

ITEM 255 : INSUFFISANCE SURRENALE

Objectifs pédagogiques terminaux : « diagnostiquer une insuffisance surrénale aiguë et une insuffisance surrénale chronique », « identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge », « argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient »

Prérequis

Le cortex surrénalien produit 3 types d'hormones : le cortisol sous le contrôle de l'ACTH, l'aldostérone sous le contrôle prédominant de l'angiotensine 2 et les androgènes surrénaliens.

Il faut connaître la biosynthèse des hormones stéroïdes, leur régulation par l'ACTH et l'Angiotensine 2, l'organisation du système rénine angiotensine. Il faut connaître les particularités de l'axe corticotrope, le cycle nyctéméral, la régulation par feed-back négatif, le rôle important du stress.

Le rôle physiologique des différents stéroïdes des surrénaliens doit être revu : rôle indispensable à la vie du cortisol et de l'aldostérone, place de l'aldostérone dans le contrôle de la pression artérielle, rôle métabolique du cortisol, intégration dans la réponse au stress, rôle anti immunitaire et anti inflammatoire, base de son emploi dans la corticothérapie.

La maladie d'ADDISON : Insuffisance surrénalienne lente primaire

Il s'agit de la destruction de la surrénale par un processus infectieux, tumoral ou auto-immun (actuellement le plus fréquent). Le déficit hormonal devient symptomatique quand au moins 90 % de la glande sont atteints. Cette maladie est caractérisée par sa progressivité, sa latence, sa révélation fréquente par une décompensation aiguë qui est une urgence médicale.

LES SIGNES CLINIQUES

Le signe physique le plus précoce est l'acquisition d'une **pigmentation** de type bronzage prédominant aux régions découvertes, sur les muqueuses, les plis de flexion, les cicatrices et les mamelons. Ce signe n'a aucune valeur chez les sujets à la pigmentation ethnique ; ce bronzage persiste en l'absence de stimulation solaire.

Les autres signes :

Asthénie progressive, d'effort qui va devenir très invalidante obliger le patient à réduire son activité puis le confiner au lit

Amaigrissement par anorexie

Hypotension ± malaise à l'orthostatisme avec constatation d'une hypotension orthostatique à l'examen

Malaises correspondant à des hypoglycémies favorisées par le jeûne (le matin au réveil) ou à l'effort

Signes digestifs : Nausées, vomissements, diarrhées précurseurs de la décompensation aiguë

LA CRISE AIGUE

C'est l'évolution naturelle de l'insuffisance surrénalienne lente, elle survient plus ou moins rapidement favorisée par un stress : infection, traumatisme ... Elle peut aussi survenir d'emblée dans des formes qui détruisent la surrénale très rapidement.

C'est un patient qui arrive en urgence avec :

Hypotension et choc par hypovolémie

Déshydratation globale : pli cutané, bouche sèche, yeux cernés

Fièvre en dehors de toute infection

troubles digestifs, douleurs abdominales qui peuvent faire évoquer une urgence chirurgicale

hypoglycémie

C'est une **URGENCE MEDICALE** à traiter au moindre doute après avoir fait les prélèvements hormonaux et sans attendre leurs résultats

EXAMENS COMPLEMENTAIRES USUELS

Ils reflètent les carence hormonale et leur impact sur le métabolisme hydrosodé, leurs résultats sont souvent caractéristiques dans la forme aiguë

Ionogramme sanguin : hyponatrémie et hyperkaliémie

perte de sel dans les urines avec natriurèse conservée inadaptée tant que le patient n'est pas en état de choc

NFS : anémie, hyperéosinophilie

Hypoglycémie reflet de la carence en cortisol

DIAGNOSTIC POSITIF

Il repose sur les dosages hormonaux :

Secteur glucocorticoïde de : Cortisol effondré à 8h, ACTH élevé

Dans les formes frustes où la sécrétion de cortisol reste conservée on s'aidera du test au synacthène* immédiat qui montrera l'absence de riposte surrénalienne à la stimulation par le fragment biologiquement actif de l'ACTH.

Secteur minéralocorticoïde : Aldostérone effondrée, Activité Rénine Plasmatique ou rénine active (fragment protéique actif de la rénine) élevée

Secteur des androgènes plus anecdotique SDHA basse

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Il existe de très nombreuses étiologies, 2 prédominant : la tuberculose et la rétraction corticale.

La tuberculose surrénalienne s'exprime tardivement des années après la primo-infection, dans la forme tertiaire de la maladie. La localisation surrénalienne accompagne fréquemment une tuberculose urogénitale qui n'a pas été diagnostiquée auparavant ou qui a été insuffisamment traitée. D'autres localisations sont possibles : pulmonaires, osseuses. Le bilan consiste à chercher les signes d'infection tuberculeuse, celle-ci laisse des séquelles à type de calcifications au niveau surrénalien, on repère ces anomalies morphologiques au TDM. Fréquemment les surrénales sont augmentées de volume, siège de pseudotumeurs qui correspondent à des tuberculomes dans lesquels le BK reste quiescent. Les autres localisations de la tuberculose doivent être recherchées : poumons, os, arbre génito urinaire, des prélèvements doivent être réalisés dans les urines, dans les sécrétions bronchiques (fibroscopie). Le plus souvent un traitement anti-tuberculeux sera proposé, si possible quand le germe aura été isolé et caractérisé.

La rétraction corticale par maladie auto immune; c'est actuellement la cause la plus fréquente de la maladie d'Addison. Les anticorps sont dirigés contre des antigènes surrénaliens et notamment les enzymes de la stéroïdogénèse. On connaît actuellement les anticorps anti 21 hydroxylase et on peut les doser dans le bilan étiologique. Les surrénales sont atrophiques au TDM. On retrouve des associations fréquentes à d'autres pathologies auto immunes spécifiques d'organes : thyroïdites chroniques, diabète de type 1, insuffisance ovarienne primaire, vitiligo, maladie de Biermer associations caractérisant les polyendocrinopathies autoimmunes de type 2. La polyendocrinopathie de type 1 (hypoparathyroïdie, candidose, insuffisance surrénale) est beaucoup plus rare.

Les tumeurs

Les tumeurs qui envahissent le cortex surrénalien peuvent être responsables de manifestations endocriniennes quand tout le cortex est quasiment détruit. Il s'agit de métastases (le plus souvent de tumeurs bronchiques), parfois de lymphomes. Le TDM montre 2 grosses surrénales, le diagnostic est suspecté par le contexte. Parfois la chirurgie surrénalienne est nécessaire pour le diagnostic.

Les Infections en dehors de la tuberculose

Certaines mycoses, le virus HIV peuvent être en cause.

Les hémorragies bilatérales sont favorisées par une augmentation de pression intra surrénalienne causée par une thrombose veineuse, des traitements anticoagulants et certaines infections (méningocoques). Ici l'insuffisance surrénale est aiguë d'emblée, sans pigmentation. Il faut rechercher des causes générales de thrombose veineuse comme le syndrome des anti phospholipides.

Les formes iatrogènes

Après surrénalectomie bilatérale

Effets secondaires de traitements anti cortisoliques Mitotane (traitement d'un hypercorticisme ou des tumeurs malignes de la surrénale), kétoconazole (Nizoral*) à fortes doses.

Les formes génétiques

L'adrénoleucodystrophie est une maladie récessive liée à l'X (atteinte exclusive des garçons). Le métabolisme des acides gras à très longue chaîne est altéré, 2 organes sont atteints : la surrénale et le système nerveux

Les anomalies moléculaires

De facteurs de transcription surrénaliens tels DAX 1

Du récepteur de l'ACTH , etc ... Elles donneront une insuffisance surrénalienne très précoce.

L'Anomalie moléculaire la plus connue est l'atteinte d'un enzyme de la stéroï dogénèse responsable d'une hyperplasie surrénalienne congénitale.

En cas de déficit enzymatique sur la voie de la biosynthèse du cortisol, il y a insuffisance surrénale donc stimulation de l'ACTH. Ceci entraîne une augmentation du volume de la glande et une hyperactivité des voies métaboliques restées ouvertes, en pratique les voies de biosynthèse des androgènes. Nous avons donc à la fois insuffisance surrénale et hypercorticisme sur les androgènes.

Le déficit enzymatique le plus fréquent est le déficit en 21 hydroxylase. Les formes cliniques sont nombreuses et leur gravité correspond à l'intensité du déficit enzymatique. Il existe une corrélation entre intensité du déficit enzymatique et nature de l'anomalie génétique de l'enzyme, la biologie moléculaire en permet l'analyse.

On décrit : des déficits complets avec insuffisances surrénales néonatales (risque vital) et virilisation des petites filles (pseudo hermaphrodisme féminin)

des déficits partiels avec pseudopuberté précoces et virilisation des enfants, possibilité de perte de sel en cas de stress

des déficits modérés révélés ou non chez les femmes adultes par un hirsutisme ± troubles des règles

Dans tous les cas le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'élévation du précurseur hormonal ici la 17 hydroxyprogestérone maintenant dosée en néonatal dans le cadre d'un dépistage systématique. La fréquence des anomalies génétiques dans la population justifie ce dépistage néonatal.

Cette pathologie autosomique récessive est actuellement accessible à un conseil génétique conduisant à un traitement per gravidique des enfants atteints permettant d'éviter la virilisation des petites filles à la naissance et les complications de l'insuffisance surrénale.

Le traitement, urgence de la période néonatale, repose sur la substitution surrénalienne et le freinage de l'axe corticotrope par la Dexaméthasone (corticoï de de synthèse de longue durée d'action) après la puberté.

TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE SURENALE DE L'ADULTE

C'est un traitement hormonal, substitutif, à vie. Une éducation du patient est nécessaire.

Posologie chez l'adulte :

Hydrocortisone 20 à 40 mg/j à adapter sur la clinique (disparition de l'asthénie, contrôle du poids, absence de signes de surdosage). Le traitement est réparti en au moins 2 prises par jour 2/3 le matin, 1/3 à 16 h.

Fludrocortisone (substitution minéralocorticoïde) 50 à 150 µg/j dose minimum permettant de normaliser la rénine sans provoquer d'HTA ni d'œdèmes ni d'hypokaliémie

Donner une carte d'Addisonien

En urgence

Compenser le déficit hormonal en cortisone par voie IV à forte dose

Corriger en parallèle la déshydratation, l'hypovolémie, le déficit électrolytique, l'apport hormonal est souvent un pré requis pour pouvoir corriger l'hypotension

Hémisuccinate d'hydrocortisone 200mg/j en perfusion continue après une dose de charge

Perfusion serum salé physiologique ± glucose 4 à 6 l le 1^{er} jour

Correction et traitement d'une cause déclenchante

Diminution progressive de l'hydrocortisone, en général de moitié tous les jours quand le stress est contrôlé, introduction de la fludrocortisone par voie orale, adaptation des perfusions

Passage au traitement oral après quelques jours

Prévention de l'insuffisance surrénalienne aiguë par 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, traiter comme une insuffisance surrénale aiguë en cas de stress majeur**

Manger normalement salé, éviter les diurétiques.

L'INSUFFISANCE CORTICOTROPE

Le déficit de l'axe corticotrope réalise une carence en cortisol. Le secteur minéralo corticoïde n'est pas touché. Cette pathologie est due à une atteinte hypophysaire. Ce déficit entraîne des risques vitaux et doit être substitué en urgence. Il s'agit d'une insuffisance surrénalienne secondaire.

LES SIGNES CLINIQUES

Ici il y a une pâleur acquise

Asthénie d'aggravation progressive débutant à l'effort

Perte de poids et anorexie

Tendance hypotensive aggravée par l'orthostatisme (rôle du cortisol sur la vasomotricité)

Malaises hypoglycémiques

Ces signes s'aggravent progressivement réduisant l'activité du patient, une décompensation surrénalienne aiguë à l'occasion d'un stress est possible

La biologie

Dans les formes graves hyponatrémie de dilution sans élévation de la kaliémie, hypoglycémie, tendance anémique

Le diagnostic repose sur le dosage du cortisol qui est bas, l'ACTH bas, l'absence de réponse correcte au test de stimulation dans les formes partielles.

Les tests hypophysaires sont :

l'hypoglycémie insulinaire (injection d'insuline pour provoquer une hypoglycémie, absence de réponse correcte du cortisol et de l'ACTH, test dangereux) ;

le test au CRF qui ne montrera pas de réponse suffisante de l'ACTH et du cortisol à la

stimulation ;

le test à la métopirone qui ne montrera pas d'élévation significative de l'ACTH et du cortisol après levée du feed-back négatif du cortisol.

La réponse du cortisol au test au synacthène est un reflet assez fidèle de la fonction corticotrope.

Les étiologies

Au premier plan les tumeurs hypophysaires ou hypothalamiques qui inhibent le fonctionnement normal de l'axe corticotrope, on retrouve des anomalies des autres axes hypophysaires et on peut visualiser la tumeur à l'IRM.

L'insuffisance hypophysaire sans tumeur due à

une pathologie de la tige pituitaire avec infiltration d'origine inflammatoire (sarcoïdose, histiocytose, lymphomes ...), infectieuse, tumeur secondaire.

Hypophysite autoimmune

Atteinte vasculaire

Le traitement

Dans les formes aiguës cf insuffisance surrénale aiguë

Dans les formes chroniques traitement par hydrocortisone seul 20 à 40 mg/j à adapter sur la clinique et à augmenter en cas de stress.

L'INSUFFISANCE CORTICOTROPE INDUITE PAR UNE CORTICOTHERAPIE AU LONG COURS

L'exposition de l'organisme à un excès de glucocorticoïdes, comme cela est réalisé au cours de toute corticothérapie, a un effet délétère sur les cellules corticotropes hypophysaires qui se dégranulent et perdent leur capacité de synthétiser et de sécréter l'ACTH. Un certain temps est nécessaire pour que ces cellules puissent être régénérées. Lors de l'arrêt d'une corticothérapie prescrite à doses supra-physiologiques (dose > 10 mg d'équivalent prednisone) depuis au moins quelques semaines, une insuffisance isolée en cortisol, clinique et biologique, doit être recherchée et substituée dans l'attente de la récupération spontanée de l'axe corticotrope.

Les signes cliniques de l'insuffisance corticotrope

Rarement graves avec : hypoglycémies organiques, fièvre, hypotension, troubles digestifs, hyponatrémie.

Le plus souvent trompeurs et devant être différenciés des signes en rapport avec la pathologie sous-jacente justifiant la corticothérapie : Asthénie, Amaigrissement, fatigabilité musculaire, arthralgies, myalgies, ralentissement psycho-moteur, syndrome dépressif.

Le diagnostic de l'insuffisance corticotrope iatrogène

Il faut différencier la sécrétion basale de cortisol qui est toujours nécessaire à une régulation optimum des métabolismes, et la sécrétion de stress, beaucoup plus intense qui récupère en dernier.

1) Evaluation de la sécrétion basale :

Cortisolémie le matin à 8h, N > 10 µg/dl ou 275 nM/l

Ce dosage interfère avec les corticoïdes de synthèse dont la prise doit être signalée au laboratoire. De plus en cas de corticothérapie prescrite à doses supra-physiologiques, il est normal d'avoir un cortisol bas reflet du freinage de l'axe corticotrope.

On recommande de réaliser ce dosage après arrêt de la corticothérapie, 24 h pour l'hydrocortisone, 3 à 4 jours sous couvert d'hydrocortisone pour les dérivés de la prednisone.

2) Etude de la réponse au stress

Celle-ci ne doit être faite qu'après récupération de la sécrétion basale.

Elle est réalisée par le test au Synacthène* (Synacthène immédiat 0,25, 1 ampoule IM ou IV) qui permet une étude indirecte, sans danger, de la sécrétion corticotrope.

Cortisolémie 30 mn à 1h après synacthène $N > 20 \mu\text{g/dl}$ ou 550 nM/l

En pratique, pour arrêter une corticothérapie

2 problèmes: la pathologie sous-jacente, l'axe corticotrope

Pour la pathologie sous-jacente : diminution progressive des doses permettant d'éviter un rebond de l'inflammation.

il y a un risque d'insuffisance corticotrope quand la posologie de prednisone est $< 7,5 \text{ mg/j}$ (posologie à multiplier par 2 ou 3 en cas de stress). Il faut substituer par hydrocortisone 20 à 30 mg /j tant que l'axe corticotrope n'aura pu être évalué.

Evaluation de l'axe corticotrope

- Après substitution de la prednisone par l'hydrocortisone (20 mg pour 7,5 mg en 1 prise le matin).
- Appréciation de la cortisolémie basale, substitution par hydrocortisone tant que celle-ci est $< 275 \text{ nmol/l}$, on guette la récupération par des contrôles mensuels. Quand la cortisolémie se normalise la substitution quotidienne est stoppée, reprise seulement en cas de stress.
- puis évaluation de la réponse au stress par un test au synacthène immédiat, arrêt de tout traitement et surveillance quand celui-ci sera normalisé.