réponse au test à l'ACTH 1µg sur deux critères déjà utilisés dans la littérature : le pic de cortisolémie obtenu durant le test et la valeur de cortisolémie 30 minutes après l'injection de Synacthène®.

Il existe une corrélation très forte entre ces 2 paramètres.



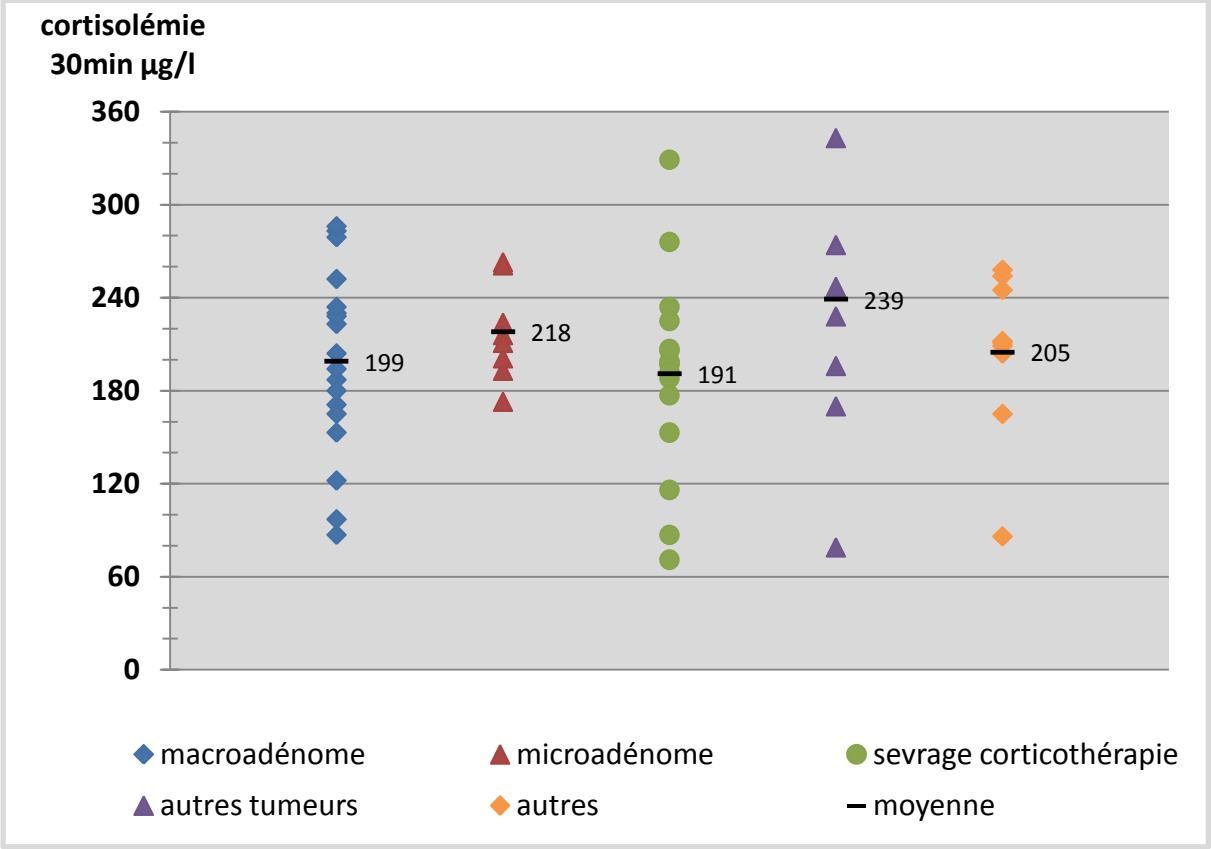
n=59 ; p<0,0001 ; r=0,96

Figure 15 : corrélation entre cortisolémie à 30 minutes et pic de cortisolémie au cours du test à l'ACTH 1µg

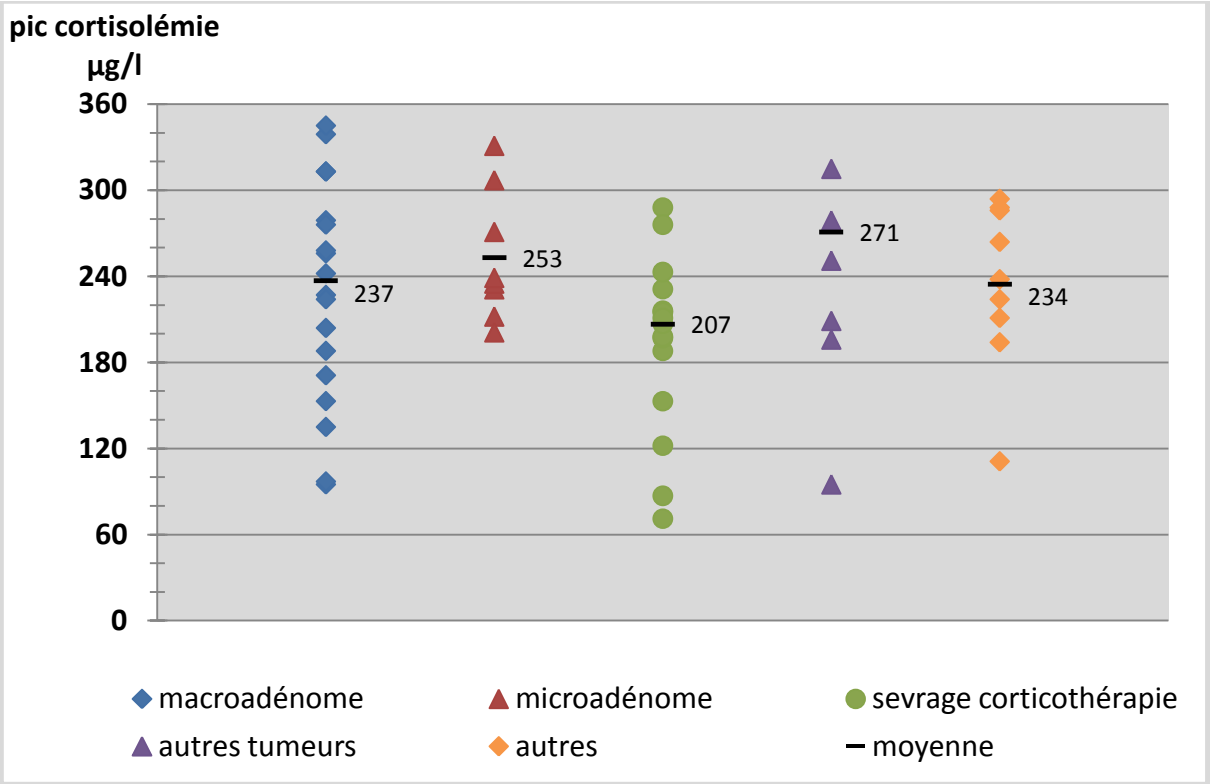
- **Caractéristiques générales des patients**

Aucun lien significatif n'est retrouvé entre l'âge, le sexe, l'IMC des patients et les résultats du test à l'ACTH 1µg que ce soit avec le pic de cortisolémie ou avec la cortisolémie à 30 minutes.

- **Indications de l'exploration**



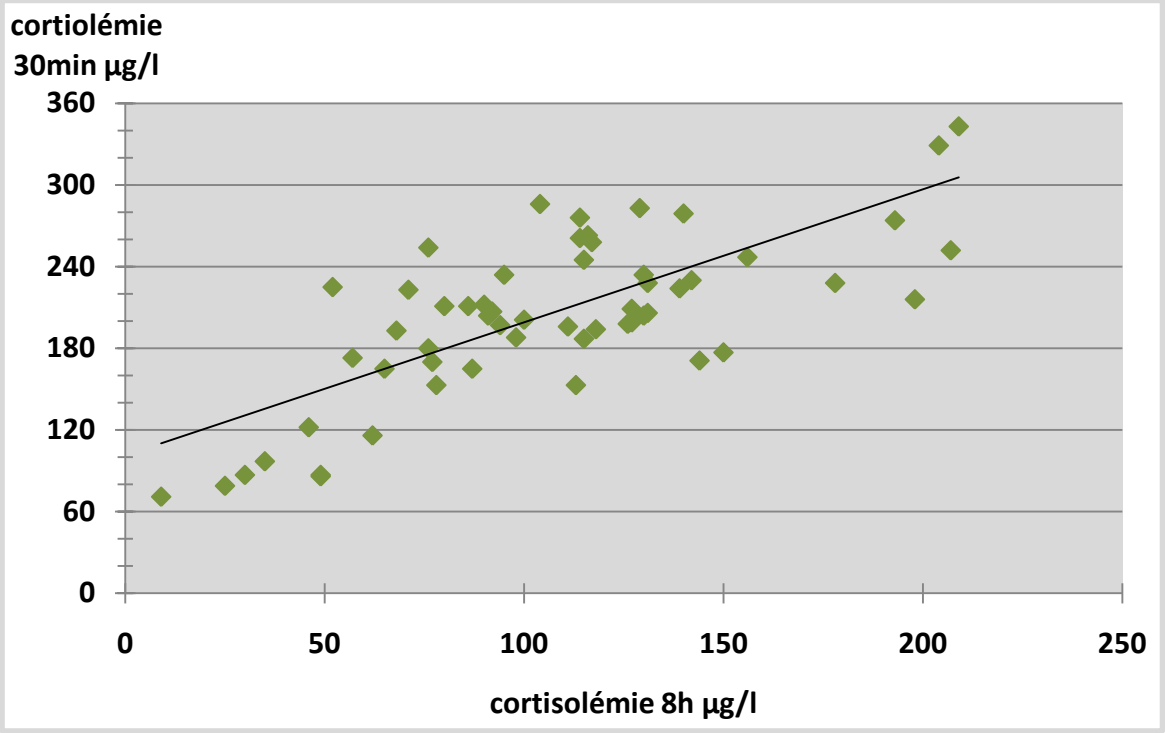
<u>Figure 16</u> : répartition des cortisolémies à 30 minutes au cours du test à l'ACTH 1µg selon les indications d'exploration



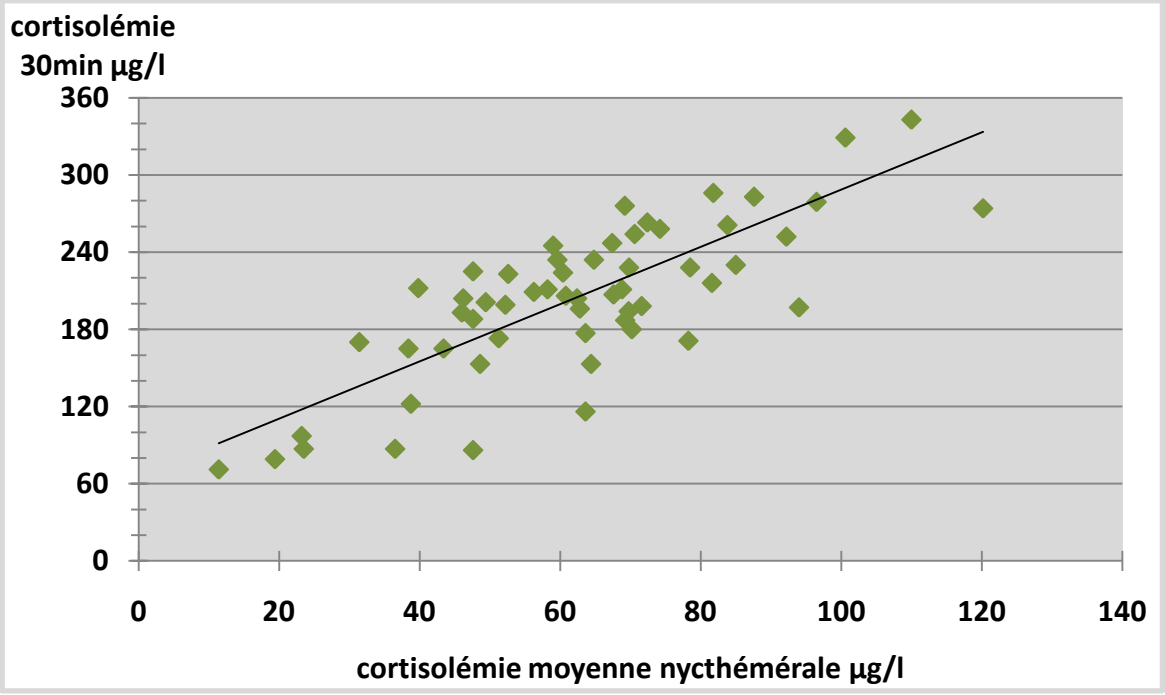
<u>Figure 17</u> : répartition des pics de cortisolémie au cours du test à l'ACTH 1µg selon les indications d'exploration

Nous ne retrouvons pas d'influence significative des causes d'exploration de l'axe sur les résultats du test après application d'une correction de Bonferroni.

- **Sécrétion basale de cortisol**



n=58 ; p<0,0001 ; r=0,69



n =58 ; p<0,0001 ; r=0,76

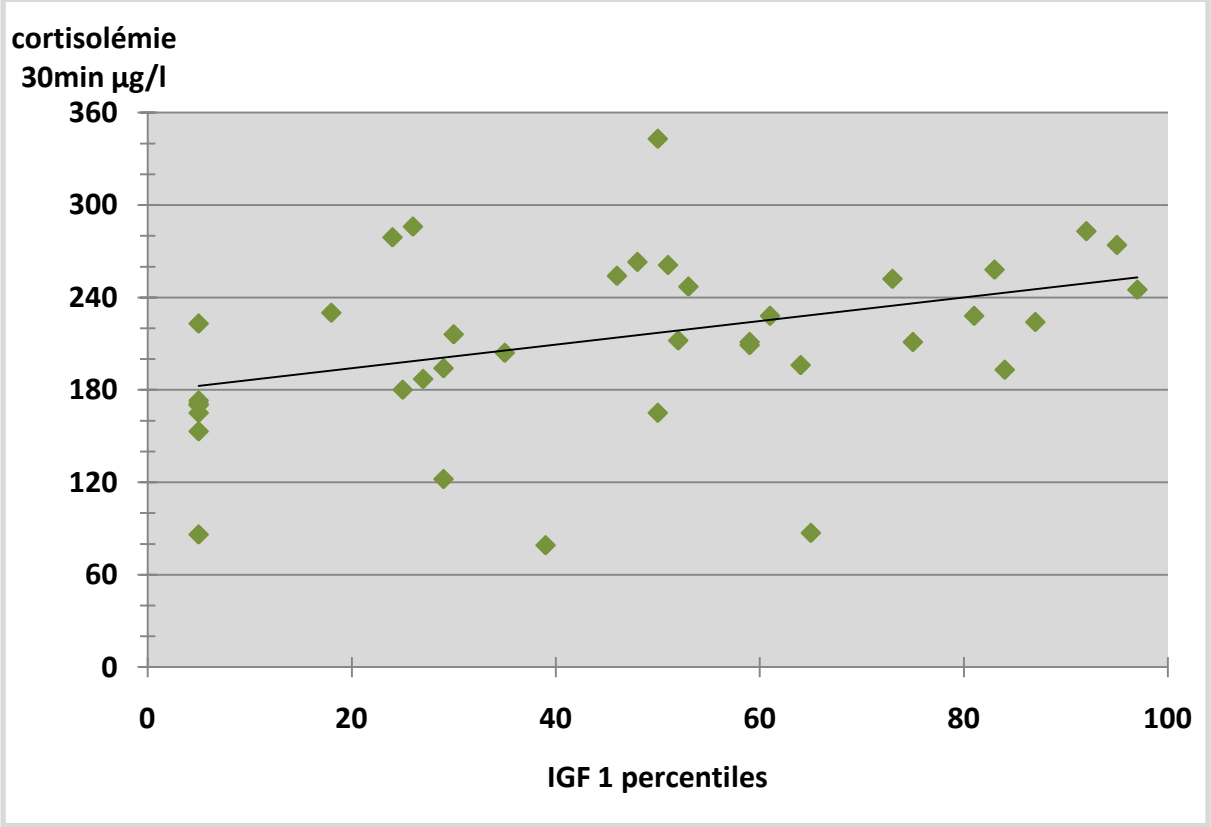
<u>Figures 18 et 19</u> : corrélations entre sécrétion basale de cortisol et cortisolémie à 30 minutes au cours du test à l'ACTH 1 µg

Il existe une forte corrélation entre la cortisolémie à 8 heures ainsi que la moyenne de cortisolémie au cours du cycle nycthéméral et la valeur de cortisolémie à 30 minutes après stimulation par ACTH 1µg.

La corrélation est du même ordre en utilisant les valeurs de pic de cortisolémie au cours du test (n =59 ; p<0,0001 ; r=0,69 avec la cortisolémie à 8 heures et n =59 ; p<0,0001 ; r=0,74 avec la moyenne nycthémérale).

- **IGF 1**

Analyse réalisée en excluant les tests réalisés pour sevrage de corticothérapie.



n=39 ; p<0,029 ; r=0,34

<u>Figure 20</u>: corrélation entre IGF 1 et cortisolémie à 30 minutes au cours du test à l'ACTH 1µg

Il existe donc une association significative entre le taux d'IGF 1 en percentile pour l'âge et le sexe et la cortisolémie à 30 minutes au cours du test à l'ACTH 1µg. Cette association est également retrouvée si l'on prend en compte le pic de cortisolémie au cours du test (n=40 ; p=0,038 ; r=0,33).

- **Autres insuffisances antéhypophysaires**

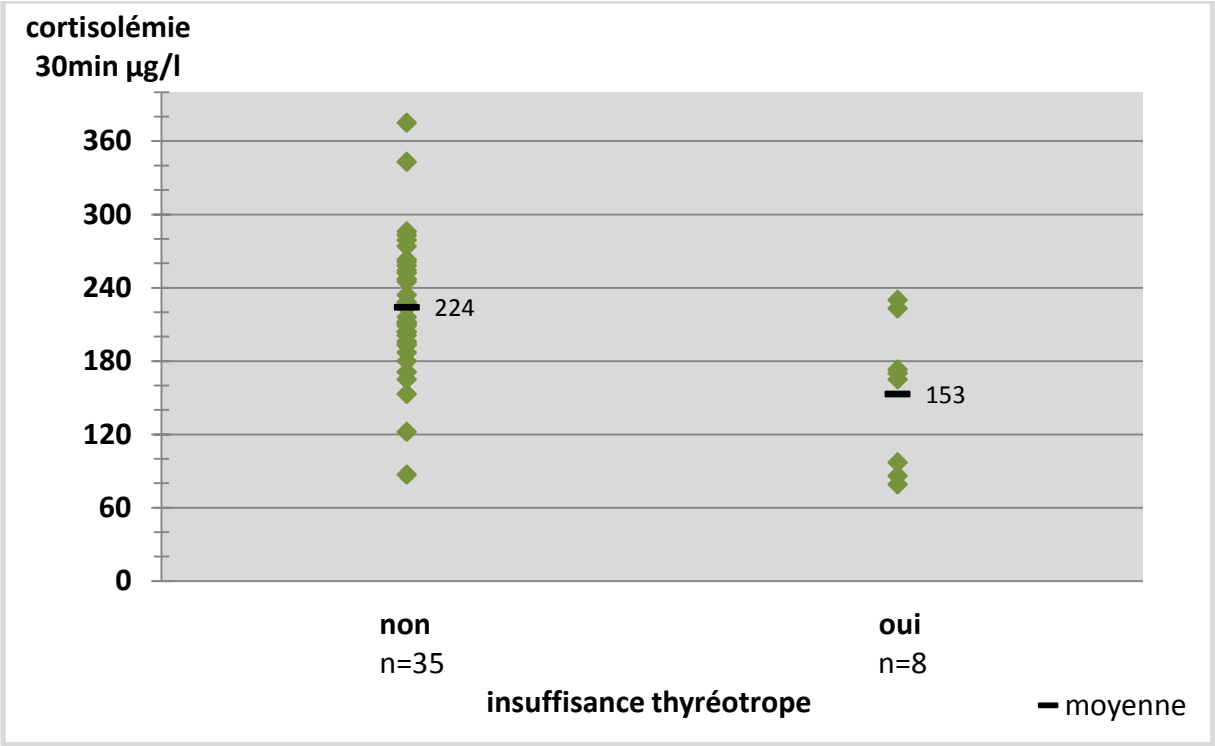
Analyse réalisée en excluant les tests réalisés pour sevrage de corticothérapie.



n=35 ; p=0,2

Figure 21 : répartition des cortisolémies à 30 minutes lors du test à l'ACTH 1µg selon l'existence ou non d'une insuffisance somatotrope

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. Il en est de même en utilisant le pic de cortisolémie (n=36 ; p=0,2).



n=43 ; p=0,007

<u>Figure 22</u> : répartition des cortisolémies à 30 minutes au cours du test à l'ACTH 1µg selon l'existence ou non d'une insuffisance thyréotrope

Les valeurs de cortisolémie à 30 minutes au cours du test à l'ACTH 1µg sont significativement inférieures chez les patients présentant une insuffisance thyréotrope par rapport aux patients n'en ayant pas.

En revanche, cette différence n'est pas significative lorsqu'on considère les valeurs de pic de cortisolémie (258±72 µg/l dans le groupe sans insuffisance thyréotrope *vs*. 198±84 µg/l dans le groupe avec insuffisance thyréotrope (n=44 ; p=0,07).

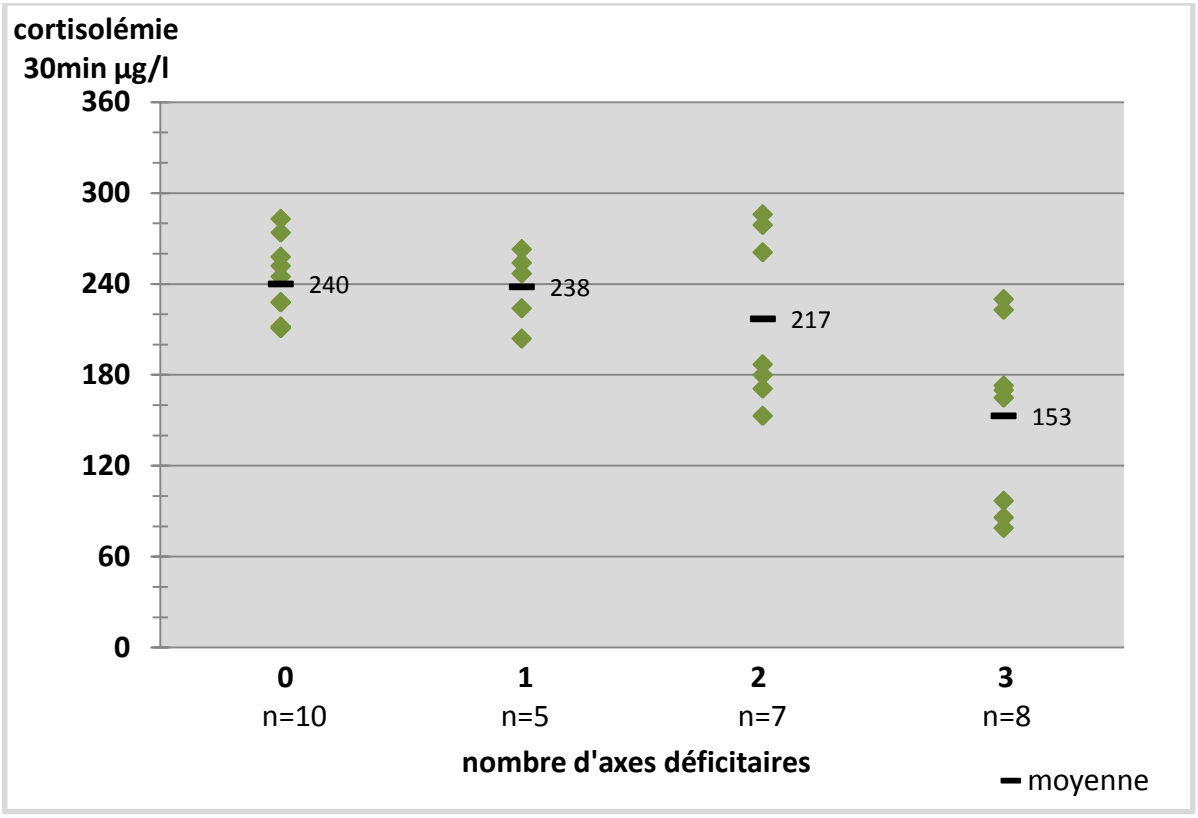


Figure 23 : répartition des cortisolémies à 30 minutes au cours du test à l'ACTH 1µg selon le nombre d'axes déficitaires associés

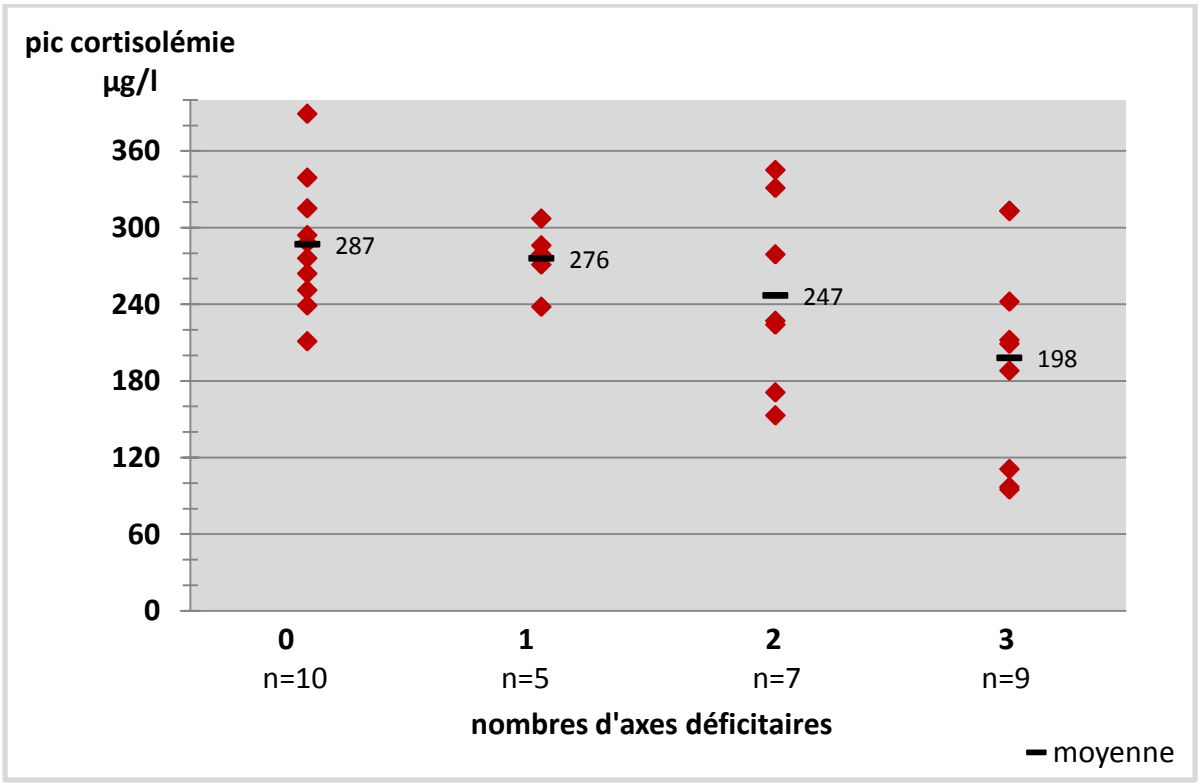
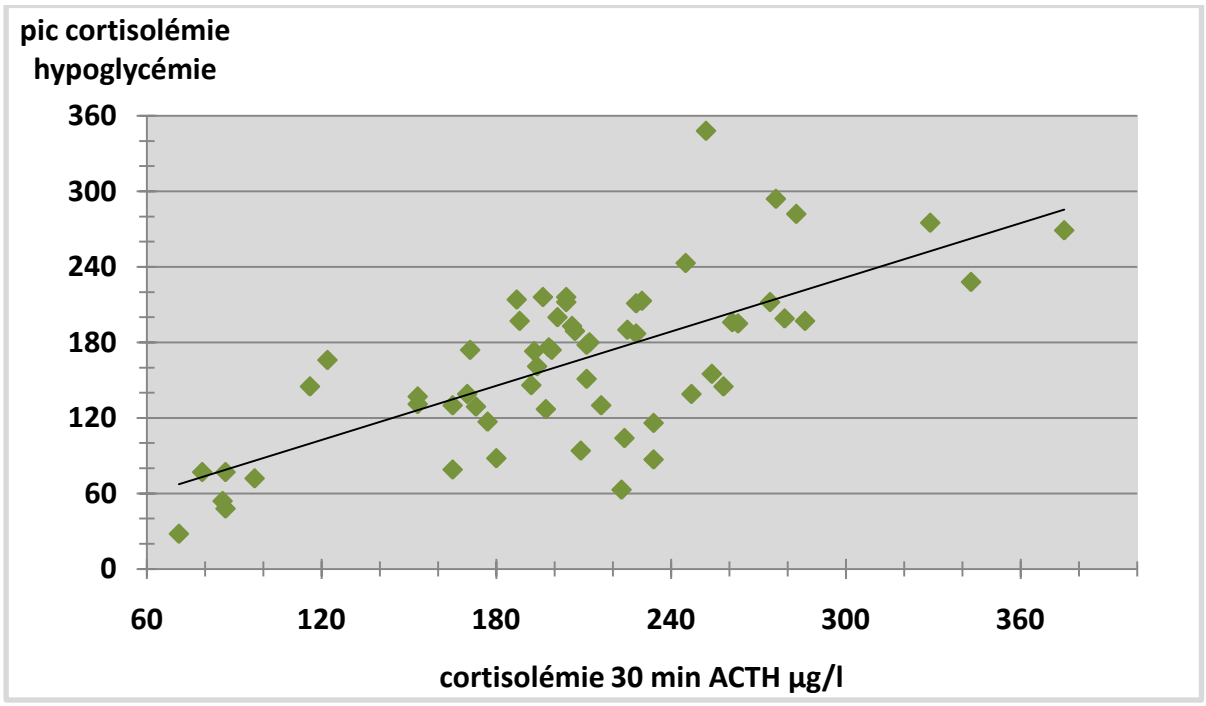


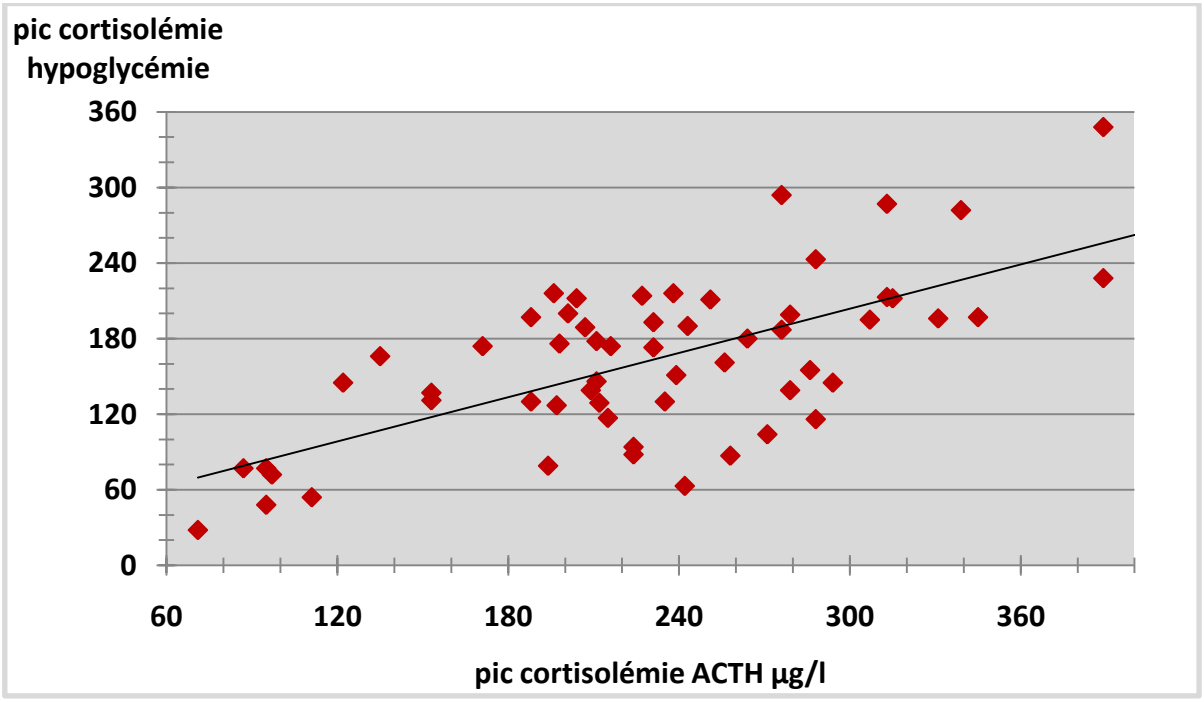
Figure 24 : répartition des pics de cortisolémie au cours du test à l'ACTH 1µg selon le nombre d'axes déficitaires associés

La différence de réponse au test est significative entre les patients n'ayant pas d'autre insuffisance antéhypophysaire et ceux dont les 3 autres axes sont atteints (p=0,04 pour le pic de cortisolémie et p=0,002 pour la cortisolémie à 30 minutes). Pour la cortisolémie à 30 minutes, la différence est également significative entre le groupe 1 insuffisance et le groupe 3 insuffisances (p=0,015).

4.2.9.3. Relation entre les deux tests



n=59 ; p<0,0001, r=0,70

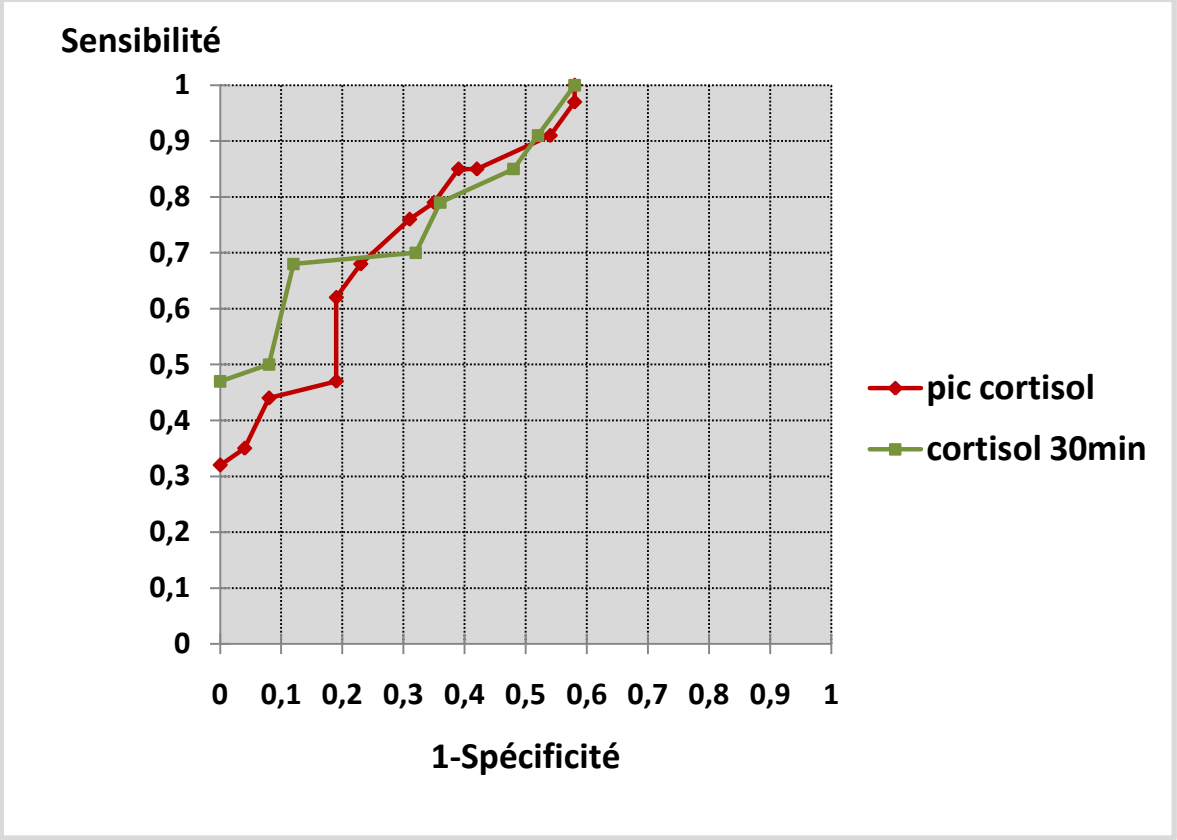


n=60 ; p<0,0001 ; r=0,70

Figures 25-26 : corrélation entre pic de cortisolémie au cours de l'hypoglycémie provoquée et cortisolémie à 30 minutes ou pic de cortisolémie au cours du test à l'ACTH 1µg

Afin d'établir les performances diagnostiques du test à l'ACTH 1µg, nous avons établi une courbe ROC pour chacun des deux critères d'interprétation que sont la cortisolémie à 30 minutes et le pic de cortisolémie.

L'hypoglycémie insulinique est utilisée comme «gold standard». Le diagnostic positif d'insuffisance corticotrope est défini par une valeur maximale de cortisolémie < 180 µg/l (500 nmol/l) au cours du test.



a

<u>Figure 27</u> : courbes ROC pour test à l'ACTH 1µg interprété selon le pic de cortisolémie ou la cortisolémie à 30 minutes

Pour la cortisolémie à 30 minutes, les valeurs seuils ayant permis de construire la courbe ROC sont 180-190-200-210-220-230-240 et 260 µg/l. Pour le pic de cortisolémie, les valeurs seuils sont 180-190-200-210-220-230-240-260-270-280-290-300 µg/l.

Les meilleures performances sont obtenues en considérant la cortisolémie à 30 minutes pour une valeur seuil à 200 µg/l (550 nmol/l). La spécificité est de 88% (IC95% : 75-100%) et la sensibilité de 68% (IC95% : 52-84%).

En utilisant comme critère de réponse adéquate au test à l'ACTH 1µg une cortisolémie à 30 minutes ≥ 200 µg/l, 14 résultats sont discordants avec le résultat de l'hypoglycémie provoquée. 11 évaluations montrent une réactivité correcte au test à l'ACTH alors que l'hypoglycémie insulinique conclut à une insuffisance corticotrope (faux négatifs) et 3 montrent une réactivité insuffisante à l'ACTH alors que l'hypoglycémie provoquée conclut à une fonction corticotrope conservée. Les caractéristiques et résultats détaillés de ces tests sont joints en annexe 4.

5. DISCUSSION

5.1. Hypoglycémie provoquée par insuline

5.1.1. *Méthodologie du test*

Notre protocole de test prévoit l'injection de 0,2 UI/kg d'insuline ordinaire. Cette dose est la dose couramment utilisée dans le service depuis plusieurs années. Elle est supérieure à celle la plus communément retrouvée dans la littérature comprise entre 0,1 et 0,15 UI/kg.

L'objectif est d'obtenir une hypoglycémie < 40 mg/dl (2,2 mmol/l) chez le plus grand nombre de patients avec une seule injection d'insuline. Ce choix est également celui fait par l'équipe de Wright (69) en Angleterre alors que d'autres optent pour réitérer une injection d'insuline en l'absence d'hypoglycémie adéquate après la première dose (18;20;27;29) ce qui prolonge la durée du test. Dans notre série comme dans celle de Wright (70), aucun effet secondaire majeur n'est rapporté. Malgré ce dosage, 3 patients n'atteignent pas le seuil glycémique souhaité.

Nous appliquons également au cours de nos tests un protocole de resucrage selon la profondeur et la durée d'hypoglycémie et les symptômes présentés. Le recours à cette procédure n'est pas unanime. Certains réservent le resucrage aux situations de perte de connaissance ou de convulsions (27;41), d'autres appliquent des resucrages oraux ou intraveineux selon différents critères (20;21;63;69), enfin la plupart des auteurs ne font aucune mention d'un éventuel resucrage (22;28;29).

Borm *et al*. (71) en 2005 ont réalisé une étude pilote sur 16 sujets sains visant à déterminer si une perfusion de glucose débutée après avoir atteint une

hypoglycémie < 40 mg/dl modifiait les résultats du test. Deux protocoles d'hypoglycémie provoquée ont été appliqués sur chaque sujet dans un ordre randomisé et en simple aveugle. Après obtention d'une hypoglycémie < 40 mg/dl, le protocole A prévoyait l'administration de 500ml de NaCl 0,9% sur 30 minutes et le protocole B de 500 ml de glucosé 5% sur 30 minutes. La durée d'hypoglycémie est significativement diminuée avec le protocole B (31±14 min avec protocole A *vs*. 17 ±6 min avec B ; $p<0,01$) et le confort du patient jugé par échelle visuelle analogique significativement augmenté ($p<0,05$). En revanche, l'ensemble des sujets ont une réponse adéquate définie par une valeur maximale de cortisolémie ≥ 500nmol/l (180µg/l) lors des deux protocoles. Les moyennes de cortisolémie maximale ne sont pas statistiquement différentes (690±83 nmol/l soit 250±30 µg/l pour A *vs*. 634±83 nmol/l soit 230±30 µg/l pour B).

Nos résultats ne montrent pas de différence significative de pic de cortisolémie entre les tests durant lesquels un resucrage intraveineux a eu lieu et les autres.

Enfin le dernier point de discussion concernant la méthodologie du test porte sur le choix du seuil retenu pour définir une réponse adéquate. En effet deux valeurs seuil de cortisolémie (500 nmol/l soit 180 µg/l et 550 nmol/l soit 200 µg/l) sont employées dans la littérature. Ne disposant pas d'étude spécifique sur les valeurs normales de cortisolémie maximale au cours du test d'hypoglycémie provoquée avec la trousse de dosage que nous avons employée, nous avons retenu le seuil de 180 µg/l. Plusieurs raisons nous ont conduits à faire ce choix. Tout d'abord, le premier seuil utilisé lors de la mise en place du test était de 200 µg/l avec une technique de dosage fluorimétrique peu spécifique (16). L'évolution s'est faite vers des techniques plus spécifiques et en 1978, Nelson et Tindall (72) ont déterminé la valeur seuil de 180 µg/l à partir de tests réalisés chez 24 volontaires sains. Depuis, de nombreuses publications ont repris ce taux (19-21;73;74). Gonzalbez *et al.* (75) ont montré plus récemment

environ 5% de faux positifs en utilisant un seuil de 200 µg/l chez des sujets sains alors que ce taux est de 0% avec un seuil de 180 µg/l. Les articles les plus récents utilisent également un seuil à 180 µg/l (18;71;76).

5.1.2. *Facteurs associés aux résultats*

L'absence d'influence de l'âge, du sexe ou de l'IMC sur le pic de cortisolémie obtenu au cours du test avait déjà été observée dès les travaux de Greenwood *et al*. (16).

Nous ne retrouvons pas de corrélation entre le nadir glycémique obtenu et la valeur maximale de cortisolémie. Cela concorde avec les données d'Erturk *et al.* (20). Il faut souligner que ce résultat est obtenu dans notre travail pour des nadirs glycémiques < 40mg/dl (2,2 mmol/l) avec une moyenne à 26±7 mg/dl (1,4±0,4 mmol/l). Il s'agit donc de valeurs basses avec un écart-type faible.

Nous ne mettons pas non plus en évidence de lien entre la réponse cortisolique à l'hypoglycémie insulinique et les différentes causes ayant conduit à l'exploration. Cependant, l'existence de petits effectifs dans les sous-groupes limite cette analyse. En effet, le risque de présenter une insuffisance corticotrope est plus important en cas de macroadénome hypophysaire qu'en cas de microadénome (77). La fréquence d'insuffisance surrénalienne secondaire pour les autres causes d'exploration est mal connue.

L' association entre cortisolémie à 8 heures et pic de cortisolémie au cours de l'épreuve a déjà été soulignée dans plusieurs publications (20;28;62;63). Des valeurs de cortisolémie basale inférieures à des seuils variant de 30 à 50 µg/l (83 et 140 nmol/l) ont été retenues comme critères diagnostiques d'insuffisance surrénalienne et des valeurs supérieures à des seuils de 140 à 190 µg/l (360 à 520 nmol/l) comme critères d'exclusion du diagnostic (19;20;62;63;68;78). Dans notre population, tous les patients sauf un ayant une cortisolémie à

8 heures < 50 µg/l ont un pic de cortisolémie < 180 µg/l (500 nmol/l) au cours du test. Inversement, tous les patients sauf un ayant une cortisolémie à 8 heures supérieure à 160 µg/l (442 nmol/l) ont un pic de cortisolémie supérieur à 180 µg/l au cours du test. En utilisant la moyenne de cortisolémie nycthémérale comme reflet du fonctionnement de l'axe à l'état basal, on obtient une corrélation similaire.

Dans les pathologies hypothalamo-hypophysaires, il a été montré que l'axe le plus fragile c'est-à-dire le premier axe à être déficient est l'axe somatotrope. L'axe le plus robuste en revanche est l'axe thyréotrope. Ainsi, en l'absence d'atteinte somatotrope, une atteinte corticotrope est rare. En revanche, lorsqu'il existe une insuffisance thyréotrope, l'atteinte corticotrope est très fréquente. (77)

Notre étude retrouve une corrélation faible à la limite de la significativité entre le taux d'IGF 1 exprimé en percentile pour l'âge et le sexe et le pic de cortisolémie au cours du test. Nous avons choisi d'étudier l'IGF 1 car il s'agit d'un marqueur d'insuffisance somatotrope indépendant d'un test de stimulation. En revanche, il est imparfait et influencé par d'autres facteurs notamment nutritionnels, expliquant peut-être l'absence de lien significatif entre les 2 paramètres. Néanmoins, pour des valeurs d'IGF 1 < 5° percentile, l'ensemble des tests d'hypoglycémie insulinique sont en faveur d'un déficit corticotrope et pour des valeurs d'IGF 1 > 95° percentile, l'ensemble des tests sont normaux. La relation entre atteinte corticotrope et somatotrope est retrouvée de manière significative en utilisant la réponse de GH à l'hypoglycémie insulinique pour définir l'insuffisance somatotrope (p=0,008).

En cas d'insuffisance thyréotrope, les réponses à l'hypoglycémie insulinique sont significativement plus faibles qu'en l'absence de celle-ci (p=0,04).

Enfin, si l'on considère l'atteinte hypophysaire globale en termes de nombre d'insuffisances antéhypophysaires autres que corticotrope (somatotrope, gonadotrope, thyréotrope), on retrouve une diminution significative des valeurs maximales de cortisolémie au cours du test chez les sujets présentant 3 insuffisances associés par rapport à ceux n'en ayant aucune. Lange *et al*. (41) retrouvaient à partir de l'analyse rétrospective de 227 tests d'hypoglycémie insulinique, une réponse significativement diminuée dès que 2 autres axes étaient atteints et cela se confirmait en cas d'atteinte de 3 ou 4 autres axes, le diabète insipide étant considéré comme une insuffisance hypophysaire dans cette étude. Notre analyse manque probablement de puissance du fait de petits effectifs dans les sous-groupes pour démontrer une telle différence.

Au total, les réponses au test sont associées aux autres marqueurs d'insuffisance corticotrope et aux marqueurs d'insuffisance hypophysaire (pour les patients explorés en dehors d'un sevrage en corticoïdes). Nous concluons à l'obtention d'une cohérence de l'ensemble des résultats.

5.2. Test à l'ACTH (1-24) 1 µg

Nous avons évalué la réponse au test à l'ACTH selon deux critères décrits dans la littérature : le pic de cortisolémie (28-31;33;75) et la cortisolémie à 30 minutes (23;32;63;66). Dans la plupart des études ces deux valeurs se confondent, le pic étant observé à 30 minutes ou un seul prélèvement étant réalisé. Dans notre étude, la valeur maximale de cortisolémie est observée le plus souvent à 60 minutes et il existe une très forte corrélation entre le pic de cortisolémie et sa valeur à 30 minutes (r=0,96).

Cette différence de cinétique de réponse pourrait être rapportée aux méthodes de dilution utilisées. En effet, Dickstein *et al*. (60) ont montré que le pic de cortisolémie survenait d'autant plus tôt que la dose injectée était faible. Ils retrouvent comme beaucoup d'autres auteurs une survenue du pic majoritairement à 30 minutes. Hors, pour leurs dilutions, ils ont recours à plusieurs étapes : une étape intermédiaire à 5 µg/l et la conservation de la solution obtenue à +4°C pour une durée allant jusqu'à 4 mois, puis une dilution à 1µg/ml juste avant la réalisation du test. Nous réalisons une dilution extemporanée en une seule étape juste avant l'injection. Ainsi, la dose réellement injectée au patient pourrait être plus importante que celle injectée lors des protocoles utilisant plusieurs étapes. Néanmoins, nous ne disposons pas d'arguments supplémentaires pour soutenir cette hypothèse. En effet, sur les 4 études utilisant un protocole de dilution similaire au nôtre, 3 ne font pas part de la cinétique de réponse au test à l'ACTH 1 µg et utilise la valeur à 30 minutes comme paramètre d'interprétation (23;63;66). La quatrième retrouve tout de même une moyenne de cortisolémie supérieure à 30 minutes qu'à 60 minutes (32).

Comme pour le test d'hypoglycémie provoquée, nous ne retrouvons pas d'influence de l'âge, du sexe, de l'IMC ou des causes d'exploration. La même

limite en termes d'effectifs des sous-groupes que pour le test d'hypoglycémie insulinique est valable pour ce dernier paramètre.

La corrélation avec les marqueurs d'insuffisance corticotrope que sont la cortisolémie à 8 heures et la moyenne de cortisolémie sur le nycthémère est forte, et même supérieure à celle retrouvée avec l'hypoglycémie insulinique (r=0,69 entre cortisolémie à 30 minutes au cours du test et cortisolémie à 8 heures et r=0,76 entre cortisolémie à 30 minutes et moyenne nycthémérale de cortisol). Pour des valeurs de cortisolémie à 8 heures inférieures à 50 µg/l (140 nmol/l), la cortisolémie à 30 minutes est inférieure à 130 µg/l (360 nmol/l) et le pic de cortisolémie inférieur à 140 µg/l (386 nmol/l). Pour une cortisolémie à 8 heures supérieure à 160 µg/l (440 nmol/l), la cortisolémie à 30 minutes est supérieure à 220 µg/l (607 nmol/l) et le pic de cortisolémie supérieur à 230 µg/l (635 nmol/l). Une seule étude a précédemment étudié la corrélation entre pic de cortisolémie au cours du test et cortisolémie matinale. Le coefficient de corrélation de Pearson était de 0,74 et pour des valeurs de cortisolémie matinale inférieures à 46 µg/l (127 nmol/l), les valeurs du pic étaient inférieures à 180 µg/l (500 nmol/l) (28).

A notre connaissance, aucune étude n'a évalué les résultats du test à l'ACTH 1 µg au regard des autres paramètres d'insuffisance hypophysaire.

Nous observons une corrélation significative avec les taux d'IGF 1. En revanche, la différence de réponse entre les patients présentant un déficit somatotrope d'après le taux de GH au cours du test d'hypoglycémie insulinique et ceux dont l'axe somatotrope est indemne n'apparait pas significative même si l'on observe une moyenne inférieure dans le premier groupe. La différence avec ce qui est observé pour la réponse cortisolique au test d'hypoglycémie insulinique pourrait s'expliquer soit par un défaut de sensibilité du test soit par le fait que le déficit somatotrope soit lui-même diagnostiqué grâce au test d'hypoglycémie insulinique.

Concernant la cortisolémie à 30 minutes au cours du test, les valeurs obtenues dans le groupe d'insuffisants thyréotropes sont très significativement inférieures à celles du groupe sans insuffisance thyréotrope. Cela n'est plus significatif pour le pic de cortisolémie. Les valeurs de cortisolémie à 30 minutes sont également significativement plus faibles lorsqu'il existe 3 insuffisances associées par rapport à aucune ou une. La différence reste significative entre le groupe 3 insuffisances et aucune insuffisance pour le pic de cortisolémie. La tendance observée est une diminution des 2 valeurs avec l'augmentation du nombre d'insuffisances associées. Là aussi, la puissance de l'étude est probablement insuffisante du fait d'un petit nombre de sujets dans les sous-groupes.

Au total, les résultats du test à l'ACTH 1µg que ce soit selon la cortisolémie à 30 minutes ou le pic de cortisolémie sont globalement cohérents avec les autres marqueurs d'insuffisance corticotrope et hypophysaire. A noter toutefois l'absence de différence significative entre les insuffisants somatotropes et les non insuffisants. Au vu de l'ensemble des résultats, la cortisolémie à 30 minutes semble le critère le plus cohérent pour l'interprétation du test.

5.3. Relation entre les deux tests

Nous retrouvons une forte corrélation entre le pic de cortisolémie obtenu au cours de l'hypoglycémie provoquée et la valeur à 30 minutes ou la valeur maximale de cortisolémie au cours du test à l'ACTH 1 µg. Cette corrélation est retrouvée dans l'ensemble des travaux l'ayant étudiée (23;27;28;30;31;62;63).

Le coefficient de corrélation que nous obtenons est de 0,70, du même ordre de grandeur que ceux retrouvés par Ambrosi *et al*. (r=0,68) (28) et Choi *et al*. (r=0,79) (63). Pour les autres publications, le coefficient de corrélation varie de 0,84 (23) à 0,96 (31).

Concernant l'analyse des courbes ROC, nous observons les meilleures performances diagnostiques du test avec comme critère de réponse adéquate une cortisolémie à 30 minutes supérieure ou égale à 200 µg/l (550 nmol/l). La sensibilité est alors de 68% (IC 95%=52-84%) et la spécificité de 88 % (IC 95%=75-100%). Nous retrouvons donc un manque de sensibilité du test. Si l'on veut bénéficier au maximum du caractère spécifique du test, il faut utiliser pour critère une cortisolémie à 30 minutes supérieure ou égale à 180 µg/l (500 nmol/l). La spécificité atteint alors 100% (IC 95%=88,5-100%) mais la sensibilité n'est plus que de 47% (IC 95%=30-64%).

Les intervalles de confiance calculés pour la sensibilité sont très larges. Pour affiner le résultat, il serait nécessaire d'avoir un nombre de malades (insuffisants corticotropes d'après le test de référence) plus important. Hors, notre étude est une des plus importantes en termes de nombre de tests réalisés et en termes de nombre de malades. En effet, seules 2 autres études comportent un plus grand nombre de patients : Choi *et al*. (63) présentent les résultats de 62 patients dont 36 diagnostiqués insuffisants par le test de référence et Abdu *et al*. (27) de 64 patients dont seulement 42 ont eu un test de référence. Il est intéressant de noter qu'aucune des publications ne transmet les intervalles de confiance obtenus, probablement très larges.

Ce manque de sensibilité du test a été retrouvé dans 4 études précédentes. L'étude d'Ambrosi *et al*. (28) évaluant les performances du test à l'ACTH 1µg avec pour référence le test d'hypoglycémie insulinique chez 57 patients présentant une pathologie hypothalamo-hypophysaire (pas d'évaluation après sevrage de corticothérapie) conclut à une sensibilité de 71%. Mayenknecht *et al*. (32), sur une population similaire de 44 patients retrouvent une sensibilité à 65%. Maghnie *et al* (33) sur un groupe très particulier de 16 patients déficients en GH retrouvent une sensibilité à 45%. Soule *et al*. (65) mettent en évidence une sensibilité à 50% en comparaison avec le test à la métyrapone chez 21 patients présentant une pathologie hypophysaire.

Les autres publications, comme indiqué dans le tableau 2 (page 43), montrent des sensibilités beaucoup plus élevées toujours sans indication sur l'intervalle de confiance.

Toutefois, l'ensemble de ces études, que les résultats soient concordants ou non avec les nôtres, sont très difficilement comparables entre elles. Elles diffèrent en de nombreux points. Tout d'abord, le « gold standard » utilisé n'est pas le même dans toutes les études. Lorsqu'il s'agit de l'hypoglycémie insulinique, le protocole de réalisation et surtout le seuil de cortisolémie permettant de définir les patients insuffisants sont différents comme nous l'avons déjà mentionné précédemment. La méthode de dilution utilisée pour obtenir une solution d'ACTH à 1µg et le seuil retenu pour évaluation de la réponse sont également variables. Les méthodes de dosage de cortisolémie sont différentes même s'il s'agit dans la plupart des cas de dosages immunologiques. Le nombre de patients étudiés varie d'un facteur 4 entre la plus petite (33) et la plus grande population (63). La constitution des groupes de patients est également inégale. Certaines études se sont intéressées à une population bien particulière comme les patients déficients en GH (33) ou en post-chirurgie hypophysaire (4 à 6 semaines) (23) alors que d'autres incluent des patients présentant une pathologie hypothalamo-hypophysaire (27;28;32;65;67) associés selon les cas à des patients en sevrage de corticothérapie (31) ou plus largement à des sujets suspects de présenter une insuffisance corticotrope pour des raisons diverses (30;63;66).

Enfin, le dernier point à souligner dont l'importance n'est pas négligeable est que les tests de référence comme l'hypoglycémie insulinique sont eux-mêmes imparfaits et peuvent aboutir à des faux positifs (73) ou faux négatifs (79). Plumpton et Besser dans leur travail ayant largement contribué à faire de ce test une référence, exprimaient une retenue sur la valeur prédictive positive du test (34).

Pour exemple la patiente numéro 7 (tableau 4, page 102) évaluée en préopératoire d'un microprolactinome, ne présentant pas de signe clinique évocateur d'une insuffisance hypophysaire, ayant une cortisolémie à 8 heures à 198 µg/l (546 nmol/l) et l'absence d'insuffisance hypophysaire biologique associée, n'a probablement pas d'insuffisance corticotrope malgré une réponse à l'hypoglycémie insulinique insuffisante.

Ainsi, le bon sens clinique ne doit jamais être relégué au second plan.

6. CONCLUSION

Dans le but de simplifier l'évaluation de la fonction corticotrope, le recours au test à l'ACTH (1-24) 1 µg, plus rapide, plus simple et plus sûr que le test d'hypoglycémie insulinique de référence a été développé. Sa place est toujours discutée.

Nous avons étudié les résultats de ces 2 tests tels qu'ils sont réalisés et dans toutes les indications pour lesquelles ils sont réalisés au sain du service d'Endocrinologie du CHU de Nancy.

Après avoir remis en évidence la cohérence des résultats du test d'hypoglycémie insulinique avec les autres paramètres hypophysaires, nous avons démontré l'existence d'une cohérence entre le résultat du test à l'ACTH 1 µg et notamment la cortisolémie à 30 minutes et ces mêmes paramètres.

Nous retrouvons une forte corrélation entre les résultats des 2 tests, néanmoins, le test à l'ACTH 1 µg est peu sensible dans notre étude. Il ne peut être utilisé en lieu et place de l'hypoglycémie insulinique.

Nous proposons donc de s'appuyer sur sa très forte spécificité. Les patients ayant une valeur de cortisolémie à 30 minutes au cours du test inférieure à 180 µg/l (500 nmol/l) peuvent être considérés comme insuffisants corticotropes. Ainsi, le recours à l'hypoglycémie insulinique pourra être évité chez ces patients les plus à risque de présenter des effets secondaires sévères.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet 2003; 361(9372):1881-1893.

2. Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. Endocrinol Metab Clin North Am 2005; 34(2):271-92, vii.

3. Cone RD, Low MJ, Elmquist JK, Cameron JL. Neuroendocrinology. In: Saunders, editor. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: 2003: 81-176.

4. Melmed S, Kleinberg DL. Anterior Pituitary. In: Saunders, editor. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: 2003: 177-280.

5. Stewart PM. The Adrenal Cortex. In: Saunders, editor. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: 2003: 491-551.

6. Cryer PE. Glucose Homeostasis and Hypoglycemia. In: Saunders, editor. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: 2003: 1585-1618.

7. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L et al. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. Diabetologia 1994; 37(8):797-807.

8. Himsworth HP. Diabetes mellitus : its differentition into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. The Lancet 1936; 227(5864):127-130.

9. Fraser R, Albrignt F, Smith P. The value of the glucose tolerance test, the insulin tolerance test, end the glucoseinsulin tolerance test in the diagnosis of endocrinologic disorders of glucose metabolism. J Clin Endocrinol Metab 1941; 1(4):297-306.

10. Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules. London: 1855.

11. Cushing HW. The Pituitary Body and Its Disorders. Philadelphia: 1912.

12. Harris GW. Neural control of the pituitary gland. Phisyol Rev 1948; 28:139.

13. Li CH, Dixon JS, Chung D. The structure of bovine corticotropin. J Am Chem Soc 1958; 80:2587-2596.

14. Vale W, Spiers J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. Science 1981; 213:585-587.

15. Landon J, Wynn V, James VH. The adrenocortical response to insulin-induced hypoglycemia. J Endocrinol 1963; 27:183-192.

16. Greenwood FC, Landon J, Stamp TC. The plasma sugar, free fatty acid, cortisol, and growth hormone response to insulin. I. In control subjects. J Clin Invest 1966; 45(4):429-436.

17. Landon J, Greenwood FC, Stamp TC, Wynn V. The plasma sugar, free fatty acid, cortisol, and growth hormone response to insulin, and the comparison of this procedure with other tests of pituitary and adrenal function. II. In patients with hypothalamic or pituitary dysfunction or anorexia nervosa. J Clin Invest 1966; 45(4):437-449.

18. Finucane FM, Liew A, Thornton E, Rogers B, Tormey W, Agha A. Clinical insights into the safety and utility of the insulin tolerance test (ITT) in the assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 69(4):603-607.

19. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79(4):923-931.

20. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(7):2350-2354.

21. Pfeifer M, Kanc K, Verhovec R, Kocijancic A. Reproducibility of the insulin tolerance test (ITT) for assessment of growth hormone and cortisol secretion in normal and hypopituitary adult men. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 54(1):17-22.

22. Nye EJ, Grice JE, Hockings GI et al. Comparison of adrenocorticotropin (ACTH) stimulation tests and insulin hypoglycemia in normal humans: low dose, standard high dose, and 8-hour ACTH-(1-24) infusion tests. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(10):3648-3655.

23. Courtney CH, McAllister AS, Bell PM et al. Low- and standard-dose corticotropin and insulin hypoglycemia testing in the assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal function after pituitary surgery. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(4):1712-1717.

24. Endert E, Ouwehand A, Fliers E, Prummel MF, Wiersinga WM. Establishment of reference values for endocrine tests. Part IV: Adrenal insufficiency. Neth J Med 2005; 63(11):435-443.

25. Reimondo G, Bovio S, Allasino B, Terzolo M, Angeli A. Secondary hypoadrenalism. Pituitary 2008; 11(2):147-154.

26. Borm K, Slawik M, Seiler L et al. Is the plasma ACTH concentration a reliable parameter in the insulin tolerance test? Eur J Endocrinol 2003; 149(6):535-541.

27. Abdu TA, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. Comparison of the low dose short synacthen test (1 microg), the conventional dose short synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(3):838-843.

28. Ambrosi B, Barbetta L, Re T, Passini E, Faglia G. The one microgram adrenocorticotropin test in the assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal function. Eur J Endocrinol 1998; 139(6):575-579.

29. Tordjman K, Jaffe A, Grazas N, Apter C, Stern N. The role of the low dose (1 microgram) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80(4):1301-1305.

30. Rasmuson S, Olsson T, Hagg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 44(2):151-156.

31. Talwar V, Lodha S, Dash RJ. Assessing the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis using physiological doses of adrenocorticotropic hormone. QJM 1998; 91(4):285-290.

32. Mayenknecht J, Diederich S, Bahr V, Plockinger U, Oelkers W. Comparison of low and high dose corticotropin stimulation tests in patients with pituitary disease. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(5):1558-1562.

33. Maghnie M, Uga E, Temporini F et al. Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypothalamic-pituitary disorders: comparison between insulin-induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation tests. Eur J Endocrinol 2005; 152(5):735-741.

34. Plumpton FS, Besser GM. The adrenocortical response to surgery and insulin-induced hypoglycaemia in corticosteroid-treated and normal subjects. Br J Surg 1969; 56(3):216-219.

35. Vestergaard P, Hoeck HC, Jakobsen PE, Laurberg P. Reproducibility of growth hormone and cortisol responses to the insulin tolerance test and the short ACTH test in normal adults. Horm Metab Res 1997; 29(3):106-110.

36. Gasco V, Corneli G, Rovere S et al. Diagnosis of adult GH deficiency. Pituitary 2008; 11(2):121-128.

37. Fish HR, Chernow B, O'Brian JT. Endocrine and neurophysiologic responses of the pituitary to insulin-induced hypoglycemia: a review. Metabolism 1986; 35(8):763-780.

38. Shah A, Stanhope R, Matthew D. Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood. BMJ 1992; 304(6820):173-174.

39. Galloway PJ, McNeill E, Paterson WF, Donaldson MD. Safety of the insulin tolerance test. Arch Dis Child 2002; 87(4):354-356.

40. Jones SL, Trainer PJ, Perry L, Wass JA, Bessser GM, Grossman A. An audit of the insulin tolerance test in adult subjects in an acute investigation unit over one year. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 41(1):123-128.

41. Lange M, Svendsen OL, Skakkebaek NE et al. An audit of the insulin-tolerance test in 255 patients with pituitary disease. Eur J Endocrinol 2002; 147(1):41-47.

42. Thomas M, Keramidas M, Monchaux E, Feige JJ. Dual hormonal regulation of endocrine tissue mass and vasculature by adrenocorticotropin in the adrenal cortex. Endocrinology 2004; 145(9):4320-4329.

43. Bicknell AB, Lomthaisong K, Woods RJ et al. Characterization of a serine protease that cleaves pro-gamma-melanotropin at the adrenal to stimulate growth. Cell 2001; 105(7):903-912.

44. Thorn GW, Forsham PH, . A test for adrenal cortical insufficiency; the response to pituitary andrenocorticotropic hormone. J Am Med Assoc 1948; 137(12):1005-1009.

45. Nabarro JD. The use of corticotrophin gel as a test of adrenal cortical function. Lancet 1954; 267(6848):1101-1104.

46. Gold EM, Starr P. Urinary excretion of 17-ketogenic steroids in normal subjects before and after stimulation with intramuscular zinc-ACTH. J Clin Endocrinol Metab 1959; 19:907-920.

47. Eik-Nes K, Sandberg AA, Nelson DH, Tyler FH, Samuels LT. Changes in plasma levels of 17-hydroxycorticosteroids during the intravenous administration of ACTH. I. A test of adrenocortical capacity in the human. J Clin Invest 1954; 33(11):1502-1508.

48. Wilson LA. Protein shock from intravenous ACTH. Lancet 1951; 2(6681):478-479.

49. Baumann G, Rayfield EJ, Rose LI, Williams GH, Dingman JF. "Trace" contamination of corticotropin and human growth hormone with vasopressin--clinical significance. J Clin Endocrinol Metab 1972; 34(5):801-804.

50. Kappeler H, Schwyzer R. Die synthese eines tetracosapeptides mit der aminosäuresequenz eines hochaktiven abbauproduktes des beta-corticotropins (ACTH) aus schweinehypophysen. Helv Clin Acta 1961; 44(4):1136-1141.

51. Landon J, James VH, Cryer RJ, Wynn V, Frankland AW. Adrenocorticotropic effests of a synthetic polypeptide--beta 1-24-corticotropin--in man. J Clin Endocrinol Metab 1964; 24:1206-1213.

52. Wood JB, Frankland AW, James VH, Landon J. A rapid test of adrenocortical function. Lancet 1965; 1(7379):243-245.

53. Kehlet H, Binder C. Value of an ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in glucocorticoid-treated patients. Br Med J 1973; 2(5859):147-149.

54. Kehlet H, Blichert-Toft M, Lindholm J, Rasmussen P. Short ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. Br Med J 1976; 1(6004):249-251.

55. Lindholm J, Kehlet H, Blichert-Toft M, Dinesen B, Riishede J. Reliability of the 30-minute ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenal function. J Clin Endocrinol Metab 1978; 47(2):272-274.

56. Borst GC, Michenfelder HJ, O'Brian JT. Discordant cortisol response to exogenous ACTH and insulin-induced hypoglycemia in patients with pituitary disease. N Engl J Med 1982; 306(24):1462-1464.

57. Cunningham SK, Moore A, McKenna TJ. Normal cortisol response to corticotropin in patients with secondary adrenal failure. Arch Intern Med 1983; 143(12):2276-2279.

58. Graybeal ML, Fang VS. Physiological dosing of exogenous ACTH. Acta Endocrinol (Copenh) 1985; 108(3):401-406.

59. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. Ann Intern Med 2003; 139(3):194-204.

60. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE et al. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72(4):773-778.

61. Dickstein G, Spigel D, Arad E, Shechner C. One microgram is the lowest ACTH dose to cause a maximal cortisol response. There is no diurnal variation of cortisol response to submaximal ACTH stimulation. Eur J Endocrinol 1997; 137(2):172-175.

62. Thaler LM. Comment on the low-dose corticotropin stimulation test is more sensitive than the high-dose test. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(12):4530-4531.

63. Choi CH, Tiu SC, Shek CC, Choi KL, Chan FK, Kong PS. Use of the low-dose corticotropin stimulation test for the diagnosis of secondary adrenocortical insufficiency. Hong Kong Med J 2002; 8(6):427-434.

64. Dokmetas HS, Colak R, Kelestimur F, Selcuklu A, Unluhizarci K, Bayram F. A comparison between the 1-microg adrenocorticotropin (ACTH) test, the short ACTH (250 microg) test, and the insulin tolerance test in the assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary surgery. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(10):3713-3719.

65. Soule S, Van Zyl SC, Parolis G et al. The low dose ACTH stimulation test is less sensitive than the overnight metyrapone test for the diagnosis of secondary hypoadrenalism. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 53(2):221-227.

66. Suliman AM, Smith TP, Labib M, Fiad TM, McKenna TJ. The low-dose ACTH test does not provide a useful assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in secondary adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 2002; 56(4):533-539.

67. Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, Greenman Y, Limor R, Stern N. Low-dose (1 microgram) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 microgram) test. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 52(5):633-640.

68. Kazlauskaite R, Evans AT, Villabona CV et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary- adrenal insufficiency: a metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(11):4245-4253.

69. Wright D, Shah M, Peacey SR. The insulin stress test performed by an experienced endocrine specialist nurse: a safe and reliable procedure. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66(5):755-756.

70. Nieman LK. Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. J Endocrinol Invest 2003; 26(7 Suppl):74-82.

71. Borm K, Slawik M, Beuschlein F et al. Low-dose glucose infusion after achieving critical hypoglycemia during insulin tolerance testing: effects on time of hypoglycemia, neuroendocrine stress response and patient's discomfort in a pilot study. Eur J Endocrinol 2005; 153(4):521-526.

72. Nelson JC, Tindall DJ, Jr. A comparison of the adrenal responses to hypoglycemia, metyrapone and ACTH. Am J Med Sci 1978; 275(2):165-172.

73. Lindholm J, Kehlet H. Re-evaluation of the clinical value of the 30 min ACTH test in assessing the hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. Clin Endocrinol (Oxf) 1987; 26(1):53-59.

74. Stewart PM, Corrie J, Seckl JR, Edwards CR, Padfield PL. A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Lancet 1988; 1(8596):1208-1210.

75. Gonzalbez J, Villabona C, Ramon J et al. Establishment of reference values for standard dose short synacthen test (250 microgram), low dose short synacthen test (1 microgram) and insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in normal subjects. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 53(2):199-204.

76. Giordano R, Picu A, Bonelli L et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis evaluation in patients with hypothalamo-pituitary disorders: comparison of different provocative tests. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 68(6):935-941.

77. Lissett CA, Shalet SM. Hypopituitarism. In: Saunders, editor. Endocrinology. Philadelphia: 2001: 289-299.

78. Oelkers W. The role of high- and low-dose corticotropin tests in the diagnosis of secondary adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol 1998; 139(6):567-570.

79. Tsatsoulis A, Shalet SM, Harrison J, Ratcliffe WA, Beardwell CG, Robinson EL. Adrenocorticotrophin (ACTH) deficiency undetected by standard dynamic tests of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Clin Endocrinol (Oxf) 1988; 28(2):225-232.

ANNEXES

ANNEXE 1

Protocole du test d'hypoglycémie provoquée par insuline 97

ANNEXE 2

Fiche de surveillance du test d'hypoglycémie provoquée par insuline 100

ANNEXE 3

Protocole du test à l'ACTH 1 µg 101

ANNEXE 4

Tableau 4 : caractéristiques des patients ayant des résultats dissociés 102

HYPOGLYCEMIE PROVOQUEE A L'INSULINE AVEC DOSAGE CORTISOL

INDICATION	Diagnostiquer une insuffisance surrénalienne sur un niveau quelconque de l'axe corticotrope
CONTRE-INDICATIONS FORMELLES	**Epilepsie** **Angor et insuffisance cardiaque non stabilisés** **Antécédent d'accident vasculaire cérébral récent**
CONTRE-INDICATIONS RELATIVES	Insuffisance surrénalienne patente Insuffisance hépatique et/ou pancréatique Glycogénose
PREPARATION	**Préparation du patient** : -à jeun à partir de minuit -au repos -pesé **Préparation du matériel** : -feuille de traçabilité spécifique du test -9 tubes bouchon gris SFPO (glycémie), 9 tubes secs avec séparateur de phase bouchon jaune (cortisol) -un flacon d'insuline ordinaire ACTRAPID® -un flacon de glucosé 30% 500ml -un lecteur de glycémie -un tensiomètre

DEROULEMENT	**<u>T-60 min</u>** Informer le médecin responsable du début de la procédure de test. Poser un cathlon dans chaque bras (un pour les prélèvements sanguins, un pour injection insuline et perfusion de Glucosé 30% si nécessaire). **<u>T-15min</u>** Prélever glycémie veineuse, cortisol. **<u>T0</u>** Prendre tension artérielle et glycémie capillaire. Injecter (dans le bras opposé) en IVD 0.2 UI/kg d'insuline ordinaire **sur prescription médicale** (les doses pourront être revues à la hausse ou à la baisse selon les cas). Prélever glycémie veineuse, cortisol. **<u>T+10min, T+20min, T+30min, T+45min, T+60min, T+75min, T+90min, T+105min, T+120min</u>** Prendre tension artérielle et glycémie capillaire. Relever les signes cliniques présentés par le patient. **<u>T+10min, T+20min, T+30min, T+45min, T+60min, T+90min, T+120min</u>** Prélever glycémie veineuse, cortisol. **<u>T+120 min, fin du test</u>** Donner repas pour **resucrage per os.** Dépiquer patient en l'absence d'hypoglycémie. Transmettre tubes au laboratoire de chimie.
CRITERES DE VALIDITE DU TEST	Obtenir une **glycémie veineuse** (estimée au cours du test par la glycémie capillaire) **<0.40g/l** **ET** **des signes mineurs d'hypoglycémie : SUEURS, FAIM, MALAISE GENERAL, HYPERVENTILATION, TREMBLEMENTS.** L'apparition de ces signes et souhaitée et **ne doit pas conduire à un resucrage systématique du patient** (cf critères de resucrage).

CRITERES DE RESUCRAGE	**Si troubles de la conscience et/ou convulsions et/ou glycémie capillaire <0.20g/l** **Ou si glycémie capillaire <0.40g/l durant plus de 15 minutes** **Passer Glucosé 30% à un débit de 200ml/h jusqu'à retour à une glycémie capillaire >0.70g/l** **Prévenir le médecin responsable** Poursuivre les prélèvements sanguins jusqu'à la fin prévue du test si possible
LE PATIENT RETIENT	Injection d'un produit (insuline) pouvant donner : Des signes de malaise hypoglycémique (sueurs, pâleur, tremblements, sensation de faim, céphalées, bâillements, convulsions, parfois perte de connaissance. Test sur 2 heures avec prélèvements sanguins réguliers à l'aide d'un cathlon.

CHU NANCY ENDOCRINOLOGIE

FICHE DE SURVEILLANCE HYPOGLYCEMIE INSULINIQUE

Etiquette Patient

Prescription médicale : Nom du médecin : Signature du médecin : Date :

Nom de l'infirmière : Signature de l'infirmière : Poids du patient : Dose d'insuline administrée :

TEMPS	HEURE REELLE	GLYCEMIE CAPILLAIRE	TA	SYMPTOMES
T -15				
T 0				
T+10				
T+20				
T+30				
T+45				
T+60				
T+75				
T+90				
T+105				
T+120				

TEST A L'ACTH (SYNACTHENE®) 1µg

INDICATION	Diagnostiquer une insuffisance surrénalienne secondaire d'origine hypophysaire
PREPARATION	**Préparation du patient** : -à jeun à partir de minuit -au repos **Préparation du matériel** : -feuille de traçabilité spécifique du test -3 tubes secs avec séparateur de phase bouchon jaune (cortisol) -un flacon de NaCl 0,9% 250 ml -une ampoule de Synacthène® 0,25 mg
DEROULEMENT	**Contrôler que le flacon contient bien 250 ml de NaCl 0,9% (prélever ou compléter si nécessaire)** **Prélever 1 ml (soit 250 µg) et l'injecter dans le flacon : obtention d'une solution à 1 µg/ml.** **Homogénéiser et prélever 1 ml de cette solution à l'aide d'une seringue de 2 ml et mettre un bouchon obturateur.** **T-30 min** : poser un cathlon **T 0** : Prélever un tube sec avec séparateur de phase (cortisol T 0) Injecter en intraveineux 1 µg de Synacthène® **T+30 et T+60 min** : Prélever un tube sec avec séparateur de phase (cortisol T+30 et cortisol T+60) Dépiquer le patient. Les tubes sont transmis au laboratoire de chimie dès la fin du test.
EFFETS INDESIRABLES	aucun
LE PATIENT RETIENT	Injection d'un produit (Synacthène®) en intraveineux Test sur 1 heure 30 environ avec prélèvements sanguins réguliers à l'aide d'un cathlon.

N°	Sexe	Age	Pathologie	Cortisol 8h (µg/l)	ACTH 8h (pg/ml)	Nadir glycémique (mg/dl)	Pic cortisol HI	Cortisol 30 min ACTH	Deficits
1	F	39,9	Sevrage	98	10	20	197	188	
7	F	30,2	Microprolactinome	198	31	28	142	215	Aucun
8	F	30,8	Microprolactinome 5mois po	80	12	31	151	211	Aucun
9	F	33,7	Macroprolactinome 4ans po	95	16	33	87	234	GH
13	F	38,5	Sevrage	130	16	32	116	234	
17	M	29,8	Kyste épidermoïde 4 mois po voie haute	156	4	38	139	247	GH, DI
52	M	30,5	Kyste épidermoïde 1an po voie haute	111	18	37	216	196	GH, DI
18	F	52,2	Asthénie	76	7	39	155	254	GH
22	M	21,5	Traumatisme crânien grave	86	5	18	178	211	aucun
24	M	63,6	Macroadénome FSH 1an po	115	16	25	214	187	GH, FSH, LH
26	M	46,5	Maladie de Cushing 6 mois po	71	71	37	63	223	GH,FSH; LH;TSH
27	F	38,5	Symptôme	127	5	18	100	209	GH
40	M	32,2	Microprolactinome	139	14	31	104	224	GH
56	F	42,5	Symptôme	117	7	22	145	258	Aucun

<u>Tableau 4</u> : Caractéristiques des patients ayant des résultats dissociés

po : post opératoire

VU

NANCY, le **10 septembre 2010**

Le Président de Thèse

Professeur G. WERYHA

NANCY, le **10 septembre 2010**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

Mme le Professeur K. ANGIOI

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **16 septembre 2010**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RESUME DE LA THESE

Contexte : le diagnostic d'insuffisance corticotrope nécessite le recours à des tests biologiques de stimulation hormonale. Tous présentent des avantages, limites et inconvénients.
Objectifs: évaluer les résultats du test à l'ACTH (1-24) 1µg en référence au test d'hypoglycémie insulinique. Déterminer la place du test à l'ACTH (1-24) 1 µg dans la démarche diagnostique.
Matériel et méthode : étude prospective portant sur 56 patients hospitalisés au sain du service d'Endocrinologie adulte du CHU de Nancy, présentant une suspicion d'insuffisance corticotrope d'étiologies variables. Un total de 60 paires de tests ont été analysées.
Résultats : la réponse à l'hypoglycémie insulinique est considérée comme insuffisante pour 34 tests. Les résultats du test d'hypoglycémie provoquée ainsi que ceux du test à l'ACTH à 1µg sont corrélés à la cortisolémie à 8 heures et à la moyenne nycthémérale. Il existe également une association significative des résultats avec d'autres marqueurs d'insuffisance hypophysaire (IGF 1, atteinte thyréotrope, atteinte associée des 3 autres axes hypophysaires et insuffisance somatotrope pour l'hypoglycémie provoquée). Les résultats des 2 tests sont fortement corrélés ($r=0,70$; $p<0,0001$). D'après les courbes ROC, les meilleures performances du test à l'ACTH 1µg sont obtenues en considérant une cortisolémie à 30 minutes $\geq$ 200µg/l comme une réponse suffisante. La sensibilité est de 68 % et la spécificité de 88 %.
Conclusion : le test à l'ACTH 1µg manque de sensibilité. Il pourrait être utilisé en première intention pour affirmer le diagnostic en cas de réponse insuffisante et éviter la réalisation d'une hypoglycémie provoquée chez les patients les plus à risque. Néanmoins, ces résultats sont à nuancer du fait de l'imprécision inhérente à la nécessité d'une dilution précise du produit et du fait d'un test de référence lui-même imparfait.

TITRE EN ANGLAIS

Assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal function by ACTH (1-24) 1 µg test in reference to insulin tolerance test.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2010

MOTS CLEFS

axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, test à l'ACTH 1 µg, test d'hypoglycémie insulinique, tests fonctionnels de l'axe hypophyso-surrénalien.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex