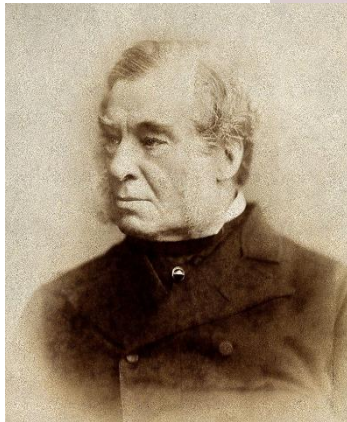


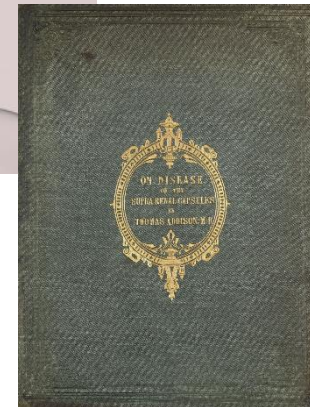
Insuffisance Surrénalienne: mythe ou réalité ?

Dr Hernan Valdés Socin

*Chargé de Cours Adjoint. Physiopathology. Université de Liège
Chef de Clinique. Service d'Endocrinologie. CHU de Liège*



Thomas Addison
(1793-1860)



On The Constitutional And Local Effects Of
Disease Of The Supra-Renal Capsules

La Saga du Cortisol

- Londres **1855**: Addison décrit la maladie (monographie de plusieurs cas)
- Paris **1855**: Armand Trousseau (1801-1867) utilise l'éponyme de maladie d'Addison.
- En **1856**, Brown Séquard (1871-1894) extirpe les glandes chez 60 chats, chiens, hamsters: « essentielles à la vie »
- En **1895** Schaffer et Oliver: effets presseurs des extraits surrénaliens
- **1901** Parke Davis: Adrenalin
- **1934** Kendall : cortisol extrait actif?

1943 Compétition Merck, Squibb, Parke Davis

1947 Coumpound E: cortisone

1950 Prix nobel partagé par Kendall, Reichstein,
Philipp Hench

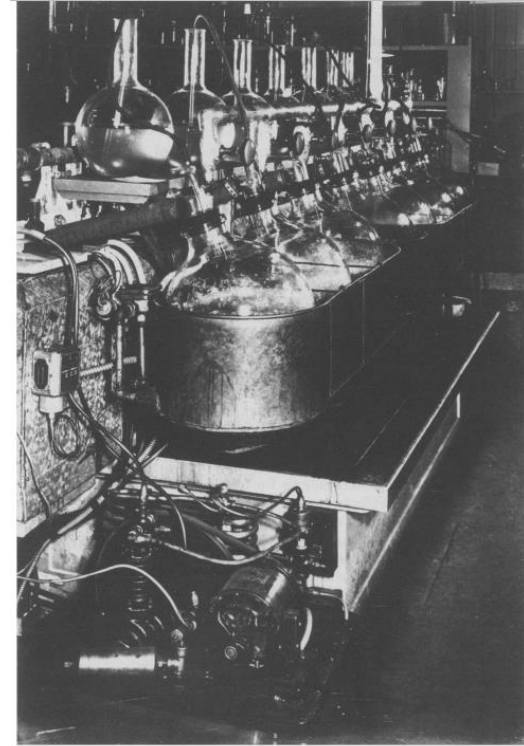


Figure 1: Part of the "pilot plant factory" for extracting hormones from adrenal glands at E. C. Kendall's laboratory, Mayo Clinic, mid-1930s. Processing capacity was at least 100,000 pounds of beef adrenals per week. (Princeton University Library, E. C. Kendall Papers, Manuscripts Division.)

Plan

1. Physiopathologie de l'insuffisance surrénalienne.
2. Prise en charge de l'insuffisance surrénalienne.
3. Suivi et prévention chez le patient avec insuffisance surrénalienne chronique.

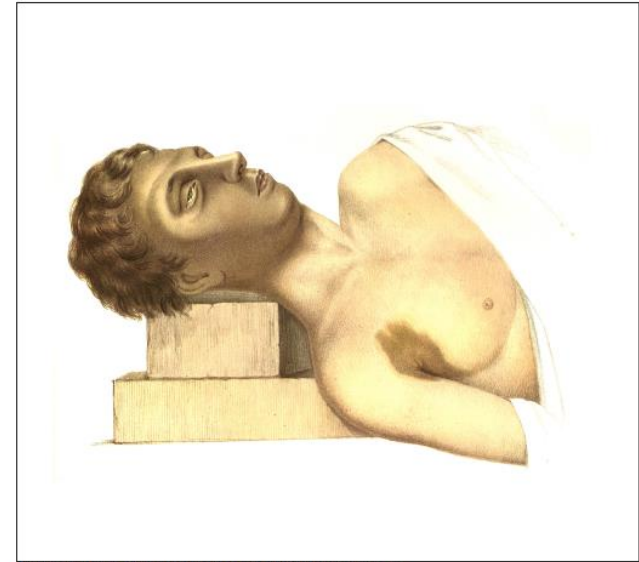
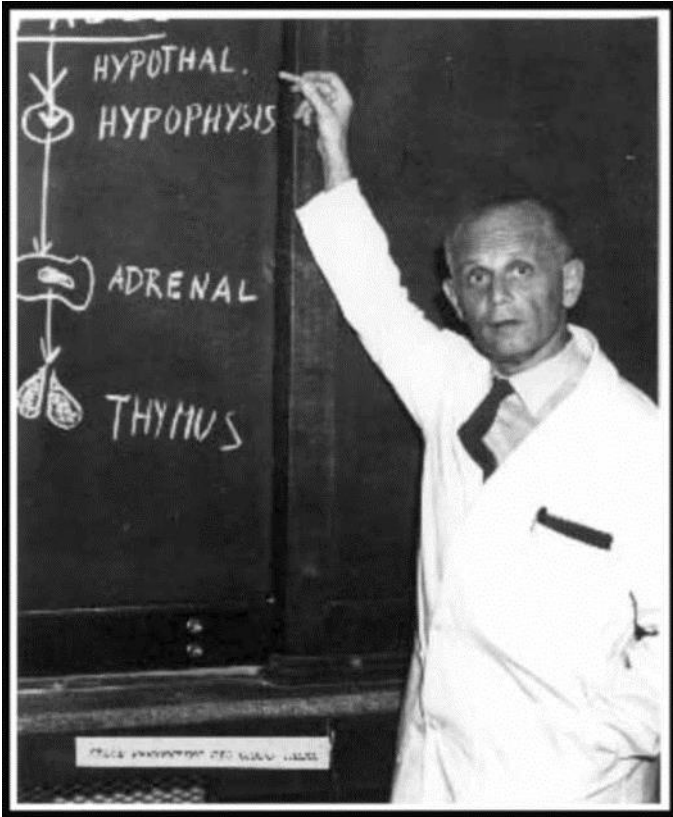


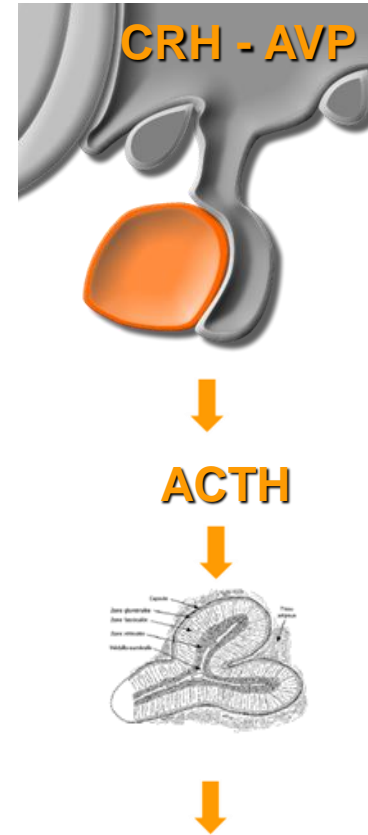
Figure 4. Autopsy image of the head and trunk of John Iveson.
Reproduced with permission from *Classics in Medicine Library*, Gryphon Editions: 1980.

Le cas de John Iveson décrit par Addison

L'Axe du Stress



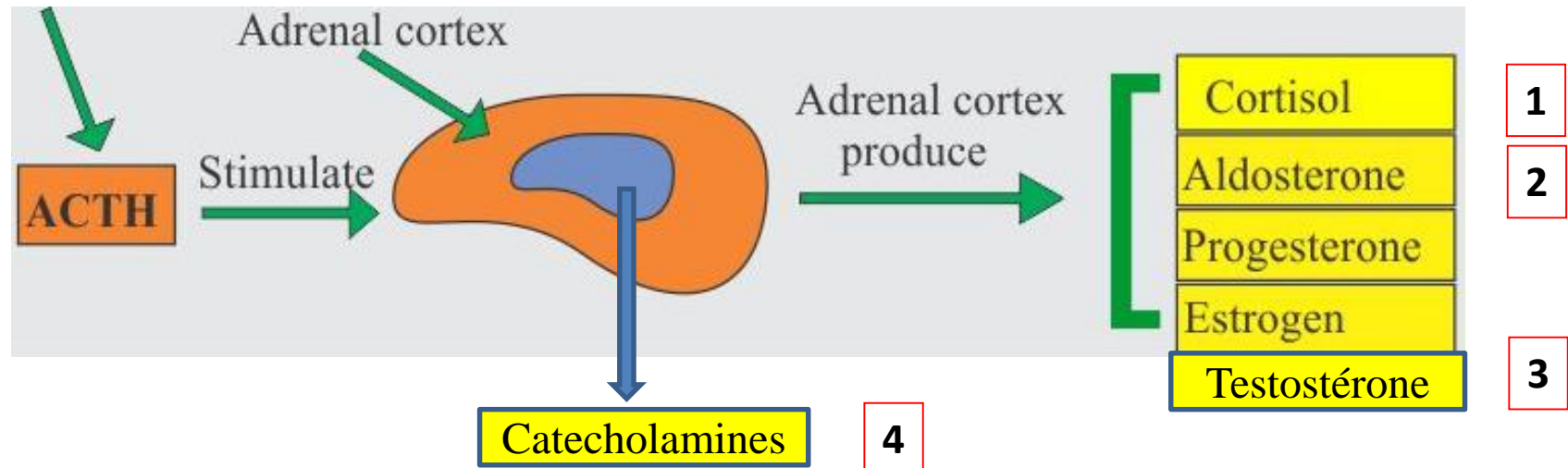
Hans Selye (1907-1982)



- Cortisol
- Aldostérone
- Catécholamines (Médulla)

Hypo adrénalisme

Hypophyse

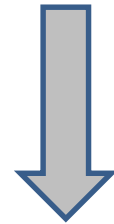


- 1- Hypo corticisme (maladie d'Addison)
- 2- Hypo aldostéronisme (hypotension, hyponatrémie, hyperkalémie)
- 3- Hypo androgénie (perte de poils pubiens)
- 4- Catécholamines (stable)
- 5- CRH augmente, alpha MSH augmente

Insuffisance Surrénale: Prise en charge

- L'insuffisance surrénalienne doit être abordée en **5 étapes**
 - Haut degré de suspicion clinique
 - Démonstration de taux bas de cortisol
 - Insuffisance surrénalienne (primaire) ou hypothalamo hypophysaire (secondaire): ACTH?
 - Identification de l'étiologie
 - Traitement par glucocorticoïdes

PRISE de SANG



Test diagnostic et
thérapeutique avec
hydrocortisone

Insuffisance Surrénalienne: Clinique

- **l'asthénie** physique et psychique ; elle est maximale en fin de journée et à l'effort.
- **l'amaigrissement**, l'anorexie, avec toutefois une conservation de l'appétence pour le sel .
- **l'hypotension artérielle** (traduisant la déshydratation extracellulaire)
- **nausées fréquentes** : l'apparition de vomissements, de diarrhées et de douleurs abdominales doivent faire craindre une ISA .
- **une dépilation** axillaire et pubienne (androgènes surrénaliens)
- **la mélanodermie** (alpha MSH).

Hyperpigmentation (1)



Pigmentation des muqueuses

Hyperpigmentation (II)



B

13

Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Houser SL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition; www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Source: Longo et al.
Harrison's principles of Internal Medicine

Insuffisance Surrénalienne: Biologie

- **Cortisolémie < 5 µg/dL (138 nmol/L)** : diagnostic d'insuffisance surrénale
- **Cortisolémie > 5 et < 18 µg/dL (138 et 500 nmol/L)** : poursuivre l'hydrocortisone en attendant un avis spécialisé
- **Cortisolémie > 18 µg/dL (500 nmol/L)** : écarte l'hypothèse d'une insuffisance surrénale
- Recherche d'un facteur déclenchant (fonction du contexte) : - test de grossesse ; - foyer infectieux : hémocultures, radiographie de thorax, ecbu... ; - scanner cérébral, - ECG ; - échographie et/ou scanner abdomino-pelvien...

Insuffisance Surrénalienne: différencier centrale/périphérique

	Insuffisance surrénale primitive	Insuffisance corticotrope
ACTH (8 AM)	élevée	Basse/inadaptée
Cortisol (8 AM)	<138 mmol/L (5 µg/dL)	<138 mmol/L (5 µg/dL)
Test	Synachten	Insuline

Crise Addisonnienne: Traitement

Au domicile :

- Injection de Solucortef 100 mg IM
- Adresser le patient aux Urgences

Mesures à prendre chemin à l'Hôpital :

- Deux voies veineuses périphériques (ou centrale si état de choc).
- Hydrocortisone 200 mg dans G5%/24 hs (IV).
- Corriger l'hémodynamique :
 - remplissage : NaCl 0,9 % : 10-20 mL/kg en 20 min, à répéter si besoin ;
 - drogues vasopressives (immédiatement si hypotension engageant le pronostic vital).
 - Corriger l'hypoglycémie éventuelle : - G10 % : 2 à 3 mL/kg IV 5 min, à renouveler si besoin - puis relais par perfusion 2 à 3 mL/kg/h.
 - Corriger les troubles hydroélectrolytiques (apports sodés et glucidiques) :
 - G5 % : nouveau-né 150-180 mL/kg/j / enfant 2,5-3 L/m² /j et apports sodés : 10-15 mEq/kg/j (maximum 408 mEq/j = 24 g, la natrémie ne devant pas augmenter de plus de 1 mEq/kg/j)
 - si besoin : antipyrétiques, antalgiques, oxygénothérapie

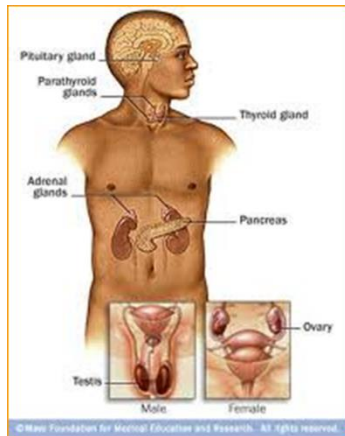
Le patient en Réanimation

- *Critically illness related corticosteroid insufficiency (CIRCI)*
 - **Clinique:** confusion/délire/coma, hypotension réfractaire hydratation IV/ catécolamines, Nausées/vomissements/ hypoxie
 - **Labo:** hypoglycémie, hyponatrémie, hyperkaliémie, acidose métabolique, hyper éosinophilie
 - **Gold standard test:**
 - Random Cortisol <10 µg/dl
 - Delta cortisol < 9µg/dl à 60 min après Synachten
 - **Traitement:**
 - hydrocortisone <400 mg/j pendant 3 ou plus jours (**shoc septique**)
 - Methylprednisolone 1mg/kg/jour (**distress respiratoire**)

Insuffisance Surrénalienne: Causes Surrénales

- **Autoimmune**

Prédisposition génétique
Association avec
Hashimoto (PEA III)



Valdes Socin et al .
Le syndrome thyrogastrique
Autoimmun. RmLg 2010

- **Iatrogène**

Sidération de l'axe
Corticoïdes inhalatoires?
Corticoïdes systémiques
Largement sous- estimée

- **Classiques**

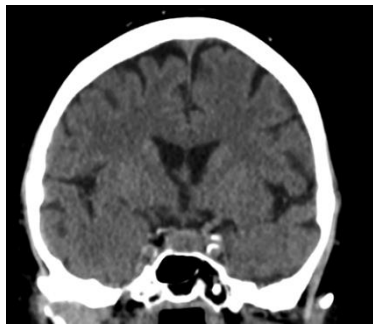
**-Hyperplasie
surrénalienne 17OHP**
-Tuberculose
-HIV et antiretroviraux
-Syndrome de
Waterhouse-
Frederichsen
(méningococce)

La cause la plus fréquente est l'insuffisance surrénale chronique (ISC) décompensée spontanément ou à la suite d'une pathologie intercurrente.

Insuffisance Surrénalienne: Causes Centrales

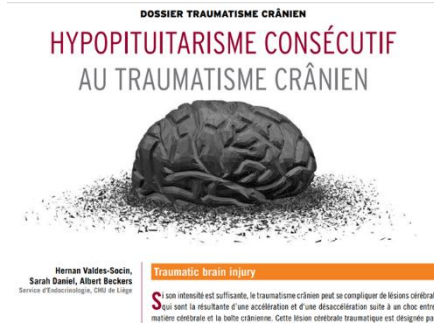
Hypophysite Auto-immune

- Prédisposition génétique
- Iatrogène (traitement oncologiques)



Hypophysite Post CLT4
(mélanome)

Trauma Crânien (TBI)



Selle turcique vide post TBI
Valdes Socin et al . Annales Endocrinol 2018

Tumeurs Hypophysaires/ Radiothérapie

TROUBLES NEUROENDOCRINIENS CHEZ
LES SURVIVANTS A UN CANCER: LE
REVERS DE LA MEDAILLE

Valdes-Socin, Lebrethon, Dresse, Beguin , Thonnard & Beckers
Editions IPSEN 2010

Dose (Gy) (Tumor type)	GH	Gonadotropin	TSH	ACTH
7-12 (Hematological Malignancy)	a	b		
18-24 (Non pituitary brain tumors)	<30%	b		
30-50 Non pituitary brain tumors	50- 100%	Infrequent	3-6%	3%
50-70 (Nasopharyngeal carcinoma)	100%	20-50%	60%	27- 35%
30-50 (Pituitary adenoma+Rx)	100%	60%	30%	60%

Darzy KH et al J Endocrinol Invest 2005

**Il n'y a pas de perte de sel car la sécrétion d'aldostérone est préservée et l'ACTH est basse.
Il n'y a pas de mélanodermie, mais bien une pâleur**

Insuffisance Surrénalienne: drogues pouvant diminuer l'efficacité de l'hydrocortisone

Anti-épileptiques:

- Carbamazépine Oxcarbazépine Phénobarbital Primidone Phénytoïne
Fosphénytoïne

Antituberculeux:

- Rifabutine, Rifampicine, Antirétroviraux Efavirenz Névirapine

Autres médicaments

- Diurétiques , Laxatifs
- Mitotane Mifépristone Étomidate Kétoconazole Métyrapone
- Griséofulvine, Mégestrol à fortes doses Médroxyprogestérone à fortes doses
- Millepertuis (induction CYP3A4) *Bauer et al Eur J Pharmacol 2002*

Quelle dose et quels corticoïdes en chronique ?

- 12 à 15 mg/m² : hydrocortisone **20 à 30 mg /24hs**
- Méthode empirique 7.3 ± 3.1 mg/m². Pas de différence entre hydrocortisone et prednisone (Caetano et al. JES 2020)
- Méthode de dé convolution et méthodes de traceur cortisol deutérium : 5.3 ± 0.5 mg/m² (Esteban et al .JCEM 1991)
- Consensus: cortisol 5 à 10 mg/m² par jour soit 10-15 mg d'hydrocortisone, à répartir **10-5-0 mg**

Insuffisance Surrénalienne Iatrogène: Mythe ou réalité?

Corticoïdes intra articulaires

Méta analyse: 4 articles

Broersen et al JCEM 2015

- Différents corticoïdes
- R: **52** (40-63)



Corticoïdes intra nasaux

Méta analyse: 39 articles

Sampieri G et al Int Forum Allergy Rhin 2021

- 1ere Génération
 - Budésonide R: 1.44 (0.3-2.5)
 - Triamcinolone R: 1.87 (0.3-4)
 - Dexaméthasone R: **22.8** (7.3-38)
- 2eme Génération
 - Mometasone R: 2.53 (0.2-5.4)
 - **Betaméthasone (n:4) risque: 31.9 (8-71)**
- Durée:
 - >1 mois R: 1.13,
 - >6 mois R: 1.67

Rôle des minéralo corticoïdes/ androgènes ?

- Alpha fludrocortisone:
 - 0.1-0.2 mg chez l'adulte
 - et 0.025 à 0.2 mg chez l'enfant
- DHEA
 - 25 à 50 mg chez la femme avec maladie d'Addison

Suivi des patients avec insuffisance surrénalienne

- Signes d'alerte
 - Perte de poids
 - Hypotension
 - Hyponatrémie
- Signes d'excès
 - Diabète
 - Ostéoporose
 - Hypertension
 - TVP

Education thérapeutique:
un élément primordial de la prévention

il est porteur d'une carte médicale, d'urgence spécifique à l'Addisonien

Règles hygiéno-diététiques

Maintien d'un régime normosodé, contreindication diurétiques et laxatifs

à son domicile ou sur soi une ampoule
d'Hydrocortisone injectable de 100 mg

- Suivi régulier de 1 à 3 fois par an chez son MG et éventuellement
son endocrinologue

The End



Région du Cashemire, Pakistan

« Le chemin est long et semé d'embûches.
Il est moins dangereux si on le parcourt ensemble »

Conclusions

- L'insuffisance surrénale aiguë est une pathologie peu fréquente , mais qui engage le pronostic vital à court terme.
- Un traitement par glucocorticoïdes est recommandé chez le patient en choc septique réfractaire.
- A évoquer devant tout état de choc inexpliqué et chez le patient sous corticoïdes au long cours.
- Le diagnostic biologique d'insuffisance surrénalienne primitive repose sur la mesure du cortisol matinal et sur le test au synacthène.
- Dans le suivi des patients avec une insuffisance surrénalienne chronique, l'éducation thérapeutique est fondamentale ainsi qu'un suivi régulier.

Question QCM (1)

- Dans le diagnostic de l'insuffisance surrénalienne primitive:
 - L'ACTH et le cortisol plasmatiques sont abaissés
 - L'ACTH est basse et le cortisol normal
 - L'ACTH est élevée et le cortisol est abaissé

Question QCM (2)

- L'insuffisance surrénalienne chronique peut se révéler par:
 - Une hypertension
 - **Une perte de poids inexplicquée**
 - Une dépigmentation de la peau et des muqueuses

Question QCM (3)

- Le traitement de choix dans l'insuffisance surrénalienne chronique chez l'adulte est:
 - Hydrocortisone 100 mg (IV) par jour
 - **Hydrocortisone 5 à 10 mg/m² (PO) par jour**
 - DHEA 25 mg (PO) par jour