

D.VI L'INSUFFISANCE SURRENALIENNE

Mécanismes physiopathologiques :

1. Principes de base :

- a) La sécrétion physiologique de cortisol, avec son cycle nyctéméral et la réponse au stress, est dépendante de l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.
- b) En condition habituelle, les surrénales sécrètent 12 ± 3 mg/m²/24h de cortisol. En réponse à un stress (narcose, fièvre, etc...) elles en sécrètent 3-10 fois plus. L'équivalent pharmacologique du cortisol est l'hydrocortisone (Solucortef®).
- c) La sécrétion d'aldostérone (normal : 70-160 ug/24h) est réglée par le système rénine-angiotensine et dans une moindre mesure par l'ACTH. Elle dépend du volume intravasculaire, du bilan sodique, du potassium plasmatique et de la position du corps.
- d) Un traitement avec des stéroïdes supprime la sécrétion hypophysaire d'ACTH et par conséquent la production de cortisol par les surrénales. Des doses de stéroïdes dépassant l'équivalent en cortisol de 15mg/m²/j par voie parentérale ou 25mg/m²/j per os pendant plus de 1 mois, suppriment toujours l'axe hypophyso-surrénalien.

L'insuffisance surrénalienne peut être:

- « Primaire » (atteinte du cortex surrénalien). Elle associe habituellement un déficit en glucocorticoïdes et en minéralocorticoïdes.
- « Secondaire » (atteinte centrale). Elle est habituellement associée à un déficit isolé en glucocorticoïdes (système RAA intègre).

Plusieurs cas de figures existent donc :

- Un déficit combiné en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes (= forme la plus fréquente)
- Un déficit isolé en glucocorticoïdes
- Un déficit isolé en minéralocorticoïdes

3. Effets du déficit en glucocorticoïdes :

- **Hypotension**
Perte des effets des glucocorticoïdes sur la fonction cardio-vasculaire : contractilité cardiaque, résistance vasculaire périphérique.
- **Hyponatrémie**
Hypersécrétion d'AVP consécutive à l'hypotension, rétention hydrique puis hémodilution.
- **Hypoglycémie**
Perte de l'effet des glucocorticoïdes sur la gluconéogenèse.

4. Effets du déficit en minéralocorticoïdes :

- **Hypotension**
Diminution du volume sanguin effectif par la diurèse osmotique accompagnant la perte de sel – déshydratation.
- **Hyponatrémie**
Perte de sodium par les reins.
- **Hyperkaliémie et acidose**
Diminution de l'excrétion rénale de potassium et d'acide.

Etiologies de l'insuffisance surrénalienne :

Etiologie	Clinique
<u>Insuffisance primaire</u>	Pigmentation et mélanodermie
Atteinte auto-immune (maladie d'Addison)	Début après l'âge de 2 ans, les 2 sexes, histoire familiale de maladies auto-immunes
Troubles de l'hormonogénèse (hyperplasie congénitale des surrénales)	Début précoce. Dépisté par le Guthrie. Virilisation chez la fille.
Hypoplasie surrénalienne <ul style="list-style-type: none"> ◆ Récessive liée au sexe ◆ Récessive autosomale 	Début précoce Garçons Garçons et filles
Résistance à l'ACTH	Insuffisance isolée en cortisol
Adrénoleucodystrophie	Garçons. Atteinte neurologique associée.
Hémorragies surrénaliennes	Nouveau-né, infections, traitement anticoagulant
Tuberculose	Calcifications surrénales
Syndrome de Wolman, gauchers etc...	
Causes iatrogènes : Inhibiteurs de la synthèse stéroïdienne O, p'-DDD, aminogluthéthimide Kétoconazole, etc...	
<u>Insuffisance secondaire</u>	Pas de pigmentation
Anencéphalie Insuffisance hypophysaire multiple Insuffisance isolée en ACTH Cause iatrogène	Hypoglycémie Traitement stéroïdien

NB : Modifié du tableau tiré du Précis de Pédiatrie 1996, PC Sizonenko et al.

Symptômes cliniques :

Ceux-ci dépendent du degré et du type de déficit hormonal, de l'âge du malade et de la rapidité avec laquelle le déficit s'est installé.

1. Chez le nourrisson et le petit enfant :

- Perte de sel (hyponatrémie)
- Hyperkaliémie et acidose métabolique
- Déshydratation
- Vomissements
- Hypoglycémie
- Retard staturo-pondéral
- Fièvre intermittente
- Hyperpigmentation

2. Chez l'enfant plus grand, sous forme d'une maladie chronique :

- Faiblesse, fatigue vespérale
- Anorexie et perte de poids
- Hyperpigmentation
- Hypoglycémie
- Nausées, vomissements, diarrhées
- « soif de sel » !

3. La crise addisonnienne :

(manifestation aiguë d'un manque soudain de cortisol et d'aldostérone)

se manifeste en général à l'occasion d'un état fébrile, d'un traumatisme, d'une intervention chirurgicale, avec les symptômes suivants :

- Vomissements, parfois diarrhées
- Déshydratation et acidose métabolique
- Collapsus vasculaire
- Hypoglycémie
- Coma
- Convulsions
- Na plasmatique ↓, K plasmatique ↑

Diagnostic :

1. Tableau clinique typique ou suggestif

2. Cortisol plasmatique diminué, cycle du cortisol aboli, réponse du cortisol diminuée lors de la stimulation par l'ACTH et lors d'hypoglycémie, réponse insuffisante du déoxycortisol à la métyrapone si atteinte hypophysaire.

3. Aldostérone plasmatique et urinaire basses

4. RX : parfois calcifications des surrénales

NB : Les dosages des 17-cétostéroïdes et 17-hydroxystéroïdes urinaires sont inutiles.

Traitement :**Hyperplasie congénitale des surrénales :**

- Chez le nouveau-né ou le nourrisson :
 - Hydrocortisone:
Dose d'attaque : 25-50mg/m²/j en 3-4 doses, pendant les 6 premières semaines.
 - En cas de perte de sel :
Supplément en eau et en NaCl, en fonction de la déshydratation et de l'hyponatrémie.
9α-fluorohydrocortisone (Florinef®) : 0.05-0.3 mg/jour p.o. en 1-2 doses.
- Par la suite :
 - Hydrocortisone:
15-25 mg/m²/j en 2-3 doses ; la dose est à ajuster en suivant attentivement la croissance staturo-pondérale, la progression de l'âge osseux et les taux plasmatiques de 17-hydroxyprogestérone et des androgènes surrénaliens.
 - Pour les formes avec perte de sel associée :
les doses de Florinef® (0,05-0,1 mg/jour per os) sont ajustées en fonction de la natrémie et du taux de rénine plasmatique. La rénine et la 17-hydroxyprogestérone sont dosées, tous les 3 mois pendant la première année de vie puis tous les 6 mois, après pose d'une voie veineuse et deux heures de repos au lit.

Insuffisance surrénalienne aiguë (crise addisonienne) : = URGENCE MEDICALE !!

1. Restaurer le déficit en NaCl et en eau :
 - Perfusion de glucose 5% avec 150 mEq/l de sodium (NaCl 0,9%), jusqu'à 150 ml/kg/jour dont ¼ est passé pendant les 2 premières heures.
2. Hydrocortisone (Solucortef®):
 - Début dès que possible (avant transport à l'hôpital selon situation).
 - Injection IV ou IM d'hydrocortisone (Solucortef®) en bolus (50-100 mg/m²) ; si absence de réponse, à répéter après une heure. Par la suite, 25 mg/m² IV ou IM toutes les 4 à 6 heures, ou 100mg/m²/24h en continu avec le soluté.
 - Quand les doses d'hydrocortisone sont élevées, elles ont aussi un effet minéralocorticoïde. Il n'est donc pas nécessaire d'augmenter le Florinef®.

NB : Avant le début du traitement, effectuer un prélèvement sanguin pour dosage des électrolytes plasmatiques, des protéines, du cortisol et de l'ACTH.

3. Oxygène
4. Si après ces mesures, la tension artérielle n'augmente pas : donner des vasoconstricteurs.

5. Si après 24 heures, le malade va mieux et se nourrit, on poursuit le traitement par voie orale avec :

- Hydrocortisone : 75 mg/m²/24h
- Florinef® : 0,025-0,1 mg/24h
- Supplément de sel adéquat

Par la suite, lorsque le malade est stable, on passe aux doses appropriées à sa maladie :

- Hydrocortisone : 12-25 mg/m²/24h
- Florinef® : seulement si perte de sel associée

NB : 1. *Correction de la kaliémie :*

- L'hyperkaliémie est habituellement réduite par la perfusion d'hydrocortisone.
- Une hypokaliémie peut survenir secondairement.

2. *Correction de la natrémie :*

- 9 α -fluorohydrocortisone (Florinef®) p.o. dès que possible.
- Suivre étroitement le poids et la tension artérielle pour éviter une hypertension secondaire.
- Si la perfusion d'hydrocortisone demeure élevée durant les jours suivants, réduction des doses de minéralocorticoïdes.

Remarques :

Bien qu'il faille éviter le surdosage en stéroïdes pour le traitement chronique, il ne faut pas avoir peur d'augmenter les doses en cas de stress aigu.

Insuffisance surrénalienne chronique :

Traitement substitutif :

- Glucocorticoïdes :

Hydrocortisone :

- Traitement basal (« dose physiologique ») :
10-20 mg/m²/24h, IV ou IM en 3-4 doses ou per os en 2-3 doses
(en cas d'insuffisance surrénalienne secondaire (déficit en ACTH) : habituellement moins de 10 mg/m²/24h)
- Doses de « stress » :
 - ❖ Stress mineur (nausées, vomissements, fièvre >38.5°C (traumatismes légers, petites interventions chirurgicales, soins dentaire) 50 mg/m²/j pendant 1-3 jours.
 - ❖ Stress majeur (traumatismes importants, opérations, etc...) :
50 mg/m²/j à 100mg/m²/j pendant 2-3 jours (ou selon évolution).

- NB : a) En cas de vomissements et d'impossibilité d'apport per os :
Administer de l'hydrocortisone par voie IM ou IV aussitôt que possible (Solucortef® 50-100 mg/m²)
- b) **Toute personne ayant reçu une corticothérapie à dose pharmacologique pendant plus de 2 semaines, dans les 12 mois qui précèdent, devrait être traitée en cas de stress aigu, tel que décrit ci-dessus.**

- Minéralocorticoïdes :

9 α -fluorohydrocortisone (Florinef®) : (0.05 – 0.1 mg/jour) per os, en 1-2 doses (ne doit pas être donné dans les déficits en ACTH).

Préparation pour une intervention chirurgicale :

Tout patient traité par des doses de stéroïdes susceptibles de bloquer son axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou ayant reçu un tel traitement pendant plus de 2 semaines dans l'année qui précède une intervention chirurgicale, doit recevoir des stéroïdes avant, pendant et dans les heures qui suivent cette intervention pour pallier à l'incapacité de l'axe à augmenter la sécrétion de cortisol en réponse au stress. De même, tous les patients qui présentent une insuffisance hypophysaire, une maladie d'Addison ou une hyperplasie congénitale des surrénales, ont besoin d'une préparation aux stéroïdes avant une intervention chirurgicale. Plusieurs schémas sont possibles :

- A l'introduction de l'anesthésie au bloc opératoire, donner 50-100 mg/m² d'hydrocortisone IM (Solucortef®). Par la suite, 15-25 mg/m² IV chaque 6 heures.
- Ces schémas peuvent être remplacés par une perfusion continue de 50 mg/m² d'hydrocortisone avant l'intervention, suivie de 100 mg/m²/jour.

Selon les cas, diminution progressive des doses jusqu'à des doses physiologiques, ou arrêt en 3-5 jours.

Pour les enfants ayant un déficit en minéralocorticoïdes, ne pas oublier de leur donner leur dose habituelle de Florinef®, per os (0.025-0,1 mg/24h). Si une prise de Florinef® est impossible per os, se contenter d'administrer l'hydrocortisone qui a un effet minéralocorticoïde modéré et d'ajuster les apports sodiques de la perfusion en fonction de la natrémie. Surveiller la kaliémie.

Sevrage des stéroïdes :

Chez tous patient ayant été traité avec des doses pharmacologiques de stéroïdes pendant plus de 10 jours, les doses de stéroïdes doivent être diminuées lentement. De plus, lorsque le traitement a duré plus de 2 semaines, ces patients ont besoin d'un traitement de support en cas de stress (50mg/m²/j) pendant l'année qui suit le sevrage.

- Si le traitement a duré moins de 10 jours, le sevrage des stéroïdes peut se faire très rapidement (en 1-3 jours).
- Si le traitement a duré entre 10 et 30 jours : arrêt progressif en 2 semaines ; diminution d'abord rapide jusqu'à une « dose physiologique » (équivalent hydrocortisone 12 mg/m²/24h), puis plus lente.
- Si le traitement a duré plus de 30 jours :
 - Première diminution de la dose de moitié
 - Ensuite diminution de 20% tous les 5 à 7 jours.
 - Quand la dose correspond à une dose de remplacement (12 mg/m²/24h), laisser cette dose pendant une à deux semaines et ensuite doser le cortisol à 8h.00 le matin (faire attention que la dernière dose date de 12h.00 ou plus). Si le cortisol est dans les normes, stopper le traitement (=arrêt de la substitution de base lors de la reprise de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien de base).