

Hypercorticisme

DR .F .Arbia Boudjelthia

Service de médecine interne CHU SBA

Année universitaire 2023-2024

Rappel 1, Physiologie des surrénales

- Les glandes surrénales sont constituées de 2 zones :
 - une zone médullaire : médulo-surrénale qui sécrète principalement l'adrénaline
 - une zone corticale composée de 3 parties :
 - 1/- la zone glomérulée qui synthétise les minéralo-corticoïdes (principalement l'aldostérone)
 - 2/- la zone fasciculée qui synthétise les glucocorticoïdes (principalement le cortisol)
 - 3/- la zone réticulée qui synthétise les androgènes

Rappel 2 Les glucocorticoïdes

A) Rôle

- Métabolisme glucidique : hormone hyperglycémiante (activation de la néoglucogenèse hépatique)
- Métabolisme protéique : augmentation du catabolisme protéique (touche principalement les muscles, la peau et les os)
- Métabolisme lipidique : activation de la lipolyse : hypercholestérolémiant, hypertriglycéridémiant

B) Régulation La sécrétion des glucocorticoïdes est contrôlée par l'axe hypothalamo- hypophyso-surrénalien :

- l'hypothalamus synthétise de la corticolibérine : CRF (Cortisol Releasing Factor) qui stimule la libération d'ACTH (adenocorticotrophine hormon) par l'hypophyse.
- l'ACTH stimule la libération de glucocorticoïdes (et plus modérément de minéralocorticoïdes) par les surrénales.
- les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération d'ACTH et de CRF

Rappel 3 Les minéralo-corticoïdes

A) Rôle L'aldostérone intervient essentiellement par l'intermédiaire du Système Rénine Angiotensine

Elle intervient dans l'homéostasie hydro-électrolytique par activation de l'antiport $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{H}^+$ ATPase au niveau du tube contourné distal.

La réabsorption de sodium s'accompagne d'une réabsorption d'eau qui provoque une augmentation de la volémie (et donc de la pression artérielle).

B) Régulation La libération de l'aldostérone est régulée principalement par le système rénine- angiotensine et par la kaliémie.

L'aldostérone exerce un rétrocontrôle négatif sur la libération de rénine.

I DEFINITION de l'HYPERCORTICISME

Le syndrome de Cushing

C'est l'Ensemble des manifestations clinico-biologiques résultant de l'augmentation de sécrétion par la zone fasciculée corticosurrénalienne de glucocorticostéroïdes qui est permanente et non réductible.

II INTERET

- Le syndrome de Cushing (c'est à dire la maladie de Cushing par adénome corticotrope hypophysaire) appelle un bilan à étapes successives, les unes pour effectivement mettre en évidence le syndrome biologique, les autres pour lui trouver une étiologie. Seule l'individualisation d'une étiologie précise permet l'application d'une thérapeutique appropriée, en sachant que l'évolution spontanée est mortelle

III CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

1) Typiques du syndrome de Cushing : diagnostic de coup d'oeil

a) **Signes fonctionnels** Ce n'est pas la prise de poids qui attire l'attention mais les modifications morphologiques, surtout si elles sont récentes.

- **L'obésité facio-tronculaire** résulte de l'accumulation de graisses sur la partie supérieure du corps et d'une amyotrophie à distribution rhizomélique et aux fesses. Le visage a un aspect arrondi, lunaire avec adiposité du cou et comblement des creux sus claviculaires. Une accumulation de la graisse au cou réalise la bosse de bison ou Buffalo neck.
- **Les manifestations cutanées** sont également très évocatrices :
 - L'érythrose du visage et du tronc, l'acné et la séborrhée sont associées chez la femme à une hypertrichose en général modérée mais pouvant prendre une importance et une topographie masculine. Ces signes sont pour la plupart sous la dépendance de l'hyperandrogénie.
 - Les vergetures traduisent la raréfaction du tissu cellulaire sous-cutané et prédominent au niveau de l'abdomen, des flancs, de la racine des membres. Elles sont caractérisées par leur sensibilité, leur couleur pourpre, leur largeur et leur disposition longitudinale.
 - La fragilité cutanée se traduit par des ecchymoses, des hématomes et un retard de cicatrisation.

Ces signes sont sous la dépendance de l'hypercortisolisme.

peut rarement s'observer une **mélanodermie**

III CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

- Au niveau ostéo-articulaire, le patient se plaint de douleurs osseuses minimales en rapport avec l'ostéoporose
 - L'asthénie physique intense est le reflet de l'amyotrophie (signe du tabouret). L'existence de crampes traduit les perturbations hydro électrolytiques, en particulier l'hypokaliémie.
 - Les troubles génitaux sont constants chez la femme avec aménorrhée et/ou virilisation, et discrets chez l'homme avec impuissance.
 - Enfin, le comportement est modifié avec excitation alternant avec des épisodes dépressifs, plus rarement des épisodes confusionnels ou des bouffées délirantes aiguës.
- b) Signes généraux La prise de poids n'est que modérée.
- c) Signes physiques L'hypertension artérielle est systolique, habituellement modérée mais devient majeure et résistante au traitement au cours de l'évolution.

III CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

2) Par une complication

- Une fracture spontanée ou un tassement vertébral pour un effort minime peuvent être observés.
- Des troubles du rythme peuvent se voir en cas d'hypokaliémie importante.

3) Rares Les modifications comportementales et caractérielles peuvent prendre le masque d'une affection psychiatrique (syndrome maniaco-dépressif, syndrome mélancolique).

IV DIAGNOSTIC POSITIF

1) Clinique Facile en cas de forme évoluée, il est plus difficile si l'on a affaire à une forme paucisymptomatique.

Le recours à la biologie est impératif et essentiel.

2) Biologie

a) Signes d'orientation non spécifiques

- NFS : une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles avec lymphopénie relative et raréfaction éosinophile.
- Les troubles du métabolisme glucidique peuvent provoquer un DNID, n'évoluant que rarement vers la cétose sauf en cas de diabète préexistant, ou surtout par une intolérance au glucose +
- L'alcalose hypokaliémique est surtout le fait des syndromes de Cushing paranéoplasiques.

b) Diagnostic d'hypercortisolisme et diagnostic étiologique

Biologiquement, les syndromes de Cushing se définissent tous par une hypersécrétion de cortisol non-freinable par des valeurs paraphysiologiques de glucocorticoïdes (test à la dexaméthasone).

1/ Les dosages :

- cortisol de base à 08h00 élevé et cycle de cortisol rompu
- **FLU** ou **CLU** sur urines des 24h00 élevé
- Le dosage l'ACTH est systématiquement pour déterminer le caractère ACTH dépendant de l'hypercortisolisme

2/ Les tests de freinage : Le caractère non-freinable de la sécrétion (freinage négatif) est mis en évidence par le test à la dexaméthasone (Dexaméthasone cp à 0,5mg peros). 3 types de tests sont utilisés :

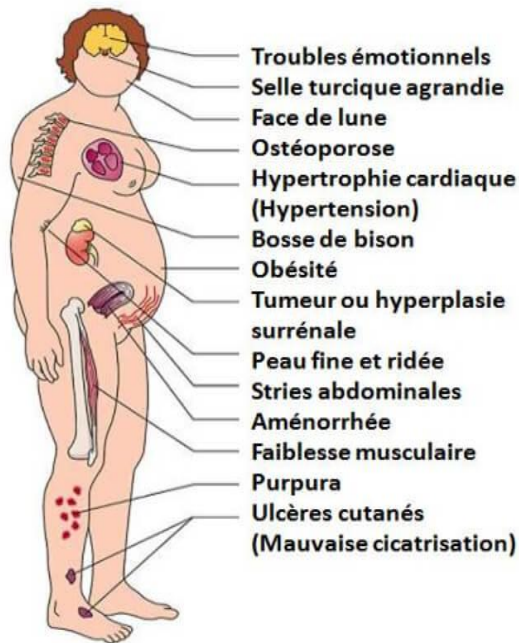
En pratique, le diagnostic repose sur 3 (ou 4) examens, dosage du cortisol libre urinaire (CLU), cortisolémie et freinage minute ± freinage faible :

Vergeture

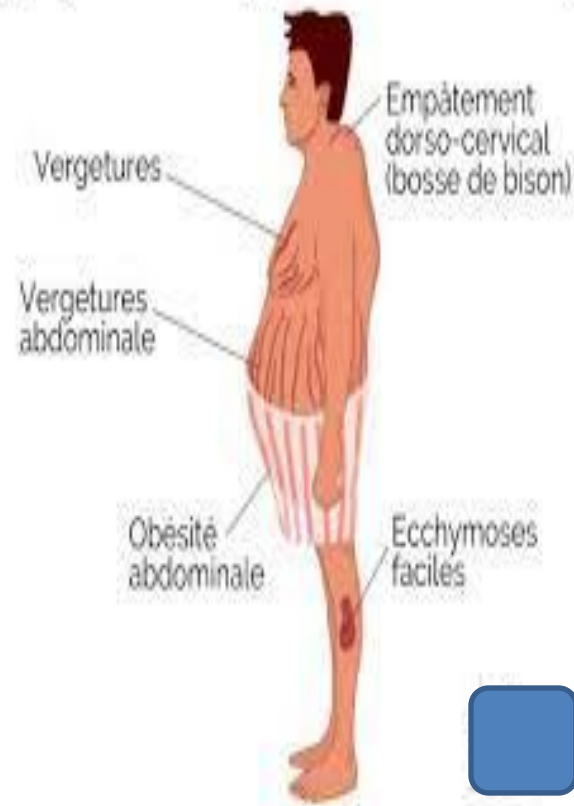




LE SYNDROME DE CUSHING



Symptômes du syndrome de Cushing



V DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Ce sont les autres causes d'hypercortisolisme, différentes par leur caractère transitoire et régressif, et leur pronostic bénin.
- 1) **Hypercortisolisme d'entraînement des obésités** Sa pathogénie est inexpliquée. Les dosages plasmatiques et urinaires sont modérément élevés, mais le rythme nycthéméral est conservé et le freinage rapide est toujours positif.
 - 2) **Pseudo Cushing alcoolo dépendant** Seuls l'interrogatoire et la régression sous sevrage permettent le diagnostic rétrospectif.
 - 3) **Hypercortisolisme iatrogène** : traitement par de la **Cortisone**

VI Étiologies

- **maladie de Cushing** : prédominance des modifications morphologiques et des signes cutanés évoluant depuis de nombreuses années.
- **l'adénome surrénalien** : syndrome d'hypercatabolisme protidique et de répartition des masses adipeuses ; c'est la forme la plus pure d'hypercortisolisme.
- **Le corticosurrénalome malin** a une évolution rapide, hypercortisolisme et hyperandrogénie majeur.
- **L'hypercorticisme paranéoplasique** présente un tableau similaire mais s'y associent fréquemment un virilisme chez la femme et dans tous les cas une mélanodermie. Il est l'apanage des cancers bronchiques à petites cellules ou un carcinoïde (40%), des thymomes (20%) et des cancers du pancréas (15%).
- **la sécrétion extrahypothalamique de CRH** : Une forme étiologique exceptionnelle est et aucun test ne permet la distinction avec une maladie de Cushing. Le cancer médullaire de la thyroïde et le phéochromocytome sont les tumeurs principalement responsables.

Insuffisance surrénalienne lente et aigue

DR Arbia Boudjelthia F

Service de médecine interne CHU SBA

Année universitaire 2023-2024

Objectif

- savoir Diagnostiquer une insuffisance surrénale aiguë et une insuffisance surrénale chronique.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge spécifique
- Savoir gérer l'arrêt d'une corticothérapie au long cours.

Introduction

- L'insuffisance surrénale est une pathologie classiquement rare (1/10 000 habitants), mais potentiellement grave en raison du risque d'insuffisance surrénale aiguë qui peut survenir à tout moment. Cette complication est létale en l'absence d'un traitement rapide et adapté.
- L'insuffisance surrénale lente est une pathologie chronique, probablement sous diagnostiquée, en particulier pour les formes secondaires à une corticothérapie prolongée.
- Sa prise en charge permet d'assurer au patient une qualité de vie satisfaisante et de le mettre à l'abri d'une décompensation aiguë.
- Les signes cliniques et biologiques de l'insuffisance surrénale s'expliquent par le rôle des différentes hormones normalement produites par le cortex surrénalien :

Physiologie

- **le cortisol**, dont la sécrétion est stimulée par l'ACTH hypophysaire et qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH, a des points d'impact multiples, parmi lesquels :
 - la stimulation de la néoglucogenèse, donc un effet hyperglycémiant,
 - la stimulation du catabolisme protidique,
 - la stimulation de la lipogenèse (viscérale et région faciotronculaire),
 - l'inhibition de la sécrétion d'hormone antidiurétique,
 - l'action stimulante sur le système nerveux central,
 - l'effet anti-inflammatoire et antipyrétique,
 - la stimulation du tonus vasculaire,
 - l'effet minéralocorticoïde à forte dose.
- **l'aldostérone** a une action essentiellement rénale : rétention sodée et excrétion de potassium (effet minéralocorticoïde) ; elle est sous la dépendance prépondérante de la rénine ; sa sécrétion est donc préservée en cas d'insuffisance surrénale haute par manque d'ACTH ;
- **les androgènes surrénaliens** (DHEA surtout) sont stimulés par l'ACTH ; leur manque peut expliquer une dépilation chez la femme

Maladie d'Addison : définition

Cette **maladie endocrinienne rare** est en rapport avec une insuffisance des glandes cortico-surrénales. Elle est caractérisée par une fatigue profonde avec hypotension artérielle et une coloration bronzée de la peau. Des douleurs lombaires et des troubles gastriques sont fréquemment associés.

Causes et facteurs de risque

Dans la maladie d'Addison, il s'agit le plus souvent de la **destruction chronique des deux glandes cortico-surrénales**. Deux causes dominant :

- La rétraction corticale qui est une maladie auto-immune avec auto-anticorps antisurrénale parfois associée à d'autres maladies auto-immunes (thyroïdite, anémie de Biermer) ;
- La tuberculose, autrefois la cause principale, est de plus en plus rare
- D'autres causes peuvent détruire les cortico-surrénales : métastases de cancers, syphilis, hémochromatose, amylose, artériosclérose, histoplasmosse, blastomycose, ablation traumatique ou chirurgicale des glandes surrénales...
- Parfois, aucune cause n'est retrouvée, on parle alors d'Addison "idiopathique".
- Dans tous les cas, le **déficit étant primitivement surrénalien**, il y a une réponse de l'hypophyse qui sécrète de l' **ACTH** pour tenter de faire sécréter la surrénale. Cette hypersécrétion d'ACTH provoque une mélanodermie (teinte bronzée de la peau).

Les symptômes de la maladie d'Addison

- Le début est insidieux. **Le malade est très fatigué**, maigrit et se plaint de **troubles digestifs et génitaux**.
- La **coloration brunâtre de la peau** (mélanodermie) fait évoquer le diagnostic. La pigmentation débute aux plis de flexion découverts et au niveau des cicatrices. Puis, elle s'étend progressivement sur toute la peau et les muqueuses donnant sur un fond brun sale des taches plus sombres et d'autres plus claires (pseudo- vitiligo). Paumes et plantes sont souvent épargnées.
- **L'asthénie est majeure**, tant physique (fatigabilité à l'effort évoquant une myopathie avec des douleurs musculaires) que psychique (dépression). Une impuissance sexuelle est fréquente.

Mélanodermie



Les symptômes de la maladie d'Addison 2

- La tension artérielle est basse : le pouls est faible, le malade ressent des palpitations et des vertiges. (hypotension majorée en position debout, appelée hypotension "orthostatique").
- Les troubles digestifs sont constants : inappétence, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, amaigrissement etc.
- Des antécédents de tuberculose sont recherchés par le médecin.

Examens et analyses complémentaires

Le bilan biologique standard peut déjà montrer des anomalies :

- [Ionogramme sanguin](#) : diminution du sodium et du chlore, augmentation du potassium ;
- Anémie, hyperéosinophilie ;
- Hypoglycémie ;
- Urée augmentée.

Des examens spécifiques sont aussi demandés :

- [Cortisol plasmatique](#) effondré le matin +++
- 17 hydroxycorticoïdes urinaires diminués (nuls chez la femme) ;
17 céto-stéroïdes et cortisol libre urinaire diminués ++
- Activité rénine-plasmatique élevée (traduit la baisse d'aldostérone) +
- Aldostérone et tétrahydroaldostérone urinaires basses +

Examens et analyses complémentaires

- Le dosage de l'ACTH plasmatique montre des chiffres élevés.
- Des tests dynamiques sont pratiqués pour confirmer le diagnostic :
 - **Test de Thorn négatif** : l'administration d'ACTH de synthèse (Synacthène) pour essayer de stimuler la cortico-surrénale se solde par un échec puisqu'il n'y a plus de tissu glandulaire pour répondre à la stimulation
 - **Le test à la corticolibérine (CRF)** permet de différencier les différentes origines de l' insuffisance surrénale. Cet examen est de moins en moins utilisé.

examens morphologiques

recherchent la cause :

- Radiographie de la région lombaire :
calcifications surrénaliennes tuberculeuses ;
- Scanner lombo-abdominal, [IRM](#) ;
- Recherche d'anticorps antisurrénales ;
- Radiographie du crâne et de la **selle turcique** pour rechercher une hypertrophie de l'hypophyse; radiographie pulmonaire et recherche du bacille de Koch (tuberculose).

Diagnostic différentiel

- Ce sont surtout les insuffisances surrénales secondaires :
- Les **insuffisances surrénales temporaires** consécutives à un traitement par les corticoïdes mettant par rétro-contrôle négatif la glande au repos et déclenchant une [insuffisance surrénalienne](#) à l'arrêt du traitement ;
- Les **insuffisances surrénales secondaires** liées à des lésions de l'hypophyse, où c'est l'absence d'ACTH qui provoque la mise au repos de la cortico-surrénale ;
- Les causes secondaires à des affections touchant indirectement l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (anémies prolongées, diarrhées chroniques, [myxoedème](#)...)

Insuffisance surrénale aiguë

- L'insuffisance surrénale aiguë (ISA) correspond à un déficit de production des hormones corticosurrénaliennes: cortisol (glucocorticoïde) et aldostérone (minéralocorticoïde).
- Le défaut de synthèse est **d'origine périphérique** (atteinte primitive des surrénales) **ou centrale** (atteinte secondaire de l'axe hypothalamo-hypophysaire).
- Dans le cas d'une ISA périphérique, le déficit hormonal est global,
- dans une ISA centrale le déficit glucocorticoïde prédomine car la synthèse d'aldostérone reste contrôlée par l'angiotensine II.
- **Le Diagnostic d'une insuffisance surrénale aiguë** La forme classique mais rare traduit l'absence complète de sécrétion surrénalienne. Urgence diagnostique et thérapeutique, elle met en jeu le pronostic vital à court terme

Signes cliniques d'une ISA

- **La DESHYDRATATION EXTRACELLULAIRE** est patente (pli cutané). L'hypovolémie est constante, allant de l'hypotension orthostatique simple jusqu'au choc hypovolémique (hypotension artérielle avec différentielle pincée, tachycardie, marbrures, extrémités froides, oligurie). Notons qu'en l'absence de traitement substitutif, l'expansion volémique peut à elle seule démasquer un tableau de choc hyperkinétique mimant un choc septique. Le diagnostic d'ISA doit donc être évoqué de principe devant tout choc réfractaire au remplissage et aux catécholamines.
- Les fréquentes **MANIFESTATIONS DIGESTIVES** (anorexie, douleurs abdominales diffuses parfois pseudochirurgicales, nausées, vomissements, diarrhées) et **NEUROPSYCHIQUES** (céphalées, prostration, asthénie intense, confusion, agitation, crises convulsives secondaires à l'hypoglycémie, voire coma) ne doivent pas égarer le diagnostic. I
- Il existe souvent des **crampes musculaires**.
- **Une HYPERTHERMIE** survenant en dehors de tout contexte infectieux est observée dans plus de 50 % des cas.
- **Mélanodermie et taches ardoisées de la muqueuse jugale** suggèrent une ISA périphérique chronique preexistente (élévation prolongée des taux sériques d'ACTH). La recherche du facteur déclenchant est impérative

Étiologies des ISA

- **ISA basses ou périphériques;**

Début progressif :

- origine auto-immune
- tuberculose +++ (1re cause mondiale)
- sida avancé par infections opportunistes (cytomégalovirus, mycobactéries atypiques, mycoses) ou tumeurs (Kaposi)
- amylose
- mycoses : histoplasmoses, coccidioïdomycose, cryptococcose
- tumeurs : secondaires (poumon, sein, rein, estomac, côlon, mélanome) ; primitives (lymphome)
- origine médicamenteuse (OP'DDD, kétoconazole, étomidate)

Début rapide :

- hémorragies
- nécrose ou thrombose des surrénales (purpura fulminans postménigococcique et choc septique avec CIVD)
- troubles de la coagulation primitifs ou iatrogéniques (accident des AVK, etc.)
- syndrome des antiphospholipides

Étiologies 2

- **ISA hautes ou centrales**

Début progressif :

- diminution d'une corticothérapie au long cours
- tumeurs hypophysaires (adénome, tumeurs secondaires)
- tumeurs hypothalamiques
- craniopharyngiome
- amylose
- sarcoïdose
- hypophysite lymphocytaire auto-immune

Début rapide :

- arrêt brutal d'une corticothérapie au long cours
- nécrose hypophysaire du post-partum (syndrome de Sheehan)
- nécrose ou saignement d'un adénome hypophysaire
- traumatisme crânien avec lésion hypophysaire
- complication postopératoire d'une chirurgie hypophysaire ou de la base du crâne

Maladie de Cushing versus Maladie d'Addison

	<i>Maladie de Cushing</i>	<i>Maladie d'Addison</i>
Signes cutanés	Erythrose cervico-faciale Vergetures pourpres Acné	<i>Mélanodermie</i>
TA	HTA	Hypotension
Poids	Obésité facio-tronculaire	Amaigrissement