



# Mon patient souffre-t-il d'une insuffisance corticosurrénalienne ?

Rev Med Suisse 2014; 10: 2014-7

**B. Collomb**  
**J.-B. Oboni**  
**P. Vollenweider**  
**G. Waeber**

Drs Bernadette Collomb  
 et Jean-Baptiste Oboni  
 Prs Peter Vollenweider  
 et Gérard Waeber  
 Service de médecine interne  
 CHUV, 1011 Lausanne  
 bernadette.collomb@chuv.ch

## Diagnostic and therapeutic strategies for adrenal insufficiency

If the adrenal failure is rarely encountered, sub-acute adrenal insufficiency is a clinical entity often misdiagnosed or underestimated in the day-to-day practice. On the basis of clinical cases, the goal of this article is to help the clinician to remember the most important symptoms and physical signs that are associated with adrenal insufficiency. The diagnostic strategies and the glucocorticoids withdrawal planification are discussed in this article, since adrenal insufficiency due to exogenous glucocorticoid treatment is a major cause of glucocorticoids production deficiency in our countries.

Si la crise addisonienne est une situation clinique rare, l'insuffisance corticosurrénalienne subaiguë reste une entité clinique dont le diagnostic est trop souvent oublié dans notre pratique quotidienne. Sur la base de vignettes cliniques, cet article vise à rappeler les symptômes et signes cliniques les plus évocateurs d'une insuffisance corticosurrénalienne. Les stratégies diagnostiques de l'insuffisance corticosurrénalienne sont abordées, de même que la planification d'un sevrage en glucocorticoïdes. En effet, l'insuffisance surrénalienne secondaire à une prise de glucocorticoïdes reste une des causes principales des déficits de production de glucocorticoïdes dans les pays à haut produit intérieur brut (PIB).

## INTRODUCTION

Les vignettes cliniques ci-dessous illustrent toute la difficulté à asseoir une suspicion, voire un diagnostic d'insuffisance corticosurrénalienne chez un patient hospitalisé ou en milieu ambulatoire. Elles seront par la suite discutées à la lumière de quelques éléments puisés dans la littérature récente.

### Vignette 1

Une patiente de 65 ans souffre d'un myélome multiple diagnostiqué il y a six semaines. Elle reçoit un traitement de bortézomib (Velcade) associé à cinq jours de prise quotidienne de 40 mg de dexaméthasone. Cinq jours après la dernière dose de dexaméthasone, elle se plaint d'une asthénie plus marquée que d'habitude sans orthostatisme. Une insuffisance corticosurrénalienne doit-elle être évoquée ?

### Vignette 2

Un patient de 72 ans souffre de lombosciatalgies non déficitaires, connues de longue date. En plus d'un traitement d'AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), des infiltrations de triamcinolone (Triamcort Dépôt) de 80 mg sont effectuées une fois par mois depuis une année. Le patient est soulagé par les infiltrations sur le plan des douleurs, mais évoque une baisse de l'élan vital et une asthénie qu'il juge comme trop marquée. Une insuffisance corticosurrénalienne doit-elle être évoquée ?

### Vignette 3

Une patiente de 67 ans est traitée depuis neuf mois pour une *polymyalgia rheumatica* avec de la prednisone à raison de 15-20 mg par jour. Un sevrage progressif est entrepris depuis trois mois avec une dose actuelle de 3 mg par jour sans symptôme de récurrence des douleurs. La patiente se plaint toutefois d'une fatigue plus marquée qu'auparavant et se demande si son traitement de prednisone devrait être augmenté ?



## L'insuffisance corticosurrénalienn est-elle une affection fréquente?

La classique crise addisonienne, dont la manifestation peut être explosive avec nausées, vomissements, douleurs abdominales, hypotension sévère et choc, est un diagnostic rare dans les pays anglo-saxons. L'insuffisance corticosurrénalienn subaiguë (ou fonctionnelle) est plus fréquente. On parle d'insuffisance corticosurrénalienn primaire en présence d'une destruction des glandes surrénales dont l'origine auto-immune est la plus courante en Europe (82%). La tuberculose (9%) et l'infection par le VIH sont des causes moins habituelles. L'insuffisance corticosurrénalienn secondaire, plus fréquente que la forme primaire avec une prévalence de 150-280/mio, est consécutive à un défaut de production de l'ACTH (adrénocorticotrophine), tandis que l'insuffisance tertiaire se produit lors d'anomalie de production du CRF (*corticotrophin releasing factor*). Leurs étiologies sont essentiellement liées à des atteintes hypothalamo-hypophysaires de type tumoral ou traumatique, ou à la survenue d'un hypopituitarisme primaire ou secondaire, quelle qu'en soit l'origine.<sup>1</sup>

On évoque parfois l'insuffisance corticosurrénalienn dite iatrogène lors d'administration chronique de glucocorticoïdes. A doses supraphysiologiques, ils induisent une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire, au risque de développer une insuffisance corticosurrénalienn secondaire. Le diagnostic d'insuffisance corticosurrénalienn relative correspond à une production de cortisol jugée étonnamment basse dans un contexte de stress particulièrement marqué. Typiquement, chez les patients des soins intensifs en état de choc septique ou cardiogène, la production de glucocorticoïdes devrait être massive mais parfois elle est altérée pour des raisons diverses: utilisation de médicaments corticostatiques (étomidate, kétoconazole), taux élevés de cytokines inflammatoires entraînant une inhibition directe de la synthèse du cortisol, ou suite à une infection ou une hémorragie des surrénales (syndrome de Waterhouse-Friderichsen).<sup>2</sup>

### Symptômes

Les *symptômes* de l'insuffisance corticosurrénalienn non aiguë sont pour la plupart aspécifiques. Ils comprennent la présence d'une fatigue, perte de l'élan vital, perte pondérale liée parfois à une anorexie et une dysgueusie. Des myalgies, arthralgies ou douleurs abdominales peuvent être au premier plan. En cas d'insuffisance surréalienn secondaire ou tertiaire, il peut y avoir des atteintes des autres axes endocriniens pouvant conduire à la présence d'une peau sèche, d'un prurit et d'une altération de la libido ou des troubles du cycle menstruel chez la femme. Les vertiges ou l'hypotension orthostatique sont des symptômes très tardifs corrélés à une atteinte corticosurrénalienn plus marquée (minéralocorticoïdes).

### Signes

Les *signes* de l'insuffisance corticosurrénalienn non aiguë peuvent être l'hypotension, classiquement orthostatique, typiquement la pâleur en cas d'une insuffisance secondaire ou le bronzage excessif lors d'une insuffisance primaire. Au laboratoire, on peut relever une anémie, une lymphocytose

et une éosinophilie. On peut observer une carotiniémie augmentée, se manifestant par un dépôt orangé visible au niveau des plis palmaires, et plus rarement une hypercalcémie. La présence d'une hyperkaliémie, d'une acidose métabolique ou d'une hypoglycémie est finalement très rare et liée à une atteinte corticosurrénalienn sévère avec notamment une incidence sur la production de minéralocorticoïdes.

## La prise de glucocorticoïdes de manière transitoire ou chronique fait-elle courir un risque important de développer une insuffisance corticosurrénalienn secondaire?

Cette notion connue de longue date du traitement prolongé par des glucocorticoïdes provoquant une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalienn peut survenir lors d'une interruption brusque de la médication et culminer en la classique crise addisonienne. Toutefois, le plus souvent, s'instaure une insuffisance corticosurrénalienn relative avec un ralentissement à l'éveil physiologique de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les questions fréquentes soulevées en clinique sont d'évaluer la dose et la durée requises pour qu'un traitement de glucocorticoïdes freine l'axe hypothalamique et le temps nécessaire à finalement «réveiller» cet axe à l'arrêt du traitement. En fait, peu d'études ont évalué la dose ou le temps de prise de glucocorticoïdes nécessaires à induire une altération de l'axe. Schlaghecke et coll. avaient démontré, dans un article déjà ancien du *New England Journal of Medicine*, qu'il existait peu de relations entre la dose et la durée du traitement par prednisone sur l'altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire. A raison de 5 mg de prednisone par jour, presque tous les patients conservent une réponse normale de l'axe aux tests dynamiques. Après une à quatre semaines de prise de glucocorticoïdes, la moitié des patients a une réponse hypothalamique jugée anormale.<sup>3</sup> Ainsi, toute prise de glucocorticoïdes a un impact sur la réponse hypothalamo-hypophysaire. Plus récemment, il fut démontré que la prise de 25 mg de prednisone pendant 5 à 30 jours dans un collectif de 75 patients conduit à une altération significative de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La récupération de l'axe à l'arrêt du traitement est approximativement de deux semaines. Pour 2 des 75 patients, la réponse est restée totalement altérée trois à six mois après l'arrêt de la prednisone, et des durées plus longues ont été décrites.<sup>4</sup>

Le message le plus important est que toute prise de glucocorticoïdes de manière prolongée à doses supraphysiologiques, et en particulier ceux de longue durée d'action, fait courir le risque de provoquer une éventuelle altération de la production de cortisol. Très souvent, il existe une confusion entre les doses substitutives ou thérapeutiques de glucocorticoïdes. Ainsi, la prise d'hydrocortisone à 15-20 mg par jour, ou de prednisone à 5 mg par jour, représente une dose physiologique de glucocorticoïdes et donc correspond à une dose substitutive. En revanche, les doses de prednisone dépassant 7-10 mg, 4 mg de triamcinolone ou 0,5 mg de dexaméthasone par jour sont clairement supraphysiologiques et peuvent freiner l'axe hypothalamo-hypophysaire. En ce qui concerne la dexaméthasone, dont la demi-vie peut atteindre 36 à 50 heures, ce risque est particulièrement marqué. En outre, toute prise de glucocorti-



coïdes en soirée augmente le risque d'endormissement de l'hypothalamus.<sup>5</sup>

Il convient de relever que les traitements par de hautes doses de fluticasone en aérosol prescrites pour un asthme et en particulier chez l'enfant peuvent se solder par une insuffisance corticosurrénalienne secondaire. Les cas décrits concernaient principalement des doses quotidiennes entre 500 et 1500 µg de fluticasone. Des traitements de corticostéroïdes puissants par voie cutanée sur des grandes surfaces peuvent provoquer des insuffisances corticosurrénales secondaires.<sup>6</sup>

### Quand penser à la possibilité d'une insuffisance corticosurrénalienne?

Tous les symptômes et signes évoqués ci-dessus pourraient nous inciter à rechercher un déficit endogène en cortisol. En pratique, ces symptômes sont relativement aspécifiques et il est rare qu'un symptôme isolé soit l'unique motif pour évoquer ce diagnostic. Dans ce contexte, nous avons récemment investigué la pertinence de l'ensemble des symptômes et signes cliniques quant à la performance d'un test au Synacthen. Pour rappel, le tétracosactide (Synacthen) est un analogue de l'ACTH, administré en intraveineux et suivi de la mesure du cortisol à 0 et 60 minutes. Le test est normal si le pic de cortisol mesuré est supérieur à 550 nmol/l. Ainsi, dans cette étude, la question était de savoir quels signes ou symptômes étaient les plus pertinents pour anticiper un résultat pathologique au test au Synacthen. Seul un élément de l'anamnèse s'est révélé prédictif d'un risque de survenue d'insuffisance corticosurrénalienne: l'anamnèse d'une prise de glucocorticoïdes. En effet, la simple anamnèse d'une prise de glucocorticoïdes dans les semaines ou mois précédant l'hospitalisation était le meilleur élément susceptible d'évoquer la probabilité de découvrir un test au Synacthen pathologique en milieu hospitalier. Les autres facteurs indépendants analysés, à savoir les nausées, l'éosinophilie et l'hyperkaliémie, ne se sont pas révélés prédictifs de la présence d'une insuffisance surrénalienne.<sup>7</sup>

Pour la première patiente, on peut raisonnablement penser qu'un traitement de courte durée à la dexaméthasone fait courir un très faible risque d'insuffisance corticosurrénalienne secondaire. Il est donc peu probable que l'asthénie signalée soit en relation avec le traitement instauré récemment.

Pour le second patient, ce risque n'est pas anodin étant donné un traitement au long cours avec des glucocorticoïdes de longue durée d'action. Quoique rare, cet homme fait partie des patients dont la réponse hypothalamo-hypophysio-surrénalienne est restée anormale après un traitement par infiltrations de corticostéroïdes dépôt. Le test au Synacthen a permis de confirmer la présence d'une insuffisance corticosurrénalienne secondaire qui a requis un traitement d'hydrocortisone au long cours.

S'agissant de la dernière patiente, le sevrage de prednisone s'est déroulé de manière très progressive et la dose actuelle est faible et peu active pharmacologiquement. Le risque d'insuffisance corticosurrénalienne existe en raison de la durée du traitement et peut être particulièrement marqué dans un contexte de stress. Une évaluation du taux de cortisol matinal avant la prise de la dose de prednisone se-

rait une bonne stratégie pour illustrer l'absence d'insuffisance corticosurrénalienne. Cette mesure fut prise dans ce cas et permit d'exclure raisonnablement une insuffisance surrénalienne secondaire.

### Comment investiguer une éventuelle insuffisance corticosurrénalienne?

Il existe différents tests d'évaluation de la fonction corticosurrénalienne. Les tests les plus performants pour évaluer la fonction hypothalamo-hypophysaire surrénalienne sont des tests tels que l'hypoglycémie induite par l'insuline ou le test à la métyrapone. En réalité, ils sont peu effectués en dehors d'une consultation endocrinologique, et en clinique usuelle, le dosage simple du cortisol matinal et le test court au Synacthen sont devenus le standard.

Avant toute prise de glucocorticoïdes, le dosage du cortisol matinal entre 6h00 et 8h00 est un indicateur simple de la production de la glande surrénale. Si le dosage dévoile la présence d'un cortisol au-delà de 550 nmol/l, il est très vraisemblable que la fonction surrénalienne soit complètement adéquate. Si le dosage est inférieur à 85 nmol/l, il est probable que la surrénale soit incapable de produire de manière autonome assez de cortisol. Des taux entre 85 et 550 représentent une zone grise pour laquelle nous effectuons volontiers un test au Synacthen pour mieux évaluer la fonction de production de cortisol par la glande surrénale.<sup>5</sup>

Le test au Synacthen est classiquement décrit par l'administration de 250 µg d'ACTH 1-24 intraveineux et le dosage du cortisol entre 0 et 60 min. Un dosage du cortisol au-delà de 550 nmol/l après injection de Synacthen permet d'exclure raisonnablement une insuffisance corticosurrénalienne significative. A noter que la valeur traditionnellement mesurée à 30 minutes n'amène aucune information supplémentaire et ne devrait plus être effectuée de routine. Dans la littérature est décrite l'utilisation d'un test à faible dose d'ACTH (1 µg) qui représente une dose plus physiologique que pharmacologique de l'hormone.<sup>8</sup> Ce dernier est peu pratiqué chez nous en raison des difficultés de préparation de la dose de 1 µg d'ACTH.

### Comment planifier le sevrage aux glucocorticoïdes?

Le sevrage aux glucocorticoïdes devrait être prévu le plus rapidement possible en fonction de la pathologie traitée. L'arrêt d'un traitement de courte durée est en général très bien toléré. Lors du sevrage de hautes doses de glucocorticoïdes, il peut s'instaurer un syndrome de sevrage stéroïdien (*steroid withdrawal syndrome*) reflétant une cortico-dépendance centrale et une sensibilisation des récepteurs aux glucocorticoïdes. On note des symptômes aspécifiques tels que léthargie, dépression, anorexie, nausées, myalgies et arthralgies. Cet effet peut être corrigé par la simple augmentation transitoire des doses de stéroïdes.<sup>9</sup>

Les stratégies qui visent à donner de la prednisone des jours alternés n'ont pas formellement prouvé leur efficacité. Le conseil le plus simple est de viser une diminution relativement rapide jusqu'à une dose de prednisone de 7,5 à 5 mg, puis de considérer un sevrage plus lent ou le passage à une prise d'hydrocortisone à raison de 20 mg par jour. L'avantage de l'utilisation de l'hydrocortisone quotidienne



le matin est que cette hormone a une demi-vie plus courte (12 heures) et permet donc à l'axe hypothalamo-hypophysaire de ne pas être exposé aux glucocorticoïdes durant la nuit. Cette mesure est un puissant stimulant à réveiller l'axe pour retrouver une sécrétion endogène de CRF, puis d'ACTH physiologique. Le sevrage pourrait donc se faire sous 20 mg d'hydrocortisone à diminuer progressivement et au besoin de s'aider par une mesure matinale du cortisol sanguin plasmatique.<sup>5</sup>

Lors du sevrage de glucocorticoïdes, il faut se rappeler que toute situation intercurrente de stress telle qu'une infection sévère, une hospitalisation aux soins intensifs ou un accident de la circulation peut conduire à utiliser temporairement des doses très importantes de glucocorticoïdes. Il faut dès lors doubler les doses de glucocorticoïdes usuelles pour des affections mineures telles qu'un état grippal et passer à des doses de trois fois 25 mg, voire trois fois 50 mg d'hydrocortisone (Solu-Cortef) quotidiennement en cas de stress comme une intervention chirurgicale ou un état septique.<sup>5</sup>

## CONCLUSIONS

L'insuffisance corticosurrénalienne subaiguë est probablement une entité clinique souvent oubliée, du fait de sa faible incidence. La cause principale de cette affection reste l'administration exogène de glucocorticoïdes. La durée du traitement, la puissance relative, la fréquence, le moment et le mode d'administration de ces glucocorticoïdes sont les

facteurs les plus importants qui augmentent le risque d'insuffisance surrénalienne secondaire. A l'arrêt du traitement, il faut compter deux semaines avant de récupérer un axe hypothalamo-hypophysaire adéquat et se rappeler qu'une partie des patients ne récupérera jamais cet axe et aura besoin d'une substitution en corticostéroïdes au long cours. A noter que le dopage par la prise de stéroïdes, en particulier de glucocorticoïdes, n'est pas rare, même chez les amateurs. Ceci peut conduire à des insuffisances surrénaliennes transitoires à ne pas oublier lorsque des symptômes de fatigue marquée sont signalés par un sportif. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### Implications pratiques

- > Tout traitement par des glucocorticoïdes doit être réduit dès que possible à la dose efficace la plus faible
- > Toute prise de glucocorticoïdes de manière prolongée à doses supraphysiologiques fait courir des risques significatifs de provoquer une éventuelle altération de la production de cortisol
- > Il faut garder un haut degré de suspicion face à une présentation clinique parfois fruste d'une insuffisance surrénalienne chez un patient connu (ou méconnu) sous corticothérapie au long cours ou récente

## Bibliographie

- 1 \*\* Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014;383:2152-67.
- 2 \* Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
- 3 Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1992;326:226-30.
- 4 Henzen C, Suter A, Lerch E, et al. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 2000;355:542-5.
- 5 Vollenweider P, Waeber G. How to plan glucocorticoid withdrawal: Diagnostic and therapeutic strategies. *Praxis* 2003;92:1675-82.
- 6 Böckle BC, Jara D, Nindl W, Aberer W, Sepp NT. Adrenal insufficiency as a result of long-term misuse of topical corticosteroids. *Dermatol Basel Switz* 2014;228:289-93.
- 7 Oboni J-B, Marques-Vidal P, Pralong F, Waeber G. Predictive factors of adrenal insufficiency in patients admitted to acute medical wards: A case control study. *BMC Endocr Disord* 2013;13:3.
- 8 Magnotti M, Shimshi M. Diagnosing adrenal insufficiency: Which test is best – the 1-microg or the 250-microg cosyntropin stimulation test? *Endocr Pract* 2008;14:233-8.
- 9 \*\* Ardigo S, Geneva S, Vischer U. Quand et comment arrêter une corticothérapie au long cours chez la personne âgée? *Rev Med Suisse* 2008;4:2374-81.

\* à lire

\*\* à lire absolument