

Les pièges de la biologie hypophysaire

Damien Gruson^{1,2}

Pitfalls of pituitary biology

The biological work-up of the pituitary gland is primarily aimed to detect an excess or deficit of hormone production. The assay methods for the different tests of this workup have significantly evolved over recent years, both through the automation of immunoassays and development of liquid chromatography-mass spectrometry methods. The clinico-biological relationship plays a fundamental role in the evaluation and optimization of these assays, and in the interpretation of their results, as well.

KEY WORDS

Biology, pituitary gland, immunoassay, interference, biomarkers

Le bilan biologique hypophysaire a pour objectif de détecter un excès ou un déficit de production d'hormone. Les méthodes de dosage des différents tests de ce bilan ont fortement évolué au cours des dernières années tant par l'automatisation des immunodosages que par la mise au point de méthode de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse. La relation clinico-biologique joue un rôle fondamental dans l'évaluation et l'optimisation des dosages mais aussi dans l'aide à l'interprétation des résultats.

INTRODUCTION

Le bilan biologique hypophysaire a pour objectif de détecter un excès ou un déficit de production d'hormone, d'en évaluer l'origine et la sévérité et de permettre aux cliniciens de suivre l'évolution d'une pathologie (1). Les tests biologiques de ce bilan regroupent des dosages à la fois des hormones produites par l'hypophyse mais aussi d'hormones d'autres glandes endocrines régulées par l'hypophyse (1,2).

Différents dosages peuvent être évoqués dans le cadre de ce bilan biologique hypophysaire et citons notamment ceux de la prolactine, de la LH et de la FSH, de la TSH et de la thyroxine, de l'ACTH et du cortisol ou encore de la GH et de l'IGF-1.

L'automatisation de ces dosages a facilité leur accessibilité mais plusieurs facteurs doivent être considérés pour un maximum de fiabilité lors de l'interprétation des résultats. Cet article court reprend quelques exemples autour des enjeux pré-analytiques, analytiques et post-analytiques.

ASPECTS PRÉ-ANALYTIQUES

Le moment du prélèvement à son importance et nous pouvons prendre l'exemple de l'ACTH et du cortisol avec un prélèvement le matin pour juger du maximum de synthèse et de minuit pour le cortisol pour mettre en évidence une perturbation du cycle à un moment où la concentration est attendue à son minima (3). La connaissance du moment de prélèvement est aussi importante pour la LH et la FSH dont les concentrations varient pendant le cycle menstruel. D'autres facteurs comme des épisodes de stress peuvent influencer les concentrations hormonales circulantes et l'exemple d'hyperprolactinémie post stress est connu de stimulation de sécrétion hormonale et l'élévation de concentrations de prolactine (4).

La matrice de prélèvement a également son importance avec le besoin de plasma EDTA pour le dosage de l'ACTH alors que les dosages de TSH, LH, FSH, GH ou d'IGF-1 peuvent se réaliser sur sérum. L'EDTA permettant de prévenir la dégradation enzymatique de l'ACTH. Les conditions d'acheminement et de conservation des échantillons sont aussi déterminantes. Pour l'illustrer, à nouveau l'ACTH dont le transport des tubes vers le laboratoire après le prélèvement doit se réaliser sur glace et la centrifugation des tubes à froid. La stabilité *in vitro* de l'ACTH à température ambiante étant limitée, cette condition est importante (5). Au-delà de quelques heures, les échantillons doivent être conservés congelés avant dosage.

ENJEUX ANALYTIQUES

La majorité des dosages du bilan hypophysaire est actuellement réalisée par des immunodosages automatisés par les laboratoires de biologie clinique. Les immunodosages à deux sites étant utilisés pour les dosages de la TSH, de la LH, de la FSH, de la GH et de l'ACTH alors que les immunodosages basés sur le principe de compétition sont plus fréquemment utilisés pour les petites molécules comme le cortisol et la thyroxine (6).

Les performances de ces dosages automatisés se sont améliorées au cours des années avec des améliorations franches en termes de réduction de l'imprécision et d'abaissement des limites de quantification (7).

Les fournisseurs du diagnostic *in vitro* utilisant des formats de dosages différents, des calibrateurs différents et des systèmes de détection différents, les résultats obtenus avec des méthodes de fournisseurs différents ne sont pas transposables et il est dès lors recommandé d'assurer le suivi des patients avec la même méthode. Le dosage de la GH est une bonne illustration de cette variabilité inter-méthodes (8). Des efforts importants de standardisation

sont en cours et nous pouvons citer ici le cas de la TSH et de l'effort d'harmonisation entrepris par la fédération internationale de médecine de laboratoire, l'IFCC (9).

La spécificité de ces dosages est importante dans la mesure où des réactivités croisées avec des structures chimiquement proches sont possibles. Le recours à des méthodes plus spécifiques comme la séparation par chromatographie liquide avec détection par spectrométrie de masse est devenu la référence avec l'exemple du dosage du cortisol urinaire ou salivaire.

Les méthodes de dosages sont globalement très fiables mais peuvent néanmoins être sujettes à des interférences. L'interférence par des macro-formes est connue pour la prolactine et pour la TSH (10,11). Cette interférence est source de résultats faussement majorés et la sensibilité des méthodes à cette interférence varie d'un fournisseur à l'autre. L'interférence peut être prévenue par traitement de l'échantillon au polyéthylène glycol. Les anticorps hétérophiles sont également connus pour interférer avec les dosages de glycoprotéines et ce type d'interférence peut être démasquée par traitement de l'échantillon avec des tubes bloqueurs d'hétérophiles (11). Évoquons aussi l'exemple de l'interférence par la biotine pouvant mener à des résultats faussement augmentés pour les dosages par compétition et faussement diminués pour les immunodosages à deux sites (12).

ASPECTS POST-ANALYTIQUES

Il est important de confirmer des valeurs de référence adaptées pour chaque méthode de dosage.

Les résultats publiés de plusieurs études permettent d'avoir des repères sur ces valeurs de référence et les laboratoires de biologie clinique peuvent les valider localement. Enfin, et pour faciliter l'interprétation de mesures répétées d'aldostérone par le clinicien, il est judicieux d'intégrer les notions de variabilité intra-individuelle et inter-individuelle pour juger du degré de signification de différences entre deux résultats obtenus sur un intervalle de temps (13).

CONCLUSION

Les méthodes de dosage des différents tests d'un bilan biologique hypophysaire ont fortement évolué au cours des dernières années tant par l'automatisation des immunodosages que par la mise au point de méthode de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse. La relation clinico-biologique joue un rôle fondamental dans l'évaluation et la validation des dosages mais aussi dans l'aide à l'interprétation des résultats.

RÉFÉRENCES

1. Labtest - Désordres hypophysaires [Internet]. [cited 2022 Sep 11]. Available from: <http://www.labtestsonline.fr/condition/PituitaryDisorders.html?idx=3>
2. Tests for Pituitary Tumors [Internet]. [cited 2022 Sep 10]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/pituitary-tumors/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>
3. Alvarez-Payares JC, Bello-Simanca JD, de La Peña-Arrieta EDJ, Agamez-Gomez JE, Garcia-Rueda JE, Rodriguez-Arrieta A, et al. Common Pitfalls in the Interpretation of Endocrine Tests. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 7;12:1127.
4. Levine S, Muneyyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet Gynecol Int* [Internet]. 2018 [cited 2022 Sep 11];2018. Available from: <http://pmc/articles/PMC6304861/>
5. Ghazal K, Brabant S, Prie D, Piketty ML. Hormone Immunoassay Interference: A 2021 Update. *Ann Lab Med* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 9];42(1):3–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34374345/>
6. Ghazal K, Pharm., Ph.D., Brabant S, M.D., Prie D, et al. Hormone Immunoassay Interference: A 2021 Update. *Ann Lab Med* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Sep 10];42(1):3–23. Available from: <https://www.anlabmed.org/journal/view.html?doi=10.3343/alm.2022.42.1.3>
7. Measurement of ACTH, CRH, and other hypothalamic and pituitary peptides - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Sep 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/measurement-of-acth-crh-and-other-hypothalamic-and-pituitary-peptides>
8. Bidlingmaier M. Problems with GH assays and strategies toward standardization. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2022 Sep 10];159(suppl_1):S41–4. Available from: https://ejebioscientifica.com/view/journals/eje/159/suppl_1/S41.xml
9. Thienpont LM, van Uytvanghe K, de Grande LAC, Reynders D, Das B, Faix JD, et al. Harmonization of Serum Thyroid-Stimulating Hormone Measurements Paves the Way for the Adoption of a More Uniform Reference Interval. *Clin Chem* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Sep 10];63(7):1248–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522444/>
10. Hyperprolactinémie en pratique courante. Ce n'est pas si souvent un prolactinome ! | Louvain Med [Internet]. [cited 2022 Sep 11]. Available from: <https://www.louvainmedical.be/fr/article/hyperprolactinemie-en-pratique-courante-ce-nest-pas-si-souvent-un-prolactinome>
11. Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical implications and detection algorithm. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical implications and detection algorithm. Essential points. 2018; Available from: <https://academic.oup.com/edrv/advance-article-abstract/doi/10.1210/er.2018-00119/5048350>
12. Favresse J, Bayart JL, Stoefs A, Gheldof D, Douxfils J, Dogné JM, et al. Neutralization of biotin interference: Preliminary evaluation of the VeraTest Biotin™, VeraPrep Biotin™ and BioT-Filter®. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Feb 20];58(8):E130–3. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2019-1121/html>
13. Desirable Biological Variation Database specifications - Westgard [Internet]. [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

Conflits d'intérêts

L'auteur n'a pas de conflit d'intérêt en lien avec la publication

AFFILIATIONS

- 1 Département de Biochimie Médicale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.
- 2 Pôle de recherche en Endocrinologie, Diabète et Nutrition, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

PR. DAMIEN GRUSON

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires St-Luc
Département de Biochimie médicale
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique
Tel. +32-(0)2-7646747, fax. +32-(0)2-7646930
damiengruson@uclouvain.be