

AVIS

Dosages sanguins du cortisol et de la dexaméthasone par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) lors d'un test de suppression à la dexaméthasone

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement



Dosages sanguins du cortisol et de la dexaméthasone par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) lors d'un test de suppression à la dexaméthasone

Rédaction

Émilie Boutet
Léon Nshimyumukiza

Collaboration

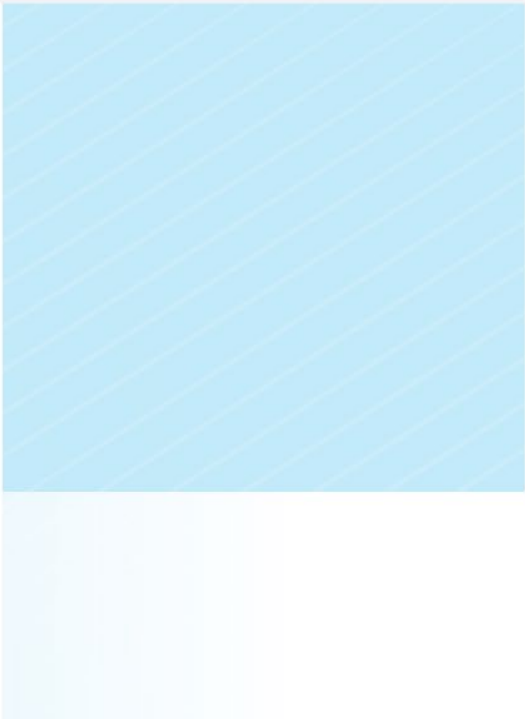
Emmanuelle Tchekanda

Coordination scientifique

Éric Potvin
Patrick Dufort

Direction

Mélanie Caron
Mélanie Martin



Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors des réunions du 27 juin et du 5 septembre 2024.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure et auteur principaux

Émilie Boutet, Ph. D.

Léon Nshimyumukiza, M. Sc., Ph. D.

Collaboratrice interne

Emmanuelle Tchekanda, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Éric Potvin, Ph. D.

Coordonnateur économique

Patrick Dufort, M.A

Directrice adjointe – volet innovation technologique et unité de biologie médicale et génomique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD.D

Repérage de l'information scientifique

Vicky Tessier, M.S.I., M.A. litt. comp.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Bureau – Méthodologies et éthique

Emilia Gagnon, B. Des.

Geneviève Corriveau, M. Sc.

Soutien administratif

Christine Lemire

Lourdes Michaela Gazemar

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Gilles Bordage, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024

ISBN 978-2-550-98990-5 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2024

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images ou figures peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dosages sanguins du cortisol et de la dexaméthasone par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) lors d'un test de suppression à la dexaméthasone. Avis rédigé par Émilie Boutet et Léon Nshimyumukiza. Québec, Qc : INESSS; 2024. 44 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

D^{re} Rose Djiana, biochimiste clinique, Département clinique de médecine de laboratoire du Centre hospitalier de l'Université McGill (CUSM)

D^{re} Caroline Duranceau, endocrinologue, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du Saguenay–Lac-Saint-Jean

D^r Pierre-Luc Mallet, biochimiste clinique, CIUSSS de l'Estrie – CHUS, Service de biochimie, Laboratoire de spectrométrie de masse

M. Anis Ouyahia, pharmacien en médecine interne à l'Hôpital Charles-Le Moyne

D^r Matthieu St-Jean, endocrinologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Autres cliniciens consultés

D^r Pierre-Olivier Héту, biochimiste clinique, CHUM

D^r André Lacroix, endocrinologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^r Pierre McCabe, interniste, président de l'Association des spécialistes en médecine interne du Québec (ASMIQ), Hôpital Anna-Laberge

Lectrices externes

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire, membre du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès (CDP-RA) de l'INESSS

M^{me} Noémie Maurice, pharmacienne à l'Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal

Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage (ADD)

Présidente

D^{re} Ewa Sidorowicz, médecin interniste et gestionnaire DSP retraitée, CUSM, Hôpital général de Montréal

Vice-présidente

D^{re} Madeleine Durand, médecin spécialiste, M. Sc., service de médecine interne du CHUM, chercheuse au Centre de recherche du CHUM, professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine de l'Université de Montréal

Membres

D^{re} Stella Brunet, médecin spécialiste en médecine interne générale, professeure d'enseignement clinique au CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^{re} Natalie Cormier, médecin de famille, groupe de médecine de famille (GMF) Harricana Amos, chargée d'enseignement clinique, Université de Montréal, GMF universitaire (GMF-U) Les Eskers

D^r Benoit Corriveau, médecin spécialiste en santé publique et médecine préventive, Direction régionale de santé publique de Montréal et CHUM

D^{re} Paola Diadori, médecin spécialiste en neurologie, professeure agrégée de clinique, départements de neuroscience et de pédiatrie, Université de Montréal

D^r Guy Fink, biochimiste clinique, professeur associé, Département de biochimie - génomique fonctionnelle, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M. Jean-Simon Fortin, conseiller en éthique, Centre d'éthique du Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Laval

M^{me} Steffany Grondin, conseillère en génétique, CUSM - Hôpital général de Montréal

M. Jason Robert Guertin, professeur agrégé, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Suzanne Kocsis Bédard, professionnelle de recherche, équipe de rhumatologie, Centre de recherche du CHUS, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

M. Philippe Latouche, analyste d'affaires

D^r Christian Lavallée, médecin spécialiste en maladies infectieuses et microbiologie médicale, directeur médical, grappe Optilab Montréal-CHUM

M. Nicolas Martelin, économiste, chargé de cours et président, Prostperia

M^{me} Kristen Moulton, professionnelle en évaluation et gestion des technologies de la santé

D^r Robert Robitaille, biochimiste clinique, grappe Optilab Bas-Saint-Laurent-Gaspésie

Déclaration d'intérêts

Pour l'ensemble des cliniciens consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS.

Certains cliniciens ont déclaré des intérêts financiers pour des honoraires versés par des compagnies pharmaceutiques pour la participation à des comités-conseils. Aucune de ces activités n'était en lien avec le sujet du présent document. Un clinicien a déclaré avoir participé à des rencontres scientifiques afin d'obtenir une rétroaction dans le développement et l'implantation du dosage de la dexaméthasone dans son centre. Ces rencontres ont eu lieu avant l'amorce de l'évaluation en cours et n'étaient donc pas en lien avec la démarche de l'INESSS.

Le Dr Guy Fink, membre du CDP-ADD, a été consulté dans le cadre de ces travaux, étant donné son expertise en lien avec le dosage de la dexaméthasone. Il n'a donc pas pris part à la délibération du CDP-ADD en raison de sa participation au projet et de sa révision du document préliminaire.

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet avis.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	IX
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE	3
1.1 Besoin décisionnel du MSSS	3
1.2 Questions d'évaluation	3
1.3 Données issues de la documentation scientifique publiée et de la littérature grise.....	4
1.3.1 Stratégie de repérage de l'information et de la sélection des publications	4
1.4 Évaluation de la qualité méthodologique	4
1.5 Données contextuelles et expérientielles	4
1.6 Évaluation économique.....	5
1.7 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	5
2 CONTEXTE D'ÉVALUATION.....	6
2.1 Problématique	6
2.2 Dosage sanguin de la dexaméthasone	6
2.2.1 Situation actuelle au Québec.....	7
2.2.2 Principe analytique.....	7
2.2.3 Modalité d'administration du test à partir du laboratoire désigné	7
2.3 Comparateur	7
3 DIMENSION POPULATIONNELLE.....	8
3.1 L'hypercorticisme endogène et ses conséquences.....	8
3.1.1 Description de la condition	8
3.1.2 Diagnostic de l'hypercorticisme	9
3.2 Signes et symptômes de l'hypercorticisme.....	10
3.3 Épidémiologie de l'hypercorticisme endogène.....	11
3.4 Population ciblée par le dosage de la dexaméthasone	11
3.5 Besoins de santé non comblés	12
3.6 Constats.....	13
4 DIMENSION CLINIQUE.....	14
4.1 Qualité méthodologique et limites des publications	14
4.2 Valeur seuil du cortisol post-TSD	14
4.3 Valeur seuil de la dexaméthasone	15
4.4 Diagnostic de l'hypercorticisme (performance clinique)	16
4.5 Patients avec une concentration insuffisante de dexaméthasone	19
4.6 Utilité clinique	21

4.6.1	Prise en charge des patients dans le diagnostic de l'hypercorticisme en l'absence du dosage de la dexaméthasone.....	22
4.6.2	Influence de l'ajout du dosage de la dexaméthasone sur la prise en charge des patients	23
4.7	Constats	25
5	DIMENSION ORGANISATIONNELLE	26
5.1	Sondage auprès des grappes de laboratoires de biologie médicale.....	26
5.2	Respect d'un temps de réponse cliniquement pertinent.....	27
5.3	Administration et interprétation d'un test de suppression à la dexaméthasone.....	27
5.4	Codification des analyses au <i>Répertoire</i>	28
5.5	Constats	29
6	DIMENSION SOCIOCULTURELLE	30
6.1	Recommandations des organisations d'intérêt et de groupes d'experts	30
6.2	Constats	31
7	DIMENSION ÉCONOMIQUE	32
7.1	Efficiences.....	32
7.1.1	Revue de la documentation scientifique économique.....	32
7.2	Évaluation – INESSS.....	32
7.2.1	Coûts	32
7.2.2	Bénéfices de santé.....	32
7.3	Analyse d'impact budgétaire	33
7.3.1	Résultats.....	34
7.4	Constats	35
	CONSTATS ET INCERTITUDES	36
	RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION DE L'INESSS.....	40
	RÉFÉRENCES.....	42

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Description de la demande.....	2
Tableau 2	Questions d'évaluation	3
Tableau 3	Sensibilité et spécificité d'un test de suppression à la dexaméthasone dans le diagnostic d'un hypercorticisme.....	17
Tableau 4	Impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> du test permettant le dosage de la dexaméthasone.....	34

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Étiologie de l'hypercorticisme	9
Figure 2	Analyses de première intention en cas de suspicion d'hypercorticisme	10
Figure 3	Proportion de patients selon les valeurs de dexaméthasone et de cortisol	21
Figure 4	Positionnement du dosage de la dexaméthasone.....	22

RÉSUMÉ

Introduction

Une demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) a été déposée au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) par la grappe Montréal-CHUM (ci-après nommée laboratoire demandeur). Le MSSS a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat d'évaluer la pertinence d'introduire au *Répertoire* le dosage de la dexaméthasone dans un échantillon sanguin à la suite d'un test de suppression à la dexaméthasone (TSD).

Étant donné que certains enjeux concernant le dosage du cortisol ont été soulevés au cours de cette évaluation, il convenait d'intituler l'avis « Dosages sanguins du cortisol et de la dexaméthasone par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) lors d'un test de suppression à la dexaméthasone ».

Méthodologie

La démarche d'évaluation comprend une revue de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et des consultations auprès de cliniciens et autres parties prenantes. La méthodologie a été déployée autour des cinq dimensions de l'énoncé de principes du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS : populationnelle, clinique, organisationnelle, socioculturelle et économique. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et synthétisé sous la forme de constats afin de guider le processus de délibération du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage.

Contexte de l'évaluation

L'hypercorticisme résulte d'une exposition prolongée aux glucocorticoïdes causée par la surproduction endogène de cortisol. Lorsqu'il y a suspicion d'hypercorticisme et que la cause iatrogène est exclue, le test de suppression à la dexaméthasone (TSD) peut être réalisé. Le TSD vérifie si la production de cortisol est adéquatement freinée par l'administration de la dexaméthasone. Chez les patients qui ne sont pas atteints d'hypercorticisme, l'administration d'une dose supraphysiologique de glucocorticoïdes freinera la production de cortisol, alors que ce dernier restera élevé chez les individus avec de l'hypercorticisme. L'absorption et le métabolisme de la dexaméthasone peuvent toutefois être influencés par la prise de médicaments, une diminution de la sensibilité aux glucocorticoïdes ou une altération de la fonction rénale. En cas de cortisol élevé à la suite d'un TSD, le dosage sanguin de la dexaméthasone servirait à confirmer que sa concentration suffisait pour inhiber la sécrétion de cortisol. Actuellement, le dosage de la dexaméthasone n'est pas réalisé dans la pratique clinique au Québec.

Dimension populationnelle

L'hypercorticisme est caractérisé par une sécrétion excessive de cortisol dans le corps et est associé à une augmentation du taux de mortalité. Le défi réside dans l'identification des cas d'hypercorticisme léger, car les manifestations cliniques chevauchent celles de conditions plus communes, comme l'obésité, l'hypertension ou le diabète, ce qui complique ce diagnostic. Le TSD est préconisé comme test de première intention dans des cas moins évidents d'hypercorticisme, car les résultats des dosages du cortisol salivaire et urinaire peuvent être normaux chez les patients avec une sécrétion autonome de cortisol modérée. Une concentration de cortisol post-TSD de < 50 nmol/l est généralement considérée comme une réponse normale et suggère l'absence d'hypercorticisme. Le dosage de la dexaméthasone serait effectué chez les patients suspectés d'hypercorticisme endogène dont la concentration de cortisol post-TSD demeure élevée. Dans la pratique clinique au Québec, le parcours de soins des patients suspectés d'hypercorticisme varie au cas par cas selon le niveau de suspicion clinique et le médecin traitant. En effet, le TSD peut être prescrit et interprété par plusieurs spécialités.

Dimension clinique

Selon la littérature et les cliniciens consultés, une concentration de cortisol post-TSD ≥ 50 nmol/l suggère la présence d'hypercorticisme. Malgré l'absence de consensus dans la littérature concernant la concentration minimale de dexaméthasone nécessaire pour inhiber le cortisol, la valeur proposée par le laboratoire demandeur de $\geq 4,5$ nmol/l est jugée adéquate par les cliniciens. Selon la littérature, le dosage de la dexaméthasone post-TSD augmente la spécificité d'environ 2 % relativement au diagnostic d'hypercorticisme, sans toutefois diminuer la sensibilité. Dans les études sélectionnées, entre 11 et 31 % des patients avec un cortisol post-TSD élevé n'avaient pas atteint une concentration suffisante de dexaméthasone pour inhiber sa sécrétion. Le dosage de la dexaméthasone pourrait donc influencer le parcours de soins de ces patients. Dans les cas sans équivoque d'hypercorticisme, les patients sont dirigés directement vers la recherche de l'étiologie, et donc le dosage de la dexaméthasone n'aurait pas d'influence sur leur parcours de soins.

Le parcours de soins de patients avec hypercorticisme suspecté varie selon, entre autres, le niveau de suspicion clinique, la spécialité du médecin traitant, la présence de comorbidités et les résultats aux tests de première intention. L'influence réelle de l'ajout du dosage de la dexaméthasone sur le parcours de soins d'un patient est incertaine. La proportion de patients avec des résultats ambivalents aux tests de première intention en présence de suspicion d'hypercorticisme est également incertaine.

Dimension organisationnelle

Les délais pour obtenir les résultats du dosage immunologique de cortisol post-TSD réalisé localement sont actuellement de moins de 24 heures. Étant donné que les temps de réponse des dosages de cortisol et de la dexaméthasone par LC-MS/MS sont évalués à 2 semaines, il ne serait pas adéquat selon les cliniciens de remplacer un dosage immunologique du cortisol disponible localement par une analyse suprarégionale en LC-MS/MS pour tous les TSD. Il est donc proposé de procéder aux dosages de la dexaméthasone et du cortisol par LC-MS/MS seulement lorsque le dosage immunologique du cortisol post-TSD est ≥ 50 nmol/l (ou selon un seuil établi localement). Pour ce faire, l'échantillon serait envoyé de manière réflexe au laboratoire désigné pour procéder aux dosages de la dexaméthasone et du cortisol par LC-MS/MS. Une aide à l'interprétation devrait accompagner les résultats du dosage de la dexaméthasone et de l'enseignement auprès de médecins prescripteurs de TSD pourrait être nécessaire.

Dimension socioculturelle

Plusieurs organisations d'intérêt et consensus d'experts, majoritairement en endocrinologie, soulignent que le dosage de la dexaméthasone sert à s'assurer que la concentration de dexaméthasone était adéquate pour inhiber le cortisol à la suite d'un TSD, prévenant ainsi les résultats faux positifs. La disponibilité de cette analyse est toutefois décrite comme étant limitée et aucun seuil consensuel n'est établi.

Dimension économique

Efficiencia

Aucune étude évaluant l'efficacité du test permettant le dosage de la dexaméthasone n'a été repérée dans la documentation scientifique. L'efficacité ne peut pas être évaluée adéquatement dans le contexte québécois étant donné que les coûts et les bénéfices cliniques sont inconnus.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire, prenant en considération les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* du test permettant le dosage simultané du cortisol et de la dexaméthasone par la LC-MS/MS, a été réalisée. La valeur pondérée du test est de 10,52. Il est estimé qu'environ 7 328 dosages de la dexaméthasone seraient effectués sur un horizon de trois ans advenant son ajout au *Répertoire*, ce qui pourrait entraîner des dépenses supplémentaires sur trois ans d'environ 101 600 \$. Il est à noter que la diminution de certains coûts par rapport à la situation actuelle ne peut être entièrement exclue. L'ampleur de cette réduction demeure toutefois indéterminée en raison de l'incertitude quant aux changements de pratique qu'occasionnerait l'ajout de cette analyse et de la variabilité du parcours de soins de patients suspectés d'hypercorticisme.

Recommandation

À la lumière des constats dégagés à partir des cinq dimensions de valeur, l'INESSS recommande au ministre d'introduire au *Répertoire* les dosages sanguins du cortisol et de la dexaméthasone par LC-MS/MS à la suite d'un TSD. L'INESSS recommande la mise en place des mesures suivantes pour bien encadrer l'utilisation du test :

- Les dosages sanguins du cortisol et de la dexaméthasone par LC-MS/MS à la suite d'un TSD devraient être réalisés comme un test réflexe lorsque le cortisol post-TSD est ≥ 50 nmol/l par dosage immunologique. Une concentration de cortisol seuil associée à un hypercorticisme évident et pour laquelle le dosage de la dexaméthasone ne serait pas réalisé devrait également être établie par le laboratoire désigné de concert avec les cliniciens utilisateurs;
- L'introduction de cette analyse devrait être accompagnée de la création de deux codes au *Répertoire*, soit :
 - 1) TSD avec dosage immunologique du cortisol sanguin (analyse réalisée actuellement);
 - 2) TSD avec dosages sanguins du cortisol et de la dexaméthasone par LC-MS/MS (analyse réflexe au premier code lorsque le cortisol post-TSD est ≥ 50 nmol/l par dosage immunologique [ou selon un seuil établi localement]);
- Une aide à l'interprétation devrait accompagner les résultats du dosage de la dexaméthasone;
- Le ou les laboratoires désignés devront satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

SUMMARY

Blood cortisol and dexamethasone measurements using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in the context of a dexamethasone suppression test

Introduction

A request to introduce a new test to the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter the *Répertoire*) was submitted to the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) by the Grappe Montréal-CHUM (hereinafter referred to as the requesting laboratory). The MSSS mandated the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to evaluate the relevance of introducing to the *Répertoire* the measurement of the dexamethasone level in a blood sample following a dexamethasone suppression test.

Since concerns were raised during this assessment regarding cortisol level measurement, the report was titled "Blood cortisol and dexamethasone measurements using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in the context of a dexamethasone suppression test".

Methodology

The assessment process included a review of the scientific literature, a search of the grey literature, and consultations with clinicians and other stakeholders. The methodology was based on the five dimensions outlined in the statement of principles of INESSS framework for the appraisal of the value of interventions in health and social services: populational, clinical, organizational, sociocultural and economic. All the scientific, contextual and experiential data were interpreted and synthesized to guide the deliberative process of the Comité scientifique permanent (CDP) – Approches Diagnostiques et dépistage for the development of recommendations.

Evaluation Background

Hypercortisolism results from prolonged glucocorticoid exposure caused by the overproduction of endogenous cortisol. When hypercortisolism is suspected and iatrogenic causes have been ruled out, a dexamethasone suppression test (DST) may be performed. The DST evaluates if cortisol production is adequately suppressed by the administration of dexamethasone. In patients without hypercortisolism, the administration of a supraphysiological dose of glucocorticoids will suppress cortisol production, while in individuals with hypercortisolism, the cortisol level will remain elevated. Dexamethasone absorption and metabolism may, however, be affected by medication use, decreased glucocorticoid sensitivity and impaired renal function, among other factors. If the cortisol level is elevated following a DST, a blood dexamethasone measurement would determine if its concentration was sufficient to suppress cortisol secretion. Currently, in Quebec, the dexamethasone level is not determined in clinical practice.

Populational Dimension

Hypercortisolism is characterized by excessive cortisol secretion in the body and is associated with an increased mortality rate. The challenge resides in identifying mild cases of hypercortisolism, since their clinical manifestations overlap with those of more common conditions, such as obesity, hypertension and diabetes, which complicates this diagnosis. The DST is recommended as a first-line test in non-overt cases of hypercortisolism, because salivary and urinary cortisol measurements may be normal in patients with moderate autonomous cortisol secretion. A post-DST cortisol level <50 nmol/l is generally considered a normal response and suggests that the patient does not have hypercortisolism. A dexamethasone measurement would be performed in patients suspected of endogenous hypercortisolism whose post-DST cortisol level is elevated. In clinical practice in Quebec, the care trajectory of patients suspected of having hypercortisolism varies from case to case according to the level of clinical suspicion and the treating physician. In fact, clinicians from different specialties can prescribe a DST and interpret its results.

Clinical Dimension

According to the literature and clinicians, a post-DST cortisol level ≥ 50 nmol/l suggests hypercortisolism. Even though there is no consensus in the literature regarding the minimum dexamethasone level necessary for cortisol secretion inhibition, clinicians consider the value proposed by the requesting laboratory, ≥ 4.5 nmol/l, appropriate. According to the literature, post-DST dexamethasone measurement increases the specificity in the diagnosis of hypercortisolism by approximately 2% but does not decrease its sensitivity. In the selected studies, between 11% and 31% of the patients with an elevated post-DST cortisol level had not achieved a sufficient dexamethasone concentration to inhibit cortisol secretion. Measuring the dexamethasone level could therefore have an impact on these patients' care trajectory. In unequivocal cases of hypercortisolism, the etiology of hypercortisolism is promptly investigated. A dexamethasone measurement would therefore have no impact on their care trajectory.

The care trajectory of patients with suspected hypercortisolism varies according to the level of clinical suspicion, the treating physician's specialty, the presence of comorbidities, and the results of the first-line tests, among other factors. The actual impact of adding dexamethasone measurements on a patient's care trajectory is uncertain. The proportion of patients suspected of hypercortisolism with ambivalent first-line test results is also uncertain.

Organizational Dimension

The result turnaround time for a post-DST cortisol test by immunoassay is currently less than 24 hours. Since the turnaround times for cortisol and dexamethasone measurements by LC-MS/MS are estimated at two weeks, it would not be appropriate, according to clinicians, to replace a locally available cortisol test by immunoassay with a LC-MS/MS-based test for all DSTs. It is therefore proposed that dexamethasone and cortisol levels be measured by LC-MS/MS only when the post-DST cortisol level by immunoassay is ≥ 50 nmol/l (or according to a locally established threshold). If the post-DST cortisol level is elevated, the sample would be sent automatically to a designated laboratory for dexamethasone and cortisol measurements by LC-MS/MS. An interpretive guide should be provided with the results of the dexamethasone measurements.

Sociocultural Dimension

Several organizations of interest and expert consensus, mostly in endocrinology, indicate that a dexamethasone measurement evaluates whether its concentration was sufficient to inhibit cortisol secretion following a DST, thereby preventing false-positive results. The availability of this test is, however, described as being limited, and no consensus threshold has been set.

Economic Dimension

Cost-Effectiveness

No study evaluating the cost-effectiveness of the analysis to measure dexamethasone was found in the scientific literature. Its cost-effectiveness cannot be properly determined in the Quebec context, given that its costs and clinical benefits are not known.

Budget Impact Analysis

A budget impact analysis considering the costs associated with introducing to the *Répertoire* the test for simultaneous measurements of cortisol and dexamethasone by LC-MS/MS was performed. The weighted value of this analysis is 10.52. It is estimated that 7328 dexamethasone measurements would be performed over a 3-year time frame if the test is added to the *Répertoire*, which could lead to additional expenses over 3 years of approximately \$101,600. It should be noted that a decrease in certain costs compared to the current situation cannot be entirely ruled out. However, the extent of this reduction is unknown because of the uncertainty regarding the practice changes resulting from the introduction of this analysis to the *Répertoire* and because of the variability in the care trajectory of patients with suspected hypercortisolism.

Recommendation

Considering the findings for the five value dimensions, INESSS recommends the introduction to the *Répertoire* of the blood cortisol and dexamethasone measurements by LC-MS/MS following a DST. INESSS recommends putting the following measures in place to effectively guide the use of this test:

- Blood cortisol and dexamethasone measurements by LC-MS/MS following a DST should be performed as a reflex test if the post-DST cortisol level, as determined by an immunoassay, is ≥ 50 nmol/l. A threshold cortisol level indicative of overt hypercortisolism and for which a dexamethasone measurement would not be done should also be established by the designated laboratory jointly with the user clinicians;
- The addition of this test should be accompanied by the creation of two codes in the *Répertoire*, namely, for:
 - 1) DST with blood cortisol immunoassay (test currently performed);
 - 2) DST with blood cortisol and dexamethasone measurements by LC-MS/MS (reflex test to the first code when the post-DST cortisol level, as determined by an immunoassay, is ≥ 50 nmol/l [or according to a locally established threshold]);
- Interpretive guide should be provided with the results of the dexamethasone measurement;
- The designated laboratory or laboratories must meet the requirements set out in ISO standard 15189.

SIGLES ET ACRONYMES

ACTH	Adrénocorticotrophine
BME	Bureau – Méthodologies et éthique
CBG	<i>Corticosteroid binding globulin</i>
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CRH	Hormone de libération de la corticotrophine (de l'anglais <i>corticotropin-releasing hormone</i>)
HHS	Hypothalamo-hypophyso-surrénalien
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
LC-MS/MS	Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (de l'anglais <i>liquid chromatography tandem mass spectrometry</i>)
SIL-P	Système d'information de laboratoire provincial
MACS	<i>Mild autonomous cortisol secretion</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
TSD	Test de suppression à la dexaméthasone
VP	Valeur pondérée

INTRODUCTION

Nature de la demande présentée à l'INESSS

Une demande d'introduction d'une nouvelle analyse au [*Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*](#) (ci-après nommé *Répertoire*) a été déposée au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) par la grappe Montréal-CHUM (Centre hospitalier de l'Université de Montréal) (ci-après nommée laboratoire demandeur). Le MSSS a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat d'évaluer la pertinence d'introduire au *Répertoire* le dosage de la dexaméthasone dans un échantillon sanguin à la suite d'un test de suppression à la dexaméthasone (TSD).

Étant donné que certains enjeux concernant le dosage du cortisol ont été soulevés au cours de cette évaluation, il convenait d'intituler l'avis « Dosages sanguins du cortisol et de la dexaméthasone par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) lors d'un test de suppression à la dexaméthasone ».

Description de la demande

Les informations présentées dans le [*tableau 1*](#) sont basées sur celles transmises par le laboratoire demandeur et agissent comme un point de départ pour amorcer ces travaux. L'INESSS a procédé à l'évaluation de la pertinence d'introduire le dosage de la dexaméthasone au *Répertoire* pour l'ensemble des besoins à l'échelle du Québec.

Tableau 1 Description de la demande

Demandeur	Grappe Montréal-CHUM
Nom de l'analyse	Dosage sanguin de la dexaméthasone par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS)
Objectifs	▪ Augmenter la spécificité du TSD dans l'évaluation de l'hypercorticisme; ▪ Vérifier la prise adéquate de la dexaméthasone; ▪ Déterminer la biodisponibilité de la dexaméthasone pour le TSD.
Population cible	Patients suspectés d'hypercorticisme endogène chez qui la concentration de cortisol demeure élevée à la suite du TSD.
Intervention proposée	Dosages sanguins de la dexaméthasone et du cortisol en concomitance avec le suivi clinique du patient.
Comparateur	Suivi clinique standard sans dosage sanguin de la dexaméthasone.
Modalités, trajectoire de l'échantillon et temps de réponse	L'analyse est proposée pour une hiérarchisation suprarégionale ¹ . Le prélèvement sanguin serait effectué au centre de prélèvement de l'établissement local. Le spécimen serait ensuite acheminé au laboratoire désigné et préparé pour une analyse par LC-MS/MS. Le temps de réponse indiqué dans la demande initiale est d'environ deux semaines à partir de la réception des échantillons.
Valeur pondérée²	10,52 dans le cas où le protocole proposé par le demandeur est utilisé.
Analyses prévues annuellement	Aucune volumétrie n'a été proposée par le laboratoire demandeur.

Abréviations : CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal; LC-MS/MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem; TSD : test de suppression à la dexaméthasone.

¹ Les analyses suprarégionales sont non urgentes et le volume est généralement moins élevé que celui des analyses locales ou régionales. Le plateau technique utilisé pour la réalisation de ces analyses implique souvent une technologie et une expertise clinique de pointe. Les analyses de hiérarchie suprarégionale font l'objet de désignations ministérielles et ne peuvent être réalisées que dans les laboratoires suprarégionaux.

² La valeur pondérée est la valeur associée à chacune des procédures du *Répertoire* qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation de la procédure.

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Besoin décisionnel du MSSS

Le MSSS a confié le mandat à l'INESSS d'évaluer la pertinence du dosage de la dexaméthasone par LC-MS/MS.

1.2 Questions d'évaluation

La démarche d'évaluation comprend une revue de la documentation scientifique publiée et de la littérature scientifique grise ainsi que des consultations auprès de cliniciens et autres parties prenantes. Pour répondre à la question décisionnelle, des questions d'évaluation ont été formulées selon les cinq dimensions de l'énoncé de principes du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS³ : socioculturelle, populationnelle, clinique, organisationnelle et économique ([Tableau 2](#)).

Tableau 2 Questions d'évaluation

Dimension de valeur	Questions d'évaluation
Populationnelle	▪ Quelle est la population visée par le dosage de la dexaméthasone? ▪ Quel est le besoin de santé? Existe-t-il des tests disponibles qui répondent à ce besoin?
Clinique	▪ Est-ce que le dosage de la dexaméthasone pourrait servir à orienter la prise en charge des patients concernés? ▪ Quelles sont la validité et l'utilité clinique du dosage de la dexaméthasone?
Organisationnelle	▪ Quels sont les impacts organisationnels, les barrières et les facilitateurs de l'implantation du dosage de la dexaméthasone?
Socioculturelle	▪ Quelles sont les positions ou orientations des agences réglementaires ou gouvernementales, des sociétés savantes et des organismes d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ÉTMIS) sur cette analyse?
Économique	▪ Est-ce que le dosage de la dexaméthasone est une approche efficiente par rapport à la pratique actuelle? ▪ Quel serait l'impact budgétaire de l'introduction de cette analyse au <i>Répertoire</i>?

³ Ces cinq dimensions visent à soutenir l'appréciation globale de la valeur, telle que définie dans l'Énoncé de principes et fondements éthiques de l'INESSS : <https://www.inesss.qc.ca/metho-et-veille/demarche/nos-principes-et-fondements-ethiques.html> (consulté le 17 mai 2024).

1.3 Données issues de la documentation scientifique publiée et de la littérature grise

1.3.1 Stratégie de repérage de l'information et de la sélection des publications

La stratégie de repérage a été élaborée par une conseillère en information scientifique du Bureau – Méthodologies et éthique (BME) de l'INESSS en collaboration avec l'équipe de projet. Les bases de données MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment et NHS Economic Database) ont été consultées selon des modalités définies au préalable. Les mots clés utilisés ainsi que la stratégie de repérage détaillée de la littérature se trouvent à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*. Les sites Web des sociétés savantes, des agences d'évaluation des technologies de la santé et d'organisations d'intérêt ont également été consultés afin d'y repérer des guides de pratique clinique ou des énoncés de positions relatives à l'utilisation du dosage de la dexaméthasone (Annexe B du document *Annexes complémentaires*).

Les critères de sélection des publications figurent à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*. La sélection des études (Annexe D du document *Annexes complémentaires*) et l'extraction des informations et résultats d'intérêt ont été réalisées par une seule personne, mais vérifiées par une deuxième (les tableaux d'extraction sont disponibles sur demande).

1.4 Évaluation de la qualité méthodologique

Une évaluation de la qualité méthodologique des études retenues ainsi que du risque de biais a été réalisée par une professionnelle scientifique à l'aide d'outils validés, spécifiques au devis d'étude et reconnus par l'INESSS. Les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique se trouvent à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*.

1.5 Données contextuelles et expérientielles

Des recherches dans les banques de données médico-administratives du MSSS ont servi à détailler les analyses disponibles au *Répertoire* ainsi que celles effectuées à l'extérieur du Québec. Afin de broser un portrait plus précis de l'offre actuelle et des besoins à l'échelle provinciale du dosage de la dexaméthasone, un court sondage a été transmis aux directeurs des grappes de laboratoires de biologie médicale. L'objectif de ce questionnaire était de déterminer si leur grappe effectuait le dosage de la dexaméthasone. S'il y avait lieu, des informations supplémentaires ont été demandées concernant notamment la méthode utilisée, le temps de réponse moyen et le nombre d'analyses réalisées annuellement. Lorsque les laboratoires n'offraient pas ce service, ils étaient invités à préciser s'ils effectuaient des envois dans d'autres laboratoires du

réseau ou à l'extérieur de la province et s'ils souhaitaient ajouter cette analyse à leur offre de service.

Un comité consultatif de cinq cliniciens a été formé afin d'assurer la qualité scientifique, la pertinence et l'applicabilité au contexte québécois des présents travaux. Les membres du comité ont été appelés à partager leur vision des besoins cliniques et à discuter des données scientifiques retenues. Dans le but de garantir une représentativité optimale des perspectives et des milieux de pratique, les associations professionnelles ont été contactées en vue de solliciter la participation de médecins internistes, d'endocrinologues, de biochimistes cliniques et de pharmaciens. Malgré les démarches entreprises par l'INESSS, aucun médecin interniste n'a pu être recruté pour le comité consultatif. Une rencontre ad hoc avec un médecin interniste a toutefois été réalisée. De plus, l'avis a été révisé par deux lectrices externes.

Tous les cliniciens détenaient une expérience ou un intérêt particulier pour l'évaluation diagnostique ou la prise en charge de l'hypercorticisme. Afin d'éviter les conflits d'intérêts, aucun des cliniciens sélectionnés pour le comité consultatif n'était affilié au CHUM, soit l'établissement à l'origine de la présente demande.

1.6 Évaluation économique

Un professionnel scientifique en économie a réalisé une revue de la documentation scientifique publiée et de la littérature grise à la recherche de publications concernant l'efficacité du dosage de la dexaméthasone. La stratégie de recherche documentaire figure à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*. Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* du dosage de la dexaméthasone a également été effectuée. Les coûts ont été projetés sur un horizon de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

1.7 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié à l'aide d'une approche selon cinq dimensions (populationnelle, clinique, organisationnelle, socioculturelle et économique). Les constats issus de cette démarche évaluative ont guidé le processus de délibération du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage en vue de l'élaboration de recommandations.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, toutes les personnes consultées ont rempli un formulaire de déclaration des conflits d'intérêts et de rôles, directs ou indirects. Les formulaires de déclaration remplis ont fait l'objet d'une évaluation par la direction afin de déterminer les modalités de gestion à appliquer selon les situations déclarées. Les conflits sont divulgués dans les pages liminaires de cet avis.

2 CONTEXTE D'ÉVALUATION

2.1 Problématique

L'hypercorticisme résulte d'une exposition prolongée aux glucocorticoïdes causée par la surproduction endogène de cortisol ou, plus fréquemment, par la prise de corticostéroïdes pour une condition médicale (cause iatrogène).

Lorsqu'il y a suspicion d'hypercorticisme et que la cause iatrogène est exclue, plusieurs tests de laboratoire de première intention peuvent être réalisés, soit le test de suppression à la dexaméthasone (TSD) (faible dose de 1 mg)⁴, le dosage du cortisol libre urinaire sur une période de 24 heures ou la mesure du cortisol salivaire au coucher. Le TSD vérifie si la production de cortisol est adéquatement freinée par l'administration de la dexaméthasone. Dans les zones d'incertitudes lorsque le patient présente peu de symptômes ou en présence d'un incidentalome surrénalien, le TSD est l'analyse recommandée, car les deux autres pourraient ne pas détecter une surproduction modérée de cortisol [Fassnacht *et al.*, 2023]. Le défi réside dans l'identification de ces cas d'hypercorticisme léger, car les manifestations cliniques chevauchent celles de conditions plus communes, comme l'obésité, l'hypertension ou le diabète, ce qui complique ce diagnostic [Nieman *et al.*, 2008].

Des évaluations plus approfondies de la cause de l'excès de cortisol sont réalisées une fois que cette surproduction est confirmée. Les résultats faux positifs aux tests de première intention entraînent donc des investigations supplémentaires, causant une source d'inquiétude pour le patient et un fardeau sur le système de santé [Roper, 2021; Ceccato *et al.*, 2020; Ueland *et al.*, 2017].

2.2 Dosage sanguin de la dexaméthasone

La dexaméthasone est un analogue synthétique du cortisol environ 25 fois plus puissant que ce dernier pour inhiber l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) [Elston *et al.*, 2013]. Chez les patients qui ne sont pas atteints d'hypercorticisme, l'administration d'une dose supraphysiologique de glucocorticoïdes freinera la production de cortisol, alors qu'il restera élevé chez les individus avec de l'hypercorticisme [Ceccato *et al.*, 2020].

L'absorption et le métabolisme de la dexaméthasone peuvent être influencés par la prise de médicaments, une diminution de la sensibilité aux glucocorticoïdes ou une altération de la fonction rénale [Ceccato *et al.*, 2020]. En cas de cortisol élevé à la suite d'un TSD, le dosage sanguin de la dexaméthasone servirait à confirmer que sa concentration suffisait pour inhiber la sécrétion de cortisol. Cette analyse supplémentaire pourrait donc

⁴ À noter qu'il existe différents TSD avec des doses faibles (1 mg) ou élevées de dexaméthasone qui varient en fonction de l'objectif du test, soit d'identifier l'hypercorticisme ou de déterminer son étiologie, respectivement [Fleseriu *et al.*, 2021; Nieman *et al.*, 2008]. Dans cet avis, l'expression « TSD » fera toujours référence à ce test avec 1 mg de dexaméthasone, sauf si mention contraire : le TSD à haute dose est rarement utilisé selon les cliniciens consultés.

augmenter la spécificité du TSD, diminuant ainsi le risque de résultats faux positifs et les interventions additionnelles associées [Genere *et al.*, 2022].

2.2.1 Situation actuelle au Québec

Le TSD est actuellement réalisé en présence de suspicions cliniques d'hypercorticisme ou lorsqu'un incidentalome surrénalien est découvert. Étant donné qu'il n'y a pas de code au *Répertoire* pour les TSD, ils sont présentement codés comme un dosage de cortisol sérique selon les cliniciens consultés. Lorsque la concentration de cortisol demeure élevée à la suite d'un TSD, le dosage de la dexaméthasone n'est actuellement pas réalisé. Depuis l'année 2020-2021, deux envois dans les laboratoires privés à l'extérieur du Québec pourraient correspondre au dosage de la dexaméthasone.

2.2.2 Principe analytique

Le laboratoire demandeur propose d'utiliser la LC-MS/MS pour mesurer la dexaméthasone et le cortisol. Parmi les études repérées lors de la recherche documentaire, cette technique était également préconisée [Genere *et al.*, 2022; Roper, 2021; Vogg *et al.*, 2021; Ceccato *et al.*, 2020; de Graaf *et al.*, 2019; Ueland *et al.*, 2017]. Les articles de Farinelli [2023] et d'Asvold [2012] ont plutôt utilisé des dosages immunologiques. Asvold et ses collaborateurs soulignent toutefois que cette méthode est associée à de la réactivité croisée et qu'un spectromètre de masse aurait été plus fiable [2012].

2.2.3 Modalité d'administration du test à partir du laboratoire désigné

Une prise de sang serait effectuée au centre de prélèvement de l'établissement local le matin, après la prise de dexaméthasone la veille au soir. Le spécimen serait acheminé au laboratoire désigné pour le dosage simultané de la dexaméthasone et du cortisol par LC-MS/MS seulement lorsque le dosage immunologique suggère une absence d'inhibition de la sécrétion du cortisol. Le dosage de la dexaméthasone serait donc une analyse réalisée de façon réflexe par les biochimistes cliniques selon les niveaux de cortisol par dosage immunologique à la suite d'un TSD, sans avoir à attendre la demande des cliniciens. Selon le laboratoire demandeur, les résultats de l'analyse par LC-MS/MS seraient disponibles en approximativement deux semaines.

2.3 Comparateur

Le dosage de la dexaméthasone s'intègre à une évaluation clinique standard. Dans ce cas, le comparateur correspond à tous les tests utilisés lors d'une évaluation clinique standard lorsqu'une concentration élevée de cortisol est mesurée à la suite d'un TSD qui n'inclut pas le dosage de la dexaméthasone.

3 DIMENSION POPULATIONNELLE

3.1 L'hypercorticisme endogène et ses conséquences

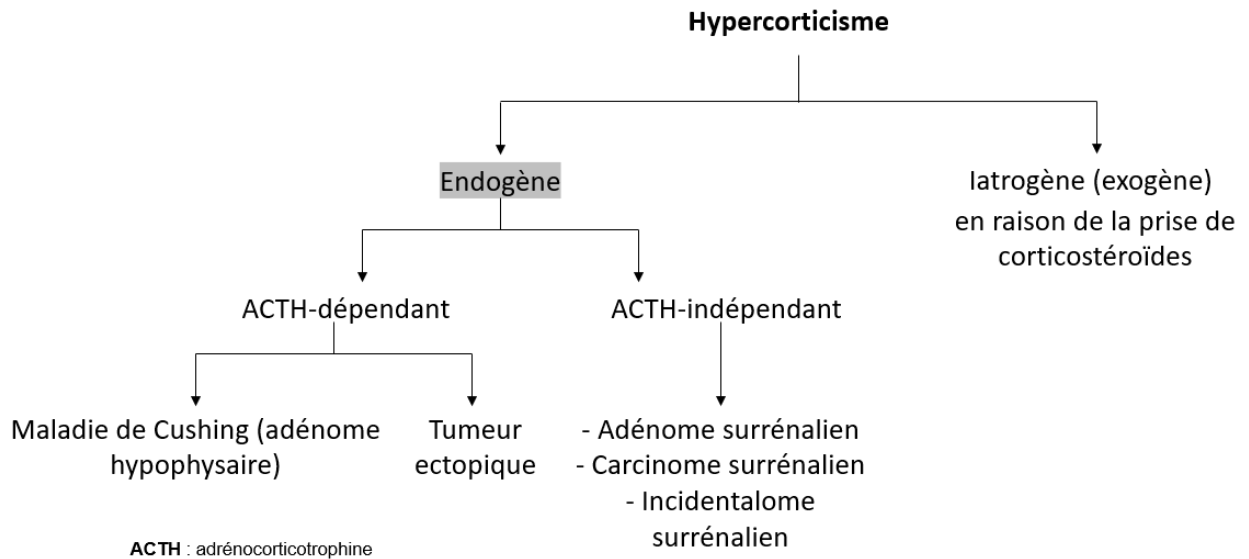
3.1.1 Description de la condition

L'hypercorticisme est caractérisé par une sécrétion excessive de cortisol dans le corps. La forme iatrogène, le type le plus fréquent, est causée par la prise de corticostéroïdes prescrits par un professionnel de la santé [Savas *et al.*, 2022]. La forme endogène, quant à elle, résulte d'une surproduction autonome de cortisol dans le corps. Cet avis porte sur l'hypercorticisme endogène.

Dans approximativement 75 % des cas, cette surproduction dépend de l'adrénocorticotrophine (ACTH), une hormone produite par l'hypophyse qui stimule la sécrétion de cortisol par les glandes surrénales. La présence d'une tumeur non cancéreuse sur l'hypophyse (adénome hypophysaire) est la cause ACTH-dépendante la plus fréquente de ce syndrome et est aussi connue sous le nom de maladie de Cushing [Sharma *et al.*, 2015]. Des tumeurs ectopiques localisées notamment dans les poumons peuvent également mener à la surproduction d'hormones corticotropes, telles que l'ACTH ou l'hormone de libération de la corticotrophine (CRH, de l'anglais *corticotropin-releasing hormone*) [Paleń-Tytko *et al.*, 2020] ([Figure 1](#)). La CRH produite par l'hypothalamus stimule la sécrétion de l'ACTH par l'hypophyse.

Des tumeurs surrénales parfois bénignes (adénomes surrénaliens) ou malignes (carcinomes surrénaliens) peuvent également mener à la production excessive de cortisol indépendamment de celle de l'ACTH. Lorsque ces tumeurs sont découvertes de façon fortuite lors d'imageries abdominales, elles sont communément désignées comme des incidentalomes surrénaliens. Ces tumeurs peuvent ensuite être identifiées comme des adénomes ou carcinomes surrénaliens si celles-ci sécrètent des hormones ([Figure 1](#)) [Sharma *et al.*, 2015].

Figure 1 Étiologie de l'hypercorticisme



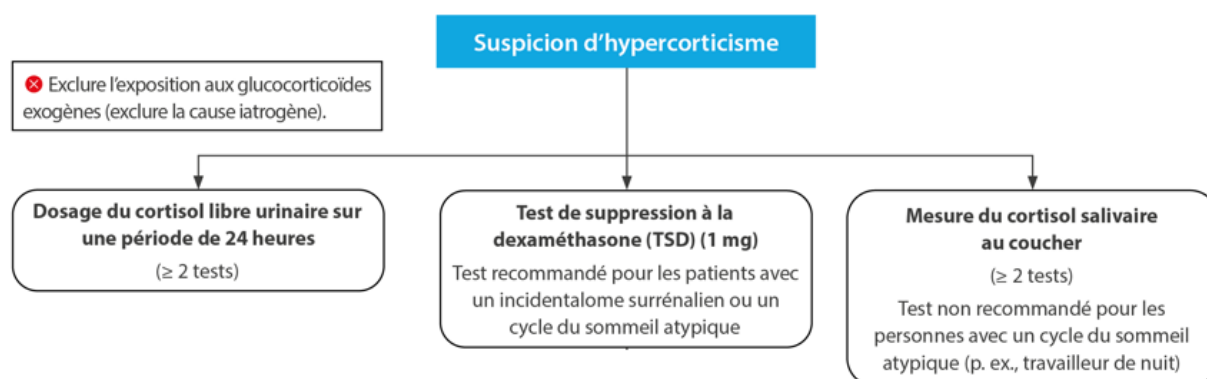
Source : adaptée de Flowers et Shipman, 2023. Disponible sous la licence CC BY 4.0.

La nomenclature « syndrome de Cushing » est utilisée en pratique clinique pour décrire un hypercorticisme endogène en présence de manifestations cliniques évidentes et de concentrations urinaires ou salivaires pathologiques de cortisol. Des symptômes plus spécifiques à ce syndrome incluent une faiblesse musculaire, de l'ostéoporose, un visage arrondi et la présence de vergetures roses ou violettes ou d'ecchymoses bleues sur la peau [Araujo-Castro et al., 2020; Nieman et al., 2008]. Le défi réside dans l'identification des cas d'hypercorticisme léger, une condition intermédiaire entre une physiologie normale de cortisol et le syndrome de Cushing franc [Ueland *et al.*, 2017]. Même si la surproduction de cortisol n'est que modeste, il est tout de même important de la détecter, car un excès de cortisol augmente le risque de mortalité [Kjellbom *et al.*, 2021].

3.1.2 Diagnostic de l'hypercorticisme

Lorsqu'il y a suspicion d'hypercorticisme et que la cause iatrogène est exclue, plusieurs tests de laboratoire de première intention peuvent être réalisés afin de détecter cet excès de cortisol, soit le dosage du cortisol libre urinaire (cortisolurie) sur une période de 24 heures, soit la mesure du cortisol salivaire au coucher ou le TSD [Fassnacht *et al.*, 2023; HAS, 2022; Tabarin *et al.*, 2022; Fleseriu *et al.*, 2021; Nieman *et al.*, 2008] ([Figure 2](#)).

Figure 2 Analyses de première intention en cas de suspicion d'hypercorticisme



Source : Cette figure est adaptée du schéma proposé par le laboratoire demandeur (Annexe F du document *Annexes complémentaires*) selon la collecte de données contextuelles et expérientielles. L'accord du laboratoire demandeur a été obtenu afin de bonifier son schéma proposé.

Le TSD est toutefois préconisé dans des cas moins évidents d'hypercorticisme, car les dosages du cortisol salivaire et urinaire peuvent être normaux chez les patients avec une sécrétion autonome de cortisol modérée (MACS, de l'anglais *mild autonomous cortisol secretion*) [Tabarin *et al.*, 2022; Fleseriu *et al.*, 2021]. Les incidentalomes surrénaliens sont notamment associés avec de l'hypercorticisme léger, c'est pourquoi le TSD est l'analyse recommandée dans ces cas [Fassnacht *et al.*, 2023; Fleseriu *et al.*, 2021; Araujo-Castro *et al.*, 2020; Nieman *et al.*, 2008].

Un dosage de cortisol post-TSD de < 50 nmol/l est généralement considéré comme une réponse normale et suggère l'absence d'hypercorticisme [Fassnacht *et al.*, 2023; HAS, 2022; Tabarin *et al.*, 2022; Fleseriu *et al.*, 2021; Roper, 2021; Ceccato *et al.*, 2020; de Graaf *et al.*, 2019; Ueland *et al.*, 2017; Nieman *et al.*, 2008].

Cet avis porte donc sur les tests en cas de suspicion d'un hypercorticisme, mais il est important de souligner que l'identification de la surproduction de cortisol ne constitue pas la fin du parcours de soins d'un patient : celui-ci sera ensuite pris en charge pour la recherche de la cause de cet excès de cortisol.

3.2 Signes et symptômes de l'hypercorticisme

L'hypercorticisme est associé à une augmentation du taux de mortalité, principalement en raison de complications cardiovasculaires et d'infections, car une concentration élevée de cortisol peut affaiblir le système immunitaire [Page-Wilson *et al.*, 2023; Rubinstein *et al.*, 2020]. Une exposition prolongée à une concentration élevée de cortisol peut entraîner des changements irréversibles au niveau physique et psychologique, comme des troubles squelettiques, neuropsychiatriques et métaboliques. Lorsque la concentration de cortisol redescend à un niveau physiologique, le patient peut souffrir de

symptômes de sevrage, alourdissant le fardeau de cette condition [Page-Wilson *et al.*, 2023]. La persistance des symptômes est influencée par la durée de l'exposition. L'identification hâtive de l'hypercorticisme servirait à instaurer un traitement promptement, ce qui limiterait les conséquences à long terme [Page-Wilson *et al.*, 2023; Rubinstein *et al.*, 2020; Braun *et al.*, 2019].

3.3 Épidémiologie de l'hypercorticisme endogène

Il n'existe pas de données épidémiologiques sur l'incidence de cette condition au Québec. Dans les études européennes, l'incidence estimée varie de 0,7 à 2,4 cas par million d'habitants [Sharma *et al.*, 2015]. Avec l'augmentation de l'utilisation des imageries abdominales en raison notamment des progrès technologiques et de la sensibilisation aux soins préventifs, il y a plus de chances que des tumeurs surrénaliennes soient découvertes de façon fortuite [Sherlock *et al.*, 2020]. L'incidence des découvertes imprévues d'adénomes surrénaliens est estimée à 2 % dans la population générale, fréquence qui augmente avec l'âge [Fassnacht *et al.*, 2023; Araujo-Castro *et al.*, 2020; Sherlock *et al.*, 2020]. Selon les cliniciens consultés, entre 20 et 50 % de ces tumeurs entraînent un hypercorticisme léger. Les autres tumeurs surrénaliennes sont donc considérées comme non fonctionnelles, car elles ne sécrètent pas d'hormones [Lopez *et al.*, 2016].

3.4 Population ciblée par le dosage de la dexaméthasone

Le dosage de la dexaméthasone serait effectué chez les patients suspectés d'hypercorticisme endogène chez qui la concentration de cortisol demeure élevée à la suite du TSD. Ce dosage permettrait donc de vérifier que la concentration de dexaméthasone était suffisante pour inhiber la sécrétion de cortisol.

Plusieurs conditions peuvent influencer la biodisponibilité de la dexaméthasone lors d'un TSD, y compris des différences interindividuelles dans son métabolisme, une sensibilité réduite de l'axe HHS à la dexaméthasone, la prise de médicaments inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), la fonction rénale, des anomalies du tractus gastro-intestinal, l'absence de prise du médicament ou le non-respect des instructions préalables au test [Farinelli *et al.*, 2023; Ueland *et al.*, 2017]. Un dosage du cortisol élevé à la suite d'un TSD alors que la concentration de dexaméthasone n'était pas adéquate peut conduire à un résultat faux positif, ce qui mène à des analyses de laboratoire supplémentaires et provoque des préoccupations pour le patient [Nieman *et al.*, 2008].

3.5 Besoins de santé non comblés

Le défi concerne plus spécifiquement les patients se trouvant dans une zone d'incertitudes, soit lorsque leurs manifestations cliniques ne sont pas prononcées ou en présence d'un incidentalome surrénalien, et qu'un résultat anormal ou légèrement anormal à un test de première intention est tout de même obtenu.

Le chevauchement des manifestations cliniques de l'hypercorticisme endogène avec des conditions plus prévalentes retarde son diagnostic. Cette condition est suspectée en présence d'une variété de symptômes, tels qu'une tendance aux ecchymoses, une distribution inhabituelle des graisses au niveau du visage et du cou et une fragilité osseuse [Braun *et al.*, 2019]. En l'absence de caractéristiques principales et uniques permettant de rapidement l'identifier, le temps moyen pour établir un diagnostic d'hypercorticisme est d'environ trois ans. La durée de la surexposition au cortisol est toutefois associée à la persistance des comorbidités [Valassi *et al.*, 2022; Rubinstein *et al.*, 2020]. La population avec un statut socioéconomique vulnérable peut faire face à des inégalités sociales de santé, par exemple en ayant difficilement accès à des services de santé, ce qui pourrait empêcher un diagnostic hâtif de l'hypercorticisme [Gkourogianni *et al.*, 2017]. Selon les cliniciens consultés, l'errance diagnostique est une source d'inquiétude pour le patient et celle-ci pourrait être réduite entre autres avec le dosage de la dexaméthasone.

Le parcours de soins des patients avec un hypercorticisme léger varie au cas par cas et selon le clinicien. Selon les données de facturation de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), les principaux prescripteurs de TSD sont les médecins de famille (37 %), les internistes (10 %) et les endocrinologues (10 %). Les consultations réalisées par l'INESSS au cours de cette évaluation ont montré que la prise en charge qui découlera d'un premier TSD anormal et la perception de l'utilité de doser la dexaméthasone sont hétérogènes. En effet, le TSD peut être prescrit et interprété par plusieurs spécialités, soit en médecine familiale ou en médecine interne, et, selon la complexité des cas, certains patients pourraient être transférés en endocrinologie spécialisée. Les internistes consultés s'interrogent sur la pertinence du dosage de la dexaméthasone à la suite d'un TSD, bien qu'ils soient parmi les principaux prescripteurs de ce test. Ils soulignent toutefois que les cas complexes et ambivalents sont parfois transférés à des endocrinologues spécialisés.

Selon les endocrinologues consultés, le dosage de la dexaméthasone répond à un besoin de santé. En l'absence de cette mesure, les patients dans les zones d'incertitudes peuvent être suivis pendant plusieurs années, avec un TSD ou des dosages de cortisol salivaire et urinaire répétés tous les trois à six mois. Ces tests sont refaits dans la crainte de manquer un diagnostic d'hypercorticisme et afin de suivre l'évolution de la condition. Avec le dosage de la dexaméthasone, une proportion des résultats anormaux au TSD pourrait donc être expliquée par la biodisponibilité insuffisante de la dexaméthasone, et non par un hypercorticisme.

3.6 Constats

DIMENSION POPULATIONNELLE

- L'hypercorticisme est associé à une augmentation du taux de mortalité. La persistance des symptômes est influencée par la durée de l'exposition.
- Le dosage de la dexaméthasone serait effectué chez les patients suspectés d'hypercorticisme endogène dont la concentration de cortisol sanguin demeure élevée à la suite d'un TSD.
- Plusieurs conditions peuvent influencer la biodisponibilité de la dexaméthasone et son effet inhibiteur de la sécrétion de cortisol, ce qui pourrait entraîner un résultat faux positif au TSD.
- Les patients se trouvant dans une zone d'incertitudes en raison de manifestations cliniques frustes ou d'un incidentalome surrénalien et obtenant des résultats légèrement anormaux aux tests de première intention représentent un défi diagnostique. Des répétitions de tests tous les trois à six mois peuvent être effectuées pour confirmer l'hypercorticisme et suivre son évolution selon les endocrinologues.
- Le parcours de soins des patients avec des résultats ambivalents aux tests de première intention varie au cas par cas. La proportion de patients orientés vers des endocrinologues demeure incertaine.
- Le TSD peut être prescrit par plusieurs spécialités et la perception de l'utilité de doser la dexaméthasone dans le but d'écarter un problème de concentration est hétérogène parmi celles-ci.

4 DIMENSION CLINIQUE

4.1 Qualité méthodologique et limites des publications

La revue de la littérature a permis de repérer 14 articles, soit 3 études prospectives [Genere *et al.*, 2022; Ueland *et al.*, 2017; Asvold *et al.*, 2012], 4 études rétrospectives [Farinelli *et al.*, 2023; Roper, 2021; Vogg *et al.*, 2021; de Graaf *et al.*, 2019], 1 étude rétrospective avec une cohorte de validation prospective [Ceccato *et al.*, 2020], 3 guides de pratique clinique [Fassnacht *et al.*, 2023; Araujo-Castro *et al.*, 2020; Nieman *et al.*, 2008], 2 consensus d'experts [Tabarin *et al.*, 2022; Fleseriu *et al.*, 2021] et 1 protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) [HAS, 2022].

La qualité méthodologique de ces articles a été évaluée avec les outils ROBINS-E [Ceccato *et al.*, 2020; Asvold *et al.*, 2012], QUADAS-2 [Farinelli *et al.*, 2023; Genere *et al.*, 2022; Roper, 2021; Vogg *et al.*, 2021; de Graaf *et al.*, 2019; Ueland *et al.*, 2017] et AGREE-II [Fassnacht *et al.*, 2023; HAS, 2022; Tabarin *et al.*, 2022; Fleseriu *et al.*, 2021; Araujo-Castro *et al.*, 2020; Nieman *et al.*, 2008]. La qualité de ces études est considérée comme satisfaisante pour soutenir l'évaluation du dosage de la dexaméthasone. Les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique se trouvent à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*.

4.2 Valeur seuil du cortisol post-TSD

Le dosage du cortisol à la suite d'un TSD sert à déterminer si sa sécrétion est adéquatement freinée par une concentration supraphysiologique de dexaméthasone. L'objectif de la revue de la littérature était entre autres d'identifier une valeur seuil de cortisol post-TSD correspondant à l'absence d'hypercorticisme. La concentration la plus souvent proposée était de < 50 nmol/l⁵ [Fassnacht *et al.*, 2023; HAS, 2022; Tabarin *et al.*, 2022; Fleseriu *et al.*, 2021; Roper, 2021; Ceccato *et al.*, 2020; de Graaf *et al.*, 2019; Ueland *et al.*, 2017; Nieman *et al.*, 2008]. Cette valeur est également celle proposée par le laboratoire demandeur sur la base des résultats de l'étude de Ceccato [2020], repérée et retenue dans la présente évaluation.

D'autres études proposent des seuils de 66 nmol/l [Vogg *et al.*, 2021] et de 100 nmol/l [Asvold *et al.*, 2012]. Or, les cliniciens consultés sont d'avis de retenir le seuil de 50 nmol/l. Les articles de Farinelli [2023] et de Genere [2022] classaient plutôt les patients selon différents niveaux de sécrétion autonome de cortisol post-TSD, soit élevé (≥ 138 nmol/l), modéré (≥ 50 et < 138 nmol/l) et normal (< 50 nmol/l).

⁵ À noter que les concentrations de cortisol étaient rapportées en µg/dl dans certains articles, mais les unités ont été converties par souci d'uniformisation dans cet avis [Farinelli *et al.*, 2023; Genere *et al.*, 2022; Roper, 2021; Vogg *et al.*, 2021; Araujo-Castro *et al.*, 2020].

Les cliniciens suggèrent toutefois de ne pas catégoriser l'hypercorticisme comme proposé dans ces articles scientifiques en raison du manque de corrélation avec la clinique [Farinelli *et al.*, 2023; Genere *et al.*, 2022] et de plutôt retenir le seuil de 50 nmol/l. Ils soulignent que, dans certains centres, les résultats du dosage immunologique de cortisol post-TSD sont transmis avec des valeurs seuils d'interprétation qui ont été définies avec les endocrinologues des établissements respectifs. Les cliniciens spécifient que ces valeurs ne permettent pas de déterminer un diagnostic, mais agissent comme une aide à l'interprétation.

La valeur seuil de cortisol à la suite d'un dosage immunologique n'est toutefois pas uniforme à travers la province et celle-ci est établie localement. En effet, les cliniciens soulignent que l'harmonisation des seuils entre différents centres est plus complexe par immunodosage en raison des différents anticorps et plateformes utilisés et du risque de réaction croisée. La valeur seuil de cortisol pour les dosages par LC-MS/MS devrait être établie par le laboratoire désigné de concert avec les cliniciens utilisateurs et les laboratoires qui utilisent la méthode immunologique.

4.3 Valeur seuil de la dexaméthasone

L'objectif de la revue de la littérature était également d'identifier une valeur seuil de dexaméthasone post-TSD jugée suffisante pour inhiber la sécrétion de cortisol. Bien que la littérature repérée ne permette pas d'établir un réel consensus pour cette valeur, les concentrations étaient dans le même ordre de grandeur (entre > 2,55 nmol/l et > 5 nmol/l) [Farinelli *et al.*, 2023; Genere *et al.*, 2022; Roper, 2021; Vogg *et al.*, 2021; Ceccato *et al.*, 2020; de Graaf *et al.*, 2019; Ueland *et al.*, 2017; Asvold *et al.*, 2012].

Les cliniciens consultés reconnaissent l'absence de consensus dans la littérature concernant la concentration minimale de dexaméthasone nécessaire pour inhiber le cortisol. En revanche, l'écart parmi les valeurs seuils utilisées dans les articles repérés n'est pas majeur selon eux. Advenant l'ajout de cette analyse au *Répertoire*, la valeur seuil serait établie par chacun des laboratoires désignés pour le dosage de la dexaméthasone, soit à partir d'une revue de la littérature ou déterminée chez un groupe contrôle. La valeur proposée par le laboratoire demandeur de 4,5 nmol/l provient de Ceccato [2020] et était jugée adéquate par les cliniciens.

En bref

- Selon la littérature et les cliniciens consultés, un dosage de cortisol post-TSD ≥ 50 nmol/l suggère la présence d'hypercorticisme. La valeur seuil de cortisol pour un dosage par la méthode immunologique ou par LC-MS/MS est établie par le laboratoire désigné de concert avec les cliniciens utilisateurs.
- Malgré l'absence de consensus dans la littérature concernant la concentration minimale de dexaméthasone nécessaire pour inhiber le cortisol, la valeur proposée par le laboratoire demandeur de $\geq 4,5$ nmol/l est jugée adéquate par les cliniciens.

4.4 Diagnostic de l'hypercorticisme (performance clinique)

La revue de la littérature a permis de repérer trois études présentant des données sur la performance diagnostique de l'ajout du dosage de la dexaméthasone à la suite d'un TSD pour identifier un hypercorticisme [Vogg *et al.*, 2021; Ceccato *et al.*, 2020; Ueland *et al.*, 2017]. Ces articles incluent une étude prospective [Ueland *et al.*, 2017], une étude rétrospective avec une cohorte de validation prospective [Ceccato *et al.*, 2020] et une étude rétrospective [Vogg *et al.*, 2021]. Étant donné que le seuil de cortisol post-TSD de 50 nmol/l est appuyé par la littérature et les cliniciens, l'influence de l'ajout du dosage de la dexaméthasone sur la précision diagnostique d'un TSD sera présentée pour cette valeur seuil de cortisol.

L'objectif des études d'Ueland [2017], de Ceccato [2020] et de Vogg [2021] était de déterminer si le dosage simultané de la dexaméthasone et du cortisol permettrait d'augmenter la performance d'un TSD dans le diagnostic d'un hypercorticisme. L'étude de Ueland [2017] incluait des patients suspectés d'hypercorticisme, soit en raison d'un incidentalome surrénalien ($n = 152$) ou de manifestations cliniques suggérant cette condition ($n = 49$). Un groupe contrôle était recruté auprès des employés de l'hôpital ou de patients de cet établissement ou d'une clinique de traitement de l'obésité ($n = 101$). Les patients ont ensuite été catégorisés comme atteints d'un syndrome de Cushing, d'un MACS ou bien comme ne présentant pas d'hypercorticisme.

Tableau 3 Sensibilité et spécificité d'un test de suppression à la dexaméthasone dans le diagnostic d'un hypercorticisme

Article	Concentration de dexaméthasone (nmol/l)	Conditions	Sensibilité		Spécificité	
			Sans dosage de la dexaméthasone	Avec dosage de la dexaméthasone	Sans dosage de la dexaméthasone	Avec dosage de la dexaméthasone
[Ueland <i>et al.</i> , 2017]	< 3,3	Hypercorticisme (syndrome de Cushing ou sécrétion autonome de cortisol modérée)	100 %	100 %	82 %	84 %
		Syndrome de Cushing	100 %	100 %	75 %	77 %
[Ceccato <i>et al.</i> , 2020]	< 4,5	Syndrome de Cushing (n = 16) comparativement aux patients avec des conditions médicales suggérant un hypercorticisme (syndrome de Cushing exclu, n = 76) et à ceux avec un incidentalome surrénalien (n = 108)	100 (80,1-100) %	100 (78,5-100) %	62,5 (55,3–69,2) %	64,2 (56,8-70,9) %
		Syndrome de Cushing (n = 16) versus incidentalome surrénalien (n = 108)	100 (80,6–100) %	100 (78,5-100) %	53,7 (44,3-62,8) %	55,3 (45,7-64,6) %
		Syndrome de Cushing (n = 16) comparativement aux patients avec des conditions médicales suggérant un hypercorticisme (syndrome de Cushing exclu, n = 76)	100 (75-100) %	100 (78,5-100) %	75 (64,2-83,4) %	77,1(66,1-85,4) %
[Vogg <i>et al.</i> , 2021]	< 5	Syndrome de Cushing (n = 100) versus échantillons avec excès de cortisol exclus (n = 200)	100 %	100 (94,8-100) %	67,5 %	71,7 (64,6-78,0) %

Dans l'article de Ceccato, des niveaux normaux de cortisol salivaire au coucher et de cortisol urinaire (au moins deux prélèvements chacun) ont été utilisés pour écarter la suspicion de syndrome de Cushing chez tous les patients avec un incidentalome surrénalien ou une condition médicale suggérant un hypercorticisme. Un patient était identifié comme ayant un syndrome de Cushing s'il avait un niveau de cortisol salivaire au coucher ou de cortisol urinaire élevé pour au moins deux prélèvements (> 2,6 nmol/l et > 168 nmol/24h, respectivement) [2020].

L'ajout d'une valeur seuil de dexaméthasone afin d'exclure les patients n'ayant pas une concentration adéquate augmentait la spécificité d'un TSD de 1,6 % à 4,2 % dans l'identification d'un hypercorticisme ([Tableau 3](#)). L'inclusion d'une valeur seuil de dexaméthasone n'influait pas la sensibilité de ce test, qui est demeurée à 100 % ([Tableau 3](#)) [Vogg *et al.*, 2021; Ceccato *et al.*, 2020; Ueland *et al.*, 2017]. Les auteurs concluent que le dosage simultané de la dexaméthasone et du cortisol à la suite d'un TSD sert à réduire les résultats faux positifs, améliorant ainsi la spécificité de ce test [Vogg *et al.*, 2021; Ceccato *et al.*, 2020; Ueland *et al.*, 2017]. L'identification de l'hypercorticisme léger (ou du syndrome de Cushing subclinique) est un enjeu : un équilibre doit être établi entre le risque et les coûts associés à des analyses supplémentaires en comparaison avec les effets potentiellement délétères d'une surexposition à long terme au cortisol. L'ajout d'un seuil de dexaméthasone pour exclure les patients dont la concentration de dexaméthasone était insuffisante sert à éviter la répétition de tests [Vogg *et al.*, 2021; Ceccato *et al.*, 2020; Ueland *et al.*, 2017].

Les cliniciens du comité consultatif affirment que cette augmentation d'environ 2 % de la spécificité d'un TSD dans le diagnostic de l'hypercorticisme avec l'ajout de la valeur seuil de dexaméthasone est un résultat pertinent. Selon eux, cela permettrait de limiter les sources de stress chez les patients en évitant de leur dire qu'ils sont potentiellement atteints d'une maladie alors qu'ils ne le sont pas. Cela pourrait également éviter des tests de laboratoire. Il est important, selon eux, de ne pas perdre de la sensibilité avec l'ajout d'un dosage de la dexaméthasone, c'est-à-dire qu'il faut s'assurer que les patients réellement atteints d'hypercorticisme sont tous identifiés. Chez les 802 patients qui ont été évalués dans ces études pour un syndrome de Cushing, un hypercorticisme léger ou un incidentalome surrénalien, l'ajout du dosage de la dexaméthasone a contribué à exclure le diagnostic d'hypercorticisme chez 20 d'entre eux [Vogg *et al.*, 2021; Ceccato *et al.*, 2020; Ueland *et al.*, 2017]. Il y a toutefois une incertitude par rapport à la transférabilité de ces résultats au contexte québécois, notamment en raison de l'ambiguïté quant aux changements de pratique qu'engendrerait l'ajout du dosage de la dexaméthasone et de la variabilité du parcours de soin de patients suspectés d'hypercorticisme.

En bref

- Le dosage de la dexaméthasone augmente la spécificité d'un TSD dans le diagnostic de l'hypercorticisme, sans toutefois diminuer sa sensibilité. Les études montrent une réduction du taux de faux positifs entre 1,6 % et 4,2 % lorsqu'un seuil de cortisol de 50 nmol/l est utilisé.

4.5 Patients avec une concentration insuffisante de dexaméthasone

Lors de la revue de la littérature, sept articles évaluant le nombre de patients dont le dosage de la dexaméthasone était insuffisant pour inhiber le cortisol post-TSD ont été repérés [Farinelli *et al.*, 2023; Genere *et al.*, 2022; Roper, 2021; Vogg *et al.*, 2021; Ceccato *et al.*, 2020; Ueland *et al.*, 2017; Asvold *et al.*, 2012]. Les résultats de ces études sont utiles dans l'estimation du nombre de patients pour lesquels le dosage de la dexaméthasone aurait pu influencer le parcours de soins ([Figure 3](#)).

L'étude de Genere [2022] comparait un groupe de volontaires sans troubles surrénaliens connus ($n = 168$) avec un groupe soupçonné d'hypercorticisme ($n=196$). À la suite du TSD, 97,6 % et 96,3 % des volontaires et des patients avec une suspicion d'hypercorticisme avaient une concentration de dexaméthasone adéquate, respectivement ($> 2,55$ nmol/l). Dans le groupe évalué pour de l'hypercorticisme, le cortisol post-TSD était demeuré élevé chez tous les patients avec une concentration inadéquate de dexaméthasone [Genere *et al.*, 2022].

L'étude d'Ueland [2017] évaluait les patients suspectés d'hypercorticisme ($n = 302$). Parmi ceux-ci, 3 % (9/302) avaient à la fois une concentration insuffisante de dexaméthasone ($< 3,3$ nmol/l) et un cortisol post-TSD élevé (≥ 50 nmol/l). À la suite d'une répétition du TSD, d'un TSD à dose élevée ou d'un TSD sur une période de 48 heures, le diagnostic d'hypercorticisme a été exclu chez 67 % (6/9) de ces patients [Ueland *et al.*, 2017]. Dans la cohorte de validation comprenant 58 patients avec des incidentalomes surrénaliens, 22 % des cas de cortisol post-TSD élevé (≥ 50 nmol/l) n'avaient pas atteint une concentration inhibitrice de dexaméthasone adéquate ($< 3,3$ nmol/l) [2017].

Les études d'Asvold [2012], de Ceccato [2020] et de Vogg [2021] suivaient également une cohorte de patients suspectés d'hypercorticisme. Un dosage inadéquat de dexaméthasone (< 5 nmol/l pour Asvold [2012] et Vogg [2021]; $< 4,5$ nmol/l pour Ceccato [2020]) était mesuré chez 6 % (3/53), 6 % (13/200) et 7,75 % (31/400) de la population dans les études d'Asvold [2012], de Ceccato [2020] et de Vogg [2021], respectivement.

L'objectif de l'étude de Farinelli [2023] était de déterminer la fréquence des TSD invalides en raison d'un dosage de la dexaméthasone insuffisant. Cette étude rétrospective a analysé 1 300 échantillons sanguins prélevés à la suite d'un TSD chez des patients évalués pour une suspicion d'hypercorticisme (syndrome de Cushing ou MACS). Le cortisol est demeuré élevé post-TSD chez 46,4 % (604/1300) des tests, alors que la concentration de dexaméthasone était insuffisante ($< 3,6$ nmol/l) dans 11,2 % (146/1300 tests) des cas. De plus, 114 échantillons avaient à la fois une faible concentration de dexaméthasone et un cortisol post-TSD élevé, soit 18,8 % (114/604) des tests dont la sécrétion de cortisol n'était pas adéquatement freinée. Parmi les tests avec une concentration insuffisante de dexaméthasone, 58,2 % (85/146 tests) se sont révélés être un résultat faux positif. Dans l'ensemble des tests, 9,8 % (127/1300) se sont avérés être un résultat faux positif [2023]. L'étude publiée par Roper [2021] a également évalué rétrospectivement tous les TSD réalisés dans un centre au cours d'une période donnée : 14 % (10/70) des tests avaient un cortisol post-TSD élevé et un faible taux de dexaméthasone ($< 3,6$ nmol/l ou $< 4,6$ nmol/l selon le laboratoire où le dosage de la

dexaméthasone a été réalisé). De plus, 31 % (10/32) des patients qui avaient un cortisol post-TSD élevé n'avaient pas une concentration de dexaméthasone suffisante [Roper, 2021].

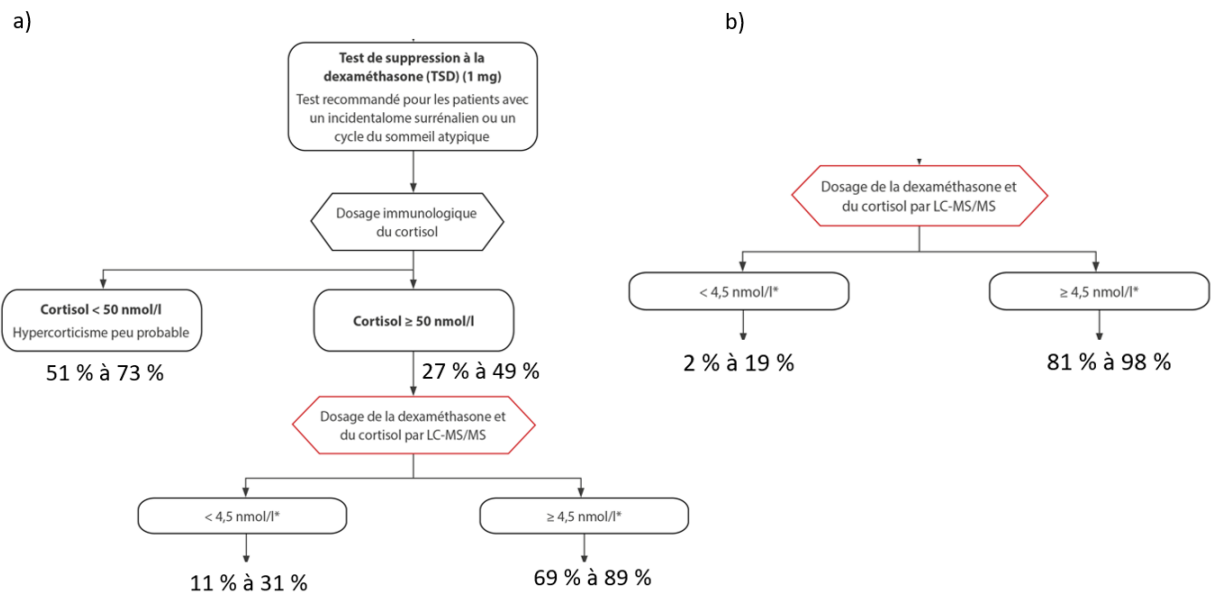
Dans certains cas, le cortisol post-TSD était inhibé malgré une concentration insuffisante de dexaméthasone ([Ueland *et al.*, 2017] : 1,66 % [5/302]; [Ceccato *et al.*, 2020] : 2 % [4/200]; [Farinelli *et al.*, 2023] : 2,69 % [35/1300]; [Roper, 2021] : 4 % [3/70]). Une variation dans la sensibilité des récepteurs glucocorticoïdes ou de l'axe HHS pourrait expliquer ces résultats. Dans tous les cas, l'inhibition de la sécrétion du cortisol à la suite d'un TSD est suffisante pour exclure le diagnostic d'hypercorticisme, même si la concentration de dexaméthasone n'était pas adéquate.

La dexaméthasone était parfois indétectable dans certains échantillons sanguins post-TSD ([Vogg *et al.*, 2021] : 4 % [16/400 patients]; [Farinelli *et al.*, 2023] : 2,8 % [36/1300 tests]). Ce résultat suggère que la dexaméthasone n'avait pas été prise. Dans l'étude de Farinelli, 72,2 % (26/36) des tests où la dexaméthasone était indétectable se sont avérés être des résultats faux positifs [2023]. Certains patients avaient parfois déclaré a posteriori ne pas avoir respecté les instructions du TSD ([Ceccato *et al.*, 2020] : 2 % [4/200]).

Tous les auteurs de ces articles concluent que le dosage de la dexaméthasone est une analyse utile pour s'assurer que la concentration de dexaméthasone était adéquate en raison du risque de résultats faux positifs lors d'un TSD [Farinelli *et al.*, 2023; Genere *et al.*, 2022; Roper, 2021; Vogg *et al.*, 2021; Ceccato *et al.*, 2020; Ueland *et al.*, 2017; Asvold *et al.*, 2012]. Une concentration élevée de cortisol post-TSD alors que la concentration de dexaméthasone n'était pas suffisante entraîne des tests additionnels potentiellement non nécessaires [Farinelli *et al.*, 2023; Roper, 2021; de Graaf *et al.*, 2019; Ueland *et al.*, 2017]. En raison d'enjeux de faisabilité, ce dosage devrait également être réservé aux patients chez qui le cortisol demeure élevé à la suite d'un TSD, et non être réalisé systématiquement pour tous les TSD [Genere *et al.*, 2022; Tabarin *et al.*, 2022; Asvold *et al.*, 2012].

Puisque le dosage de la dexaméthasone n'est actuellement pas disponible au Québec, les cliniciens n'ont pu se prononcer sur la proportion de patients effectuant un TSD chez qui la concentration de la dexaméthasone était insuffisante. Cependant, ils rapportent qu'approximativement 25 % des dosages de cortisol post-TSD demeurent élevés, soit la population ciblée par le dosage de la dexaméthasone.

Figure 3 Proportion de patients selon les valeurs de dexaméthasone et de cortisol

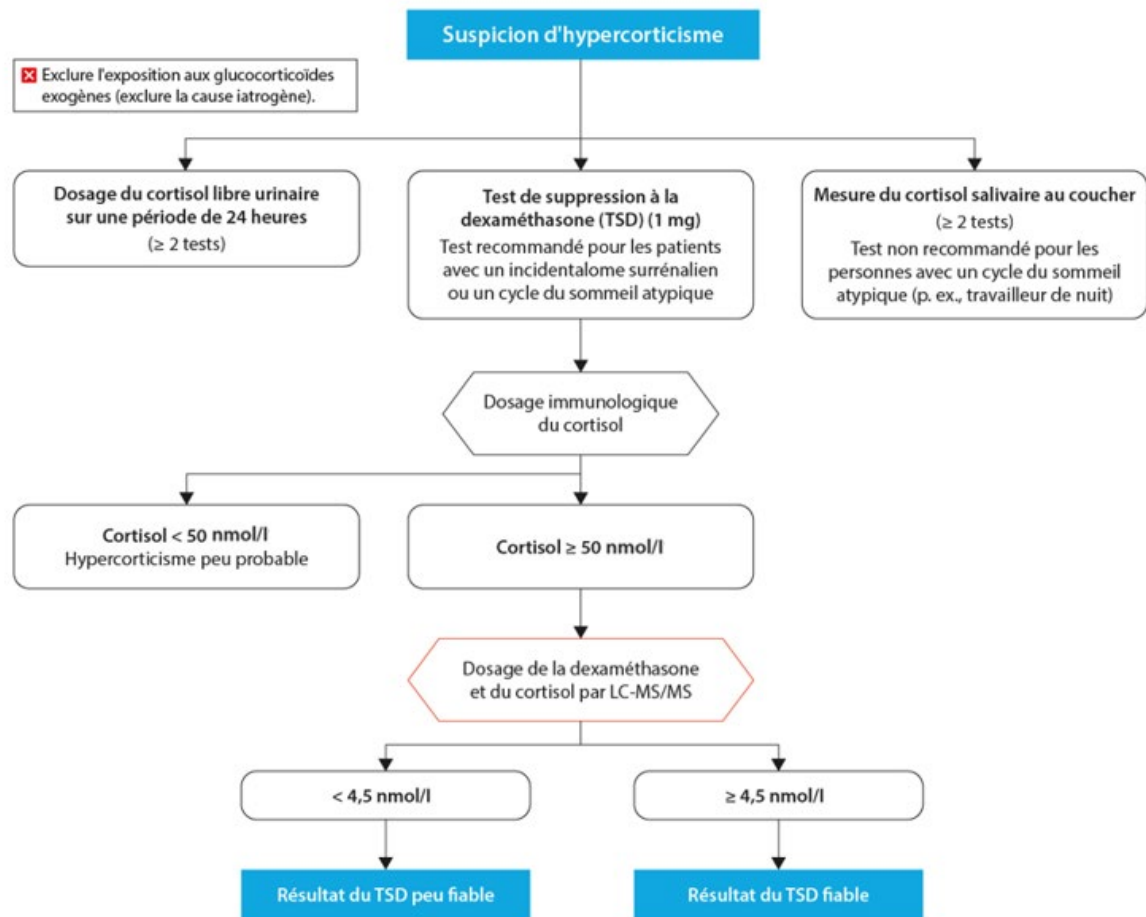


Les proportions de patients ayant un dosage de la dexaméthasone faible ou élevé sont représentées soit en fonction des résultats de la concentration de cortisol post-TSD (a), soit en fonction de la population totale de l'étude (b). Les pourcentages sont tirés des études repérées lors de la revue de la littérature [Farinelli *et al.*, 2023; Genere *et al.*, 2022; Roper, 2021; Vogg *et al.*, 2021; Ceccato *et al.*, 2020; de Graaf *et al.*, 2019; Ueland *et al.*, 2017; Asvold *et al.*, 2012].

4.6 Utilité clinique

À la suite d'un TSD, la prise en charge d'un patient dans l'évaluation de l'hypercorticisme varie selon le niveau de suspicion clinique. L'inhibition de la sécrétion de cortisol (< 50 nmol/l) est toutefois généralement suffisante pour exclure l'hypothèse de l'hypercorticisme [Fassnacht *et al.*, 2023; Genere *et al.*, 2022; Tabarin *et al.*, 2022; Fleseriu *et al.*, 2021; Vogg *et al.*, 2021; Araujo-Castro *et al.*, 2020; Asvold *et al.*, 2012]. Les analyses de laboratoire en présence de suspicion d'hypercorticisme visent d'abord à confirmer la surproduction endogène de cortisol. Le dosage de la dexaméthasone serait utilisé lors de cette étape. Une fois que l'hypercorticisme est identifié, le parcours de soins d'un patient avec ou sans le dosage de la dexaméthasone est le même selon les cliniciens consultés : des analyses de laboratoire additionnelles sont réalisées afin d'évaluer le degré d'hypercorticisme et d'identifier son étiologie. L'analyse des facteurs à l'origine de l'hypercorticisme n'est pas traitée dans cet avis.

Figure 4 Positionnement du dosage de la dexaméthasone



Source : Cette figure est adaptée à partir du schéma proposé par le laboratoire demandeur (Annexe F du document *Annexes complémentaires*) selon la collecte de données contextuelles et expérientielles. L'accord du laboratoire demandeur a été obtenu afin de bonifier son schéma proposé.

4.6.1 Prise en charge des patients dans le diagnostic de l'hypercorticisme en l'absence du dosage de la dexaméthasone

Dans la pratique actuelle, des analyses pour mesurer le cortisol urinaire ou salivaire sont demandées (chacun des tests est répété au moins deux fois) pour confirmer l'excès de cortisol endogène à la suite d'un résultat anormal au TSD selon les cliniciens consultés. Le TSD est également répété. Si ces dosages de cortisol salivaire ou urinaire sont normaux, mais que le cortisol est demeuré élevé à la suite d'un TSD, la suspicion d'hypercorticisme persiste. Le diagnostic d'hypercorticisme est parfois confirmé à la suite d'un premier TSD lorsque les concentrations de cortisol post-TSD sont pathologiques et que les manifestations cliniques sont sans équivoque. Selon les cliniciens, ces cas évidents d'hypercorticisme représentent environ 20 % des patients chez qui le cortisol est élevé post-TSD.

En l'absence du dosage de la dexaméthasone, s'il y a un doute que la dexaméthasone n'a pas été bien absorbée, un TSD avec administration de dexaméthasone intraveineuse est parfois réalisé en établissement de santé. Cette intervention nécessite toutefois des ressources hospitalières en raison des nombreux prélèvements et du temps que le patient passe à l'hôpital. Le dosage de la dexaméthasone pourrait remplacer certaines de ces interventions selon les endocrinologues consultés. Le dosage de l'ACTH est également parfois réalisé pour vérifier indirectement la biodisponibilité de la dexaméthasone. La dexaméthasone devrait inhiber la sécrétion de l'ACTH par l'hypophyse, donc une faible concentration d'ACTH pourrait confirmer la présence d'une quantité suffisante de dexaméthasone. Cependant, dans les cas de la maladie de Cushing, la sécrétion de l'ACTH est élevée. Cette hormone ne serait donc pas nécessairement complètement inhibée après un TSD, et ce, même si la concentration de la dexaméthasone était adéquate. Selon les endocrinologues, le dosage de la dexaméthasone est une mesure plus directe que celle de l'ACTH comme test de première intention et pourrait remplacer certaines de ces analyses.

4.6.2 Influence de l'ajout du dosage de la dexaméthasone sur la prise en charge des patients

Advenant l'ajout du dosage de la dexaméthasone au *Répertoire*, cette analyse serait effectuée de façon réflexe lorsque le cortisol demeure élevé à la suite d'un TSD (≥ 50 nmol/l ou selon un seuil établi localement). Après la prise de la dexaméthasone la veille, un prélèvement sanguin serait réalisé le lendemain matin pour effectuer un immunodosage du cortisol, soit l'analyse réalisée actuellement dans la pratique clinique. Si la concentration de cortisol s'avérait élevée, l'échantillon serait transféré au laboratoire désigné pour le dosage simultané de la dexaméthasone et du cortisol par LC-MS/MS.

Un dosage de la dexaméthasone de $\geq 4,5$ nmol/l serait jugé adéquat pour inhiber le cortisol, ce qui confirmerait la fiabilité du résultat du TSD. D'un autre côté, un dosage de la dexaméthasone de $< 4,5$ nmol/l suggérerait que les résultats du TSD étaient peu fiables, car il n'y avait pas suffisamment de dexaméthasone pour inhiber le cortisol. Dans ce cas, plusieurs options pourraient être envisagées, telles que la répétition du TSD avec de meilleures instructions, des dosages du cortisol libre urinaire sur une période de 24 heures (2 tests) ou du cortisol salivaire au coucher (2 tests).

Les concentrations de la dexaméthasone et du cortisol seraient mesurées simultanément par LCMS/MS. Il est donc possible qu'à la suite du dosage par LC-MS/MS, la concentration du cortisol soit de < 50 nmol/l. Dans ce cas, l'inhibition du cortisol à la suite du TSD serait suffisante pour exclure l'hypothèse d'un hypercorticisme, peu importe la concentration de dexaméthasone obtenue.

L'objectif de l'étude réalisée par de Graaf et ses collaborateurs [2019] était de déterminer si un TSD devrait être répété lorsque la concentration de la dexaméthasone était inadéquate lors du premier TSD ($< 3,9$ nmol/l). Tous les TSD réalisés dans leur laboratoire ont été évalués rétrospectivement ($n = 1\,901$ tests). Le cortisol n'était pas inhibé chez 34,6 % (657/1901) des tests, menant à la répétition d'un TSD dans 40 % des cas (260/657). Pour chacun des patients, seulement la première répétition d'un TSD dans un intervalle maximum d'un an a été évaluée ($n = 131$). Plus de la moitié des patients (57 % [31/54]) qui avaient une concentration inadéquate de dexaméthasone lors du premier TSD ont obtenu un résultat normal lors de la répétition de ce test (< 50 nmol/l). Les auteurs émettent l'hypothèse que les patients avaient soit reçu de meilleures instructions ou bien une dose plus élevée de dexaméthasone lors de cette répétition [de Graaf *et al.*, 2019]. Dans l'étude de Farinelli [2023], le TSD était répété en médiane deux fois (entre une et dix fois) dans un intervalle d'un mois à quatre ans. Ces tests étaient répétés en raison de la persistance d'une suspicion d'hypercorticisme, d'une concentration insuffisante de dexaméthasone au TSD initial, pour le suivi de la progression de MACS en présence d'un incidentalome surrénalien ou à la suite d'une chirurgie pour enlever la tumeur responsable de l'hypercorticisme [Farinelli *et al.*, 2023].

En bref

- Selon les cliniciens et la littérature, les analyses à la suite d'un TSD seraient réalisées en deux temps : le dosage immunologique du cortisol serait d'abord effectué localement. Si le cortisol post-TSD demeure élevé, l'échantillon serait envoyé au centre désigné pour effectuer le dosage de la dexaméthasone et du cortisol simultanément par LC-MS/MS (test réflexe).
- Dans les cas sans équivoque d'hypercorticisme, les patients sont dirigés directement vers la recherche de l'étiologie, et donc le dosage de la dexaméthasone n'aurait pas d'influence sur leur parcours de soins.

4.7 Constats

DIMENSION CLINIQUE

- Un dosage de cortisol post-TSD ≥ 50 nmol/l (ou selon un seuil établi localement) suggère la présence d'hypercorticisme.
- Malgré l'absence de consensus dans la littérature concernant la concentration minimale de dexaméthasone nécessaire pour inhiber le cortisol, la valeur proposée par le laboratoire demandeur de $\geq 4,5$ nmol/l est jugée adéquate par les cliniciens.
- Le dosage de la dexaméthasone augmente la spécificité d'un TSD entre 1,6 % et 4,2 % dans le diagnostic de l'hypercorticisme, sans toutefois diminuer sa sensibilité qui demeure à 100 %.
- Dans les études, entre 11 et 31 % des patients avec un cortisol post-TSD élevé n'avaient pas atteint une concentration suffisante de dexaméthasone pour inhiber sa sécrétion. Le dosage de la dexaméthasone pourrait donc influencer le parcours de soins de ces patients.
- Les dosages simultanés du cortisol et de la dexaméthasone par LC-MS/MS ne seraient réalisés que lorsque le dosage immunologique du cortisol post-TSD est ≥ 50 nmol/l (ou selon un seuil établi localement) (test réflexe).
- Les dosages immunologiques de cortisol sont associés à un risque de réactivité croisée. Dans certains cas, le dosage du cortisol par LC-MS/MS pourrait révéler l'absence d'hypercorticisme (< 50 nmol/l).
- La dexaméthasone était parfois indétectable dans certains échantillons sanguins post-TSD, suggérant la non-observance aux instructions du test.
- La sécrétion de cortisol post-TSD était parfois inhibée malgré une concentration insuffisante de dexaméthasone. Dans tous les cas, l'inhibition de la sécrétion du cortisol à la suite d'un TSD est suffisante pour exclure le diagnostic d'hypercorticisme.
- Les cliniciens rapportent qu'approximativement 25 % des dosages de cortisol post-TSD demeurent élevés dans la pratique clinique au Québec.
- Le parcours de soins de patients chez qui de l'hypercorticisme est suspecté varie d'une personne à l'autre selon, entre autres, le niveau de suspicion clinique, la spécialité du médecin traitant le patient, la présence de comorbidités et les résultats aux tests de première intention. L'influence réelle de l'ajout du dosage de la dexaméthasone sur le parcours de soins d'un patient est incertaine.
- La proportion de patients avec des résultats ambivalents aux tests de première intention en présence de suspicion d'hypercorticisme est incertaine.

5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

5.1 Sondage auprès des grappes de laboratoires de biologie médicale

L'INESSS a procédé à une consultation en ligne auprès des directeurs des grappes de laboratoires de biologie médicale afin de dresser un tableau plus précis de la situation actuelle en matière d'offre de services pour le dosage de la dexaméthasone au Québec. Toutes les grappes qui ont répondu au sondage effectuent des TSD en cas de suspicion d'hypercorticisme. La grappe Montréal-CHU Sainte-Justine souligne toutefois qu'il s'agit d'un test peu demandé par les endocrinologues de son centre et que ceux-ci ne jugent pas le dosage de la dexaméthasone nécessaire. Cela pourrait être expliqué par le fait que le syndrome de Cushing, une condition rare, est d'autant plus rare chez les enfants : environ 10 % des cas annuels surviennent dans la population pédiatrique [Concepción-Zavaleta *et al.*, 2023; Tabarin *et al.*, 2022].

En raison de l'absence de code au *Répertoire* pour le TSD, peu d'établissements disposaient de données précises sur la volumétrie annuelle de cette analyse. Certains centres ont toutefois un code dans leur système d'information de laboratoire (SIL) local leur permettant d'indiquer quand le dosage du cortisol sérique est effectué dans le cadre d'un TSD. Le temps de réponse moyen est d'approximativement d'une journée. Advenant que le cortisol demeure élevé à la suite d'un TSD, aucune grappe de laboratoires ne réalise le dosage de la dexaméthasone actuellement. Certains cliniciens consultés ont mis l'accent sur le fait que ce test n'est pas demandé pour le moment dans la pratique clinique, car il n'est pas accessible. Ils soulignent qu'il serait théoriquement possible de le réaliser à l'extérieur de la province, mais cela est dispendieux et administrativement complexe. De plus, les délais de réponse des envois à l'extérieur de plusieurs semaines ne concordent pas avec les besoins cliniques. Selon certains cliniciens, l'absence de ce test est actuellement contournée en répétant plusieurs analyses de première intention, des investigations additionnelles qui pourraient être évitées.

Un répondant affirme que la majorité des résultats faux positifs dans son laboratoire sont causés par la non-observance aux instructions du TSD : certains patients ne prennent pas la dexaméthasone comme indiqué. Les cliniciens soulignent qu'il est également fréquent que les patients ne se souviennent pas s'ils ont pris la dexaméthasone comme indiqué, étant donné qu'ils ne les rencontrent que plusieurs semaines ou mois après la réalisation du TSD.

Une grappe souligne qu'une méthode par spectrométrie de masse est en cours de développement dans son centre. Elle pourrait potentiellement rendre accessible cette analyse à d'autres laboratoires. Elle estime que sa capacité annuelle est d'environ 3000 à 4000 analyses. Le laboratoire demandeur, quant à lui, évalue sa capacité annuelle maximale à approximativement 5000 dosages. Cette offre de service répondrait au besoin à l'échelle de la province selon la volumétrie estimée par l'INESSS (voir la section Dimension économique).

5.2 Respect d'un temps de réponse cliniquement pertinent

Les délais pour obtenir les résultats du dosage immunologique de cortisol post-TSD réalisé localement sont actuellement de moins de 24 heures. Étant donné que les temps de réponse des dosages de cortisol par LC-MS/MS sont évalués à deux semaines, il ne serait pas adéquat, selon les cliniciens, de remplacer un dosage immunologique du cortisol disponible localement par une analyse suprarégionale par LC-MS/MS pour tous les TSD en raison de la différence notable dans les temps de réponse. Il est donc proposé que les analyses à la suite d'un TSD soient réalisées en deux temps : le dosage immunologique du cortisol serait d'abord effectué localement. Si le cortisol post-TSD est ≥ 50 nmol/l (ou seuil établi localement), l'échantillon serait envoyé au laboratoire désigné pour procéder aux dosages de la dexaméthasone et du cortisol par LC-MS/MS. Même si le cortisol post-TSD est d'abord mesuré localement par immunodosage, il y a un bénéfice, selon les cliniciens, de refaire cette mesure par LC-MS/MS simultanément à celle de la dexaméthasone afin de révéler le biais des dosages immunologiques réalisés localement, de confirmer l'hypercorticisme et de soutenir l'interprétation du TSD.

Le temps de réponse pour les dosages de la dexaméthasone et du cortisol par LC-MS/MS d'approximativement deux semaines est jugé adéquat selon les cliniciens consultés. Certains membres du comité consultatif rappellent toutefois que la pénurie de technologistes dans les laboratoires pourrait influencer le délai de cette analyse.

5.3 Administration et interprétation d'un test de suppression à la dexaméthasone

La première étape d'un TSD est la prise d'une faible dose de dexaméthasone le soir (généralement 1 mg). Selon l'organisation des services des établissements, la dexaméthasone est fournie à la pharmacie de l'hôpital ou bien les patients doivent aller se la procurer à la pharmacie communautaire. Le lendemain matin, une prise de sang est réalisée dans un centre de prélèvement. Un dosage immunologique du cortisol est ensuite effectué, une analyse figurant déjà au *Répertoire* (code 30128) de hiérarchie locale⁶. Advenant l'ajout au *Répertoire* du test évalué dans cet avis, les dosages de la dexaméthasone et du cortisol seraient réalisés simultanément par LC-MS/MS si le

⁶ Les analyses locales sont des analyses nécessitant des méthodes de dosage usuelles et un appareillage de base pour répondre à un service d'urgence. Ces analyses peuvent être réalisées par les laboratoires de hiérarchie locale, régionale ou suprarégionale.

dosage immunologique du cortisol demeure élevé post-TSD. Ces mesures seraient effectuées sur le même échantillon que celui prélevé initialement pour le dosage immunologique du cortisol. Le patient n'aurait donc pas à revenir pour un deuxième prélèvement, limitant ainsi les déplacements additionnels ou les absences au travail. L'échantillon serait gardé dans l'attente du résultat du dosage immunologique du cortisol. Selon les cliniciens, le nombre de spécimens à conserver est minime en comparaison avec les volumes actuels, et ils n'y voient pas de problématique sur le plan organisationnel. L'échantillon pourrait être éliminé lorsque le dosage immunologique du cortisol suggère une inhibition adéquate du cortisol post-TSD.

Advenant l'ajout au *Répertoire* du dosage de la dexaméthasone, les cliniciens suggèrent qu'une aide à l'interprétation soit offerte en même temps que la transmission des résultats. En effet, plusieurs spécialistes, entre autres des médecins de famille, des internistes et des endocrinologues, prescrivent des TSD à leurs patients et de l'enseignement serait nécessaire afin que le dosage de la dexaméthasone leur soit utile dans l'interprétation des tests. Certains cliniciens soulignent que l'ajout du dosage de la dexaméthasone pourrait faire diminuer les consultations en endocrinologie avec le temps, au fur et à mesure que les médecins prescripteurs deviendront plus familiers avec l'interprétation des résultats de cette nouvelle analyse. Une période d'adaptation serait donc à prévoir.

5.4 Codification des analyses au *Répertoire*

Les cliniciens suggèrent donc l'ajout de deux codes distincts au *Répertoire* :

- 1) TSD - avec dosage immunologique du cortisol sanguin ;
- 2) TSD - avec dosages sanguins du cortisol et de la dexaméthasone par LC-MS/MS (test réflexe lorsque le cortisol post-TSD est ≥ 50 nmol/l par dosage immunologique [ou selon un seuil établi localement]) (si introduit).

Ce premier code pourrait donc être utilisé au lieu de répertorier les TSD comme des cortisolés sériques, et ce, peu importe si le dosage de la dexaméthasone est ajouté au *Répertoire* ou non.

5.5 Constats

DIMENSION ORGANISATIONNELLE

- Un deuxième laboratoire, en plus de celui porteur de cette demande, développe actuellement une méthode pour le dosage simultané de la dexaméthasone et du cortisol par LC-MS/MS.
- Les délais estimés de deux semaines avant l'obtention des résultats par LC-MS/MS concordent avec l'utilisation anticipée.
- Lors du prélèvement sanguin à la suite d'un TSD initial, une partie de l'échantillon devrait être conservée. Si la concentration de cortisol par immunodosage demeure élevée, l'échantillon serait acheminé au laboratoire désigné pour le dosage par LC-MS/MS du cortisol et de la dexaméthasone (test réflexe).
- Advenant l'ajout au *Répertoire* du dosage de la dexaméthasone, les cliniciens consultés suggèrent l'ajout de deux codes, soit :
 - 1) TSD avec dosage immunologique du cortisol sanguin ;
 - 2) TSD avec dosages sanguins du cortisol et de la dexaméthasone par LC-MS/MS (test réflexe lorsque le cortisol post-TSD est ≥ 50 nmol/l par dosage immunologique [ou selon un seuil établi localement]).

Ce premier code pourrait donc être utilisé au lieu de répertorier les TSD comme des cortisols sériques, et ce, peu importe si le dosage de la dexaméthasone est ajouté au *Répertoire* ou non.
- Une aide à l'interprétation devrait accompagner les résultats du dosage de la dexaméthasone et de l'enseignement auprès de médecins prescripteurs de TSD pourrait être nécessaire.

6 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

6.1 Recommandations des organisations d'intérêt et de groupes d'experts

Dans le cadre de cette évaluation, des recommandations sur le dosage de la dexaméthasone de plusieurs organisations d'intérêt et groupes d'experts ont été repérées, soit de l'Endocrine Society et de l'European Society of Endocrinology (ESE) [Fassnacht *et al.*, 2023; Nieman *et al.*, 2008], de l'Adrenal Disease Group de la Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN, de l'espagnol Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición) [Araujo-Castro *et al.*, 2020], de la Pituitary Society [Fleseriu *et al.*, 2021], de la Haute Autorité de Santé (HAS) [2022], de la Société française d'endocrinologie (SFE) et de la Société française d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique (SFEDP) [Tabarin *et al.*, 2022]. Ces guides de pratique clinique ou consensus d'experts portaient plus spécifiquement sur la prise en charge ou le diagnostic d'un syndrome de Cushing [HAS, 2022; Tabarin *et al.*, 2022; Nieman *et al.*, 2008], des incidentalomes surrénaliens [HAS, 2022; Tabarin *et al.*, 2022; Nieman *et al.*, 2008] ou de la maladie de Cushing [Fleseriu *et al.*, 2021]. Les recommandations sur le dosage de la dexaméthasone proviennent donc majoritairement d'organisations d'intérêt en lien avec l'endocrinologie.

Tous les documents mentionnent que le dosage de la dexaméthasone à la suite d'un TSD sert à s'assurer que la concentration de la dexaméthasone était adéquate pour inhiber le cortisol, facilitant ainsi l'interprétation des résultats en présence d'hypercortisolémie post-TSD. En effet, plusieurs conditions peuvent interférer avec la biodisponibilité de la dexaméthasone. Son dosage réduit donc le risque de faux positifs. L'accès à cette analyse est toutefois décrit comme étant limité et certains auteurs soulignent l'absence de consensus pour le seuil adéquat de dexaméthasone associée à une inhibition de cortisol [Fassnacht *et al.*, 2023; HAS, 2022; Tabarin *et al.*, 2022; Fleseriu *et al.*, 2021; Araujo-Castro *et al.*, 2020; Nieman *et al.*, 2008]. En raison des enjeux de faisabilité, ce test devrait donc être réservé à certains patients, notamment pour détecter l'absence de prise de dexaméthasone [Tabarin *et al.*, 2022]. Les résultats faussement négatifs, quant à eux, sont moins fréquents et résultent généralement de l'inhibition du métabolisme de la dexaméthasone, ce qui entraîne une concentration biodisponible plus élevée [Fleseriu *et al.*, 2021].

6.2 Constats

DIMENSION SOCIOCULTURELLE

- Plusieurs organisations d'intérêt et consensus d'experts, majoritairement dans la spécialité de l'endocrinologie, soulignent que le dosage de la dexaméthasone sert à s'assurer que la concentration de dexaméthasone était adéquate pour inhiber le cortisol à la suite d'un TSD, prévenant ainsi les résultats faux positifs. La disponibilité de cette analyse est toutefois décrite comme étant limitée et aucun seuil consensuel n'est établi.

7 DIMENSION ÉCONOMIQUE

7.1 Efficience

7.1.1 Revue de la documentation scientifique économique

Aucune étude évaluant l'efficience du dosage de la dexaméthasone à la suite du TSD pour le diagnostic d'un hypercorticisme n'a été repérée par les stratégies de recherche documentaire qui figurent à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

7.2 Évaluation – INESSS

7.2.1 Coûts

Selon la documentation scientifique et les cliniciens consultés, le dosage de la dexaméthasone serait réalisé de manière concomitante avec les autres tests actuellement utilisés pour établir un diagnostic d'hypercorticisme. Les cliniciens n'envisagent donc pas que ce dosage à la suite du TSD puisse remplacer des analyses figurant actuellement au *Répertoire*. Toutefois, selon certains cliniciens, ce dosage pourrait diminuer leur fréquence d'utilisation ainsi que les suivis médicaux chez les personnes dont le cortisol est ≥ 50 nmol/l après un TSD et qui ne présenteraient pas des signes d'hypercorticisme évidents. Cependant, considérant la variabilité dans la prise en charge des patients, l'ampleur de la réduction de l'usage de ces ressources et, par conséquent, des coûts que pourrait générer l'ajout de ce dosage est incertaine. De plus, comme mentionné à la section 5.3, certains cliniciens pensent que l'ajout du dosage de la dexaméthasone ne modifierait pas la trajectoire actuelle et, dans ce cas, cet ajout s'accompagnerait nécessairement d'une augmentation des coûts.

7.2.2 Bénéfices de santé

Aucune donnée permettant de bien quantifier les bénéfices de santé n'a été repérée dans la documentation scientifique. Selon certains cliniciens consultés, l'ajout du dosage de la dexaméthasone à la pratique actuelle pourrait permettre un diagnostic plus rapide des cas dont l'hypercorticisme est difficile à identifier. Selon eux, cet outil permettrait d'éviter les risques liés à l'errance diagnostique chez les patients sans signes d'hypercorticisme évident et ainsi diminuer l'anxiété des patients ainsi que l'inquiétude des cliniciens. D'autres cliniciens pensent que l'ajout du dosage n'apporterait pas nécessairement des bénéfices cliniques aux patients.

7.3 Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire, prenant en considération les coûts liés à l'ajout du test permettant le dosage de la dexaméthasone avec la méthode de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) au *Répertoire*, a été réalisée. Cette analyse cible le diagnostic de l'hypercorticisme chez les patients avec une concentration de cortisol sérique qui demeure anormalement élevée (≥ 50 nmol/l) à la suite d'un TSD. Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

L'analyse présente le différentiel de coûts entre deux scénarios :

- Scénario *statu quo* selon lequel le test permettant le dosage de la dexaméthasone par LC-MS/MS n'est pas introduit au *Répertoire*;
- Nouveau scénario selon lequel il est ajouté.

L'analyse d'impact budgétaire repose sur des renseignements obtenus de diverses sources, y compris la consultation de cliniciens impliqués dans la prise en charge de patients avec des manifestations cliniques d'hypercorticisme. Les principales hypothèses retenues pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- Le test permettant le dosage sanguin de la dexaméthasone ne remplacerait aucune analyse actuellement inscrite au *Répertoire* et ne modifierait pas la trajectoire de soins actuelle des patients;
- La valeur pondérée du dosage de la dexaméthasone est 10,52, à laquelle on ajoute la valeur pondérée (4,4) pour des envois intergrappes pour 80 % des cas;
- Suivant une triangulation des données issues de la RAMQ (données de facturation des patients ayant reçu une prescription de la dexaméthasone 1 mg en dose unique) avec celles issues du sondage effectué auprès des grappes de laboratoires ainsi que de l'avis des cliniciens consultés, il est estimé qu'environ 10 971, 11 385 et 11 836 TSD seraient réalisés au cours des trois prochaines années au Québec;
- En considérant qu'en moyenne 28 % des patients auraient une concentration de cortisol sérique anormalement élevée (≥ 50 nmol/l) après le TSD, 3 066, 3 188 et 3 314 seraient admissibles au dosage plasmatique de la dexaméthasone au Québec au cours des trois prochaines années. Il est attendu que la réalisation de ce dosage se ferait de façon progressive. Ainsi, 50 %, 75 % et 100 %, correspondant à 1 533, 2 391 et 3 314 dosages, seraient réalisés pour chacune des trois prochaines années, respectivement;
- Le dosage de la dexaméthasone se ferait de façon réflexe.

Il convient de noter qu'aucun coût lié à l'achat d'équipement n'a été considéré pour les raisons suivantes : 1) il est prévu que la réalisation du dosage de la dexaméthasone serait centralisée; 2) un seul centre additionnel, autre que le laboratoire demandeur, semble intéressé à l'offrir selon les données du sondage effectué auprès des différentes grappes de laboratoires; 3) l'établissement soutenant la demande d'introduction ainsi que celui intéressé à l'offrir possèdent déjà l'équipement nécessaire au dosage de la dexaméthasone par LC-MS/MS.

7.3.1 Résultats

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent au [tableau 4](#). Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tenir compte de l'incertitude entourant la volumétrie anticipée.

Tableau 4 Impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* du test permettant le dosage de la dexaméthasone

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i> : sans ajout au <i>Répertoire</i>				
Nombre de patients avec dosage de la dexaméthasone	0	0	0	0
Coûts	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$
Nouveau scénario : ajout au <i>Répertoire</i> du dosage de la dexaméthasone				
Nombre de patients avec dosage de la dexaméthasone	1 533	2 391	3 314	7 238
Coûts	21 525 \$	33 568 \$	46 530 \$	101 623 \$
Impact net*	21 525 \$	33 568 \$	46 530 \$	101 623 \$
Analyse de sensibilité†	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			91 461 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			111 785 \$

* L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel les analyses sont ajoutées au *Répertoire* et du scénario *statu quo* (sans l'ajout du dosage).

† Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation de la volumétrie anticipée ($\pm 10\%$).

Selon les hypothèses retenues, l'introduction du test permettant le dosage de la dexaméthasone au *Répertoire*, sans changement de la trajectoire actuelle, pourrait entraîner des coûts supplémentaires d'environ 101 600 \$ pour le total des trois premières années. Il est estimé qu'environ 7 238 dosages seraient effectués sur cet horizon. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que les coûts supplémentaires liés à l'introduction du test permettant le dosage de la dexaméthasone pourraient varier entre 91 500 \$ et 111 800 \$. Il est à noter que la diminution de certains coûts par rapport à la situation actuelle ne peut être entièrement exclue. L'ampleur de cette réduction demeure toutefois indéterminée en raison de l'incertitude quant aux changements de pratique qu'occasionnerait l'ajout de cette analyse et de la variabilité du parcours de soins de patients suspectés d'hypercorticisme.

7.4 Constats

DIMENSION ÉCONOMIQUE

- Aucune étude évaluant l'efficacité du test permettant le dosage de la dexaméthasone n'a été repérée dans la documentation scientifique.
- L'efficacité ne peut pas être évaluée adéquatement étant donné que les coûts et les bénéfices cliniques sont inconnus.
- La valeur pondérée du dosage de la dexaméthasone est de 10,52, à laquelle on ajoute celle de l'envoi intergroupes des échantillons qui est de 4,4.
- Il est estimé qu'environ 7 328 dosages de la dexaméthasone seraient effectués sur un horizon de trois ans advenant l'ajout de l'analyse au *Répertoire*.
- L'introduction du test permettant le dosage de la dexaméthasone au *Répertoire* pourrait entraîner des dépenses supplémentaires sur trois ans d'environ 101 600 \$ (entre 91 500 \$ et 111 800 \$).
- Selon le degré de mise en œuvre du changement de pratique occasionné par l'ajout du dosage de la dexaméthasone, une diminution de certains coûts par rapport à la situation actuelle ne peut être entièrement exclue.

CONSTATS ET INCERTITUDES

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique, des principales lignes directrices et des positions prises par différentes sociétés savantes ainsi que la perspective des experts permettent d'établir les constats et incertitudes suivants relativement à la pertinence du dosage de la dexaméthasone. Ces constats et incertitudes ont également été soulevés dans les sections respectives de cet avis.

	CONSTATS	INCERTITUDES
POPULATIONNELLE	Population ciblée par le dosage de la dexaméthasone : - Le dosage de la dexaméthasone serait effectué chez les patients suspectés d'hypercorticisme endogène dont la concentration de cortisol sanguin demeure élevée à la suite d'un TSD. Besoin non comblé : - Les patients se trouvant dans une zone d'incertitudes en raison de manifestations cliniques frustes ou d'un incidentalome surrénalien et obtenant des résultats légèrement anormaux aux tests de première intention représentent un défi diagnostique. Le TSD est l'analyse préconisée dans ces cas. - Le TSD peut être prescrit par plusieurs spécialités et la perception de l'utilité de doser la dexaméthasone est hétérogène parmi celles-ci. - L'hypercorticisme est associé à une augmentation du taux de mortalité. La persistance des symptômes est influencée par la durée de l'exposition. - Plusieurs conditions peuvent influencer la biodisponibilité de la dexaméthasone et son effet inhibiteur de la sécrétion de cortisol, ce qui pourrait entraîner un résultat faux positif au TSD.	- Il n'existe pas de données épidémiologiques sur l'incidence de cette condition au Québec. - Le parcours de soins des patients avec des résultats ambivalents aux tests de première intention varie au cas par cas. La proportion de patients appartenant à cette catégorie complexe est incertaine. - La proportion de patients orientés vers des endocrinologues demeure incertaine.

	CONSTATS	INCERTITUDES
CLINIQUE	▪ Un dosage de cortisol post-TSD ≥ 50 nmol/l suggère la présence d'hypercorticisme. ▪ La concentration de dexaméthasone inhibitrice de cortisol proposée est de $\geq 4,5$ nmol/l, ce qui est jugé adéquat par les cliniciens. ▪ Le dosage de la dexaméthasone augmente la spécificité d'un TSD entre 1,6 % et 4,2 % dans le diagnostic de l'hypercorticisme, sans toutefois diminuer sa sensibilité qui demeure à 100 %. ▪ Dans les études, entre 11 et 31 % des patients avec un cortisol post-TSD élevé n'avaient pas atteint une concentration suffisante de dexaméthasone pour inhiber sa sécrétion. Le dosage de la dexaméthasone pourrait donc influencer le parcours de soins de ces patients. ▪ Les dosages simultanés du cortisol et de la dexaméthasone par LC-MS/MS ne seraient réalisés que lorsque le dosage immunologique du cortisol post-TSD est ≥ 50 nmol/l (ou selon un seuil établi localement) (test réflexe). ▪ La dexaméthasone était parfois indétectable dans certains échantillons sanguins post-TSD, suggérant la non-observance aux instructions du test. ▪ La sécrétion de cortisol post-TSD était parfois inhibée malgré une concentration insuffisante de dexaméthasone. Dans tous les cas, l'inhibition de la sécrétion du cortisol à la suite d'un TSD est suffisante pour exclure le diagnostic d'hypercorticisme. ▪ Approximativement 25 % des dosages de cortisol post-TSD demeurent élevés dans la pratique clinique au Québec. ▪ Les dosages immunologiques de cortisol sont associés à un risque de réactivité croisée. Dans certains cas, le dosage du cortisol par LC-MS/MS pourrait révéler l'absence d'hypercorticisme (< 50 nmol/l).	▪ Il n'y a pas de consensus dans la littérature concernant la concentration minimale de dexaméthasone nécessaire pour inhiber le cortisol. ▪ Le dosage de la dexaméthasone n'est actuellement pas réalisé dans la pratique clinique. Les cliniciens ne pouvaient donc pas se prononcer sur le nombre de patients effectuant un TSD chez qui la concentration de la dexaméthasone était insuffisante. ▪ Le parcours de soins de patients chez qui de l'hypercorticisme est suspecté varie d'une personne à l'autre selon, entre autres, le niveau de suspicion clinique, la spécialité du médecin traitant le patient, la présence de comorbidités et les résultats aux tests de première intention. L'influence réelle de l'ajout du dosage de la dexaméthasone sur le parcours de soins d'un patient est incertaine. ▪ Le dosage immunologique du cortisol est associé à un risque de réactivité croisée. Le biais de cette analyse locale à surestimer les concentrations de cortisol est toutefois incertain.

	CONSTATS	INCERTITUDES
ORGANISATIONNELLE	▪ Un deuxième laboratoire, en plus de celui porteur de cette demande, développe actuellement une méthode pour le dosage simultané de la dexaméthasone et du cortisol par LC-MS/MS. ▪ Les délais estimés de deux semaines avant l'obtention des résultats par LC-MS/MS concordent avec l'utilisation anticipée. ▪ Lors du prélèvement sanguin à la suite d'un TSD, une partie de l'échantillon devrait être conservée. Si la concentration de cortisol par immunodosage demeure élevée, l'échantillon serait acheminé au laboratoire désigné pour le dosage par LC-MS/MS du cortisol et de la dexaméthasone (analyse réflexe). ▪ Advenant l'ajout au <i>Répertoire</i> du dosage de la dexaméthasone, les cliniciens consultés suggèrent l'ajout de deux codes, soit 1) TSD avec dosage immunologique du cortisol sanguin; 2) TSD avec dosages sanguins du cortisol et de la dexaméthasone par LC-MS/MS.	▪ Certains médecins prescripteurs pourraient ne pas savoir comment interpréter les résultats du dosage de la dexaméthasone. Une aide à l'interprétation devrait accompagner les résultats et de l'enseignement pourrait être nécessaire.
SOCIOCULTURELLE	▪ Plusieurs organisations d'intérêt et consensus d'experts, majoritairement en lien avec l'endocrinologie, soulignent que le dosage de la dexaméthasone sert à s'assurer que la concentration de dexaméthasone était adéquate pour inhiber le cortisol à la suite d'un TSD, prévenant ainsi les résultats faux positifs. La disponibilité de cette analyse est toutefois décrite comme étant limitée.	▪ Certains guides de pratique clinique soulignent l'absence de consensus pour le seuil adéquat de dexaméthasone associée à une inhibition de cortisol. ▪ Les positions des organisations d'intérêt repérées lors de cette évaluation mentionnant le dosage de la dexaméthasone sont en lien avec l'endocrinologie. Les positions d'autres spécialités prescrivant également les TSD n'ont pas été repérées dans la revue de la littérature.

	CONSTATS	INCERTITUDES
ÉCONOMIQUE	Efficiencia : - Aucune étude évaluant l'efficacité du test permettant le dosage de la dexaméthasone n'a été repérée dans la documentation scientifique. - L'efficacité ne peut donc pas être évaluée adéquatement étant donné que les coûts et les bénéfices cliniques sont inconnus. Analyse d'impact budgétaire : - Il est estimé qu'environ 7 238 dosages de la dexaméthasone seraient effectués sur un horizon de trois ans advenant l'ajout de l'analyse au <i>Répertoire</i>. - La valeur pondérée du dosage de la dexaméthasone est de 10,52, à laquelle on ajoute celle de l'envoi intergroupes des échantillons qui est de 4,4. - L'introduction du test permettant le dosage de la dexaméthasone au <i>Répertoire</i> pourrait entraîner des dépenses supplémentaires sur trois ans d'environ 101 600 \$ (entre 91 500 \$ et 111 800 \$). - Selon le degré de mise en œuvre du changement de pratique occasionné par l'ajout du dosage de la dexaméthasone, une diminution de certains coûts par rapport à la situation actuelle ne peut être entièrement exclue.	- Étant donné qu'il n'y a actuellement pas de code au <i>Répertoire</i> pour les TSD, il existe une incertitude par rapport à la volumétrie estimée. - La vitesse de mise en œuvre du changement de pratique suivant l'introduction du dosage demeure incertaine. - L'ampleur de la réduction des coûts demeure incertaine en raison de l'incertitude quant au changement de pratique et de la variabilité du parcours de soins de patients suspectés d'hypercorticisme.

RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION DE L'INESSS

La majorité des membres du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage de l'INESSS est d'avis que les dosages sanguins du cortisol et de la dexaméthasone par LC-MS/MS à la suite d'un TSD devraient être introduits au *Répertoire*. La majorité des membres reconnaît la pertinence de cette analyse alors que quelques-uns ont émis des réserves.

- Les membres soulignent l'hétérogénéité du parcours de soins d'un patient suspecté d'hypercorticisme qui varie notamment selon le médecin traitant. Ils reconnaissent que la spécialité des éventuels prescripteurs du dosage de la dexaméthasone influe sur la perception que ceux-ci ont de l'utilité clinique du test.
- Ils reconnaissent toutefois que le dosage de la dexaméthasone à la suite d'un TSD pourrait être pertinent dans les cas d'hypercorticisme suspecté plus complexes où les manifestations cliniques ne sont pas prononcées ou en présence d'un incidentalome surrénalien. Ils conviennent que ce dosage pourrait éviter de l'errance diagnostique et la répétition de tests dans certains cas.
- Dans ce contexte, ils sont d'avis que les dosages de la dexaméthasone et du cortisol par LC-MS/MS devraient être réalisés uniquement de manière réflexe au dosage immunologique du cortisol sanguin qui demeure élevé à la suite d'un TSD (≥ 50 nmol/l ou seuil établi localement en raison des différents anticorps et plateformes utilisés).
- Les membres se questionnent toutefois sur la pertinence de réaliser le dosage de la dexaméthasone si la concentration de cortisol post-TSD est très élevée. Dans les cas sans équivoque d'hypercorticisme, le dosage de la dexaméthasone n'aurait pas d'influence sur le parcours de soins des patients.
- Étant donné que les dosages immunologiques pourraient surestimer la concentration de cortisol, il est possible que le dosage du cortisol par LC-MS/MS révèle l'absence d'hypercorticisme lorsque les valeurs par dosage immunologique sont légèrement élevées. Cela représente un bénéfice clinique notable selon les membres.
- Les membres soulignent l'incertitude par rapport à l'ampleur du changement de pratique qu'engendrerait l'ajout du dosage de la dexaméthasone et recommandent d'accompagner les résultats d'une aide à l'interprétation.
- Malgré l'incertitude quant aux changements de pratique qu'entraînerait l'ajout du dosage de la dexaméthasone, certains membres reconnaissent la possibilité qu'une diminution des coûts par rapport à la situation actuelle soit observée.

RECOMMANDATION GÉNÉRALE DE L'INESSS

À la lumière des constats dégagés à partir des cinq dimensions de valeur, l'INESSS recommande au ministre d'introduire au *Répertoire* les dosages sanguins du cortisol et de la dexaméthasone par LC-MS/MS à la suite d'un TSD. L'INESSS recommande la mise en place des mesures suivantes pour bien encadrer l'utilisation du test :

Précisions accompagnant la recommandation

- Les dosages sanguins du cortisol et de la dexaméthasone par LC-MS/MS à la suite d'un TSD devraient être réalisés comme un test réflexe lorsque le cortisol post-TSD est ≥ 50 nmol/l par dosage immunologique. Une concentration de cortisol seuil associée à un hypercorticisme évident et pour laquelle le dosage de la dexaméthasone ne serait pas réalisé devrait également être établie par le laboratoire désigné de concert avec les cliniciens utilisateurs;
- L'introduction de cette analyse devrait être accompagnée de la création de deux codes au *Répertoire*, soit :
 - 1) TSD avec dosage immunologique du cortisol sanguin (analyse réalisée actuellement);
 - 2) TSD avec dosages sanguins du cortisol et de la dexaméthasone par LC-MS/MS (analyse réflexe au premier code lorsque le cortisol post-TSD est ≥ 50 nmol/l par dosage immunologique [ou selon un seuil établi localement]).
- Une aide à l'interprétation devrait accompagner les résultats du dosage de la dexaméthasone;
- Le ou les laboratoires désignés devront satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

RÉFÉRENCES

- Araujo-Castro M, Iturregui Guevara M, Calatayud Gutierrez M, Parra Ramirez P, Gracia Gimeno P, Hanzu FA, Lamas Oliveira C. Practical guide on the initial evaluation, follow-up, and treatment of adrenal incidentalomas Adrenal Diseases Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Guia practica sobre la evaluacion inicial, seguimiento y tratamiento de los incidentalomas adrenales Grupo de patologia adrenal de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion 2020;67(6):408-19.
- Asvold BO, Grill V, Thorstensen K, Bjorgaas MR. Association between posttest dexamethasone and cortisol concentrations in the 1 mg overnight dexamethasone suppression test. Endocrine connections 2012;1(2):62-7.
- Braun LT, Riester A, Oßwald-Kopp A, Fazel J, Rubinstein G, Bidlingmaier M, et al. Toward a Diagnostic Score in Cushing's Syndrome. Front Endocrinol (Lausanne) 2019;10:766.
- Ceccato F, Artusi C, Barbot M, Lizzul L, Pinelli S, Costantini G, et al. Dexamethasone measurement during low-dose suppression test for suspected hypercortisolism: threshold development with and validation. J Endocrinol Invest 2020;43(8):1105-13.
- Concepción-Zavaleta MJ, Armas CD, Quiroz-Aldave JE, García-Villasante EJ, Gariza-Solano AC, Durand-Vásquez MDC, et al. Cushing disease in pediatrics: an update. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2023;28(2):87-97.
- de Graaf AJ, Mulder AL, Krabbe JG. Retrospective analysis of repeated dexamethasone suppression tests - the added value of measuring dexamethasone. Ann Clin Biochem 2019;56(6):708-10.
- Elston M, Conaglen H, Hughes C, Tamatea J, Meyer-Rochow G, Conaglen J. Duration of cortisol suppression following a single dose of dexamethasone in healthy volunteers: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Anaesthesia and intensive care 2013;41(5):596-601.
- Farinelli DG, Oliveira KC, Hayashi LF, Kater CE. Overnight 1-mg Dexamethasone Suppression Test for Screening Cushing Syndrome and Mild Autonomous Cortisol Secretion (MACS): What Happens when Serum Dexamethasone Is Below Cutoff? How Frequent Is it? Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 2023;29(12):986-93.
- Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. European Journal of Endocrinology 2023;189(1).
- Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9(12):847-75.

- Genere N, Kaur RJ, Athimulam S, Thomas MA, Nippoldt T, Van Norman M, et al. Interpretation of Abnormal Dexamethasone Suppression Test is Enhanced With Use of Synchronous Free Cortisol Assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(3):1221-30.
- Gkourogianni A, Sinaii N, Jackson SH, Karageorgiadis AS, Lyssikatos C, Belyavskaya E, et al. Pediatric Cushing disease: disparities in disease severity and outcomes in the Hispanic and African-American populations. *Pediatr Res* 2017;82(2):272-7.
- Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : syndrome de Cushing. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2022. 2022. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-01/pnds_syndrome_de_cushing_reactualisation_2022.pdf.
- Lopez D, Luque-Fernandez MA, Steele A, Adler GK, Turchin A, Vaidya A. "Nonfunctional" Adrenal Tumors and the Risk for Incident Diabetes and Cardiovascular Outcomes: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2016;165(8):533-42.
- Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93(5):1526-40.
- Page-Wilson G, Oak B, Silber A, Okeyo J, Ortiz N, O'Hara M, et al. Evaluating the burden of endogenous Cushing's syndrome using a web-based questionnaire and validated patient-reported outcome measures. *Pituitary* 2023;26(4):364-74.
- Paleń-Tytka JE, Przybylik-Mazurek EM, Rzepka EJ, Pach DM, Sowa-Staszczak AS, Gilis-Januszewska A, Hubalewska-Dydejczyk AB. Ectopic ACTH syndrome of different origin—diagnostic approach and clinical outcome. Experience of one Clinical Centre. *PLoS One* 2020;15(11)
- Roper SM. Yield of Serum Dexamethasone Measurement for Reducing False-Positive Results of Low-Dose Dexamethasone Suppression Testing. *J Appl Lab Med* 2021;6(2):480-5.
- Rubinstein G, Osswald A, Hoster E, Losa M, Elenkova A, Zacharieva S, et al. Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: A Meta-Analysis Based on 5367 Patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2020;105(3)
- Savas M, Mehta S, Agrawal N, van Rossum EF, Feelders RA. Approach to the patient: diagnosis of Cushing syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2022;107(11):3162-74.
- Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol* 2015;7:281-93.
- Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, Stewart PM. Adrenal Incidentaloma. *Endocrine Reviews* 2020;41(6):775-820.
- Tabarin A, Assie G, Barat P, Bonnet F, Bonneville JF, Borson-Chazot F, et al. Consensus statement by the French Society of Endocrinology (SFE) and French Society of Pediatric Endocrinology & Diabetology (SFEDP) on diagnosis of Cushing's syndrome. *Annales d'endocrinologie* 2022;83(2):119-41.

- Ueland G, Methlie P, Kellmann R, Bjørgaas M, Åsvold BO, Thorstensen K, et al. Simultaneous assay of cortisol and dexamethasone improved diagnostic accuracy of the dexamethasone suppression test. *Eur J Endocrinol* 2017;176(6):705-13.
- Valassi E, Chiodini I, Feelders RA, Andela CD, Abou-Hanna M, Idres S, Tabarin A. Unmet needs in Cushing's syndrome: the patients' perspective. *Endocrine Connections* 2022;11(7)
- Vogg N, Kurlbaum M, Deutschbein T, Gräsl B, Fassnacht M, Kroiss M. Method-specific cortisol and dexamethasone thresholds increase clinical specificity of the dexamethasone suppression test for Cushing syndrome. *Clinical Chemistry* 2021;67(7):998-1007.

**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

