

Cours De Résidanat

Sujet: 47

L'insuffisance surrénalienne aiguë

Objectifs :

1. Expliquer les mécanismes physiopathologiques aigus et chroniques de l'insuffisance surrénalienne aiguë.
2. Préciser les blocs enzymatiques de la stéroïdogénèse pouvant entraîner une insuffisance surrénalienne.
3. Expliquer les conséquences métaboliques et fonctionnelles d'une insuffisance surrénalienne aiguë.
4. Etablir le diagnostic positif d'une insuffisance surrénalienne aiguë à partir des données cliniques et paracliniques.
5. Réunir les éléments cliniques et paracliniques de gravité d'une insuffisance surrénalienne aiguë.
6. Réunir les éléments cliniques et paracliniques en faveur de l'origine centrale ou périphérique d'une insuffisance surrénalienne aiguë en précisant son étiologie.
7. Planifier la prise en charge en urgence d'une insuffisance surrénalienne aiguë.
8. Planifier la démarche d'exploration étiologique chez un patient ayant présenté une insuffisance surrénalienne aiguë.
9. Indiquer les mesures préventives thérapeutiques et éducatives, d'une décompensation aiguë chez un patient insuffisant surrénalien.
10. Indiquer les mesures préventives permettant d'éviter la survenue d'une insuffisance surrénalienne aiguë chez un patient traité par les corticoïdes.

OBJECTIF 1 : Expliquer les mécanismes physiopathologiques aigus et chroniques de l'insuffisance surrénalienne aiguë.

L'insuffisance surrénale aiguë (ISA) est une pathologie rare mais qui met en jeu le pronostic vital à court terme. Il s'agit d'une urgence thérapeutique, même sans certitude diagnostique. La cause la plus fréquente est l'insuffisance surrénale chronique (ISC) ou lente décompensée spontanément ou à la suite d'une pathologie intercurrente.

Très rarement la décompensation de fait sur des surrénales antérieurement saines.

L'ISA peut être en rapport à une atteinte primitive des surrénales : IS primaire ou périphérique.

L'ISA peut être aussi en rapport avec une atteinte hypothalamo-hypophysaire : IS Secondaire ou insuffisance corticotrope ou centrale.

A. L'IS Primaire :

L'IS primaire résulte d'une atteinte directe par destruction des surrénales, une inhibition de la stéroïdogénèse, ou une anomalie du métabolisme du cortisol :

1. Destruction des surrénales:

Dans ce cas, il existe généralement un **déficit global** qui touche : cortisol, aldostérone et androgènes.

La destruction est bilatérale concernant **plus de 90%** du tissu surrénalien et les corticosurrénales deviennent non stimulables par l'ACTH.

La destruction des surrénales peut être lente et progressive, elle correspond à la **maladie** d'Addison.

a. Lésions chroniques : sont en rapport avec:

Un processus infectieux :

- **principalement la tuberculose** : l'atteinte surrénalienne résulte de la dissémination hématogène d'une atteinte tuberculeuse pulmonaire.

Elle débute par une hypertrophie modérée des glandes surrénales liée à l'infiltration inflammatoire du cortex. Cette hypertrophie régresse spontanément au bout d'environ 2 ans d'évolution, et peut se transformer en atrophie des surrénales avec **apparition de calcifications** après plus de 10 ans d'évolution.

- D'autres agents infectieux sont exceptionnellement rapportés notamment

N° Validation: 0847201955

fongiques et syphilitiques.

Un processus auto-immun : Cette atteinte est caractérisée par :

- Une infiltration lymphocytaire, une fibrose, une raréfaction des cellules corticosurréaliennes
- La présence des *anticorps* circulants sont principalement dirigés contre la *21-hydroxylase*

Un processus tumoral : par infiltration métastatique des glandes surrénales par une néoplasie profonde (poumons...) ou encore les lymphomes.

Infiltration : hémochromatose, sarcoïdose, amylose ...

Atteinte liée au SIDA

b- d'autres lésions surréaliennes sont aiguës et brutales survenant sur des surrénales antérieurement saines : elles sont en rapport avec :

Un mécanisme vasculaire : hémorragie bilatérale des surrénales ou thrombose bilatérale des veines surréaliennes.

Une surrénalectomie bilatérale : chirurgicale ou chimique (op'-DDD : antitumoral et inhibiteur enzymatique surréalien)

2. Les anomalies de la stéroïdogénèse : entraînent un déficit partiel ou dissocié.

Cette anomalie peut être d'origine :

- acquise : médicamenteuse par l'utilisation des inhibiteurs de la stéroïdogénèse comme le kétoconazole, la métopirone, ou OP'DDD
- bloc enzymatique responsable d'hyperplasie congénitale des surrénales voir objectif 2
- Anomalie des facteurs de transcription impliqués dans la stéroïdogénèse et l'organogénèse de la corticosurréalienn : ces anomalies sont responsables d'une hypo- ou aplasie congénitale des surrénales :
 - **Anomalie du gène DAX-1** : ce gène code pour un facteur de transcription, la transmission est récessive liée à l'X. L'atteinte chez l'homme est responsable en plus d'hypogonadisme hypogonadotrope.
 - **Anomalie du gène SF-1** qui code pour un facteur de transcription l'atteinte donne un phénotype féminin chez les hommes XY.

B. L'IS Secondaire ou insuffisance corticotrope :

Les corticosurrénales mises au repos par carence en ACTH ou en CRH.

1. Fonctionnelle par l'interruption d'une corticothérapie prolongée :

Il s'agit de la cause la plus fréquente d'IS. Les glucocorticoïdes de synthèse, quel que soit leur mode d'administration, peuvent, par un effet de rétrocontrôle négatif sur le système hypothalamo-hypophysaire, entraîner à leur arrêt une insuffisance surrénalienne par diminution de la synthèse et de la sécrétion d'ACTH et de CRH.

2. Organique :

- a. *un processus tumoral ou infiltratif ou vasculaire de la région hypothalamo-hypophysaire*
- b. *Iatrogène* : radiothérapie hypophysaire ou hypothalamique. , chirurgie d'une tumeur hypophysaire qui sécrète ou non l'ACTH, ou chirurgie surrénalienne d'une tumeur sécrétant le cortisol.
- c. *Génétique* : par une anomalie de la morphogenèse ou de facteurs de transcription

OBJECTIF 2. Préciser les blocs enzymatiques de la stéroïdogenèse pouvant entraîner une insuffisance surrénalienne. (Voir schéma)

a. ***déficit en 21-hydroxylase*** :

Le déficit en 21-hydroxylase empêche la conversion de 17- hydroxyprogestérone en 11-désoxycortisol, ce qui entraîne une diminution de la synthèse du cortisol et donc une augmentation de la sécrétion d'ACTH. Cette hypersécrétion d'ACTH est responsable d'une augmentation de la production de stéroïdes situés en amont du bloc (androgènes surrénaliens).

b. ***Déficit en 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase*** : rarec. ***Déficit en 11 β hydroxylase*** :

Il entraîne un défaut de conversion du 11-désoxycortisol en cortisol et de la 11-désoxycorticostérone en corticostérone avec augmentation de la sécrétion d'ACTH et, par conséquence, production surrénalienne d'androgènes, de 11- désoxycortisol et de la 11-désoxycorticostérone ; précurseurs de l'aldostérone dotés d'une activité minéralocorticoïde.

- d. ***Déficit en protéine Star*** qui stimule l'activité du cytochrome P450SCC, et favorise la transformation du cholestérol en prégnénolone.

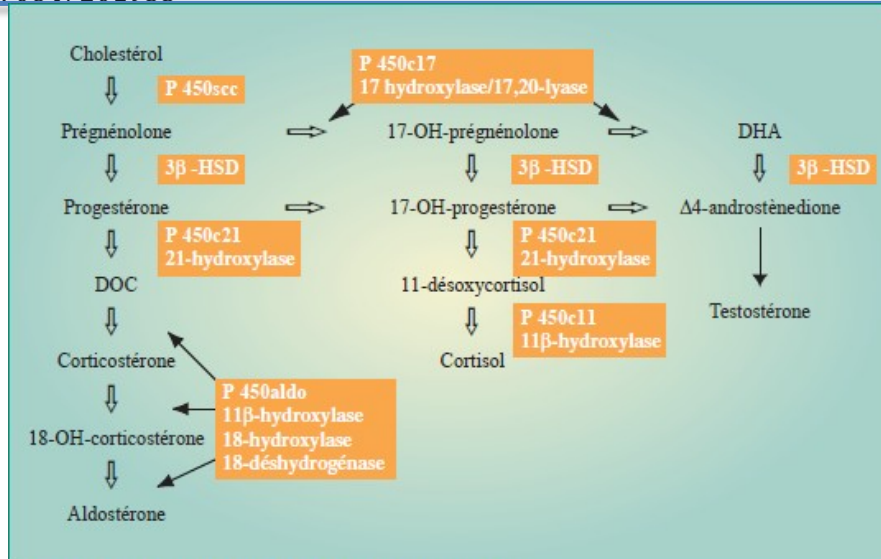


Figure. Schéma de la biosynthèse des hormones surrénaliennes.

OBJECTIF 3. Expliquer les conséquences métaboliques et fonctionnelles d'une insuffisance surrénalienne aiguë.

A- Conséquences du déficit des hormones corticosurréniennes :

1. Effets de la carence en glucocorticoïdes

Le cortisol est sécrété par la couche fasciculée de la corticosurrénale sous la dépendance de l'ACTH son déficit se traduit par une :

- diminution de la production du glycogène et du glucose hépatique de glucose d'où *hypoglycémie*
- diminution du glycogène musculaire à l'origine d'une fatigabilité musculaire
- une résistance aux amines vasoconstrictrices (diminution de la synthèse et de l'expression membranaire des récepteurs α et β -adrénergiques réalisant *une vasoplégie et responsable d'insuffisance circulatoire aiguë secondaire*
- Une diminution de l'érythropoïèse.
- une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique responsable d'hyponatrémie quand il s'agit d'une IS centrale.

N° Validation: 0847201955

2. Effets de la carence en minéralocorticoïdes (Aldostérone),

Hormone sécrétée par la couche glomérulée

- Ce déficit ne s'observe qu'en cas d'atteinte **primaire périphérique**. Par contre, il est respecté dans les formes centrales car la production de l'aldostérone étant principalement sous le contrôle du système rénine-angiotensine, indépendant de l'axe corticotrope. . +++ Il en résulte:

- une fuite de sodium et d'eau au niveau des urines (diabète sodé): à l'origine de
 - une déshydratation extracellulaire et une hyperhydratation intracellulaire par transfert de l'eau vers le secteur intracellulaire (baisse de l'osmolarité donc passage vers le milieu le plus concentré qui est l'intra cellulaire)
 - une tendance à l'hyponatrémie
 - une hypovolémie
- une diminution de l'excrétion rénale de potassium et des ions H⁺ : à l'origine d'une hyperkaliémie et d'une acidose métabolique.
- Une perturbation des échanges ioniques à travers les muqueuses digestives (à l'origine de troubles digestifs)
- une augmentation de la rénine par absence de rétrocontrôle négatif sur le système rénine angiotensine

3. Effets de la carence en androgènes: delta4 androstendione($\Delta 4A$) et dihydroepiandrosterone (sulfate : S-DHEA)

Ce déficit est accessoire. Il peut contribuer à une majoration de l'asthénie par diminution de l'anabolisme protidique.

B- Conséquences liées à l'étiologie :

a. En cas d'IS primaire :

Le déficit en glucocorticoïdes entraîne une levée du rétrocontrôle exercé par le cortisol sur la synthèse de pro-opio-mélanocortine (POMC) qui est normalement scindée pour donner (ACTH) et hormone mélanotrope (MSH). ACTH et MSH vont agir au niveau des récepteurs de la mélanocortine de type 1 des mélanocytes, aboutissent à une **hyperpigmentation cutanéomuqueuse de grand intérêt clinique c'est la mélanodermie**. À l'inverse, l'insuffisance corticotrope est caractérisée par un déficit sécrétoire en peptides mélanotropes et donc une

N° Validation: 0847201955

absence de pigmentation cutanée traduite sous forme de pâleur est notée.

b. En cas de bloc enzymatique : augmentation des précurseurs en amont

c. En cas d'insuffisance corticotrope centrale d'origine organique ou génétique : d'autres secteurs hypophysaires peuvent être touchés.

La présentation clinique de l'ISA dépend donc du degré du déficit sécrétoire (préservation éventuelle de la fonction minéralocorticoïde), de l'origine « périphérique » ou « centrale » de l'IS.

OBJECTIF 4. Établir le diagnostic positif d'une insuffisance surrénalienne aiguë à partir des données cliniques et paracliniques.

A- Circonstances de découverte:

- Le tableau clinique peut comporter des signes d'atteinte chronique et également aiguë s'il s'agit d'une insuffisance surrénalienne lente non traitée ou insuffisamment traitée. Un **facteur déclenchant** est souvent à l'origine de la décompensation et doit être recherché par l'examen.
- Le tableau clinique peut comporter uniquement des signes d'atteinte aiguë quand la décompensation aiguë est inaugurale exp hémorragie bilatérale des surrénales.

1. Les signes cliniques de l'atteinte aiguë :

Ils sont non spécifiques et, pour certains d'entre eux, communs avec le facteur déclenchant

- **Troubles de conscience**

Confusion, agitation, obnubilation voire coma

- **Déshydratation extracellulaire**

Déshydratation extracellulaire : pli cutané, hypotonie des globes oculaires, hypotension artérielle. Dans l'insuffisance centrale aiguë, il n'y a habituellement pas d'hypovolémie, sauf en cas de troubles digestifs importants.

- **Troubles cardiovasculaires**

Hypotension artérielle, collapsus cardiovasculaire.

L'Insuffisance circulatoire aiguë est secondaire à l'hypovolémie et à une vasoplégie résistante aux amines vasoconstrictrices.

- **Troubles digestifs**

N° Validation: 0847201955

Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, peuvent simuler un tableau chirurgical

- **Manifestations hypoglycémiques**
- **Troubles articulaires, musculaires** : crampes, courbatures, arthralgies, myalgies

2. Examens paracliniques :

Le diagnostic d'insuffisance surrénalienne **aiguë est clinique !**

Il **ne faut pas attendre les résultats** biologiques pour débiter le traitement

a. Examens paracliniques d'orientation :

Certaines anomalies biologiques peuvent constituer un élément d'orientation du diagnostic, mais leur présence n'est pas obligatoire pour le diagnostic :

❖ **L'ionogramme sanguin et urinaire :**

- **Une hyponatrémie** (< 135 mmol/l) natriurèse conservée (> 180 mmol/24H), par déficit en minéralocorticoïdes en cas d'atteinte périphérique, par SIADH en cas d'atteinte centrale

- **Hyperkaliémie** modérée ($> 4,6$ mmol/l) avec une kaliurèse < 20 mmol/24h et **une hypochlorémie** modérée (< 95 mmol/l) uniquement en cas d'atteinte primaire

❖ Glycémie à la limite inférieure de la normale (0,6 – 0,7 mmol/l)

❖ élévation de la concentration de l'urée sanguine dissociée de la créatininémie en cas d'atteinte primaire

❖ signes biologiques d'hémoconcentration (augmentation de l'hématocrite)

❖ hypercalcémie : rarement rencontrée dans l'insuffisance surrénalienne périphérique.

❖ NFS : anémie modérée, normochrome, normocytaire ; Hyperéosinophilie modérée et lymphocytose relative.

ECG : onde T ample pointue, BAV, disparition de l'onde P, QRS large, fibrillation et tachycardie ventriculaire

Radiographie du thorax : petit cœur en goutte

Toute insuffisance circulatoire aiguë inexplicée avec hyponatrémie (\pm hyperkaliémie) doit faire envisager le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë. Un prélèvement pour dosage du cortisol et ACTH doit alors être réalisé immédiatement. Le traitement doit être initié sans attendre les résultats.

N° Validation: 0847201955

b. Bilan hormonal de confirmation de l'IS aigue :

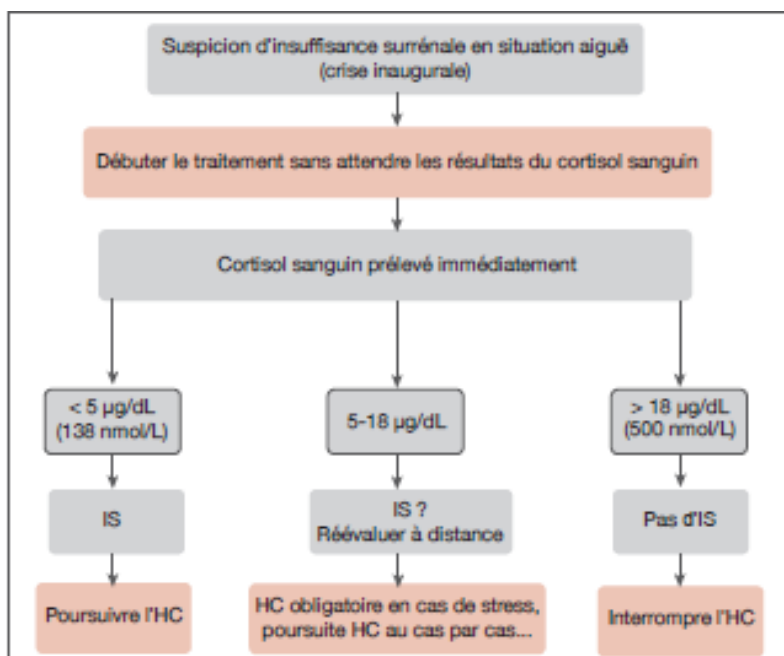
Le diagnostic positif est facile en cas d'IS lente connue. Par contre, en cas d'IS aigue révélatrice :

- les dosages hormonaux sont utiles pour confirmer rétrospectivement le diagnostic (dosage de cortisol et d'ACTH)
- le test de Synacthène®, est à éviter en contexte d'urgence hémodynamique. Il peut être prévu à distance pour confirmer le diagnostic.
- En aucun cas, il ne faut attendre les résultats pour débiter le traitement.
- L'évolution favorable après l'administration parentérale d'hémisuccinate d'hydrocortisone est le meilleur critère diagnostique ++++

b1. Déficit en glucocorticoïdes :

❖ *Cortisolémie de base est réalisée en urgence le résultat ne doit pas retarder le traitement*

- Elle est effondrée si (< 50 ng/ml soit 138 nmol/L) confirme le diagnostic
- au-dessus de 180 ng/ml (500 nmol/L) le diagnostic d'insuffisance surrénale est improbable,
- entre 50 et 180 ng/ml (138 - 500 nmol/L) elle est inadaptée à la situation aiguë, le traitement par hydrocortisone est poursuivi et des tests diagnostiques dynamiques seront réalisés à distance de l'épisode aigu (test au Synacthène®.)



N° Validation: 0847201955

❖ **Test de synacthène* à 250 µg:** est réalisé à distance de l'épisode aigu en cas de valeur intermédiaire de cortisolémie (50 – 180 ng/ml) et ou si une cortisolémie n'a pas été réalisée en situation urgente. Il stimule directement la corticosurrénale, c'est l'exploration dynamique la plus couramment utilisée pour le diagnostic.

Technique : Il consiste à injecter 250 µg de Synacthène* immédiat par voie intraveineuse directe ou intramusculaire, et la cortisolémie est mesurée dans des prélèvements veineux réalisés 30 et 60 minutes après l'injection.

Résultat : **un pic sécrétoire de cortisol < 180 ng/ml** (soit 500 nmol/l) permet de retenir le diagnostic de l'IS.

❖ **Cortisol libre urinaire :** ne doit pas être demandé pour le diagnostic

b2. Déficit en minéralocorticoïdes :

L'aldostérone est basse et la rénine ou de l'activité rénine plasmatique sont toujours élevées. Ils ne sont pas demandés en urgence +++

c. Bilan hormonal de confirmation de l'origine :

❖ **Dosage d'ACTH de base :**

Devrait être fait couplé au dosage du cortisol pour le diagnostic d'ISA, mais ce dosage ne doit pas retarder le traitement

S'il n'a pas été fait en situation d'urgence, il peut être effectué ultérieurement : entre 6 et 8 h du matin, couplé au dosage du cortisol

La mesure de l'ACTH plasmatique fait appel à des dosages immuno-radiométriques (IRMA).

La molécule d'ACTH étant très fragile, certaines règles doivent être respectées :

- Prélèvement sur tube EDTA
- Conservé à +4°C
- le prélèvement doit être déposé immédiatement dans la glace, et porté sans attendre au laboratoire.

Le diagnostic d'une insuffisance surrénale primaire repose sur la mise en évidence d'un taux de cortisol sanguin abaissé à l'état basal et/ou au cours d'un test de stimulation, et d'un taux d'ACTH élevé. Un taux d'ACTH élevé > 2 X la normale et un taux de cortisol < 50 ng/ml ou 138 nmol /l confirme l'atteinte périphérique.

N° Validation: 0847201955

OBJECTIF 5 : Réunir les éléments cliniques et paracliniques de gravité d'une insuffisance surrénalienne aiguë.

A. Éléments cliniques

- Collapsus ++++
- Signes d'hypoglycémie, confusion, convulsions
- Le tableau est complété par une **hyperthermie**, des troubles de la conscience tels que adynamie extrême, obnubilation, **confusion mentale voire coma**.
- D'exceptionnels cas de quadriplégie flasque ont été décrits en cas d'hyperkaliémie sévère.
- Une forme douloureuse abdominale particulière, attribuée à la fuite sodée et chlorée secondaire au déficit minéralocorticoïde
- L'IS aiguë est mortelle en l'absence de traitement

B. Éléments biologiques

Hyponatrémie sévère dans les atteintes périphériques et acidose hyperkaliémique avérée.

Hypoglycémie grave

OBJECTIF 6. Réunir les éléments cliniques et paracliniques en faveur de l'origine centrale ou périphérique d'une insuffisance surrénalienne aiguë en précisant son étiologie

A. Éléments cliniques :

L'IS primaire : la mélanodermie, est le seul signe spécifique de la maladie

- Au niveau de muqueuses : réalise des taches ardoisées au niveau de la face interne des joues, plancher buccal, palais.
- Au niveau de la peau : localisé aux zones normalement pigmentées (organes génitaux externes, aréole mamelonnaire), zones découvertes (visage, mains), zones de frottement (face postérieure des avant-bras, genoux, ceinture, pieds, bretelles de soutien-gorge), plis de flexion des mains, des ongles qui sont foncés et striés, des cicatrices.

L'IS centrale ou insuffisance corticotrope : une dépigmentation

- se manifeste sous la forme d'une pâleur *généralisée*, plus particulièrement évidente chez les sujets bruns, au niveau des zones habituellement pigmentées comme les mamelons ou les organes génitaux.
- Cet aspect cutané est absent voire masqué par l'érythrose faciale, dans le cadre spécifique

N° Validation: 0847201955

de l'insuffisance corticotrope faisant suite à une corticothérapie prolongée.

La symptomatologie de l'insuffisance corticotrope est donc dominée par l'asthénie et l'altération de l'état général. Elle s'enrichit volontiers d'autres signes cliniques d'hypopituitarisme ou de manifestations Cushingoïdes lorsque l'insuffisance corticotrope fait suite à une corticothérapie prolongée.

L'examen doit être complété par la recherche de signes d'insuffisance hypophysaire associés (signes d'hypogonadisme, d'hypothyroïdie, de diabète insipide) et de syndrome tumoral associé (céphalée, troubles visuels).

B. Éléments biologiques:

- L'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale fonctionnelle ne sont pas rencontrées dans l'insuffisance corticotrope. Une hyponatrémie peut exister.
- L'hyponatrémie est liée à une altération de l'effet de l'ADH sur le tubule rénal et à une sécrétion inappropriée d'ADH
- L'hypoglycémie peut être aggravée par la présence d'insuffisance somatotrope associée

C. Particularités hormonales:

1. Le taux de l'ACTH:

- Normal ou bas en cas d'insuffisance corticotrope (< 50 pg/ml). C'est un excellent moyen de différencier entre l'origine périphérique et centrale.
- Le diagnostic d'insuffisance corticotrope repose sur un cortisol sanguin abaissé à l'état basal et/ou au cours d'un test de stimulation, et un taux d'ACTH non élevé et donc inadapté au taux abaissé de cortisol.
- Le diagnostic d'une insuffisance surrénale primaire repose sur la mise en évidence d'un taux de cortisol sanguin abaissé à l'état basal et/ou au cours d'un test de stimulation, et d'un taux d'ACTH élevé

2. Les tests dynamiques:

a. Test de Synacthène immédiat à 250 µg : fait à distance de la décompensation

- C'est un test de référence dans l'atteinte périphérique
- Il reste également le test de première ligne dans la recherche d'une insuffisance corticotrope
- peut être réalisé avec 1 µg (avancé pour augmenter la sensibilité) de Synacthène mais les études n'ont pas montré qu'il est plus performant que le Synacthène à 250

N° Validation: 0847201955

- En cas d'insuffisance corticotrope profonde et ancienne, le cortex surrénalien atrophié ne répond pas au Synacthène*, mais si l'insuffisance corticotrope est **partielle ou récente**, le test peut être **normal**. D'où l'intérêt d'utiliser dans ce cas le test à l'**hypoglycémie à l'insuline**.

b. Test d'hypoglycémie insulinaire : fait à distance de la décompensation

- L'hypoglycémie insulinaire est considéré comme un test de référence en cas d'atteinte centrale car il teste l'ensemble de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.
- Après administration intraveineuse de 0,1 à 0,15 U/kg d'insuline, un prélèvement périphérique est obtenu pour dosage de la cortisolémie, au moment d'une hypoglycémie symptomatique (la glycémie doit être inférieure à 0,40 g/l ou 2,22 mmol/l).
- Une cortisolémie < 180 ng/ml (550 nmol/l) confirme le diagnostic d'insuffisance corticotrope.
- Ce test est toutefois coûteux car effectué en milieu hospitalier, contre-indiqué chez les sujets âgés, coronariens ou épileptiques.
- Ce test a l'avantage de permettre d'explorer l'axe somatotrope de façon concomitante par le dosage de GH.

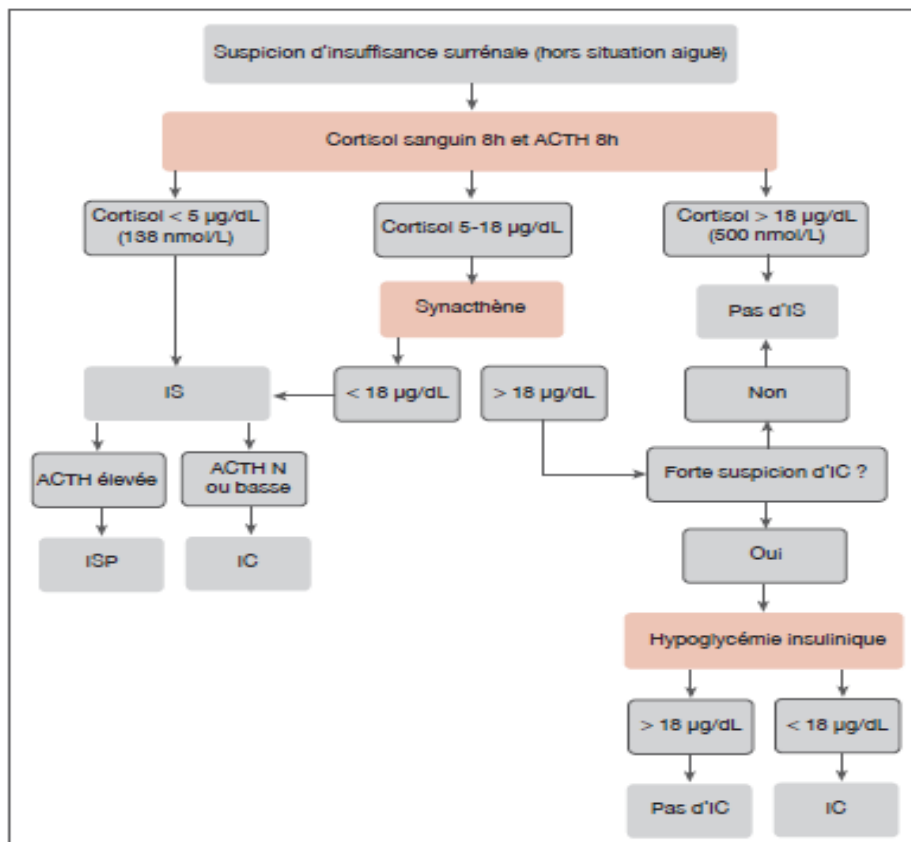


Figure 2. Algorithme d'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien hors situation aigüe.

D. Étiologies : la cause peut être connue ou non**1. IS primaire :****a. Causes infectieuses :****❖ La tuberculose +++++**

- Il s'agit de la première cause d'IS primaire acquise en Tunisie (zone d'endémie) mais sa prévalence au sein des causes d'IS est actuellement en net recul du fait du dépistage et de la vaccination systématique (environ 20%).
- L'IS peut être patente ou latente lors de sa découverte.
- le diagnostic de tuberculose sera évoqué devant une IS en cas :
 - de contexte évocateur : absence de vaccination, notion de contagé tuberculeux, signes cliniques d'imprégnation tuberculeuse, antécédents de primo-infection tuberculeuse, tuberculose séquellaire ou évolutive.
 - IDR positive à la tuberculine et recherche de BK dans les crachats ou les urines positives
 - radio-thorax : caverne tuberculeuse ou pleurésie unilatérale
 - TDM surrénalienne : 2 grosses surrénales symétriques très évocatrices (dans le stade de début). Des calcifications au niveau d'une ou des deux surrénales (en regard D12 – L1) sont visibles dans 50% des cas même à l'ASP.
- Un traitement antituberculeux mis en route précocement au stade hypertrophique, autorise parfois la récupération de la fonction surrénalienne.

b. Causes auto-immunes :

L'atteinte auto-immune représente environ 70 % des cas d'IS primaire acquise observés dans les pays industrialisés.

Le diagnostic d'IS d'origine auto-immune sera donc évoqué devant :

- L'absence d'antécédents tuberculeux
- Le sexe féminin
- L'âge jeune < 40 ans

- La présence d'anticorps antisurréaliens
- Association avec HLA B-8, DW -3 et DR- 3
- Aspect des surrénales au scanner : atrophiques sans calcifications
- Présences d'autres maladies auto-immunes : un screening des maladies autoimmunes endocriniennes et non endocriniennes est nécessaire devant le diagnostic d'une IS. Il est nécessaire de demander les anticorps anti-thyroïdiens, anti-nucléaires...
- L'IS auto-immune quand elle associe hypoparathyroïdie et candidose chronique cutanéomuqueuse) réalise la triade de whitaker, c'est une PEA de type 1 ou APECED (*polyendocrinopathy-candidosis-ectodermal-dysplasia*) pathologie rare, transmise sur le mode autosomique récessif est diagnostiquée chez l'enfant . D'autres atteintes autoimmunes associées sont possibles
- L'IS auto-immune quand elle s'associe à une thyroïdite auto-immune et à un DT1, réalise la PEA de type 2 ou syndrome de Schmidt.

c. Causes vasculaires :

L'IS aiguë peut survenir en cas d'une hémorragie bilatérale des surrénales ou d'une thrombose bilatérale des veines surrénaliennes.

Les circonstances de survenue : les maladies thromboemboliques et les traitements par anticoagulants (héparine), syndrome des anticorps antiphospholipides.

Chez l'enfant, l'hémorragie des surrénales peut survenir dans un contexte septique sévère lors d'atteinte des **méningococcies** ou **septicémie à *Pseudomonas aeruginosa***.

d. Causes iatrogènes :

- Surrénalectomie bilatérale
- op'-DDD : doté d'une activité cytotoxique et peut provoquer une IS définitive d'installation brutale.
- Inhibiteurs de la stéroïdogénèse : Barbituriques, phénytoïnes, rifampicine (On sera donc particulièrement vigilant pour adapter l'opothérapie substitutive lorsqu'un traitement antituberculeux est entrepris chez l'Addisonien)

e. Causes congénitales :

L'IS primaire congénitale est d'installation le plus souvent brutale aigue pouvant être létale. Elle correspond à des mutations touchant la stéroïdogénèse :

o L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) :

C'est essentiellement à la naissance et en période néonatale et plus rarement dans la petite enfance qu'elle est diagnostiquée.

Cette atteinte est due à des mutations touchant :

✓ ***Le bloc en 21 hydroxylase dans sa forme classique:***

C'est l'anomalie la plus fréquemment rencontrée (90 à 95 % des cas d'HCS), incidence d'environ 1 pour 15 000 naissances.

La maladie est transmise sur le mode autosomique récessif.

Cette forme classique se révèle le plus souvent à la naissance ou chez le jeune enfant.

L'IS se manifeste dans ce cas par un syndrome de perte de sel néonatal (hyponatrémie, hyperkaliémie, une natriurèse conservée, un kaliurèse basse et hypotension) associée à une forme virilisante.

Le diagnostic est d'abord biologique :

- le cortisol, situé en aval du bloc est abaissé ainsi que l'aldostérone avec une rénine élevée.
- l'augmentation de la 17-hydroxyprogestérone à l'état basal ou après Synacthène.

L'échographie surrénalienne n'est pas nécessaire, une écho-pelvienne est par contre obligatoire chez la fille pour mettre en évidence les organes génitaux internes.

✓ ***Le bloc en 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase :***

Ce déficit est plus rare. Il est évoqué devant un syndrome de perte de sel associé à une virilisation insuffisante chez le garçon et des antécédents familiaux de décès précoces en période néonatale ou de garçons avec hypospadias.

✓ ***Hyperplasie lipoïde des surrénales :***

- **Déficit en protéine Star** qui stimule l'activité du cytochrome P450SCC,
- L'hyperplasie surrénale congénitale lipoïde est très rare mais l'une des formes les plus sévères d'HCS, associe insuffisance de production de glucocorticoïdes, de minéralocorticoïdes et de stéroïdes sexuels d'installation progressive.

- Ce diagnostic est évoqué devant une IS se révélant en période néonatale ou durant les premiers mois de la vie chez des enfants de sexe génétique masculin avec une ambiguïté sexuelle généralement très marquée aboutissant à un phénotype féminin des organes génitaux externes du fait de l'absence de sécrétion de testostérone par les testicules durant la vie fœtale.

o L'hypoplasie congénitale des surrénales :

Deux anomalies génétiques ont été rapportées touchant DAX-1 (dosage-sensitive sex- reversal, adrenal hypoplasia congenita, on the X-chromosome, gène 1) et SF-1 (steroïdogenic factor 1) :

✓ Anomalie du gène DAX1 :

Elle est évoquée devant une IS globale qui se démasque le plus souvent durant la période néonatale ou les premières années de la vie (médiane à 3 ans) ; associée à un hypogonadisme d'origine centrale. L'atteinte gonadique se traduit par un impubérisme ou un arrêt précoce du développement pubertaire.

✓ Aplasia surrénalienne congénitale et anomalie du gène SF1 :

Le diagnostic est évoqué devant une IS liée à une aplasia du cortex surrénalien associée à un pseudohermaphrodisme masculin, avec phénotype féminin au niveau des organes génitaux externes

o Adrénoleucodystrophie (ALD) et adrénomyélongueuropathie (AMN) :

Ce sont des maladies apparentées, génétiques, et très rares (1 sur 20 000 garçons). La transmission est récessive liée à l'X.

- L'anomalie biochimique caractéristique de la maladie est une accumulation d'acides gras à très longues chaînes (AGTLC) dans le cerveau, la moelle épinière, les surrénales, les testicules, le plasma et les fibroblastes.
- L'accumulation des AGTLC est détectable dans le plasma, et permet le diagnostic de l'affection chez les hommes atteints et également les femmes conductrices dans 95 % des cas.
- Le diagnostic est évoqué devant une IS concernant majoritairement le secteur glucocorticoïde, associée à divers déficits neurologiques dus à une démyélinisation du système nerveux central.
- L'IRM cérébrale montre des plaques de démyélinisation caractéristiques du système nerveux central et de la moelle épinière.
- Si un examen neurologique attentif doit être réalisé chez tout patient masculin porteur d'IS, le

dosage des AGTLC circulants doit donc être systématique dès lors qu'aucune étiologie classique n'est mise en évidence.

o **Syndrome de résistance à l'ACTH :**

Le déficit familial isolé en glucocorticoïdes (ou FGD pour *familial glucocorticoid deficiency*) est une maladie rare, de transmission autosomique récessive.

La FGD peut être isolée ou s'intégrer dans un contexte syndromique :

- syndrome d'Allgrove ou des 3A (alacrimie mise en évidence par le test de Shirmer, achalasie du cardia responsable de dysphagie, Addison).
- ou syndrome des 4A : associant en plus des troubles neurovégétatifs

f. **métastases surrénaliennes bilatérales :**

évoqué devant un contexte néoplasique connu ainsi que de grosses surrénales à l'imagerie.

La tumeur primaire peut être mammaire, pulmonaire, gastrique, colique, ou mélanomes.

g. **Autres causes acquises plus rares :**

- SIDA
- Maladies infiltratives et de surcharge : sarcoïdose, hémochromatose, amylose
- Néoplasie primaire bilatérale (exceptionnel) : corticosurréalome bilatéral, lymphome...

- **2 IS secondaire : l'insuffisance corticotrope :**

a. **Interruption d'une corticothérapie prolongée :** (objectif 10)

C'est la cause la plus fréquente : facile à diagnostiquer par l'interrogatoire.

b. **Atteintes organiques :** dans ce cas l'imagerie hypothalamo-hypophysaire joue un rôle important dans le diagnostic étiologique

Les tumeurs de la région hypothalamohypophysaire de toute nature peuvent entraîner une insuffisance corticotrope, survenant fréquemment dans un contexte de panhypopituitarisme.

- o Un adénome hypophysaire sera évoqué devant une insuffisance corticotrope associée à un syndrome tumoral et/ou un syndrome d'hypersécrétion hypophysaire variable (syndrome de Cushing, dysmorphie acrofaciale, syndrome aménorrhée galactorrhée)
- o Le craniopharyngiome est la tumeur la plus fréquemment associée à une atteinte corticotrope chez l'enfant.

En dehors des tumeurs, l'atteinte hypothalamohypophysaire peut être secondaire à :

- un processus infiltratif (sarcoïdose, histiocytose, hypophysite lymphocytaire),
- syndrome de Sheehan.
- un processus auto-immun : hypophysite auto-immune
- Iatrogène : chirurgie ou radiothérapie hypophysaire ou hypothalamique.
- Post-traumatique

b. Atteintes congénitales :

- Anomalies de la morphogenèse et facteurs de transcription :
 - *Déficit combiné hypophysaire* : mutation du gène *Hesx1*, Prop 1, LHX4
 - *Déficit corticotrope isolé* : mutation de *Tpit*, du gène *ACTH* extrêmement rare

OBJECTIF 7 Planifier la prise en charge en urgence d'une insuffisance surrénalienne aiguë.

C'est une urgence médicale. Dès la suspicion d'ISA, le traitement comporte chez l'adulte et chez l'enfant :

- l'apport parentéral immédiat d'hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC),
- la correction des troubles hydro-électrolytiques,
- la correction de l'hypovolémie si nécessaire,
- la correction d'une éventuelle hypoglycémie et
- le traitement de la cause de la décompensation.

Le traitement doit être commencé en urgence, après réalisation d'un dosage de cortisol et d'ACTH si le diagnostic d'IS n'était pas connu antérieurement, mais sans en attendre les résultats :

- Injection de 100 mg HSHC en IM ou en IV
- **Si collapsus** : macromolécules et hospitalisation du patient
- Relayer l'injection d' HSHC par une perfusion continue d' HSHC, à défaut, des bolus sont réalisés en IV ou en IM toutes les 6 heures. Les doses recommandées varient, de 100 à 300 mg/24h
- **Réhydratation** : correction de l'hypovolémie par du sérum physiologique à 9‰ : administration d'un litre de sérum salé isotonique au cours de la première heure. La vitesse de perfusion et la quantité de sérum salé isotonique administré ensuite seront orientées par la surveillance hémodynamique et clinique. L'apport est maintenu 24 à 48 h. il sera environ de (1

l/ 4 – 6 h) : 4 à 5 l les 1ères 24h.

- Vu le risque d'**hypoglycémie**, il est recommandé d'associer simultanément du sérum glucosé 5% (1l /j avec 4 à 6 g de NaCl).
- La réhydratation doit être maintenue puis relai PO.
 - Traitement du facteur déclenchant : traitement anti-infectieux par exemple
 - Surveillance à la phase aiguë : surveillance clinique (toutes les heures : TA, température, diurèse, conscience, état d'hydratation) et biologique (toutes les 4 à 6h : ionogramme sanguin et urinaire, créatininémie, NFS)

❖ **Atteinte primaire**

Traitement par minéralocorticoïde : syncortyl*en IM: L'association d'hémisuccinate d'hydrocortisone parentéral à la réhydratation intraveineuse par chlorure de sodium ne justifie habituellement pas l'utilisation de minéralocorticoïde

Exceptionnellement on injectera 5 à 10 mg/12h).

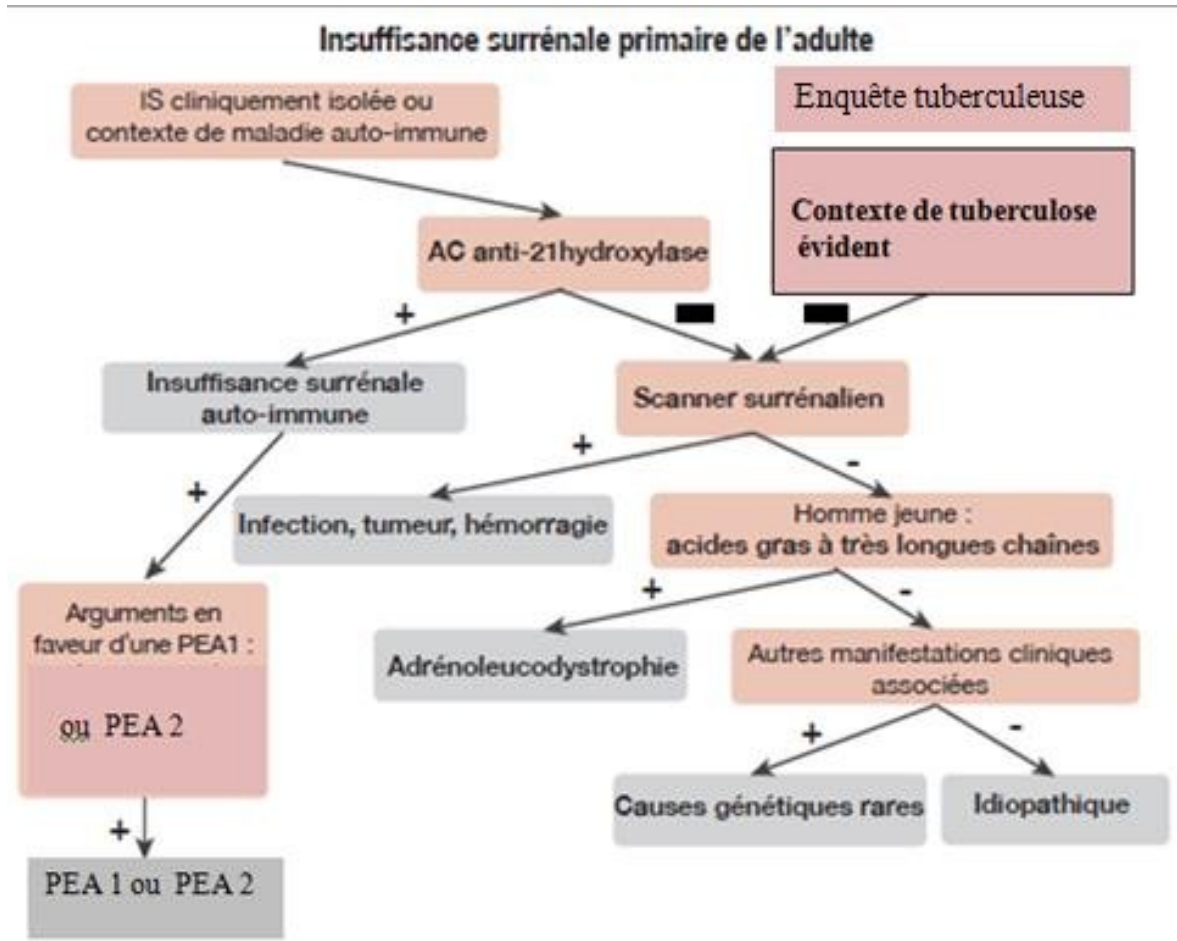
❖ **Insuffisance corticotrope :**

Le traitement substitutif par MC n'a pas de place.

En cas d'hypopituitarisme : le déficit corticotrope doit être substitué avant le déficit thyroïdienne pour éviter une décompensation surrénalienne aiguë.

OBJECTIF 8. Planifier la démarche d'exploration étiologique chez un patient ayant présenté une insuffisance surrénalienne aiguë.

A. Insuffisance surrénale primaire



B. Insuffisance corticotrope

- Interrogatoire : prise de corticoïdes ?
- imagerie par IRM à la recherche de tumeur
- explorations des autres axes hypothalamo-hypophysaires à la recherche d'autres déficits

OBJECTIF 9 : Indiquer les mesures préventives thérapeutiques et éducatives, d'une décompensation aiguë chez un patient insuffisant surrénalien

A. Moyens :

1. **Règles hygiéno-diététiques** : régime NORMOSODE +++++
2. **Glucocorticoïdes (GC)** : voie orale

Hydrocortisone : hydrocortisone (cortef*) 10 mg : puissant glucocorticoïde avec une activité minéralocorticoïde. Sa demi-vie est de 8h. Il est pris en 2 à 3 fois par jour.

Dexaméthasone : **décadron* cp 0,5 mg** : Les effets secondaires à type d'hypercorticisme iatrogène semblent plus fréquemment rapportés avec la dexaméthasone qu'avec l'hydrocortisone.

3. **Minéralocorticoïdes** :

La 9 α -fluorocortisone ou Fludrocortisone : Florinef* : comprimés à 50 μ g.

4. **Autres traitements selon le contexte** :

Traitement anti-tuberculeux, antifongique

Chirurgie hypophysaire

B. Indications :

1. **Correction du déficit en GC** : traitement substitutif

Est spectaculairement efficace (la mélanodermie régresse en quelques jours en cas d'atteinte primaire)

Il doit être poursuivi à vie par l'hydrocortisone (sauf cas particuliers tels que la récupération après chirurgie d'un hypercorticisme, ou après l'arrêt des glucocorticoïdes)

- ❖ **IS primaire** (maladie d'Addison) la dose est de 15 à 25 mg/j, avec un schéma en 2 à 3 prises : 50% le matin – 25% midi – 25% vers 16h
- ❖ **Déficit corticotrope** : la dose est plus faible (10-20 mg/j)

Surveillance : L'évaluation de l'ionogramme sanguin associée à une surveillance clinique au long cours de la TA et du poids

2. **Correction du déficit en MC** : **uniquement en cas d'atteinte primaire** :

Florinef* à la dose de 50 à 200 μ g/j en une seule prise le matin.

3. **La dose de substitution initiale par la DHEA** : contrairement aux GC ce traitement n'est pas vital : 25 à 50 mg par jour pendant 3 à 6 mois

C. L'éducation : +++++ permet de prévenir la survenue d'IS aiguë

- les diurétiques et les laxatifs sont proscrits
- le patient doit connaître les prodromes d'une IS aiguë (fièvre, troubles digestifs, asthénie intense...)
- il doit adapter les doses si : chaleur, stress aigu, infection, traumatisme (augmenter la dose d'HC x 2 à 3)
- bonne hydratation si chaleur importante
- éviter le jeûne de Ramadan
- port permanent de carte d'Adisonien
- ne jamais interrompre le traitement
- le patient doit disposer d'une ampoule d'HSHC (stockée à domicile au réfrigérateur) à administrer en cas de besoin (vomissement, diarrhée) en IM
- vaccination antigrippe, antiH1N1.

D. Situations particulières :

➤ **Déficit en 21 hydroxylase:**

- la dose d'HC du soir doit être dans ce cas plus importante pour essayer de supprimer le pic matinal d'ACTH. Certains préfèrent l'utilisation de dexaméthasone. Une surveillance de la croissance staturale et de la 17OHP est nécessaire pour éviter le surdosage en GC.
- La substitution en MC est nécessaire dans les formes avec perte de sel. La dose est de 100 à 200 µg/j de Florinef en surveillant la TA et l'ionogramme.

➤ **En cas de PEA :** le traitement d'une hypothyroïdie ne doit jamais précéder la substitution en GC.

➤ **Au cours de la grossesse :** HC à la dose de 15 mg/j en 2 à 3 prises.

Cette dose est à augmenter au premier trimestre et lors du travail et de l'accouchement, avec parfois nécessité de la voie parentérale 100 mg/24h à défaut 25 mg en IM ou IV toutes les 6 heures) pendant la durée du travail. Par contre, la grossesse n'influence pas les besoins en fludrocortisone (dose 100µg/j durant la grossesse)

➤ **Chez l'enfant :**

- la dose initiale d'HC est de 8 mg/m²/j de Forinef : 50 à 100 µg/j avec une supplémentation sodée (2 à 6 gNaCl/j)

- la dose d'entretien : HC 20 à 25 mg/j, florinef : 50 à 100 µg/j avec une supplémentation sodée (2 à 4 g NaCl/j)
- une dose plus faible d'HC en cas d'atteint corticotrope est prescrite
- surveiller la puberté et la croissance tout en évitant le surdosage.

➤ **En cas d'intervention chirurgicale programmée:**

Doublement de la dose d'HC la veille de l'intervention.

Le jour de l'intervention, injection d'un bolus de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone en IM ou en IV, suivie, en cas de chirurgie majeure, de la mise en place d'une perfusion continue d'hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg /24 h (à défaut 25 mg en IM ou IV toutes les 6 heures) à poursuivre à jusqu'à la reprise de l'alimentation.

OBJECTIF 10. Indiquer les mesures préventives permettant d'éviter la survenue d'une insuffisance surrénalienne aiguë chez un patient traité par les corticoïdes

- Tout patient ayant présenté sous traitement un syndrome de Cushing iatrogène doit être considéré comme potentiellement en insuffisance corticotrope lors de la décroissance du traitement glucocorticoïde.
- Plusieurs paramètres influençant le développement d'une insuffisance corticotrope après corticothérapie peuvent être individualisés :
 - **le type de corticoïdes** : l'importance et la durée du freinage de l'axe corticotrope varient parallèlement à la demi-vie plasmatique du corticoïde (les plus longues : DXM, beta-méthazone);
 - **la durée du traitement** :
 - Au-delà de 3 mois, le risque de développement une IS est important,
 - Pour une durée de moins de 3 mois, une information sur les signes est nécessaire
 - Le risque est peu probable pour une corticothérapie moins de 3 semaines
 - **l'horaire d'administration** : le freinage de l'axe corticotrope est maximal quand les corticoïdes à demi-vie courte sont administrés le soir, alors que la cortisolémie physiologique est la plus basse.

- **la voie d'administration** : les corticothérapies dites « locales », en particulier les injections intra-articulaires, les applications cutanées, mais aussi les corticoïdes inhalés à partir de certaines doses, peuvent avoir un effet inhibiteur de l'axe corticotrope
- Tant que la posologie de glucocorticoïde est supérieure à une dose substitutive (**de 5 à 7 mg** d'équivalent prednisone), il ne doit pas y avoir d'insuffisance corticotrope clinique et le traitement doit être adapté uniquement en fonction de la pathologie de fond ayant imposé la corticothérapie.
- Si la pathologie de fond permet de réduire progressivement le traitement glucocorticoïde jusqu'à l'équivalent de 5 mg/j de prednisone, et que l'arrêt complet de la corticothérapie est envisagé (voir schéma)

