

Insuffisance surrénale

I. Introduction – Définition :

✦ Définition :

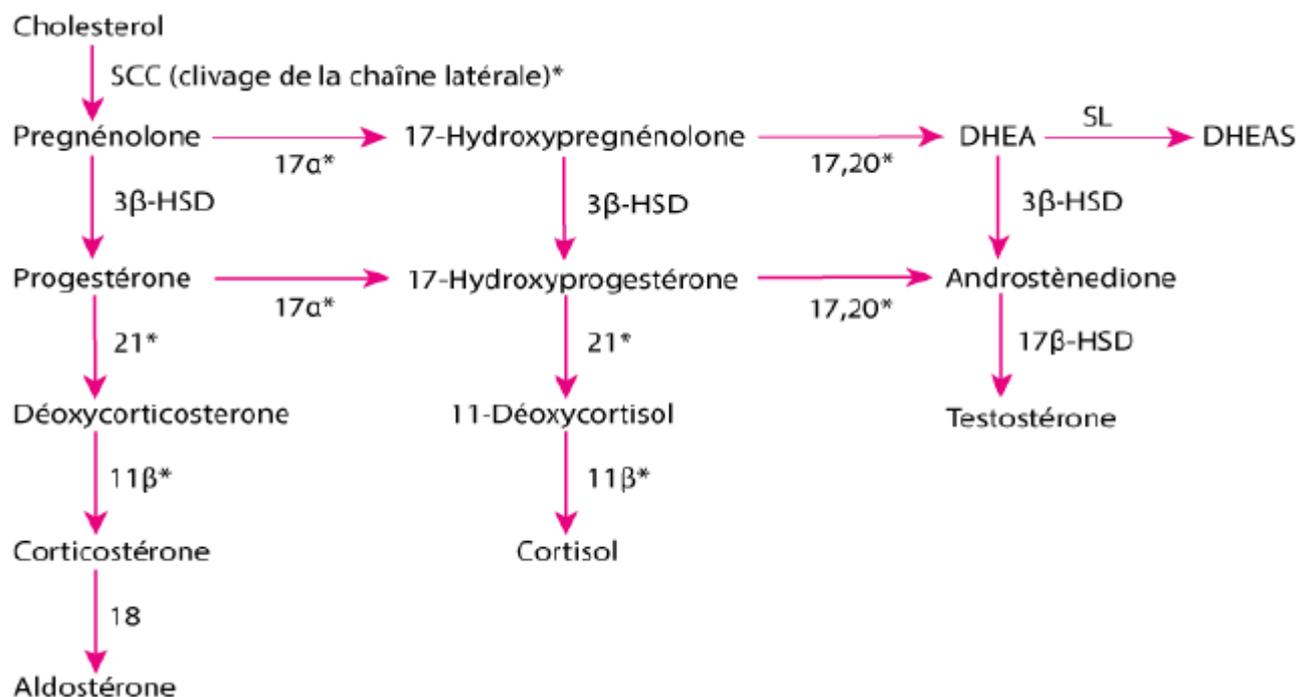
Manifestations cliniques et biologiques en rapport avec l'incapacité des cortico-surrénales à produire des quantités suffisantes de glucocorticoïdes et/ou minéralocorticoïdes.

- ✦ Pathologie classiquement rare (1/10 000 habitants)
- ✦ Pathologie potentiellement grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (passage de l'ISL à l'ISA)
- ✦ Intérêt du diagnostic, du traitement adapté et de l'éducation thérapeutique

✦ Rappel :

- Glandes paires.
- Pôle supéro interne de chaque rein.
- Portion externe = corticosurrénales (cortex).
- Portion interne = médullosurrénale (médulla).
- Corticosurrénales (synthèse des stéroïdes surrénaliens) :
 - **Zone glomérulée**, sécrétions des minéralocorticoïdes (aldostérone).
 - **Zone fasciculée**, sécrétions des glucocorticoïdes (cortisol).
 - **Zone réticulée**, sécrétion d'androgène.

✦ Stéroïdogénèse surrénalienne :



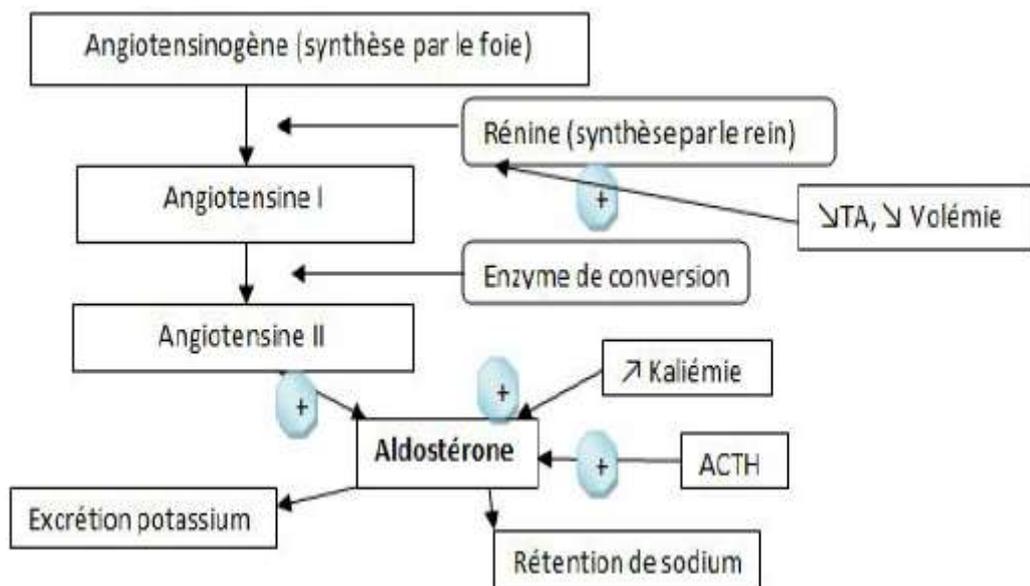
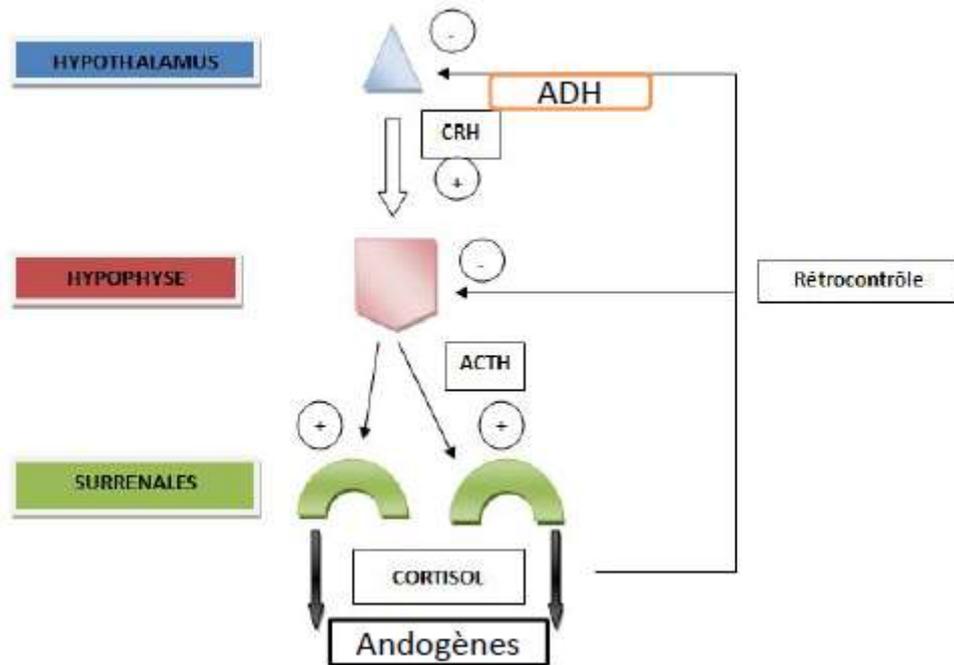
► **Fonction :**

- Sécrétion quotidienne du cortisol : 20–30mg/j
- Sécrétion quotidienne de l'aldostérone : 100–200ug/j

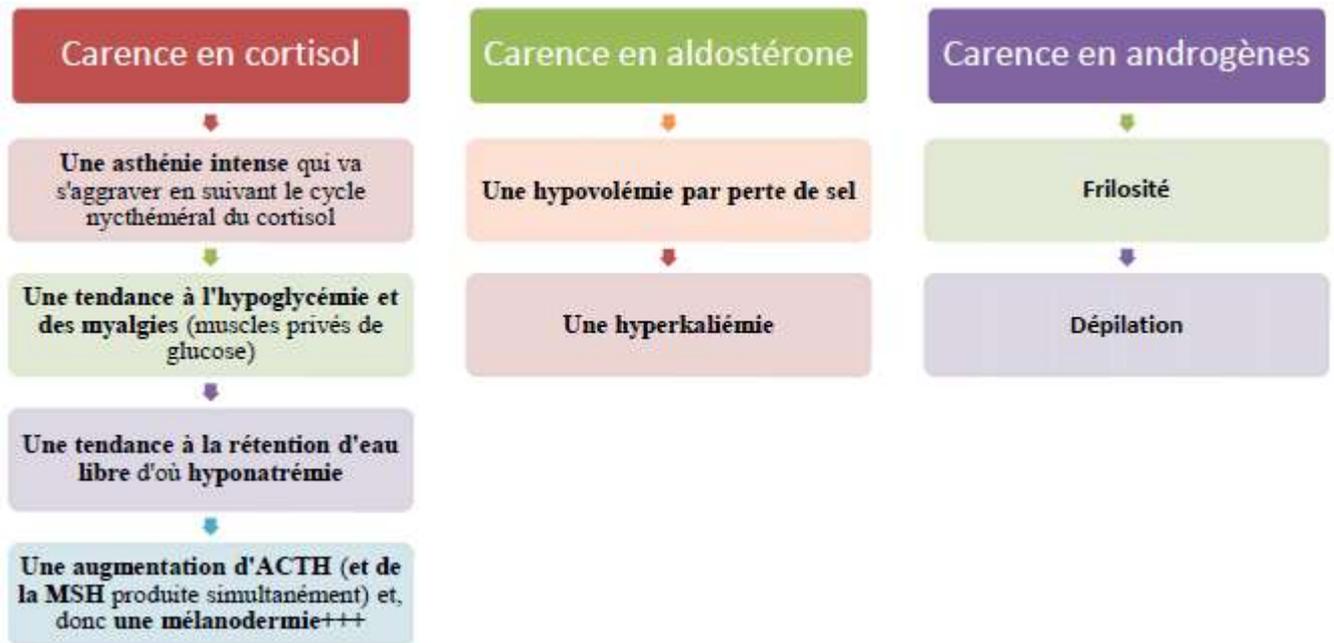
Glucocorticoïdes	Minéralocorticoïdes	Androgènes
Effet hyperglycémiant Rétention de Na Résorption osseuse Inhibe la synthèse protéique Action anti-inflammatoire anti-immunitaire Effet vasoconstricteur	Rétention sodée	Homme : même action que la testostérone testiculaire Femme : + pilosité

► **Régulation :**

La sécrétion de cortisol et de l'ACTH suivent un rythme nyctéméral, maximale le matin et minimale à minuit.



► **Physiopathologie :**



II. Classifications :

L'insuffisance surrénale d'origine périphérique (primitive) = Maladie d'ADDISON	Atteinte primitive des deux glandes surrénales avec déficit global
L'insuffisance surrénale d'origine centrale (secondaire) = Insuffisance corticotrope	Atteinte hypothalamo-hypophysaire La sécrétion d'aldostérone est respectée
Insuffisance surrénale lente	Insidieuse
Insuffisance surrénale aiguë	Décompensation

III. ISL primitive :

Le tableau peu spécifique et le début insidieux rendent le diagnostic difficile.

Seule la mélanodermie est évocatrice mais elle peut être difficile à apprécier.

A. Manifestations cliniques :

1. L'altération de l'état général :

Progressive, domine le tableau :

- **Asthénie** constante = signe le plus précoce
 - De survenue progressive
 - Absente ou modérée au lever, s'accroît dans la journée, maximale le soir (à prédominance vespérale)
 - Physique (fatigabilité à l'effort), psychique (dépression, anxiété), sexuelle (impuissance, libido)
- **Amaigrissement** : constant, progressif multifactoriel (**anorexie** +++, déficit en sel et eau, fonte musculaire, inhibition de la NGG)
- **Myalgies et arthralgies.**

2. La mélanodermie : **élément fondamental au diagnostic** :

- Coloration brunâtre (**bronzage excessif**) avec un **aspect «sale»** au niveau des plis palmaires, des ongles (striés), des **cicatrices** +++
- Surtout sur les **zones exposées au soleil** (visages, mains, avant-bras, décolleté, zones de frottement)
- **Taches ardoisées** sur les muqueuses
- Secondaire à **l'hypersécrétion d'ACTH** par levé du rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'axe HH.



Mélanodermie de l'Addisonien.

A. Pigmentation mélanique des plis palmaires.

B. Mélanodermie présente au niveau des lèvres (taches mélaniques ardoisées).

C. Stries unguéales mélaniques.

3. Les troubles digestifs : **surtout en cas de décompensation** +++

- Anorexie (sauf pour le sel +++),
- Nausées et vomissements
- Douleurs abdominales (30%),
- Diarrhées (25%) mais constipation dans 20%

La constipation peut mener à une prescription abusive de laxatifs qui sont un facteur classique de décompensation de l'ISC en ISA !!

Tout trouble digestif chez un sujet atteint ou suspect d'ISC doit faire suspecter une décompensation imminente.

4. L'hypotension artérielle :

Il s'agit de l'hypovolémie par déficit en MC + vasoplégie due au déficit en GC
Fréquente (90% ont une TA < 11/7), majorée à l'orthostatisme

5. L'aménorrhée :

Courante chez la femme (par insuffisance ovarienne prématurée primitive ou due à l'amaigrissement)

6. Pathologies auto-immunes associées +++ :

Maladie thyroïdienne auto-immune, diabète de type I, vitiligo, hypoparathyroïdie, etc.).

7. Signes psychiatriques :

Etats dépressifs +++ voire des troubles d'allure psychotique, peuvent être au premier plan retardant le diagnostic.

8. Opsurie : (retard à l'élimination de l'eau) lors de l'épreuve de surcharge en eau.**B. Explorations paracliniques :**❖ **Biologie non spécifique :**

ISCP	ISA	Déficit corticotrope
Hypo Na ⁺ et Hyper K ⁺ Carence en aldostérone : déplétion sodée, hypovolémie + réabsorption tubulaire de K ⁺	Hyper K ⁺ (++++), hypoglycémie Acidose métabolique hyperchlorémique IRA fonctionnelle Hémoconcentration, hyper Ca ⁺⁺ rare	<u>Hypo Na⁺ de dilution</u> : sécrétion inapproprié d'ADH due à la carence en cortisol <u>Tendance à l'hypoglycémie</u> surtout si déficit en GH associé

Discrète anémie normocytaire normochrome

Lymphocytose modérée avec éosinophilie (> 400/mm³)

❖ **Biologie spécifique :**

Les dosages statiques ont une valeur d'orientation :

a. Dosage du cortisol à 8h :

- Si < à 5 µg/dl : diagnostic confirmé
- Si > à 18 µg/dl : diagnostic infirmé
- Entre 5–18 µg/dl : « zone d'incertitude » = recours aux tests dynamiques

Aldostéronémie normale ou basse avec hausse de la rénine

Sulfate de DHEA diminué.

Cortisol libre urinaire et l'aldostéronurie diminués

b. ACTH :

Détermine l'origine (niveau de l'atteinte)

- Élevée donc adaptée : signant l'origine périphérique ISP
- Abaissée ou anormalement normale, donc inadaptée, en cas d'insuffisance corticotrope

c. Les tests dynamiques : si incertitude

➤ **Test au Synacthène : 1ère intention +++**

- On injecte du Synacthène® (ACTH) en IM à 8 heures, le matin à jeun
- On prélève le cortisol à T0, 30 et 60 minutes.
- Normalement, le cortisol s'élève au-delà de la limite supérieure de la norme > 18 µg/dl = l'absence d'élévation de cortisol confirme l'ISC

➤ **Test hypoglycémie insulinique et test de Métopirone : En 2ème intention**

C. Diagnostic étiologique :

- **La tuberculose** :
 - Principale cause d'insuffisance surrénalienne dans les pays en voie de développement
 - Se fait par voie hématogène
 - Destruction par le bacille de Koch
 - Les éléments en faveur :
 - Antécédents de tuberculose
 - IDR positive
 - Calcifications des surrénales à (ASP);
 - A la TDM : aspect calcifié, augmentées de taille au début de la maladie qui peuvent s'atrophier après plusieurs années.

- **Auto-immune** :
 - Elle domine les étiologies de l'IS dans les pays industrialisés.
 - Anticorps anti-21-hydroxylase
 - Associée dans 50% des cas à d'autres affections auto-immunes
 - Prédominance féminine.
 - 2 entités :
 - La polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (PEAI 1) :
Exceptionnelle, autosomique récessive (gène AIRE).
La triade classique : candidose chronique, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale.
 - La polyendocrinopathie auto-immune de type 2 (PEAI 2) :
Transmission autosomique récessive. L'IS peut être associé à une hypothyroïdie (syndrome de Schmidt), ou bien hypothyroïdie et diabète sucré (syndrome de Carpenter). D'autres affections auto-immunes aussi peuvent s'y associer : maladie de Basedow, insuffisance ovarienne prématurée...

- **Autres étiologies** :
 - Métastases : cancer bronchique,
 - Hémorragies bilatérales des surrénales
 - Causes infiltratives : hémochromatose, amylose,
 - Causes infectieuses : SIDA, syphilis, mycoses,
 - Causes iatrogènes : surrénalectomie, traitement anticortisolique (Mitotane)

- **Maladies génétiques rares** :
 - Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) : Le déficit en 21 hydroxylase représente 95%
 - Maladie de Wolman : insuffisance surrénale avec xanthomes et calcifications surrénales.

- Adrénoleucodystrophie (ALD) (maladie de Schilder) : c'est une maladie neurodégénérative sévère liée à l'X, caractérisée par une accumulation d'acides gras à très longue chaîne dans le cerveau, la moelle épinière, les testicules, le plasma et les fibroblastes.
- Hypoplasie congénitale des surrénales : gène DAX1, le gène SF-1.
- Syndrome de résistance à l'ACTH (par mutation du récepteur de l'ACTH) : dans cette entité sont regroupés le syndrome de déficit familial isolé en glucocorticoïdes et le syndrome des 3 A pour alacrymie, achalasia du cardia et IS (adrenal insufficiency).

IV. Insuffisance surrénalienne secondaire :

- L'IS secondaire (= déficit corticotrope) est isolée ou associée à un déficit des autres hormones hypophysaires.
- Corticothérapie au long court est la 1ère cause
- Les étiologies peuvent être : hypothalamique, hypophysaire, génétique, iatrogène (chirurgie hypophysaire, radiothérapie, corticothérapie au long court...).
- Le tableau clinique est moins bruyant que l'IS primitive, car la sécrétion des minéralocorticoïdes est normale
- L'hypotension et les troubles digestifs sont donc beaucoup plus rares.
- Absence de mélanodermie et la carence en ACTH est responsable d'une dépigmentation avec pâleur généralisée.
- On peut trouver une hyponatrémie de dilution en rapport avec une sécrétion inappropriée d'ADH entraînant une rétention hydrique.
- + Autres signes en rapport avec les déficits des autres axes

	ISC BASSE	INSUFF. CORTICOTROPE
CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Mélanodermie • Symptômes marqués • Pas de signes d'adénome hypophysaire • Décompensation rapide et sévère du fait de l'hypoaldostéronisme (fuite sodée + hyperkaliémie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pâleur - dépigmentation • Symptômes peu marqués • Signes en faveur d'un adénome hypophysaire si présent • Décompensation peu marquée (asthénie + hyponatrémie) car pas d'hypoaldostéronisme
BIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome d'hypoaldostéronisme (hyponatrémie-hyperkaliémie) signe d'une décompensation imminente • ACTH augmentée • Tests au Synacthène® (ordinaire + retard) négatifs 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyponatrémie plus fréquente (SIADH / opsiurie) mais kaliémie normale +++ • Pas d'hypoaldostéronisme • ACTH inadaptée • Test au Synacthène® ordinaire négatif ou parfois positif • Test metopirone ou hypo insulinique négatifs

Tableau : comparatif clinico-biologique de l'ISC basse et de l'insuffisance corticotrope

V. PEC thérapeutique de l'ISL :

Le traitement de l'ISC est simple et bien codifié. :

1. HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE À VIE :

a. **Substitution glucocorticoïde : Hydrocortisone®**

- ✓ Plus faible dose tolérée
- ✓ Les besoins sont en général entre 5,7 et 11 mg/m²/j avec une dose moyenne entre 15 à 25 mg/j
- ✓ A ajuster selon les traitements possiblement interférant (voir tableau plus bas) à répartir
- ✓ 2 à 3 prises par jour: matin et début d'après-midi OU matin, midi et milieu d'après-midi, Dose la plus élevée le matin
- ✓ Ajustement clinique

b. **Substitution minéralocorticoïde : Fludrocortisone®**

- ✓ Dose moyenne de 100 ug/j
- ✓ Apports sodés libres
- ✓ Jamais dans l'insuffisance corticotrope +++
- ✓ Ajustement clinique et biologique (ionogramme sanguin, rénine plasmatique)

c. **Substitution androgénique : DHEA®**

Non systématique : Altération de la qualité de vie, troubles de l'humeur, baisse de libido (en l'absence d'autres causes)

2. TRAITEMENT ETIOLOGIQUE :

- ☑ **Dans le cas de la tuberculose**, on institue, malgré la guérison apparente de la maladie, une quadri antibiothérapie antituberculeuse durant 1 an (très controversée).
- ☑ **Dans le cas du syndrome de Schmidt**, on institue l'hormonothérapie surrénale en même temps que l'hormonothérapie thyroïdienne. Dans le cas de cette dernière, il ne faut pas oublier les mesures de précaution (ECG +++).
- ☑ **Dans le cas des blocs enzymatiques**, des traitements freinateurs de la puberté, de l'hirsutisme et une correction chirurgicale de la virilisation peuvent être nécessaires.

3. ÉDUCATION ET RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES :

Essentielle +++++

- ✓ Le traitement est à vie : ne JAMAIS l'arrêter
- ✓ Régime normosodé : pas de régime sans sel ou de remplacement par sels de potassium
- ✓ Pas d'automédication : pas de diurétiques ou de laxatifs +++, attention aux interférences médicamenteuses
- ✓ L'adaptation de la posologie de l'hydrocortisone au stress : en cas de fièvre, traumatisme, extraction dentaire doubler ou tripler la dose

- ✓ Passer à une forme injectable en cas d'intolérance alimentaire
- ✓ Port permanent du kit d'urgence
- ✓ Carte d'insuffisant surrénalien.
- ✓ Connaître les situations de décompensation
- ✓ Connaître les signes d'une décompensation
- ✓ S'injecter de l'hydrocortisone injectable en SC en attendant le traitement d'urgence.

VI. Le suivi :

Aucun marqueur clinique ne sert à ajuster l'hydrocortisone, ionogramme et rénine servent à ajuster la fludrocortisone.

- Clinique : recherche un surdosage ou un sous-dosage :
 - Surdosage = petit Cushing (augmentation de poids, tour de taille, vergetures, infections, insomnie).
 - Sous-dosage = signes initiaux
 - Rechercher un inducteur ou inhibiteur enzymatique +++
- Biologique : pour adaptation de la fludrocortisone +++
 - Ionogramme sanguin (surtout la kaliémie)
 - Rénine plasmatique active (non systématique)
 - SDHEA si prescription de DHEA

VII. L'insuffisance surrénalienne aiguë (ISA) :

- ❖ Circonstances :
 - Traitement de l'IS interrompu ou insuffisant lors d'une situation de stress (AVC, IDM, infection, déshydratation, chirurgie...)
 - Non-respect des mesures recommandées pour le traitement substitutif : régime sans sel, utilisation de laxatifs, diurétiques, inducteurs enzymatiques.
 - L'IS lente peut être méconnue et découverte lors de l'épisode de décompensation.
- ❖ Le tableau clinique : est dominé par les signes suivants :
 - ♦ Asthénie extrême ou au contraire agitation avec confusion.
 - ♦ Aggravation des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales pouvant simuler un abdomen chirurgical.
 - ♦ Hypotension pouvant évoluer vers le collapsus. Elle traduit une déshydratation extracellulaire, qui s'associe dans les formes sévères à une déshydratation intracellulaire responsable de soif et hyperthermie.
- ❖ Sur le plan biologique :

Hyponatrémie, hyperkaliémie, hypoglycémie, signes biologiques d'insuffisance rénale fonctionnelle et d'hémoconcentration, hypercalcémie.

Prise en charge urgente.

Jamais retarder le dgc en attendant le bilan.

❖ Traitement de l'insuffisance surrénalienne aiguë :

Il repose sur :

1. La correction des troubles hydroélectrolytiques :

- Réhydratation IV : le G5% enrichi au chlorure de sodium (9g/l) est utilisé initialement puis le sérum salé 9‰. L'enrichissement en électrolytes sera adapté par la suite en fonction de la correction de la déplétion sodée.
- Nombre de litres à adapter en fonction du degré de la déshydratation : 3-4 L/24H, dont la moitié est apportée les 3 premières heures
- L'apport de K⁺ est proscrit.

2. Le traitement hormonal :

- Une dose de charge de 100mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone (HHC) est injectée en IV immédiatement.
- Puis 200 mg/24h d'HHC à la pousse seringue électrique (PSE), ou bien 50 mg en IV chaque 6h.
- La supplémentation en minéralocorticoïdes à la phase initiale n'est pas indispensable, car l'HHC à la dose de 200 mg exerce un effet minéralocorticoïde.

NB : Le traitement de l'ISA chez l'enfant se fait par une dose de charge de 50 mg/m² d'HHC en IV puis 50-100 mg/m²/24h en PSE

3. Le traitement étiologique

VIII. Arrêt d'une corticothérapie au long court :

Une corticothérapie prolongée exerce un rétrocontrôle négatif sur les sécrétions hypothalamiques (CRH et AVP)

Le rétrocontrôle négatif dépend :

- ✓ Type de corticoïde
- ✓ Dose >5 mg de prednisone
- ✓ Durée >3 semaine
- ✓ La voie

Seront considérés comme potentiellement présentant un déficit corticotrope, lors d'une corticothérapie les patients ayant :

- ◆ reçu des corticoïdes à la dose de 20mg d'équivalent de prednisone pdt au moins 3 semaines.
- ◆ présenté un morphotype cushingoïde sous traitement par corticoïdes.

L'arrêt d'une telle corticothérapie expose au :

- Risque de rebond de la maladie pour laquelle les corticoïdes ont été prescrits,
- Syndrome de sevrage en corticoïdes,
- Déficit corticotrope qui doit être évalué et substitué.

Le tableau clinique d'insuffisance corticotrope peut être difficile à reconnaître faisant penser à tort à une rechute de la maladie causale ou à une dépendance psychogène aux corticoïdes (syndrome de sevrage).

IX. Comment faire la dégression ?

Dès l'arrivée à la dose équivalente à 5 mg de prednisone, le traitement est alors substitué en 20 mg d'hydrocortisone en une seule prise le matin.

Après 2 à 4 semaines de substitution par hydrocortisone, une évaluation hormonale est réalisée.
Le dosage sanguin du cortisol doit être fait avant la prise de l'hydrocortisone du matin :

une cortisolémie de base à 8 h ou une cortisolémie après Synacthène® > 180ng/ml (18 µg/l) conclu à une fonction surrénalienne normale. L'arrêt de l'hydrocortisone est alors réalisé.

si la cortisolémie de base à 8 h est < 30 ng/ml (3 µg/l) ou si la cortisolémie après Synacthène® est < 180 ng/ml (ou 18 µg/l ou 500 nmol/l), le patient est en IS et le traitement substitutif doit être maintenu

La plupart des patients récupèrent en général une fonction surrénalienne normale après 6 à 12 mois.

Conclusion :

- L'IS est rare mais potentiellement létale.
- L'insuffisance surrénalienne est suspectée sur le tableau clinique et biologique de base, puis affirmée par l'effondrement de la cortisolémie à 8 heures et par l'insuffisance de son ascension lors du test au Synacthène®.
- Diagnostiquer une IS lente et savoir gérer l'arrêt d'une corticothérapie prolongée.
- Le traitement reste basé sur la substitution en glucocorticoïdes et si nécessaire en minéralocorticoïdes, ainsi que sur l'éducation du patient.
- Identifier les situations d'urgence et prise en charge de l'IS aigue
- Education du patient vis-à-vis des situations de stress.