

Physiologie de la surrénale

Plan du cours

I- Introduction:

Définition/ Anatomie/ Embryologie/ Histologie.

II- Physiologie/ Physiopathologie

III- Présentations cliniques

IV- Diagnostic biologique

V- Etiologies

VI-Traitements.

VI-Conclusion

Introduction

Anatomie

- **Situation**

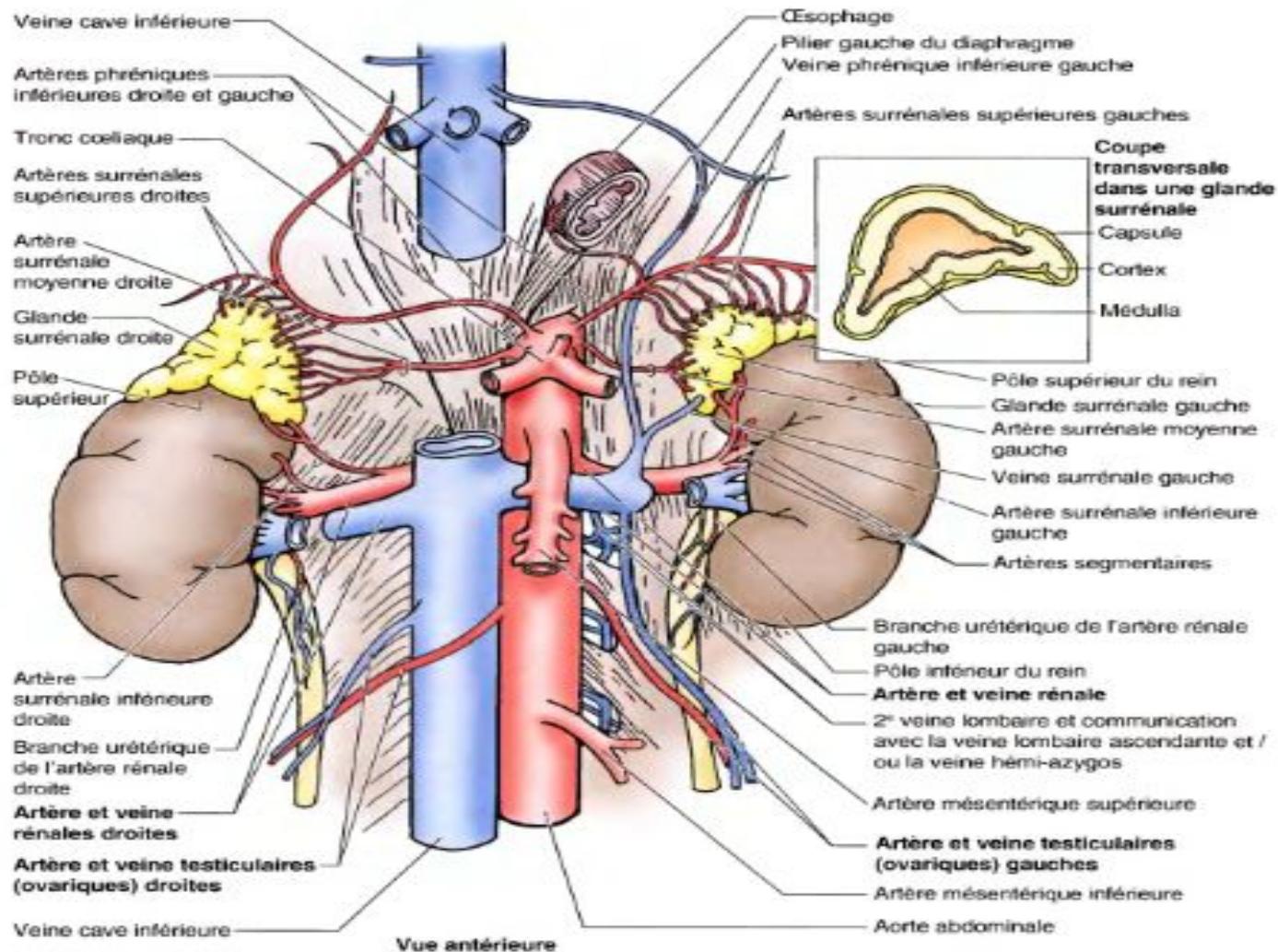
Au nombre de deux, situées à la partie supéromédiale du rein, dans l'espace rétro périctonéal, de part et d'autre du rachis.

- **Macroscopie:**

Formes variées : croissant ou une virgule, mesurant 4 à 5 cm de longueur, épaisseur de 0,8 à 1 cm sur le bord latéral et de 0,3 à 0,4 cm sur le bord médial. pesant environ 6 g.

Rapports	En avant	En arrière	Latéralement	médialement
Surrénale droite	VCI, foie et 1 ^{er} angle duodénal	11 ^e et 12 ^e côtes, plèvre et diaphragme	Bord médial du rein au-dessus du pédicule rénal.	VCI, artère phrénaïque inférieure droite et plexus solaire
Surrénale gauche	Estomac, pancréas et Vx spléniques	11 ^e et 12 ^e côtes, plèvre et diaphragme	Bord médial du rein et bord postérieur de la rate	Pancréas et aorte abdominale

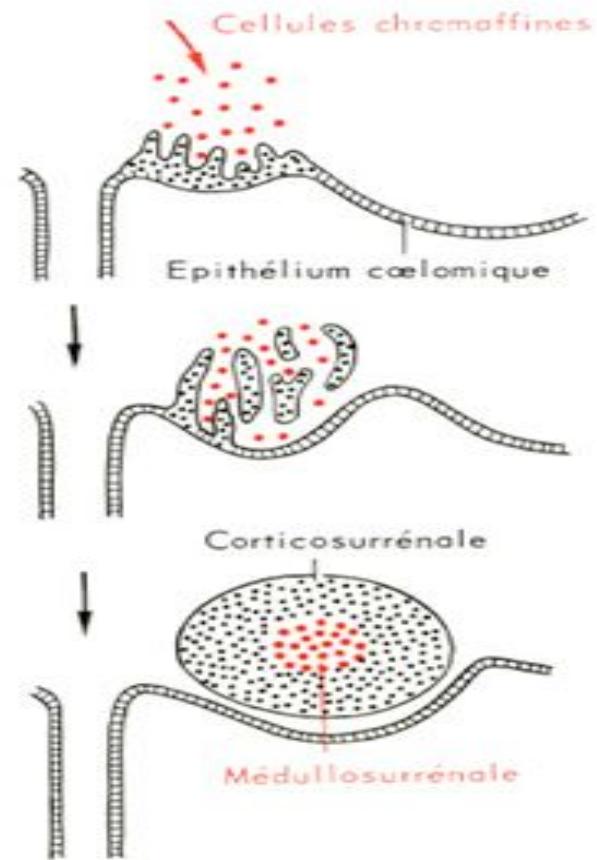
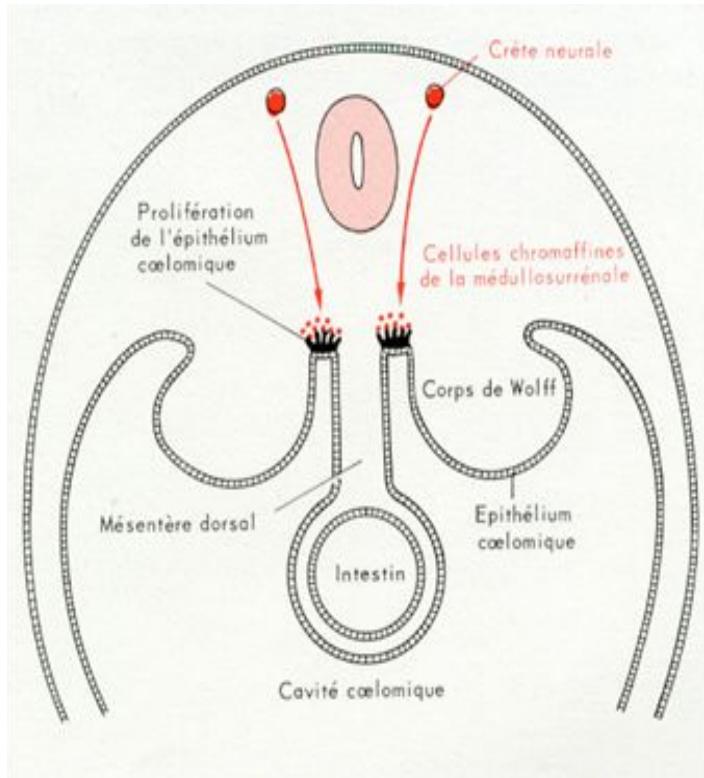
Anatomie des glandes surrénales



Embryologie

- **Ébauche corticale initiale :**
- Provient de l'**épithélium mésoblastique juxtacoelomique**.
- Vers la 5e semaine les cellules mésoblastiques prolifèrent en travées cellulaires envahissant le mésenchyme sous-jacent → «cortex fœtal ».
- Entre la 5e et la 6e semaine, une deuxième vague de prolifération cellulaire, constitue une nappe autour de la zone précédente → « cortex permanent ».
- **Ébauche médullosurrénale :**
- Origine **neurectoblastique**.
- Certaines cellules souches des ganglions sympathiques ou sympathogonies migrent au-delà de la chaîne sympathique formant l'ébauche de la médullosurrénale qui apparaît à la 8e semaine.

Embryogenèse et organogenèse de la glande surrénale



(Poirier J., Poirier I. et Baudet J. *Embryologie humaine. 3^{ème} édition*, Maloine 1993)

Histologie

Corticosurrénale :

- **Zone glomérulée :**

Sous-capsulaire, s'organise en petits cordons ou en amas.

Cytoplasme éosinophile et contient peu de gouttelettes lipidiques.

Noyaux arrondis, sphériques et très denses.

- **Zone fasciculée :**

Plus large (2/3), s'organise en cordons radiaires.

Les cellules de grande taille, polygonales, aux cytoplasmes clairs, micro vacuolisés et riches en lipides.

Noyaux sont centraux, arrondis, finement nucléolés.

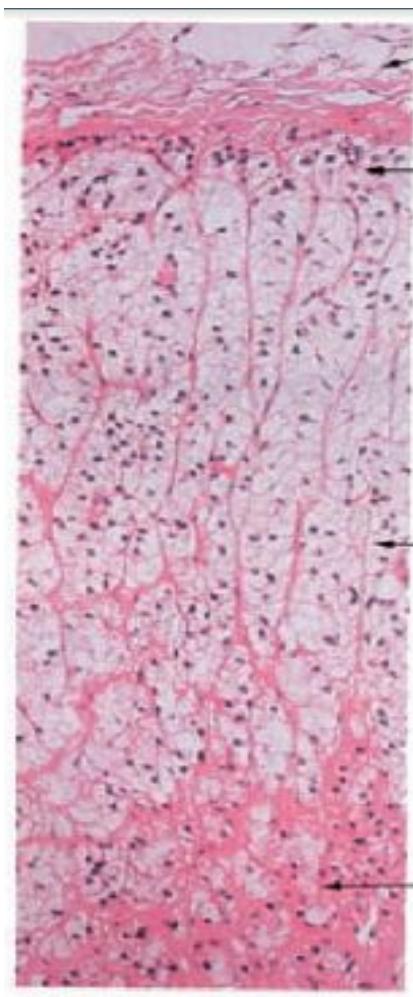
- **Zone réticulée:**

S'organise en cordons anastomosés sans orientation particulière.

Les cellules petites , cytoplasme éosinophile, granuleux, « compact » avec de rares gouttelettes lipidiques, parfois du glycogène ou du pigment lipofuchsinique.

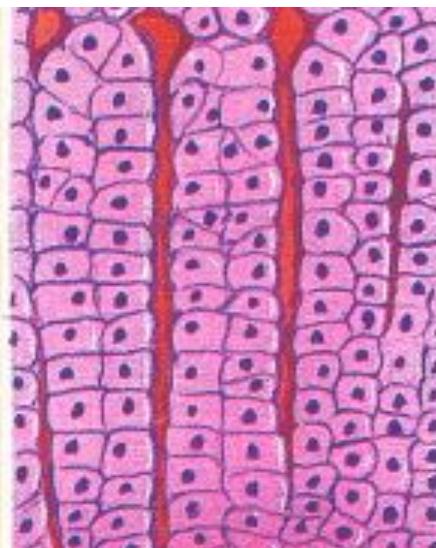
Noyaux sont souvent denses et parfois pycnotiques.

Coupe du cortex surrénalien

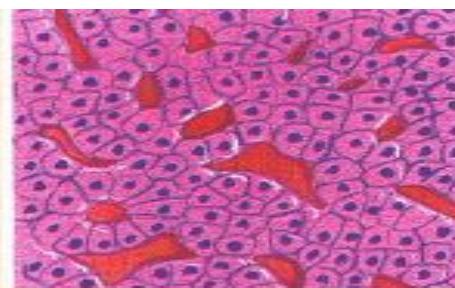


Capsule fibreuse

Zone glomérulée:
minéralocorticoïdes



Zone fasciculée:
glucocorticoïdes



Zone réticulée:
androgènes

- **Médullosurrénale :**

Centrale, formée de cordons ou d'amas irréguliers.

Les cellules polygonales ou allongées, cytoplasme granuleux, basophile et des noyaux légèrement ovalaires.

L'immunohistochie avec l'Ac antichromogranine A révèle la présence de grains neurosécrétoires.

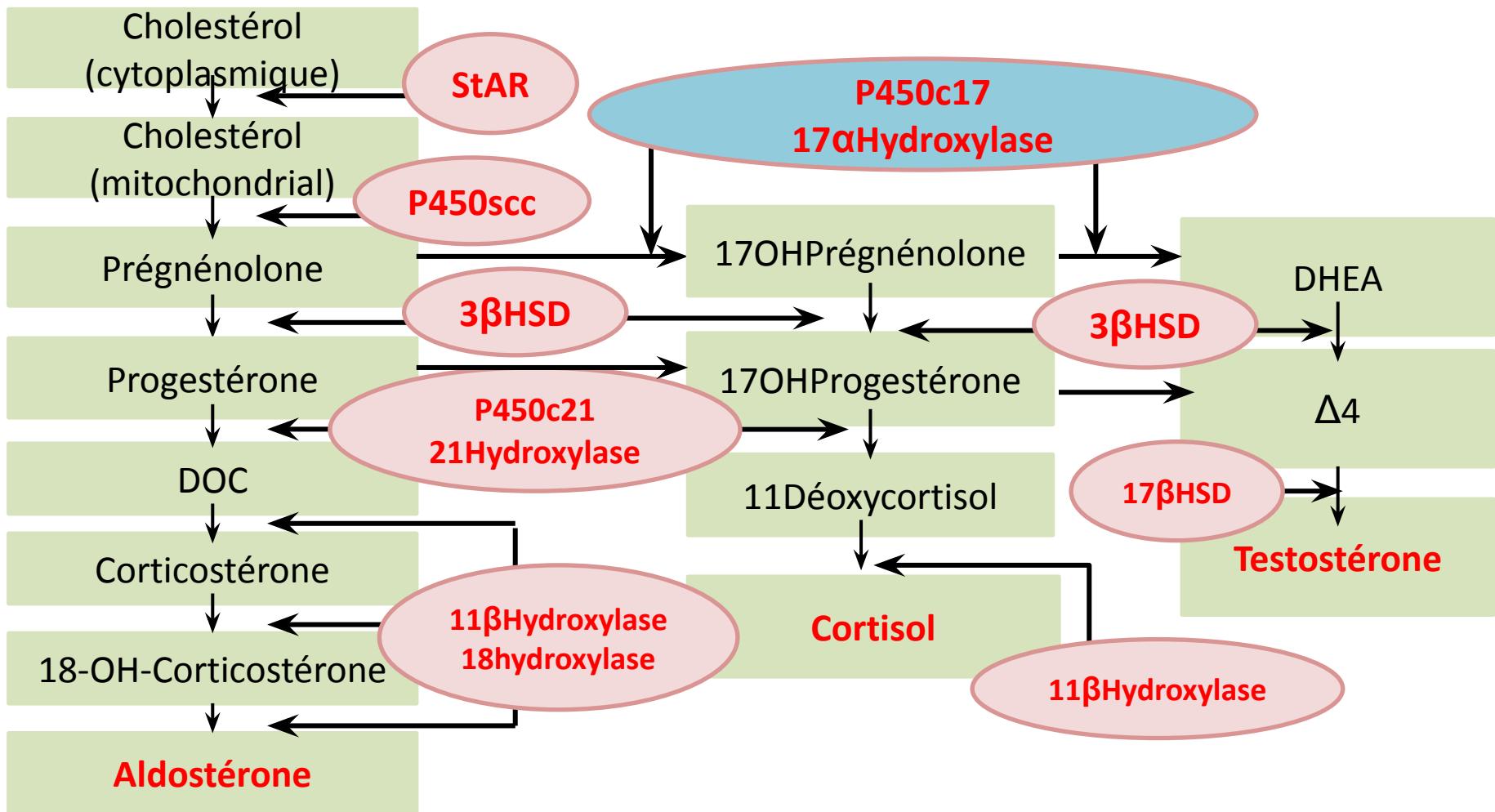
L'adrénaline et la noradrénaline ne sont pas sécrétées par les mêmes cellules.

e
Physiologie
| Physiopathologi

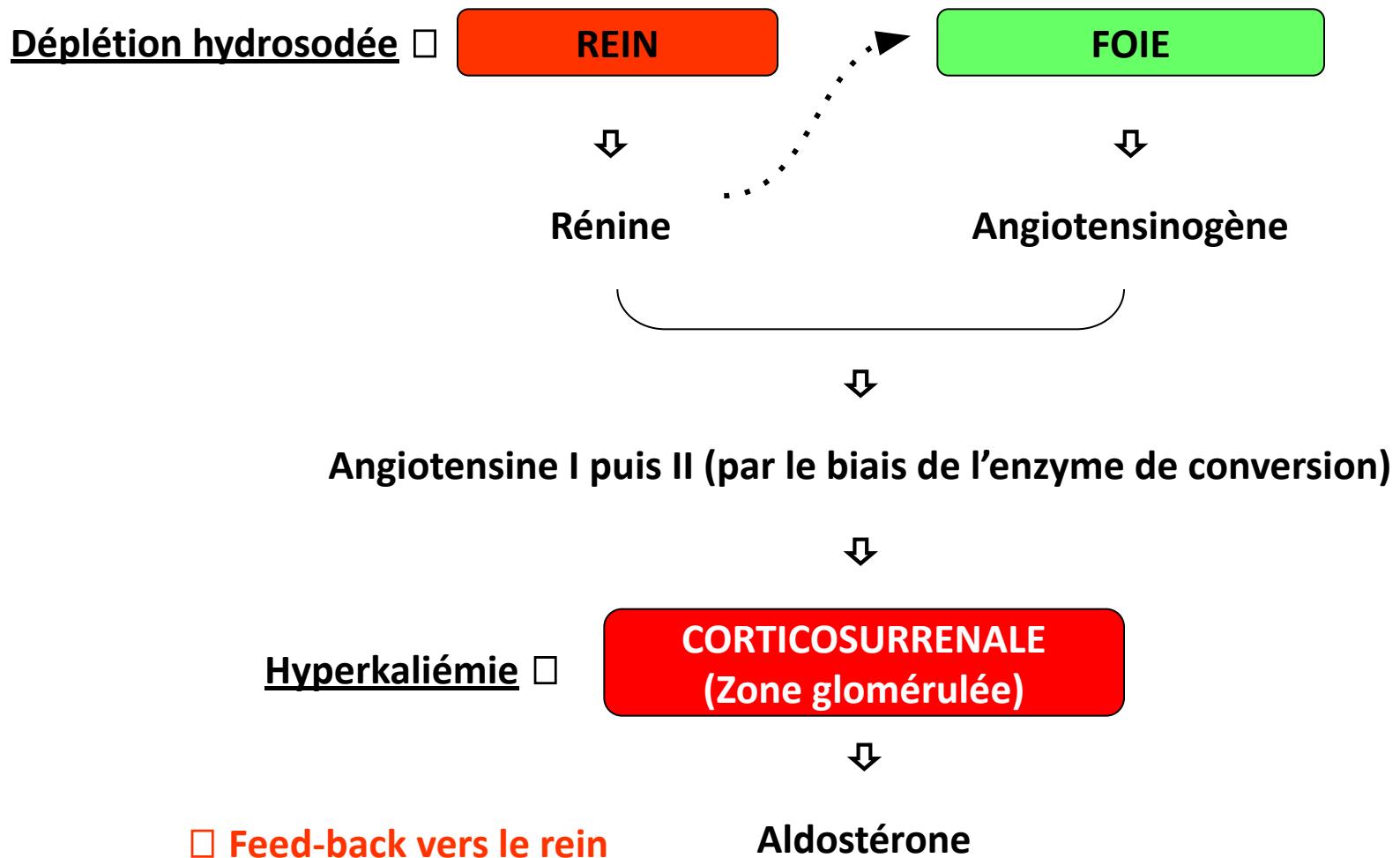
Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens

Zone glomérulée

Zones fasciculée et réticulée

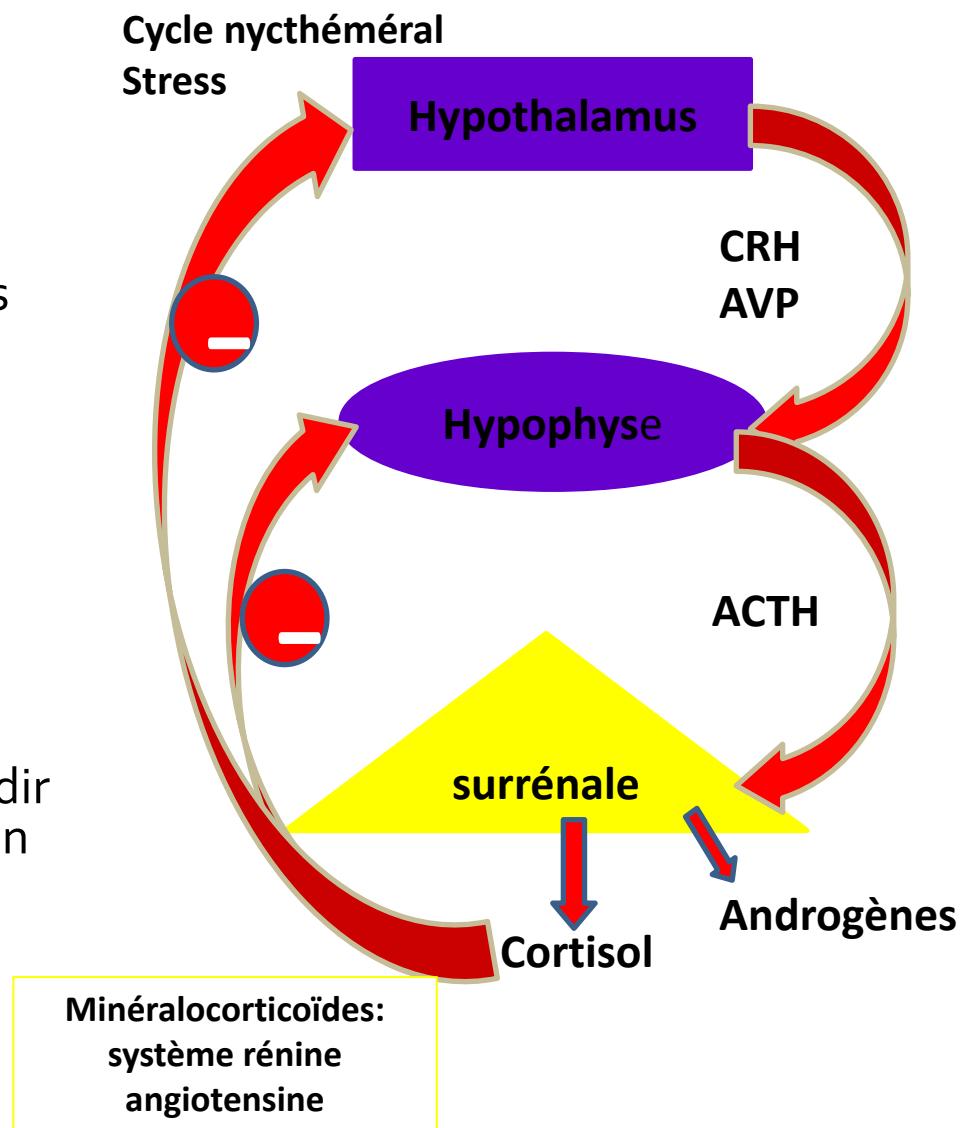


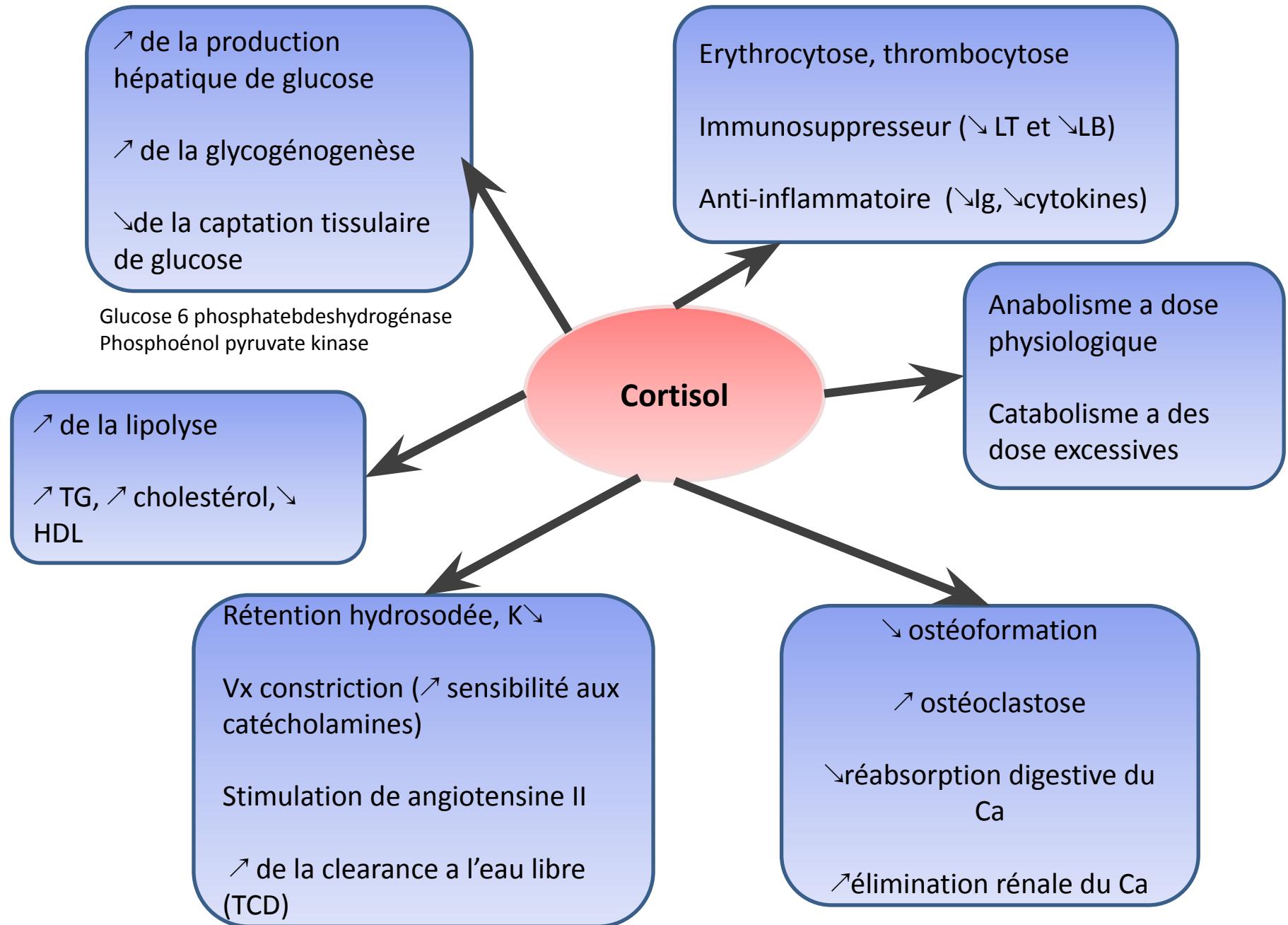
La régulation de la sécrétion d'aldostérone



1/ le cortisol:

- Sa sécrétion est stimulée par l'ACTH hypophysaire sous la dépendance des peptides hypothalamiques la CRH et dans une moindre mesure la vasopressine.
- Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH.
- La sécrétion de cortisol suit un rythme nycthéméral avec un nadir (minimum) entre 23 h et oh, et un pic entre 8 et 9 h.





- 2/ l'aldostérone a une action essentiellement rénale : rétention du Na+ et excrétion du K+; elle est sous la dépendance prépondérante de la rénine ; sa sécrétion est donc préservée en cas d'insuffisance surrénale haute par manque d'ACTH.
- 3/ les androgènes surrénaliens (DHEA surtout) sont stimulés par l'ACTH ; responsables de la pilosité axillo-pubienne, action anabolisante, en excès → virilisation chez la femme.

Les effets des androgènes

- La principale hormone fabriquée est un analogue de la **testostérone**
- Les androgènes ont un rôle important dans la croissance, dans le développement des caractères sexuels secondaires (pilosité, caractères staturo-pondéraux) et probablement dans l'entretien de la libido chez la femme

III. Physiologie de la médullosurrénale

La sécrétion des hormones médullosurrénaliennes

- Hormones fabriquées par la médullosurrénale = **catécholamines**
- 80% d'**adrénaline**
- 20% de **noradrénaline**
- Précurseur = **dopamine**
- Stimuli déclencheurs : stress, hypotension artérielle, choc, hémorragie, effort musculaire, douleur, émotion, hypoglycémie
- Stockage dans et libération par les vésicules présynaptiques des **neurones catécholaminergiques**

Les effets des catécholamines

Activation/Augmentation	Inhibition/Diminution
Débit cardiaque Contractilité myocardique Contractilité artérielle périphérique (vasoconstriction, prédominante à forte dose ⇒ HTA) Bronchodilatation Glycémie Lipolyse	Contractilité des coronaires et des artères des muscles squelettiques Contractilité alvéolaire Transit intestinal Fermeture pupillaire (mydriase) Contractilité vésicale

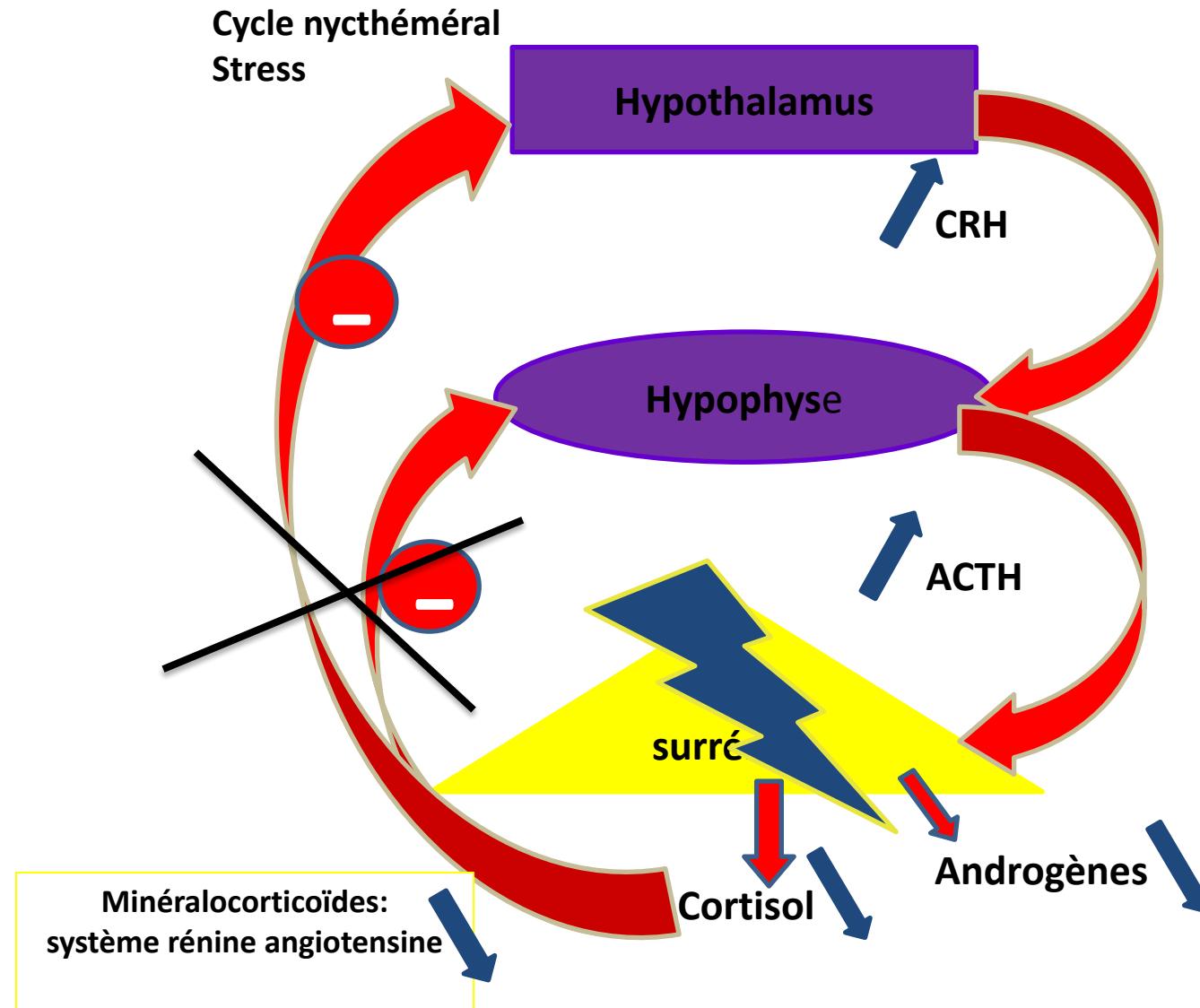
- L'action vasoconstrictive et hypertensive de la **noradrénaline** est supérieure à celle de l'**adrénaline**

La régulation des catécholamines

Le rétrocontrôle de catécholamines est essentiellement conditionné par :

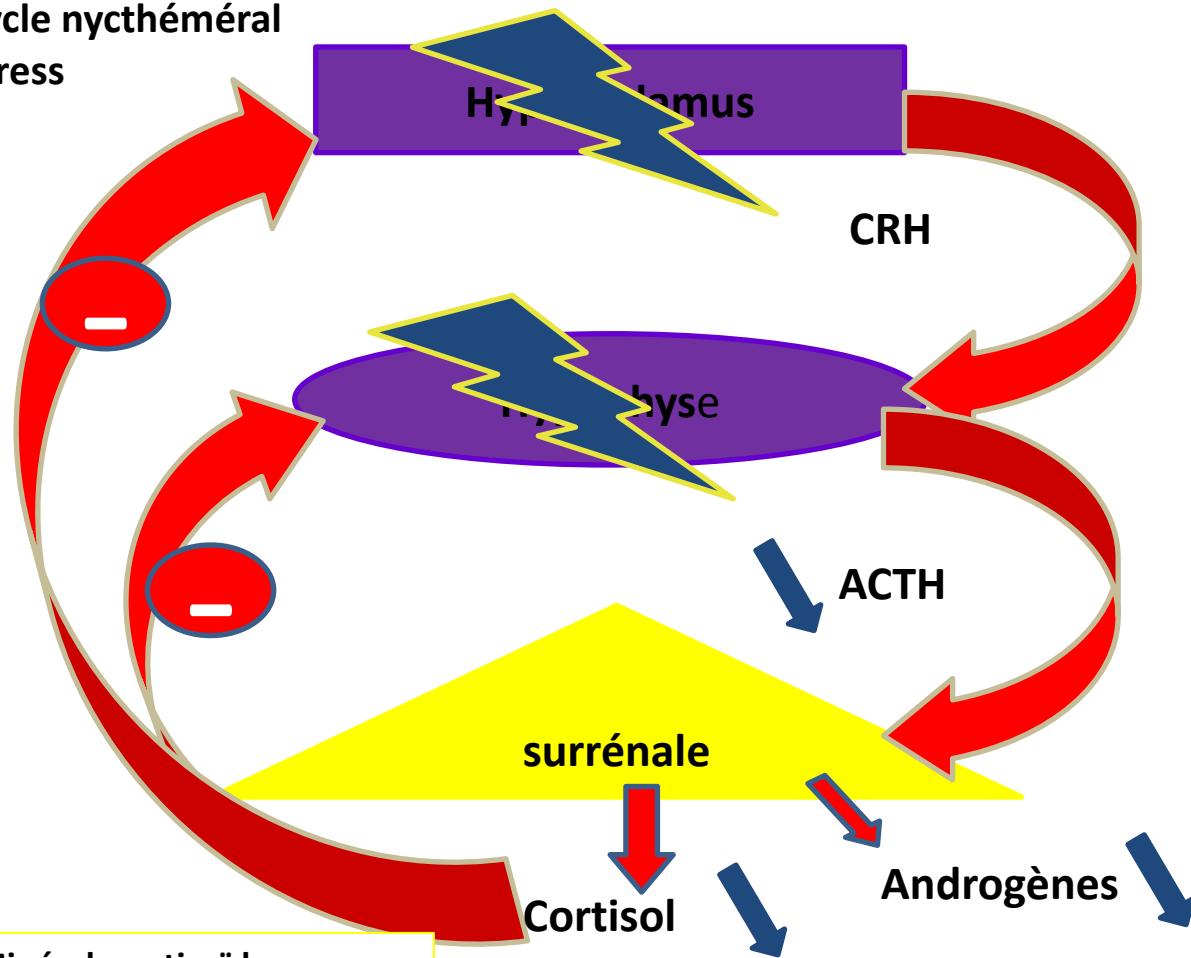
- La fréquence cardiaque
- La pression artérielle
- La volémie (indirectement)
- La glycémie
- La persistance ou non de stimuli externes

Insuffisance surrénale périphérique



Insuffisance surrénale haute

Cycle nycthéméral
Stress



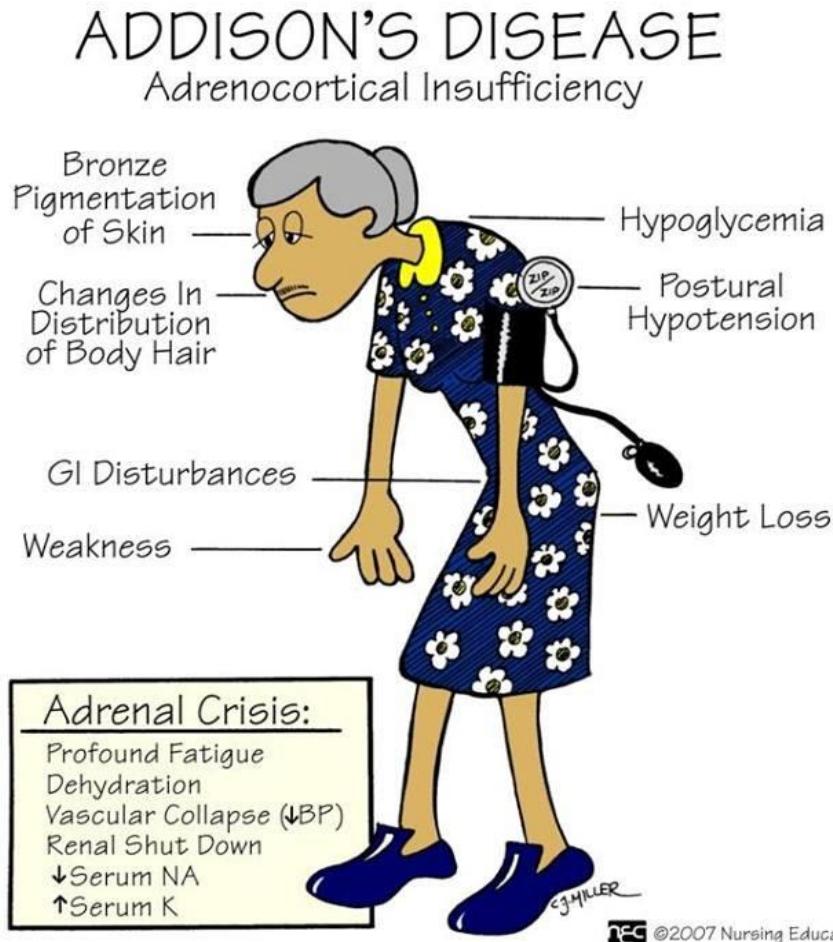
Minéralocorticoïdes:
système rénine angiotensine

Définition

C'est une insuffisance de fonctionnement du cortex surrénalien avec un déficit en cortisol et parfois en aldostérone ; les androgènes surrénaux peuvent être normaux, diminués ou en excès, selon la cause de l'insuffisance surrénale (IS).

Clinique

1. Insuffisance surrénaliennes chronique primitive (maladie d'Addison)



ISP

- Cortisol bas
- aldostérone basse
- Androgènes bas
- ACTH élevée

Troubles digestifs

ryt
m
au
Nausées, diarrhée,
vomissements.
Anorexie avec conservation
d'une appétence au sel.

hypoglycémies

Surtout de jeûne,
après des efforts physiques
prolongés, lors d'affections
intercurrentes majorant l'anorexie
ou entraînant une activation
catabolique (hyperthermie,
infection). , plus prononcée en cas
de décompensation aigue.

hypotension artérielle

- déplétion en volume;
- perte de l'effet minéral corticoïde;
 - perte de l'effet vasopresseur des catécholamines par manque de cortisol.

Troubles psychiatriques

- tendance dépressive.
- troubles d'allure psychotique.

autres

- Trouble érectiles et perte de libido.
- aménorrhée :
 - perte de poids;
 - mauvaise santé en général;
 - défaillance ovarienne auto-immunitaire.
- Diminution de La pilosité des femmes.
 - *calcifications des cartilages auriculaires, de pathogénie obscure non améliorées par le traitement substitutif.*

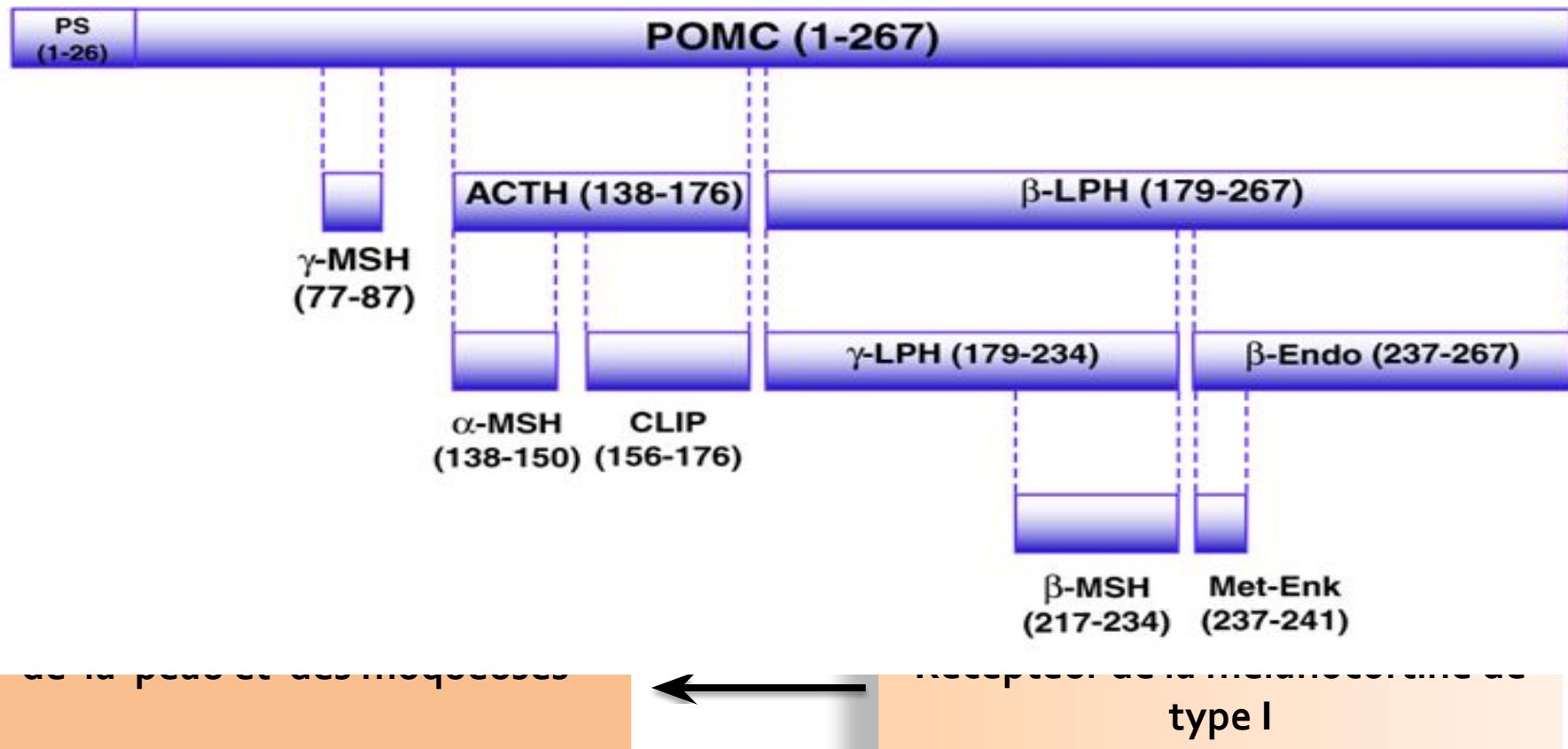
Mélanodermie +++



Insuffisance
surrénalienne
cortisol↓



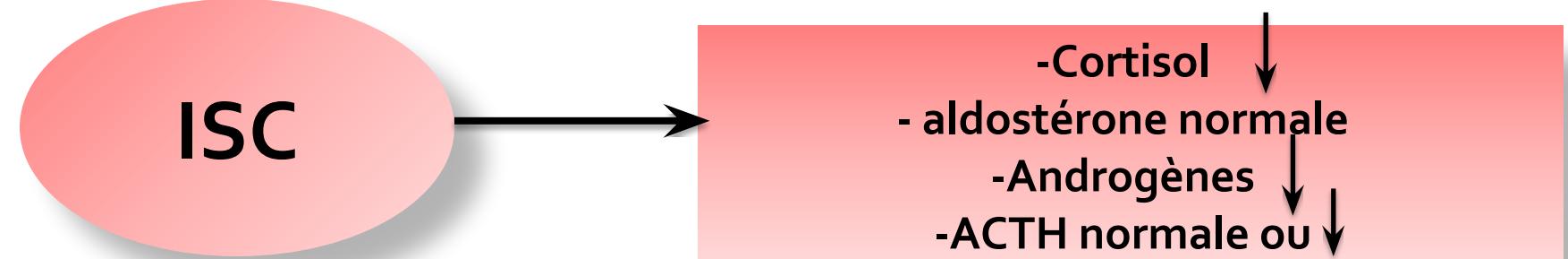
la synthèse de pro-opiomélanocortine
(POMC) par les cellules corticotropes
antéhypophysaires



2. Insuffisance surrénalienne chronique centrale

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

ISC



Dépigmentation

+++

signes d'
fonction
surrénale

"le moins
en
surrénale
des
jeux"

syndrome
hypophy

pan hypopituitarisme

Hypoglycémies fréquentes
(enfant+++)

Pas de synthèse de la POMC

Pas de synthèse de (ACTH) et les hormones mélanotropes.

Atteinte centrale

-Aspect cutané absent ou masqué par l'erythrose faciale dans l'IC suite à une corticothérapie prolongée.

Pas de synthèse de mélanine par les mélanocytes

Dépigmentation

3. l'insuffisance surrénalienne aiguë

- L'ISA = pronostic vital +++.
- L'ensemble des signes cliniques s'accentuent en cas de décompensation aiguë.
- L'insuffisance surrénalienne primitive > corticotrope .
- Urgence = compenser le déficit en GCC et MC.
- L'examen clinique doit être complet et rapide à la recherche de pathologie associée.

ISA

urgence!

=
=

neuromusculaires

- Asthénie intense
- Crampes musculaires, pseudo paralysie.
- Troubles neuropsychiques, agitation, confusion, coma.

autres

- Fièvre ou hypothermie.
- Polypnée superficielle..

cutané

- Pli cutané, soif.
- Hypotonie des globes oculaires- Extrémités froides, cyanose, marbrure.
- Pigmentation cutanée et buccale ou dépigmentation.

Facteur déclenchant de ISA

IS chronique connue

- Arrêt du traitement.
- Régime désodé, perte de sels (vomissement, diarrhée)
- Effort physique majeur,
- Sd infectieux.
- Traumatisme, chirurgie, grossesse évolutive.
- médicaments : diurétiques, laxatifs, médicaments inducteurs enzymatiques (rifampicine par exemple).

IS d'emblé brutale

- Hémorragies, hématomes bilatéraux des surrénales : (CIVD, anticoagulant), traumatisme thoraco-abdominal.
- Métastases bilatérales des surrénales.
- certaines infections opportunistes au cours du sida.

ISA centrale

- Sevrage d'une corticothérapie au long cours.
- ttt d'un Sd de Cushing par anticortisoliques de synthèse.

4- Forme chez l'enfant

- En période néonatale, les troubles profonds de la synthèse des hormones par déficit enzymatique dominent les étiologies,
 - tableau **d'insuffisance surrénalienne aiguë**, survenant généralement après la première semaine de vie.
 - **ambiguité sexuelle** chez le nouveau-né de sexe féminin due le plus souvent à un bloc enzymatique en 21 hydroxylase alertera parfois dès la naissance.
- les **hypoglycémies** .
- syndrome de **perte de sel** avec déshydratation, vomissements, diarrhée voire collapsus.

*Diagnostic
biologique*

Biologie non spécifique

ISP

- hyperK+.
- Hypo Na+ (déplétion).

ISC

- pas d'hyperK+.
- Hypo Na+ (dilution).

autres

- Anémie normocytaire normochrome,
- lymphocytose,
- hyperéosinophilie
- Hypercalcémie rare,

ISA

- hyper k+ +++;
- acidose métabolique
- hyperchlorémique;
- insuffisance rénale fonctionnelle(ISP);
- Hémoconcentration;
- hypoglycémie.

Biologie spécifique

Dc biologique de l'IS

Gluco CTC

minéralo
CTC

Androgène
s

-Cortisol de base
- test de stimulation

Caractère périphérique ou centrale

ACTH

Tests
dynamiques

-Hypoglycémie insulinaire
- mitopirone
-CRH

Biologie spécifique

cortisol

- sérum ou plasma;
- pas de condition particulière de stabilité;
 - a jeun, sans stress;
 - du matin entre à 8 h et 9 h.

Test au synacthène

-analogue de l'ACTH de synthèse de 24 aa
**-cosyntropine ou tetracosactide ,
(Synacthène).**

- à n'importe quel moment de la journée.
- cortisol de base n'est pas nécessaire à l'interprétation du test.
- cortisol plasmatique **30** et **60** min après l'injection **IV** ou **IM** de **250 µg** de tétracosactide.

Test au Synacthène® 1 µg versus 250 µg

- Meilleur pour le diagnostic des IS secondaires et chez le patient en réanimation.
- Mais réalisation difficile et problème de reproductibilité.
 - la limite inférieure du pic de cortisolémie après 1 µg de Synacthène varie selon les études entre 18 et 22 µg/dL ((500 et 600 nmol/L)).

Cortisol salivaire:

- Reflet du cortisol libre plasmatique.
- Intérêt lors des situations d'augmentation de la CBG ou sa diminution.
- Le niveau du seuil post stimulation est variable selon les équipes.
- Sensibilité médiocre.

Biologie spécifique

Dc biologique de l'IS

Gluco CTC

Minéralo
CTC

Androgen
e

-Cortisol de base
- test de stimulation:

Caractere périphérique ou centrale

ACTH

Tests
dynamiques

-Hypoglycémie insulinaire
- mitopirone
-CRH

MinéraloCTC

- Dosage d'aldostéronémie , rénine et de l'activité rénine
- En cas d'ISP, l'aldostéronémie est basse, la rénine est élevée.
- En cas d'ISC , aldostérone et rénine normaux.

Biologie spécifique

Dc biologique de l'IS

Gluco CTC

Minéralo
CTC

Androgèn
e

-Cortisol de base
- test de stimulation:

Caractère périphérique ou centrale

ACTH

Tests
dynamiques

-Hypoglycémie insulinaire
- mitopirone
-CRH

androgènes

- Dosage de DHEA ou de sa forme sulfatée (SDHEA).
- intérêt vis-à-vis de la possibilité d'une substitution thérapeutique en DHEA chez l'insuffisance surrénalien.
- les valeurs mesurées doivent être interprétées en fonction de l'âge.
- L'effondrement physiologique des concentrations circulantes de SDHEA chez les sujets de plus de 70 ans constitue une limite évidente à cette exploration.

Biologie spécifique

Dc biologique de l'IS

Gluco CTC

Minéral
o
CTC

Androgèn
e

-Cortisol de base
- test de stimulation:

Caractère périphérique ou centrale

ACTH

Tests
dynamiques

-Hypoglycémie insulinaire
- mitopirone
-CRH

ACTH

- tubes en polystyrène avec EDTA conservés à 4 °C;
- séparation rapide du plasma (moins d'une heure après prélèvement).

ISP

-ACTH constamment supérieur à 100 pg/ml (22 pmol/l) souvent supérieur à 400 pg/ml.

ISC

ACTH basse ou inférieure à 20 pg/mL (4,5 pmol/L).

Biologie spécifique

Dc biologique de l'IS

Gluco CTC

Minéralo
CTC

Androgène

-Cortisol de base
- test de stimulation:

Caractère périphérique ou centrale

ACTH

Tests dynamiques

-Hypoglycémie insulinaire
- mitopirone
-CRH

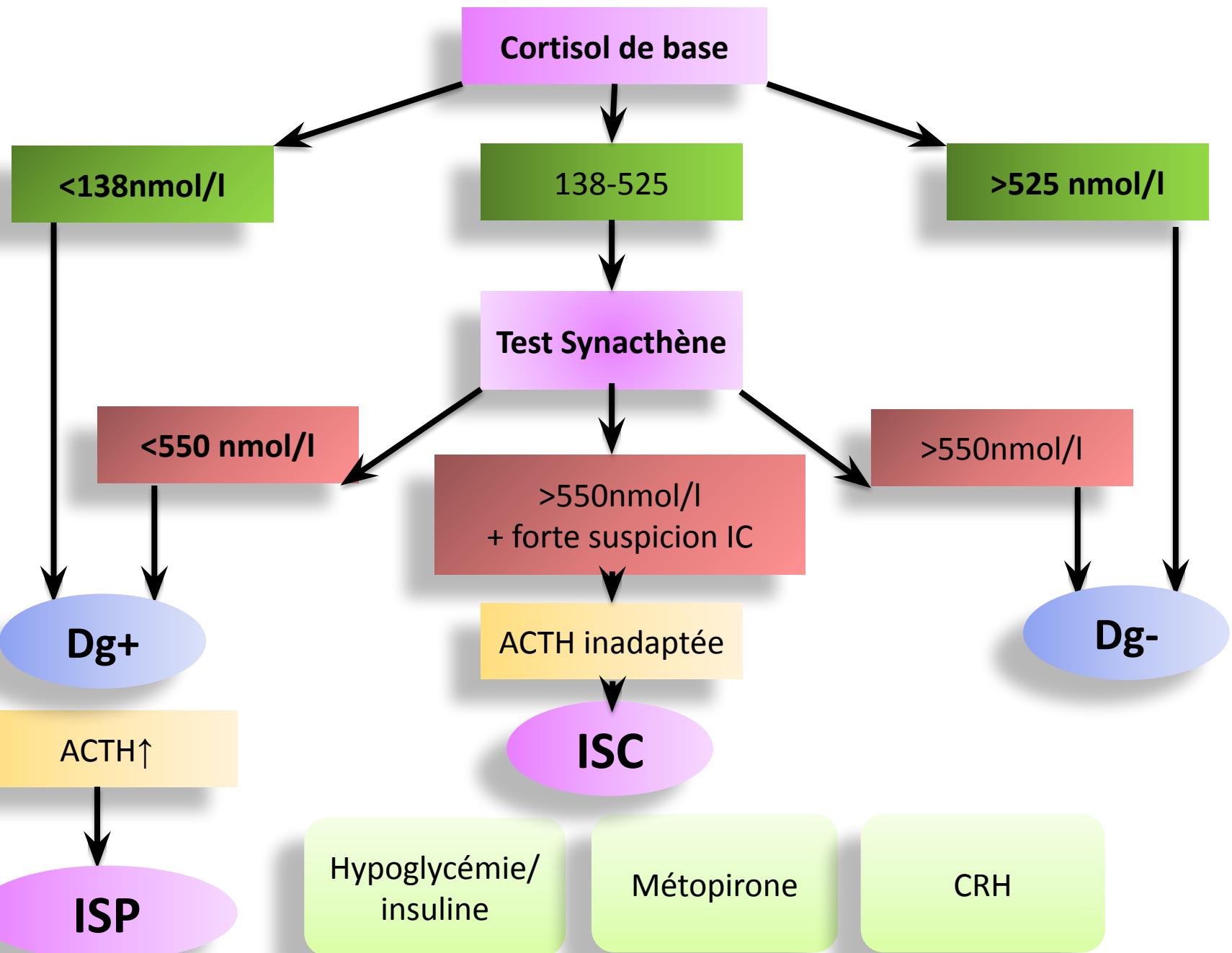
hypoglycémie insulinique

- Test de référence, se déroule en milieu hospitalier;
- administration IV **0,1 à 0,15 UI/kg d'IO;**
- ACTH et cortisol, **15, 30, 45, 60 et 90 min** (test interprétable si glycémie <**0,4 g/l** .

Le pic de cortisolémie doit normalement dépasser 20 µg/dl ou 550 nmol/L et La concentration d'ACTH lors de ce test dépasse 150 pg/ml (33 nmol/L).

Contre indications

- personnes âgées, enfant moins de 1 ans ou moins de 10 Kg;
- ANTCD de pathologies cardiovasculaire ischémiques (coronaropathie et AVC);
- épileptiques;
- Cortisolémie à 08h effondrée,



Geologies

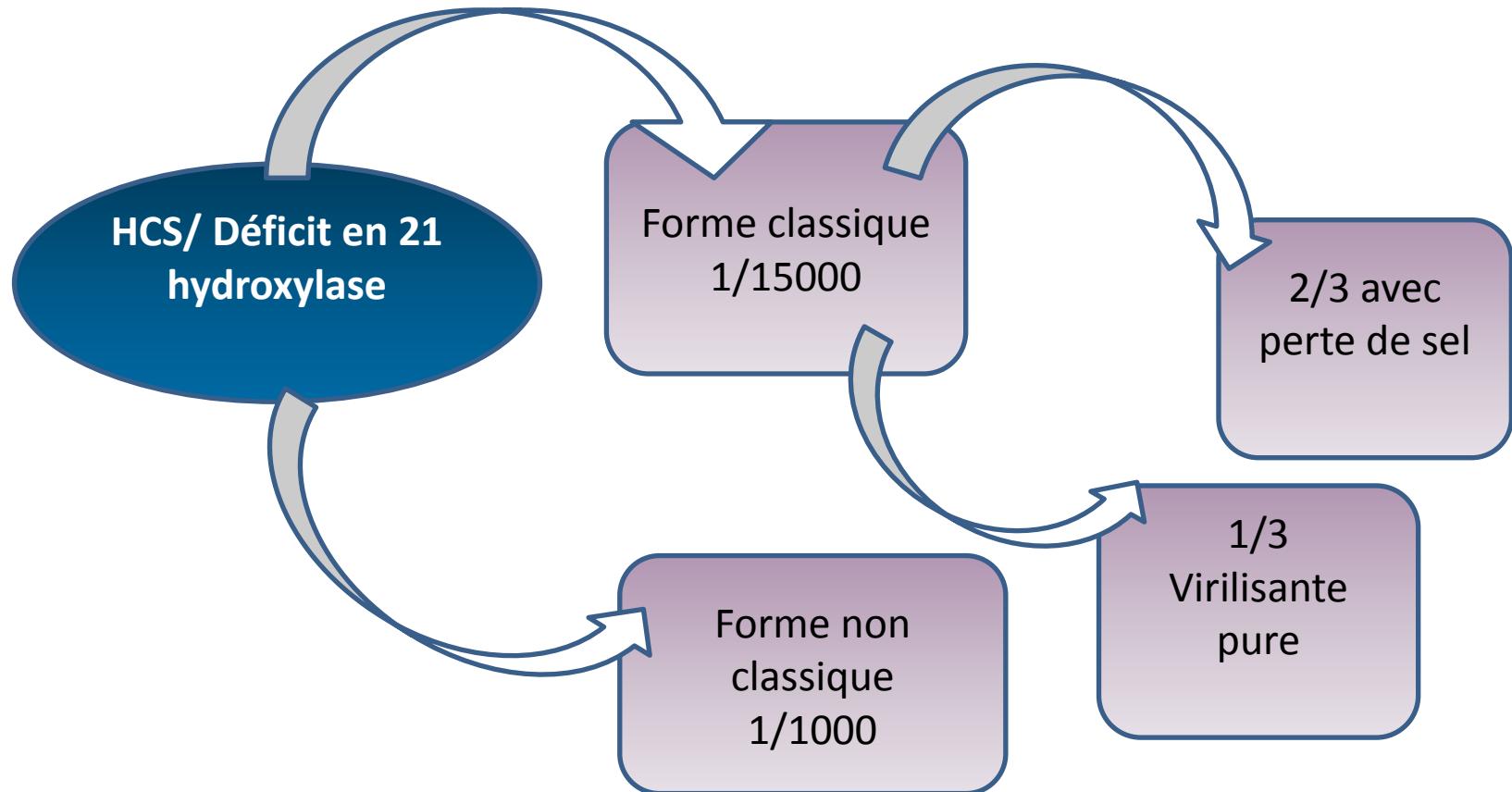
I. Insuffisance surrénalienne péripherique de l'enfant

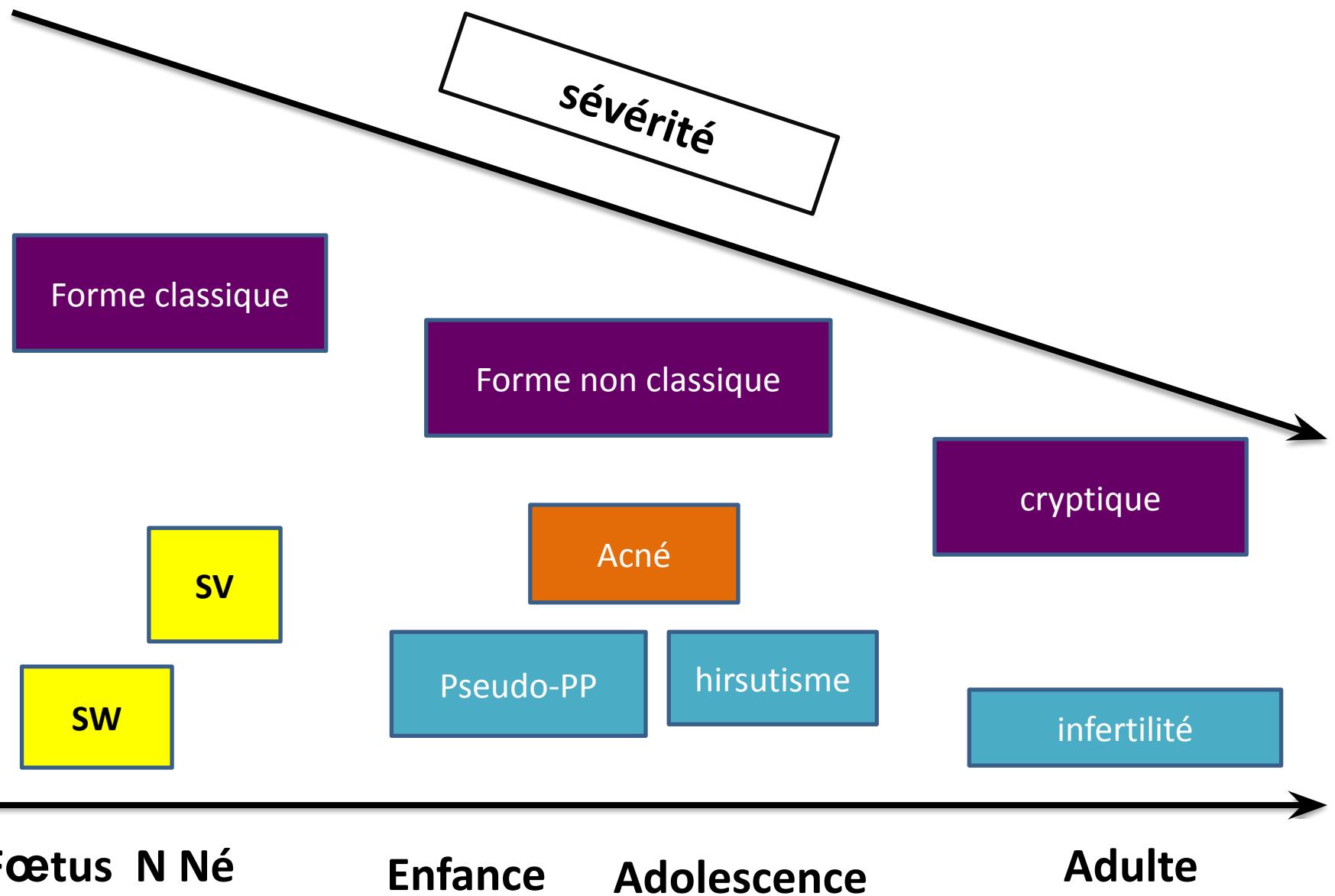
1) Hyperplasies congénitales des surrénales (HCS) :

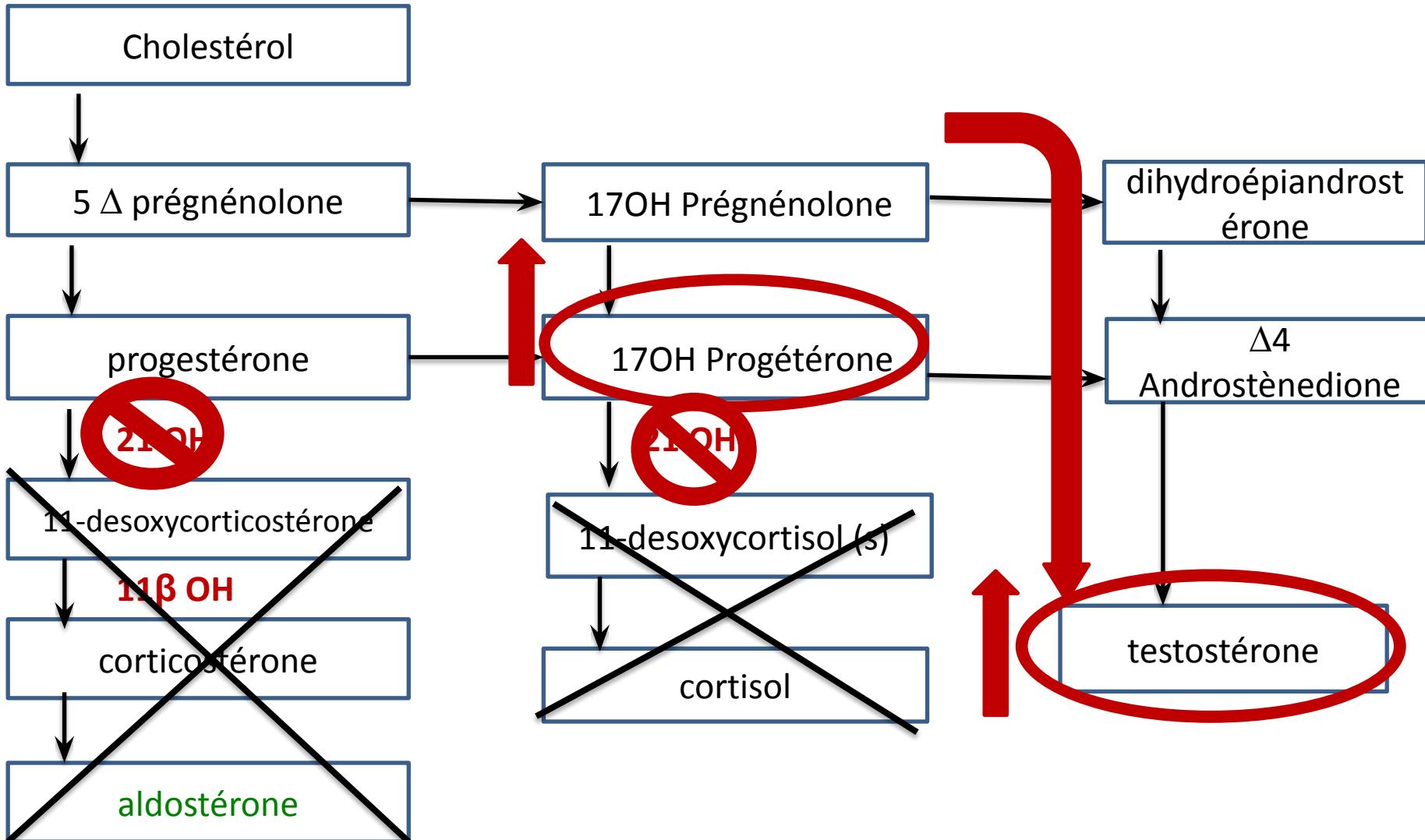
- Anomalie de la stéroédogénèse par déficit enzymatique, entraînant un défaut de synthèse d'une ou plusieurs hormones avec parfois un excès de synthèse d'autres hormones.
- Pathologie génétique de transmission autosomique récessive.
- Le bloc surrénalien le plus fréquent est le déficit en 21-hydroxylase (90 - 95% des cas).

1/ Déficit en 21-hydroxylase

- Le déficit en 21-hydroxylase (*P450c21*)/ atteinte du gène *CYP21A2* (chromosome 6).
- Défaut de synthèse du cortisol, +/- aldostérone associé à une ↑ de la sécrétion d'androgènes.
- Deux formes cliniques : forme classique (FC) sévère et la forme non classique (FNC) de sévérité modérée.
- Le traitement est substitutif repose sur hydrocortisone et de fluoro-cortisone.
- Le diagnostic prénatal et le dépistage néonatal sont possibles et permettent de prévenir la virilisation chez la fille et les complications néonatales.





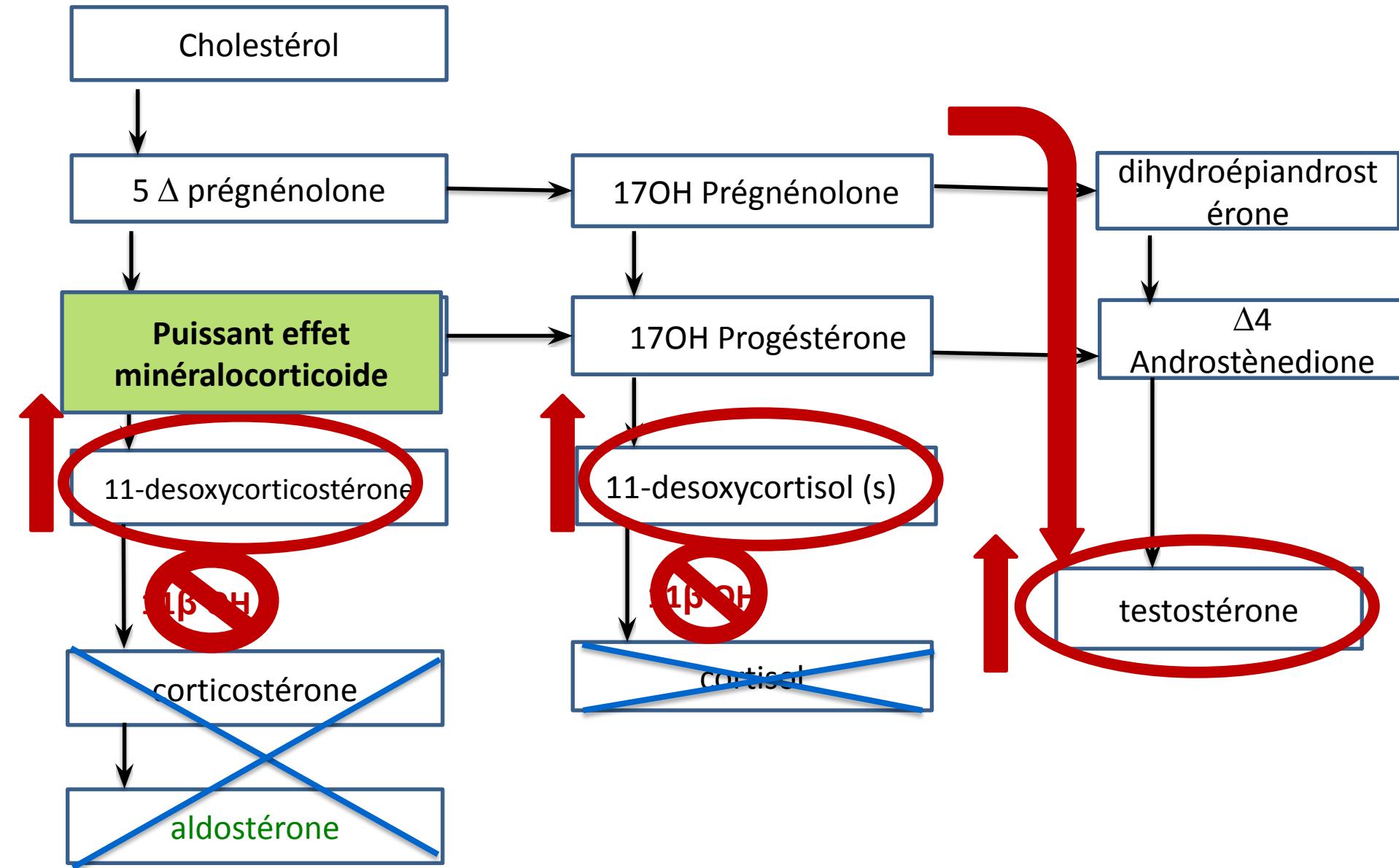




**Hypertrophie clitoridienne et plissement de la peau
des grandes lèvres**

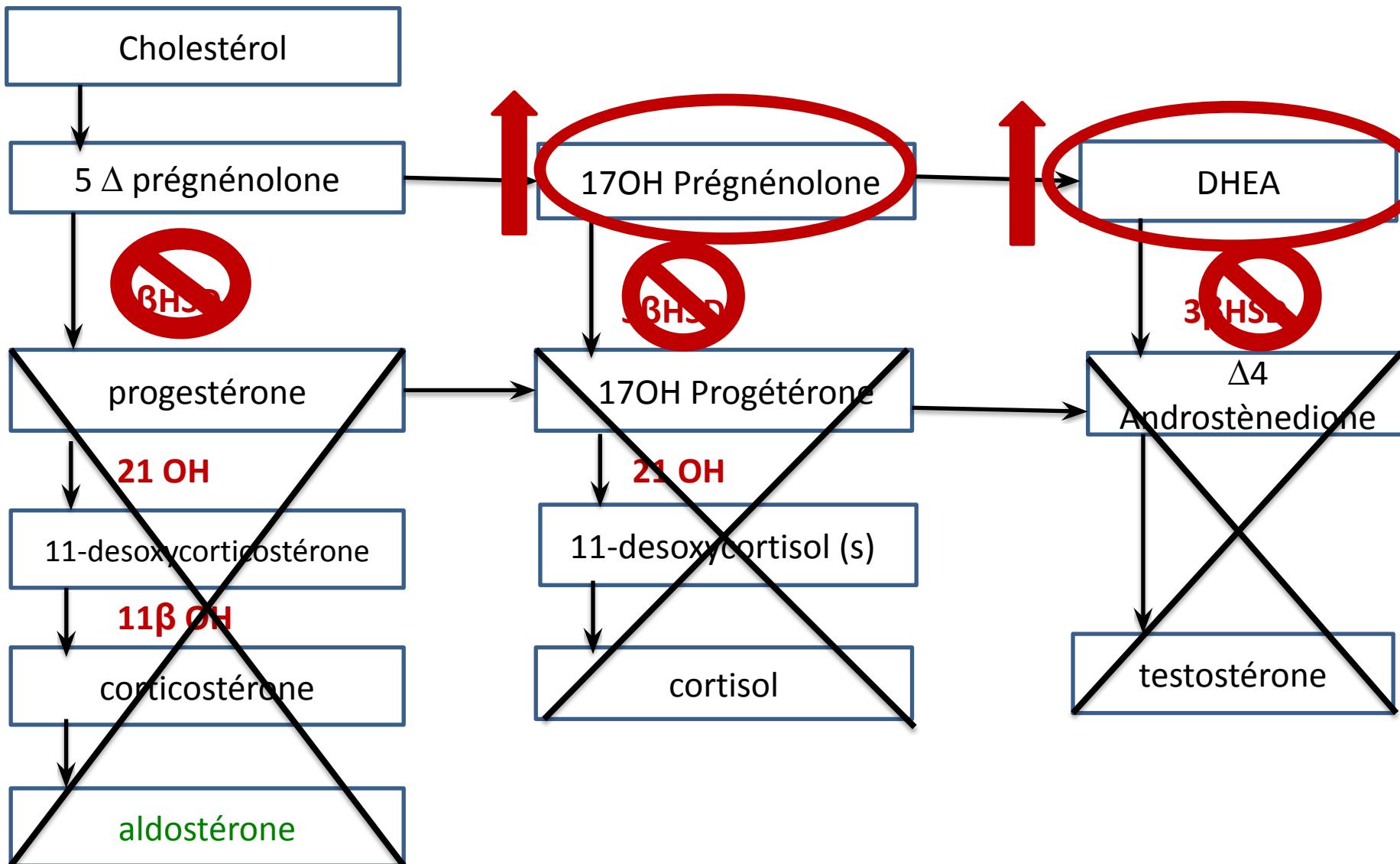
2/ Déficit en α 1 β -hydroxylase

- Représente la deuxième cause d'HCS (< 5 % des cas).
- Le déficit en α 1 β -hydroxylase (P450c11)/ atteinte du gène *CYP11B1*.
- Virilisation des OGE ♀ ; pseudo puberté précoce ♂, HTA dans 2/3, Hypokaliémie (crampes et douleurs musculaires).
- Défaut de synthèse du cortisol, ↑ α 1-desoxycorticostérone et ↑ α 1-desoxycortisol associé à une ↑ de la sécrétion d'androgènes.
- Il n'existe pas d'anomalie biologique permettant de diagnostiquer un sujet hétérozygote.



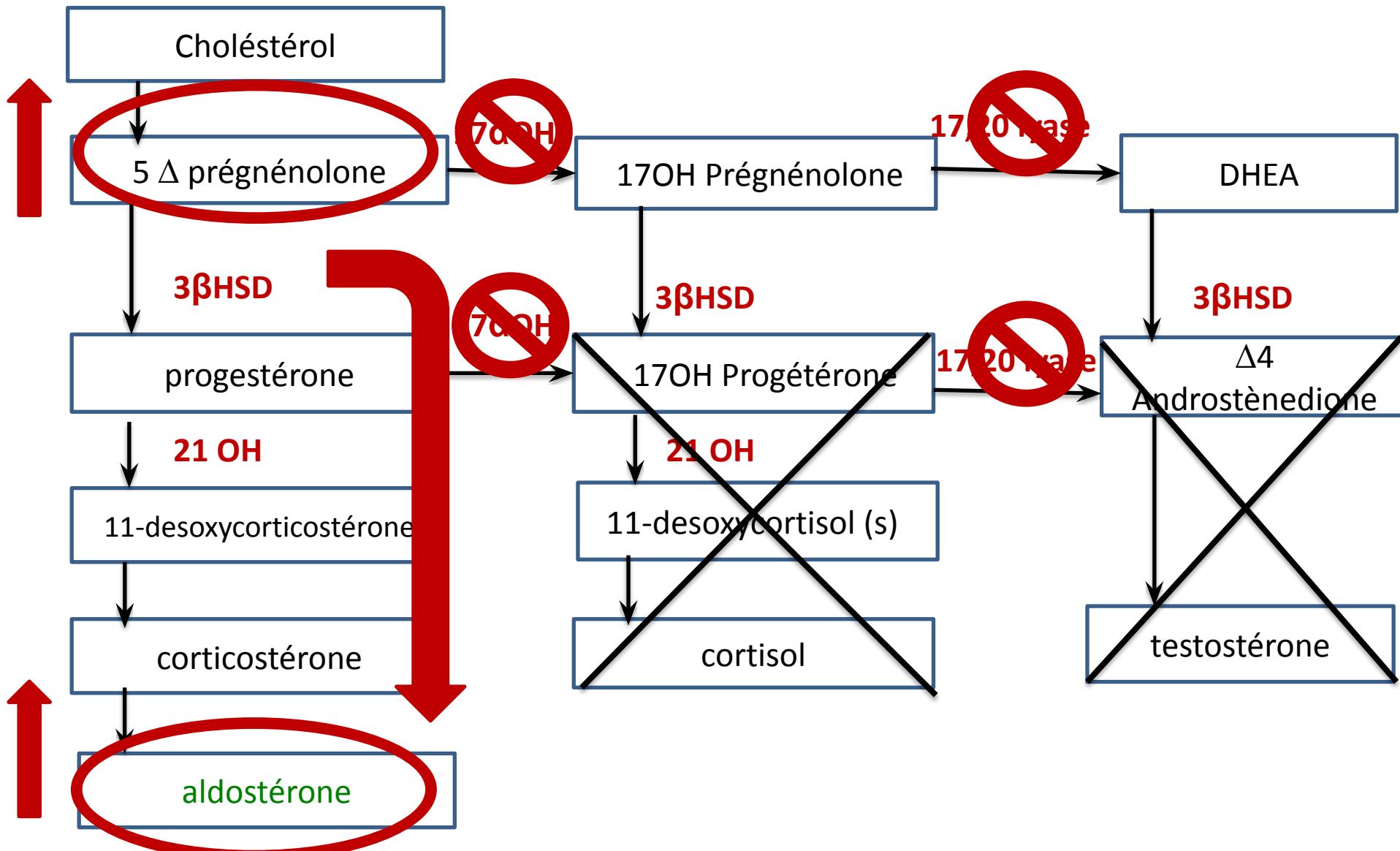
3/ Déficit en 3 β-hydroxystéroïde déshydrogénase

- Il existe 2 isoenzymes de la 3β -HSD type I (exprimé dans le placenta et les tissus périphériques); type II (exprimé dans surrénale, et dans l'ovaire et le testicule après la puberté).
- Clinique variable:
 - Chez le ♂: une virilisation insuffisante (hypospadias périnéal ou périnéoscrotal, un micropénis) avec ou sans perte de sel.
 - Chez la ♀ pas d'anomalies des OGE, certains cas de virilisation à minima décrits.
 - Syndrome de perte de sel: 50%.
- Biologie : ↑ 17 OH-prégnénolone, ↑ DHEA, ↑ 17 OH-prégnénolone/ 17-OHP et 17 OH-prégnénolone/ cortisol est très informative.



4/ Deficit en 17- α -hydroxylase

- Le déficit en 17 α -hydroxylase (P450c17), exprimée dans la surrénale et les gonades, représente 1% des HCS.
- Clinique :
 - 46 XX : pas d'anomalies des OGE.
 - 46 XY : virilisation insuffisante → OGE de type féminin.
 - HTA : par synthèse excessive de minéralocorticoïdes.
- Biologie :
 - ↓ cortisol, ↑DOC, ↑ corticostérone, inhibition du système renine angiotensine (↓ renine), ↓ 17-OHP et ↓ de composé S.



5/ Hyperplasie lipoïde des surrénales

- Formes très sévère d'HCS : atteinte majeure de la synthèse de tous les stéroïdes surrénaux et gonadiques.
- Le gène impliqué est le gène *StAR*. La protéine StAR facilite le transport du cholestérol libre de la membrane externe à la membrane mitochondriale interne où est localisé le cytochrome P450SCC.
- Clinique:
 - Phénotype féminin dans les deux sexes.
 - Syndrome de perte de sel majeur et hypoglycémie dès le 1^{er} mois.

Dépôts lipidiques et hypertrophie des glandes



Cholésterol



~~5 Δ prégnénolone~~

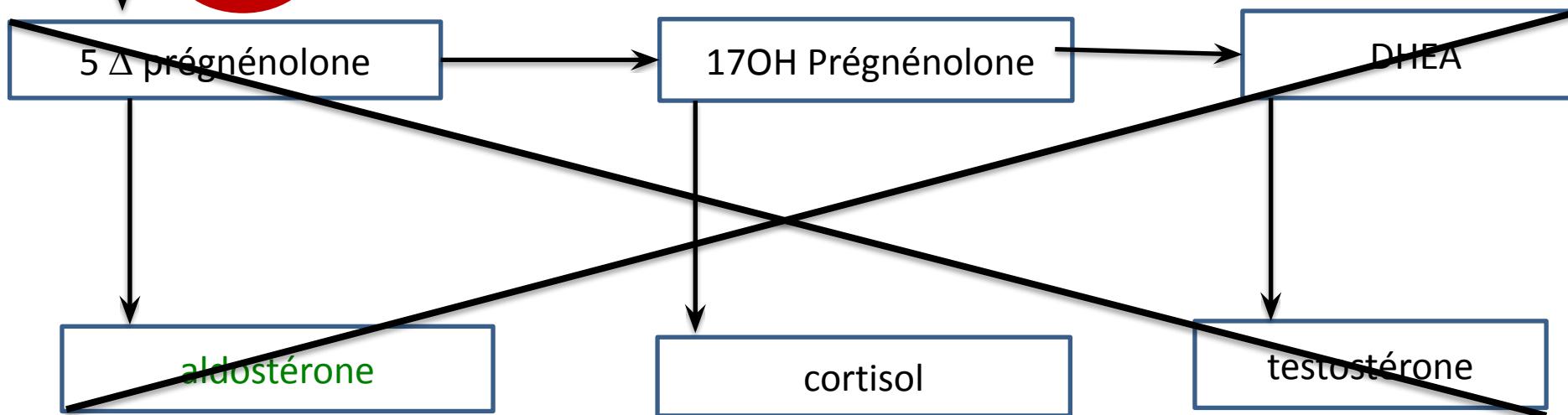
17OH Prégnénolone

DHEA

~~aldostérone~~

cortisol

~~testostérone~~



2) Hypoplasie congénitale des surrénales :

- Pathologie complexe, sur le plan anatomopathologique trois atteintes décrites:
 - Forme « cytomégalique » : arrêt du développement embryonnaire, cortex surrénalien adulte absent.
 - Forme « anencéphalique » : aspect des surrénales semblable à celui retrouvé dans les atteinte corticotrope congénitale.
 - Forme « minime » : cortex surrénalien d'aspect normal mais de très petite taille.
- Deux gènes **DAX-1 et SF-1** responsables d'hypoplasie ou d'aplasie des surrénales.

1/ Hypoplasie liée au gène DAX-1 :

- **DAX-1** : facteur de transcription intervient dans le déterminisme du sexe masculin, dans l'organogenèse de la corticosurrénale et l'axe gonadotrope.
- Perte d'activité du *DAX-1* entraîne une hypoplasie congénitale des surrénales « cytomégalique » liée à l'X.
- Clinique :
- **IS globale** démasquée dans la période néonatale ou les 1^{ères} années de vie (exceptionnellement à l'âge adulte).
- **Hypogonadisme hypo gonadotrope** (micropénis , cryptorchidie, impubérisme ou arrêt précoce du développement pubertaire).
- Parfois intégrées dans le cadre d'un ***syndrome de gènes contigus*** (ISP , myopathie de Duchenne , retard mental , déficit en glycérol kinase ...)

2/ Hypoplasie liée au gène SF-1

- **SF-1 :** facteur de transcription régule l'expression des gènes impliqués dans le développement des surrénales et des gonades , et la biosynthèse des stéroïdes, de l'AMH et des gonadotrophines.
- Clinique:
 - Insuffisance surrénale néonatale liée à une **aplasie du cortex surrénalien.**
 - Anomalies de la différenciation sexuelle 46 XY : dysgénésie gonadique avec un phénotype féminin.
(pseudohermaphrodisme masculin)

3) Adrénoleucodystrophie et adrénomyélonopathie :

- Maladie génétique neurodégénérative sévère liée à l'X .
- Mutations du gène **ABCD1** codant pour la protéine **ALDP** entraînant une anomalie de la β oxydation peroxysomale des **AGTLC**.
- Biochimiquement accumulation des **AGTLC** dans le cerveau , ME , surrénales , testicules , plasma et les fibroblastes.
- Clinique: **ISP** présente chez **90%** des enfants et **70%** des adultes ayant une **atteinte neurologique**.
- Biologie :
 - ↴ cortisol, ↴ minéralocorticoïdes dans 1/3 des cas.
 - Dosage **AGTLC** identifiant 100% des hommes et 95% des femmes conductrices.

ALD

Garçon 5 à 12 ans
Troubles: cognitifs,
du comportement,
Sensoriels.

Atteinte de motrice:
Sd pyramidal,
hémiparésie.

Troubles de la marche
Crises convulsives.

AMN

Adulte 20 à 50 ans
Parésie spastique
Troubles de l'équilibre
Troubles urinaires
NP
Atteinte cérébrale
demyélinisante rare
Hypogonadisme laire

4) Syndrome de résistance à l'ACTH :

1/ Syndrome de déficit familial isolé en glucocorticoides (FGD) de transmission autosomique récessive.

- Mutations du gène du récepteur de l'ACTH le **MC2R** :
 - ***FGD de type 1*** par mutations inactivatrices du MC2R;
 - ***FGD de type 2*** aucune mutation décrite du MC2R.

2/ Syndrome d'Allgrove ou des 3A (rare) de transmission autosomique récessive.

- Mutations du gène AAAs codant pour la protéine ALADIN, l'origine de la résistance à l'ACTH reste inexpliquée.

FGD

3A

N Né ou petit enfant

↓GC isolée (pas de syndrome de perte de sel)

hypoglycémies parfois sévères

Grande taille

Avance de la maturation osseuse

Alacrymie très précoce

Addison dans l'enfance

Achalasie du cardia (dysphagie tardive)

troubles neurologiques (centraux , périphériques et autonomes)

Anomalies cutanéomuqueuses (hyperkératose palmoplantaire)

II. Insuffisance surrénalienne périmérienne de l'adulte

Éliminer en premier les causes iatrogènes

- Médicaments inhibant l'action des enzymes de la stéroïdogénèse:
Etomidate , aminoglutéthimide , kétokonazole, métyrapone et suramine.
- Mitotane → *action cytolytique* →IS définitive.
- *Inducteurs enzymatiques:*
Phénytoïne, rifampicine, barbituriques.
- *Surrénalectomie bilatérale.*

***Le diagnostic étiologique repose sur la réalisation
d'une TDM abdominale***

TDM abdominale

surrénales
atrophiques

surrénales
hypertrophiques

Auto-immune
AMN
Tuberculose

Tuberculose récente
Infections mycosiques
Sida
Hémorragie bilatérale
Métastases
Blocs surrénaux de
révélation tardive

Glandes
mamméales
atrophiques

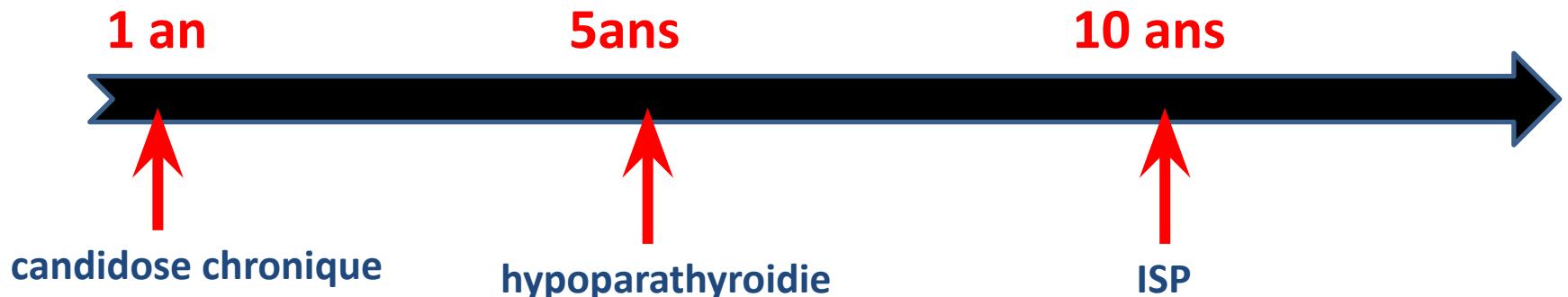
1) Atteinte corticosurrénale auto-immune ou maladie d'Addison :

- Cause la **plus fréquente** d'ISP (70% des cas).
- **Histologie :**
Infiltration lymphocytaire importante → destruction du parenchyme corticosurrénalien → fibrose.
Médullo-surrénale conservée.
- **Immunologie :**
Production d'**auto-anticorps** dirigé contre trois enzymes: *21hydroxylase, 17α hydroxylase et enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol.*
(immunité cellulaire aussi incriminée infiltration lymphocytaire).
- **Isolée** (prédominance masculine) ou s'intégrant dans le cadre des **PEA** dans 50% des cas (prédominance féminine).

PEA type 1 ou syndrome APECED

- Exceptionnelle, monogénique de transmission autosomique récessive .
- Mutations du gène **AIRE-1** (auto-immune régulation 1) **chromosome 21** → la maturation immunitaire et la tolérance (thymus, ganglions lymphatiques, rate, MO, foie fœtal).
- **APECED** = **candidose** cutanéomuqueuse chronique + **hypoparathyroïdie** + **ISP** (*triade de Whitaker*).

- Classiquement le dgc est établi devant 2 des 3 atteintes de la triade de Whitacker.



- *Actuellement le diagnostic est posé lorsque 2 constituants sont dépistés avant 30 ans.*
- *Le dosage d' Ac anti-interféron y associé a une manifestation mineure suggère fortement le diagnostic.*

Tableau II. – Principales atteintes associées dans la polyendocrinopathie auto-immune de type I. D'après [36].

Atteinte endocrinienne	
Insuffisance surrénalienne périphérique	60 %
Hypoparathyroïdie	89 %
Candidose cutanée	75 %
Hypogonadisme périphérique	45 %
Hypothyroïdie	12 %
Diabète de type 1	1 %
Insuffisance hypophysaire	< 1 %
Diabète insipide	< 1 %
Atteinte non endocrinienne	
Malabsorption	25 %
Alopécie	20 %
Anémie de Biermer	16 %
Hépatite chronique active	9 %
Vitiligo	4 %

Autres affections du syndrome APECED

Atteinte AI endocrinienne	Atteinte AI non endocrinienne	Dystrophie des tissus d'origine ectodermique
Hypogonadisme	Anémie de Biermer	Hypoplasie de l'émail dentaire
Hypothyroïdie	Malabsorption intestinale	Dystrophie ponctuée des ongles
DT1	Hépatite AI	
Hypophysite	Kératoconjonctivite Alopécie Vitiligo	Dépôts calciques tympaniques

PEA de type2

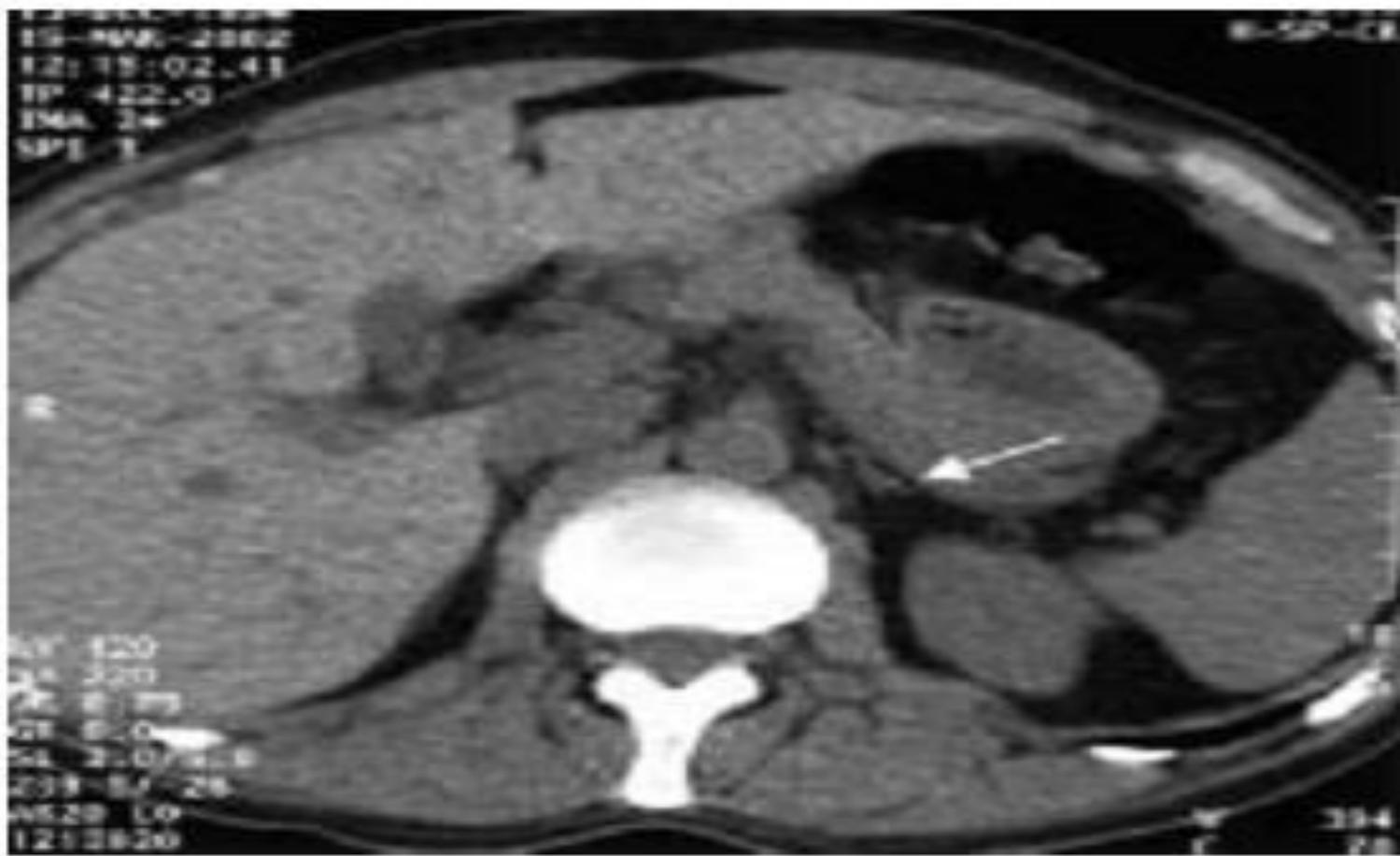
- *Plus fréquente* que le syndrome APECED.
- Femme > homme, débute à l'âge **adulte**, sporadique ou familiale.
- Polygénique à transmission autosomique récessive.
- **PEA type 2** associe une **ISP**, une **dysthyroidie AI** (hypothyroïdie > maladie de Basedow) et/ou un **DT1**.
- **Maladie d'Addison + hypothyroïdie = (*syndrome de Schmidt*)**

- Autres atteintes : hypogonadisme périphérique, anémie de Biermer , moins fréquemment alopecie et vitiligo.
- L'IS précède les autres atteintes.

Tableau III. – Principales atteintes associées dans la polyendocrinopathie auto-immune de type II. D'après [36].

Atteinte endocrinienne	
Insuffisance surrénalienne périphérique	100 %
Dysthyroïdie auto-immune	70 %
Diabète de type 1	50 %
Hypogonadisme périphérique	5-50 %
Diabète insipide	< 1 %
Atteinte non endocrinienne	
Vitiligo	4 %
Alopécie	< 1 %
Anémie de Biermer	< 1 %
Myasthénie	< 1 %
Purpura thrombopénique idiopathique	< 1 %
Syndrome de Sjögren	< 1 %

Atteinte auto-immune: surrénale gauche de petite taille (rétraction corticale)



2) Tuberculose

- Deuxième cause d'ISP (20%).
- Les surrénales sont atteintes par voie hématogène à partir d'un foyer (I ou IIaire): *pulmonaire, gastro-intestinal, vertébral, testiculaire ou urinaire.*
- **Bacille de Koch** → destruction caséeuse progressive de **CS** + **MS** → Surrénale ↑ de volume puis s' atrophie et se calcifie.
- Généralement, les antituberculeux ne permettent pas le retour à une fonction surrénalienne normale.
- Rifampicine ↑ catabolisme de l'hydrocortisone intérêt de doubler voire tripler la dose.

Calcifications surrénales évocatrices d'une séquelle tuberculeuse





Fig. 2. Adrenal tuberculosis in 49-year-old man with 2 months duration. Contrast-enhanced CT shows the bilateral mass-like enlargement with peripheral enhancement.

Calcification surrénales secondaires à une atteinte tuberculeuse



Glandes surrénales
hypertrophiques

1) Infections mycotiques :

- Infections systémiques rares:
 - *Histoplasmose*.
 - *Coccidioidomycose*.
 - *Blastomycose*.
 - *Cryptococcose*.
- Pays **endémiques** ou au cours du **Sida**.
- Surrénales ↑ de volume, siège de calcifications.
- Traitement antifongique normalise la fonction surrénalienne.

3) Sida :

- ISP (**vraie**) présente chez moins de **10%** des patients.
- Mais IS dite de «**réserve** » (cortisolémie de base normale ne s'élevant pas après injection de synacthène) est plus fréquente.
- Plusieurs facteurs :
 - Atteinte directe par VIH.
 - Infections opportunistes (**CMV +++, TBC, toxoplasmose, pneumocystose , ...**).
 - Métastases d'un sarcome de Kaposi.
 - Effets secondaires des antiviraux.

- Parfois clinique d'ISP: *fatigue, hypoTA, mélanodermie.*
- Mécanisme: hyperactivité de l'axe corticotrope secondaire à une ***résistance partielle aux GC.***
- *Biologie:*
 - Cortisol ↑, ACTH normale ou ↑ avec perte de son cycle nycthéméral.
 - Abaissement insuffisant de la cortisolémie lors du freinage minute.

4) Hémorragie bilatérale des surrénales (HBS):

- Deux situations:
 - Nécrose hémorragique des surrénales chez l'enfant en rapport avec une *méningite fulminante à méningocoque (syndrome de Waterhouse-Friederichsen)*.
 - HBS massive et spontanée de l'adulte.
- FDR :
 - Maladie thrombo-embolique.
 - Troubles de la coagulations (anticoagulants, SAPL , ...).
 - Période postopératoire ou post-partum.
 - Traumatisme physique.
 - Autres: HTA, sepsis, injection d'ACTH ou stress intense.

- **Clinique :** (signes d'ISA +signes liés à l'hémorragie)

Douleurs (*lombaires, abdominale ou thoracique*),
hypoTA, fièvre.

- **Imagerie : échographie ou TDM**

Elargissement des surrénales hyperdenses, confirmé rétrospectivement par cortisolémie et réponse au traitement.

- **Evolution :**

Résorption spontanée des hématomes → atrophie corticale → IS définitive (parfois récupération partielle des capacités sécrétoires).

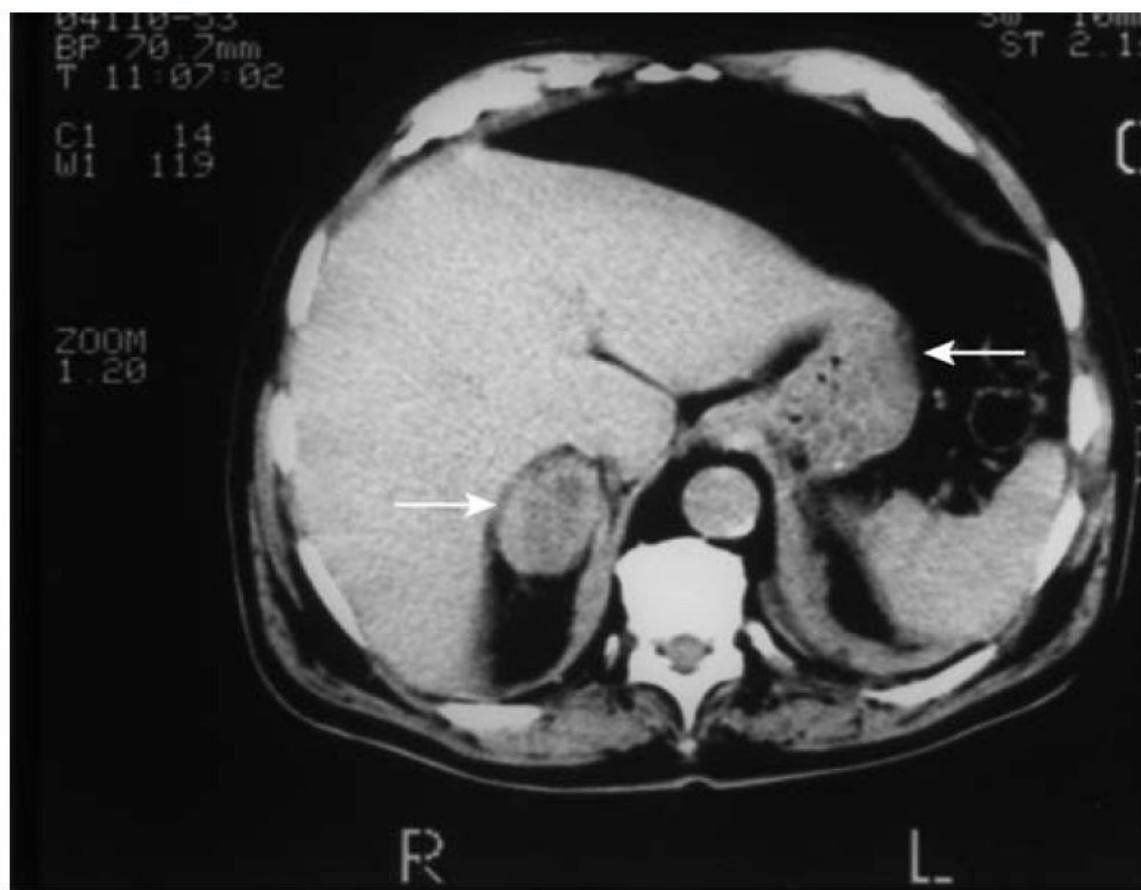


Figure 10. Aspect scanographique d'une hémorragie bilatérale des surrénales. Noter l'aspect volumineux et hétérogène des glandes surrénales.

5) Métastases :

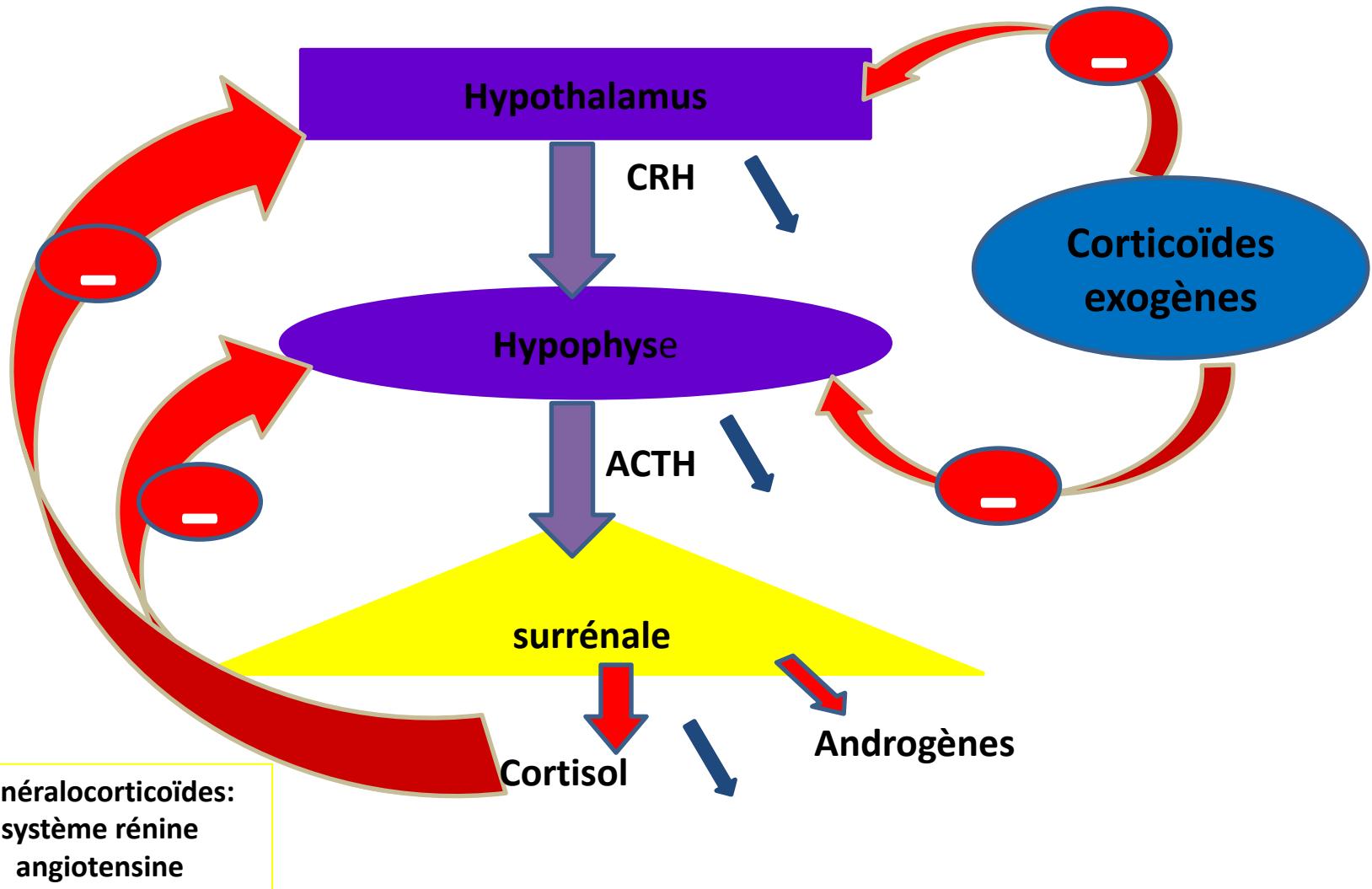
- 2% des causes d'ISP.
- Tumeurs primitives:
 - Cancer du ***sein*** et ***poumon*** (40 à 60%).
 - ***Mélanome malin*** (30%).
 - Cancer du ***colon*** et ***estomac*** (15 à 20%).
- ISP lorsque 90% du CS est détruit et révélatrice que dans 2,4% des cas .



Fig. 8 : Méタstases surrénales bilatérales. L'examen TDM après injection de produit de contraste retrouve deux masses au centre nécrotique, se rehaussant discrètement en périphérie.

III. Insuffisance surrénalienne centrale

1) Corticothérapie prolongée :



- Prévalence non connue (grande variabilité interindividuelle de sensibilité aux GC).
- Facteurs prédictifs: nature, mode d'administration, durée, dose, horaire et vitesse de dégression du traitement.
- Risque plus important avec glucocorticoïdes à **½ vie longue, dose > 20 mg** pendant plus de **3 semaines** , ou syndrome de Cushing clinique.

2) Atteintes organiques hypothalamiques et hypophysaires :

- **Tumeurs bénignes ou malignes:**

Hypothalamo-hypophysaire → **pan hypopituitarisme.**

Craniopharyngiome = Tumeur la plus fréquente de l'enfant.

- **Pathologies infiltratives :**

Sarcoïdose, histiocytose, hypophysite auto-immune...

- **Infarcissement hypophysaire hémorragique :**

Grand prématuré , syndrome de Sheehan.

- **Iatrogène :** Chirurgie, irradiation.

3) Déficits corticotropes d'origine génétique :

- *Evoqués après avoir éliminer une cause organique ou iatrogène (intérêt d'une IRM préalable).*
- Arguments en faveurs :
 - Diagnostic posé chez N.Né ou l'enfant.
 - Caractère familial.
 - Associations à des malformations cérébrales.

1/ Anomalies de l'ontogénèse hypophysaire:

- Mutations des gènes des facteurs de transcriptions (*Rpx, Ptx, Lhx3, Lhx4, Prop-1, Pit-1*).

→ Impliqués dans la différenciation des 5 lignées hypophysaires.

→ Déficits hypophysaires combinés ou isolés.

Déficits hypophysaires combinés

- Atteinte ≥ 2 lignées hypophysaires.
- Mutations du ***PROP-1***:
 - Facteur de transcription exclusivement hypophysaire.
 - Transmission autosomique récessive .
 - Déficit somatotrope précoce (8 ans) , puis lactotrope et thyréotrope partiels (9ans) et enfin gonadotrope, déficit corticotrope ***variable*** très retardé parfois jusqu'à 40 ans.

2/ Anomalies moléculaires

- Causes génétiques extrêmement *rares* de déficit corticotrope isolé.

1/ *Mutation du gène du POMC:*

- Syndrome de déficit en POMC :
 - Obésité précoce.
 - Coloration rousse des cheveux.
 - **Insuffisance corticotrope sévère néonatale.**

2/ *Mutations du gène de la proconvertase 1* (enzyme intervenant dans la maturation du POMC).

*Traitemen*t

Traitemen^tt de l'insuffisance surrénale lente

Buts:

- Combler les déficits hormonaux par un traitement substitutif ;
- un traitement de la cause s'il y a lieu ;
- Éviter une décompensation aigue par une éducation thérapeutique du patient .

TRT hormonal de l'IS lente

Gluco CTC

hydrocortisone
prednisolone
longue,
iatrogène
dexaméthasone

- diverge - **15 à 20 mg/j**, deux tiers le matin, un tiers à midi à distance des repas.
- fluctue
- absente
- grande
- interférence médicamenteuse
- l'hydrocortisone doit précéder la substitution thyroïdienne.

Minéralo CTC

- réservés pour les cas d' ISP
- gαfludrocortisone
(Fludrocortisone, Adixone) cp à 50 µg, 50 à 250 µg en une seule prise quotidienne le matin.
- Adaptation des doses en fonction du poids, PA debout et couchée, œdèmes périphériques, kaliémie, des concentrations de rénine plasmatique.

androgènes

- **Les androgènes:** DHEA 25 à 50 mg/j → asthénie et le bien-être général non améliorés par la prise d'hydrocortisol ;
- Chez la femme ménopausée.
- Bénéfices non démontrés chez l'homme.
- surveillance des effets secondaires (acné, surveillance mammaire).

Surveillance

Biologique:

Ionogramme sanguin et la glycémie
il est inutile de mesurer la cortisolémie ou l'ACTH
pour adapter la dose d'hydrocortisone.

Chez l'enfant

Surveillance :

biologie:

- Ionogramme sanguin.
- 17OHP.
- Delta 4 androstendione.
- Testostérone.
- Rénine plasmatique.

... et autres corrélées.

TRAITEMENTS ÉTIOLOGIQUES

- peu d'impact, citons essentiellement le
- Traitement antituberculeux qui, lorsqu'il est débuté précocement, permet dans un petit nombre de cas une restitution du potentiel sécrétoire
- Traitement antimycosique ou antibactérien peut restaurer partiellement la stéroidogenèse.

Traitement de l'insuffisance surrénale aigue

C'est une urgence extrême. Le traitement est débuté dès que le diagnostic est évoqué, si possible après avoir prélevé un tube de sang pour le dosage du cortisol (si le diagnostic n'était pas connu).

TRT de l' ISA

Mise en condition

- VVP ou VVC.
- Monitoring cardiaque.
- prélèvements biologique et bactériologique.

Réanimation hydro électrolytique

- Si collapsus : macromolécules.
- Réhydratation par :
 - * SG à 5 ou 10%: 6 à 9 g de NaCl/l et sans k+.
 - * SSI : 1L/ 1H puis 3L/24 premières heures .

Traitement hormonal

Gluco CTC

- 100mg d'HHC/ IV.
- Puis 200mg/IV pendant 24h.
- Le second jour, HHC en IV : 50 mg/ 6 à 8 h, diminution progressive , pour aboutir en environ 3 jours aux doses(30 à 40 mg/j peros).

Minéralo CTC

- non nécessaires à la phase aiguë
- le cortisol a un effet minéralocorticoïde suffisant
- le rétablissement du stock sodé se fait par apport de SSI.
- Rapidement, on ajoutera l'acétate de désoxcorticostérone (DOCA, Syncortylt) à la dose de 10 mg.

ISA chez l'enfant

- HHC injectable : 2 à 4 mg/kg/6 h en (IVD.) ;
 - minéralocorticoïde : DOC = Syncortil® : 1 injection IM/24 h :
 - nouveau-né : 2 mg ;
 - enfant : 3-5 mg ;
 - réhydratation parentérale : glucosé (G) 5 % ou G 10 % + NaCl 10-15 mEq/kg/j.
- Pas de KCl.

TRTdu facteur déclenchant

- Ttt antibiotique quasi systématique après prélèvement bactériologique.
- Recherche de grossesse chez la jeune femme.

Surveillance

→ Clinique :

- Etat de conscience, Pouls, TA, FR.
- Température, poids, Diurèse.

→ Biologique :

- Glycémie, ionogramme sanguin et urinaire, Urée, créatininémie .

→ ECG.

Traitemen t préventif (+++)

Éducation du patient!

Régime normosodé

doubler la dose d'hydrocortisone si fièvre pathologie intercurrente et passage à la voie parентérale en cas de vomissements.

augmenter la dose en cas de grossesse (3T); Passage à la voie IV au moment de l'accouchement et dans le post-partum immédiat

pas d'automédication (laxatifs et diurétiques en particulier)

connaître les signes d'insuffisance surrénale et de décompensation

avoir chez soi une ampoule HHC100 mg à injecter en IM en cas de signe de décompensation

prévenir tout nouveau médecin consulté (anesthésiste, etc.)

porter sur soi une carte de traitement +++ ;

traitement à vie!

PROTOCOLE D'ARRÊT D'UNE CORTICOTHÉRAPIE (+++)

- ❖ Compte tenu de sa fréquence, cette situation nous paraît mériter une mention particulière.
- ❖ L'axe corticosurrénalien est constamment freiné durant une corticothérapie à doses supra physiologiques.
- ❖ La récupération se fait selon la chronologie suivante : CRH d'abord, ensuite ACTH hypophysaire puis cortisol surrénalien.
- ❖ L'arrêt d'une corticothérapie expose :
 - ✓ au rebond de la maladie causale (+++)
 - ✓ à l'insuffisance corticotrope , qui nécessite une évaluation et une substitution ;
 - ✓ à un syndrome de sevrage en corticoïdes.

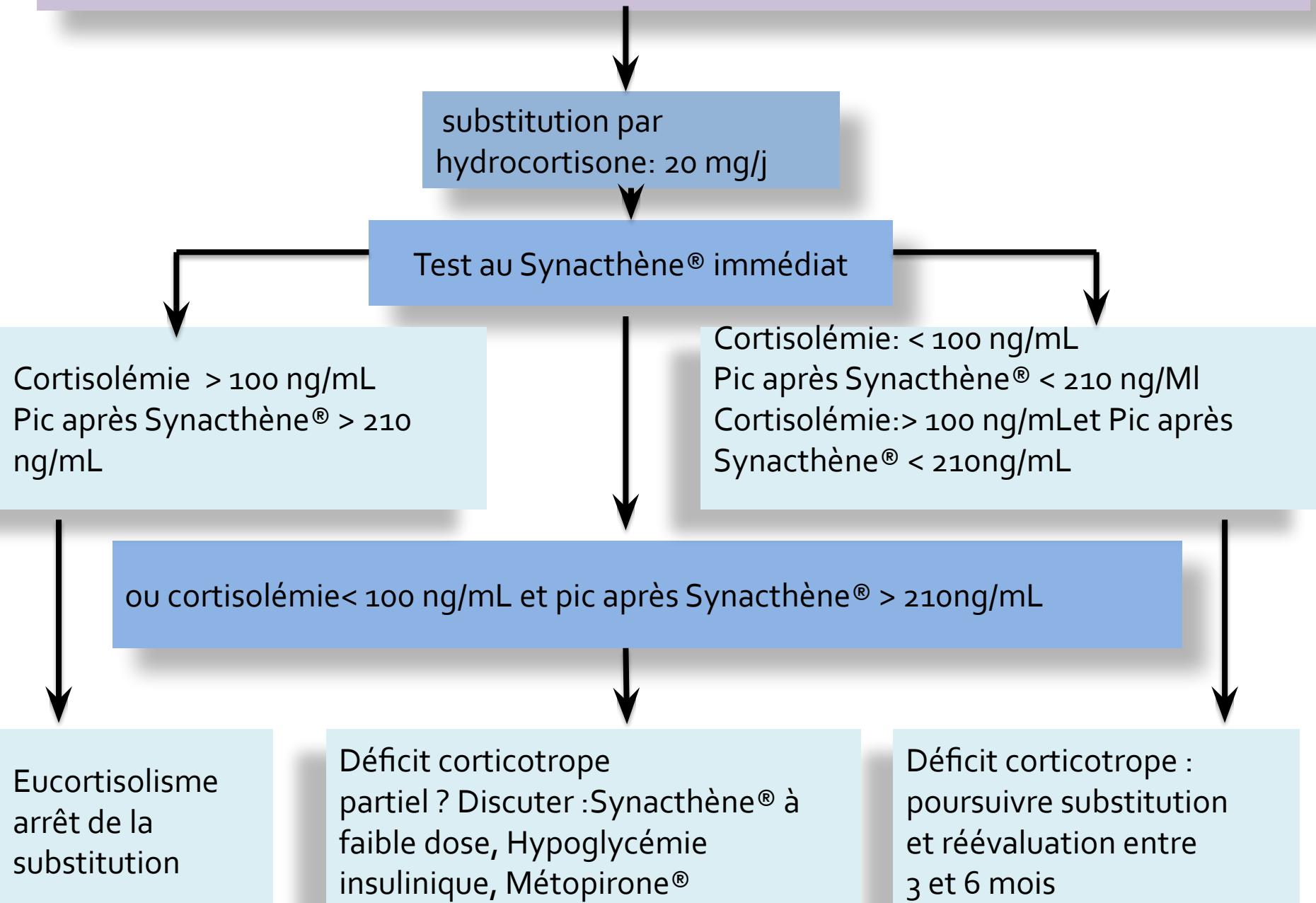
Signes cliniques

- Les signes cliniques d'insuffisance corticotrope peuvent être plus difficiles à reconnaître en raison d'une possible confusion avec les signes de rechute de la maladie causale.
- Par ailleurs, certains patients peuvent présenter une dépendance psychogène à la corticothérapie qui se manifeste par un tableau voisin : fatigue, troubles de l'humeur, etc., sans insuffisance corticotrope (= syndrome de sevrage).

Conduite à tenir

- ❖ Tout patient ayant été traité pendant au moins **3 semaines** par une dose **supérieure ou égale à 20 mg d'équivalent prednisone**.
- ❖ 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 CTC.

Sevrage d'une corticothérapie prolongée: réduction progressive du glucocorticoïde jusqu'à 5mg/j d'équivalent prednisone



Conclusion

- L'IS est suspectée cliniquement, affirmée sur cortisol de base ou test au Synacthène
- Dg positif est rétrospectif dans ISA
- ACTH et rénine permettent d'identifier le niveau lésionnel
- Les formes génétiques dominent chez l'enfant
- Les atteintes AI et tuberculeuse chez l'adulte
- TRT basé sur la substitution en GC et si nécessaire en MC
- Education du patient et son entourage participe à la prévention des accidents aigus