

**Avertissement** : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

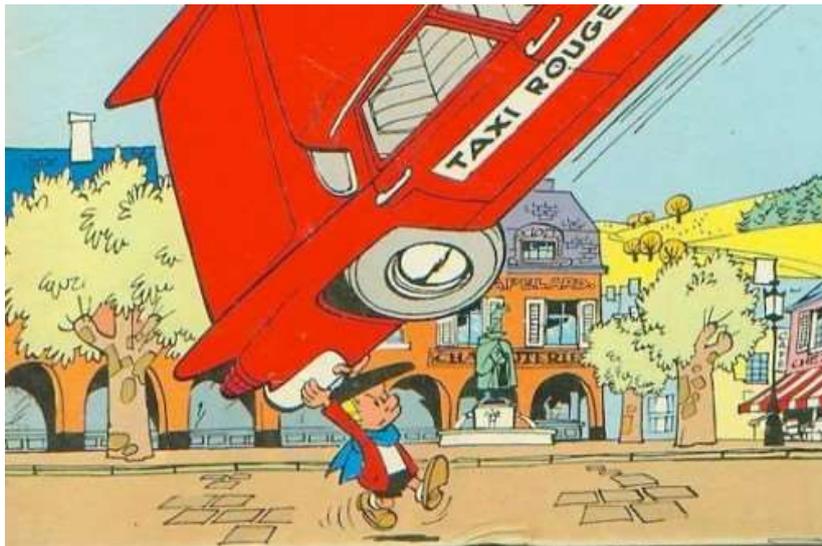
Mardi 11 juin 2019

Hôpital cantonal de Genève

**Insuffisance surrénalienne : subtilités et pièges du diagnostic au traitement**

Dre M. Mavromati

Attention, aujourd'hui c'est du lourd...



Merci à Philip Showalter Hench, Edward Calvin Kendall et Tadeusz Reichstein d'avoir permis la découverte du premier glucocorticoïde de synthèse, ce qui leur a valu, en 1950, le prix Nobel de Médecine et de Physiologie



...malgré cela, la mortalité de l'insuffisance surrénalienne reste 2 fois plus élevée que la population contrôle (cf registre suédois 1987-2001 : 1675 patients).

La crise surrénalienne (CS) est rare (4.4-17/100 patients/année), et la mortalité est de 1/200 patients/année...

Chez des patients connus pour une insuffisance surrénalienne chronique (ISC) primaire, la CS a été déclenchée par une gastroentérite (35%), une infection (33%) ou un stress psychique (30%).

Un rappel de physiopathologie...

Le cortisol et les androgènes sont synthétisés par la médullosurrénale, les minéralocorticoïdes (aldostérone) par la corticosurrénale.

Si la CRH (corticolibérine) de l'hypothalamus, stimule l'ACTH (adrénocorticotrophine) de l'hypophyse, elle-même stimule la médullosurrénale, mais c'est la rénine qui stimule la libération d'aldostérone...

Une déficience de l'axe corticotrope n'entraîne donc pas d'insuffisance minéralocorticoïde...

L'insuffisance surrénalienne primaire (IS1aire) est :

- autoimmune (Addison)
- infectieuse
- hémorragique (syndrome de Waterhouse-Friderichsen : méningococcémie)
- tumorale (lymphome, métastase)
- congénitale/héréditaire
- médicamenteuse (kétocoazole, métopirone, mitotane, étomidate)
- maladie infiltrative (amyloïdose, hémochromatose, sarcoïdose)
- iatrogène (surrénalectomie bilatérale)

L'IS centrale est secondaire à :

- une corticothérapie
- après traitement chirurgical d'un syndrome de Cushing
- lors de pathologie hypothalamo-hypophysaire : adénome, méningiome, hypophysite, selle turcique vide, maladie infiltrative (cf ci-dessus), chirurgie hypothalamo-hypophysaire, post radiothérapie, post trauma crânien et la prise d'opiacés...

Pour ce qui est des symptômes :

- Fatigue idem pour IS1aire et IS centrale
- Perte de poids : plus fréquent dans IS1aire
- Nausées vomissements douleurs abdominales : surtout dans IS1aire
- Douleurs musculaires et articulaires : idem (40%)
- « Salt craving » : seulement dans IS1aire ; (dans l'IS centrale l'aldostérone fonctionne encore ☺).
- Aménorrhée : oui chez les 2 (25%)
- Symptômes psychiatriques (problème de mémoire, dépression, psychose, manie) chez les 2...

Pour ce qui est des signes :

- Hypotension, orthostatisme et déshydratation sont plus fréquents dans l'IS1aire (toujours à cause du déficit en aldostérone)
- Hyperpigmentation dans 40-75% des cas chroniques d'IS1aire (dans l'IS centrale, la couleur de la peau est pâle... « alabaster coloured »)
- Chez les femmes, perte de la pilosité axillaire et pubienne, baisse de la libido (baisse des androgènes surrénaliens) dans les 2 cas...
- Hyponatrémie dans 70-80% des IS1aires (fuite urinaire de Na<sup>+</sup> par manque d'aldostérone et rétention d'H<sub>2</sub>O par SIADH (déficit en cortisol) ; plus rare mais possible aussi dans l'IS centrale (SIADH par déficit de cortisol).
- Hyperkaliémie : 30-40% des IS1aires (cf rétention de K<sup>+</sup> par manque d'aldostérone).
- Hypoglycémie rare en l'absence d'infection dans l'IS1aire ; plus fréquente dans l'IS centrale.
- Anémie (10-15%), lymphocytose, éosinophilie dans les 2...

La crise surrénalienne (CS) précipitée par un stress (cf ci-dessus) se présente avec :

- Hypotension, choc hypovolémique
- Troubles électrolytiques aigus
- Douleurs abdominales intenses
- Vomissements, diarrhées
- Fièvre
- Confusion, altération de l'état de conscience
- Coma

(la prévalence est la même pour origine centrale ou 1aire (6-8%))

Diagnostic :

- Mettre en évidence le déficit en cortisol
  - Préciser le niveau d'atteinte, et rechercher un éventuel déficit en minéralocorticoïde (IS1aire)
- 1) Doser le cortisol plasmatique à 8h qui devrait être entre 275 et 555 nmol/l  
Si le cortisol est < à 130 nmol/l une IS est très probable  
Si le cortisol est < 80 nmol/l l'IS est confirmée  
Si le cortisol est > 400 nmol/l l'IS est plutôt exclue  
La zone grise est donc entre 80 et 400 nmol/l
  - 2) ...et c'est là qu'intervient le test au SynACTHen soit 250 mg d'ACTH im ou iv et dosage du cortisol après 1 heure : si > 500 nmol/l, il permet d'exclure une IS.
  - 3) ...on peut aussi doser l'ACTH : si > 50 ngr/l : IS1aire ; si ACTH bas ou normal : IS centrale.
  - 4) ...on peut doser rénine et aldostérone, en cas d'IS centrale, l'aldostérone est basse et la rénine élevée...

Quelques cas cliniques :

- A) Une femme de 35 ans avec macro-adénome hypophysaire, le cortisol est à 313 nmol/l à 8 hre, et après test au SynACTHen à 528 nmol/l ; l'axe corticotrope semble normal mais la patiente prend une contraception orale, et les oestrogènes augmentent les protéines porteuses et surestiment le cortisol plasmatique. Un mois après l'arrêt de la pilule, le cortisol de 8 hre est à 150 nmol/l et après test au SynACTHen monte à 394 nmol/l, donc il y a une IS primaire.

80% du cortisol plasmatique est lié à la CBG (Cortisol binding globulin) net 10-15% à l'albumine. Il est surestimé dans toute situation qui augmente les protéines porteuses (oestrogènes, grossesse). Il est sous-estimé dans toute situation qui diminue les protéines porteuses (synd. néphrotique, hépatopathie, patients aux soins intensifs).

- B) Un homme de 64 ans hospitalisé après un accident sur la voie publique avec trauma crânien...Hypotension + Hyponatrémie -> IS ??

2 scénarios sont possibles...

| Cortisol (nmol/l) | Scénario 1 | Scénario 2 |
|-------------------|------------|------------|
| Basal 8 h         | 138        | 340        |
| Après SynACTH     | 580        | 502        |

Lequel des 2 scénarios est en faveur d'une IS ?

Dans le scénario 1, la valeur de cortisol est triplée par l'ACTH...donc probable IS centrale ; elle est seulement doublée dans le scénario 2, donc pas d'IS...

En cas d'IS centrale récente, les surrénales ne sont pas atrophiées et vont répondre à l'ACTH exogène...  
Il est important d'interpréter les 2 tests séparément...si bonne réponse au SynACTHen mais cortisol basal bas...suspecter une atteinte centrale récente...  
Si on fait un cortisol basal à 8h, on peut tout à fait faire un test au SynACTHen l'après-midi

- C) Homme de 84 ans hospitalisé pour malaise...Hypotension, fatigue, perte de poids, hyponatrémie à 126 nmol/l...TSH élevée, T4L basse, testostérone totale basse, prolactine normale...  
Cortisol 8 nmol/l à 8 hre, ACTH < 0.1 pg/ml

IRM hypophysaire normale

Etiologie ???

Le patient rapporte des infiltrations de glucocorticoïdes aux genoux depuis des années...

C'est une IS centrale sur corticothérapie...

C'est le No 1 des IS...C'est une suppression de l'axe corticotrope...Parfois l'anamnèse n'est pas évidente et l'interrogatoire doit être minutieux.

D) Patiente de 58 ans traitée par Prednisone pour une maladie de Horton depuis plusieurs mois...Reçoit actuellement 15 mg/j de prednisone.

Le test au SynACTH : Cortisol 182->402 nmol/l

Ne pas tester pour une insuffisance corticotrope si plus de 5 mg de prednisone/j ou équivalent.

En cas de chirurgie prévue ou patient fragile/infecté : traiter avec des doses de stress même si l'intégrité de l'axe corticotrope n'a pas été testé.

Ne pas répéter le cortisol basal, ou le test au SynACTH plus que tous les 3-6 mois.

Les patients à risque d'insuffisance corticotrope sont ceux qui prennent plus de 5 mg de prednisone pendant > 3 semaines.

Il n'y a pas de schéma de sevrage evidence-based...

En pratique :

baisse de 5-10 mg/j toutes les 1-semaines pour doses > 20-40 mg de prednisone

baisse de 1-2.5 mg/j toutes les 2-3 semaines pour des doses 5-20 mg de prednisone

E) Homme de 42 ans, grand brûlé, avec séjour aux SI.

Après la sortie, douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, hypotension, hyponatrémie à 126 nmol/l...Sous oxycodone 25 mg 3x/j depuis l'accident...

Cortisol 25 nmol/l à 8hre, ACTH 700 ng/l, aldostérone et rénine dans la norme.

IS centrale...induite par les opiacés...présente chez 9-29% des patients sous opiacés au long cours...A considérer chez les utilisateurs chroniques d'opiacés en cas de fatigue, nausées, perte pondérale, hypotension orthostatique...

Le traitement de l'IS1aire consiste en glucocorticoïdes...hydrocortisone 15-20 mg/j en 2 doses (10-10-0 ou 10-5-0), prednisone 5 mg/j le matin...et en minéralocorticoïdes : florinef 0.05-0.1 mg/j.

L'insuffisance corticotrope se traite aussi par les mêmes doses sauf que les minéralocorticoïdes ne sont pas nécessaires.

Attention aux inducteurs enzymatiques : carbamazépine, barbiturates, phénytoïne, rifampicine...qui peuvent nécessiter un ajustement du dosage...

La crise surrénalienne se traite par :

- Hydratation
- Solu Cortef iv 3x100 mg puis baisse progressive
- Traiter le facteur précipitant

En cas d'ISC :

- Pas de régime sans sel
- Donner une carte d'IS
- Si stress mineur : fièvre, dentiste, traumatisme...tripler les doses de glucocorticoïdes...p.ex. hydrocortisone 20 mg 3x/j
- Si stress majeur : chirurgie, maladie grave : solu cortef iv 2-3x/j 100 mg
- Si vomissements solu cortef iv ou im

On retiendra qu'en cas d'hyponatrémie, d'hypotension sans cause évidente il faut penser à l'IS.

Pour interpréter le test au SynACTH, il faut évaluer séparément les chiffres avant et après stimulation.

Chez les patients sous corticothérapie, il faut attendre une dose de 5 mg de prednisone pour tester l'axe corticotrope.

Il faut traiter le patient Cushingoïde sans tester l'axe (l'insuffisance corticotrope est certaine).

Penser à l'IS chez les patients sous opiacés à hautes doses.



Aujourd'hui c'était du très lourd...