



Module d'Endocrinologie-Diabétologie  
Cours à l'intention des étudiants de 5<sup>ème</sup> Année de Médecine

## INSUFFISANCE SURRENALIENNE

Préparé par Le Pr k. Boudaoud

Année 2021-2022

### Objectifs

1. Diagnostiquer une insuffisance surrénale lente (ISL) ou primaire (ISP)
2. Diagnostiquer une IS aigue
3. Identifier les causes de l'ISL
4. Différencier entre une ISP et IS centrale
5. Identifier les situations d'urgence
6. Savoir traiter une insuffisance surrénale
7. Savoir éduquer les patients

### Pré-requis

1. La biosynthèse des hormones surrénaliennes (HS)
2. Le mode de contrôle de sécrétion des HS par l'ACTH
3. Le cycle nyctéméral du cortisol
4. L'organisation du système rénine-angiotensine
5. Le rôle physiologique des HS

### Plan

- I/ Introduction-Définition
- II/ Physiopathologie
- III/ Etiologies de l'insuffisance surrénale lente (ISL)
- IV/ Etude clinique de l'ISL
- V/ Diagnostic positif de l'ISL
- VI/ Diagnostic étiologique de l'ISL
- VII/ Formes cliniques de l'ISL
- VIII/ Diagnostic différentiel de l'ISL
- IX/ Prise en charge thérapeutique
- X/ Bibliographie

## I/ INTRODUCTION – DEFINITION

L'insuffisance surrénale est la suppression des fonctions surrénaliennes secondaire à une destruction le plus souvent globale et bilatérale des surrénales, d'installation progressive, relevant d'étiologies multiples dominées par la rétraction corticale et la tuberculose chez l'adulte et les causes génétiques chez l'enfant (blocs enzymatiques avec une incidence de 1:10000 à 1:18000).

Elle est dite insuffisance surrénale lente ou primaire (ISL), appelée maladie d'Addison, elle est rare mais en nette progression avec une prévalence de 82-144/million et une incidence actuelle de 4,4-6/million/an en Europe, la cause auto-immune étant la plus fréquente. Elle touche globalement de façon égale les deux sexes avec un pic de fréquence entre 20 et 50 ans mais avec une prédominance féminine pour les ISL auto-immunes (60% des cas).

L'insuffisance surrénale peut être également secondaire à un défaut de stimulation par l'axe CFH-ACTH hypothalamo-hypophysaire, définissant le déficit corticotrope, elle est plus rare avec une prévalence de 150-280/million. Les causes sont celles de l'insuffisance antéhypophysaire (voir le cours) qui serait dominées par le déficit post-corticothérapie. Le déficit corticotrope endogène s'intègre généralement dans un contexte de déficits hypophysaires multiples, et il est rarement isolé.

Son courant évolutif est remarquable par le risque de décompensation aiguë et grave pouvant entraîner la mort.

## II/ PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ISL

Les anomalies cliniques et biologiques de l'insuffisance surrénale s'expliquent par le rôle et les effets des hormones surrénaliennes. Le cortisol, sous le contrôle de l'ACTH, est une hormone catabolisante, elle augmente la néoglucogenèse et la lipogenèse viscérale avec une action protéolytique, elle inhibe la sécrétion de l'ADH et stimule le système nerveux central et le tonus vasculaire. Son déficit est particulièrement responsable de :

- Asthénie
- Hypoglycémie ou tendance vers l'hypoglycémie
- Retard d'élimination d'eau
- Effets neuropsychiatriques
- Hypotension artérielle

L'aldostérone entraîne une rétention d'eau et une perte rénale de potassium sous le contrôle de la rénine-angiotensine. Son déficit est responsable principalement de :

- Fuite sodée : Hyponatrémie
- Rétention potassique : Hyperkaliémie
- Tendance à la déshydratation extracellulaire
- Tendance à l'hyperhydratation intracellulaire
- Hypotension artérielle

Les androgènes surrénaliens représentés essentiellement par le DHA et sa forme sulfatée (SDHEA) sont des androgènes faibles, leur déficit est cliniquement asymptomatique, il pourrait entraîner une dépilation chez la femme.

## III/ ETIOLOGIES DE L'ISL

### III-1/ Tuberculose surrénalienne

C'est la cause la plus fréquente dans les pays où la tuberculose est endémique comme l'Algérie. L'ISL se révèle environ 10 ans après la primo-infection et la destruction est souvent globale. En Europe, sa prévalence a nettement régressé passant à 9 % entre 1969 et 2010 et à 3 % après 2000. 50 % des patients ont des ATCD personnels de tuberculose et seulement 10 % présentent une tuberculose évolutive. En Algérie la TBC est toujours endémique et la prévalence des ISL tuberculeuses sont plus élevées.

### III-2/ Rétraction corticale

C'est la cause la plus fréquente dans les pays développés (78-96 % des cas). L'ISL est d'origine auto-immune, touchant souvent la femme adulte, elle est la 2<sup>ème</sup> cause chez l'enfant et pouvant être isolée ou entrant dans le cadre d'une PolyEndocrinopathie Autoimmunes type 1 ou type 2 (PEA1 ou PEA2).

Le processus de destruction est lent de telle façon que la zone glomérulée reste longtemps préservée. Cette variété d'ISL a la particularité de respecter la médullo-surrénale.

### III-3/ Autres causes (rares)

#### III-3-1/ Métastases surrénalienne d'un cancer

Destruction des surrénales par un cancer (Kc) : mélanome, Kc bronchique, Kc rénal, Kc gastrique ou mammaire...

### III-3-2/ cause congénitales et héréditaires

#### Blocs enzymatiques surrénaliens

Ils réalisent la classique hyperplasie bilatérale des surrénales par déficit enzymatique de la voie de synthèse des stéroïdes surrénaliens. Maladies à transmission autosomique récessive, pouvant être responsables de syndrome de perte de sels durant la période néonatale, leur dépistage après la naissance est obligatoire dans les pays développés.

Exp. Bloc en 21 hydroxylase (le plus fréquent, > 90 % des cas), 11 bêta hydroxylase, 3 bêta ol déshydrogenase, 20-22 desmolase.

#### Adrénoleucodystrophie

Maladie récessive liée à l'X associant insuffisance surrénale et troubles neurologiques, en rapport avec une accumulation d'acides gras à très long chaîne par défaut de leur transport dans le peroxyosome, en rapport avec une mutation du gène ABCD1.

**Hypoplasie congénitale des surrénales par mutation du facteur de transcription DAX-1** associant ISL et hypogonadisme.

**Mutation inactivatrice du récepteur de l'ACTH** : Résistance à l'ACTH

### III-3-3/ Maladie de Hodgkin

Il s'agit le plus souvent de simple localisation histologique sans traduction clinique.

### III-3-4/ Mycoses

Histoplasmosse, blastomycose sud-américaine, sporotrichose...etc.

### III-3-5/ Hémochromatose

Infiltration ferrique pouvant être sans répercussion sur la fonction surrénalienne.

### III-3-6/ Causes vasculaires

**Hémorragies** : Syndrome de Waterhouse Frédéricksen au cours des méningococcémies.

**Nécrose** : Etat de choc, Thrombose des veines surrénaliennes...etc.

### III-3-7/ ISL iatrogène

Surrénalectomie, Anti-cortisoliques de synthèse, Kétoconazole, Anticoagulants.

**III-3-8/ Autres causes encore plus rares** : Amylose, Syphilis, VIH

## IV/ ETUDE CLINIQUE

### IV-1/ Circonstances de découverte

- Installation progressive de certains signes évocateurs
- Insuffisance surrénalienne aigue

### IV-2/ Phase de début

Elle est très insidieuse pouvant durer plusieurs mois à plusieurs années.

Deux signes majeurs :

- Amaigrissement
- Asthénie : intermittente, marquée le soir, au moment des efforts et du stress.

**IV-3/ Phase d'état** : Cinq signes cardinaux caractérisent cette phase,

**Asthénie** : constante, d'ordre physique, psychique et sexuelle.

Elle apparaît après le lever et s'accroît tout au long de la journée, contraignant le patient à écourter les soirées et pouvant le confiner au lit.

Elle s'accompagne parfois de crampes musculaires.

**Mélanodermie** : Elle intéresse la peau, les muqueuses et les phanères

→ Au niveau de la peau : brunissement ou hyperpigmentation de la peau.

Il s'agit d'une coloration marron +/- foncée, donnant un aspect sale, intéressant :

- les zones découvertes et exposées : visage, mains
- les points de frottement : face postérieure des avant bras, ceinture, région scapulaire

- les cicatrices et zones de flexion
- les zones physiologiquement pigmentées : aréoles mammaires, organes génitaux externes

→ Au niveau des muqueuses : taches ardoisées de grande valeur diagnostic, intéressant la face interne des lèvres et des joues, la gencive, la voûte palatine, et parfois la langue, la luette et les muqueuses génitales.

→ Au niveau des phanères : atteinte rare, les ongles sont striés et foncés.

**Hypotension artérielle** : elle s'associe volontiers à un pouls faible et rapide avec assourdissement des bruits du cœur. Elle peut manquer chez les hypertendus et peut s'accroître en position debout.

**Troubles digestifs** : anorexie constante, digestion lente et constipation en dehors des formes aiguës.

**Maigrissement** : quasi constant, très progressif, d'une dizaine de kilo en moyenne.

#### Autres signes

- malaises hypoglycémiques
- troubles psychiatriques : irritabilité, agressivité, parfois épisodes dépressives
- modifications sensorielles : exacerbation du goût surtout pour le sel, de l'olfaction et de l'ouïe.

## V/ DIAGNOSTIC POSITIF

### V-1/ Clinique : 5 signes cardinaux

Asthénie, amaigrissement, mélanodermie, hypotension artérielle, troubles digestifs.

### V-2/ Biologique

#### V-2-1/ Bilan de présomption

- **Ionogramme sanguin** : en dehors de la forme aiguë, il est souvent à la limite supérieure de la normale pour la kaliémie et à la limite inférieure de la normale pour la natrémie et la chlorémie, rarement une hyperkaliémie.
- **Glycémie à jeun** : souvent basse
- **FNS** : anémie normochrome, normocytaire constante avec leucopénie à PNN, hyperéosinophilie et lymphocytose relative.
- **Télé thorax face** : cœur en goutte
- **ECG** : micro voltage, PR et QT allongés, parfois onde T diphasique
- **Test à l'eau** : retard à l'élimination d'eau : Opsiurie

#### V-2-2/ Bilan hormonal

- **Cortisol plasmatique 08h** : diminuée, souvent < 3 µg/dl, un taux < 5 µg/dl fait poser le diagnostic. Un taux > 18 µg/dl permet d'infirmier le diagnostic.
- **Minéralocorticoïdes** : dosage de l'aldostérone plasmatique et de ses métabolites urinaires. Ils reviennent normaux ou bas en fonction de la sévérité de l'atteinte (atteinte de la glomérulé).
- **ACTH plasmatique** : élevée confirmant l'origine périphérique
- **Test de stimulation de la surrénale par le synacthène** : Indiqué dans les situations où le taux du cortisol de base revient dans la tranche normale (5-18 µg/dl). Dans l'ISL la cortisolémie ne s'élève pas ou s'élève insuffisamment.

## VI/ DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Elle est guidée par l'interrogatoire et l'examen clinique. On commence toujours par rechercher les causes les plus fréquentes. Le terrain (âge et le sexe) constitue un bon élément d'orientation diagnostique

### VI-1/ Rechercher une cause auto-immune : Rétraction corticale

- Rechercher un terrain auto-immun : maladies auto-immunes endocriniennes ou non endocriniennes
- Le dosage des anticorps anti-surréaliens (anti-21-hydroxylase +++), ils sont positifs surtout en début de maladie.
- TDM abdominale peut montrer une atrophie surrénale.

### VI-2/ Rechercher une tuberculose

- Rechercher les ATCD familiaux de TBC
- Rechercher chez le patient une tuberculose ancienne ou évolutive
- IDR à la tuberculine

- BK dans les crachats ou par tubage
- Télé thorax face
- ASP à la recherche de calcifications sue l'aire surrénalienne
- TDM/IRM : nécessaires si l'origine autoimmune est rendu peu probable.

### VI-3/ Rechercher les autres causes

Une fois que les 2 pathologies sus citées sont rendues peu probables, on procèdera à l'élimination des autres causes plus rare.

## VII/ FORMES CLINIQUES

### VII-1/ Formes symptomatiques

- **F. sans mélanodermie** : sujets blonds, ou alors la mélanodermie n'a pas eu le temps de s'installer.
- **F. digestives pseudo-chirurgicales** : en cas d'insuffisance surrénalienne aiguë
- **F. neuropsychiques** souvent trompeuses, patients consultant en psychiatrie.
- **F. frustes** : redoutables car, méconnues, elles sont en général diagnostiquée lors des poussées aiguës
- **F. aiguës(ISA) :**

Typiquement, elles associent,

- collapsus cardio-vasculaire et déshydratation
- troubles digestifs : diarrhée, vomissement et douleurs abdominales
- troubles nerveux : agitation, prostration, voire coma
- variations thermiques : hypo ou hyperthermie
- signes d'hypoglycémie

Biologiquement, l'on note :

- hyperkaliémie avec hypokaliurèse
- hyponatrémie avec hypernatrurèse
- hypochlorémie avec tendance à l'hypercalcémie et à l'hypermagnésémie
- acidose métabolique
- hémococoncentration

Cette ISA peut être inaugurale d'une ISL ou survenir chez un malade connu dont le traitement a été arrêté ou non correctement adapté à une situation donnée telle une agression.

- **F. dissociées :**

#### Hyperplasie congénitale des surrénales

Elle réalise un syndrome de perte de sel avec risque de décès en période périnatale. Elle est héréditaire à transmission autosomique récessive avec notion de consanguinité parentale.

Les blocs en 21 et en 11  $\beta$  hydroxylase donnent un désordre du développement sexuel (DSD) chez la fille et une puberté précoce chez le garçon. Alors que les blocs en 3  $\beta$  ol déshydrogénase et en 20-22 desmolase sont responsables de DSD dans les 2 sexes à des degrés variables. Leur diagnostic se fait par le dosage des hormones en amont et en aval du bloc, de base et/ou sous stimulation.

**Hpoaldostéronisme pur** : rare, souvent transitoire, par déficit en 18-déshydrogénase.

- **F. associées**

ISL par rétraction corticale associée à d'autres maladies auto-immunes : Maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto, hypoparathyroïdie, diabète sucré de type 1, anémie de Biermer, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé....etc.

On reconnaît 2 polyendocrinopathies à transmission autosomiques, type 1 (récessive) et 2 (dominante) associant plusieurs atteintes auto-immunes.

PEA1 = Candidose + ISP + Hypoparathyroïdie  $\pm$  Autres

PEA2 : Thyroïdite + DT1 + ISP  $\pm$  Autres

- **F. selon le terrain**

- Chez le nouveau-né : la cause la plus fréquente est l'hypoplasie congénitale corticale
- Chez l'enfant : rare, la rétraction corticale étant la cause la plus fréquente, associée à un retard staturo pondéral et troubles digestifs.

- Chez la femme enceinte : 2 périodes critiques : le 1<sup>er</sup> trimestre et l'accouchement. Le diagnostic de l'ISL au cours de la grossesse est difficile du fait de l'hyperoestrogénie.
- IS deutéropathique : IS transitoire, régressive après guérison de l'affection responsable : affection cachectisante, diarrhée chronique, anémies sévères, hypothyroïdies profondes et prolongées.

### VIII/ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

**VIII-1/ IS d'origine hypothalamo-hypophysaire** : le tableau clinique est pauci symptomatique, il n'y a pas de mélanodermie (plutôt une achromie) et le bilan hormonal est celui d'un déficit corticotrope avec cortisol bas et ACTH normale ou basse (inapproprié). L'aldostérone est, par contre, normal. Les causes sont celles de l'insuffisance antéhypophysaire (voir le cours). Nous soulevons une cause qu'on peut prévenir ou éviter, celle de la corticothérapie au long cours.

**VIII-2/ Psychasthénie** : débute le matin et régresse au cours de la journée.

**VIII-3/ Hémochromatose sans IS** : responsable de mélanodermie avec hépato-splénomégalie. Le dosage du fer sérique, de la ferritine et du taux de saturation confirme le diagnostic.

**VIII-4/ Hyperpigmentation toxique** : argent, arsenic

**VIII-5/ Malaises hypoglycémiques**

**VIII-6/ Syndrome abdominal aigu** : avec l'ISA

### IX/ PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

#### IX-1/ Traitement de L'ISL

Traitement hormonal substitutif à vie, à mettre en route de préférence en milieu hospitalier :

- **Glucocorticoïdes** : Hydrocortisone, CP à 10 mg. Eviter les surdosages surtout chez l'enfant

Dose moyenne/j = 15-25 mg (rarement 30 mg) à répartir entre 08 h et à 12 ou 14 h (dose plus importante à 08h)

Chez l'enfant : 10-18 mg/m<sup>2</sup> en cas d'HCS et 8-15 mg/m<sup>2</sup> dans les autres causes.

D'autres formes galéniques ont récemment mises au point, plus efficace, il s'agit d'hydrocortisone à libération prolongée : DuoCort et le Chronocort dont l'utilisation n'est encore large.

- **Minéralocorticoïdes** : en cas de déficit hormonal  
9  $\alpha$  fluoro-hydrocortisone (fludrocortisone), CP à 50 et 100  $\gamma$   
Dose moy/j = 75  $\gamma$  (50 à 100  $\gamma$ ), en prise unique le matin

La surveillance du traitement consiste à rechercher les signes cliniques et biologiques de sous ou de surdosage.

L'éducation et la délivrance d'une carte d'addisonien sont obligatoires.

Sans oublier de traiter, si possible, la cause : une TBC évolutive, correction chirurgicale d'une ambiguïté sexuelles.

#### IX-2/ Traitement de l'ISA

C'est une urgence médicale, le traitement doit être entamé dès la suspicion clinique, surtout lorsqu'il s'agit d'un malade connu.

##### Buts du Traitement

- Palier au déficit volémique et sodique
- Mettre en route un TRT hormonal

##### Traitement des 24 premières heures

- hospitalisation du patient
- bilan d'urgence : surtout ionogramme sanguin, urée, créatinine, glycémie, ECG, télé thorax face, dosage du cortisol plasmatique...etc.

Les autres bilans à visée étiologique seront demandés dès que possible tels que l'ECBU, l'hémoculture, ASP...etc.

- abord veineux solide
- établir une feuille de surveillance clinique et biologique (toutes les 4 à 6 h)
- recharge hydro-sodée :  
- si collapsus : macromolécules sous surveillance de la PVC (pression veineuse centrale)  
- sinon, 1 litre de SGI à 5 % + 4 à 6 g de NaCl toutes les 4 à 6 h

La quantité de solutés à donner en fonction des pertes hydriques sous contrôle de la PVC et la diurèse.

- TRT hormonal : 2 façons d'administrer l'hydrocortisone (HC)

- voie intraveineuse discontinue : 100 mg d'HC en IVD au temps zéro + 100 mg d'HC en IM à répéter toutes les 4 à 6h.
- voie continue : **perfusion continue** d'HC dilué dans du SGI par seringue électrique : 50 à 100 mg/heure.
- Minéralocorticoïdes : Acétate de désoxycorticostérone ou DOCA ou Syncortil, à donner dans les formes graves : 5 mg en IM /24 h, Maximum 5mg x 2/24 h (à 12 h d'intervalle).

**Dans les jours suivants**

- Réhydratation orale dès que possible
- Dégression progressive de l'HC à partir du 3<sup>ème</sup> jour, et sur 4 à 6j, jusqu'à arriver à la dose de 50mg avec passage à la voie orale.
- Continuer la dégression des doses par voie orale jusqu'à la dose substitutive habituelle.

**TRT préventif**

- Education thérapeutique du patient, régime normo-sodé, et carte d'ISL.
- Respecter le sevrage de lors de la corticothérapie au long cours

**X/ Bibliographie**

1. Consensus de la Société Française d'Endocrinologie sur l'insuffisance surrénale primaire. Ann Endocrinol (Paris). 2017 Dec;78(6).
2. Orphanet. Insuffisance surrénale. Disponible en ligne <http://www.orphanet.fr>