

## Indications et particularités du dosage du cortisol salivaire

M. F. Rossier, M.-F. Rudaz, Institut Central (ICHV), Hôpital du Valais, Sion,

### Introduction

Le cortisol, principal glucocorticoïde chez l'homme, est également considéré comme l'hormone du stress. L'investigation de l'axe corticotrope intéressera donc non seulement l'endocrinologue à la recherche d'une insuffisance hormonale consécutive à une maladie auto-immune ou à un défaut génétique, ou à l'inverse lors d'une hypersécrétion de cortisol (syndrome de Cushing), mais également, et de plus en plus, les psychiatres ou les psychologues en quête de marqueurs biologiques objectifs d'états pathologiques associés à un dysfonctionnement de l'« axe du stress », comme la dépression ou un comportement alimentaire inadéquat.

Tout comme les autres hormones stéroïdiennes, le cortisol circule dans le sang essentiellement lié aux protéines, alors que seule la forme libre de l'hormone (<10%) est capable d'entrer dans les cellules cibles pour y activer son récepteur, et donc à ce titre, est physiologiquement pertinente. L'absence de méthode de dosage facilement automatisable pour mesurer la fraction libre nous contraint cependant à mesurer la concentration totale de ces hormones qui peut fluctuer sensiblement en fonction des variations du métabolisme des protéines vectrices. Pendant la grossesse, par exemple, l'augmentation physiologique de la synthèse de la transcortine se reflète par une augmentation de la concentration totale du cortisol sanguin sans que le cortisol libre ne soit significativement affecté. On comprendra donc aisément l'intérêt de mesurer les concentrations de l'hormone dans un liquide biologique, comme la salive, où seule la fraction libre est présente.

### Avantages du cortisol salivaire

En effet, la glande salivaire agit comme un filtre, retenant les protéines, mais laissant sortir les molécules de moindre poids moléculaire comme les stéroïdes. En outre, dans le cas du cortisol, l'absence de réabsorption ainsi qu'une excrétion proportionnelle au flux de salive produite, permet d'équilibrer en quelques minutes la concentration salivaire avec celle de l'hormone libre dans le sang<sup>1</sup>.

Le mode de prélèvement, non invasif et facilité par des dispositifs de type *Salivettes* (voir figure), représente également un avantage réel, améliorant la compliance lors de prélèvements multiples ou effectués à domicile. L'absence de ponction veineuse prévient également une réponse au stress liée à ce type de prélèvement, non négligeable chez certains patients.

### Diagnostic du syndrome de Cushing

Le dosage du cortisol salivaire à minuit, au nadir du cycle nyctéméral, représente une alternative aux autres tests diagnostiques du syndrome de Cushing de plus en plus prisée. En effet, le test de suppression court à la dexaméthasone présente une bonne sensibilité, mais une spécificité médiocre, alors que la mesure de l'excrétion urinaire du cortisol de 24h, longtemps considérée comme le gold standard, reste fortement dépendante de la récolte complète des mictions. Au contraire, le prélèvement de salive est relativement aisé et peut être effectué sans problème au domicile du patient. En outre, le cortisol est stable plusieurs jours dans la salive et peut être transporté au laboratoire à température ambiante. La principale difficulté consiste à définir un cut-off précis au-delà duquel on considérera un syndrome de Cushing comme fortement probable. Bien que diverses études aient montré une excellente corrélation entre le cortisol urinaire de 24h et le cortisol salivaire à minuit<sup>2,3</sup>, et des sensibilités et spécificités proches de 100%, les cut-off publiés par les différents groupes varient du simple au quadruple (entre 3.6 - 15.2 nmol/L).

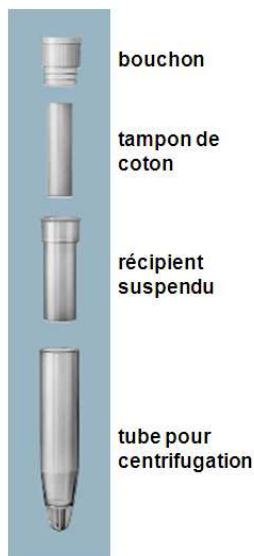


Fig.1 Salivette

Le dosage du cortisol salivaire pourrait également être préconisé dans le test de Liddle classique<sup>4</sup> (pour différencier entre un syndrome et une

maladie de Cushing) ou lors de l'évaluation de l'axe corticotrope en réponse à une stimulation par l'ACTH, tout particulièrement chez des patients hypoalbuminémiques, tels qu'on peut les rencontrer aux soins intensifs.

### Evaluation de l'axe du stress en psychiatrie

Le dysfonctionnement de l'axe du stress est largement documenté dans la dépression et d'autres pathologies comportementales, et le besoin d'un marqueur biologique objectif, facilement accessible, est bien reconnu par les psychiatres. A ce titre, le cortisol salivaire se présente comme un candidat particulièrement intéressant, non seulement du point de vue diagnostique, mais également prédictif. La vulnérabilité individuelle ou le risque de rechute lors d'épisodes dépressifs multiples, pourraient ainsi être déterminés en mesurant par exemple le pic de cortisol au réveil, bien que certains facteurs d'influence doivent être pris en compte pour améliorer la performance du test<sup>5</sup>. C'est en tout cas ce que suggère une étude britannique récente qui a démontré que les adolescents présentant des taux de cortisol salivaire plus élevés avaient 14 fois plus de risque de souffrir ultérieurement de dépression, un fait particulièrement marqué chez les garçons<sup>6</sup>. Si les études en cours dans ce domaine sont de plus en plus nombreuses, les protocoles doivent encore être standardisés avant de démontrer la pertinence clinique de ce marqueur biologique.

### Aspects préanalytiques et valeurs de références



Figure 2: Prélèvement

L'utilisation de *Salivettes* rend la procédure du prélèvement de la salive relativement robuste, cependant quelques règles doivent être respectées pour éviter les erreurs préanalytiques. En effet, toute contamination par le cortisol sanguin doit impérativement être évitée et le prélèvement doit donc être effectué avant le brossage des dents, au moins 30 min. après toute ingestion d'aliments. Pour les prélèvements effectués à minuit, il faut également éviter de s'endormir

avant, à cause du pic de cortisol induit au réveil. Le cortisol est relativement stable et la salive peut être conservée si nécessaire à 4°C plusieurs jours avant d'être envoyée au laboratoire. Les valeurs de cortisol salivaire étant 10 à 100 fois inférieures aux concentrations habituellement mesurées dans le sang ou l'urine, elles se trouvent par conséquent dans le bas des courbes de calibration des méthodes usuellement employées au laboratoire pour doser cette hormone. Le manque de précision et d'exactitude qui en résulte, ainsi que l'absence de standardisation et de contrôles de qualité externes, expliquent en grande partie la variabilité des résultats obtenus d'un laboratoire à l'autre. Il est donc important que chaque laboratoire valide consciencieusement sa méthode utilisée pour le dosage salivaire du cortisol et établisse ses propres valeurs de référence, dans la mesure du possible basées sur des observations cliniques. Le cut-off du cortisol salivaire à minuit établi à l'ICHV dans le cadre du diagnostic d'un syndrome de Cushing, et correspondant au 97.5<sup>ème</sup> percentile d'une population de référence (n=166), a été fixé à 17.3 nmol/L.

### Préanalytique et tarif

Salivette® Sarstedt  
Feuille de demande: Hématologie - Chimie clinique et Toxicologie  
Dosage du cortisol libre salivaire : 60.0 points.

### Références

- [1] Gozansky WS et al. 2005. Clin Endocrinol 63:336
- [2] Yaneva M et al. 2004 J Clin Endocrinol Metabol 89:3345
- [3] Viardot A et al. 2005 J Clin Endocrinol Metabol 90:5730
- [4] Castro M et al. 2003 Clin Endocrinol 59:800
- [5] Aubry JM et al. 2010 J Psych Res 44 :1199
- [6] Owens M et al. 2014 Proc Natl Acad Sci USA in press

### Personnes de contact

Dr Michel F. Rossier  
Marie-France Rudaz

michel.rossier@hopitalvs.ch  
marie-france.rudaz@hopitalvs.ch