

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 stéroïdogenèse 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.

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 de la 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 du système rénine-angiotensine; sa sécrétion est donc préservée en cas d'insuffisance surrénale haute par déficit en ACTH;

les androgènes surrénaliens (DHEA surtout) sont stimulés par l'ACTH.

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 stéroïdogénèse**

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 stéroïdogenèse surrénalienne**.

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

a. d'autres lésions surrénaliennes sont **aigues 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 corticosurréniennes. 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 morphogénèse hypophysaire secondaire à une mutation d'un des facteurs de transcription hypophysaire

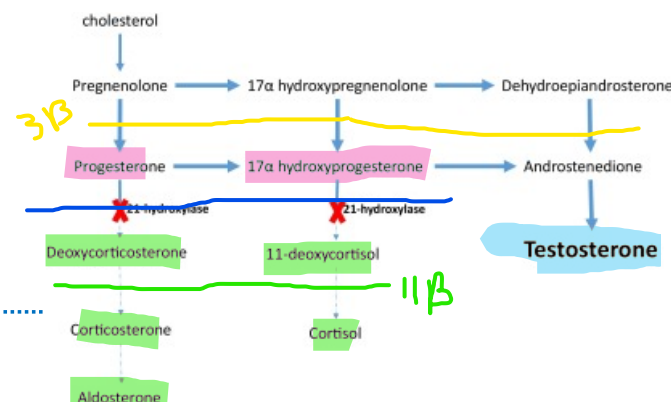
OBJECTIF 2. Préciser les blocs enzymatiques de la stéroïdogénèse pouvant entraîner une insuffisance surrénalienne. (Voir schéma)

- a. **Déficit en 21-hydroxylase :**
- I°) 3hydroxy stéroïde déshydrogénase
 - II°) 21-hydroxylase
 - III°) 11 hydroxylase

Le déficit en 21-hydroxylase empêche la conversion de la **progestérone** en **11-déoxycorticostérone (DOC)** (ce qui entraîne une diminution de tous les précurseurs de l'aldostérone) et de **17-hydroxyprogestérone en 11-déoxycortisol** (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**).

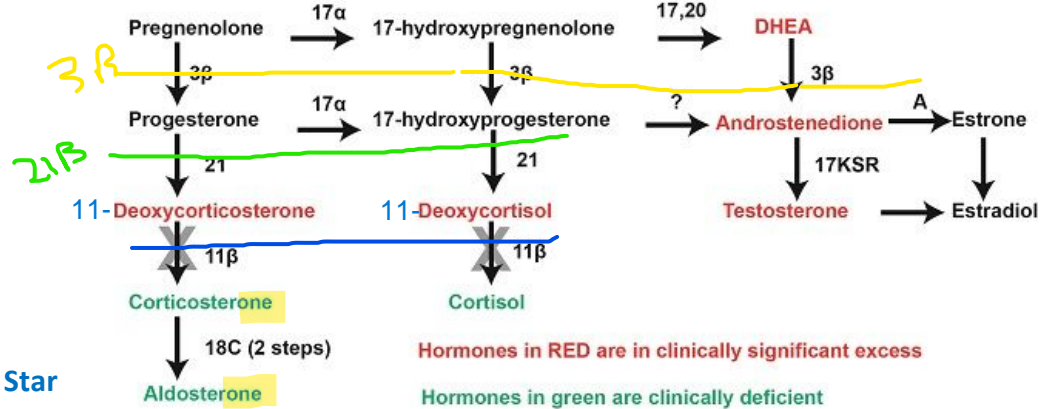
- b. **Déficit en 3βhydroxy stéroïde déshydrogénase :**

rare everything vers DHEA



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 **corticosurrénales** et de **Leydig** ce qui entraîne une **hyperplasie lipidique des surrénales**. Cette **surcharge lipidique a un effet cytotoxique sur les surrénales**.

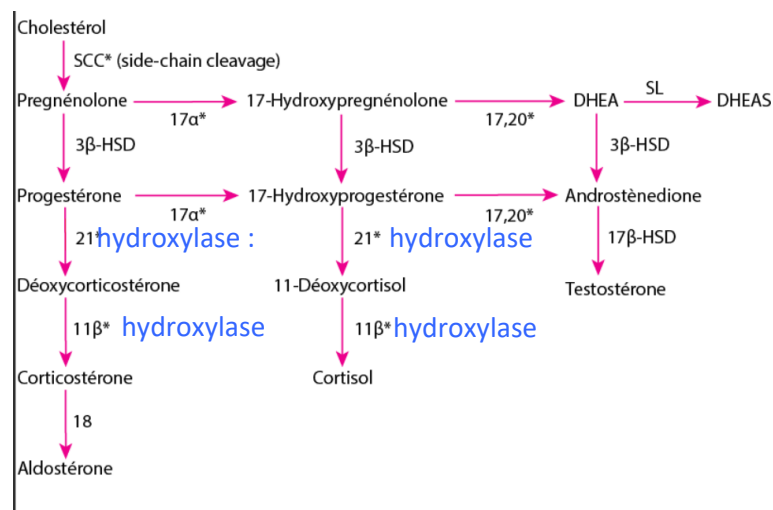
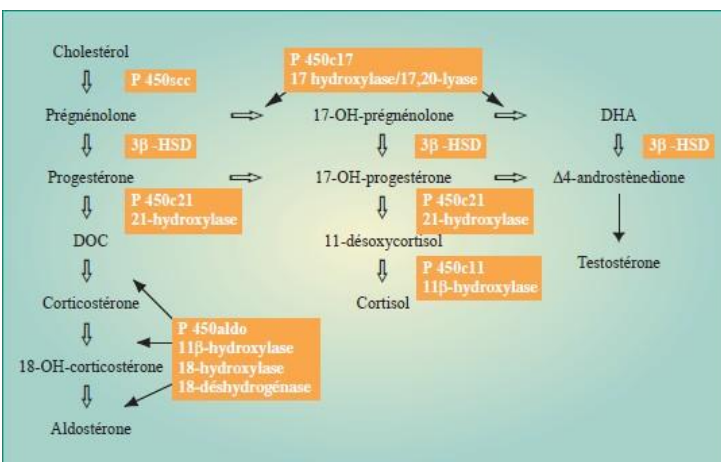


Figure. Schéma de la biosynthèse des hormones surrénaliennes.

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 vasoconstrictrices** (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 : Δ^4 androstendione ($\Delta^4\text{A}$) et dihydroépiandrostérone (sulfate : S-DHEA)

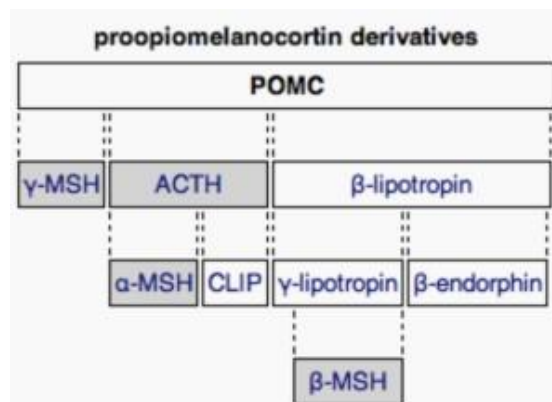
Ce déficit est accessoire. Il **peut contribuer** à une **majoration de l'asthénie** par diminution de l'anabolisme protidique.

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.

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 débuter 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.

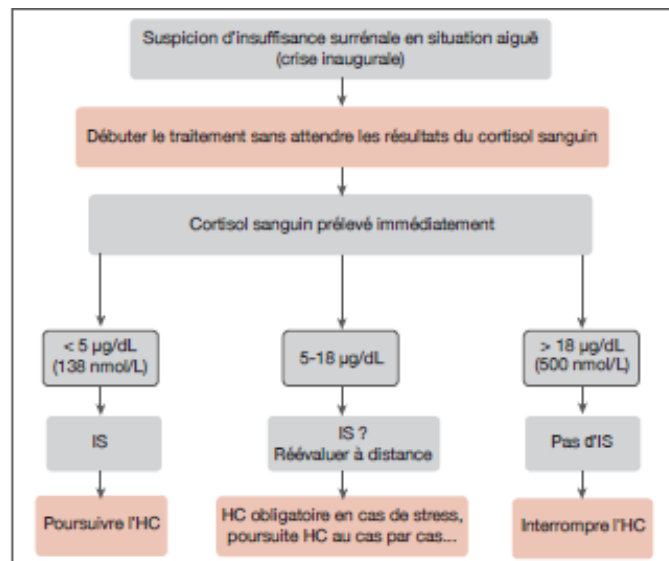


Figure1. Algorithme d'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en situation aiguë.

❖ 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**. notice ma 9alech la peripherique la centrale

❖ 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 $> 2 \times$ la normale et un taux de cortisol $< 50 \text{ ng/ml}$ 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

Hyponatémie 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 **Cushingoides** 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'hyponatémie** 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 : L'hypoglycémie est plus fréquente en cas d'insuffisance antéhypophysaire globale et liée à la carence associée en GH

C. Particularités hormonales :

1. Le taux de l'ACTH :

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

2. Les tests dynamiques :

a. Test de Synacthène immédiat à 250 µg :

fait à distance de la décompensation

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

- Il reste également le test de **première 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.**
- {remarque personnelle ce que j'ai compris : si on suit la démarche diagnostique dans l'ordre on remarque que le test d'hypoglycémie est indiqué si le test au synacthène est normal (donc l'atteinte périphérique est éliminée) il reste à prouver s'il y a une insuffisance centrale → confirmé par le test d'hypoglycémie (une cortisolémie < 180). tout de même la phrase est imprécise car elle laisse penser que : en cas d'atteinte périphérique la cortisolémie augmente en réponse à l'hypoglycémie }*
- 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.

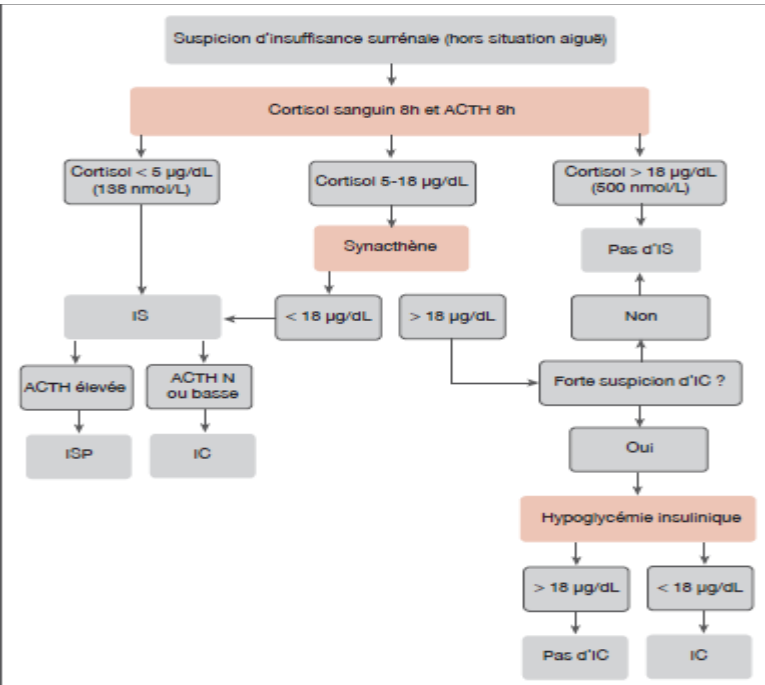


Figure 2. Algorithme d'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien hors situation aigüe.

Manifestations cliniques et biologiques de l'insuffisance surrénale chronique. (Source : CEEDMM, 2018)

	Insuffisance surrénale primaire	Insuffisance surrénale secondaire (corticotrope)
État général	Fatigue, dépression, anorexie, perte de poids, hypotension, hypotension orthostatique	Idem
Peau et muqueuses	Hyperpigmentation	Pâleur, même sans anémie
Troubles ioniques	Hyperkaliémie Hyponatrémie par perte de sel T MINERALOCORTICOIDE	Kaliémie normale Hyponatrémie de dilution SIADH
Maladies ou symptômes associés	Pathologie auto-immune associée (hypothyroïdie, vitiligo, etc.) Tuberculose Tumeurs (cancer pulmonaire, digestif, rénal, mammaire, etc.; lymphome; mélanome) Syndrome des anti-phospholipides	Signes d'insuffisance hypophysaire Syndrome tumoral : céphalées, troubles visuels

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 **contage** tuberculeux, signes cliniques d'**imprégnation tuberculeuse**, antécédents de **primo-infection tuberculeuse**, tuberculose **séquellaire** ou évolutive.
- **IDR positive** à la tuberculine et recherche de **BK dans les crachats ou les urines 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-thyroidiens, 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 coeliaque...)

- 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 déhydroépiandrosterone (**DHEA**) {ce qui me semble discordant car c'est la 3BHSD qui convertit la prégnénolone en progesterone justement ou se situe le bloc?}

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.

o 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** (stéroïdogenic 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**. ambiguïté sexuel

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. ambiguïté sexuel

o 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**.

cause ISP chez garçon seulement
dax1 sp1
adrenoleuco

- **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**.

o Syndrome de résistance à l'ACTH :

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

c. 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)**.

{Bolus HSHC 100 mg et en continue 100 à 300/24h RH : Sphy 1l h1 puis 1l/4-6h soit 4-6l/24h}

- 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 aigue** : 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**

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 de **minéralocorticoïde** : **syncortyl®** en IM: **5 à 10 mg/12h**

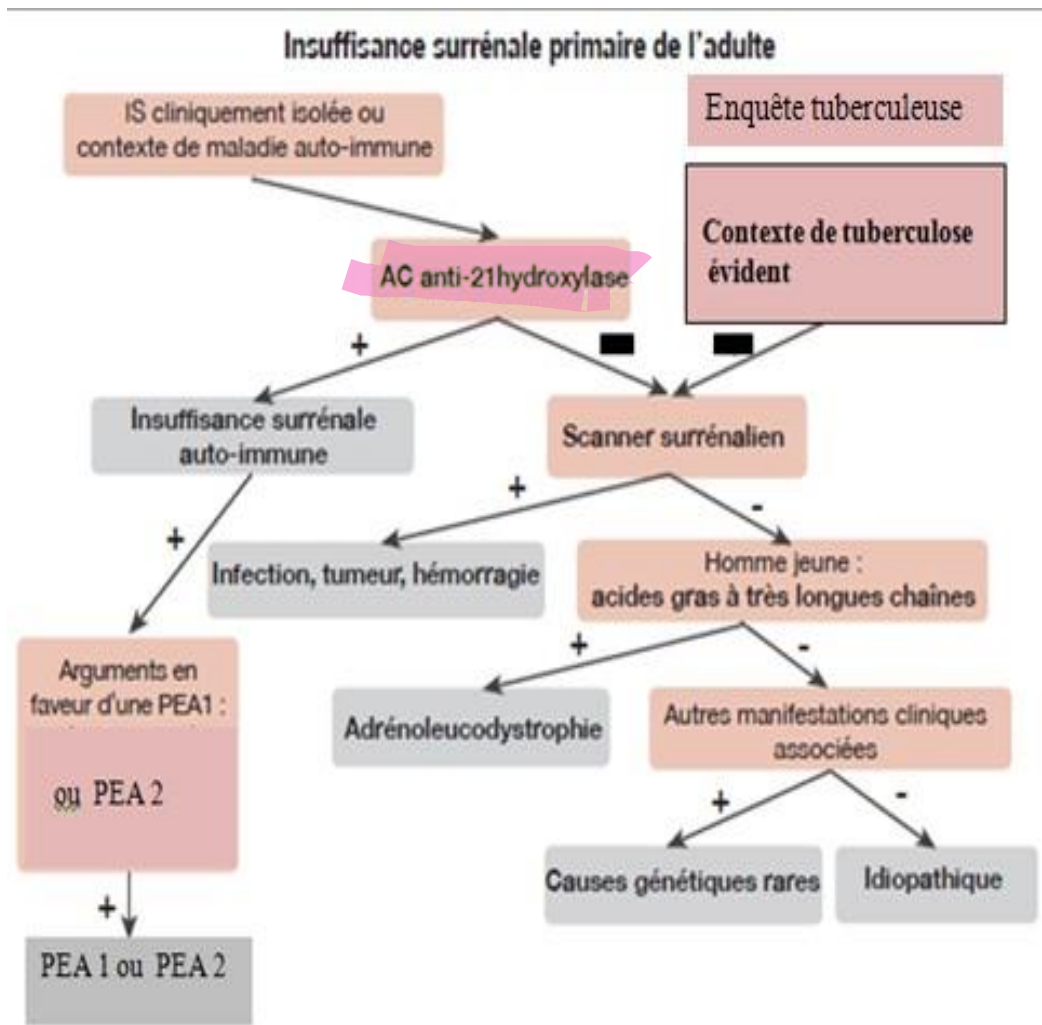
❖ **Insuffisance corticotrope :**

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

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

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. 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. {déficit en 21H++}

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'HSHC (stockée à domicile au réfrigérateur) à administrer en cas de besoin (vomissement, diarrhée) en IM
- vaccination antigrippe, antiH1N1.

D. Situations particulières :

➤ Déficit en 21 hydroxylase :

- la dose d'HC du soir doit être dans ce cas plus importante pour essayer de supprimer le pic matinal d'ACTH. Certains préfèrent l'utilisation de 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 :**

doublément 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** : **Déxaméthasone, 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)

{ autrement pour un patient traité par un équivalent 5 à 7 mg de prednisone les besoins en GC sont largement couverts le risque d'insuffisance corticotrope apparaît à l'arrêt ou si une dégression à une posologie < 5 mg d'équivalent est envisagée }

Risque d'insuffisance corticotrope après corticothérapie (SFE 2018)

Les corticothérapies de courte durée
(moins de 3 semaines)

Pas de surveillance

Une corticothérapie de moins de 3
mois

- Informer sur les signes d'alerte :
éducation
- Dosage de cortisol recommandé en
présence de signe clinique

Une corticothérapie de plus de 3 mois

En fonction de :

- la durée,
- la dose cumulée,
- l'existence de signes d'hypercorticisme et/ou
- symptômes évocateurs d' IS (notamment l'asthénie).

Ou

- Une éducation des patients et
- la prescription d' hydrocortisone à
prendre uniquement en cas de stress

-La prescription systématique d'hydrocortisone
10 à 15 mg en 1-2 prises jusqu'à récupération de la sécrétion de
cortisol

Cortisol à 8h

<50 ng/ml (ou 138 nmol/L).

Entre 50 et 180 ng /ml

≥ 180 ng/ m L ou 500 nmol/L

Test au Synacthène

< 180 ng/ ml ou 500 nmol/L

≥180 ng/ m L ou 500 nmol/L

Insuffisance Surrénalienne : Traitement par hydrocortisone

Pas d'insuffisance Surrénalienne : arrêt hydrocortisone

A réévaluer après 3 à 6 mois