

Insuffisance surrénale primaire auto-immune



Laurence Guignat

Centre des Maladies Rares de la Surrénale

Service d'endocrinologie

Hôpital Cochin, Paris

Hôpitaux Universitaires Paris Centre



Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Stefan R. Bornstein (chair), Bruno Allolio, Wiebke Arlt, Andreas Barthel, Andrew Don-Wauchope, Gary D. Hammer, Eystein S. Husebye, Deborah P. Merke, M. Hassan Murad, Constantine A. Stratakis, and David J. Torpy*

J Clin Endocrinol Metab, February 2016, 101(2):364–389



Consensus SFE-SFEDP pour la prise en charge de l'Insuffisance Surrénale

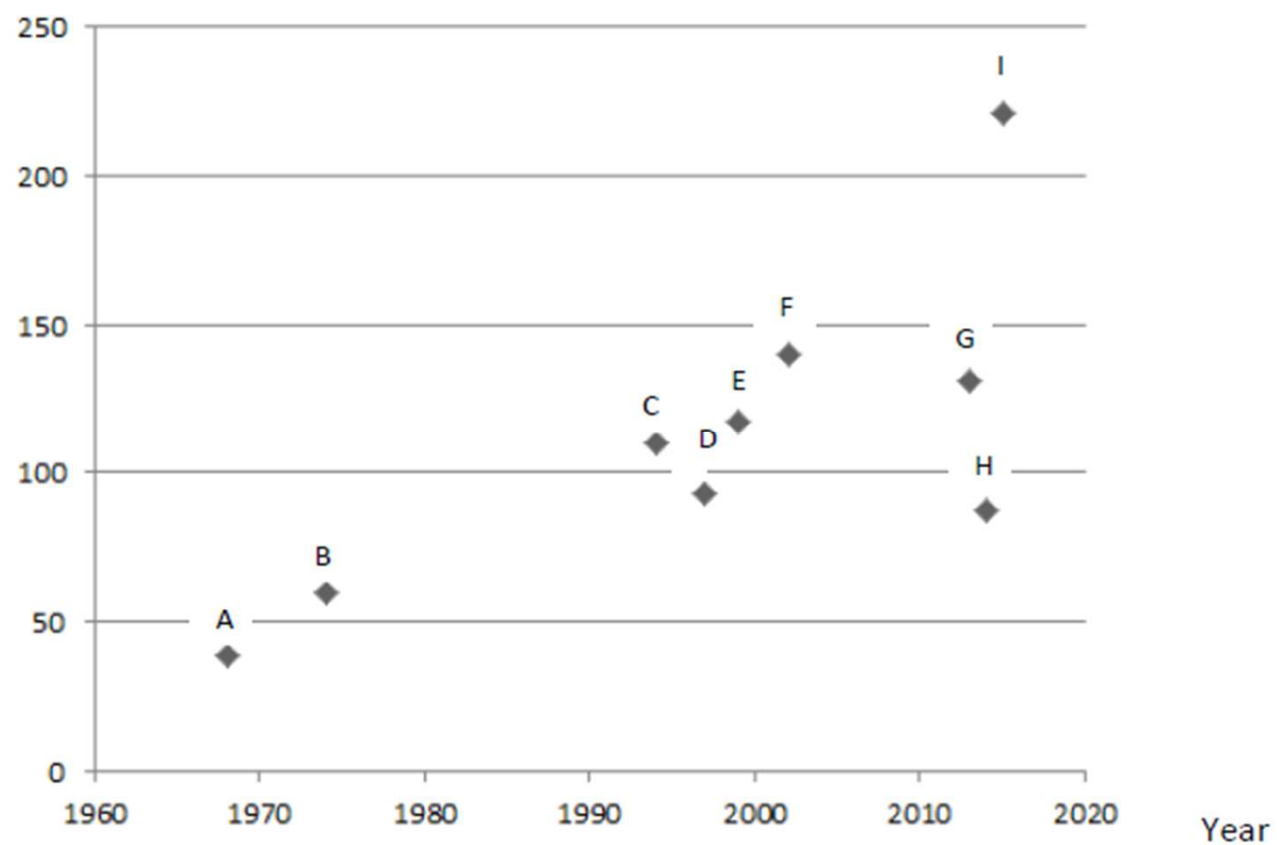
Présentation orale au 32^{ème} Congrès SFE

Angers 10 Octobre 2015

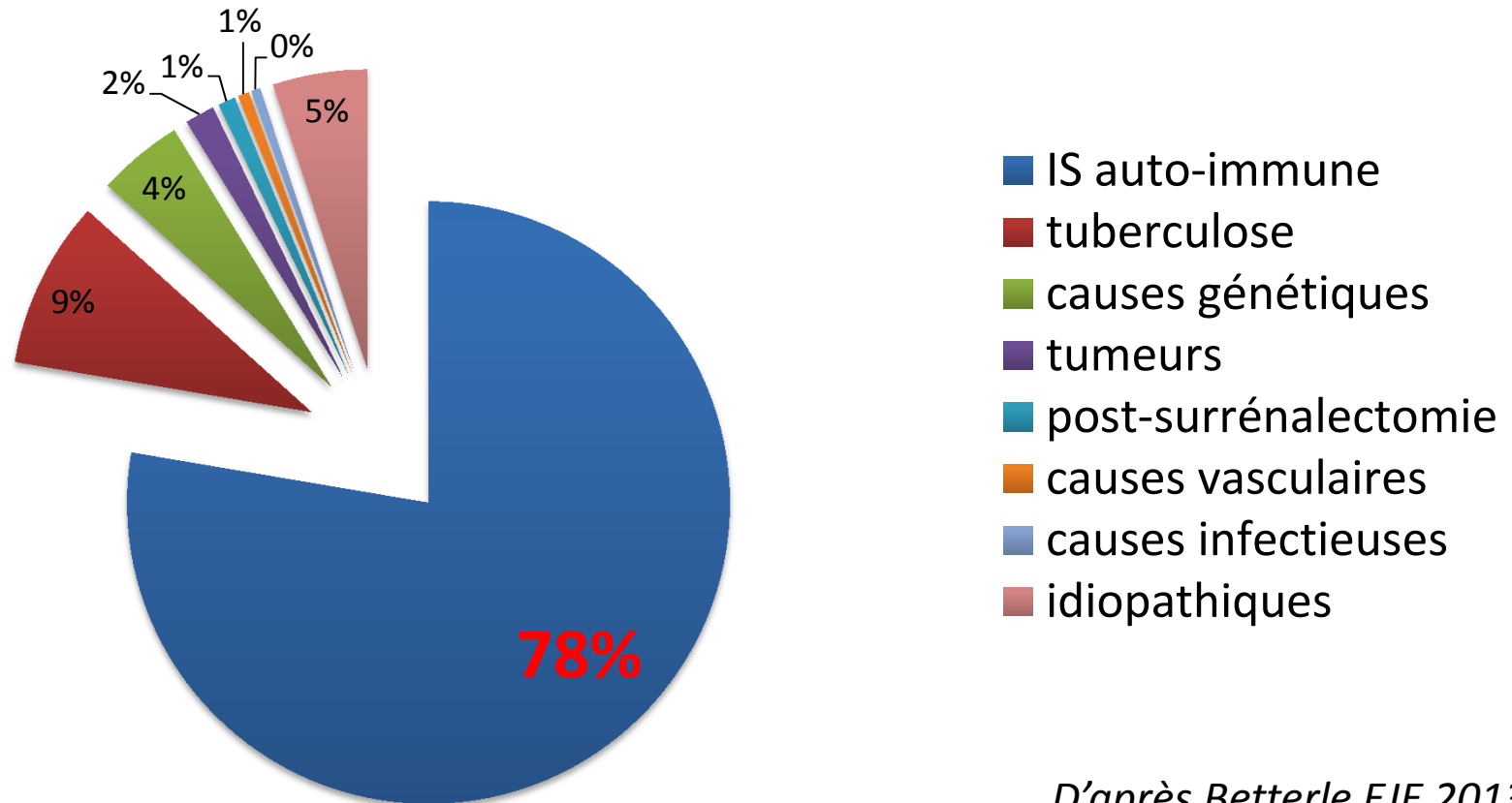
**Rédaction texte en cours
pour les Annales d'endocrinologie**

Epidémiologie Europe

- ❑ Incidence 4 à 6 cas / million / an
- ❑ Prévalence 100 à 220 / million



ISP auto-immune = 1^{ère} cause d'ISP



D'après Betterle EJE 2013

Une seule étude épidémiologique récente en Europe rétrospective, 633 patients, de 1967 à 2010

Diagnostic clinique / biologie non spécifique

Table 1. Clinical Features of Adrenal Insufficiency and Adrenal Crisis

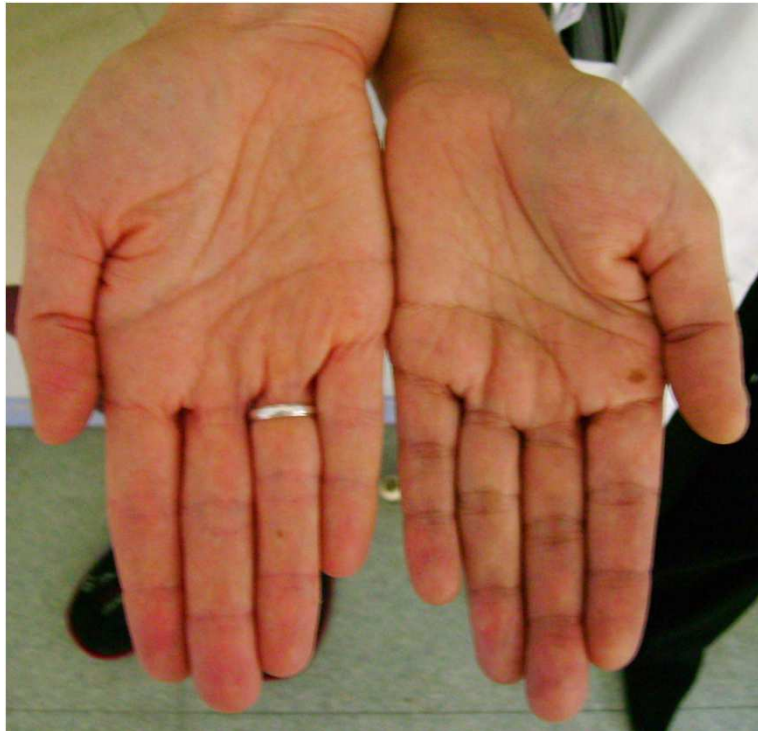
Symptoms	Signs	Routine Laboratory Tests
Adrenal insufficiency		
Fatigue	Hyperpigmentation (primary only), particularly of sun-exposed areas, skin creases, mucosal membranes, scars, areola of breast	Hyponatremia
Weight loss Postural dizziness	Low blood pressure with increased postural drop Failure to thrive in children	Hyperkalemia Uncommon: hypoglycemia, hypercalcemia
Anorexia, abdominal discomfort		
Adrenal crisis		
Severe weakness		Hyponatremia
Syncope	Hypotension	Hyperkalemia
Abdominal pain, nausea, vomiting; may mimic acute abdomen	Abdominal tenderness/guarding	Hypoglycemia
Back pain		
Confusion	Reduced consciousness, delirium	Hypercalcemia

Mélanodermie

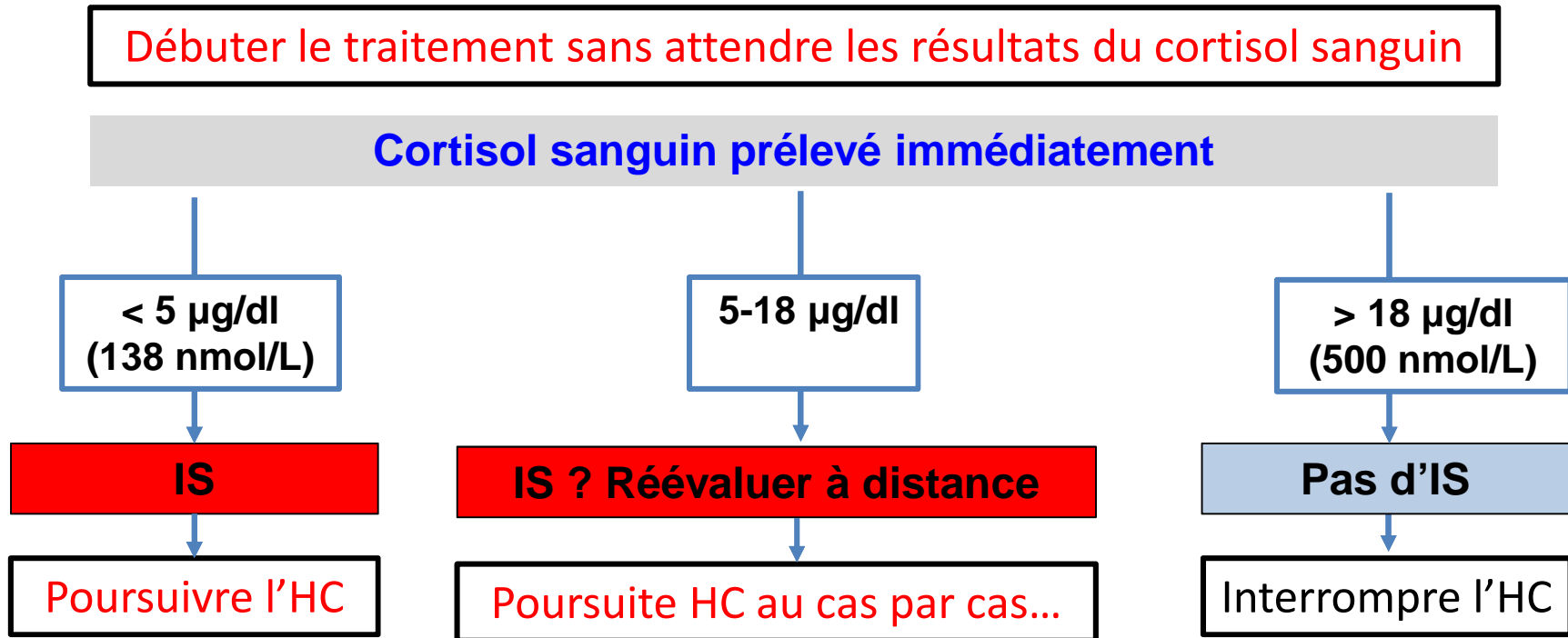




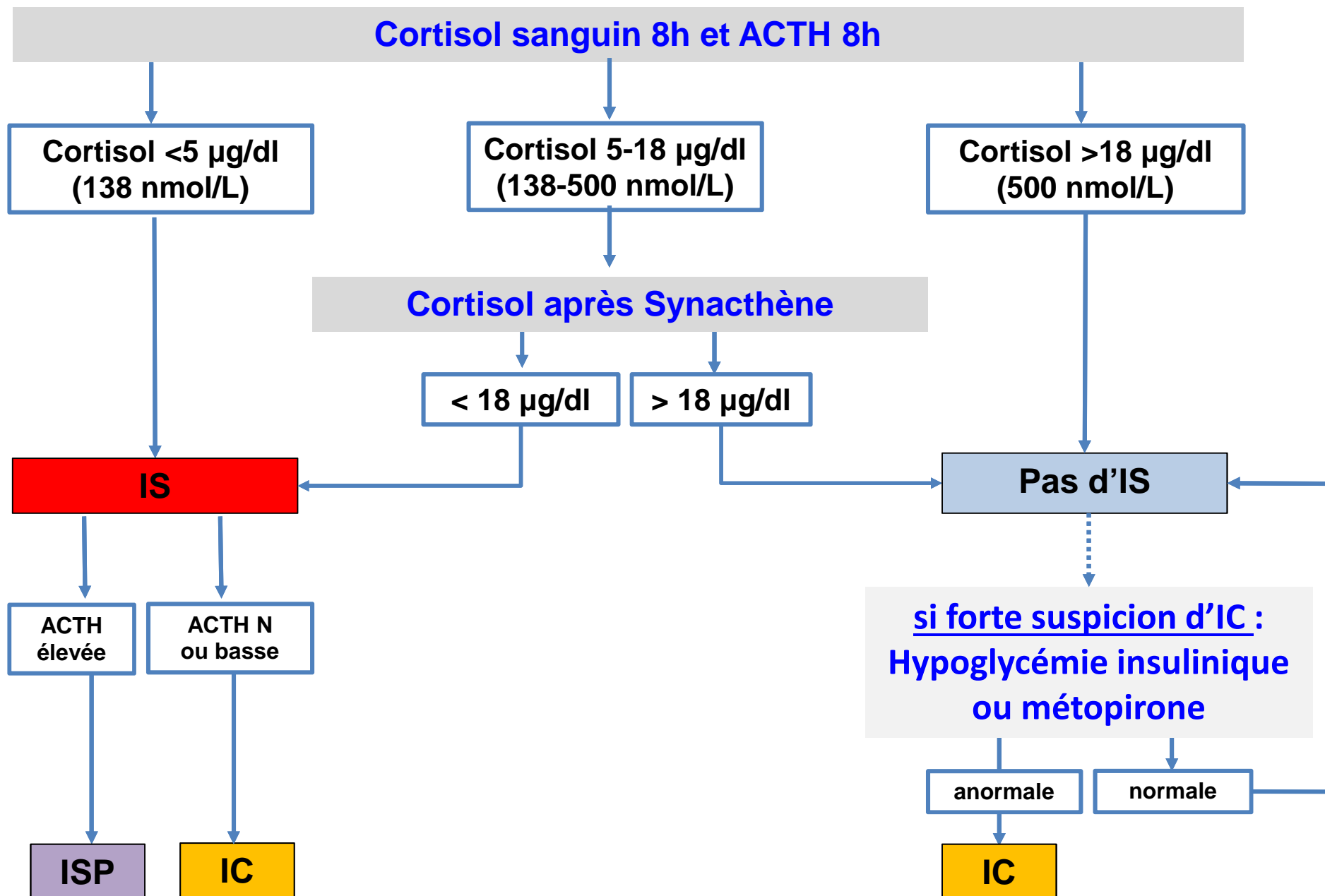


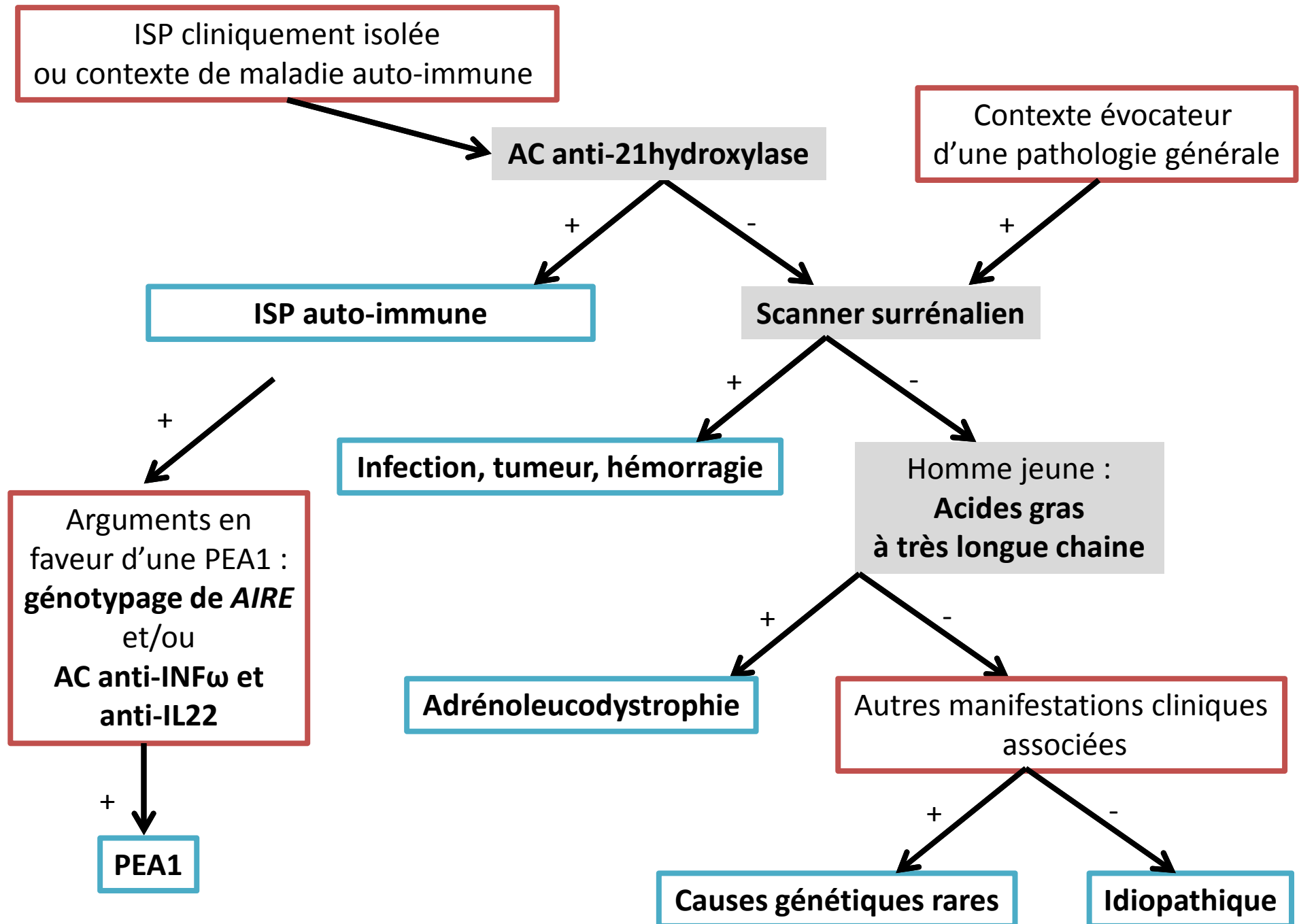


Suspicion d'IS en situation aiguë (crise inaugurale)



Suspicion d'IS hors situation aiguë





Traitement substitutif glucocorticoïde

- ❑ Cortisol = Hydrocortisone®
- ❑ 15–25 mg / jour
- ❑ en 2 ou 3 prises
- ❑ Si inducteur enzymatique : 50 à 120 mg / jour
- ❑ Adapter si facteur susceptible de déclencher ISA



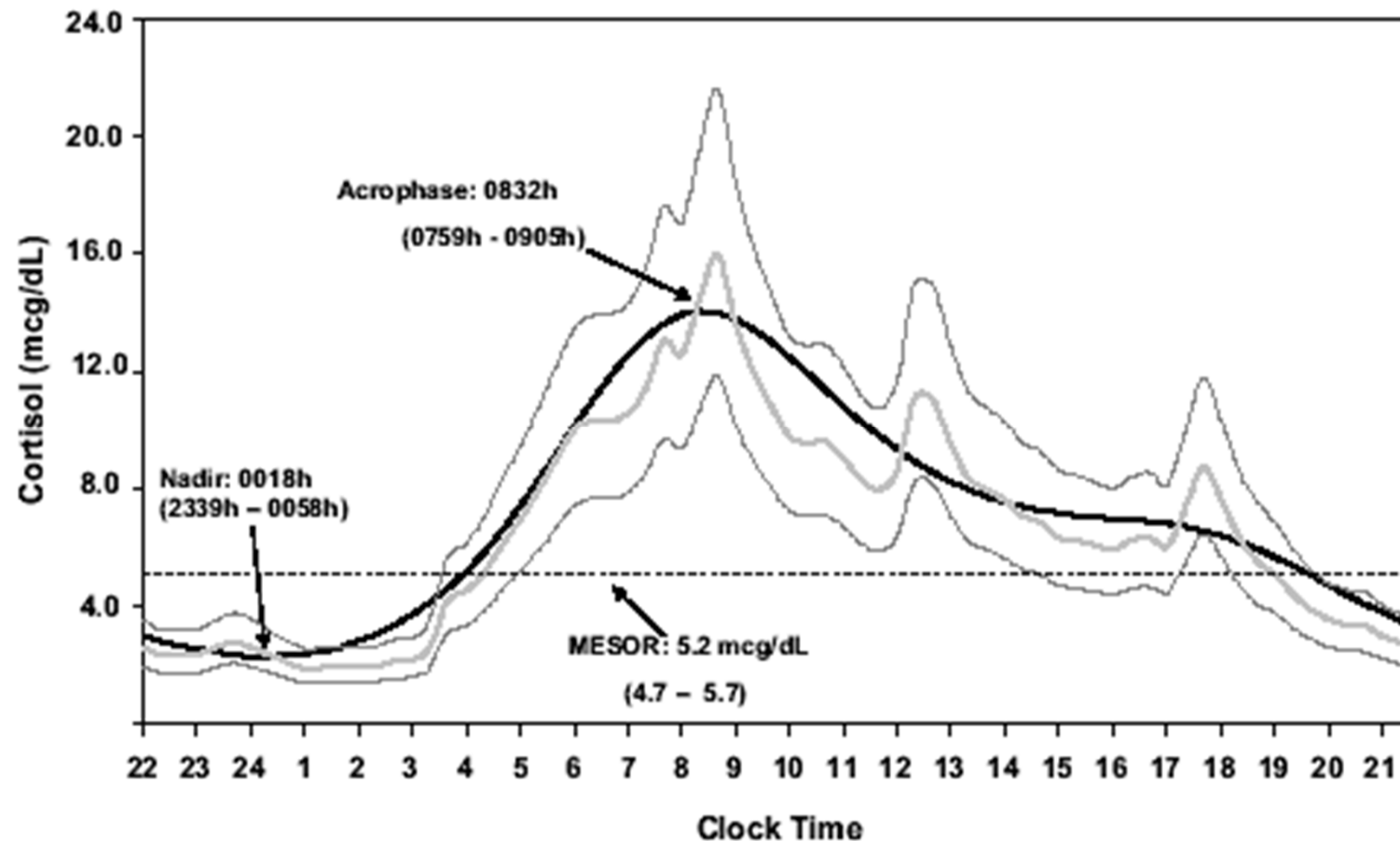
Rationnel substitution glucocorticoïde

- Production basale de cortisol $\sim 5\text{-}10$ mg/m²/jour

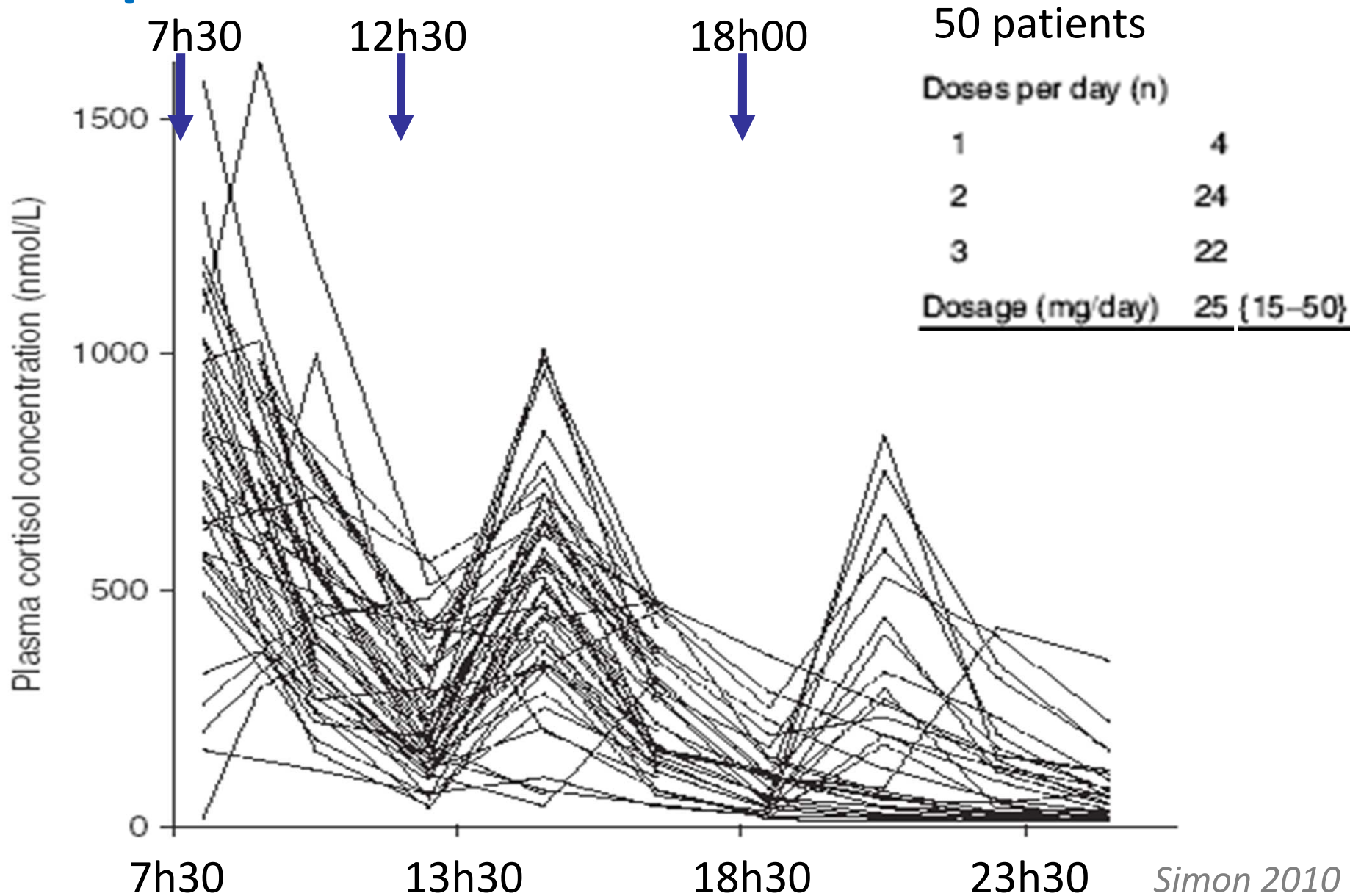
Linder 1990, Esteban 1991, Kerrigan 1993, Krann 1998, Purnell 2004

- Rythme circadien et pulsatile du cortisol

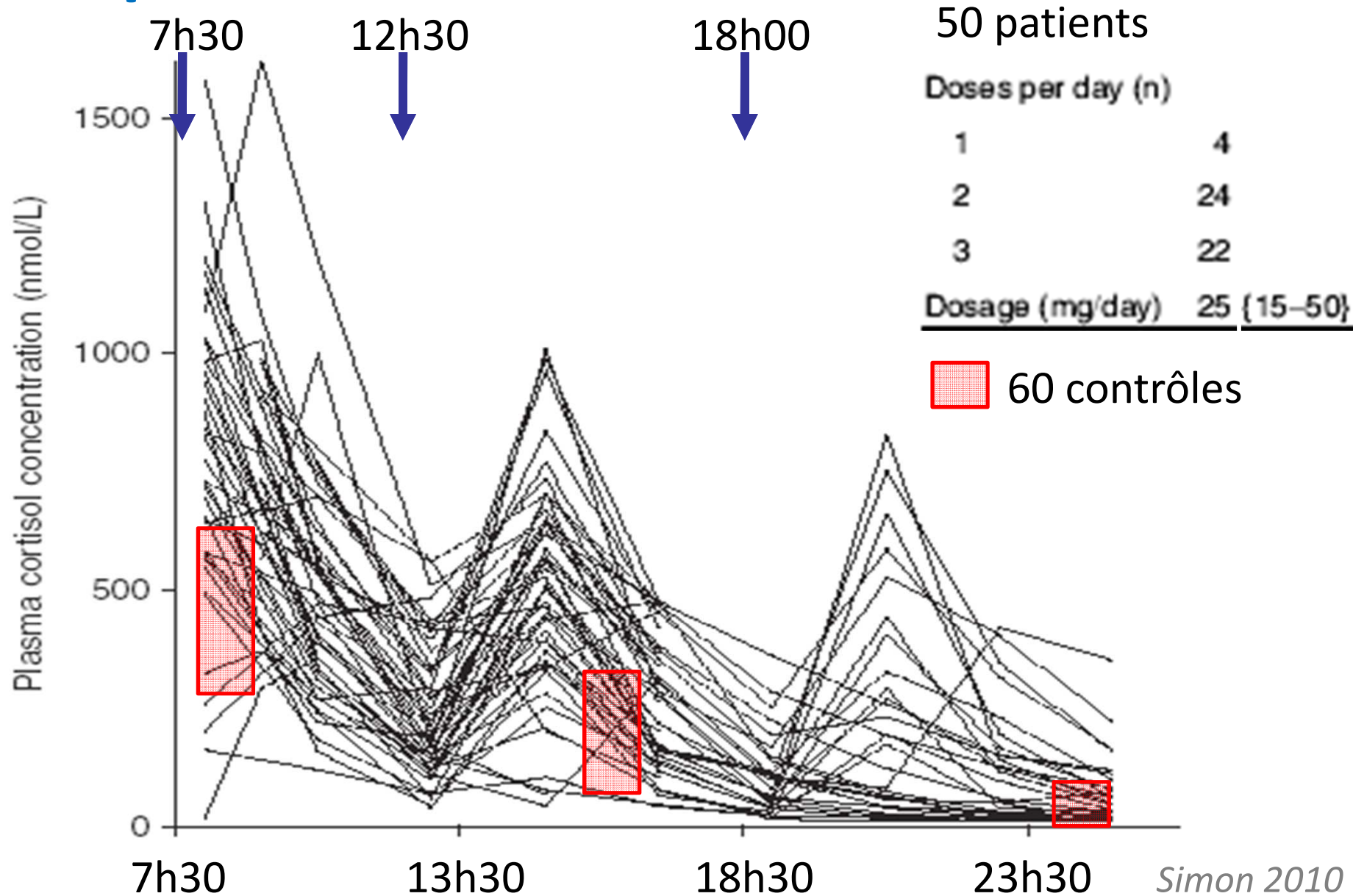
Debono 2009



Imperfections

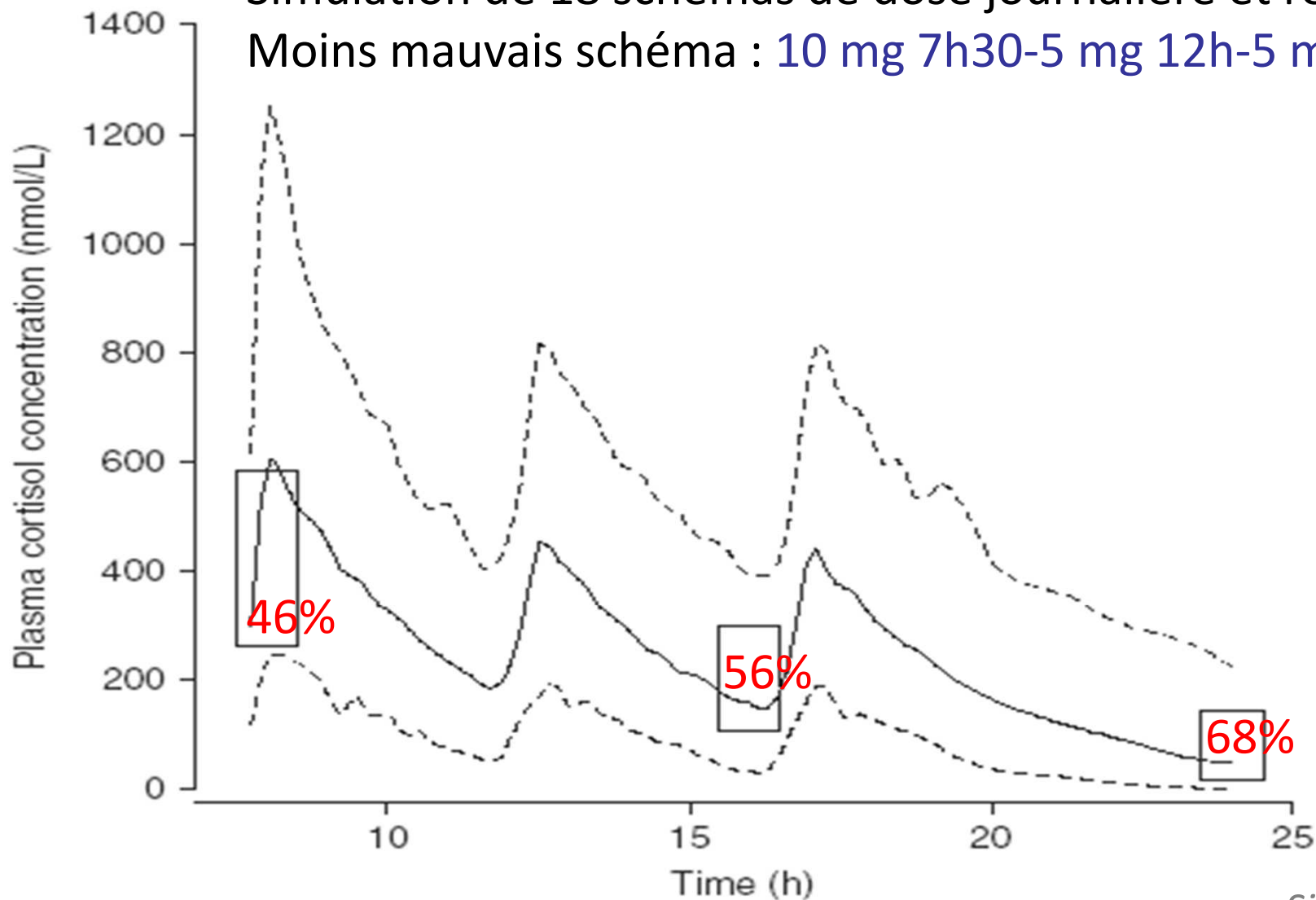


Imperfections

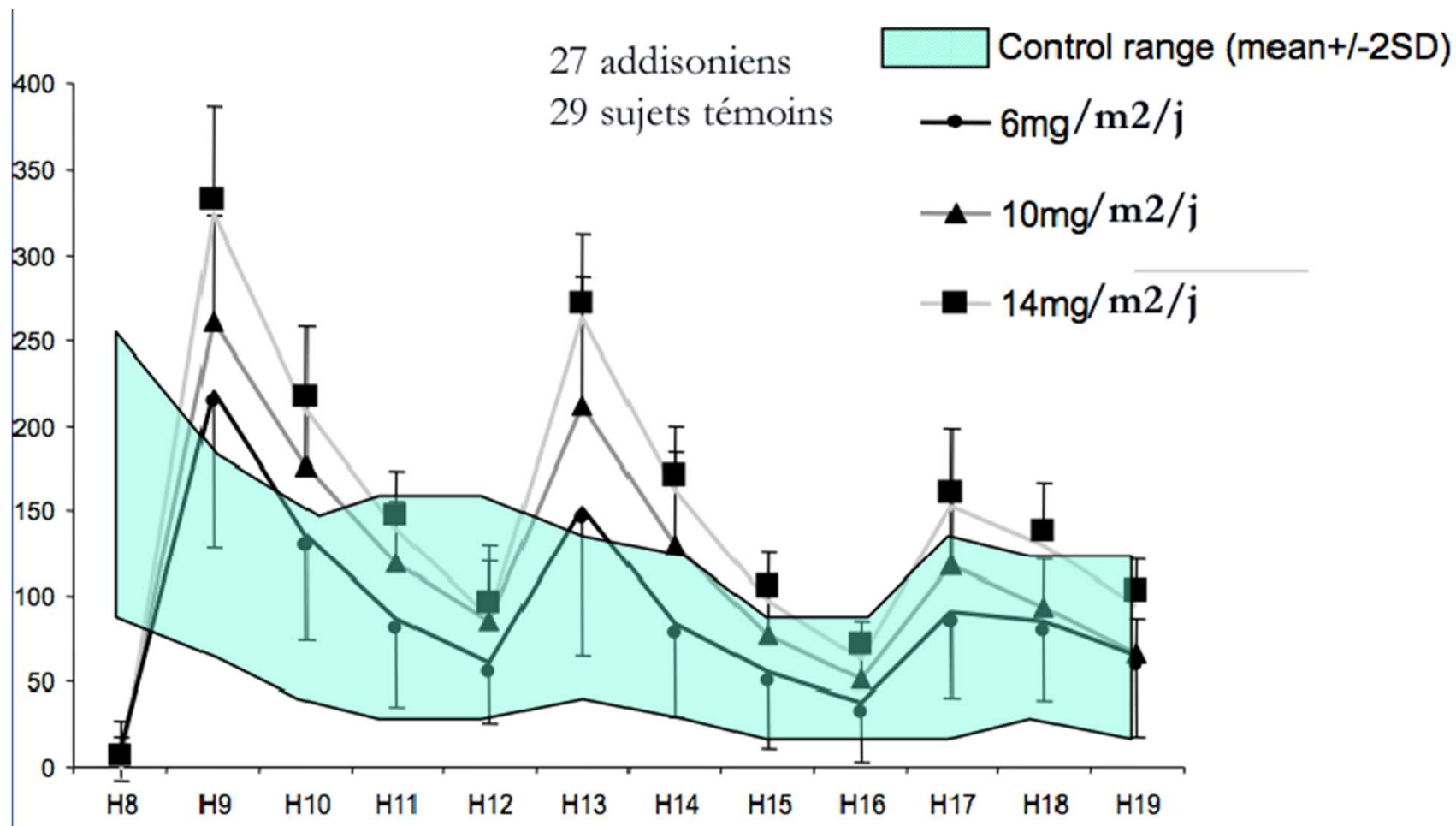


Imperfections

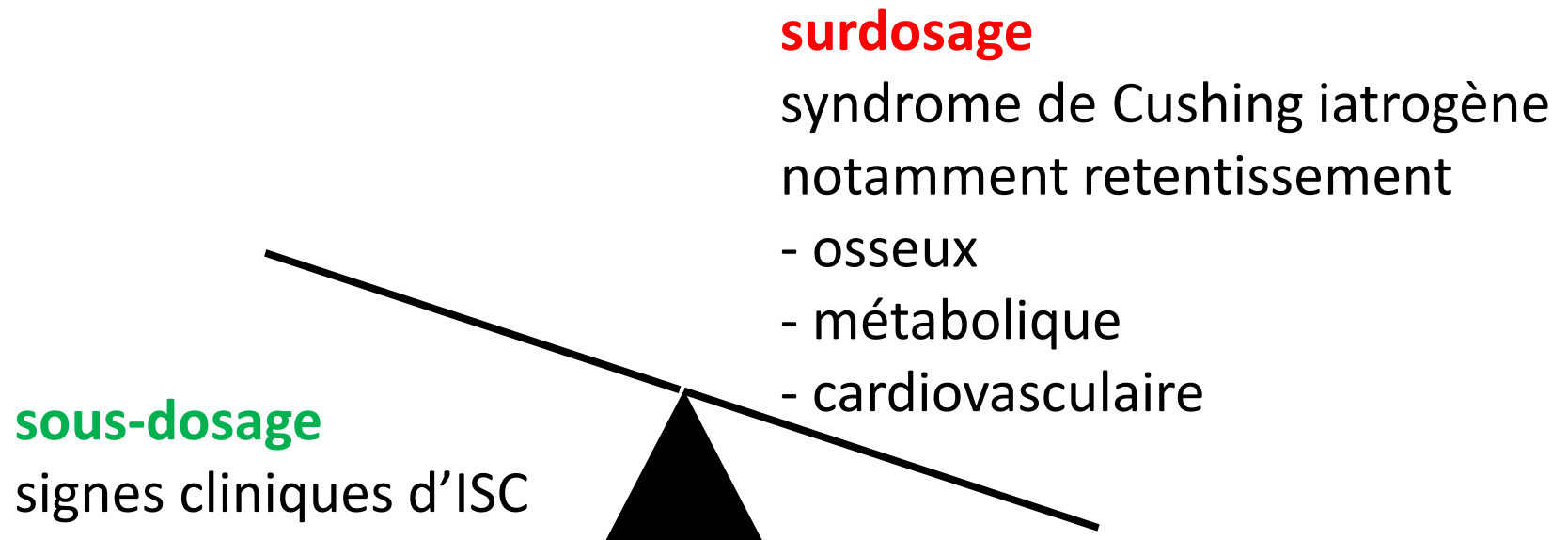
Simulation de 18 schémas de dose journalière et répartition
Moins mauvais schéma : 10 mg 7h30-5 mg 12h-5 mg 16h30



Imperfections



Surveillance hydrocortisone



Pas de dosages hormonaux en routine

Traitement substitutif minéralocorticoïde

- ❑ Fludrocortisone = Flucortac®
- ❑ 1 prise le matin
- ❑ dose initiale 50 ou 100 µg
- ❑ dose moyenne 100 µg / jour [50-200]



- ❑ Augmenter de 50-100% si fortes chaleurs/sudation
- ❑ Apports sodés à volonté
- ❑ Pas de diurétiques ni laxatifs

Surveillance fludrocortisone

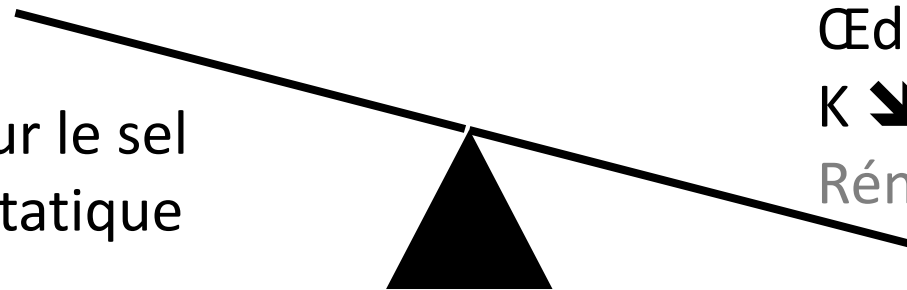
sous-dosage

Appétence pour le sel
hypoTA orthostatique

Na ↓

K ↗

Rénine ↗



surdosage

HTA

Œdèmes

K ↓

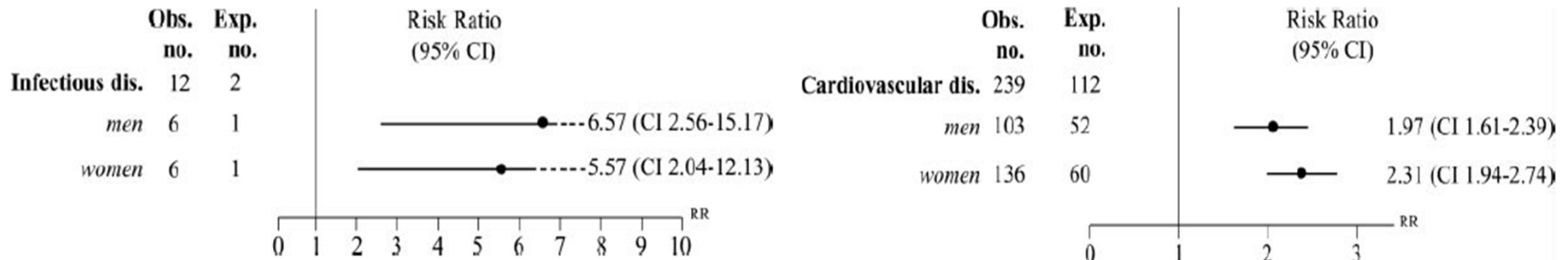
Rénine Nle basse ou ↓

Surdosage chronique

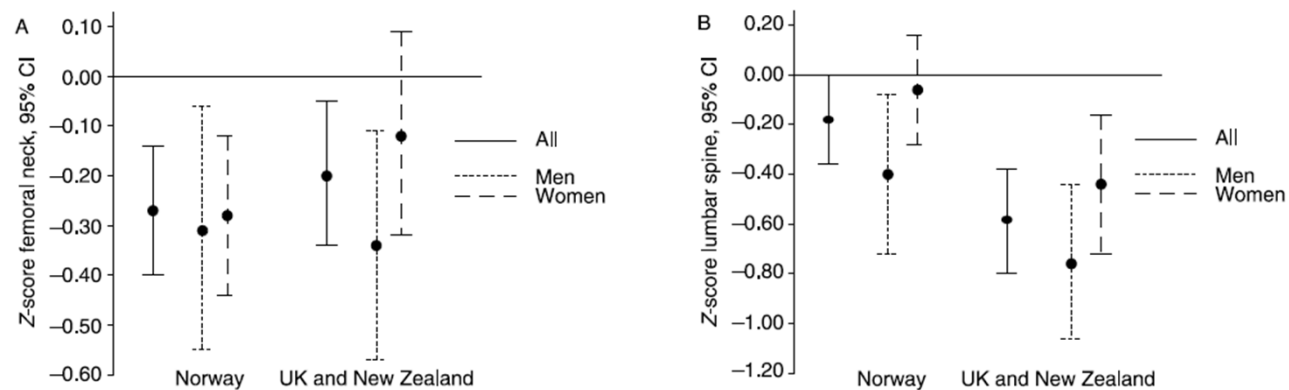
❑ Surmortalité infectieuse et cardiovasculaire

Bergthorsdottir JCEM 2006; Bensing Clin Endoc 2008

Erichsen EJE 2009 (si diagnostic < 40 ans)



❑ Morbidité osseuse



Lovas EJE 2009

Insuffisance surrénale aiguë

- ❑ **Incidence** ~ 8 / 100 patient-années (3,8 à 9,3)

White EJE 2010, Hahner EJE 2010 et JCEM 2015, Reisch EJE 2012, Ritzel JCEM 2013

- ❑ **Principal FDR : avoir déjà fait ISA** *Hahner JCEM 2015*

- ❑ **Mortalité**

- 0,5 / 100 patient-années *Hahner JCEM 2015*

- registres

7% (36/507) Suède 1987-2001 *Bergthorsdottir JCEM 2006*

15% (147/811) Norvège 1943-2005 *Erichsen EJE 2009*

- ❑ **Arrêt du traitement ou non adaptation**

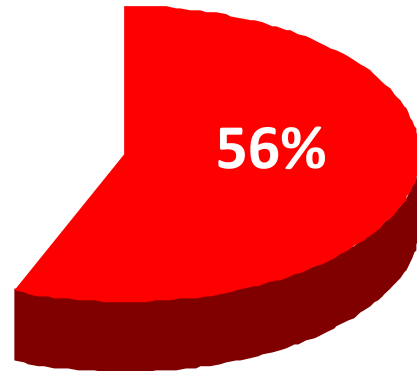
- ❑ Tableau gastroentérite ou grippe puis sepsis +/- sévère

- ❑ Biologie non spécifique et peu sensible

Situations à risque

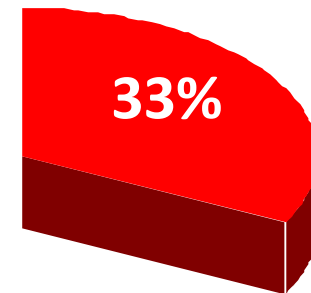
White et Arlt, EJE 2010

n = 767 UK, Canada, Australie, NZ



Hahner, et al, EJE 2010

n = 291 Allemagne

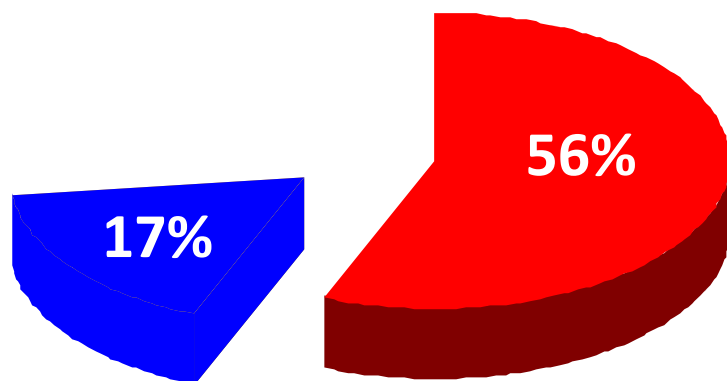


Vomissement/diarrhée

Situations à risque

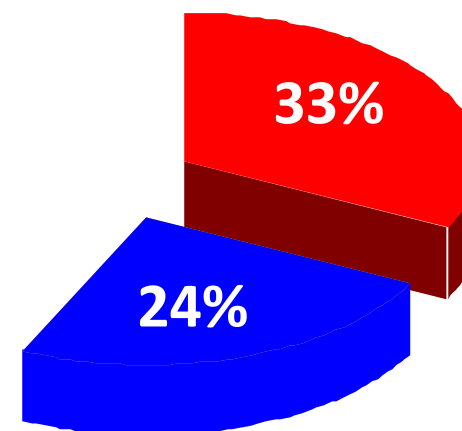
White et Arlt, EJE 2010

n = 767 UK, Canada, Australie, NZ



Hahner, et al, EJE 2010

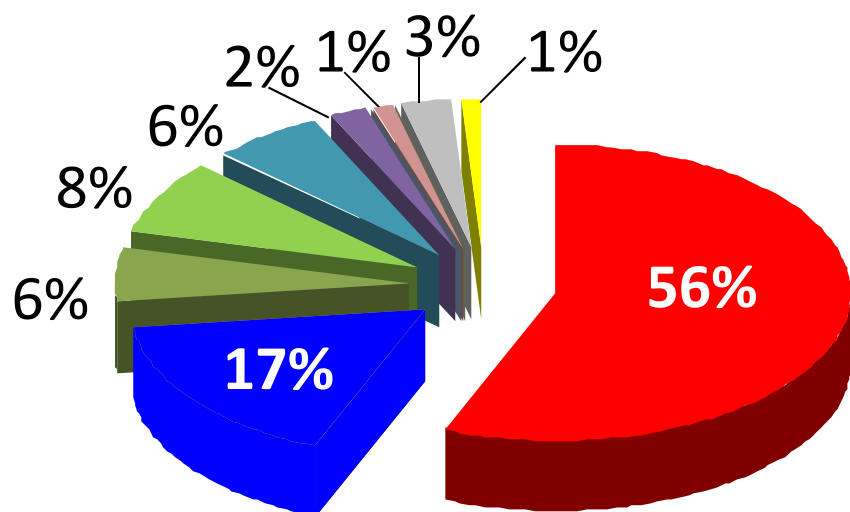
n = 291 Allemagne



Situations à risque

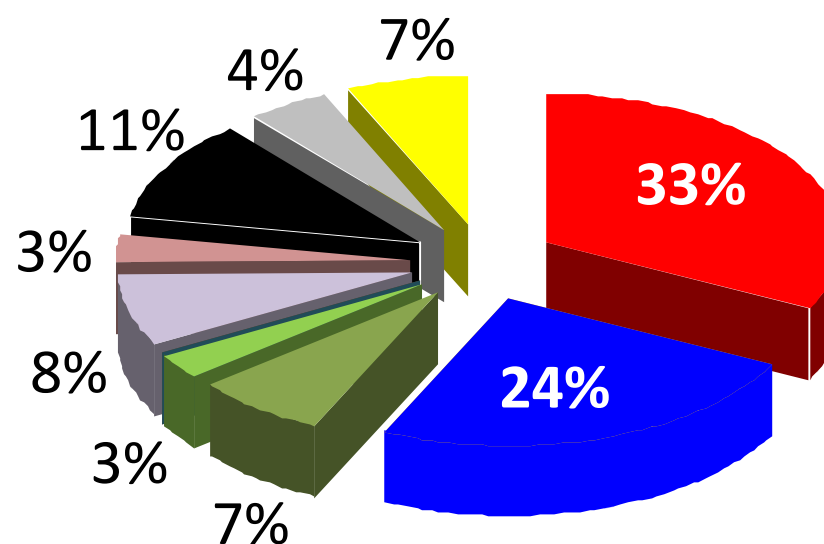
White et Arlt, EJE 2010

n = 767 UK, Canada, Australie, NZ



Hahner, et al, EJE 2010

n = 291 Allemagne



■ Vomissements/diarrhée

■ Infections

■ chirurgie

■ activité physique importante

■ arrêt traitement

■ traumatisme/douleur

■ fatigue importante

■ autre

■ perte connaissance

■ stress psychologique

■ cause ?

Insuffisance surrénale aiguë

- ❑ **Incidence** ~ 8 / 100 patient-années (3,8 à 9,3)

White EJE 2010, Hahner EJE 2010 et JCEM 2015, Reisch EJE 2012, Ritzel JCEM 2013

- ❑ **Principal FDR : avoir déjà fait ISA** *Hahner JCEM 2015*

- ❑ **Mortalité**

- 0,5 / 100 patient-années *Hahner JCEM 2015*

- registres

7% (36/507) Suède 1987-2001 *Bergthorsdottir JCEM 2006*

15% (147/811) Norvège 1943-2005 *Erichsen EJE 2009*

- ❑ **Arrêt du traitement ou non adaptation**

- ❑ **Tableau gastroentérite ou grippe puis sepsis +/- sévère**

- ❑ **Biologie non spécifique et peu sensible**

Traitement ISA



- **Monitoring** minimal non invasif :
PA, FC, FR, oxymétrie de pouls, diurèse, glycémie capillaire, conscience
- **Voie veineuse**
- **Corriger l'hémodynamique** :
remplissage par NaCl 0.9% 500 ml en 15 minutes, à renouveler si besoin
+/- drogues vaso-pressives
- **Corriger l'hypoglycémie** :
G30% 2 ampoules en IV bolus, à renouveler si besoin 5 à 10 minutes après
- **Hémisuccinate d'hydrocortisone Hydrocortisone®**
100 mg IV bolus puis 100-240 mg/24h IV ou bien 50mg/4 à 6 h IV
- **Corriger les troubles hydroélectrolytiques** :
NaCl 0.9% ou G5% + NaCl 9g/l si hypoglycémie et/ou intolérance alimentaire,
débit à adapter en fct état hydratation, glycémie et reprise ou non des apports oraux
- **Débuter le traitement du facteur intercurrent**
Si besoin, antipyrétiques, antalgiques, oxygénothérapie (SpO2 > 95 %)



Bornstein et al, JCEM 2016; Consensus SFE 2016

Le protocole ISA n'est pas appliqué

- ❑ **Sondage patients** (*letter of New Zealand Addison's Network 2002*)

 - ~20 % ont eu des difficultés pour obtenir l'injection de glucocorticoïde dans un délai raisonnable

- ❑ **Étude dossiers** (*Leblicq 2011*)

 - 65 % des cas aux urgences

 - 75 % des cas lors d'hospitalisations programmées

- ❑ **Questionnaire médecins internistes** (*Harbeck Endoc J 2015*)

 - hôpital universitaire allemand

 - 15 % cochent case «50 % réduction glucocorticoïde » si maladie aiguë

Le protocole ISA n'est pas appliqué

- ❑ Recommandations **glucocorticoïdes anti-inflammatoires**
≠ recommandations hydrocortisone (www.cortisone-info.fr)

- ❑ **Corticophobie**



Education thérapeutique du patient +++

hydrocortisone ≠ « cortisone »



20 mg

≈

5 mg



60 mg

≈

15 mg



100 mg

≈

25 mg



200 mg

≈

50 mg

Outils de sécurité



Ministère de la Santé
Ministère de la Santé
et des Sports
Direction Générale de la Santé

Carte de soins et d'urgence
Emergency Healthcare Card

Insuffisance surrénale
(Adrenal insufficiency)

Groupe de maladies génétiques ou acquises responsable d'une insuffisance de production des hormones surrénaliennes (cortisol et ion aldostérone)

Nom de la maladie* :	Name of the disease* :
Déficit en glucocorticoïdes* Déficit en minéralocorticoïdes*	Glucocorticoid insufficiency* Mineralocorticoid insufficiency*

Risque d'insuffisance surrénale aiguë à prévenir et à traiter
devenez toute situation d'urgence ou à l'apparition de signes d'alerte : ataxie, hypotension, troubles digestifs et douleurs abdominales.

Cette carte est remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade qui en est le propriétaire.
Ce document est confidentiel et soumis au secret médical.
Nul ne peut en exiger la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal. Il est recommandé de conserver cette carte sur vous avec la carte de groupe sanguin, elle est très utile voire indispensable en cas d'urgence.

**IMPORTANT
MEDICAL
INFORMATION**

**THIS PATIENT NEEDS DAILY
STEROID REPLACEMENT THERAPY**
In case of serious illness, trauma,
vomiting or diarrhoea,
**Hydrocortisone 100mg iv/im or equivalent
glucocorticoid
must be given**

Life-threatening condition

**Addisonian Crisis/Consa:
Acute Adrenal Insufficiency**

Recommandations

Facebook post: Addison's Disease Self Help Group

English language Emergency crisis letter

Spanish language Emergency crisis letter

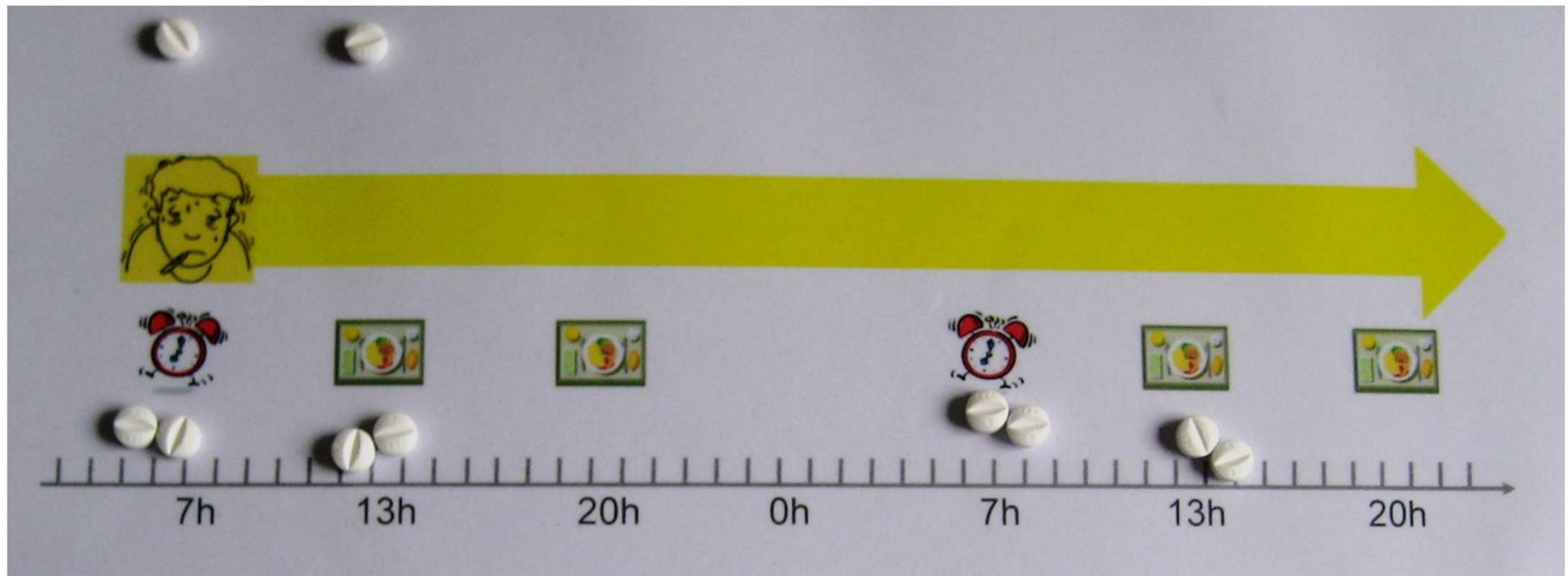
German language Emergency crisis letter

Portuguese language Emergency crisis letter

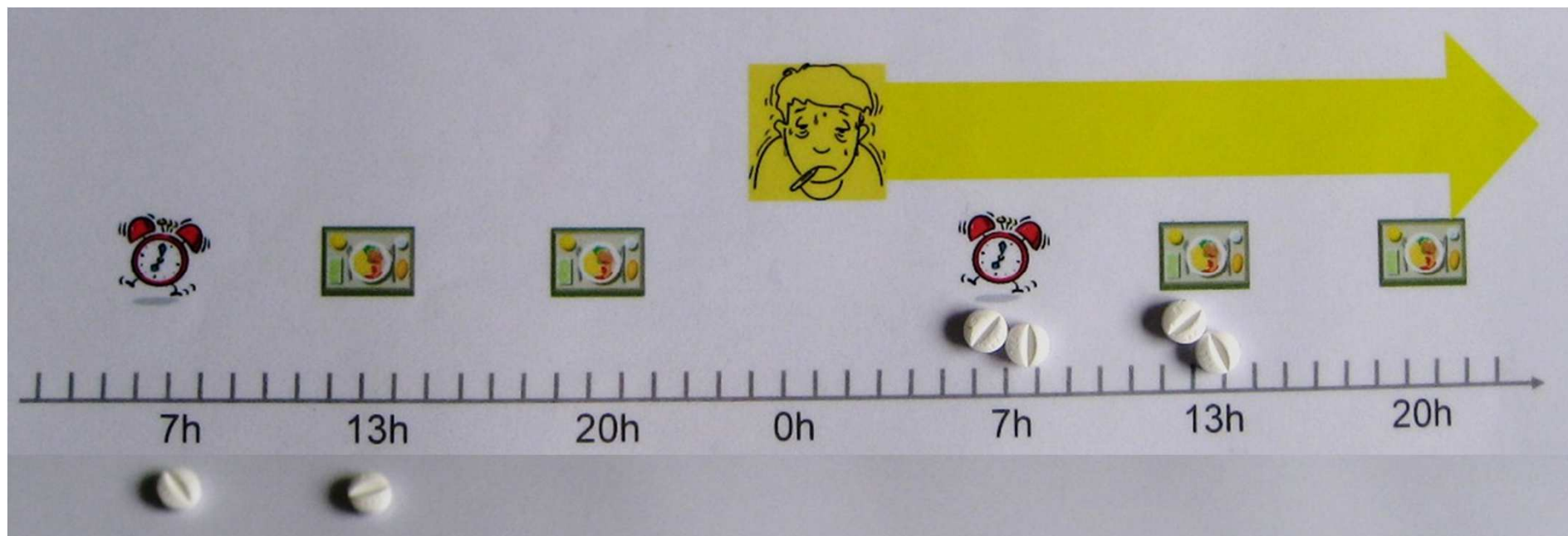
French language Emergency crisis letter



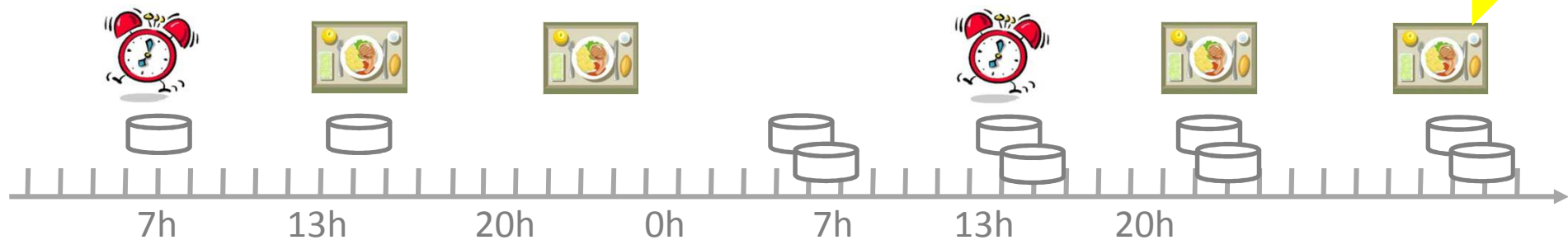
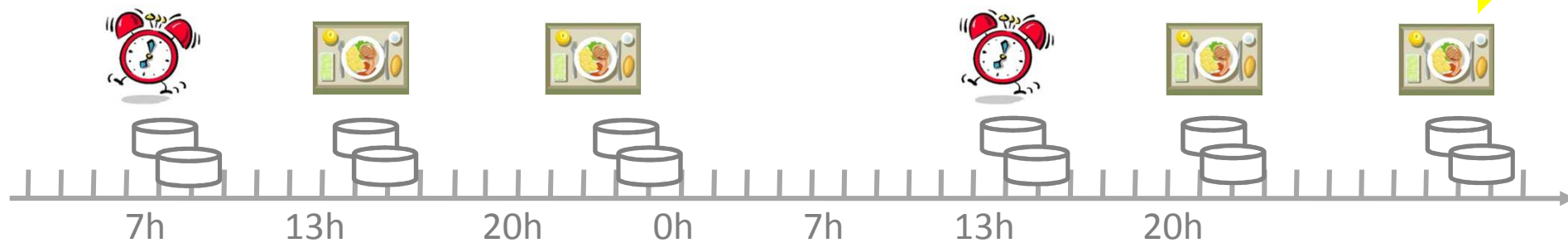
Message ambigu: « Doublez ou triplez votre dose »



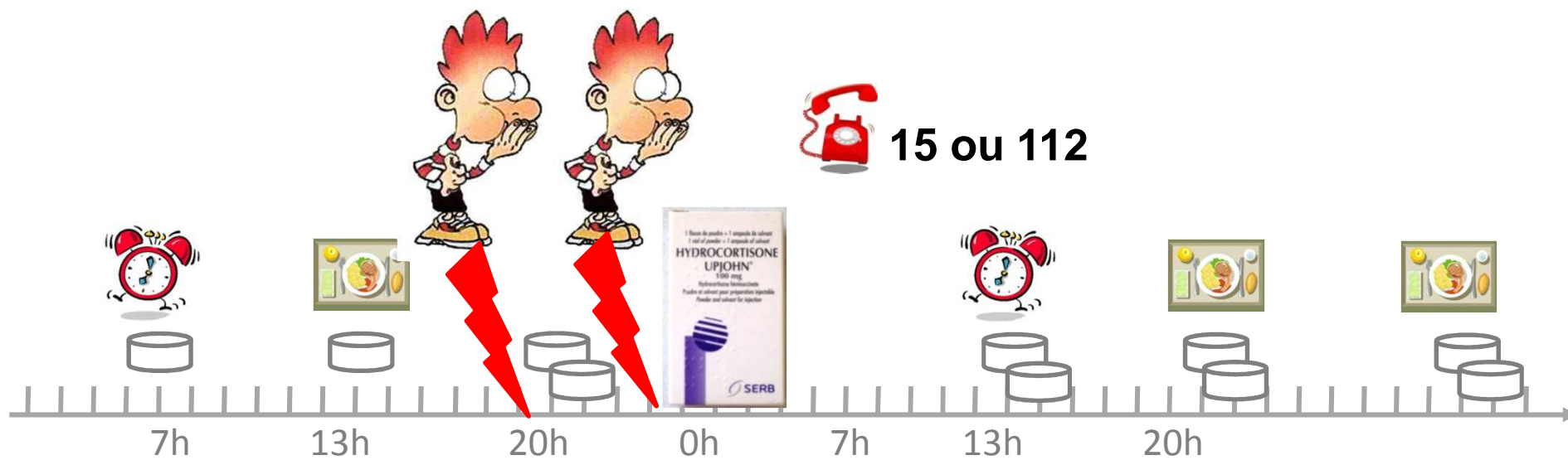
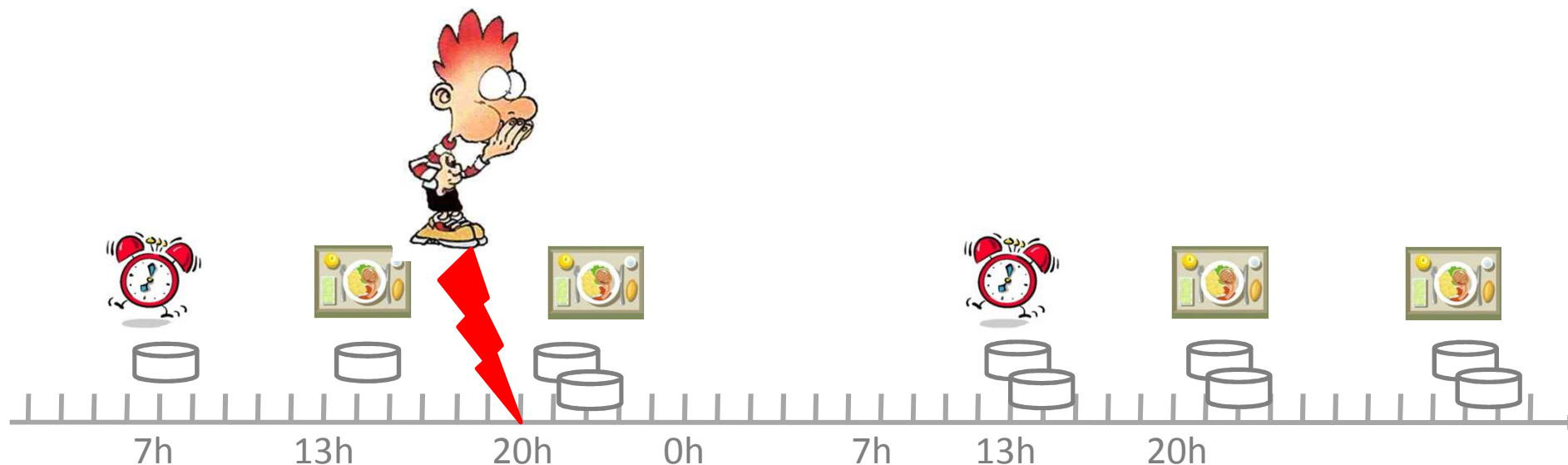
Message ambigu: « Doublez ou triplez votre dose »



Consigne simple et personnalisée



Consigne simple et personnalisée



Auto-injection d'hydrocortisone

Préparation



Auto-injection d'hydrocortisone

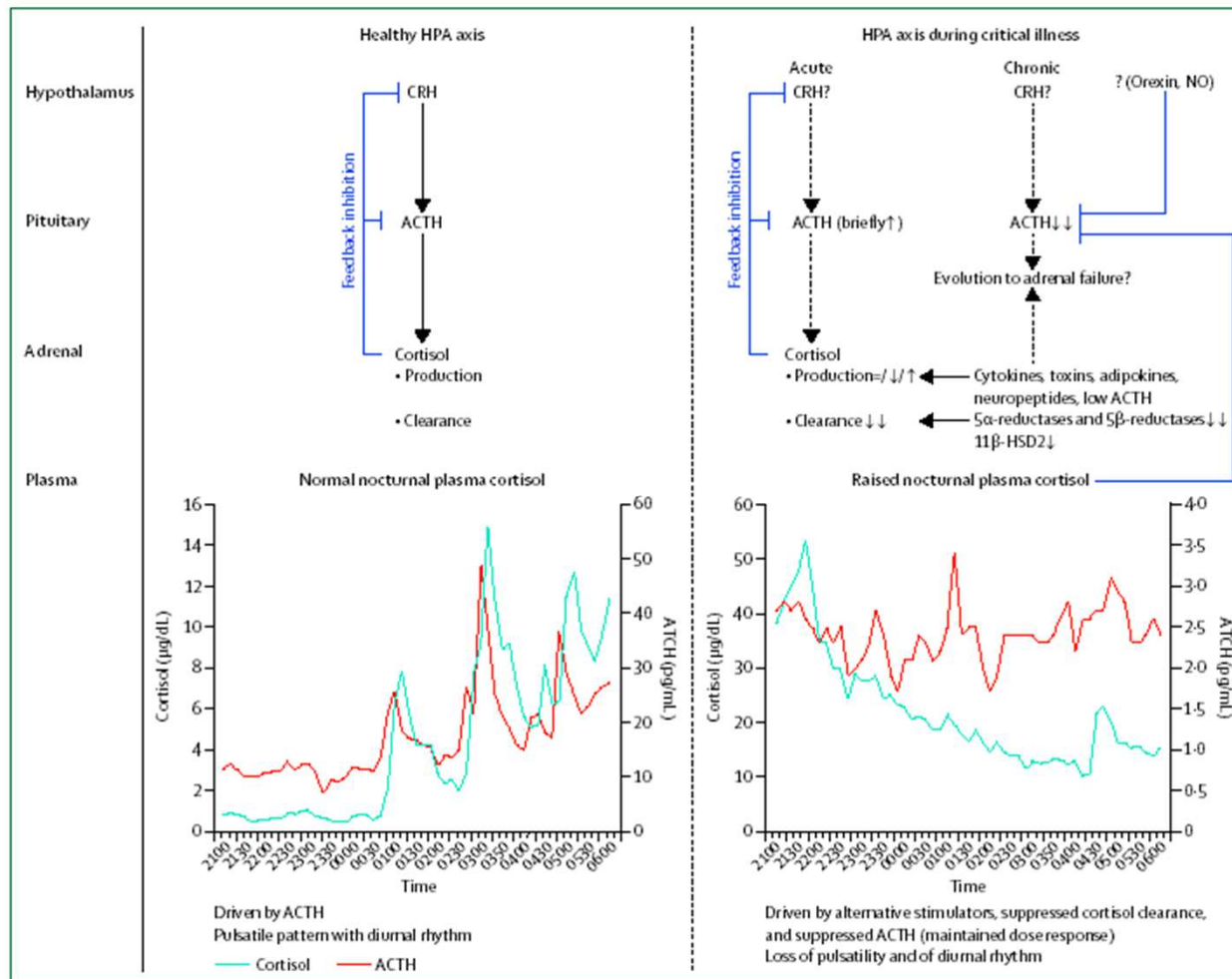
Entraînement à l'injection



- ❑ Diagnostic insuffisance surrénale : y penser !
- ❑ Diagnostic étiologique : anticorps anti-21 hydroxylase
- ❑ Traitement : 2 écueils
 - ❑ Surdosage chronique
 - ❑ Sous-dosage face à une situation à risque
- ❑ Education thérapeutique des patients

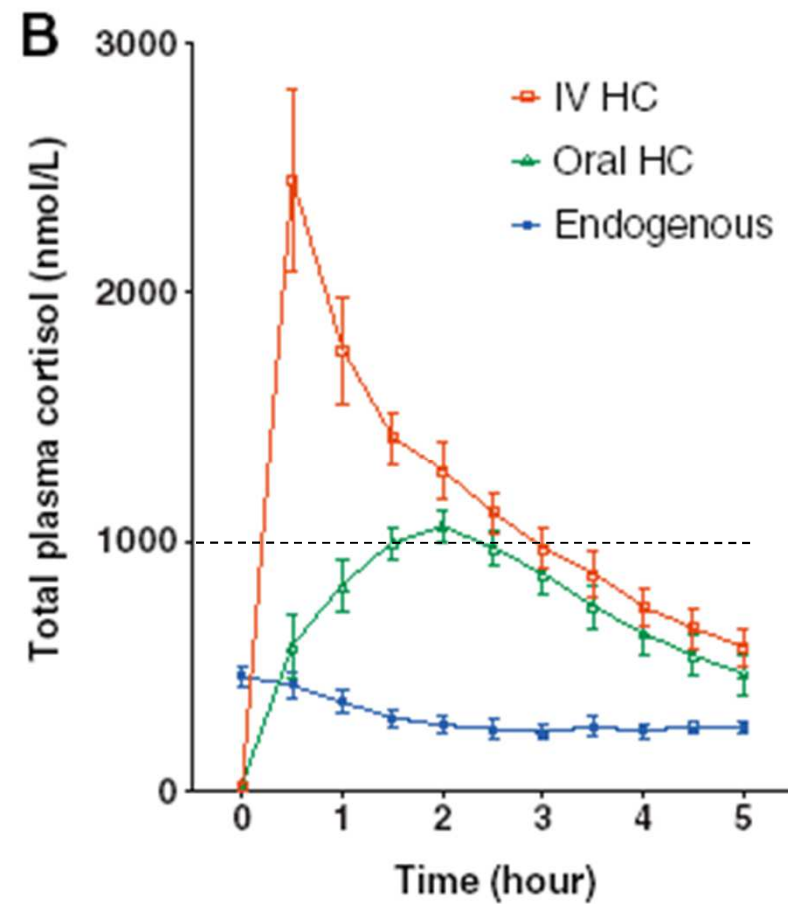
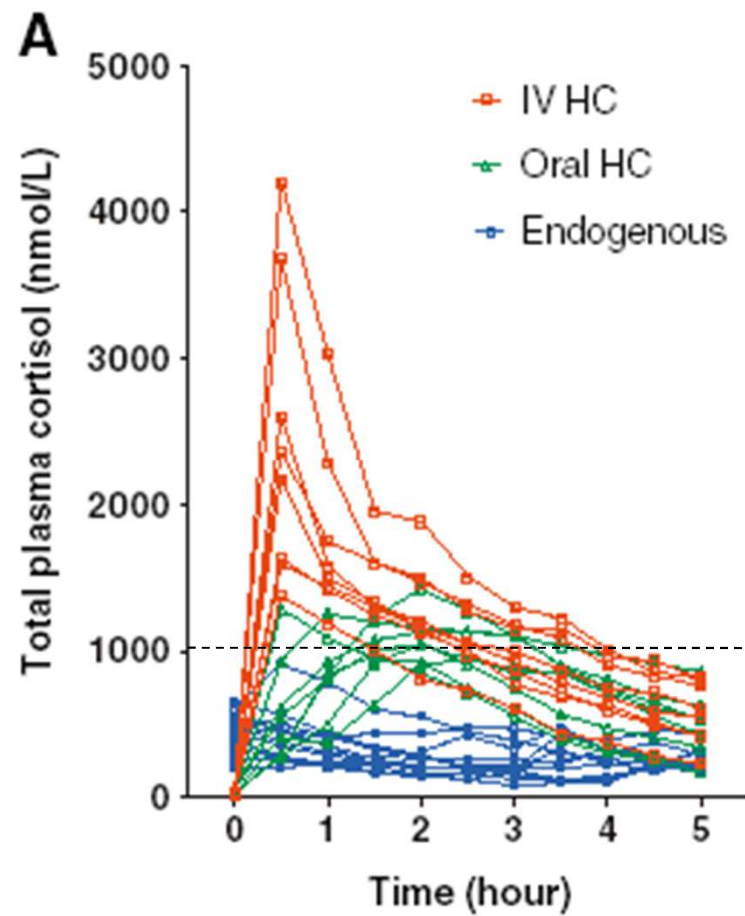
Rationnel substitution glucocorticoïde

Augmentation du cortisol sanguin en situation de stress



Dose d'hydrocortisone et prévention/trt ISA

50 mg IV et 20 mg PO



Prévention ISA – anesthésie générale

hydrocortisone

- 100 mg en IM ou en bolus IV
- suivi en cas de chirurgie majeure par 100 mg /24 h IVSA (à défaut 25 mg en IM ou IV toutes les 6 heures)

A poursuivre jusqu'à la reprise de l'alimentation

Puis retour au traitement per os en triplant les doses habituelles réparties en trois prises par jour avant diminution progressive des doses et retour en quelques jours aux doses habituelles.



Prévention ISA - coloscopie

programmation de la coloscopie dans la matinée

la veille au soir et le matin de l'examen : 20 mg d'hydrocortisone

juste avant l'examen : 100 mg d'hydrocortisone en IM ou IV

le lendemain, retour aux doses habituelles d'hydrocortisone per os.



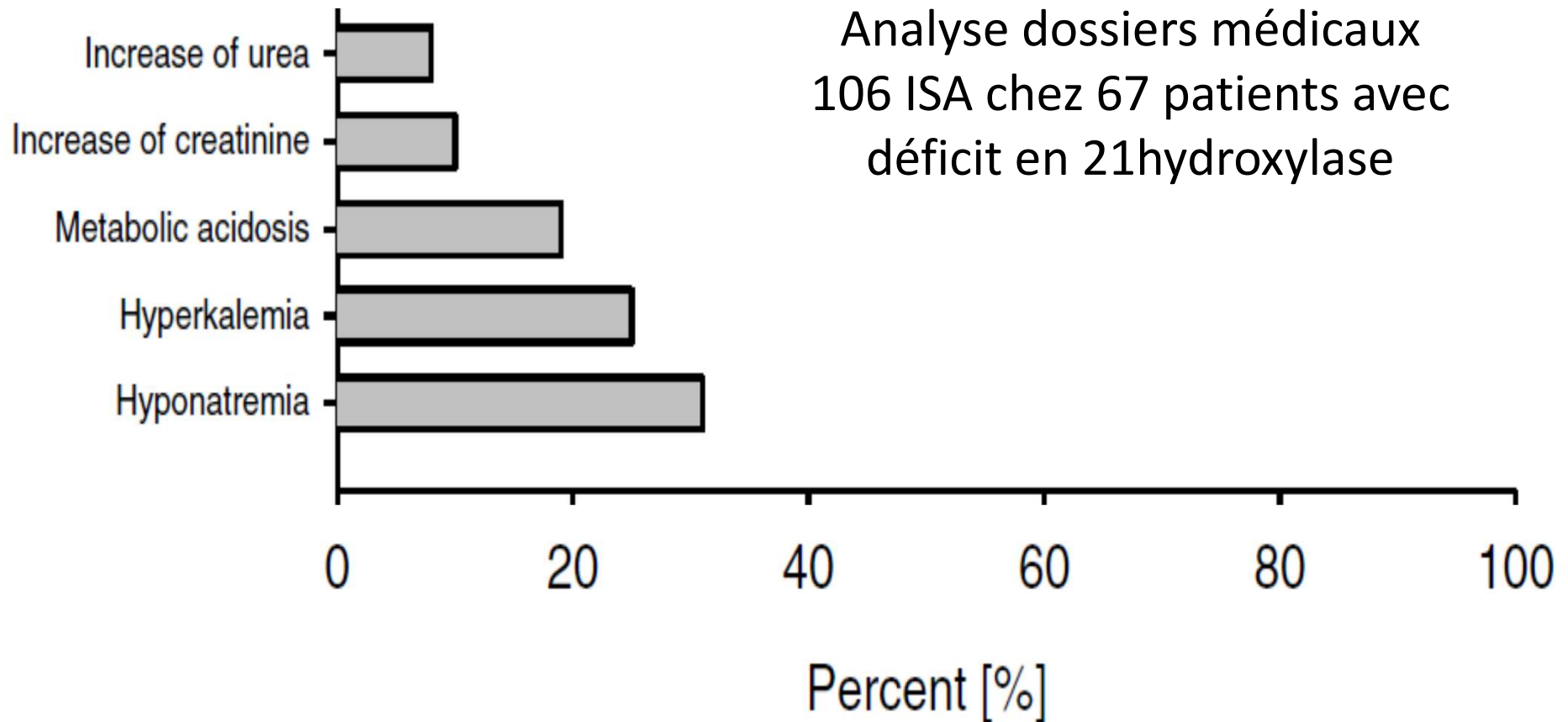
Imperfections

8 doses, 18 répartitions

	Total	PAI (<i>n</i> = 79)	SAI (<i>n</i> = 122)
Total dose/day (mg)			
Mean ± SD	22.9 ± 7.6	27.5 ±	19.9 ±
Median (range)	20 (10–50)	30 (10–50)	20 (10–40)
Number of daily intakes			
3 (M/MD/E)		27 (34.2%)	9 (7.4%)
2 (M/MD)		37 (46.8%)	88 (72.2%)
2 (M/E)		3 (3.8%)	6 (4.9%)
1 (M)		7 (8.9%)	17 (13.9%)
Missing		5 (6.3%)	2 (1.6%)
Dose at first intake	10 (5–30)	15 (10–30)	10 (5–30)
Dose at 2d intake	10 (5–20)	10 (5–20)	10 (5–20)
Dose at 3d intake	10 (5–10)	10 (5–10)	10 (5–10)

M: morning; MD: midday; E: evening.

Biologie non spécifique et peu sensible



adapté de Reisch EJE 2012

Evaluer récupération de l'axe

- ❑ **Cortisol sanguin 8h**

- ❑ Pic spontané du cortisol endogène
- ❑ Précautions : travail nuit / décalage horaire

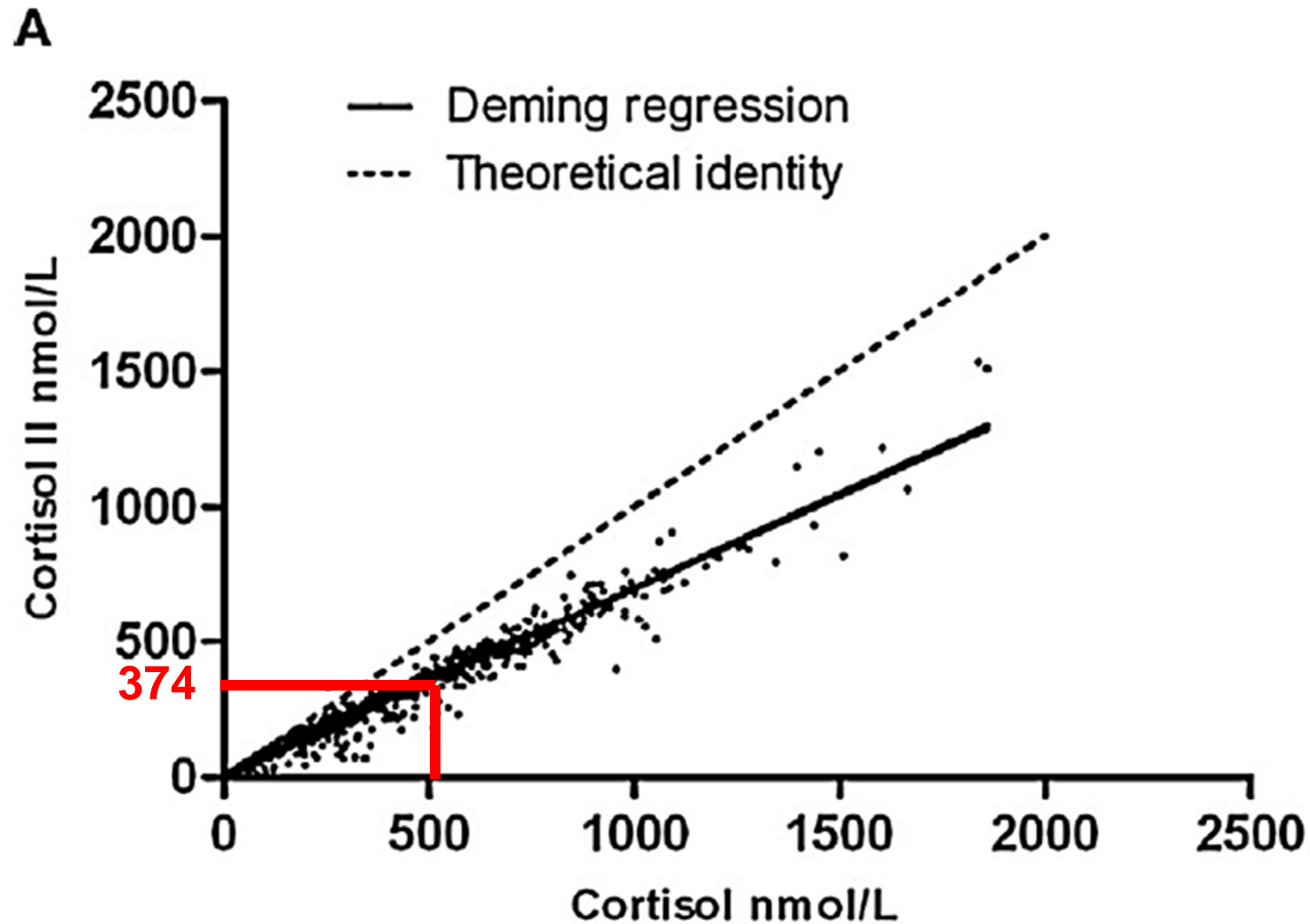
- ❑ **Test au Synacthène® sur le cortisol sanguin**

- ❑ Capacité maximale de production de cortisol
- ❑ Plusieurs protocoles : 250 µg/1µg, IV/IM, 30min/60min

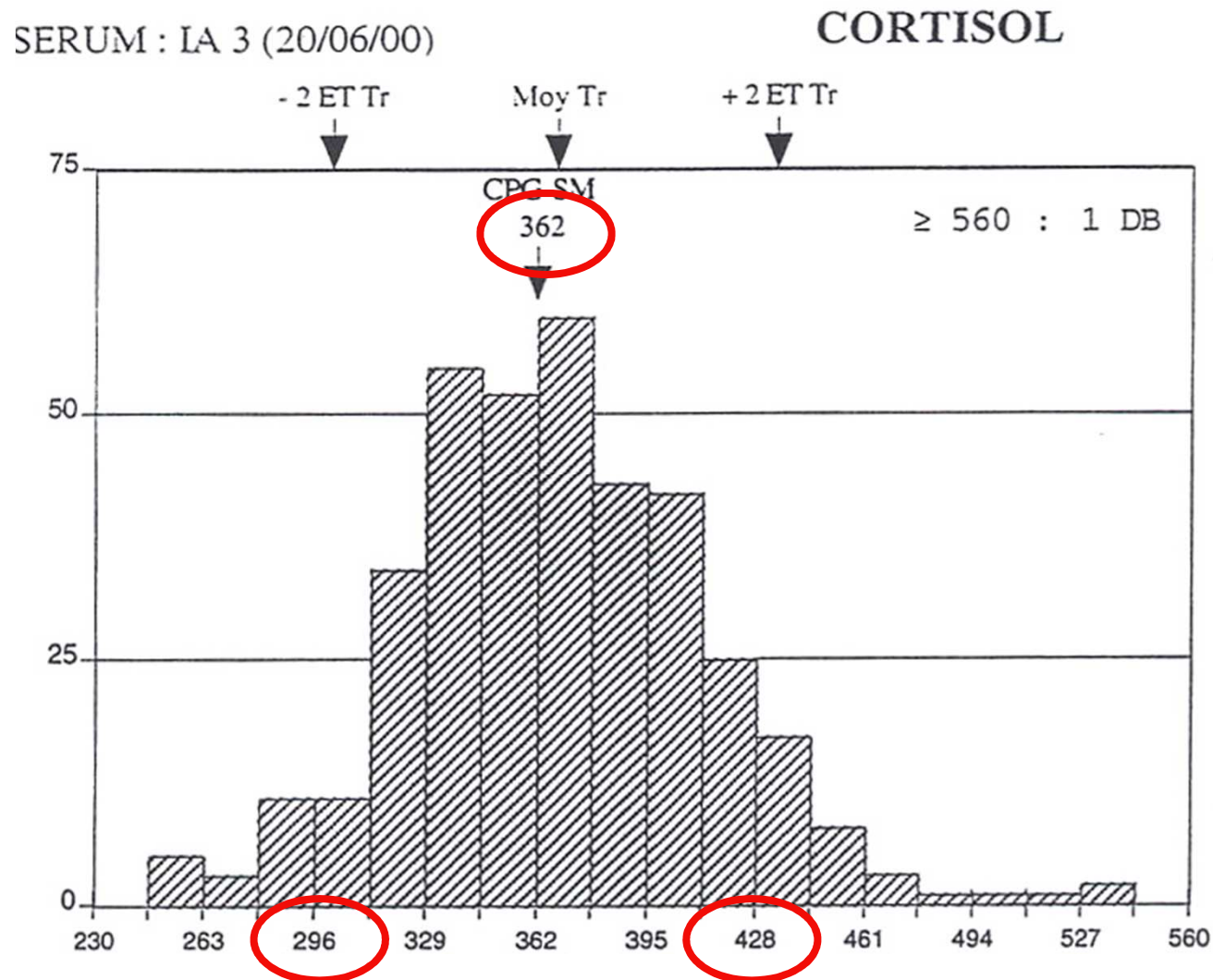
Pièges du cortisol sanguin

- ❑ **Interférence avec corticoïdes**
- ❑ **Pilule oestroprogestative**
- ❑ **Insuffisance rénale sévère**
- ❑ **NORMES ++++**

1. Pas de standardisation



2. Manque d'exactitude

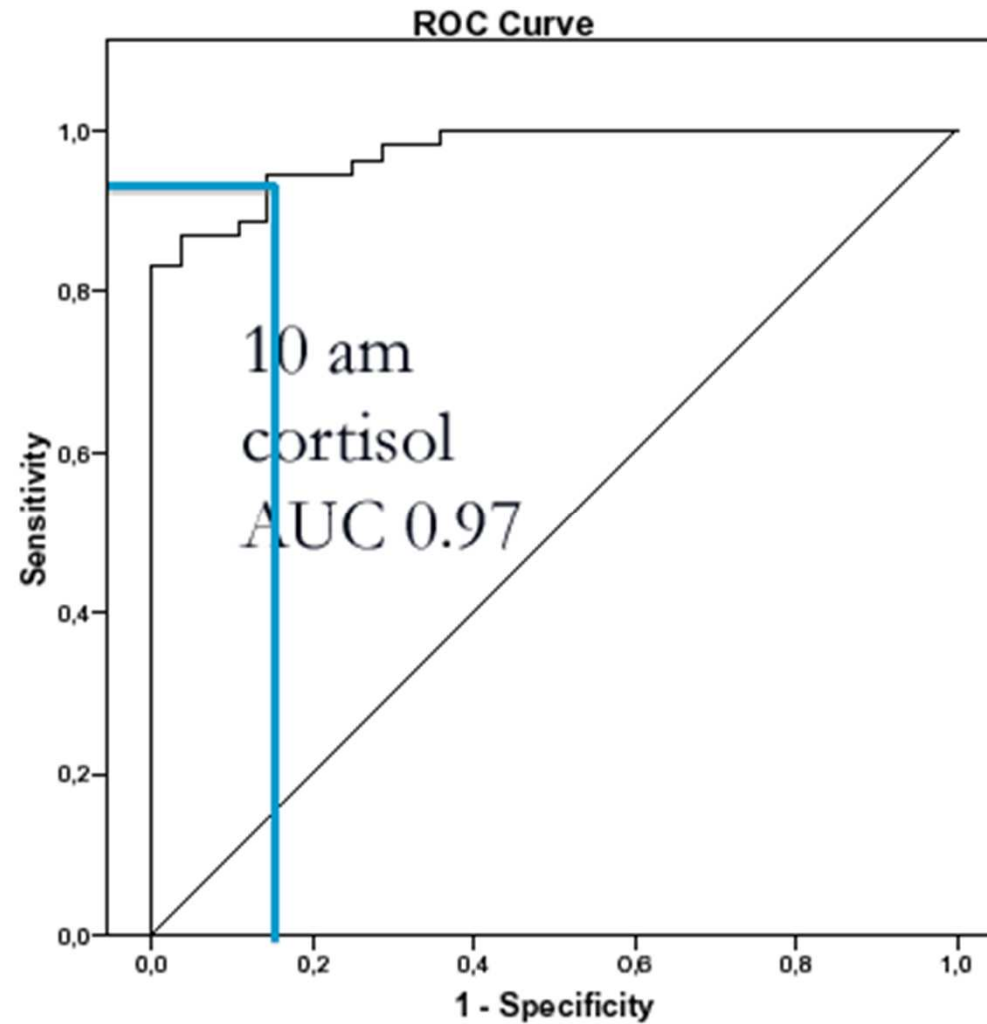


Guibourdenche Données personnelles

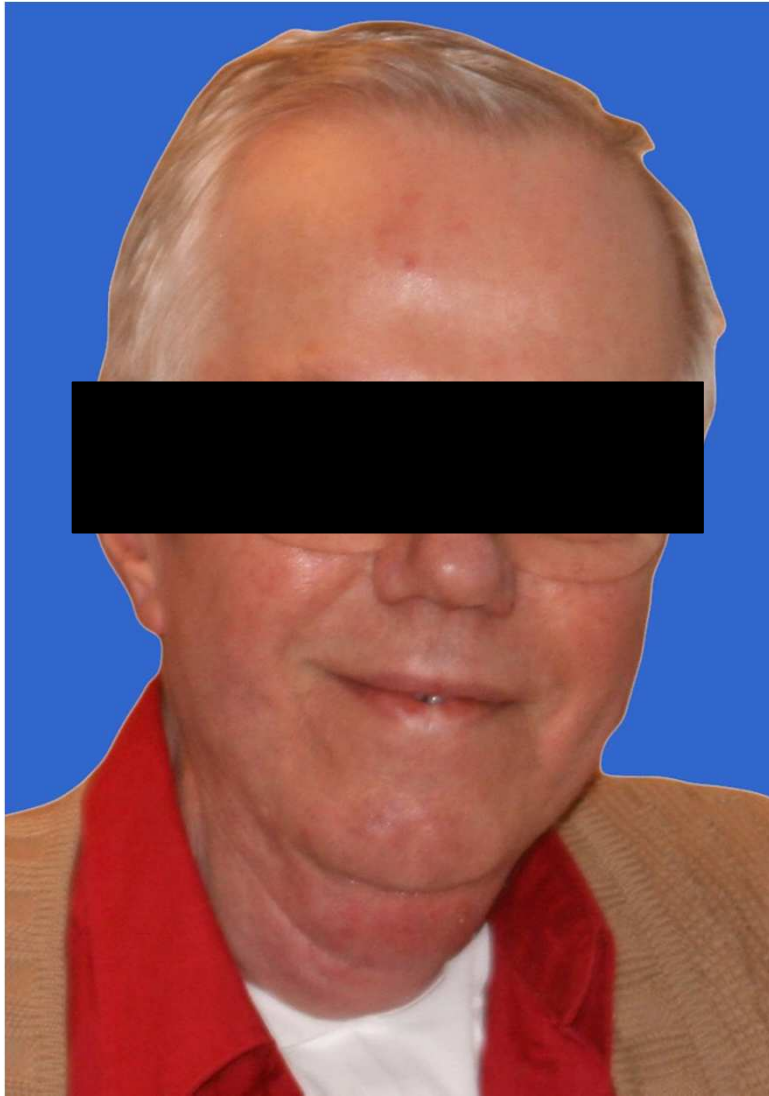
Interactions

hydrocortisone	fludrocortisone
Inducteurs enzymatiques	Diurétiques
Mitotane	AINS
Millepertuis	CO avec drospirenone
Pansements gastriques	
Inhibiteurs enzymatiques	
	Réglisse
	Jus de pamplemousse

F 10h prédictif aire sous la courbe F 8h-19h

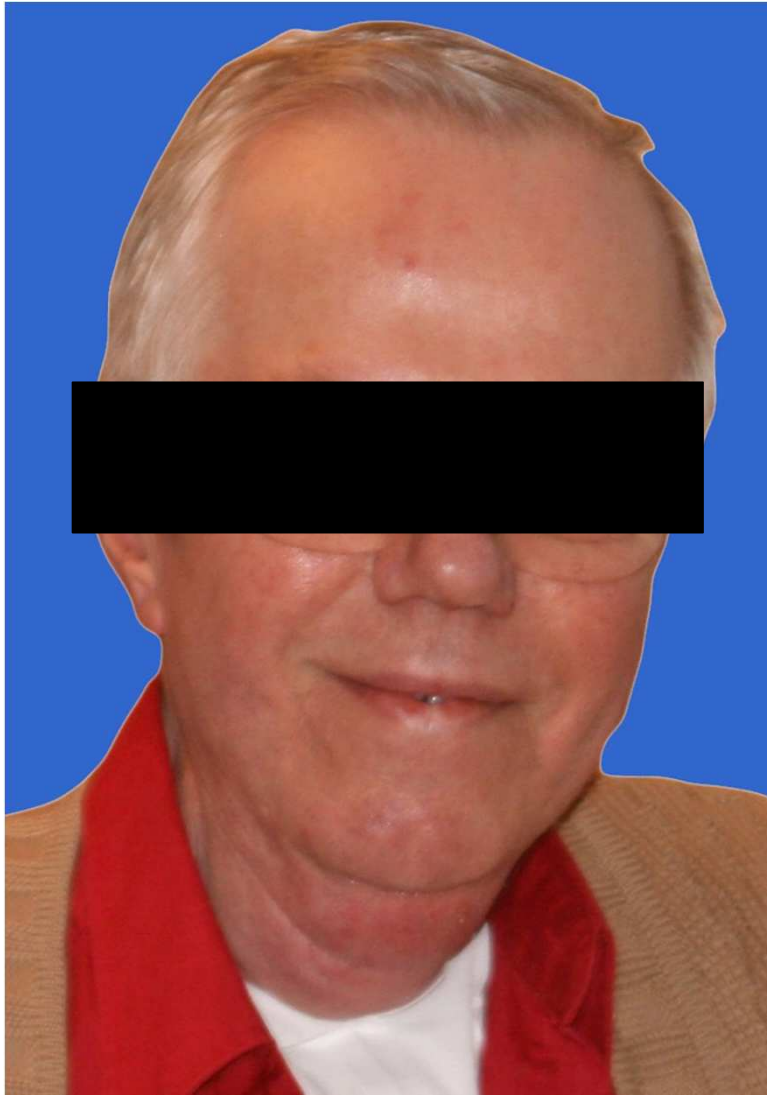


Le cortisol sanguin à 8 h, avant la prise d'HC, reflète la sécrétion endogène de cortisol



2010 HC 20 mg/jour

Le cortisol sanguin à 8 h, avant la prise d'HC, reflète la sécrétion endogène de cortisol

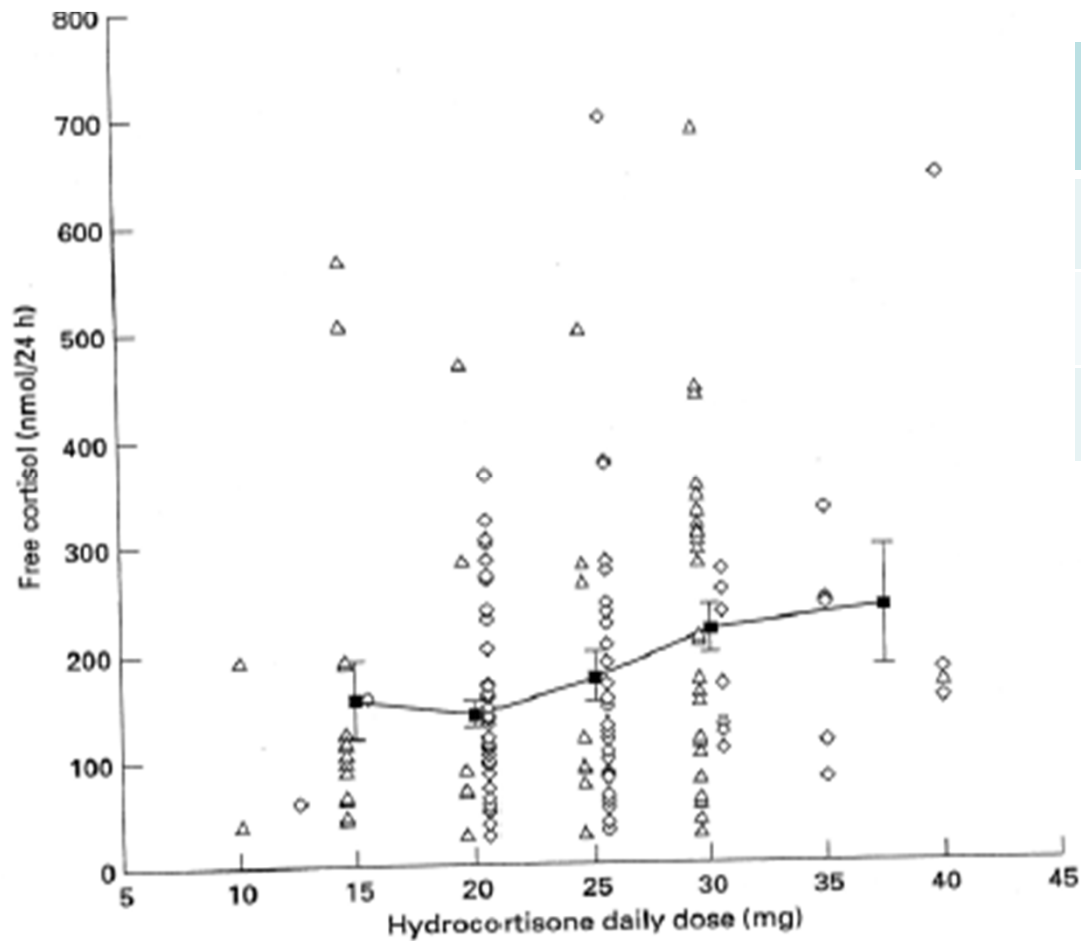


2010 HC 20 mg/jour



2012 HC 200 mg/jour

Cortisolurie chez les IS traités

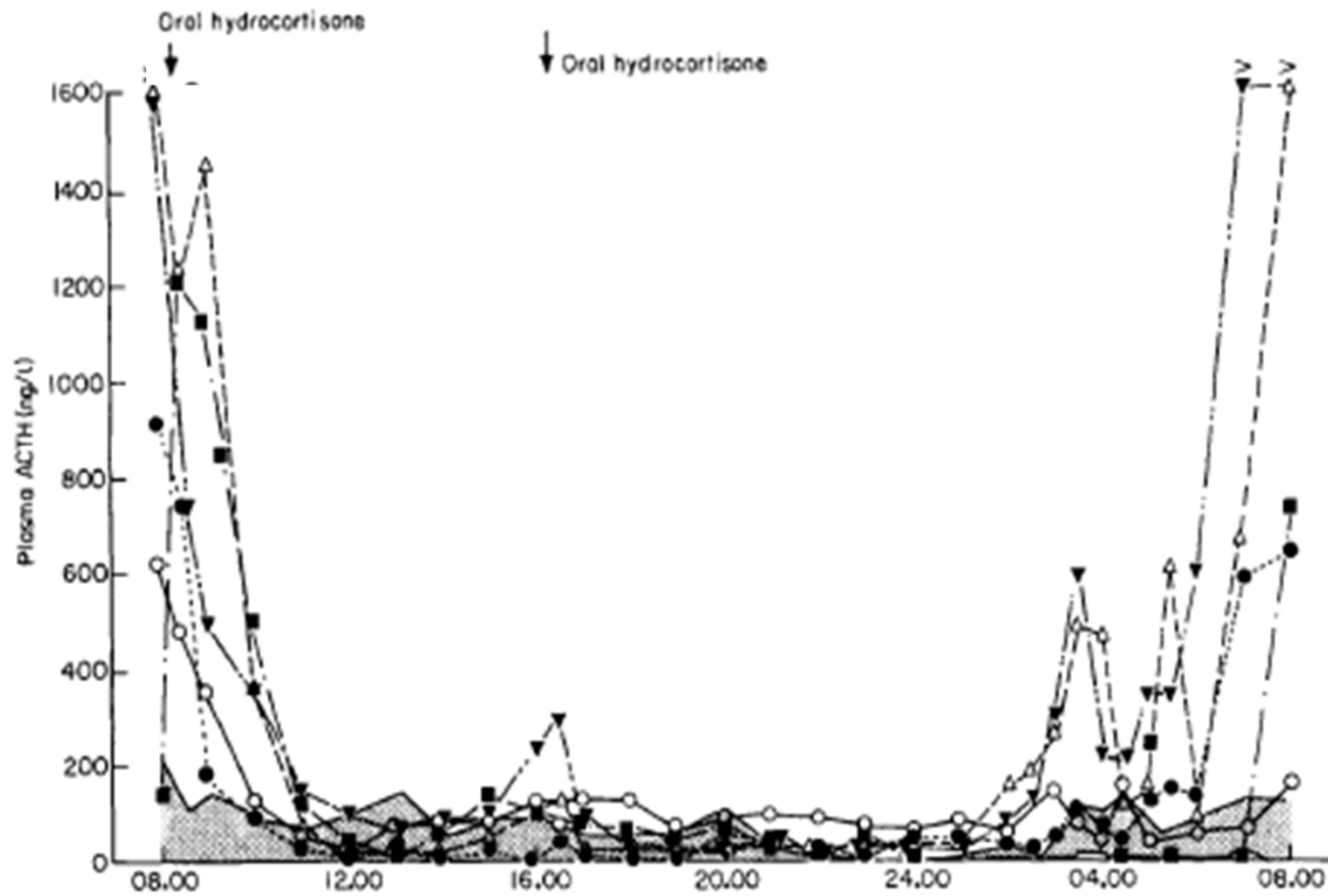


Dose HC mg/j	Cortisolurie nmol/24h
25-0-0	649 +/- 52
15-10-0	466 +/- 39
5 x 5	371 +/- 36

Howlett 1997, Bliesener 2003

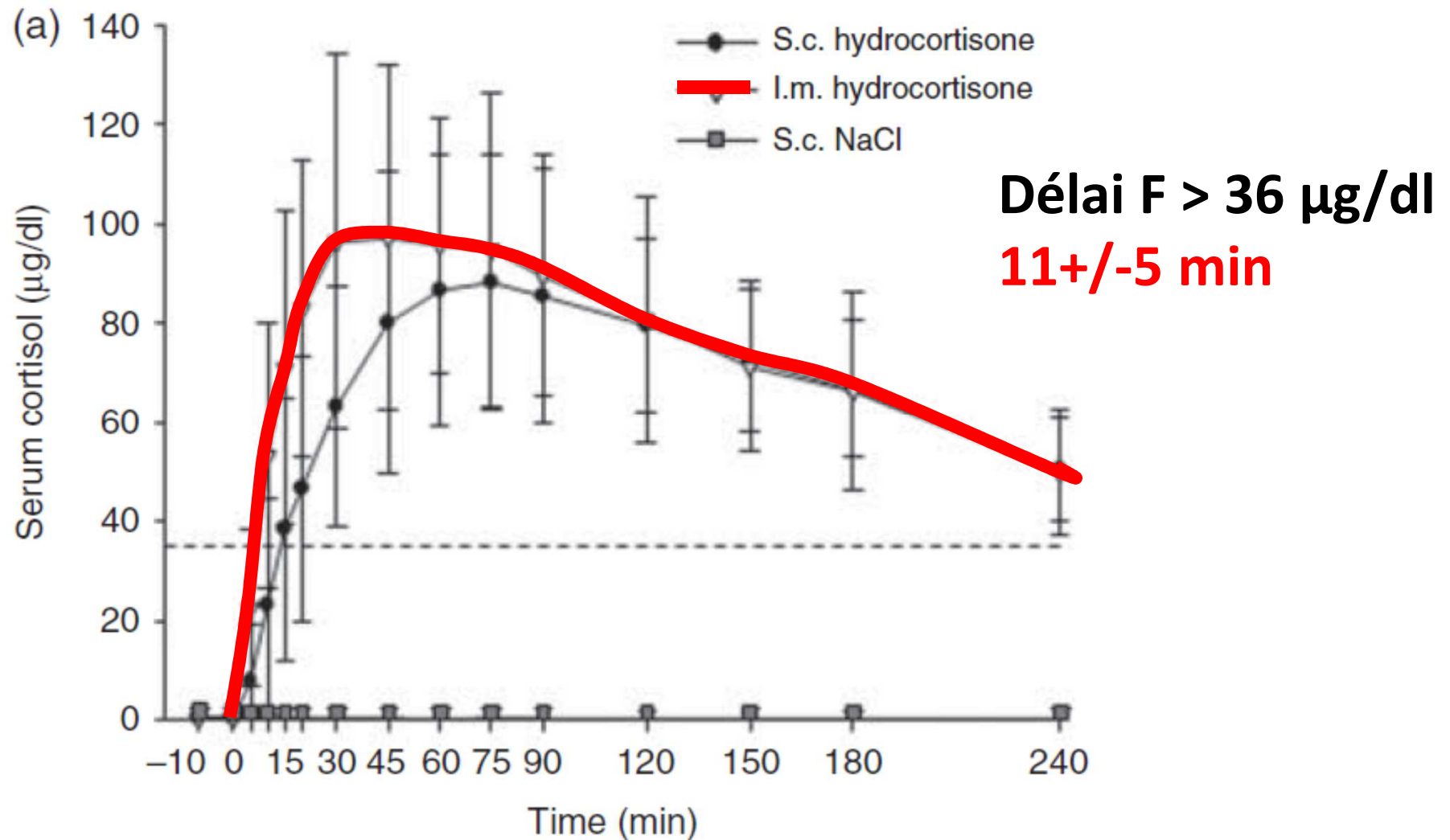
L'ACTH reste élevée chez les ISP traités

n = 5



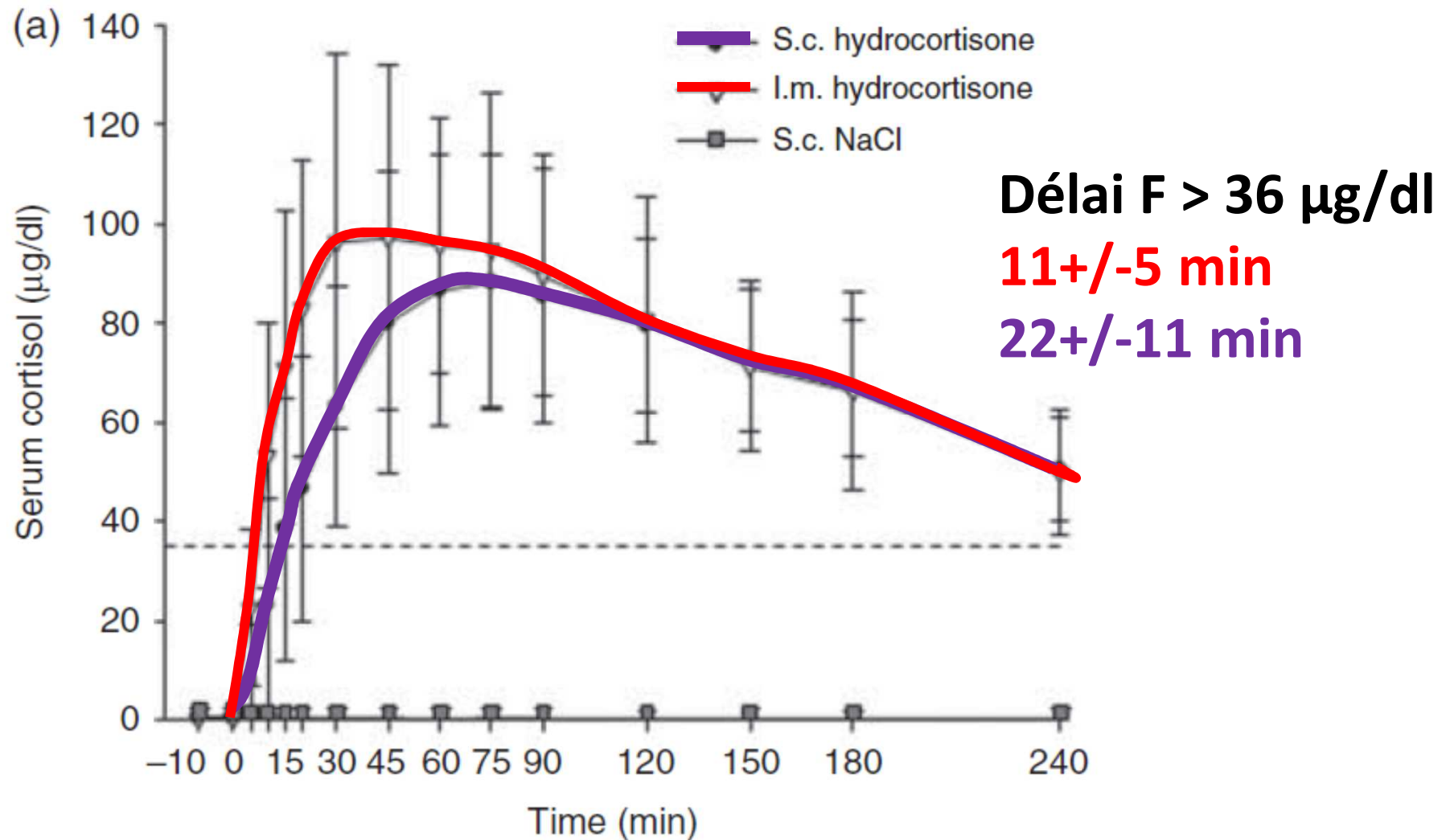
Scott et al, Clin Endoc 1978

Injection d'hydrocortisone intramusculaire



(Hahner EJE 2013)

Injection d'hydrocortisone sous-cutanée



(Hahner EJE 2013)

Substitution androgénique ?

- ❑ Pas de preuve du bénéfice d'une supplémentation en DHEA

Alkatib et al, JCEM 2009

- ❑ Essai DHEA 25 à 50 mg/jour 3 à 6 mois chez certaines patientes ?

altération qualité de vie, troubles de l'humeur, baisse de la libido

malgré une substitution gluco- et minéralocorticoïde adaptée,

en l'absence de contre-indication telle qu'une tumeur hormonodépendante

- ❑ Poursuivre uniquement si bénéfique, sans effets secondaires
- ❑ Surveillance SDHEA matin, avant la prise du traitement

Bornstein et al, JCEM 2016; Consensus SFE 2016