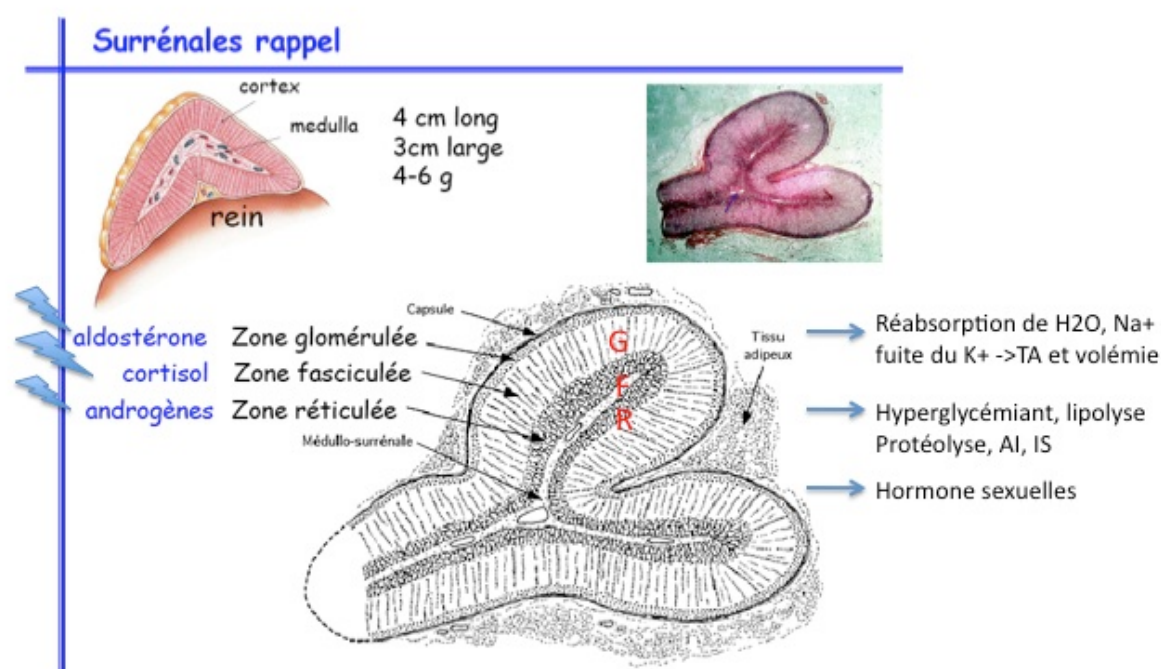


Dysfonctionnements corticosurrénaux

1. Généralités

Surrénales = 2 glandes situées sur la partie antérieure et supérieure de chaque rein.

- Partie médullaire (**médullosurrénale**) qui sécrète les catécholamines (adrénaline)
- Partie corticale (**cortico surrénale**) qui sécrète les hormones stéroïdiennes.



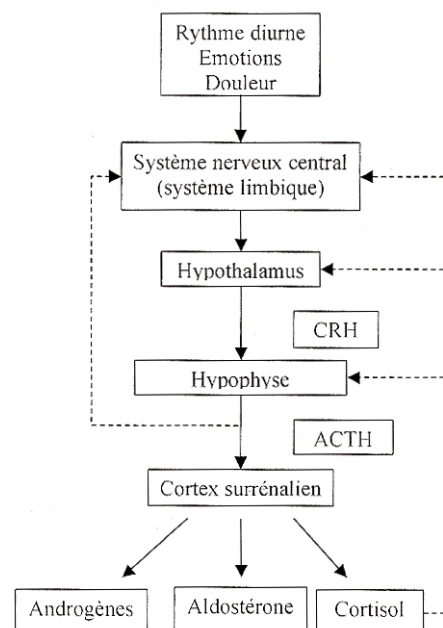
La partie corticale est composée de 3 zones :

Glomérulée :

- Produit les **minéralocorticoïdes** avec l'**aldostérone**
- Stimulée par l'angiotensine 2 (SRAA)
- Rétrocontrôle via la diminution de la perfusion et l'augmentation de la charge sodée.

Fasciculée :

- Produit les **glucocorticoïdes** avec le **cortisol**
- Stimulée par la CRH (hypothalamique) et l'ACTH (hypophysaire)



- Rétrocontrôle négatif par le cortisol sur l'ACTH et la CRH.

Réticulée :

- Produit les **androgènes** avec la **DHEA** (déhydroépiandrostérone)
- Stimulée comme la fasciculée par la CRH et l'ACTH
- Pas de rétrocontrôle.

Effets physiologiques des hormones surrénaliennes :

Action du Cortisol :

- Sur le métabolisme :

- Métabolisme glucidique

- Augmentation de la gluconéogenèse à partir des aa
 - Diminution de l'utilisation du glucose par les cellules.
 - Un excès de cortisol entraîne une hyperglycémie alors qu'un déficit en cortisol prédispose à une hypoglycémie.

- Métabolisme protidique

- Diminution de l'utilisation des aa pour la synthèse protéique et augmentation pour la néoglucogenèse (par le foie)
 - Un excès de cortisol entraîne une augmentation du taux d'aaplasmatiques et une hypoprotéinémie associée à une atrophie et faiblesse musculaire, à un amincissement de la peau et à une perte de la matrice osseuse.

- Métabolisme lipidique

- Augmentation de la mobilisation des AG et du glycérol. Redistribution des graisses qui vont s'accumuler au niveau du tronc et de la face.
 - Un excès de cortisol entraîne une hypertriglycéridémie et une hypercholestérolémie associée à une obésité facio-tronculaire.
 - Par conséquent, les différents effets du cortisol sur le métabolisme contribuent à maintenir le glucose sanguin en l'absence d'apport alimentaire ou lorsque la consommation est accrue.

- Sur le système circulatoire :

- En l'absence de cortisol, il se produit une vasodilatation qui réduit le remplissage du lit vasculaire et qui fait chuter la pression sanguine.
- De plus, la fonction rénale normale nécessite du cortisol car en son absence, la filtration glomérulaire chute et l'eau n'est plus excrétée assez rapidement.
- Le cortisol possède également une faible activité minéralocorticoïde responsable en partie de la rétention de sodium et de la fuite de potassium et de protons.

- Sur les réactions immunitaires et inflammatoires :

- Le cortisol bloque les réponses immunitaires et inflammatoires.
- Il induit la synthèse de lipocortine, inhibiteur de la phospholipase A₂.
- Il inhibe la production d'IL-2 et donc de la prolifération des lymphocytes T.
- Il inhibe la libération d'histamine et de sérotonine.
- Ces effets sont bénéfiques lorsqu'ils réduisent les lésions et les tuméfactions tissulaires et accélèrent le processus de cicatrisation.
- Par contre, ils peuvent être néfastes si les réactions de défense de l'organisme sont trop altérées.

- Sur le système nerveux central :

- Le cortisol est capable de moduler la perception et l'émotion.
- Ceci est surtout observé en pathologie.

- Sur le fœtus :

- Le cortisol intervient dans la maturation des enzymes intestinales du fœtus.
- Il agit aussi sur la synthèse des phospholipides nécessaires à un bon fonctionnement pulmonaire (surfactant).

Action de l'Aldostérone :

Elle se lie à des récepteurs cytoplasmiques au niveau des cellules du tube contourné distal et du tube collecteur. Le complexe formé passe dans le noyau et induit la transcription d'ARN messager codant pour des protéines capables d'accroître le transport du sodium.

La réabsorption massive de sodium provoque la formation d'un gradient électrochimique qui favorise le transfert passif du potassium et des protons vers l'urine.

Par conséquent, l'aldostérone augmente la réabsorption rénale du sodium et augmente la sécrétion rénale du potassium et des protons.

Lors de la réabsorption du sodium, une quantité équivalente d'eau est réabsorbée pour assurer une concentration normale de sodium dans le liquide extracellulaire.

2. Exploration des corticosurrénales :

2.1 Exploration statique :

- Le cortisol :
 - **Cortisol plasmatique :**
 - N = 100-200 µg/l à 8h
 - Dosage radioimmunologique (RIA) : mesure le cortisol total (libre + lié)
 - Pièges : oestrogènes (pilule, grossesse), hyperthyroïdie, corticoïdes
 - Prescrit le plus svu en cycle (4 prélèvements dans la journée : 8h, 16h, 20h et minuit) pour voir si rythme de sécrétion ok (cycle aboli : > 10 µg/100mL à 16h)
 - → peu intéressant
 - **Cortisol salivaire :** 5-10 µg/l
 - **Cortisol libre urinaire :** cortisolurie des 24h → marqueur fiable de l'imprégnation cortisolique sur le nycthémère
 - < 100 µg/24h
 - → référence : sensibilité, spécificité 90% = outil diagnostique majeur
 - contrôle simultané de la créatininurie

Cycle nycthéméral du cortisol max à 8h-16h et minuit ; rythme circadien avec une périodicité de 24h.

- Autres dosages :
 - **Dosage des 17-OH stéroïdes urinaires**
 - **Dosage de l'ACTH :**
 - Matin, au lever, Nle = 2-60 pg/mL
 - Indispensable pour évaluer l'axe corticotrope

- Intérêt en cas d'insuf surrénalienne :
 - ACTH élevée → origine primaire
 - ACTH nle ou basse → origine secondaire
- Intérêt en cas d'hypercorticisme :
 - ACTH indétectable → maladies surrénaliennes primitives
 - ACTH nle ou augmentée → Cushing
 - ACTH très augmentée → sécrétions ectopiques
- **Dosage de l'aldostérone sanguine et urinaire**
- **Activité plasmatique de la rénine**
- Dosage du 11-désoxycortisol (RIA) : quand suspicion de bloc en 11-β-hydroxylase

2.2 Exploration dynamique :

- Tests de stimulation surrénalienne :
 - Test au synacthène (ACTH)
- Tests de stimulation de l'axe corticotrope :
 - Test à la CRH
 - Test à LVP (lysine vasopressine)
 - Test à la métopirone
- Tests de freinage :
 - Test de freinage faible à la DXM
 - Test de freinage minute à la DXM
 - Test de freinage fort à la DXM

2.2.1 Test au Synacthène® rapide ou immédiat :

Synacthène® = β-1,24 corticotrophine = analogue de synthèse de l'ACTH (*l'ACTH stimule les surrénales donc production d'hormones*)

→ explore la réserve surrénalienne en cortisol, bon test de dépistage de l'IS

- Technique :

- Patient à jeun depuis 12h et arrêt la veille de tout corticoïde.
- Dosage du cortisol à 8h puis injection de 0,25 mg de synacthène IM.
- Dosage de la cortisolémie 30 et 60 min plus tard.

- **Résultats :**

- **Réponse normale :**

- Cortisolémie avant le test = N
- Cortisolémie après le test = x 2 et > 22 µg/100ml

- **Réponse négative :**

- Cortisolémie avant basse
- Après : pas d'élévation



Insuffisance
surrénalienne basse

- **Réponse faible ou insuffisante**

- Cortisolémie ne s'élève pas assez après le test.



Corticothérapie prolongée ou
insuffisance anté-hypophysaire

- **Réponse explosive :**

- Cortisolémie avant élevée
- Cortisolémie après x2



Syndrome de Cushing par
hyperplasie des surrénales.

2.2.2 Test au Synacthène® retard :

Sert à confirmer le test rapide

- **Technique :** même principe

- Dosage du cortisol à 8h et recueil des urines avant injection (dosage des 17-HCS)
- puis injection de 1 mg de synacthène® retard IM.
- Dosage de la cortisolémie 1 heure plus tard puis 24h plus tard
- Dosage 17-HCS dans les urines 24 et 48h plus tard

- **Résultats :**

- Cortisol doit être multiplié par 2
- 17-HCS doivent être multipliés par 2 à 6

2.2.3 Test à la CRH :

CRH ou CRF : stimule l'hypophyse → permet d'apprécier ses réserves en ACTH

- **Technique :**

- Le patient doit être à jeun

- Injection IV de 1µg/kg de CRH à 8h ou 100µg de CRH à 20h.
- Dosage de l'ACTH et du cortisol à 0 ; 15 ; 30 ; 60 ; 90 ; 120 min.
- Bien toléré, sans CI

- **Résultats :**

- **Réponse normale**

- ACTH augmente de plus de 50%
- Cortisolémie augmente de plus de 20%

Maladie de Cushing ou
insuffisance hypothalamique
= répondent à ce test

- **Réponse négative**

- Pas d'élévation de l'ACTH et de la cortisolémie

Insuffisance hypophysaire
Ou sécrétions ectopiques d'ACTH
= ne répondent pas

2.2.4 Test à la Lysine Vasopressine :

LVP = agoniste des R hypophysaires (analogue de l'arginine vasopressine) → mime l'action de la CRH et permet d'apprécier les réserves en ACTH de l'hypophyse

Même principe que test à CRH mais tolérance médiocre (pbs tensionnels) à cause de l'hypoglycémie

- **Technique :**

- Administration le matin à jeun à 8h de 10 UI de LVP en IV. (A l'hôpital)
- Dosage de l'ACTH et du cortisol à : - 15 min ; 0 ; 30 ; 60 et 90 min

- **Résultats :** idem CRH

- **Réponse normale :**

- ACTH x 2
- Cortisolémie + 30%

Maladie de Cushing ou
insuffisance hypothalamique

- **Réponse négative :**

- Pas d'élévation de l'ACTH et de la cortisolémie

Insuffisance d'origine
hypophysaire

Insuffisance d'origine
hypophysaire ou sécrétions
ectopiques

2.2.5 Test à la métopirone :

- **Principe :** La métopirone inhibe la synthèse de la 11-β-hydroxylase nécessaire à la synthèse du cortisol, ce qui entraîne une chute du cortisol et une stimulation (par rétrocontrôle) de l'ACTH (↑↑) et augmentation du 11-désoxycortisol.

Explore l'intégralité de l'axe

Dangereux, en milieu hospitalier

- **Technique :**

- CI chez les addisoniens !!
- Administration de 3g de métopirone en 24h (750mg toutes les 4h) = test long
- ou test court (30 µg/kg à minuit)
- Dosage de la cortisolémie, et du 11-désoxycortisol à + 4h (le lendemain à 8h)
- Dosage des 17-OH stéroïdes urinaires et de la créatininurie sur les urines des 24h précédent et suivant le test.

- **Résultats :**

- **Réponse positive :**

- **Normale :**

- Composé 11-désoxycortisol > 100 ng/ml pour test long (et > 80 ng/mL pour test court)
- Cortisolémie effondrée
- 17-OH stéroïdes x 3

- **Explosive :**

Maladie de Cushing ou tumeur à CRH

- **Réponse négative :**

- Pas d'élévation des 17-OH stéroïdes et du 11-désoxycortisol

} Elimination d'un Sd de Cushing.
Adénome surrénalien,
corticosurrénalome, ou Sd
paranéoplasique.

2.2.6 Tests de freinage à la Dexaméthasone :

C'est un corticoïde de synthèse pouvant freiner la sécrétion d'ACTH et donc de cortisol = bloque l'axe

a) Freinage « minute » :

- Dépistage du syndrome de Cushing
- 1mg de DXM à minuit
- Dosage de la cortisolémie à 8h le lendemain
- Nle < 20 ng/mL
- Simple mais peu spécifique (réponses anormales chez les obèses)

b) Freinage classique à dose faible : Test de Liddle

- 0,5mg de DXM toutes les 6h pendant 2 jours.
- Dosage des 17-OH stéroïdes, de la cortisolémie, du cortisol urinaire et de l'ACTH.

- **Réponse normale :**

- Cortisolémie < 2 µg/100 ml
- Cortisol urinaire < 10 µg/24h au 2^{ème} jour



Maladie de Cushing,
hypercorticisme par bloc
enzymatique.

- **Réponse négative :**

- Pas de freinage



Hypercorticisme
paranéoplasique ou atteinte
surrénalienne.

c) Test de freinage fort à la DXM :

- Il va permettre d'évaluer la dépendance à l'ACTH hypophysaire de l'hypercorticisme.
- Il permet de différencier les étiologies d'un Sd de Cushing notamment en cas d'hypercorticisme ACTH dépendant.

- **Techniques :**

- Administration de 2mg de DXM toutes les 6 heures pdt 48h. (doses × 4)
- Dosage de la cortisolémie, et du cortisol urinaire avant le test et le 2^{ème} jours du test.

- **Résultats :**

- **Réponse normale :** freinage

- Cortisolémie < 2 µg/100ml
- Cortisol urinaire < 10 µg/24h



Maladie de Cushing,
hypercorticisme par bloc
enzymatique.

- **Réponse négative :**

- Pas de freinage



Hypercorticisme
paranéoplasique (sécrétion
ectopique) ou atteinte
surrénalienne.

Hypercorticismes glucocorticoïdes

Affection rare mais grave touchant essentiellement (> 80%) la femme jeune, entre 30 et 40 ans.
Morbidity et mortalité importantes

L'hyperproduction d'hormones glucocorticoïdes (tout particulièrement de cortisol) caractérise le **syndrome de Cushing**. On désigne ainsi sous ce terme l'ensemble des hypercorticismes glucocorticoïdes (et éventuellement androgéniques) endogènes, non ou mal freinables.

Cette définition écarte formellement :

- Les hypercorticismes iatrogènes et minéralocorticoïdes
- Les hyperplasies surrénales par bloc enzymatique
- Les hypercorticismes fonctionnels (dits « d'entraînement » de l'obèse), en règle générale, parfaitement freinables.

Elle ne préjuge en rien de l'**origine** qui peut être :

- **primitivement surrénale** : adénome, carcinome
- **hypophysaire** : macro ou micro-adénome
- **ou extra-endocrinienne** : Cushing paranéoplasique

Par tradition, la **Maladie de Cushing** correspond aux hyperplasies bilatérales des surrénales d'origine hypothalamo-hypophysaire, sans macroadénome cliniquement ou radiologiquement décelable.

Donc, 2 types :

- **Maladie de Cushing** (60%) : hyperplasie bilatérale des surrénales d'origine hypothalamo-hypophysaire.
- **Syndrome de Cushing** (30 %) : ensemble des hypercorticismes glucocorticoïdes endogènes.

1 Physiopathologie :

- Causes ACTH dépendantes :

- Adénome hypophysaire corticotrope : Maladie de Cushing
- Hypersécrétion ectopique d'ACTH (ACTH-like) : Syndrome paranéoplasique (cancer du poumon, du pancréas...)

- Causes non-ACTH dépendantes :

- Adénome bénin d'une surrénale
- Corticosurrénalome malin

1.1 Effets d'une hypersécrétion d'hormones glucocorticoïdes :

- Métabolisme glucidique :

- Le cortisol est une hormone hyperglycémiante
- Stimule la néoglucogenèse et la glycogénogénèse (dans le foie)
- Inhibe la sécrétion d'insuline
- Empêche la pénétration cellulaire du glucose.

- Métabolisme lipidique :

- Répartition anormale des graisses : facio-tronculaire
- Hypercholestérolémie
- Augmentation du taux d'AG libres.

- Métabolisme protidique :

- Catabolisme protidique au profit de la néoglucogenèse
- Bilan azoté négatif
- Augmentation de l'élimination de l'urée et de la créatinine

- Système immunitaire :

- Immuno-supresseur
- Tendance à favoriser les infections.

2 Clinique :

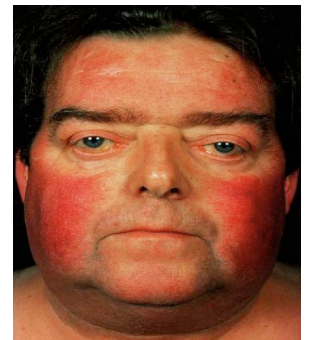
Le syndrome de Cushing est plus fréquent chez la femme de 30 à 40 ans.

2.1 Début :

Les circonstances qui amènent à la découverte de la maladie sont variables, ordinairement représentées par un arrondissement du visage, une prise de poids et ailleurs par une aménorrhée, une HTA, un diabète sucré.

2.2 Phase d'état :

- **Obésité facio-tronculaire :** répartition anormale des graisses
 - Prise de poids
 - Faciès lunaire, visage en « clair de lune », érythrosique
 - Abdomen distendu et saillant
 - Nuque en bosse de bison
 - Comblement des creux sus-claviculaires
 - Exophtalmie bilatérale
- **Hypercatabolisme protéique :**
 - **Signes cutanés et vasculaires :**
 - Peau fine, vergetures pourpres
 - Ecchymoses, purpura,
 - Retard de cicatrisation
 - Hyper séborrhée, acné
 - **Signes musculaires :**
 - Amyotrophie avec répartition rhizomélique
 - Membres grêles et asthénie
 - Signe du tabouret +
 - **Signes osseux et métabolisme phospho-calcique :**
 - Ostéoporose cortisonique
 - Ostéonécrose aseptique
 - Fractures, douleurs dorsales
 - Lithiases urinaires fréquentes
- **Signes métaboliques et dynamiques**
 - Diabète secondaire, résistance à l'insuline



- HTA modérée par rétention hydrosodée = effet minéralocorticoïde
- → Insuffisance cardiaque
- → Lithiases urinaires

- Signes neuropsychiques :

- Excitation alternant avec anxiété
- Syndrome dépressif : pouvant être maniaque ou délirant

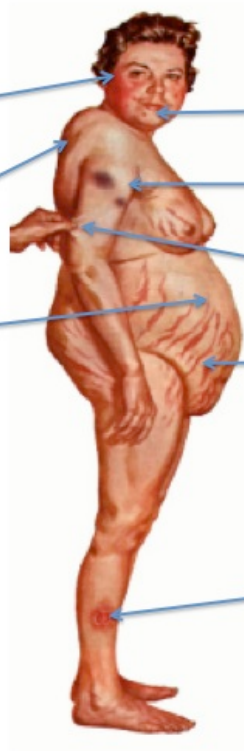
- Signes sexuels :

- Spanio- ou aménorrhée (troubles génitaux constants) +/- virilisation chez la femme
- Hypertrichose modérée chez la femme
- Impuissance, baisse de la libido



Obésité facio-cervico-tronculaire

- Faciés lunaire, erythrosique, acné
- Nuque en bosse de bison
- Abdomen distendu



Troubles cutanés

- Acné
- Ecchymoses
- Peau fine
- Vergetures pourpres

3 Explorations complémentaires :

Les meilleurs critères de certitude de Cushing sont :

- L'augmentation du Cortisol libre urinaire
- La perte du rythme nyctéméral du cortisol plasmatique
- La négativité du test de freinage

3.1 Biologiques :

3.1.1 Etude du retentissement de l'hyperC métabolique :

- NFS et plaquettes :
 - Polyglobulie modérée
 - Hyperleucocytose à PNN
 - Lymphopénie et déficit immunitaire
 - Eosinophilie
 - Thrombocytose
- Ionogramme plasmatique et urinaire
 - Effet minéralocorticoïde du cortisol qui agit à forte concentration sur les R de l'Aldostérone au niveau du TCD
 - Hypokaliémie et kaliurèse élevée → alcalose métabolique
 - Hypernatrémie et natriurèse basse
 - Hypoalbuminémie
- Autres
 - Glycémie : Syndrome d'intolérance au glucose (perturbations HGPO et hyperinsulinémie) voire diabète.
 - Calcémie N mais hypercalciurie
 - Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie

3.1.2 Dosages hormonaux statiques :

- Glucocorticoïdes :
 - **Cortisol libre urinaire augmenté +++** (meilleur reflet de l'augmentation de la production GC) → chez plus de 90% des patients
 - 17-OH stéroïdes urinaires augmentés
 - Cortisol plasmatique de 8h augmenté (> 10µg/ 100 ml à 16h)
 - Cycle nyctéméral de la cortisolémie aboli
 - Cortisol salivaire augmenté
- Autres hormones :
 - Androgènes :
 - Les 17-CS urinaires sont augmentés chez les 2 sexes
 - Le DHAS plasmatique est augmenté
 - Aldostérone : diminuée, notamment dans la Maladie de Cushing

- ACTH et LVh : résultats variables selon l'étiologie

3.2 Dosages dynamiques :

→ perte de rétrocontrôle des corticoïdes exogènes sur la sécrétion

- Test de freinage à la DXM minute : négatif
- Test de freinage à la DXM faible de Liddle : négatif
- Test de freinage fort à la DXM : positif que pour maladie de Cushing (cf plus haut)
- Test à la métopirone : positif que pour maladie de Cushing
- Test au synacthène : positif pour adénome et négatif pour corticosurrénalome, non fait pour maladie de Cushing et syndrome paranéoplasique.

3.3 Diagnostic différentiel :

Autres causes de Cortisol urinaire élevé :

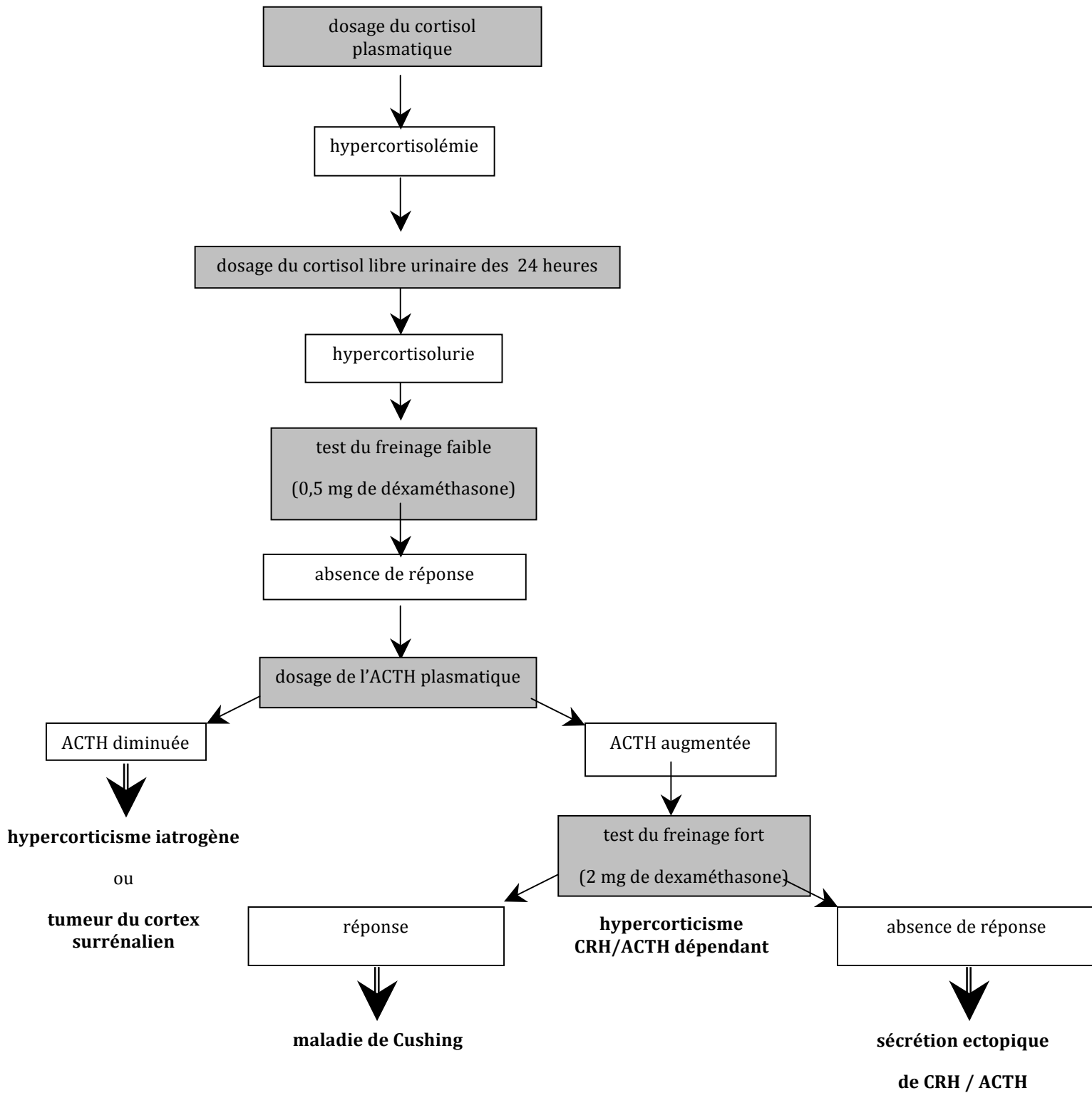
- IAM : prise de glucocorticoïdes exogènes, d'œstrogènes ou induction d'enzymes hépatiques
- Pseudo-syndrome de Cushing :
 - Obésité : faciès + répartition des graisses
 - Dépressions endogènes graves
 - Ethylisme chronique
 - Anorexie mentale
 - Stress aigu
- Insuffisance rénale
- Sécrétions intermittentes +++ : alternances hypercorticisme/eucorticisme dans un syndrome de Cushing

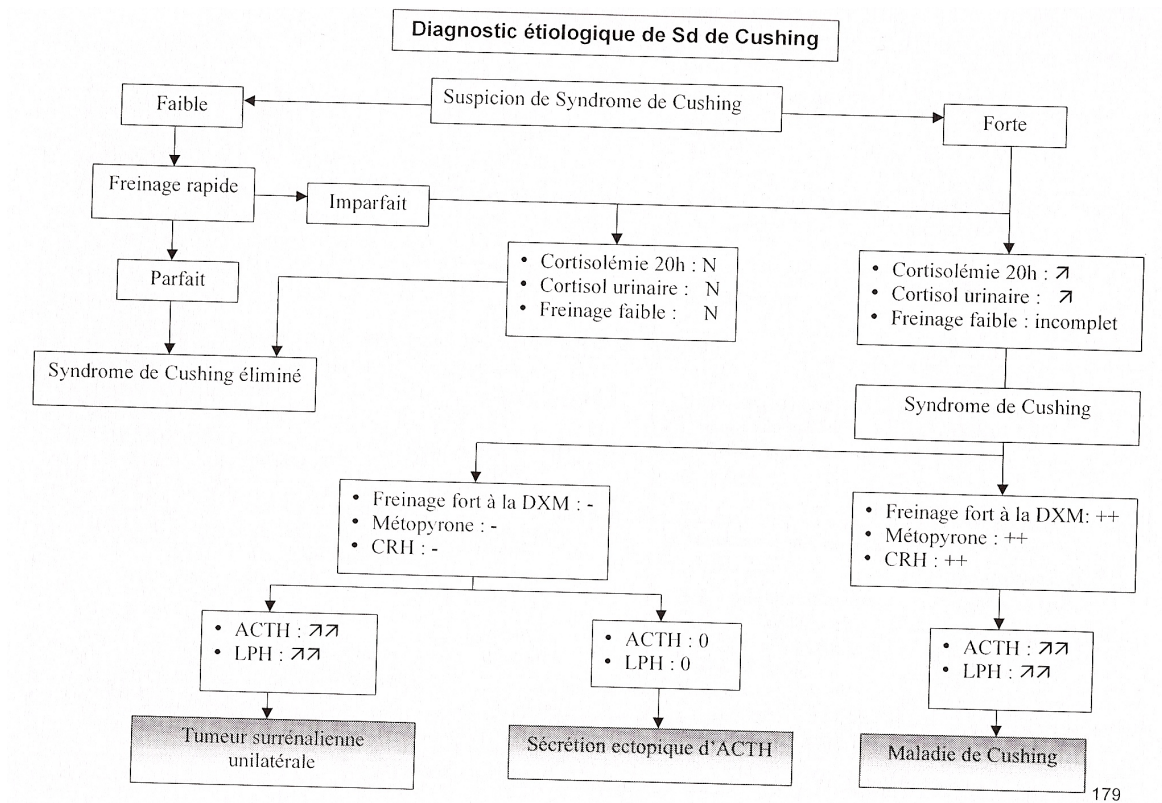
Il convient de différencier les syndromes de Cushing :

- De l'hypercortisolémie de la grossesse
- Des hypercorticismes iatrogènes
- Des hypercorticismes dits « d'entraînement »

3.4 Diagnostic étiologique :

Fig2. Stratégie diagnostique des hypercorticismes





- **Dosage de l'ACTH :**

- Permet de vérifier si l'hypercorticisme est dépendant ou non de la sécrétion d'ACTH :
- **ACTH normale ou augmentée : Syndromes ACTH-dépendants** → adénome hypophysaire ou syndrome paranéoplasique
- **ACTH diminuée : Syndromes ACTH-indépendants** → tumeur surrénalienne

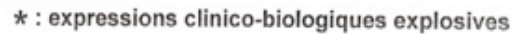
- **Tests dynamiques :**

- Réponse + : origine hypophysaire
- Réponse - : origine surrénalienne ou paranéoplasique

3.5 Analyse morphologique :

- Recherche de la lésion sécrétante par écho abdo, tomodensitométrie
- IRM surrénalienne non indispensable

sophie.mary@univ-montp1.fr



4 Evolution et complications :

Le syndrome de Cushing est une maladie sévère. Les complications peuvent être en rapport avec :

- L'asthénie musculaire
- L'ostéoporose : fracture ou tassement vertébral
- Le diabète sucré
- Les accidents thrombo-emboliques
- L'HTA et son retentissement :
 - Cardiaque : IC
 - Cérébral
 - Rénal
- Un risque plus élevé d'infections : surtout de la peau et de l'appareil urinaire
- Des psychoses avec troubles mentaux
- Lithiases rénales

5 Etiologies :

5.1 Syndromes de cushing d'origine primitivement surrénalienne :

- L'Adénome surrénalien : 10%
 - Le tableau clinique est franc, d'installation rapide.
 - La production de glucocorticoïdes et de sexocorticoïdes est nettement augmentée.
 - Les concentrations d'ACTH et de LPH sont diminuées, non stimulables par la CRH.
 - Les tests de freinage forts sont négatifs.
 - Une hypertrophie surrénale unilatérale est décelable au scanner.
- Le carcinome surrénalien : 10%
- L'hyperplasie micro-adénomateuse bilatérale de la surrénale : est une entité

5.2 Syndromes de Cushing d'origine hypothalamo-hypophysaire :

5.3

- Le macro-Adénome hypophysaire :
 - L'expression clinique initiale est soit tumorale soit endocrinienne.
 - L'ACTH et la LPH sont très augmentées.
 - Les tests de freinage sont négatifs.
- La maladie de Cushing par hyperplasie bilatérale des surrénales : 70%
 - Etiologie la plus fréquente.
 - L'hyperproduction hormonale reste modérée.
 - L'ACTH peut être légèrement augmentée ou normale, mais inadaptée à l'hypercortisolémie.
 - Elle est stimulable par la CRH .
 - Les tests de Liddle fort et de freinage par la DXM IV sont souvent négatifs

5.4 Syndromes de Cushing paranéoplasiques : 10%

L'ACTH est très augmentée, de même que la LPH avec augmentation du rapport LPH/ACTH. Mais l'ACTH peut être normale et on invoque alors la sécrétion par la tumeur d'un analogue du CRH.

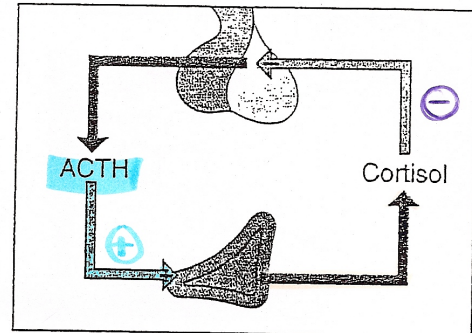
Tumeurs bronchiques, pancréatiques...

Syndrome de Cushing

a. Normal

Production de cortisol par le cortex surrénalien stimulée par l'ACTH

Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur la libération d'ACTH par l'hypophyse

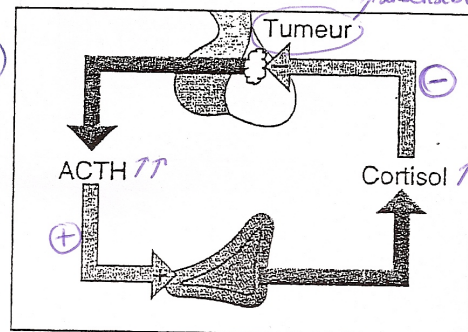


b. Maladie de Cushing (= adénome HPsaire : 70%)

Sécrétion d'ACTH augmentée

Hypophyse insensible au rétrocontrôle négatif par les taux normaux de cortisol

Nécessité de taux de cortisol plus élevés pour obtenir un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH

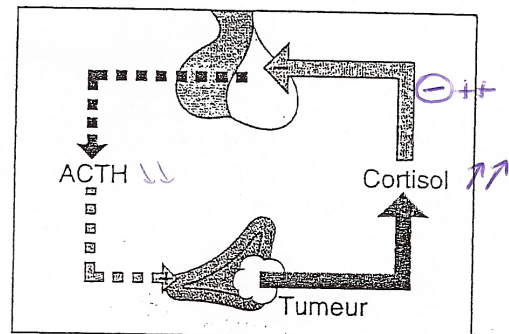


c. Tumeurs surrénaliennes 20%

Production autonome de cortisol

La cortisolémie élevée inhibe la sécrétion d'ACTH

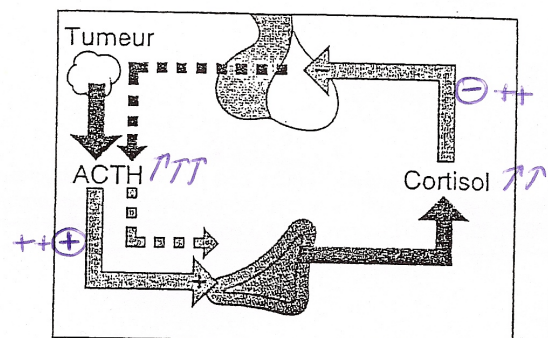
(50% adénome / 50% carcinome)



d. Sécrétion ectopique d'ACTH 10%

L'ACTH sécrétée à taux élevés par la tumeur détermine une surproduction de cortisol

Inhibition de la sécrétion hypophysaire d'ACTH



	ACTH indépendant		ACTH dépendant	
	Adénome bénin	Corticosurrénalome malin	Maladie de Cushing	Σ paranéoplasique
Fréquence	7%	11%	70%	11%
Anapath			• Micro-adénome • Présence de récepteurs aux glucocorticoïdes • Maturation harmonieuse de la POMC	• Cellules neuro-endocrines • Au niveau bronchique (50%), peut être différencié ou peu
Terrain	H = F	H = F	F jeune ou d'âge moyen	H = F
Clinique				
• Etat général • Sd tumoral • Mélanodermie • Virilisation • Evolutivité	• Conservé • Non • Non • Non • Lente	• Altéré • Surrénalien • Non • Oui (↑ DHEA) • Rapide	• Conservé • Hypophysaire primitive • Possible modérée • Parfois (↑ DHEA) • Lente	• Altéré • Poumons +++ • Franche • Parfois (↑ DHEA) • Rapide
Biologie usuelle				
• Potassium • pH	• N • N	• ↓ • alcalose	• N • N	• ↓ • alcalose
Hormones				
• ARP • Aldostérone • ACTH plas • 17-CS urinaires • Composé S	• ↓ • N ou ↓ • ↓ • N ou ↓ • N	• ↓ • N ou ↑ • ↓ • ↑↑↑ • ↑↑↑	• ↓ • N ou ↓ • N ou peu ↑ • ↑ • ↑↑↑	• ↓ • N ou ↓ • ↑↑↑ • ↑ • N
Tests dynamiques				
• Freinage fort • Métopirone • CRH • Synacthène	• Négatif • Négatif • Négatif • Positif	• Négatif • Négatif • Négatif • Négatif	• Positif le plus souvent • Explosif • Positif	• Négatif • Négatif • Négatif
TDM surrénales	Masse homogène unilatérale, petite atrophie controlatérale	Masse hétérogène dense, grande taille Atrophie controlatérale	Surrénales symétriques et hyperplasie	Surrénales symétriques et hyperplasie
IRM hypophysaire	N	N	Micro-adénome	N
Scintigraphie surrénalienne	Hyperfixation unilatérale Extinction surrénale saine	Pas de fixation de la tumeur	Inutile	Inutile
ACTH dans les sinus pétreux	Inutile	Inutile	Gradient avec le sang périphérique	Pas de gradient
Marqueurs moléculaires	Expression N d'IGF-2	Surexpression IGF-2		
Traitement	• Surrénalectomie unilatérale • TS temporaire voire définitif	• Exérèse tumorale • OP'DDD =LYSODREN®	• Chir hypophysaire • Traitement médicamenteux : ➢ OP'DDD ➢ Kétoconazole	• Ttt du primitif • +/- ttt antimitotique continu par OP'DDD
Pronostic	• Excellent • Surveillance de la fonction corticotrope	• Sombre • Métastases	• En cas de chirurgie : disparition des symptômes en qq mois • Persistance intolérance au glucose et HTA possible	• liée à la nature de la tumeur et de son exérèse

6 Traitement :

6.1 Traitement symptomatique.

6.2 Traitements étiologiques médicamenteux :

- Anticortisoliques de synthèse (surrénalectomie chimique) :
 - **LYSODREN®** : **Mitotane** ou **Op'DDD** (orthoparaprimé dichloro diphenyl dichloroéthane) → inhibiteur enzymatique ?
 - **ORIMETENE®** : Aminoglutéthimide
 - **NIZORAL®** : **Kétoconazole** → à forte dose, inhibe la stéroïdogénèse
 - (+ hormonothérapie constitutive)

6.3 Traitements étiologiques chirurgicaux :

Toujours précédé par un ttt anti-cortisolique

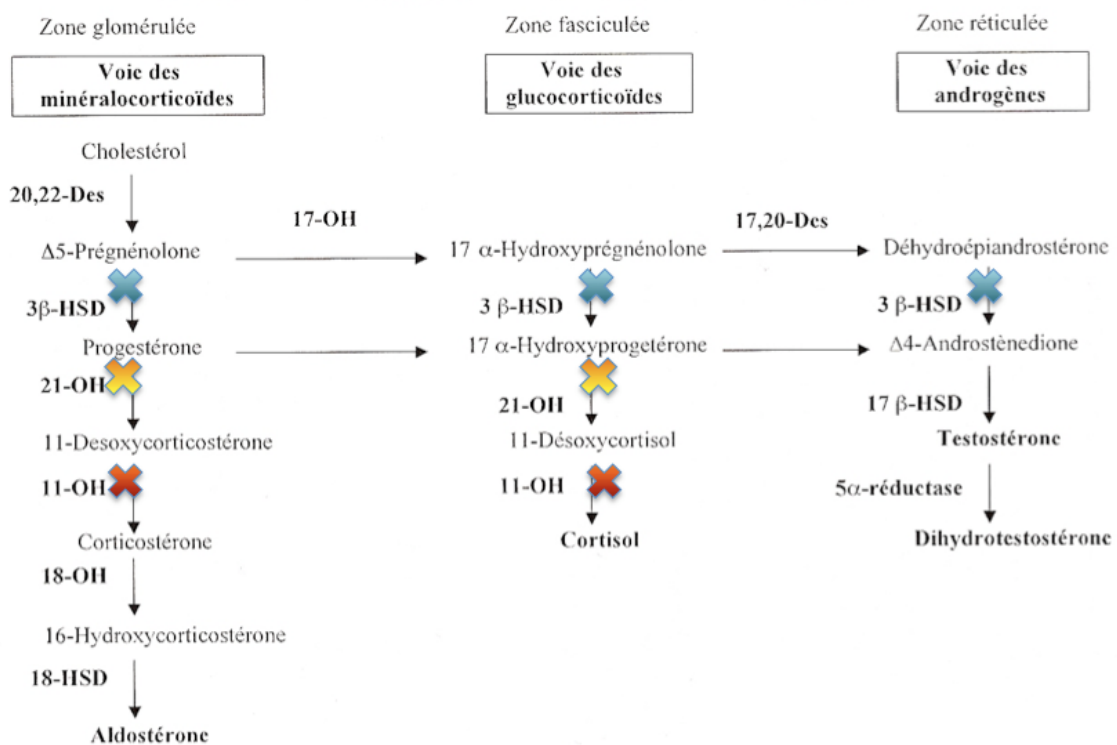
- Maladie de Cushing : adénomectomie sélective ou élargie de l'hypophyse
- Syndrome de Cushing :
 - Surrénalectomie totale, uni- ou bilatérale
 - +/- Radiothérapie
 - +/- hormonothérapie substitutive

Hypercorticismes hyperandrogéniques

Hypersécrétion d'androgènes par le cortex surrénalien. Peut être isolé ou accompagné de la sécrétion d'autres stéroïdes corticaux.

Les androgènes normalement produits par la surrénale jouent un rôle physiologique mineur. En revanche, leur sécrétion excessive (tumeurs, anomalies de la biosynthèse hormonale) détermine des tableaux d'androgénisation dont l'expression clinique est très différente en fonction de l'âge et du sexe du sujet.

Principales voies de synthèse des stéroïdes surrénaliens



1 Etiologies :

1.1 Hyperandrogénies pures :

= **Hyperplasie virilisante congénitale des surrénales par déficit enzymatique** (dépistage néotatal) secondaire à une interruption de la voie de synthèse du cortisol. Le défreinage corticotrope qui en résulte détermine un emballement de la synthèse des précurseurs hormonaux et une déviation vers la production d'androgènes. (*Diminution de synthèse du cortisol => hypersécrétion*)

d'ACTH => hyperplasie des surrénales avec accumulation de précurseurs stéroïdiens en amont du déficit)

L'altération peut se situer à 3 niveaux :

- Déficit en 21-hydroxylase (50%)
 - Ambiguïté sexuelle à la naissance, virilisation post-pubertaire :
 - Déficit congénital :
 - Syndrome de virilisation pur (syndrome de Wilkins)
 - Syndrome de virilisation et de perte de sel (Synd de Debré-Fibiger)
 - Forme acquise de l'adulte : apprente uniquement chez la femme → hirsutisme, stérilité par anovulation
 - Accumulation de progestérone, de 17-OH progestérone, DHEA et androsténédione.
- Déficit en 11-β-hydroxylase : (très rare)
 - Pseudohermaphrodisme féminin, masculinisation des organes génitaux externes, virilisation des organes génitaux externes et troubles des règles.
 - Accumulation de 17-OH progestérone et de 11-desoxycortisol
- Déficit en 3-β-hydroxystéroïde DSH
 - = Syndrome de Bongiovanni
 - Ambiguïté sexuelle à la naissance, hirsutisme, acné, irrégularité du cycle menstruel.
 - Accumulation de prégnénolone, DHEA, 17-OH, progestérone.

	Déficit en 21-hydroxylase	Déficit en 11β-hydroxylase	Déficit en 3β-hydroxystéroïde DSH
Fréquence	90%	2 ^{ème} cause	
Clinique	Forme à révélation précoce : - ambiguïté sexuelle à la naissance - avec ou sans perte de sel - déficit enzymatique majeure	Forme à révélation précoce - pseudohermaphrodisme féminin - masculinisation des organes génitaux externes	Forme à révélation précoce : - ambiguïté sexuelle à la naissance - avec perte de sel - décès
	Forme à révélation tardive : - symptomatique : virilisation para/post-pubertaire - asymptomatique - déficit enzymatique partiel	Forme à révélation tardive : - discrète virilisation des organes génitaux externes - troubles de règles	Forme à révélation tardive - hirsutisme - acné - irrégularité du cycle menstruel
Accumulation	progestérone, 17OH progestérone, DHEA, androsténédione	Composé S, 17OH progestérone	Prégnénolone, DHEA, 17OH progestérone, 
Biologie	↗ androgènes, ↘ cortisol et aldostérone	↘ cortisol, aldostérone	↘ cortisol, aldostérone ↗ androgènes
Caractéristiques	2/3 syndrome de perte de sel	HTA	Syndrome de perte de sel

1.2 Tumeurs androgéniques de la surrénale :

- Peu fréquentes
- Virilisantes (et féminisantes)
- Surtout chez les sujets jeunes et après la puberté, chez les femmes +++
- Elles déterminent une hypersécrétion d'androgènes (ou d'oestrogènes) svt considérable et non freinable par la DXM
- Installation rapide d'un syndrome de virilisation intense

1.3 Hyperandrogénies mixtes : Origine tumorale maligne ++

2 Clinique :

La clinique passera quasiment inaperçue chez l'homme.

- Durant la vie embryonnaire :

- Chez le garçon : un excès d'androgènes est peu expressif.
- Chez la fille : il entraîne entre le 3^{ème} et le 5^{ème} mois de la vie embryonnaire une virilisation des organes génitaux externes d'importance variable. On retrouve un pseudo-hermaphrodisme féminin allant de l'hypertrophie clitoridienne à la masculinisation complète

- Durant la seconde enfance :

L'hyperandrogénie surrénalienne entraîne dans les deux sexes une accélération initiale de la croissance, mais la soudure prématurée des cartilages de conjugaison assure une maturation osseuse précoce, si bien que la taille définitive est inférieure à la normale.

De plus, apparaissent des signes de virilisation.

- Au moment de la puberté : Il n'y a plus de signe de maturation vraie des organes génitaux.

- Chez l'adulte :

- Chez l'homme : l'hyperandrogénie surrénale n'a pratiquement pas de traduction clinique
- Chez la femme : l'expression endocrinienne est en revanche importante et entraîne :
 - des signes de féminisation : anovulation, stérilité ou avortements spontanés

- des signes de masculinisation : virilisme pileux, peau grasse (acné séborrhéique), raucité de la voix, hypertrophies des grandes lèvres et du clitoris

3 Diagnostic :

3.1 Dosages hormonaux :

- Augmentation des 17-cétostéroïdes (17-CS) avec augmentation préférentielle de la DHEA
- Augmentation de la testostérone plasmatique
- Augmentation de la DHAS plasmatique (= spécifique → affirme l'origine surrénalienne)

3.2 Effets sur les récepteurs :

- Présence de cellules androgéniques sur les frottis vaginaux.
- Atrophie de l'endomètre.

4 Traitement :

- **Analogues de la LHRH** peu utilisés
- **Inhibiteurs de la 5alpha réductase** : PROSCAR® (Finastéride)
- **Antagonistes de l'aldostérone** : inhibant aussi la fixation aux récepteurs androgènes
ALDACTONE (spironolactone)
- **Anti-androgènes :**
 - ANDROCUR (cipotérone),
 - DIANE (+ éthinyl-oestradiol)
 - EULEXIN (flutamide),
 - ANANDRON (nilutamide),
 - CASODEX (bicalutamide)

Hyperaldostéronismes primaires

Production excessive d'aldostérone par atteinte de la zone glomérule des surrénales :

- **Hyperaldostéronisme primaire :**
 - Adénome surrénalien de la zone glomérulée ou **Syndrome de Conn** (60%) (aldostérone plasmatique freinable)
- **Hyperaldostéronisme secondaire :**
 - Hyperplasie bilatérale des surrénales (40 % ; aldostérone plasmatique non freinable).
 - Stimulation anormale du SRAA (HTA, oedèmes).
 - Carcinome exceptionnellement

Touche les femmes entre 20-50 ans +++

Fréquence non négligeable

Les hyperminéralocorticismes purs peuvent se confondre avec les hyperaldostéronismes.

1. Physiopathologie :

Hypersécrétion d'hormone minéralocorticoïde = Aldostérone et stimulation des Rc de type 1 au niveau des tubules contournés distaux rénaux.

- **Rétention hydro-sodée :**
 - Hypervolémie
 - HTA
- **Fuite urinaire de potassium :**
 - Hypokaliémie (responsable des signes cliniques ++) et hyperkaliurèse caractéristique de l'hyperaldostéronisme.
 - Freinage de la sécrétion d'insuline.
- **Fuite urinaire d'H⁺ :**
 - Explique l'alcalose métabolique.
- **Freinage du SRAA :**
 - Signe le caractère primaire de l'hyperaldostéronisme. (Activité Rénine Plasmatique basse = ARP basse)
 - Rénine haute si hyperaldostéronisme secondaire.

2. Syndrome de Conn :

2.1 Clinique :

Doit être systématiquement évoqué devant une **hypertension + hypokaliémie**
sans prise médicamenteuse

3 signes importants de syndrome de Conn :

- **HTA** : constante, permanente et modérée.
- **Syndrome polyuro-polydipsique** (freq 80%) : polyurie d'importance variable
- **Troubles neuromusculaires** :
 - Parfois révélateurs
 - En rapport avec l'hypokaliémie
 - Myasthénie, crise de tétanie possible chez la femme
 - Accès paroxystiques de pseudoparalysie, prédominant aux membres inférieurs
- Absence d'oedèmes et pas d'hypernatrémie (vie FNA)

2.2 Biologie :

- **Retentissements périphériques de l'hyperaldostéronisme :**
 - Hypokaliémie et hyperkaliurie
 - Natrémie à la limite supérieure (Nle ou augmentée) et natriurie normale
 - Rapport Na/K urinaires > 1
 - Bicarbonates et pH augmentés → alcalose métabolique
 - Cependant les urines restent alcalines du fait de l'excrétion des ions H⁺ sous forme d'ions ammonium
 - Tendance à l'hyperglycémie à jeun (freinage de la sécrétion d'insuline)
- **Mise en évidence de l'hyperaldostéronisme :**

Les explorations doivent être effectuées en régime normosodé et à distance de la prise de diurétiques.

- Aldostéronémie augmenté

- Aldostéronurie augmentée (dans les urines à pH1)
- 17-OH, CLU et 17-CS normaux

- **L'hyperaldostéronisme est primaire ?**

- **L'ARP est diminuée et non stimulable** par l'orthostatisme
- L'aldostérone est non freinable par le régime hypersodé
- Diagnostic de certitude :
 - Rénine basse
 - Aldostérone élevée.
- Rapport Aldostérone/rénine > 30 :
 - Nle : < 9 en décubitus
 - Nle : < 12 debout

Caractère primaire de l'hyperaldostéronisme

Association : Hypokaliémie + kaliurèse → hyperaldostéronisme

Hypokaliémie + HTA → suspecter hyperaldostéronisme

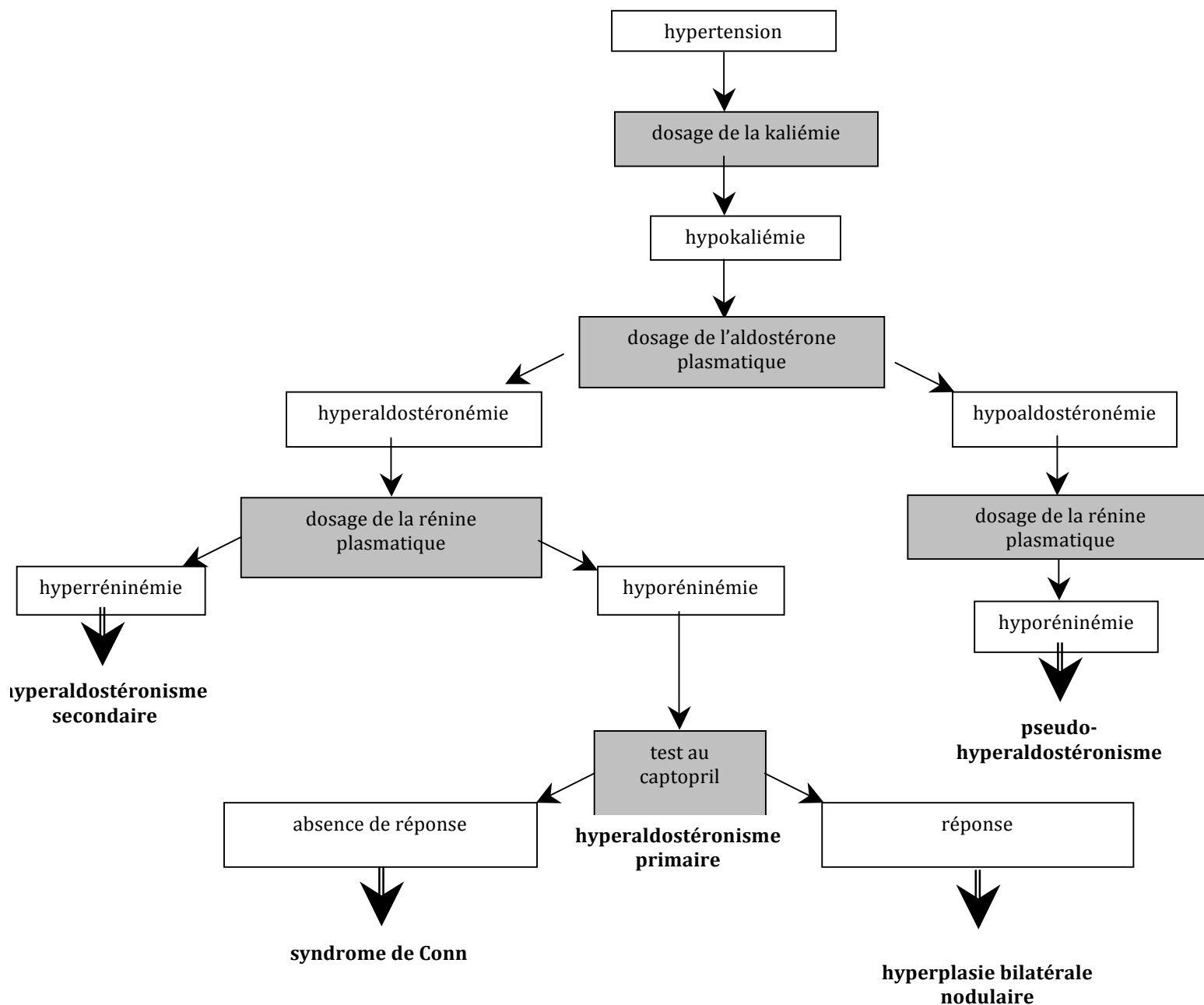
2.3 Diagnostic différentiel :

Le problème majeur est d'écarter les autres causes d'HTA s'accompagnant d'hypokaliémie :

- **Pseudo-hyperaldostéronisme primaire :**
 - Aldostérone N ou basse et rénine basse
 - Syndrome de Cushing
 - Syndrome de Liddle
 - Abus de glycyrrhizine : réglisse, pastis
 - Carcinome surrénalien
- **Autres hyperminéralocorticismes,** non liés à un hyperaldostéronisme mais à une autre substance connue (excès de DOC ou de corticostérone) ou inconnue, notamment au cours des enzymopathies surrénales :
 - Bloc de la 11-bêta-hydroxylase
 - Bloc de la 17-hydroxylase
- **HTA avec hyperaldostéronisme secondaire :**
 - Aldostérone + rénine élevées

- HTA traité par diurétique
- Sténose des artères rénales
- Tumeur sécrétant de la rénine
- HTA maligne
- Fuite digestive de K⁺ chez un patient traité pour HTA :
 - Induite par diarrhées ou vomissements
 - Kaliurèse basse (diag différentiel)

Fig3. Stratégie diagnostique des hyperaldostéronismes



2.4 Diagnostic étiologique :

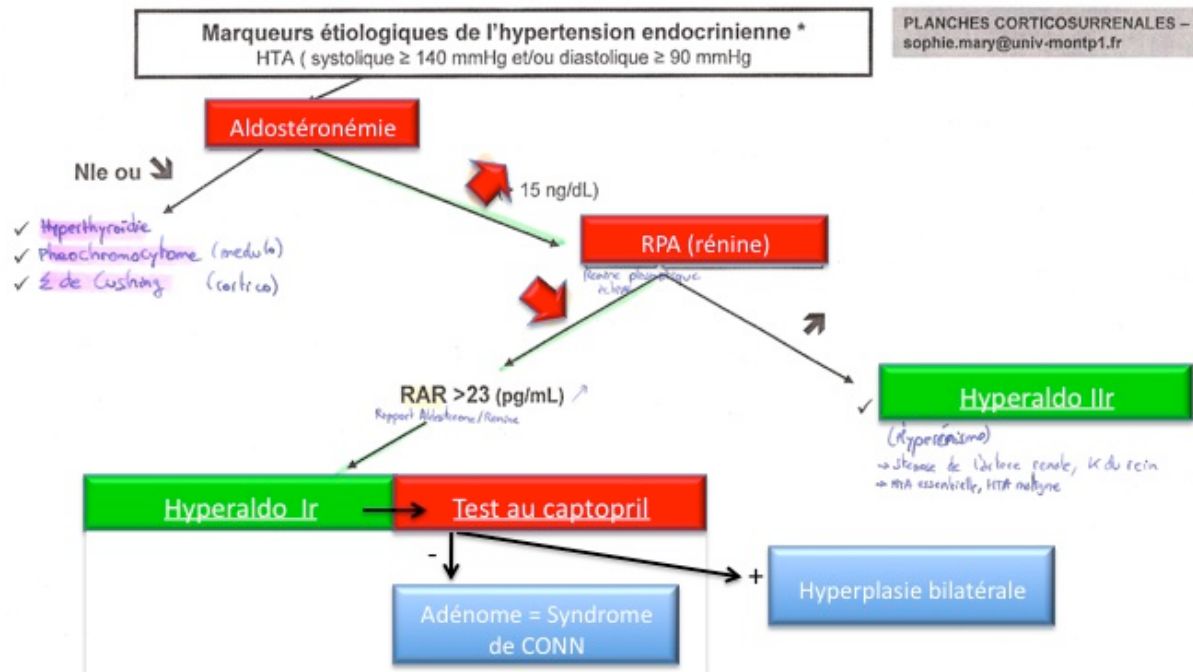
Les 2 causes principales de Syndrome de Conn sont :

- Adénome surrénalien
- Hyperplasie bilatérale des surrénales
- + hyperplasie freinable par la dexaméthasone

Seules les épreuves dynamiques biologiques permettent de faire le diagnostic étiologique :

	Adénomes	Hyperplasie bilatérale des surrénales
Fréquence	2/3	1/3
Sévérité du tableau bio	Anomalies franches	Anomalies frustres
En position couchée		
Aldostérone plasmatique	• Valeurs abaissées mais plus élevées que dans les hyperplasies	• Valeurs stables ou augmentée
Cycle nyctéméral	• Conservé • Parallèle à celui du cortisol	• Absent
ARP	• Très abaissée voire effondrée	• Abaissée
Après orthostatisme prolongé (4 h), le matin		
Aldostérone plasmatique	↘ dans 80% des cas	Elévation nette
ARP	• S'élève de façon significative	
Réponses aux tests de stimulation (ACTH) et de freinage (DXM)		
Aldostérone plasmatique	• Sous ACTH : ↗ de manière transitoire (idem sujet sain) • Sous DXM : ↘ et perte du cycle nyctéméral	• Plutôt sous la dépendance de la rénine ou de l'aldostérone • Sous DXM : ↘ de l'ARP et aldostérone plasmatique (corrélées)
Test au Captopril (50 mg per os)		
En décubitus		
Aldostérone plasmatique	• Test négatif	• Test positif
Epreuve de charge de sel avec arrêt des diurétiques		
Aldostérone plasmatique	• Non freinable	• Freinable normalement

❑ Stratégie diagnostique devant une HTA + hypoK⁺



2.5 Traitement :

- Ttt de l'Adénome : ttt chirurgical
 - Surrénalectomie unilatérale
 - Préparation de 6 semaines à l'intervention : correction de la dépression potassique et contrôle de la TA par la Spironolactone ALDACTONE® à la poso d'environ 2 mg/kg/j (= compétition avec l'Aldo au niveau de son R)
 - Guérison dans 70% des cas
 - Les patients restant hypertendus doivent être traités par la Spironolactone
- Ttt de l'hyperplasie bilatérale des surrénales :
 - Ttt médical : Spironolactone 3-5 mg/kg/j
 - Parfois nécessité d'associer un autre anti-hypertenseur

3. Hyperaldostéronismes secondaires :

Il s'agit de l'hyperaldostéronisme dépendant du système rénine-angiotensine et accompagné d'hypertension artérielle.

Etiologies :

- physiologie (privation de sel, grossesse)
- iatrogénie (diurétiques, laxatifs, oestroprogestatifs)
- sténose de l'artère rénale
- syndrome néphrotique
- cirrhose
- syndrome de Bartter (sécrétion inappropriée d'ADH)
- HTA maligne

Clinique :

- hypertension artérielle ou tension artérielle normale
- asthénie
- faiblesse musculaire
- paresthésie

Biologie :

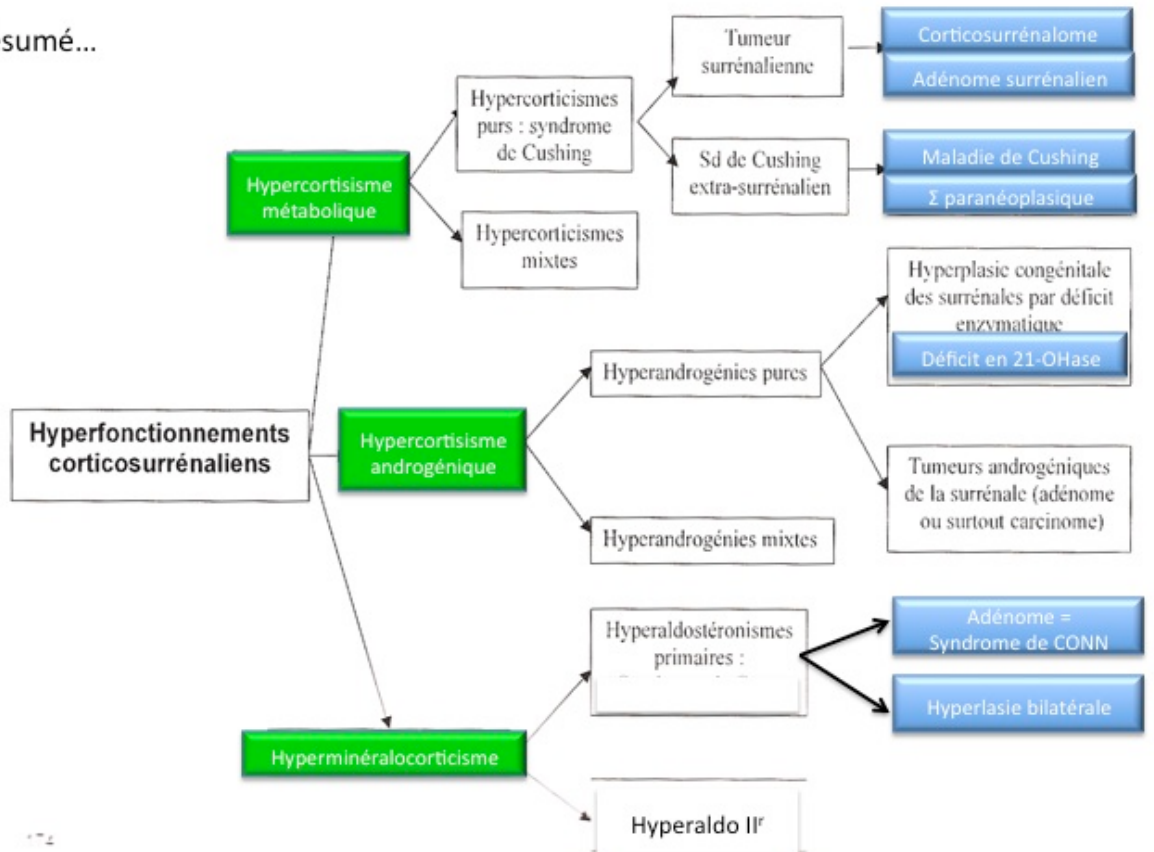
- hyperaldostéronémie
- hyperréninémie
- hypokaliémie
- tendance à l'alcalose

→ taux d'aldostérone plus important et ARP plus élevée que dans l'hyperaldostéronisme 1r.

Prise en charge : celle de la cause

EN RESUME

En résumé...



Hypofonctionnements corticosurrénaux

Déficit progressif ou brutal de sécrétion de l'ensemble des hormones surrénales (minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes, sexocorticoïdes) et accessoirement médullosurrénales.

L'Insuffisance corticosurrénale (ISC) peut être :

- Primitivement surrénale : maladie d'Addison. (complète ou dissociée) ACTH ↑
- Secondaire : due à une insuffisance antéhypophysaire, ou à une corticothérapie prolongée ACTH ↓

Les insuffisances corticosurrénales pourront être **lentes ou aiguës** (→ URGENCE MEDICALE !!!)

1. Physiopathologie :

Dans l'atteinte protosurrénale, le déficit hormonal s'accompagne d'un **défreinage hypophysaire** (augmentation de l'ACTH) **et du SRAA** (augmentation de l'ARP). Les épreuves de stimulation de la corticosurrénale sont **négatives**.

- Déficit en glucocorticoïdes (*cortisol*) :
 - Diminution des réserves en glycogènes du foie → **risque d'hypoglycémie**
 - Diminution des réserves en glycogène musculaire → **fatigabilité musculaire**
 - Action aldostérone-like
 - Leucopénie éosinophile → déficit immunitaire, **sensibilité aux infections**
- Déficit en minéralocorticoïdes (*aldostérone*) :
 - Fuite de sodium dans les urines → DEC → **hypotension**
 - Réabsorption du K → **hyperkaliémie**
 - Diminution de la pression osmotique vasculaire → HIC (transfert d'eau vers IC).
 - La sécrétion d'aldostérone n'est plus sous le contrôle de l'ACTH !
- Déficit en androgènes :
 - Pas de risques vitaux
 - Participe à la fatigabilité des malades.

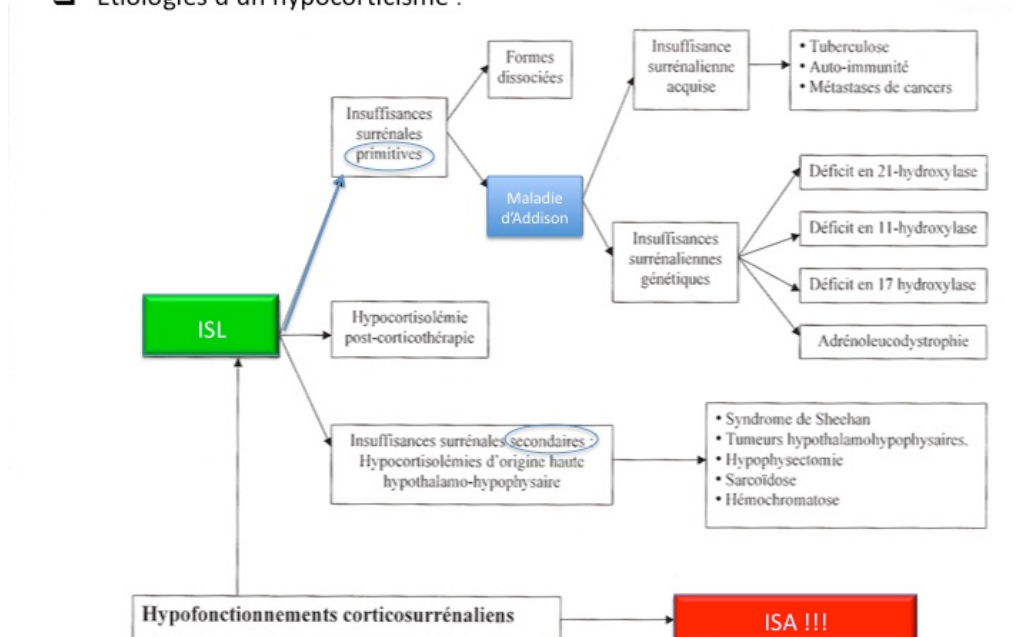
Insuffisances surrénaliennes lentes (ISL)

1 ISL primitive : Maladie d'Addison-Biermer

1.1 Etiologies :

- **Tuberculose surrénalienne :**
 - 1^{ère} cause en France mais en baisse.
 - Scanner surrénalien ou ASP -> Calcification des surrénales
- **Rétractation corticale** (maladie auto-immune) :
 - 2^{ème} cause en France mais fréquence en augmentation.
 - Pathologie auto-immune / Femmes+++
 - Isolée ou associée à d'autres MAI (DID, Biermer, Hypoparathyroïdie)
- Iatrogène : chirurgie, kétoconazole, OP'DDD
- Envahissement des surrénales (K)
- Hémorragies bilatérales des surrénales
- Thrombose surrénalienne (syndrome des anti-phospholipides)
- Adrénoleucodystrophie (maladie héréditaire liée à l'X qui entraîne l'accumulation d'acide gras à très longues chaînes C24 et C26 suite au déficit d'une enzyme peroxysomale)
- Infection : syphilis, VIH, agents opportunistes CMV, Toxo, Crypto
- Mycoses : histoplasmosse, blastomycose

□ Etiologies d'un hypocorticisme :



1.2 Clinique :

L'aspect le plus évocateur est réalisé par la maladie d'Addison

- Début :
 - Insidieux et progressif
 - Souvent révélé par l'asthénie et la pigmentation
 - Mais l'affection peut aussi se démasquer brutalement à l'occasion d'un stress
- AAAA :
 - **Asthénie** physique, psychique, sexuelle à prédominance vespérale et à l'effort → signe le plus précoce
 - **Amaigrissement** constant, massif et rapide
 - **Anorexie**
 - **Amyotrophie**
- Mélanodermie : (80% des cas) « Maladie bronzée »
 - Pigmentation de la peau et des muqueuses : « main addisonienne »
 - Hyperpigmentation brune diffuse et inhomogène
 - Due à une augmentation de MSH via ↑ du rétrocontrôle +
 - Au niveau des zones découvertes, de flexion ou de frottement, cicatrices, mamelons + tâches ardoisées sur les lèvres et les joues
- Autres signes :
 - Hypotension artérielle
 - Troubles digestifs :
 - Constipation
 - Nausées, Vomissements, Diarrhées (attention → risque de décompensation en l'IS aiguë)



1.3 Examens complémentaires :

1.3.1 Retentissement viscéral et métabolique : (présomption)

Les premiers examens n'apportent qu'une contribution médiocre au diagnostic

- NFS :

- Anémie : modérément normochrome, normocytaire et arégénérative parfois masquée par l'hémoconcentration (DEC)
- Leuconeutropénie
- Lymphocytose
- Eosinophilie
- Ionogramme sanguin et urinaire :
 - Hyponatrémie avec natriurèse augmentée
 - Hyperkaliémie avec hypokaliurèse
 - Hypochlorémie
 - Hypercalcémie constante
- Glycémie : Hypoglycémie fréquente

1.3.2 Mise en évidence du déficit hormonal : (certitude)

- Déficit en glucocorticoïdes :
 - **Effondrement du cortisol libre urinaire** (CLU)
 - **Cortisolémie basse à 8h**
 - **Effondrement des 17-hydroxycorticostéroïdes (17-OH) :**
 - Leur mesure permet d'apprécier la sécrétion des glucocorticoïdes
 - Se fait sur les urines de 24h recueillies sur antiseptique (créatinine mesurée en parallèle)
 - Après hydrolyse, extraction et concentration
 - Sont dosés par la méthode de Porter et Silber par condensation avec la phénylhydrazine en milieu H₂SO₄
 - **Test de stimulation au synacthène :**
 - Immédiat : négatif
 - Retard : négatif
- Déficit en minéralocorticoïdes :
 - Aldostéronurie basse
 - Aldostérone plasmatique diminuée
 - Test à la Lysine Vasopressine : cortisolémie dépasse plus de 30% sa valeur basale (= réponse positive, normale)

- Déficit en sexocorticoïdes :

- 17-CS effondrés chez la femme, simplement abaissées chez l'homme
- diminution du DHAS plasmatique

1.3.3 Origine primitivement surrénale du déficit hormonal :

Celle-ci est prouvée par :

- L'augmentation des concentrations des stimulines :

- **ACTH augmentée** : dosage radioimmunologique. Tenir compte du rythme nycthéméral
- **ARP augmentée** : quantité d'angiotensine I libérée en 1h par le plasma testé mis en présence d'une quantité déterminée d'angiotensinogène

- La négativité des épreuves de stimulation :

- Test au Synacthène rapide : n'augmente pas significativement la cortisolémie dans l'heure suivante
- Test au Synacthène retard : permet de préciser l'origine d'une insuffisance surrénalienne

ACTH diminué pour hypothalamo/hypophysaire

CRH diminué (hypothalamus) ou N pour différencier Hypothalamo/hypophysaire

1.3.4 Bilans complémentaires :

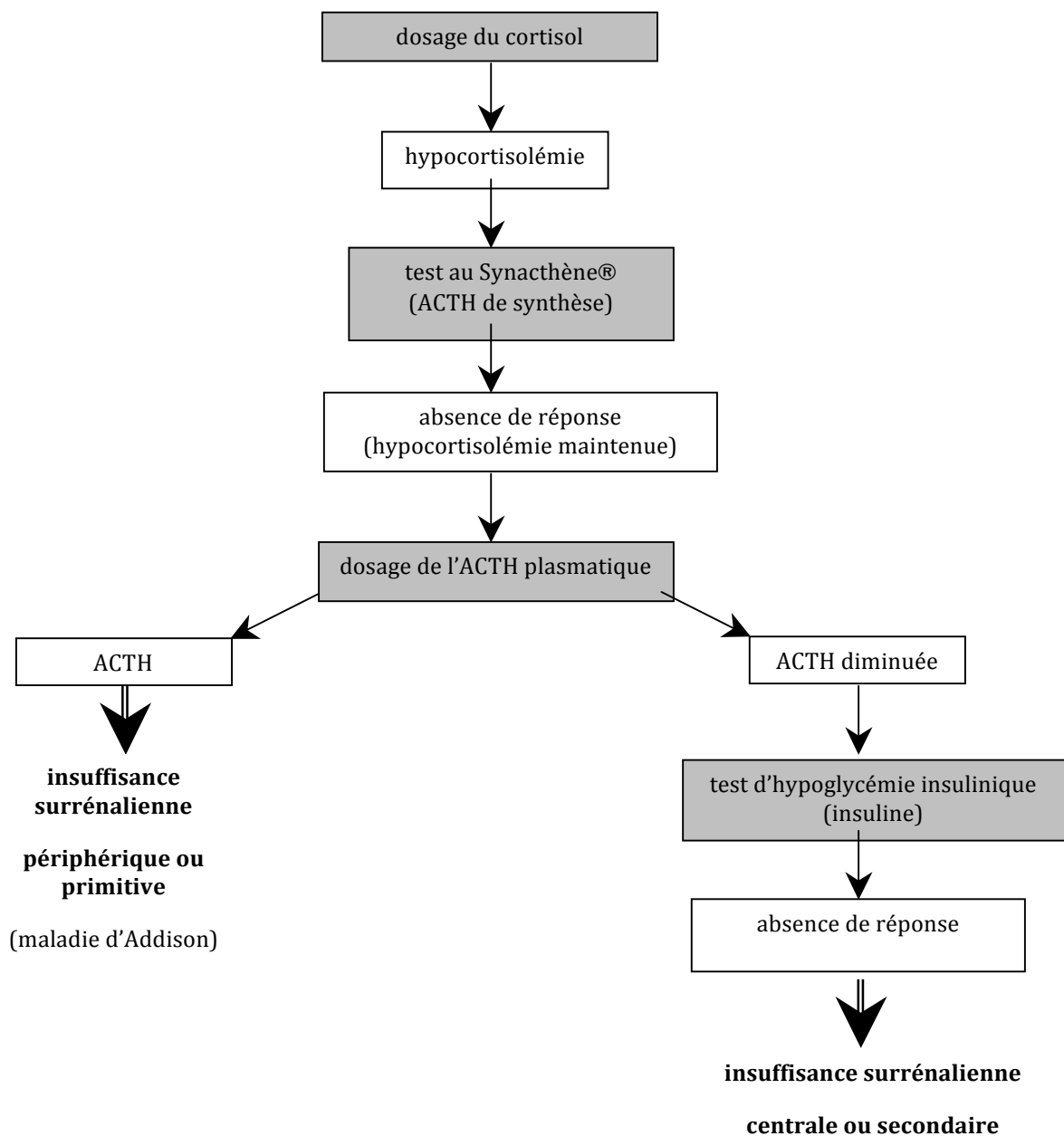
- recherche d'une cause auto-immune (anticorps anti-surrénale) mais également d'autres pathologies auto-immunes (diabète...) surtout s'il s'agit d'une femme
- recherche d'une tuberculose (radiographie pulmonaire, IDR)
- recherche d'une adrénoleucodystrophie (dosage des acides gras à très longue chaîne) surtout s'il s'agit d'un enfant

1.4 Evolution :

- Non traitée, la maladie évoluait constamment vers la mort
- L'évolution sous ttt est suivie sur la régression des signes cliniques :

- Appétit, reprise de poids
 - TA
 - Activité physique, sommeil, sensation de bien-être
 - Mélanodermie disparaît en premier
 - + biologie : suivi de : Na, K, glycémie, urémie, créatininémie
- **Le traitement substitutif permet une vie normale**, sous réserve de la surveillance et surtout d'une adaptation des posologies aux circonstances pour prévenir les poussées d'IS aiguës dont le tableau est rapidement dramatique

Fig1. Stratégie diagnostique des hypocorticismes



1.5 Traitement :

1.5.1 Hormonothérapie substitutive à vie :

- Glucocorticoïdes :
 - **Hydrocortisone** à 0,5 - 1mg/kg/j
 - Ou acétate de cortisone
 - → adaptation selon l'intensité du déficit, le sexe, le rapport poids/taille et les situations de stress
- Minéralocorticoïdes :
 - **9 α -fluorohydrocortisone** à 50-100 μ g/j en une prise le matin

1.5.2 Règles hygiénodiététiques : → Education +++

- Régime équilibré, normosodé et normosucré.
- Ne jamais interrompre le traitement
- Connaître les signes annonciateurs d'ISA : fièvre, asthénie, troubles digestifs
- Connaître les causes de décompensation :
 - chirurgie,
 - arrêt du traitement,
 - traumatisme, effort physique majeur
 - déshydratation, régime désodé, perte de sel (V, D, sueurs+++),
 - médicaments (laxatifs, diurétiques, opiacés, sédatifs),
 - infection, stress,
 - grossesse
- **Toujours munis d'hydrocortisone injectable**
- **Port d'une carte d'Addisonien**

2 Insuffisances surrénaliennes lentes secondaires :

(ou insuffisances corticotropes)

Origine hypothalamo-hypophysaire et pas de déficit en minéralocorticoïdes (car non soumis à l'ACTH et dépendant du SRAA).

2.1 Etiologies :

L'insuffisance surrénalienne secondaire résulte rarement d'un déficit isolé d'ACTH, on retrouve le plus souvent un panhypopituitarisme.

- Corticothérapie prolongée ++ :
 - Cause la plus fréquente, entraîne une inertie de l'axe corticotrope par inhibition des sécrétion d'ACTH et de CRH. Lentement réversible après arrêt de la corticothérapie.
 - Test au synacthène immédiat pour vérifier la fonction des surrénales.
- Insuffisance anté-hypophysaire (rare)

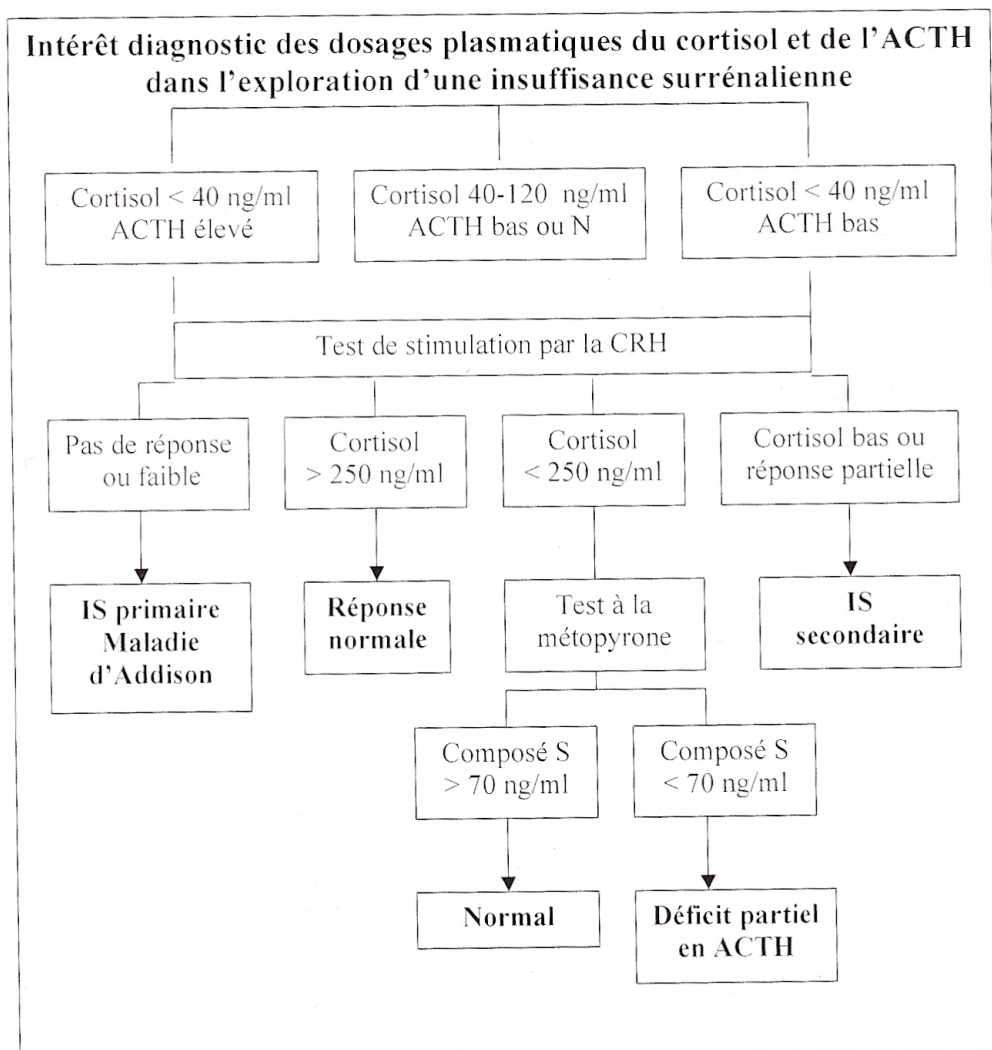
2.2 Clinique :

- AAAA : Asthénie, amaigrissement, anorexie, amyotrophie.
- Dépigmentation ++

2.3 Diagnostic :

- Diagnostic de présomption :
 - NFS : Anémie, leuconéutropénie, lymphocytose, éosinophilie
 - Ionogramme sanguin et urinaire :
 - Hyponatrémie
 - Pas d'hyperkaliémie
 - Pas de fuite sodée.
 - Glycémie : Hypoglycémie fréquente
- Diagnostic de certitude :

- Déficit en glucocorticoïdes : Effondrement du cortisol urinaire, cortisolémie basse, 17-OH éffondrés
 - **Test de stimulation au CRH :**
 - Réponse positive : origine hypothalamique
 - Réponse négative : origine hypophysaire
 - **Test de stimulation à la LVP :**
 - Réponse positive : origine hypothalamique
 - Réponse négative : origine hypophysaire
 - **Test à la métopyrone :** négatif
- **Différenciation origine haute ou basse :**
 - Minéralocorticoïdes :
 - Aldostérone N
 - Rénine N
 - Concentration des stimulines : **ACTH diminuée**



2.4 Prise en charge :

- glucocorticoïde par voie orale (hydrocortisone, cortisone) dont la prise mimera le plus possible le cycle nyctéméral +/- minéralocorticoïde par voie orale (fludrocortisone)
- surveillance du poids, de la pression artérielle, de la pigmentation et de l'ionogramme

Hypoaldostéronisme isolé

Très rare pathologie du jeune enfant lié à un déficit en 18-hydroxylase.

Insuffisance surrénale aiguë (ISA)

→ Urgence médicale !!!

Résulte d'une **carence brutale en hormones** corticosurrénales.

Provoque une fuite urinaire massive de sodium, de chlore et d'eau → DEC avec hypovolémie et collapsus. Transfer d'eau vers IC pour compenser → déshydratation globale.

1. Etiologies :

- Atteinte surrénalienne :
 - Accident évolutif d'une **insuffisance surrénalienne chronique** traitée ++
 - Insuffisance surrénalienne **lente méconnue** et qui se décompense brutalement
 - Atteinte aiguë bilatérale des surrénales (bloc enzymatique, hémorragie des surrénales, métastases, infections, traumatismes).
- Insuffisance corticotrope aiguë :
 - **Hypophysaire** : panhypopituitarisme (tumeur hypophysaire ou Synd de Sheehan) ou chirurgie hypophysaire
 - **Arrêt brutal d'une corticothérapie**
 - **Causes iatrogéniques** : OP'DDD, surrénalectomie.

2. Clinique :

Dans la forme typique, il s'installe en qlq heures, 4 ordres de symptômes :

- **Troubles digestifs :**
 - Nausées, Vomissements, **Diarrhées**, douleurs abdominales diffuses o, épigastralgies
 - Trompeur, simule un tableau chirurgical
- **Troubles cardio-vasculaires :**
 - Intensité variable
 - Hypotension voire collapsus, extrémités froides
- Avec déshydratation : **DEC**
- **Troubles nerveux :** de la conscience,
 - variables et non spécifiques,

- adynamie, obnubilation voire un coma, ou au contraire une agitation avec confusion et/ou délire
- **Crampes musculaires**
- **+ Douleurs diffuses** : myalgies, arthralgies, céphalées
- **+ Troubles thermiques** : hypothermie ou fièvre
- **Formes atypiques** :
 - cholériforme,
 - neurologique : syndrome méningé avec LCR N possible
 - cardiovasculaire (collapsus majeur)
 - mort subite

3. Diagnostic :

Le diagnostic est clinique ++ on n'attend pas les résultats biologiques pour débiter le ttt !!

3.1 Biologie en urgence :

- **NFS** :
 - hyperéosinophilie,
 - hémococoncentration (augmentation hématocrite et protidémie)
- **Ionogramme sanguin et urinaire** :
 - hyponatrémie avec hypernatrurèse,
 - hyperkaliémie avec kaliurèse basse,
 - hypochlorémie.
 - Parfois hypercalcémie
- **Glycémie** : hypoglycémie fréquente
- **Acidose métabolique**
- **IRF** : urémie et créatininémie augmentées

Il est également fondamental d'effectuer un prélèvement de sang avant tout ttt pour doser le Cortisol plasmatique. Bien entendu, il ne faut pas attendre le résultat pour traiter mais il viendra confirmer ultérieurement un diagnostic déjà évident sur les données cliniques, biologiques et la réponse favorable au ttt.

3.2 Bilan biologique complémentaire :

- **Étiologique** : dosages cortisol, ACTH, ARP, Aldo++
 - **Cortisol effondré**
 - Aldostérone effondrée
 - Rénine élevée
 - ACTH variable selon l'étiologie
- Recherche d'un facteur déclenchant
- Bilan infectieux : hémocult, ECBU, radio thorax
- ECG pour juger du retentissement d'une hyperkaliémie
- Groupage sanguin avec rhésus et recherche de RAI
- Hémostase (TCA et TP)

4. Traitement :

Traitement curatif

- **Symptomatique**
 - Hospitalisation en urgence en réanimation
 - Le traitement doit être débuté dès le diagnostic suspecté, au domicile du malade si possible (injection IV ou IM de 100mg d'hydrocortisone) puis poursuivi à l'hôpital en USI. Le bilan ne doit pas retarder le traitement
 - Réhydratation :
 - Perfusion immédiate de 1L de sérum glucosé isotonique G5% en une heure avec 6g de NaCl, **sans adjonction de KCl**
 - Relais par perfusion de G5% avec 4g de NaCl par 24 heures (6L)
 - En cas de choc : remplissage vasculaire par Plasmion[®] en 30 minutes +/- répété selon TA
- **Hormonothérapie substitutive**
 - Glucocorticoïdes sans attendre résultats du bilan hormonal :
 - Hémissuccinate d'hydrocortisone : 100mg IV directe (dose de charge) + 100 mg IM puis 50mg en IV ou IM toutes les 6 heures.
 - Minéralocorticoïdes (si IS basse) :
 - Acétate de désoxycortisone (SYNCORTYL[®]) : 5mg IM toutes les 12 heures pendant les 48 premières heures.
 - Puis relais par FLUDROCORTISONE ACETATE 50 µg PO adapté à l'ARP

Traitement étiologique

- Eviction du facteur déclenchant : arrêt d'un ttt diurétique, laxatif, inducteur enzymatique

Surveillance

- Clinique : PA, pouls, diurèse, température, conscience
- Biologie :
 - Ionogramme sanguin : glycémie, Na⁺, K⁺, Cl⁻, HCO₃⁻, urée, créatinine, toutes les 2 heures pendant 6 heures permettant d'adapter les apports de liquides et d'électrolytes.
 - Ionogramme urinaire : Na⁺ et K⁺
 - ECG (recherche de signes d'hyperkaliémie)

Traitement préventif

- Port d'une Carte d'addisonien
- Education du patient
- Régime normosodé
- CAT devant signes débutant d'ISA, facteurs de décompensation
- Si corticothérapie au long cours, arrêt par ↘ progressive
- A l'arrêt : évaluation de la fonction surrénalienne et hypophysaire par dosage de la cortisolémie et test au synacthène