

Cours de Résidanat

Sujet : 47

L'insuffisance surrénalienne aiguë

OBJECTIFS

1. Expliquer les mécanismes physiopathologiques 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 de l'insuffisance surrénalienne aiguë.

L'insuffisance surrénale aiguë (ISA) est une pathologie rare mais qui peut mettre en jeu le pronostic vital à court terme. C'est une urgence, dont la prise en charge doit se faire même l'absence de certitude diagnostique. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une décompensation sur la forme aiguë d'une insuffisance surrénale chronique (ISC) ou lente. Cette décompensation sur des surrénales pathologiques fait suite à une maladie intercurrente, à un stress (chirurgie, traumatisme, accouchement...), à l'arrêt du traitement substitutif ou à une erreur thérapeutique (régime sans sel, diurétique...).

Très rarement la décompensation se 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 surrénale ou une anomalie de la stéroïdogenèse

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 fongiques et syphilitiques

○ **Un processus auto-immun :**

Cette atteinte est caractérisée par :

-Une infiltration lymphocytaire, une fibrose, une raréfaction des cellules corticosurrénaliennes

- 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** par 4 mécanismes principaux :
 - Infections opportunistes (fungiques, parasitaires ou virales) avec atteinte du cortex surrénalien.
 - Les métastases surrénaliennes bilatérales et la localisation surrénalienne d'un sarcome de Kaposi.
 - Thrombocytopénie due au VIH : favorisant la survenue d'hémorragie surrénalienne.
 - Iatrogène par les drogues antirétrovirales ou utilisées pour le traitement des affections opportunistes, telles que le kétoconazole, qui inhibent la stéroïdogénèse surrénalienne.

Ces 2 dernières causes favorisent les décompensations aiguës même en l'absence d'atteinte surrénalienne antérieure

B- d'autres lésions surrénaliennes 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 surrénaliennes.
- **Une surrénalectomie bilatérale** : chirurgicale ou chimique (mitotane ou op'-DDD : antitumoral et inhibiteur enzymatique surrénalien)

2- Les anomalies de la stéroïdogénèse : entraînent un déficit partiel ou dissocié en hormones corticosurrénaliennes. Cette anomalie peut être secondaire à :

- Une prise médicamenteuse par l'utilisation des inhibiteurs de la stéroïdogénèse comme le kétoconazole, la métopirone, mitotane (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 corticosurrénalienne : ces anomalies sont responsables d'une **hypo-** ou **aplasie congénitale des surrénales** :
 - **Anomalie du gène DAX-1** : Le gène DAX 1 est un gène exprimé dans les tissus impliqués dans la stéroïdogénèse et la reproduction (cortex surrénalien, cellules de leydig, cellules de la granulose et cellules gonadotropes. Ce gène code pour un facteur de transcription, la transmission est récessive liée à l'X. Le gène DAX 1 intervient dans la différenciation sexuelle. La mutation du gène DAX-1 chez l'homme est responsable en plus d'un d'hypogonadisme hypogonadotrope.
 - **Anomalie du gène SF-1**. Ce gène code pour un facteur de transcription, membre de la famille des récepteurs nucléaires, qui régule l'expression de multiples gènes impliqués dans la reproduction, la stéroïdogénèse et la différenciation sexuelle masculine. Ce facteur de transcription est responsable de la différenciation sexuelle des organes

génitaux internes et externes chez l'individu XY. La mutation du gène SF-1 donne un phénotype féminin chez les individus XY.

B. L'IS Secondaire ou insuffisance corticotrope :

- Les corticosurrénales sont mises au repos par carence prolongée 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. Apoplexie d'un adénome hypophysaire : nécrose hémorragique d'un adénome hypophysaire

d. Génétique : par une anomalie de la morphogenèse hypophysaire secondaire à une mutation d'un des facteurs de transcription hypophysaire

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 la progestérone en 11-désoxycorticostérone (DOC) (ce qui entraîne une diminution de tous les précurseurs de l'aldostérone) et 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 (notamment androgènes surrénaliens).

b. **Déficit en 3 β hydroxy stéroïde déshydrogénase** : rare

- c. **Déficit en 11 β hydroxylase** : Il entraîne un défaut de conversion du 11-désoxycortisol en cortisol et de la 11-désoxycorticostérone (DOC) en corticostérone avec augmentation de la sécrétion d'ACTH. Il en résulte un excès de production surrénalienne d'androgènes, de 11-désoxycortisol et de la 11-désoxycorticostérone. Ce dernier est un précurseur de l'aldostérone, il est doté d'une activité minéralocorticoïde)
- d. **Déficit en protéine Star** qui stimule l'activité du cytochrome P450SCC, et facilite le transport du cholestérol du cytoplasme vers la membrane interne de la mitochondrie où a lieu la conversion en prégnénolone. La protéine Star joue donc un rôle-clef dans la réponse surrénalienne à une stimulation aiguë. La mutation de son gène STAR localisé en 8p11 est à l'origine d'une accumulation d'esters de cholestérol dans les cellules corticosurrénaliennes et de Leydig ce qui entraîne une hyperplasie lipidique des surrénales. Cette surcharge lipidique a un effet cytotoxique sur les surrénales.

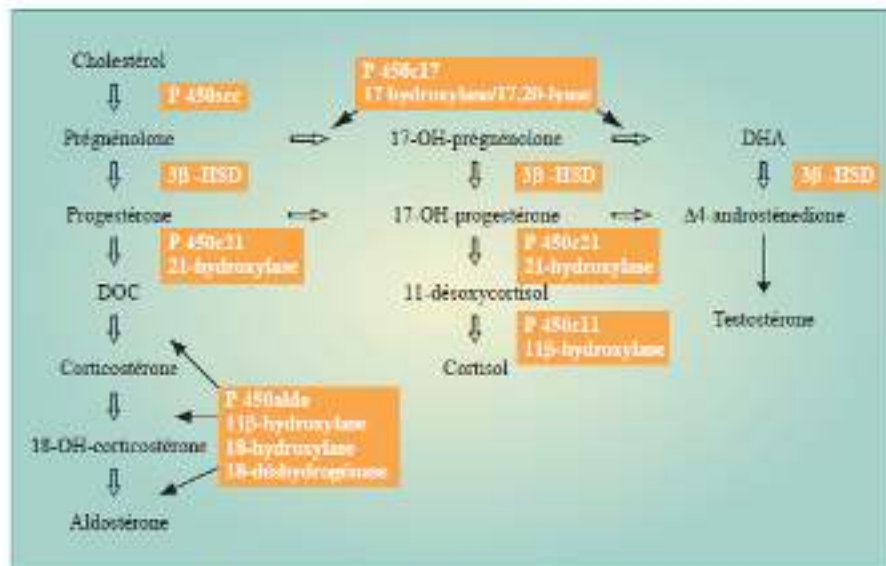


Figure. Schéma de la biosynthèse des hormones surrénaliennes.

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 entraîne :

- une diminution de la production du glycogène et du glucose hépatique de glucose d'où risque d'hypoglycémie
- une diminution du glycogène musculaire à l'origine d'une fatigabilité musculaire
- une résistance aux amines vasoconstrictrice (par diminution de la synthèse et de l'expression membranaire des récepteurs α et β -adrénergiques conduisant à *une vasoplégie et une insuffisance circulatoire aiguë secondaire* (hypotension, tachycardie...)
- Une diminution de l'érythropoïèse responsable d'une anémie normochrome normocytaire.
- une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) responsable d'hyponatrémie quand il s'agit d'une IS centrale.

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

L'aldostérone est une hormone sécrétée par la couche glomérulée

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

- Une fuite de sodium et d'eau au niveau des urines 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 de l'eau du milieu le moins concentré (extracellulaire) vers le milieu le plus concentré (intra cellulaire)).

- Une tendance à l'hyponatrémie par déplétion en Na^+
- 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 une levée du rétrocontrôle négatif exercé par l'aldostérone sur le système rénine angiotensine.

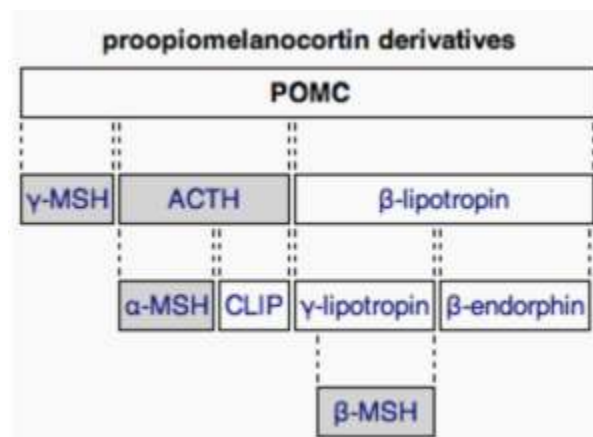
3. Effets de la carence en androgènes : delta4 androstendione ($\Delta 4\text{A}$) et dihydroépiandrostérone (sulfate : S-DHEA)

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 :

1. 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). Ce précurseur est normalement scindé pour donner (ACTH) et hormone mélanotrope (MSH) (schéma). ACTH et MSH vont agir au niveau des récepteurs de la mélanocortine de type 1 des **mélanocytes** et 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, donc une **absence de pigmentation** cutanée traduite sous forme de pâleur est notée.



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

3. En cas d'insuffisance corticotrope centrale d'origine organique ou génétique : d'autres axes 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 comporte des signes d'atteinte chronique et 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 (Ex : hémorragie bilatérale des surrénales)

1. Les signes cliniques de l'atteinte aiguë :

Ils sont non spécifiques, certains sont communs avec le facteur déclenchant

- **Altération de l'état général : asthénie importante**
- **Anorexie**
- **Troubles de conscience**
Confusion, agitation, obnubilation voire coma
- **Déshydratation extracellulaire**

Déshydratation extracellulaire : pli cutané, hypotonie des globes oculaires, hypotension artérielle.

Dans l'insuffisance surrénalienne 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**

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

- **Signes cliniques évoquant une hypoglycémie**
- **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) avec 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'IS primaire

- ❖ Glycémie à la limite inférieure de la normale ($0,6 - 0,7$ g/l) voire plus basse.

- ❖ Élévation de la concentration de l'urée sanguine dissociée de la créatininémie en cas d'IS 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 : des signes électriques témoignant d'une hyperkaliémie comme une onde T ample pointue symétrique, mais également : BAV, disparition de l'onde P, QRS large, fibrillation et tachycardie ventriculaire

- Radiographie du thorax : petit cœur en goutte témoignant de l'hypovolémie

Toute insuffisance circulatoire aiguë inexpliquée 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.

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

- Le diagnostic positif est facile en cas d'IS lente connue. Par contre, en cas d'IS aiguë 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 de l'épisode aigu 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 : réalisée en urgence. Le résultat ne doit pas retarder le traitement*

- Une cortisolémie effondrée <50 ng/ml (138 nmol/L) confirme le diagnostic
- Une cortisolémie >180 ng/ml (500 nmol/L) rend le diagnostic d'insuffisance surrénale improbable
- Si la cortisolémie est 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.

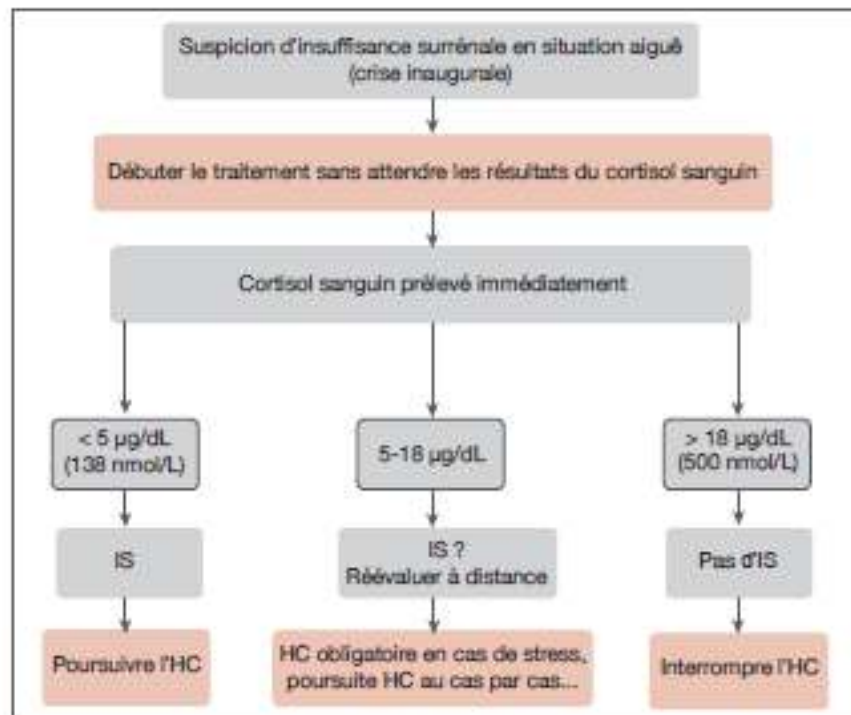


Figure1. Algorithme d'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en situation aiguë.

❖ **Test de synacthène* à 250 µg**: c'est un analogue synthétique de l'ACTH. Le test 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 l'activité rénine plasmatique sont toujours élevées dans les formes périphériques. Ils ne sont pas demandés en urgence +++

c. Bilan hormonal de confirmation de l'origine de l'IS:

❖ *Dosage d'ACTH :*

- 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
- le prélèvement doit être déposé immédiatement dans la glace, et acheminé sans attendre au laboratoire.
- Prélèvement conservé à +4°C

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 après 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'origine périphérique de l'IS.

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

A. Éléments cliniques de gravité

-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 de gravité

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 des muqueuses : réalise des taches ardoisées au niveau de la face interne des joues, plancher buccal, palais, gencives et langue.
- Au niveau de la peau : localisée aux zones normalement pigmentées (organes génitaux externes, aréole mammaire), 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 aréoles mammaires ou les organes génitaux.
- Cet aspect cutané est absent voire masqué par l'érythrose faciale, dans le cadre spécifique 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 d'orientation étiologique :

-L'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale fonctionnelle ne sont pas rencontrées dans l'insuffisance corticotrope.

- L'hyponatrémie est inconstante dans l'insuffisance corticotrope. Elle 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 μ g : fait à distance de la décompensation

- C'est un test de référence dans l'atteinte périphérique

- Il reste également le test de première intention dans la recherche d'une insuffisance corticotrope
- peut être réalisé avec 1 µg de Synacthène, mais les études n'ont pas montré qu'il est plus performant que le Synacthène à 250µg
- 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

- Le test à 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 à action rapide, 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) à 30 minutes ou à 60 minutes après l'injection de l'insuline confirme le diagnostic d'insuffisance corticotrope.
- Ce test est toutefois coûteux car effectué en milieu hospitalier, sous surveillance stricte, il est contre-indiqué chez les sujets âgés, coronariens ou épileptiques et en cas de cortisolémie à l'état basal effondrée (<50 ng/ml)
- Ce test a l'avantage de permettre d'explorer l'axe somatotrope de façon concomitante par le dosage de GH.

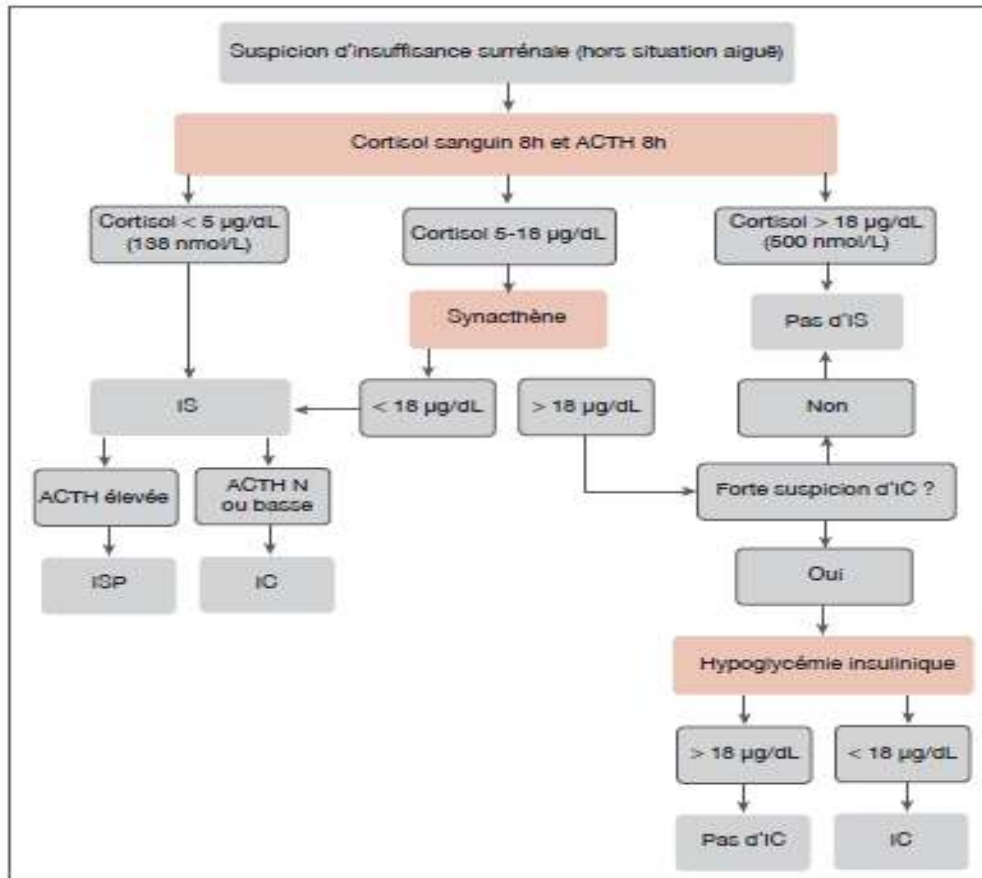


Figure 2. Algorithme d'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien hors situation aiguë.

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'implégnation 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 positive
- 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'AUSP
- - Un traitement antituberculeux mis en route précocement au stade hypertrophique, permet 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 développés.

- 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 antisurrénaux (anti 21 hydroxylase). Cependant la sensibilité des anticorps anti 21 hydroxylase ne dépasse pas 60%.
- 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 s'associe à une hypoparathyroïdie et candidose chronique cutanéomuqueuse }—réalise la triade de Whitaker, c' est une PEA de type 1 (polyendocrinopathie autoimmune) ou APECED (*polyendocrinopathy-candidosis-ectodermal-dysplasia*). C'est une pathologie rare, transmise sur le mode autosomique récessif et diagnostiquée chez l'enfant. D'autres atteintes auto-immunes associées sont possibles (thyroïdite de Hashimoto, diabète de type 1, anémie de Biermer, vitiligo, maladie cœliaque...)
- 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. D'autres maladies auto immunes peuvent être associées.

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 des **méningococcies** ou **septicémie à *Pseudomonas aeruginosa***.

d. Causes iatrogènes :

- Surrénalectomie bilatérale
- Les inhibiteurs de la stéroïdogenèse : op'-DDD (mitotane) doté d'une activité cytotoxique, peut provoquer une IS définitive d'installation brutale.
- Les inducteurs enzymatiques (Barbituriques, phénytoïnes, rifampicine) : la prescription d'inducteurs enzymatiques chez un patient ayant une insuffisance surrénalienne traitée augmente les besoins en hydrocortisone. : il faudra être particulièrement vigilant et adapter la dose du traitement substitutif (hydrocortisone) lorsqu'un traitement antituberculeux ou antiépileptique est entrepris chez un patient suivi pour insuffisance surrénalienne

e. Causes congénitales :

L'IS primaire congénitale est d'installation le plus souvent brutale aigue pouvant être léthale.

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 de gènes impliqués dans la stéroïdogénèse surrénalienne.

✓ **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 virilisation. 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 stimulation par le Synacthène à 250µg..
- L'échographie surrénalienne n'est pas contributive au diagnostic,
- L'échographie pelvienne est demandée chez la fille afin de visualiser les organes génitaux internes.
- le caryotype est obligatoire afin de déterminer le sexe génétique.

✓ **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, hypospadias chez le garçon et une ambiguïté sexuelle chez la fille et devant des antécédents familiaux de décès précoces en période néonatale. Le diagnostic repose sur un taux augmenté de 17 hydroxyprogestérone (17OH progésterone) et de déhydroépiandrostérone (DHEA)

✓ **Hyperplasie lipoïde des surrénales :**

- **Déficit en protéine Star** : protéine régulatrice de la synthèse hormonale des stéroïdes, permet le transfert de cholestérol à travers la membrane mitochondriale
- L'hyperplasie surrénale congénitale lipoïde est très rare mais c'est 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.

○ **L'hypoplasie congénitale des surrénales :**

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

✓ **Anomalie du gène DAX1 :**

La transmission est récessive liée à l'X. Le diagnostic est évoqué chez le garçon 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) ; elle s'associe à un hypogonadisme d'origine centrale. L'atteinte gonadique se traduit par un impubérisme ou un arrêt précoce du développement pubertaire.

✓ **Aplasie surrénalienne congénitale et anomalie du gène SF1 :**

Le diagnostic est évoqué devant une IS liée à une aplasie du cortex surrénalien associée à une anomalie de développement sexuel chez le garçon, avec phénotype féminin au niveau des organes génitaux externes.

○ **Adrénoleucodystrophie (ALD) et adrénomyéloneuropathie (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 chez les femmes conductrices dans 95 % des cas.
- Le diagnostic est évoqué devant une IS concernant majoritairement le secteur glucocorticoïde, (l'atteinte minéralocorticoïde est inconstante et tardive) associée à divers déficits neurologiques dus à une démyélinisation du système nerveux central et périphérique.
- L'IRM cérébrale montre des plaques de démyélinisation du système nerveux central et de la moelle épinière caractéristiques.
- Si un examen neurologique attentif doit être réalisé chez tout homme porteur d'IS, le dosage des AGTLC circulants doit être systématique dès lors qu'aucune étiologie classique n'est mise en évidence.

○ *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. Il s'agit d'une insensibilité des récepteurs Mélanocortine de type 2 à l'ACTH d'où un déficit en cortisol. Il en résulte une insuffisance surrénalienne révélée dans les 3 premières années de la vie.
- La FGD peut être isolée ou s'intégrer dans un contexte syndromique :
 - syndrome d'Allgrove ou des 3A (alacrymie 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 : lymphome, métastases...

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 acquises : 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 d'hypopituitarisme.

- Un adénome hypophysaire sera évoqué devant une insuffisance corticotrope associée à un syndrome tumoral et/ou un syndrome d'hypersécrétion hypophysaire variable (Acromégalie par hypersécrétion de GH, syndrome aménorrhée galactorrhée par un adénome à prolactine)
- Le craniopharyngiome : plus fréquent chez l'enfant et l'adolescent.

- **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 autoimmune
- 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
- le traitement de la cause de la décompensation.

Le traitement doit être instauré 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 :

- Hospitalisation du patient
- Injection de 100 mg HSHC en IM ou en IV
- **Si collapsus** : macromolécules
- Relayer l'injection d' HSHC par une perfusion continue d' HSHC, à défaut, des boli 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 clinique de l'état hémodynamique. 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).

- l'apport en K^+ n'est pas systématique au début de la réanimation. Il est discuté après l'ionogramme (risque d'hyperkaliémie lié à l'ISA d'origine périphérique)

- La réhydratation intraveineuse doit être maintenue jusqu'à disparition des troubles digestifs puis relai par voie orale.

-Traitement du facteur déclenchant : traitement anti-infectieux par exemple

-Surveillance à la phase aiguë : surveillance clinique (toutes les heures : TA, fréquence cardiaque, température, diurèse, conscience, état d'hydratation) et biologique (toutes les 4 à 6h : ionogramme sanguin, urée, 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

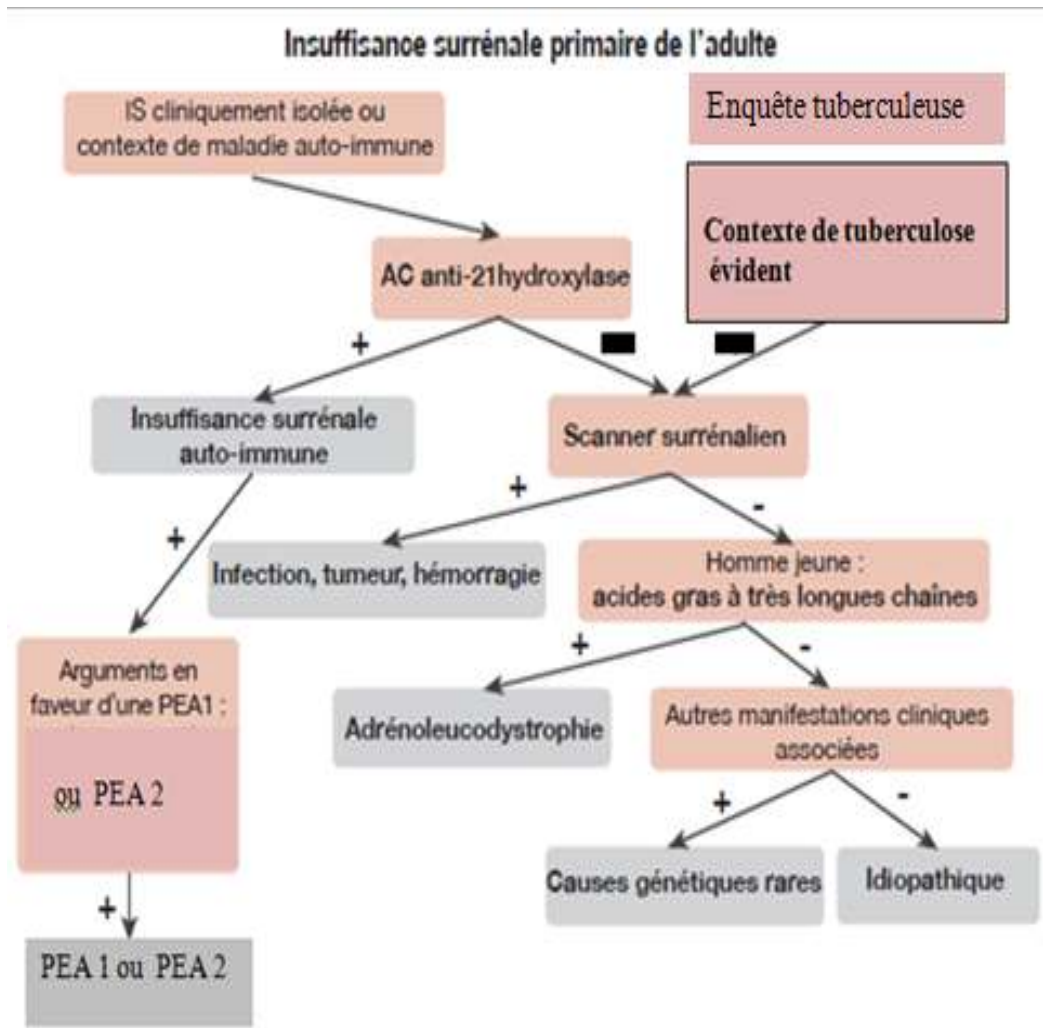
❖ Insuffisance corticotrope :

-le traitement substitutif par minéralocorticoïdes (MC) n'a pas de place.

-En cas d'hypopituitarisme : le déficit corticotrope doit être substitué avant le déficit thyroïdarien pour éviter une aggravation de l'insuffisance surrénalienne aiguë.

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

A. Insuffisance surrénale primaire



démarche du diagnostic étiologique devant une IS primaire

B. Insuffisance corticotrope

- Interrogatoire : prise de corticoïdes ?
- imagerie par IRM hypophysaire 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 : glucocorticoïde avec une activité minéralocorticoïde à forte dose. Sa demi-vie est de 60 à 90 minutes. Il est pris en 2 à 3 fois par jour.

Dexaméthasone : décadron* cp 0,5 mg : pas très utilisé en pratique , prescrit particulièrement dans les déficit enzymatiques surrénaliens

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)

- Le traitement par hydrocortisone doit être poursuivi à vie (sauf cas particuliers tels que la récupération de la fonction surrénalienne 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** : Au long cours, à la recherche de signes de sous-dosage ou de surdosage en hydrocortisone: Surveillance clinique: TA, poids, asthénie, teint... et biologique (ionogramme sanguin)

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

Florinef* à la dose de 50 à 200 µg/j, prescrit en cas d'hypotension persistante sous hydrocortisone, en une seule prise le matin.

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

- ne jamais interrompre le traitement
- les diurétiques, les laxatifs et le régime sans sel sont proscrits
- le patient doit connaître les prodromes d'une IS aigue (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 pendant 2 à 3 jours)
- bonne hydratation si chaleur importante
- éviter le jeûne de Ramadan
- port permanent de carte d'Addisonien
- le patient doit disposer d'une ampoule d'HSCH (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 la dexaméthasone. Une surveillance de la croissance staturale et de la 17 hydroxy progéstérone (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 par hormones thyroïdiennes ne doit pas précéder la substitution en glucocorticoïdes.

- **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 en cas de vomissements, lors du travail et de l'accouchement, avec parfois nécessité de la voie parentérale 100 mg/24h à la pousse seringue électrique, 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 et celle du fludrocortisone est de 50 à 100 µg/j avec une supplémentation sodée (2 à 6 g NaCl/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 est prescrite en cas d'atteinte corticotrope
 - surveiller la puberté et la croissance.
- **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 à 200 mg /24 h (à défaut 25 à 50 mg en IM ou IV toutes les 6 heures) à poursuivre 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 par corticoïdes un syndrome de Cushing iatrogène doit être considéré comme potentiellement en insuffisance corticotrope lors de la décroissance du traitement glucocorticoïde.
- Plusieurs paramètres sont impliqués dans le développement d'une insuffisance corticotrope après corticothérapie
 - **le type de corticoïdes** : l'importance et la durée du freinage de l'axe corticotrope varient parallèlement avec la demi-vie plasmatique du corticoïde (les plus longues : Dexaméthasone, beta-méthazone)
 - **la durée du traitement** :
 - Au-delà de 3 mois, le risque de développement d'une IS est plus important,
 - Pour une durée de moins de 3 mois
 - Le risque est peu probable pour une corticothérapie de 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 de prednisone), il ne doit pas y avoir des signes cliniques d'insuffisance corticotrope et le traitement doit être adapté uniquement en fonction de la pathologie de fond ayant imposé la corticothérapie.

- Si l'arrêt de la corticothérapie prescrite pour une pathologie de fond est envisagé, il faut réduire progressivement le traitement glucocorticoïde jusqu'à l'équivalent de 5 mg/j de prednisone , à ce moment, l'évaluation de l'axe corticotrope est nécessaire afin de vérifier la reprise du fonctionnement des cellules corticotropes (voir schéma)

