

Consensus de la Société Française d'Endocrinologie sur l'insuffisance surrénale primaire

Comment dépister et confirmer le diagnostic d'insuffisance surrénale ?*

Philippe Chanson¹, Laurence Guignat², Bernard Goichot³, Olivier Chabre⁴, Dinane Samara Boustani⁵, Rachel Reynaud⁶, Dominique Simon⁷, Antoine Tabarin⁸, Damien Gruson⁹, Yves Reznik¹⁰, Marie-Laure Raffin Sanson¹¹

¹ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Hôpital de Bicêtre, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction et Inserm 1185, Fac Med Paris Sud, Univ Paris-Sud, Université Paris-Saclay

² Service des Maladies Endocriniennes et Métaboliques, CHU Paris Centre, Hôpital Cochin

³ Service de Médecine Interne, Endocrinologie et Nutrition Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

⁴ Service d'endocrinologie diabétologie Nutrition, CHU Grenoble Alpes

⁵ Service d'endocrinologie, gynécologie et diabétologie pédiatrique, CHU Paris, Hôpital Necker

⁶ Service de pédiatrie multidisciplinaire, CHU Timone enfants AP-HM, Marseille

⁷ Service Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique, Centre de Référence Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement, Hôpital Robert Debré et Université Paris Diderot

⁸ Service d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition, CHU de Bordeaux et Université de Bordeaux, Pessac

⁹ Pôle de recherche en Endocrinologie, Diabète et Nutrition, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Cliniques Universitaires St-Luc and Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium. Department of Laboratory Medicine, Cliniques Universitaires St-Luc and Université Catholique de Louvain, Brussels

¹⁰ Service d'endocrinologie diabète et maladies métaboliques, CHU de Caen et Université de Caen

¹¹ Service d'endocrinologie et nutrition, Hôpital Ambroise Paré, APHP, Boulogne Billancourt & Inserm U1173, Université Versailles-Saint-Quentin, Montigny-Le-Bretonneux

Mots clés: insuffisance surrénale, dépistage diagnostic biologique

* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie*: Chanson P, Guignat L, Goichot B, Chabre O, Boustani DS, Reynaud R, Simon D, Tabarin A, Gruson D, Reznik Y, Raffin Sanson ML. **Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis.** *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Dec;78(6):495-511.

Résumé

Le diagnostic d'insuffisance surrénale doit être évoqué devant des symptômes non spécifiques (fatigue, anorexie, amaigrissement, hypotension, hyponatrémie, hyperkaliémie dans les causes surrénaliennes...). Il faut la rechercher devant une maladie hypophysaire. Il faut y penser aussi devant un état de choc. Le traitement doit être débuté sans attendre la confirmation biologique qui repose sur le dosage du cortisol à 8 heures (que l'on attend abaissé) et de l'ACTH (que l'on attend élevée dans les causes surrénaliennes). Ces dosages sont complétés dans les situations limites par un test au Synacthène. Des seuils sont donnés à titre indicatif. Devant un cortisol abaissé, l'ACTH normale ou basse indique l'origine hypophysaire du déficit. Dans cette situation, le test au Synacthène peut être faussement normal, et si la suspicion est forte, il faut réaliser une hypoglycémie insulinique ou un test à la Metopirone. Chez le jeune enfant, l'hypoglycémie, la déshydratation, les convulsions sont fréquentes, une virilisation est évocatrice chez la fille. Le rythme circadien du cortisol ne prend place qu'après l'âge de 4 mois. Le test au Synacthène est le seul réalisable. Chez l'enfant après 2 ans, les signes d'appel et les méthodes diagnostiques sont les mêmes que chez l'adulte. Le sevrage d'une corticothérapie est une circonstance fréquente pour laquelle les données de la littérature manquent. Après arrêt d'une corticothérapie courte, seule l'éducation du patient est nécessaire. Pour les traitements longs, le consensus laisse le choix au prescripteur entre éducation du patient et prescription d'hydrocortisone en cas de stress, ou prescription d'une petite dose d'hydrocortisone quotidienne et évaluation itérative de l'axe corticotrope jusqu'à récupération de l'axe.

1. Circonstances du diagnostic : quels patients ?

1.1. Au cours de l'insuffisance surrénale primaire de l'adulte

L'insuffisance surrénale primaire ou périphérique, aussi appelée maladie d'Addison, est une incapacité des surrénales à produire le cortisol. Evoquer le diagnostic de l'insuffisance surrénale est difficile car les signes ne sont pas spécifiques et d'installation progressive, insidieuse. Le diagnostic est donc souvent fait avec retard [1]. Les signes cliniques fonctionnels sont dominés par la fatigue présente chez 84-95% des patients [2,3]. L'asthénie qui apparaît au cours de la journée est maximale le soir, s'accompagne souvent d'un syndrome dépressif, d'une faiblesse générale : la fatigue s'aggrave progressivement avec le temps, empêchant bientôt le patient de faire le moindre effort. L'anorexie (majorée par les troubles digestifs) touche 53 à 67% des patients et est à l'origine d'un amaigrissement progressif mais modéré. Les signes fonctionnels digestifs, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée (49 à 62% des cas) sont parfois au premier plan : là encore, ils ne sont pas spécifiques. Des arthralgies et des myalgies (crampes) sont décrites dans 36 à 40% des cas. Des malaises à type de vertiges au lever feront identifier une hypotension orthostatique ou une hypoglycémie plus particulièrement en période de jeûne. Une appétence pour le sel (38-64% des cas) traduit la fuite sodée urinaire secondaire au déficit en aldostérone. La pression artérielle est souvent basse (avec hypotension orthostatique dans 55 à 68% des cas), le pouls accéléré par l'hypovolémie liée au déficit en aldostérone et à une diminution de la réactivité vasculaire aux catécholamines liée à la carence en cortisol. La mélanodermie, présente dans 41 à 74% des cas, est le seul signe spécifique de la maladie. Cette pigmentation cutanée et muqueuse est due à l'augmentation de la concentration sanguine d'ACTH par levée du rétrocontrôle, qui active les récepteurs à la mélanocortine de type 1.

Du fait de la survenue d'un événement

intercurrent, une insuffisance surrénale primaire occulte peut se décompenser en insuffisance surrénale aiguë qui sera de prise en charge réanimatoire (voir l'article « Insuffisance surrénale aiguë de l'adulte et de l'enfant »).

R2-1 : Le diagnostic d'insuffisance surrénale primaire (ISP) peut être suspecté :

- Devant une asthénie, un amaigrissement, une déshydratation, une hypotension, une fièvre, des douleurs abdominales, des nausées, une mélanodermie.
- Chez un patient à plus haut risque d'ISP (diabète de type 1, dysthyroïdie auto-immune, métastases surrénaliennes bilatérales)
- Chez un patient en contexte « aigu » : collapsus inexplicé, hypotension, vomissements ou diarrhées...

Niveau de preuve : +++

1.2. Au cours de l'insuffisance corticotrope de l'adulte

La carence en ACTH est responsable d'un manque de cortisol et, dans une moindre mesure, d'androgènes surrénaliens. Les manifestations cliniques de l'insuffisance corticotrope recouvrent largement celles de l'insuffisance surrénale primaire : fatigue, faiblesse musculaire, nausées, vomissements [1]. La diminution des androgènes surrénaliens participe à la diminution de la pilosité chez la femme. L'hypotension, même si elle est moins fréquente que dans l'insuffisance surrénale, peut être symptomatique dans les situations aiguës avec état de choc, en raison du rôle des glucocorticoïdes sur la contractilité myocardique et le tonus vasculaire, notamment lors de l'exposition à des agents infectieux [4, 5] et ce, même en l'absence de perte de sel. La pigmentation cutanée peut être un élément d'orientation : l'ACTH n'étant pas élevée, la mélanodermie ne fait pas partie du tableau clinique. Elle peut être remplacée par une pâleur.

L'évaluation de la fonction corticotrope est également nécessaire devant une maladie

hypothalamo-hypophysaire où l'insuffisance corticotrope est souvent associée à d'autres déficits hormonaux. Les signes sont peu spécifiques et d'apparition insidieuse, donc difficiles à reconnaître [1]. L'hypopituitarisme est associé à un surcroît de mortalité [6], plus spécifiquement de mortalité cardiovasculaire [7] et par insuffisance surrénale aiguë [8]. Au sein de l'insuffisance anté-hypophysaire, le déficit corticotrope apparaît associé à un surcroît de mortalité [9]. Le risque d'accident aigu est présent malgré la préservation de la fonction minéralocorticoïde : le nombre d'épisodes de décompensation chez les patients suivis est identique dans l'insuffisance surrénale primaire et dans l'insuffisance corticotrope (31 et 33% respectivement en 2 ans dans une étude allemande incluant 423 patients [10, 11]). La mortalité par insuffisance surrénale aiguë a été de 1% sur 2 ans (4 patients) [10].

La qualité de vie est aussi affectée, même sous traitement bien conduit [12]. Il est donc justifié de rechercher systématiquement l'insuffisance corticotrope dans les maladies tumorales ou inflammatoires de l'hypophyse, les rares cas de nécrose hypophysaire, après des traitements comme la chirurgie hypothalamo-hypophysaire ou la radiothérapie, les traumatismes crâniens sévères, certaines causes génétiques.

La freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire par les glucocorticoïdes endogènes [13] ou exogènes [14] conduit fréquemment à une insuffisance corticotrope dont la survenue dépend de l'intensité et de la durée d'exposition aux glucocorticoïdes, de la dose pour les corticothérapies exogènes, et de la maladie causale lorsqu'il s'agit d'un syndrome de Cushing [13, 15]. Elle est associée à un surcroît de mortalité par insuffisance surrénale aiguë [16].

Le cas particulier des conséquences de la corticothérapie sera abordé au paragraphe 2.5. Pour l'exposition aux glucocorticoïdes endogènes, l'insuffisance corticotrope se manifeste dès qu'a été supprimée la source d'ACTH dans le cas d'un traitement à visée hypophysaire. La récupération survient au bout d'un délai variable [13] et justifie donc des réévaluations itératives.

R2-2 : Le diagnostic d'insuffisance corticotrope doit être envisagé devant des signes ou symptômes amenant à rechercher une insuffisance surrénale primaire (fatigue, hypotension, nausées, vomissements...), à l'exception de la mélanodermie.

R2-3 : L'insuffisance corticotrope doit aussi être systématiquement recherchée, même chez des patients peu ou pas symptomatiques, dans les maladies hypothalamo-hypophysaires : tumeurs, maladies inflammatoires ou infiltratives, chirurgie de la région, traumatisme crânien, radiothérapie. Cette recherche peut être répétée à intervalles réguliers.

R2-4 : L'insuffisance corticotrope doit être substituée lors du traitement chirurgical d'une maladie de Cushing ou d'une tumeur surrénalienne sécrétant du cortisol, l'hydrocortisone étant débutée en période péri-opératoire, avant de confirmer ou d'infirmier le diagnostic par la suite.

Niveau de preuve : +++

1.3. Au cours de l'insuffisance surrénale primaire de l'enfant

En période néonatale, la principale étiologie de l'insuffisance surrénale est l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase (90% des déficits enzymatiques), responsable d'une anomalie des organes génitaux externes de la petite fille, liée à un excès de sécrétion d'androgènes surrénaliens. Il faut donc suspecter cette pathologie chez le nouveau-né devant une anomalie des organes génitaux externes sans gonades palpables. Chez le garçon, les organes génitaux sont normaux mais peuvent être hyperpigmentés. Elle est dépistée chez tous les nouveau-nés en France par le dosage de 17-OHP sur le papier buvard réalisé à J3 de vie. Le résultat, obtenu vers le 8^e-9^e jour de vie, permet de convoquer en urgence l'enfant et de faire le diagnostic avant ou au début du syndrome de perte de sel (dans les formes avec perte de sel) qui

se produit en général vers la 2^e semaine de vie. D'autres déficits enzymatiques surrénaliens beaucoup plus rares entraînent soit une virilisation de la petite fille, soit un défaut de virilisation du garçon (anomalies des organes génitaux avec testicules palpés). En dehors des anomalies des organes génitaux, les signes cliniques évocateurs d'insuffisance surrénalienne primaire en période néonatale sont : ictère cholestatique prolongé, non rattrapage du poids de naissance, mauvaise prise pondérale, difficultés alimentaires, troubles digestifs, hypotonie, hyperpigmentation des organes génitaux externes et des aréoles.

Le déficit en cortisol est responsable d'hypoglycémies d'autant plus fréquentes que l'enfant est jeune, pouvant se compliquer de convulsions avec risque de séquelles neurologiques. Le déficit en aldostérone entraîne un syndrome de perte de sel avec risque de déshydratation avec hypotension, voire collapsus, hyponatrémie et hyperkaliémie potentiellement mortelle dans le premier mois de vie si le diagnostic n'est pas fait.

Chez l'enfant plus âgé, les signes cliniques sont souvent peu spécifiques et variables selon les quelques séries publiées [17-21], avec des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales (14 à 26%), diminution de l'appétit, perte de poids (50%), asthénie (18 à 28%), diminution des performances scolaires (28%), retard de croissance statural (7%), hypotension (55 à 72%), hypotension orthostatique (17%), perte de connaissance (15%). La mélanodermie est retrouvée chez 21 à 94% des patients. La forme virilisante pure (sans perte de sel) du déficit en 21-hydroxylase est responsable d'une hyper-androgénie très précoce (pilosité pubienne, hypertrophie du clitoris). Cette forme est également diagnostiquée lors du dépistage néonatal.

1.4. Au cours de l'insuffisance corticotrope de l'enfant

En période néonatale, la symptomatologie spécifique du déficit corticotrope a pu être affinée par la description du phénotype des patients porteurs de mutations de TBX19 [22, 23]. Le déficit en ACTH sera évoqué en présence d'une hypoglycémie (100%), d'un ictère cholestatique prolongé (30 à

60%). Des décès néonataux sont fréquemment retrouvés dans les antécédents familiaux (25 à 30%) pour les patients avec mutation de TBX19. Le déficit corticotrope peut s'intégrer dans un déficit hypophysaire congénital multiple. Les signes cliniques sont alors plus variés, parfois spécifiques d'autres déficits hormonaux : déficit somatotrope (micropénis, hypoglycémie), déficit thyrotrope (hypotonie, ictère cytolytique, succion lente), déficit gonadotrope (micropénis, cryptorchidie bilatérale) ou associés à des formes syndromiques (cf référentiel « diagnostic étiologique »). La fonction post-hypophysaire est très rarement altérée avec dans ce cas un diabète insipide.

Pendant l'enfance et l'adolescence, les signes cliniques sont similaires à ceux décrits dans la population adulte (asthénie, hypoglycémie, absence de mélanodermie, gain pondéral médiocre). L'analyse de la courbe de croissance et du stade pubertaire sont nécessaires pour dépister un déficit somatotrope et/ou gonadotrope associés. Dans le cadre du syndrome DAVID, les enfants présentent des épisodes infectieux récurrents secondaires à un déficit immunitaire (cf référentiel « diagnostic étiologique »).

R2-5 : Chez le nouveau-né et le nourrisson, nous recommandons de rechercher i) une insuffisance surrénale primaire devant une anomalie des organes génitaux externes, des hypoglycémies, un ictère cholestatique du nouveau-né, une perte de poids, une déshydratation, ii) un déficit corticotrope devant une anomalie de la ligne médiane, un micropénis, une cryptorchidie, des hypoglycémies, un ictère cholestatique du nouveau-né.

R2-6 : Chez l'enfant plus grand et l'adolescent nous recommandons de rechercher une insuffisance surrénale primaire ou corticotrope devant les mêmes signes que chez l'adulte (R2-1, R2-2, R2-3) ou devant des signes cliniques d'hyper-androgénie pour dépister une forme virilisante pure d'hyperplasie congénitale des surrénales.

Niveau de preuve : +++

2. Diagnostic biologique de l'insuffisance surrénale

2.1. Signes biologiques non spécifiques

2.1.1. Pour l'insuffisance surrénale primaire de l'adulte

Les signes biologiques ne sont pas spécifiques même s'ils sont très évocateurs dans le contexte clinique [1-3]. L'hyponatrémie est le signe biologique le plus constant (70 à 80%) : elle est secondaire à la fuite sodée liée au déficit en aldostérone et à l'hémodilution par syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH induit par le déficit en cortisol. Une hyperkaliémie, secondaire à la baisse de l'excrétion urinaire de potassium en rapport avec le déficit en aldostérone, est trouvée dans 30-40% des cas. Il peut aussi exister une insuffisance rénale fonctionnelle liée au déficit en aldostérone, une hypoglycémie, une anémie normochrome normocytaire modérée, une hyperlymphocytose, une éosinophilie. La présence d'une hypercalcémie a également été rapportée, le mécanisme relevant à la fois d'un excès de résorption osseuse, d'un excès de réabsorption tubulaire proximale rénale, d'une contraction des volumes extracellulaires et d'une hémococoncentration.

2.1.2. Pour l'insuffisance corticotrope de l'adulte

La carence isolée en cortisol ne s'accompagne pas de perte de sel, ni d'hypovolémie. Au contraire, on observe un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH) avec rétention d'eau et hyponatrémie [24, 25]. L'hyponatrémie est particulièrement fréquente chez les personnes âgées [26]. La fonction minéralocorticoïde est préservée, il n'y a donc pas d'hyperkaliémie. L'hypoglycémie symptomatique est surtout observée chez l'enfant mais peut aussi être une manifestation plus rare de l'insuffisance surrénale de l'adulte [27].

2.1.3. Pour l'insuffisance surrénale primaire de l'enfant

Sur le plan biologique, on retrouve au diagnostic : une hypoglycémie de fréquence variable selon les séries (7 à 47%) [17, 19, 21], d'autant plus fréquente que l'enfant est jeune (surtout en période néonatale), avec un

risque de convulsions et de séquelles neurologiques, une hyponatrémie à natriurèse conservée inadaptée dans 51 à 88% des cas [19, 21], une hyperkaliémie (50%) [19], associées parfois à une hypercalcémie et une acidose métabolique.

2.1.4. Pour l'insuffisance corticotrope de l'enfant

Comme pour les adultes, les signes biologiques de l'insuffisance surrénale et du déficit corticotrope ne sont pas spécifiques : hypoglycémie, hyponatrémie par SIADH pour l'insuffisance corticotrope, auquel vient s'ajouter un ictère cholestatique en période néonatale [22, 23].

R2-7 : L'insuffisance surrénale primaire doit être envisagée chez un patient présentant une hyponatrémie, une hyperkaliémie ou des hypoglycémies de jeûne inexpliquées.

R2-8 : L'insuffisance corticotrope doit être envisagée chez un patient présentant une hyponatrémie ou des hypoglycémies inexpliquées. L'hyperkaliémie ne fait pas partie des manifestations de l'insuffisance corticotrope.

Niveau de preuve : +++

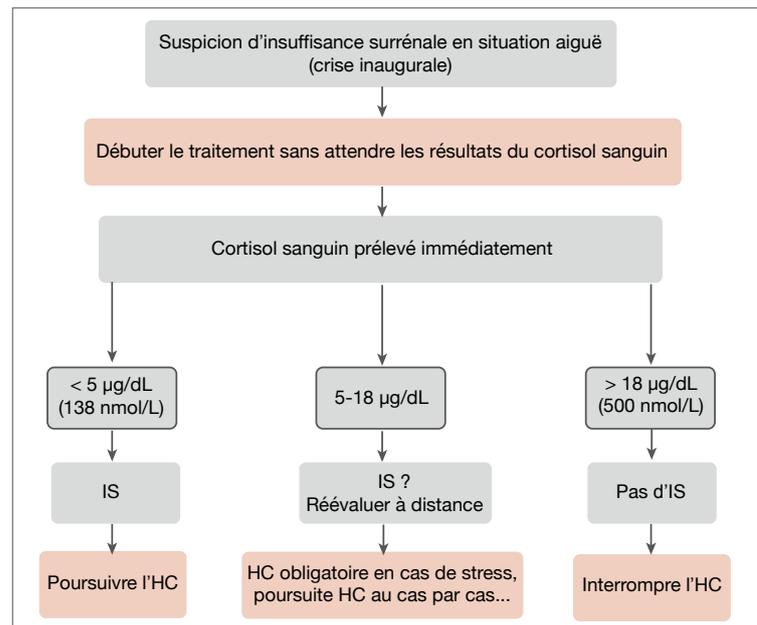


Figure 1. Algorithme d'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien en situation aiguë.

2.2. Diagnostic biologique de l'insuffisance surrénale primaire et corticotrope : traitement initial avant confirmation

L'insuffisance surrénale aiguë est une urgence vitale qui nécessite un traitement immédiat.

L'insuffisance surrénale aiguë est parfois la première manifestation d'une insuffisance surrénale primaire ou corticotrope. Toute symptomatologie évocatrice d'insuffisance surrénale aiguë nécessite un traitement urgent par l'hydrocortisone. Par conséquent, on ne doit pas attendre les résultats des tests biologiques pour démarrer le traitement par hydrocortisone. Un prélèvement basal (pour doser cortisol \pm ACTH) doit au mieux être pratiqué avant d'initier le traitement par hydrocortisone et sans le retarder.

Si le traitement a été initié avant sa réalisation, il est possible lorsque l'état du patient s'est amélioré, de suspendre le traitement quelques heures sous une surveillance stricte pour réaliser les tests qui confirmeront ou infirmeront le diagnostic : en pratique, avant la première prise d'hydrocortisone, dosage du cortisol le matin à 8 heures ou test au synacthène, la dernière prise datant au plus tard de la veille au soir (Figure 1).

R2-9 : Dans les situations d'urgence, une concentration de cortisol inférieure à 500 nmol/L (18 µg/dL) devrait indiquer une insuffisance surrénale et, par conséquent, un traitement substitutif par l'hydrocortisone devrait être initié.

R2-10 : Le traitement substitutif de l'insuffisance surrénale primaire ou corticotrope doit être initié dès que le diagnostic est suspecté, et poursuivi jusqu'à sa confirmation ou son exclusion.

R2-11 : Le traitement substitutif de l'insuffisance corticotrope doit être initié lors du traitement chirurgical d'une maladie de Cushing ou d'une tumeur surrénalienne sécrétant du cortisol, ce traitement devant être débuté en période péri-opératoire avant de confirmer ou d'infirmer le diagnostic par la suite.

Niveau de preuve : +++ (recommandations d'experts)

2.3. Diagnostic biologique de l'insuffisance surrénale primaire

2.3.1. Dosages statiques du cortisol et de l'ACTH plasmatiques chez l'adulte

L'insuffisance surrénale primaire est caractérisée par une incapacité de la surrénale à produire suffisamment de cortisol, ce qui, par levée du rétrocontrôle, entraîne une augmentation de la sécrétion et de la concentration d'ACTH. Le diagnostic d'insuffisance surrénale primaire repose donc sur la constatation d'une cortisolémie basse et d'une concentration d'ACTH élevée. Malheureusement, la mesure du cortisol peut être faussement abaissée si la mesure n'est pas faite tôt le matin ou encore chez le sujet âgé. Ainsi, la seule mesure du cortisol n'a de valeur que si elle est trouvée très basse. Le seuil de cortisolémie matinale permettant d'éliminer une insuffisance surrénale avec une sensibilité de 100% a été largement débattu : il varie dans la littérature entre 248 nmol/L et 469 nmol/L

(90 et 180 ng/mL) [28-30]. En pratique, le choix d'un seuil plus élevé permet de se mettre à l'abri d'un défaut de diagnostic d'une insuffisance surrénale primaire partielle (faux négatif) et de ses conséquences potentiellement graves. Au cours d'une insuffisance surrénale primaire partielle, des cortisolémies dans l'intervalle des valeurs normales peuvent être observées, avec des seuils dépendant des méthodes utilisées pour le dosage du cortisol. La mesure de l'ACTH peut être intéressante dans ce contexte. Cependant, on dispose de peu d'études portant sur de petites séries qui détaillent les seuils diagnostiques de l'ACTH pour le diagnostic d'insuffisance surrénale primaire [31,32]. Selon une étude récente [32] réalisée avec des méthodes de dosage plus modernes que celles utilisées dans les premières publications, l'ACTH plasmatique d'une vingtaine de patients ayant une insuffisance surrénale primaire confirmée s'étend de 72 à 1280 pmol/L (327 à 5818 pg/mL), et les cortisolémies de 11 à 210 nmol/L (4 à 76 ng/mL), alors que chez les 285 témoins les valeurs normales d'ACTH vont de 1,1 à 18 pmol/L (5 à 81 pg/mL). Un seuil de l'ACTH supérieur à 100 pg/mL permettrait donc d'évoquer un certain degré d'insuffisance surrénale primaire sans pour autant l'affirmer. Dans les récentes recommandations de l'*Endocrine Society* [33], les experts proposent un seuil de l'ACTH à 2 fois la limite supérieure de la normale comme borne supérieure de « sécurité », tout en reconnaissant sa très grande variabilité.

Pour Lee et al, le rapport cortisol/ACTH des insuffisants surrénaliens primaires s'étend de 0,05 à 2,19 nmol/pmol (0,63 à 27,6 ng/pg), et celui des témoins de 15,9 à 467 nmol/pmol (200 à 5884 ng/pg), ce qui fait proposer à ces auteurs un seuil du rapport cortisol/ACTH de 3 nmol/pmol ou 38 ng/pg, au-dessous duquel le diagnostic d'insuffisance surrénale primaire est certain, dans les conditions de dosage de cette étude. Ces seuils peuvent être pris en défaut dans l'insuffisance surrénale primaire débutante, et il existe un chevauchement entre les sujets sains et les sujets avec hypopituitarisme modéré [32]. Une concentration d'ACTH franchement élevée

traduit une insuffisance surrénale primaire même si la cortisolémie reste dans l'intervalle des valeurs normales, ce qui peut permettre d'éviter la réalisation d'un test au Synacthène.

Le dosage du cortisol libre urinaire n'a pas d'intérêt pour le diagnostic d'insuffisance surrénale primaire du fait du chevauchement important entre les valeurs des sujets normaux parfois très basses et celles des insuffisants surrénaliens.

Remarques méthodologiques : le dosage du cortisol est perturbé par la prise de certains médicaments ou par certaines situations physiologiques. En effet, 80% du cortisol circulant est lié à la transcortine (CBG), et 10-15% à l'albumine. Certaines pathologies, comme l'inflammation, les états critiques, le syndrome néphrotique, les hépatopathies sévères, ou les mutations du gène de la CBG, diminuent les protéines porteuses, diminuent la cortisolémie liée, et donc la cortisolémie totale circulante que l'on mesure avec les kits de dosage du cortisol : d'autres situations augmentent la concentration de CBG, et par conséquent la cortisolémie liée et totale : c'est le cas d'une prise médicamenteuse d'inducteurs enzymatiques comme les estrogènes par voie orale, le mitotane... C'est aussi le cas de la grossesse où l'inflation estrogénique multiplie par 2-3 fois les concentrations de cortisol total [34]. Il semble aussi exister au cours de la grossesse une augmentation de la production de cortisol comme en témoigne l'augmentation progressive du cortisol libre. Ces situations peuvent ainsi entraîner un diagnostic par excès ou par défaut. Sur la base des données de l'étude de Jung et al [34], Lebbe et Arlt ont proposé les seuils de cortisolémie totale matinale (mesurée en LC-MS) de 300 nmol/L (108 ng/mL) au premier trimestre, 450 nmol/L (162 ng/mL) au second trimestre, et de 600 nmol/L (216 ng/mL) au troisième trimestre, au-dessous desquels on peut raisonnablement suspecter une insuffisance surrénale [35]. La cortisolémie libre s'affranchirait des modifications observées pendant la grossesse, mais son dosage n'est pas disponible en routine. Quant au dosage du cortisol salivaire ma-

tinal, il augmente progressivement de $2,1 \pm 1$ ng/mL au 1^{er} trimestre de la grossesse à $3,6 \pm 1,7$ ng/mL au 2^e trimestre, et $4,7 \pm 1,8$ ng/mL au 3^e trimestre [36]. On ne dispose pas cependant de données suffisantes pour recommander son utilisation à visée diagnostique au cours de la grossesse. La mesure du cortisol libre urinaire n'a pas d'intérêt pour le diagnostic d'insuffisance surrénale primaire au cours de la grossesse. Le dosage d'ACTH apporte les mêmes renseignements au cours ou en dehors de la grossesse, et les seuils diagnostiques sont les mêmes : c'est donc l'examen de première intention en cas de suspicion d'insuffisance surrénale primaire, surtout si la cortisolémie est dans des valeurs « normales ». Théoriquement, les dosages de l'aldostérone et de la rénine active pourraient avoir un intérêt diagnostique pour l'insuffisance surrénale primaire en montrant une aldostérone basse contemporaine d'une rénine élevée, mais on ne dispose d'aucunes données dans la littérature.

2.3.2. Dosages statiques du cortisol et de l'ACTH plasmatiques chez l'enfant

Chez le nouveau-né, il est difficile d'interpréter le dosage du cortisol plasmatique. Il n'existe pas de rythme circadien de sécrétion du cortisol jusqu'à 4 mois de vie [37], ainsi la mesure du cortisol matinal n'a pas d'indication avant cet âge. Les valeurs d'ACTH chez le nouveau-né sont plus basses que celles rapportées chez le nourrisson, par un possible effet *in utero* de freinage de sécrétion du CRH placentaire. Une immaturité fonctionnelle de l'axe corticotrope est supposée devant des valeurs basales basses du cortisol et de l'ACTH, avec une réactivité adaptée lors du test au Synacthène. Une supplémentation par l'hydrocortisone est proposée en situation néonatale aiguë sévère [38].

2.4. Diagnostic biologique de l'insuffisance corticotrope de l'adulte

2.4.1. Introduction

Le diagnostic positif de l'insuffisance corticotrope vise à mettre en évidence un déficit de sécrétion de cortisol secondaire à une insuffisance de sécrétion de CRH et/

ou ACTH. La mesure du cortisol plasmatique le matin à 8h peut suffire à classer une partie des patients dans les groupes « insuffisant corticotrope » ou « fonction corticotrope normale », sans avoir à réaliser d'autres tests. En théorie, un taux de cortisol très bas associé à un taux d'ACTH bas ou au moins non élevé, suffira à affirmer une insuffisance corticotrope, et un taux élevé de cortisol suffira à l'éliminer. Cependant, les dosages statiques du cortisol peuvent être pris en défaut, et le test au Synacthène permet de sensibiliser le diagnostic positif d'insuffisance corticotrope. Ce sont les tests de 1^{re} ligne. Les tests de référence pour le diagnostic d'insuffisance corticotrope consistent à stimuler la sécrétion hypothalamique de CRH, ce sont les tests de seconde ligne. Ils peuvent être complexes à mettre en œuvre et nécessitent pour certains des précautions voire une hospitalisation du fait de leur tolérance variable. Il faut donc les réserver aux situations cliniques qui ne peuvent pas être diagnostiquées par les dosages statiques ou le test au Synacthène.

2.4.2. Dosage du cortisol basal *versus* tests dynamiques : rationnel de la stratégie d'exploration

Si l'on veut raisonner par rapport au « gold standard » du test d'hypoglycémie insulinaire, il est intéressant de comprendre qu'il existe une corrélation entre la valeur de cortisol au temps 0 de l'hypoglycémie insulinaire (ou cortisol basal) et la valeur maximale de cortisol au cours du test. Cette corrélation permet de prédire, dans une certaine mesure, la valeur maximale du cortisol au cours du test à partir de la valeur basale : une valeur de cortisol basale en dessous d'un certain seuil (associée à un ACTH non élevé) sera spécifique d'une insuffisance corticotrope, car toujours associée à une valeur de cortisol maximale en dessous du seuil de normalité du test d'hypoglycémie insulinaire. A l'inverse, une valeur basale de cortisol au-dessus d'un certain seuil sera spécifique d'une fonction corticotrope normale, car toujours associée à une valeur de cortisol maximale au-dessus du seuil de normalité du test d'hypoglycémie insulinaire. Des valeurs seuils du cortisol basal ont pu

être proposées à partir d'une méta-analyse de 12 études portant sur 635 sujets [39] : selon ces auteurs, une cortisolémie basale < 50 ng/mL (138 nmol/L) constitue le meilleur prédicteur d'insuffisance corticotrope (meilleure sensibilité et meilleure spécificité), et une cortisolémie basale > 130 ng/mL (365 nmol/L) permet de prédire une fonction surrénalienne normale (aire sous la courbe ROC : 0,79, IC95% : 0,75–0,82). Cependant, ce seuil relativement bas a été remis en question par d'autres auteurs (cf 2.3.1.). Il ne restera alors à tester que les patients dont les valeurs basales de cortisol sont comprises entre ces deux seuils, car ces valeurs ne permettent pas de prédire le résultat du test d'hypoglycémie insulinaire. Avant de proposer à ces patients une hypoglycémie insulinaire (ou un test à la métopirone), ils peuvent être explorés par le test au Synacthène, qui peut permettre de diagnostiquer une partie des patients insuffisants corticotropes sans avoir recours à l'hypoglycémie insulinaire.

R2-12 : Le diagnostic d'une insuffisance surrénale primaire repose sur la mise en évidence d'un taux de cortisol sanguin abaissé à l'état basal et/ou au cours d'un test de stimulation, et d'un taux d'ACTH élevé.

Niveau de preuve : +++

R2-13 : Après avoir établi le diagnostic d'insuffisance surrénale primaire, nous recommandons de rechercher un déficit minéralocorticoïde par les dosages plasmatiques de rénine (élevée) et d'aldostérone (abaissée).

Niveau de preuve : ++

R2-14 : Le diagnostic d'insuffisance corticotrope repose sur un cortisol sanguin abaissé à l'état basal et/ou au cours d'un test de stimulation, et un taux d'ACTH non élevé et donc inadapté au taux abaissé de cortisol.

Niveau de preuve : +++

R2-15: Certaines situations cliniques élèvent le taux du cortisol sanguin : prise d'estrogènes, grossesse, et toute pathologie aiguë intercurrente. Dans ces situations, le diagnostic doit s'appuyer sur des valeurs-seuils de cortisol plus élevées et/ou sur un faisceau de présomptions (anamnèse, taux d'ACTH et de rénine...).

Niveau de preuve : +++

R2-16: Le dosage du cortisol libre urinaire ne doit pas être utilisé pour le diagnostic d'insuffisance surrénale.

Niveau de preuve : +++

R2-17: La disparité des mesures par les différents kits/méthodes de dosage du cortisol interdit de définir des valeurs-seuils universelles. On peut néanmoins proposer à titre indicatif qu'une cortisolémie basale mesurée entre 7-8 h le matin :

- au-dessus de 18 µg/dL (500 nmol/L) rend le diagnostic d'insuffisance surrénale improbable,
- au-dessous de 5 µg/dL (138 nmol/L) rend le diagnostic d'insuffisance surrénale très probable,
- dans la zone intermédiaire entre 5 et 18 µg/dL (138-500 nmol/L) rend nécessaire la réalisation d'un test de stimulation.

Niveau de preuve : faible (consensus d'experts)

R2-18: Chez le nourrisson, en l'absence de rythme circadien de la sécrétion de cortisol durant les premiers mois de vie, il faudra savoir répéter les dosages de cortisol de base et éventuellement instaurer un traitement probabiliste si le taux du cortisol est abaissé, et réaliser à distance une nouvelle évaluation par un test au Synacthène.

Niveau de preuve : ++

R2-19: Le test au Synacthène peut être réalisé i) en première intention ou ii) en deuxième intention après la mesure du cortisol basal, lorsque ce dernier ne permet pas d'affirmer ou d'infirmier une insuffisance surrénale.

Niveau de preuve : ++

2.4.3. Problèmes analytiques liés aux méthodes de dosage du cortisol

L'évaluation des concentrations circulantes de cortisol fait partie de la première ligne de dosages en cas de suspicion d'insuffisance surrénalienne. Cette mesure réfère à un dosage du cortisol total. Le cortisol total correspond alors à la détermination du cortisol non lié aux protéines (libre), du cortisol lié aux protéines de faible affinité comme l'albumine, et du cortisol lié à la CBG.

Plusieurs méthodes de dosage peuvent être envisagées pour cette mesure de cortisol total, comme les immunodosages ou les méthodes basées sur une séparation chromatographique et une détection par spectrométrie de masse [40-42]. Néanmoins, la majorité des laboratoires hospitaliers et privés en Europe ont recours en routine aux immunodosages. Ces immunodosages ont fortement évolué depuis les premières générations de dosages par radio-immunodosage (RIA - détection isotopique), et les laboratoires utilisent maintenant des méthodes automatisées. Le principe est généralement basé sur une compétition entre un cortisol marqué (avec une structure lumineuse) et le cortisol de l'échantillon du patient pour un anticorps (polyclonal ou monoclonal) dirigé contre le cortisol. Ces immunodosages automatisés permettent un rendu de résultat rapide, une cadence de dosages importante, l'utilisation de volumes de plus en plus faibles d'échantillon (entre 10 et 300 µL), et se réalisent sans extraction ou pré-traitement préliminaire de l'échantillon.

A côté de ces immunodosages, plusieurs laboratoires ont développé des méthodes de dosage basées sur une étape de séparation chromatographique et une détection par

spectrométrie de masse afin d'améliorer la spécificité et la sensibilité de la mesure de cortisol sanguin [41, 43, 44]. Ce type de méthode est utilisé comme référence pour la calibration et la validation de nombreux immunodosages. Néanmoins, et à l'inverse des mesures de cortisol libre urinaire, l'accès en Europe à ces méthodes pour des dosages sanguins reste très limité à certains laboratoires de référence ou de recherche.

Plusieurs facteurs peuvent influencer les performances analytiques et cliniques de ces dosages de cortisol et sont donc à prendre en compte:

- Les facteurs pré-analytiques : le jeûne et une période de repos d'au moins quinze minutes avant le prélèvement doivent être encouragés, le rythme de base du cortisol étant modulé par le stress, l'activité physique, et l'alimentation. Le pic de cortisol circulant étant observé en début de matinée, le prélèvement à ce moment de la journée reste à encourager pour la mise en évidence d'une baisse de synthèse. Pour le dosage, le sérum et le plasma hépariné sont les matrices les plus souvent utilisées. L'impact des tubes de prélèvement avec gel séparateur semble être minime mais doit être néanmoins validé par les fournisseurs du diagnostic *in vitro* et les laboratoires. D'autre part, même si la plupart des fournisseurs ont validé une stabilité *in vitro* de plusieurs jours entre 2 et 8°C pour le cortisol, la robustesse reste à confirmer par les laboratoires réalisant ces dosages.
- La sensibilité de la méthode : la sélection d'un dosage avec une limite de quantification très basse est extrêmement importante dans le contexte de la détermination de concentrations parfois très faibles de cortisol. Les différents dosages ne sont pas équivalents sur ce point, et les limites de quantification varient en fonction des différents fournisseurs, pouvant aller de 0,11 à 2 µg/dL (de 3 à 55 nmol/L). Il reste aussi intéressant de pouvoir confirmer une valeur basse par un nouveau prélèvement.
- La précision et l'exactitude de mesure : elle doit être suivie par le laboratoire au travers des contrôles de qualité internes

mais aussi au travers de politiques de contrôles externes de la qualité permettant aux laboratoires de se monitorer entre eux et d'objectiver de possibles biais au travers d'échantillons de concentrations connues. Le biais toléré pour l'imprécision est de l'ordre de 8% et de 11% pour l'inexactitude. Cette démarche s'inscrit dans la logique d'accréditation des laboratoires (norme ISO15189). Le dosage doit aussi pouvoir être corrélé à une technique de référence. La méthode de référence, comme pour la plupart des autres structures stéroïdiennes, est la chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse [41, 45]. L'erreur totale tolérée dans ce cadre est d'environ 25%.

- La standardisation : en l'état, elle n'est toujours pas atteinte pour les dosages de cortisol et d'importantes variations inter-méthodes sont observées [40, 44, 46]. Le suivi des patients doit donc considérer le recours à une même méthode de dosage afin de limiter les sources de variations lors de l'interprétation des résultats. Il est dès lors aussi très difficile de fixer des valeurs communes de décisions, et les valeurs de référence sont elles aussi méthode-dépendante et doivent être confirmées par les laboratoires [44, 47]. Des différences importantes peuvent être observées en fonction du sexe et lors de la grossesse [47, 48]. L'important biais lié au sexe pourrait venir des variations de CBG (surtout pendant la grossesse) [47, 48].
- Des interférences pouvant altérer le dosage : différentes structures chimiques proches du cortisol, comme la prednisolone, la prednisone, la corticostérone, la cortisone, le 11-désoxycortisol, le 21-désoxycortisol, le tétrahydrocortisol, la tétrahydrocortisone, la 6-méthylprednisolone, la 17-hydroxyprogestérone ont été décrites comme pouvant être sources de résultats faussement positifs (réactivité croisée avec les immunodosages utilisés pour la détermination du cortisol total) [44, 45, 49]. Les immunodosages, en raison du manque de spécificité des anticorps utilisés, sont plus sujets aux interférences par des composés de struc-

ture chimique proche que la méthode basée sur la spectrométrie de masse qui va pouvoir être beaucoup plus discriminante en intégrant les rapports entre masse et charge des composés cibles. Néanmoins, des immunodosages de deuxième génération pour la détermination du cortisol sanguin, utilisant des anticorps monoclonaux, ont été développés récemment et permettent de réduire significativement les interférences tout en étant beaucoup plus standardisés vis-à-vis de la méthode de référence. Les réactivités croisées avec la méthylprednisolone et la prednisolone passent respectivement de 389% et 171% à 12% et 8% [44].

2.4.4. Diagnostic de l'insuffisance corticotrope : test au Synacthène 250 µg ou 1 µg ?
Le Synacthène est un analogue de l'ACTH qui active les récepteurs MC2 corticosurrénaux. Les tests de stimulation par le Synacthène ont l'avantage d'être beaucoup plus faciles à réaliser que le test d'hypoglycémie, et de n'avoir quasiment aucun effet indésirable. Le test au Synacthène est très performant dans le diagnostic d'insuffisance surrénalienne périphérique car il permet de mettre en évidence une réponse insuffisante de la glande corticosurrénale, qui est déjà stimulée par l'ACTH endogène. Dans l'insuffisance corticotrope, ce test n'explore la sécrétion d'ACTH que de façon indirecte. En effet, il explore l'atrophie corticosurrénale secondaire au déficit en ACTH : si le déficit en ACTH est suffisamment sévère et ancien, il aura induit une atrophie surrénale secondaire, et la stimulation par le Synacthène ne donnera pas une réponse normale. Ainsi, le test au Synacthène peut permettre d'identifier correctement un patient porteur d'une insuffisance corticotrope profonde et ancienne. Si par contre le déficit en ACTH est récent ou modéré, l'atrophie corticosurrénale est incomplète, et la stimulation par le Synacthène peut montrer une réponse normale alors que le patient est en réalité déficitaire. Le test au Synacthène ne permet pas d'identifier les patients porteurs d'une insuffisance corticotrope modérée ou récente. Le test au Synacthène utilise habituellement

une ampoule de 250 µg de Synacthène : pour essayer de réduire le problème de sensibilité insuffisante du test au Synacthène standard, des auteurs ont proposé d'utiliser une dose plus faible de 1 µg de Synacthène. Il faut cependant souligner que la dose de 1 µg n'est pas distribuée industriellement et doit être préparée par le réalisateur du test, ce qui pose de réels problèmes techniques. En particulier, il faut que la dilution soit préparée immédiatement avant l'injection (une ampoule de 250 µg dans 250 mL, puis reprendre 1 mL), et que l'injection de la préparation diluée se fasse en IV directe, sans utiliser de cathéter type « cathlon » car l'ACTH adhère au plastique [50]. Il faut souligner que, sur le plan réglementaire en France, toute préparation non standard d'un médicament doit être validée par le service de pharmacie.

De très nombreux travaux ont tenté de déterminer dans quelle mesure les dosages de cortisol à l'état basal ou après stimulation par le Synacthène pouvaient remplacer le test d'hypoglycémie insulinique pour le diagnostic d'insuffisance corticotrope. Une large méta-analyse réalisée en 2008 [39] a proposé une analyse systématique de la littérature, entre 1966 et 2006, en sélectionnant les études de méthodologie indiscutable. Les valeurs seuils proposées après stimulation par test Synacthène 1 ou 250 µg étaient obtenues au temps 30 minutes du test (et non 60 minutes). Il est conclu que le test Synacthène 1 µg (avec prélèvement 30 minutes après stimulation, et avec les contraintes précisées plus haut) est plus performant que le test 250 µg avec des valeurs de seuil basses de 440 nmol/L (16 µg/dL) donnant 83% de probabilité d'insuffisance corticotrope, et de seuil hautes de 600 nmol/L (22 µg/dL) donnant moins de 5% de probabilité d'insuffisance corticotrope. En théorie, si la réponse au test 250 µg est inférieure au seuil bas du test 1 µg (440 nmol/L, 16 µg/dL), il est possible de conclure à une insuffisance corticotrope. Mais pour exclure l'insuffisance corticotrope, il est demandé un seuil haut très élevé (883 nmol/L, 30 µg/dL). Les tests de référence (hypoglycémie insulinique ou test métopirone) ne devraient alors être faits que pour les valeurs intermédiaires entre ces deux seuils. Depuis cette publication,

une étude italienne [51] réalisée en 2012 a confirmé les performances médiocres du test Synacthène 250 µg. Pour ces auteurs, le seuil bas de 440 nmol/L (16 µg/dL) proposé dans la méta-analyse de Kazlauskaitė a une spécificité de 91 % mais une sensibilité faible (27%), et le seuil haut pour exclure une insuffisance corticotrope avec une sensibilité de 100% est de 590 nmol/L (20 µg/dL) à 30 min ou de 700 nmol/L (24 µg/dL) à 60 min, avec cependant une spécificité très faible (21 et 25%). En 2014, une équipe coréenne a pu définir les normes du «gold standard» que représente le test d'hypoglycémie insulinique à partir d'une population de référence de 208 sujets contrôles [52]. Dans cette étude, le seuil inférieur du pic de cortisol sous hypoglycémie insulinique (5^e percentile) est de 415 nmol/L (15 µg/dL). Les performances des tests au Synacthène pour le diagnostic d'insuffisance corticotrope restent moyennes, mais celles du test 250 µg sont meilleures que celles du test 1 µg : au seuil supérieur de 634 nmol/L (23 µg/dL), la sensibilité des deux tests est excellente (94%), mais la spécificité du test 250 µg est meilleure que celle du test 1 µg (67% vs 27%). Au seuil bas de 440 nmol/L (16 µg/dL), la spécificité du test 250 µg est de 100%, et la sensibilité de 75%, ce qui signifie que ce seuil bas permet d'éviter le test d'hypoglycémie insulinique chez 75% des patients.

R2-20 : Le test au Synacthène utilise habituellement 250 µg de Synacthène (125 µg chez les enfants avant 2 ans). Pour augmenter la sensibilité, un test au Synacthène utilisant une dose plus faible (1 µg) a été développé. Les performances comparatives du test 1 µg sur le test classique sont controversées. De plus, la dose de 1 µg n'est pas distribuée industriellement et doit être préparée extemporanément par l'utilisateur, ce qui pose des problèmes méthodologiques et réglementaires. Globalement, les données disponibles ne permettent pas d'affirmer la supériorité du test 1 µg sur le test 250 µg.
Niveau de preuve : +++

R2-21 : Si le test au Synacthène montre une stimulation insuffisante du cortisol, avec un taux mesuré 30 ou 60 min après l'injection en dessous de 18 µg/dL (500 nmol/L), le diagnostic d'insuffisance surrénale peut être retenu et il n'est pas nécessaire de réaliser d'autres tests.

Niveau de preuve : +

R2-22 : Le test au Synacthène peut être faussement normal dans les situations d'insuffisance corticotrope récentes (< 4 semaines après chirurgie hypophysaire, traumatisme crânien), ou en cas d'insuffisance corticotrope partielle. Si le test au Synacthène est normal mais que les signes cliniques sont évocateurs et/ou que la situation clinique nécessite une certitude sur l'intégrité de l'axe corticotrope (autres déficits anté-hypophysaires identifiés), nous recommandons la réalisation d'une hypoglycémie insulinique ou d'un test à la Métopirone.

Niveau de preuve : ++

2.4.5. Hypoglycémie Insulinique et autres tests : métopirone et CRH

Le test d'hypoglycémie insulinique est le test de référence pour le diagnostic de l'insuffisance corticotrope, et son utilisation a été validée avec des critères historiques de survenue de décompensation surrénalienne au décours d'une chirurgie abdominale. Ce test doit être réalisé dans un environnement hospitalier avec une surveillance des symptômes cliniques et de la glycémie capillaire. Il présente un certain degré d'inconfort, mais est sans danger lorsque les contre-indications (sujets âgés, antécédents cardiovasculaires, comitialité) sont respectées. Il a également le mérite de pouvoir explorer simultanément l'axe somatotrope. Les seuils diagnostiques du cortisol varient de 500 à 600 nmol/L (18-22 µg/dL) selon les études et les trousse de dosage. Il est à noter qu'occasionnellement, des patients présenteront un pic de cortisolémie < 500 nmol/L (18 µg/dL) en l'absence d'insuffisance corticotrope [53]. Dans les cas ambigus, il convient de véri-

fier qu'une hypoglycémie a bien été obtenue (glycémie < 0,35 g/L). On peut s'aider du pic d'ACTH après stimulation, une insuffisance corticotrope étant exclue lorsque le taux d'ACTH dépasse 150 pg/mL [31]. Ce test possède par ailleurs une très bonne reproductibilité pour explorer l'axe corticotrope contrairement à l'axe somatotrope. Ce test présente de très bonnes valeurs prédictives positives et négatives.

Une proposition de protocole modifié avec une infusion de glucose visant à réduire la durée de la période d'hypoglycémie a montré des performances identiques au test classique avec une meilleure tolérance [54].

Le test de stimulation par la métopirone consiste à bloquer l'activité de l'enzyme 11-hydroxylase qui contrôle la dernière étape de synthèse du cortisol à partir du 11-déoxycortisol (composé S), et à mesurer la stimulation de l'ACTH et du composé S induites par la chute de la cortisolémie circulante (levée du rétro-contrôle hypothalamo-hypophysaire). Le test à la métopirone est exclusivement utilisé dans sa variante «courte» «overnight» (prise de métopirone à minuit et dosages réalisés le lendemain à 8h). Le test à la métopirone a également des inconvénients : il plonge le patient en insuffisance surrénale profonde pendant quelques heures, il est souvent responsable d'effets indésirables digestifs voire de baisse de la pression artérielle qui peuvent faire suspecter des symptômes d'insuffisance surrénale, ce qui rend dangereuse sa réalisation en ambulatoire. Enfin il nécessite de mesurer l'ACTH et le composé S dont les résultats ne sont pas toujours rapidement disponibles. Par ailleurs, le test à la métopirone implique moins de prélèvements, il est de réalisation plus aisée et pour certains ne nécessite pas d'hospitalisation. La stimulation de l'ACTH induite par la métopirone est moins forte que celle engendrée par l'hypoglycémie, néanmoins plusieurs essais comparatifs ont montré une bonne corrélation entre les résultats des 2 tests. Les critères de positivité du test sont eux aussi discutés. Pour la plupart des auteurs, un taux du composé S > 200 nmol/L (7 µg/dL) élimine une insuffisance corticotrope (indépendamment du nadir de cortisolémie) [55, 56]. Par contre,

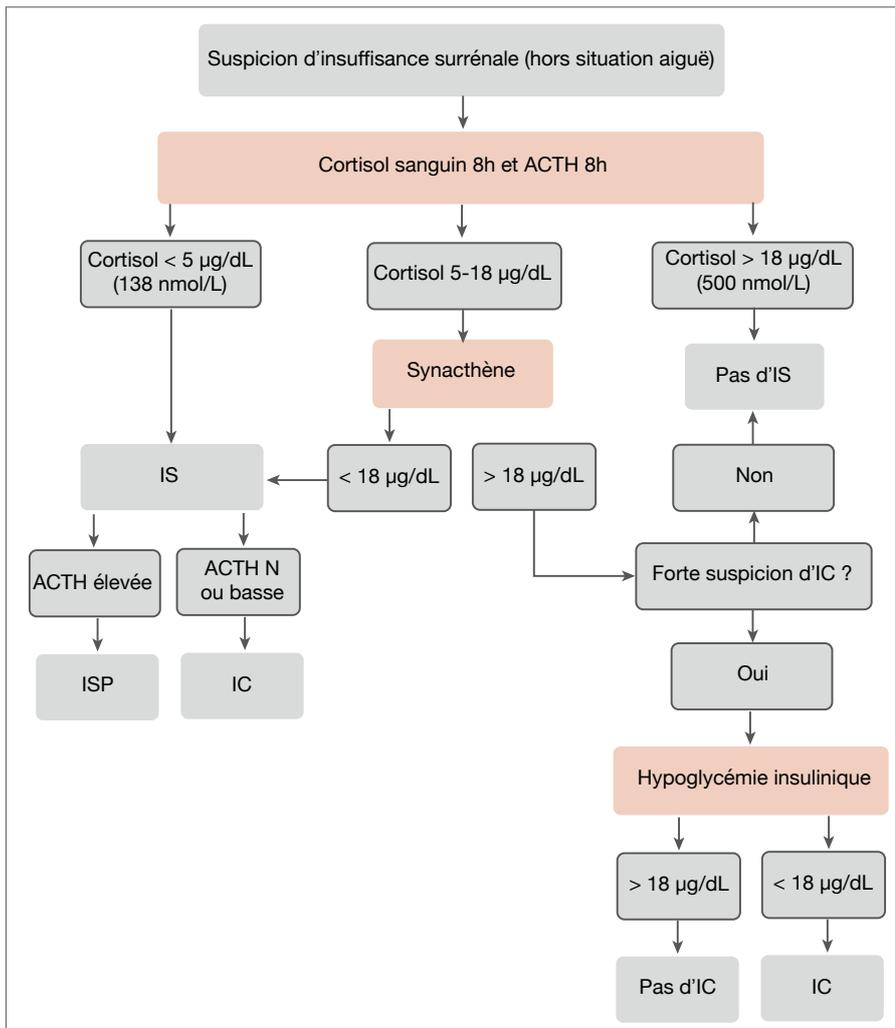


Figure 2. Algorithme d'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien hors situation aiguë.

si la valeur du composé S ne dépasse pas ce seuil alors que la cortisolémie n'a pas chuté en deçà de 200 nmol/L (7 µg/dL), l'interprétation du test est délicate. Le pic d'ACTH plasmatique mesuré simultanément au composé S a également été proposé comme critère de réponse du test ou pour nuancer des réponses ambiguës sur le composé S. Selon les auteurs, des valeurs d'ACTH > 22 ou 33 pmol/L (100 ou 150 pg/mL) éliminent l'insuffisance corticotrope. Un seuil plus bas de 18 pmol/L (80 pg/mL) a également été proposé avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 87%.

Le test au CRH qui cible la réponse des cellules corticotropes hypophysaires a également été proposé. Ses critères d'inter-

prétation sont très discutés. De plus, en cas d'atteinte hypothalamique, une élévation importante et prolongée du taux d'ACTH plasmatique a également été rapportée, rendant l'interprétation du test délicate. Certains auteurs lui ont reproché, comparativement à l'hypoglycémie insulinique, une faible sensibilité [57].

Le test au glucagon a également été proposé, notamment dans un environnement pédiatrique, mais est très critiqué du fait d'un manque de sensibilité.

En conclusion, aucun de ces tests n'est 100% sensible ni 100% spécifique pour affirmer ou exclure une insuffisance corticotrope, et les résultats de différents tests réalisés chez

un même individu peuvent être discordants. Le diagnostic des formes partielles du déficit corticotrope implique une approche probabiliste.

En pratique on peut proposer une approche graduelle (Figure 2) :

- En 1^{re} intention, on prendra en considération les valeurs de cortisolémie à 8h à jeun, en choisissant des bornes de sécurité assurant une bonne sensibilité.
- En 2^e intention on proposera la réalisation de tests dynamiques complémentaires chez les patients ayant des valeurs « intermédiaires ». Lorsqu'on envisage des tests itératifs (par exemple après une corticothérapie prolongée), le test au Synacthène sera le plus approprié. En cas d'insuffisance corticotrope récente ou devant un test au Synacthène ambigu, le test d'hypoglycémie insulinique sera le plus approprié, ou alternativement le test à la métopirone lorsque l'hypoglycémie insulinique est contre-indiquée.

Dans de nombreux cas, on peut recommander une attitude conservatrice dans les situations ambiguës (réponses aux tests proches des seuils) ou lorsque la problématique est de prévenir le risque de décompensation aiguë : éducation sur les causes et les symptômes d'insuffisance surrénale aiguë, maintien d'une faible dose d'hydrocortisone (par exemple 5 à 10 mg/j) majorée dans les situations aiguës, suivi et réévaluation à distance.

2.4.6. Le dosage du sulfate de DHEA (S-DHEA)

Les concentrations plasmatiques de DHEA et S-DHEA sont abaissées au cours de l'insuffisance surrénale primaire et corticotrope, les seuils de normalité étant rapportés à l'âge et au sexe. Dans deux études incluant respectivement 82 et 70 patients suspects d'insuffisance corticotrope avec réalisation conjointe d'un test d'hypoglycémie insulinique, le dosage de S-DHEA a démontré une sensibilité et spécificité élevées pour le diagnostic d'insuffisance corticotrope en particulier chez les sujets de moins de 30 ans [58, 59]. A l'inverse, un taux normal de S-DHEA a une forte valeur prédictive négative et s'est avéré plus discriminant que la cortisolémie basale pour exclure une insuffisance corticotrope [58, 60]. La combinaison

du test au synacthène avec dosage simultané du S-DHEA basal et stimulé augmente la précision du diagnostic d'insuffisance corticotrope dans une population de patients avec tumeur de la région sellaire [61].

2.4.7. Diagnostic du déficit corticotrope chez l'enfant

En période néonatale, l'évaluation de la fonction corticotrope ne pourra pas s'effectuer par une hypoglycémie insuliniq. Le test au CRH pourra être utilisé chez les prématurés principalement pour évaluer la sécrétion d'ACTH indépendamment de l'administration de corticoïdes à la mère avant l'accouchement, mais la réponse cortisolique peut être d'interprétation difficile [62, 63]. Le test au Synacthène reste difficile à réaliser et à interpréter.

Chez le plus grand enfant, lors de la comparaison entre les tests d'hypoglycémie insuliniq, Synacthène 1 µg, Synacthène 250 µg et CRH, aucun des tests n'a une sensibilité de 100% pour exclure un déficit corticotrope, cependant l'hypoglycémie insuliniq semble être le test le plus sensible pour dépister les déficits partiels [64]. Ce test est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans ou ayant des antécédents de convulsions ou de comitialité. L'interprétation des tests au-delà de l'âge de 2 ans est similaire à celle recommandée chez l'adulte.

Le S-DHEA est peu contributif au diagnostic d'insuffisance corticotrope chez l'enfant d'âge pubertaire [65].

R2-23 : L'hypoglycémie insuliniq est le test de référence pour affirmer ou infirmer une insuffisance corticotrope chez l'adulte et le grand enfant. Sa réalisation est recommandée lorsque le cortisol basal est dans la zone intermédiaire, lorsque le test au Synacthène est normal mais la clinique évocatrice d'insuffisance corticotrope, ou lorsqu'une certitude diagnostique est requise. L'hypoglycémie insuliniq peut également être réalisée lorsqu'une exploration conjointe de l'axe somatotrope est requise.

Niveau de preuve : ++

R2-24 : L'hypoglycémie insuliniq doit être réalisée en milieu hospitalier spécialisé. Elle est contre-indiquée en cas de comitialité, coronaropathie, antécédent d'accident vasculaire cérébral ou âge avancé. En pédiatrie, elle est contre-indiquée chez le nourrisson et le très jeune enfant.

Niveau de preuve : +++

R2-25 : Un pic de cortisolémie > 18 µg/dL (500 nmol/L) (ou au-dessus du seuil défini par le laboratoire) après une hypoglycémie insuliniq avec obtention d'une glycémie < 0,40 g/L (2,2 mmol/L) permet d'exclure une insuffisance corticotrope.

Niveau de preuve : ++

R2-26 : Le test à la métopirone (protocole court) ou le test au CRH peuvent être recommandés lorsque l'hypoglycémie insuliniq est contre-indiquée.

Niveau de preuve : faible

R2-27 : En cas de doute persistant sur une insuffisance corticotrope latente, il est recommandé une éducation du patient pour la prévention de l'insuffisance corticotrope dans les situations aiguës, et la remise d'une prescription d'hydrocortisone (orale et/ou injectable) à utiliser en cas d'affection intercurrente.

Niveau de preuve : faible

2.5. Gestion du risque d'insuffisance corticotrope au décours d'une corticothérapie

2.5.1. Position du problème

L'insuffisance surrénale secondaire à la prise chronique d'un composé glucocorticoïde de synthèse, encore nommée « insuffisance surrénale post-corticothérapie » (ISPC), est une situation extrêmement fréquente compte tenu de l'importance de la population exposée. La question du diagnostic de l'ISPC justifie des recommandations spé-

cifiques liées au contexte différent de celui des autres insuffisances surrénales : la prise de corticoïdes est généralement connue, les signes cliniques peuvent être intriqués avec ceux de la maladie qui a motivé la prescription des corticoïdes, les signes physiques peuvent être surtout des signes d'imprégnation cortisonique, et enfin cette ISPC est dans l'immense majorité des cas réversible après quelques mois. La question centrale concerne l'évaluation du risque de décompensation aiguë lors d'un stress. La fréquence de survenue d'une insuffisance surrénale symptomatique au cours et/ou décours d'une corticothérapie est inconnue et doit être évoquée de principe en situation d'urgence. A partir d'une enquête auprès de médecins généralistes au Royaume-Uni [66], la survenue de crises d'insuffisance surrénale aiguë a été rapportée chez 4% des patients (enfants et adultes) en cours de corticothérapie inhalée pour asthme. Les manifestations cliniques étaient des hypoglycémies éventuellement associées à des crises convulsives, ou des troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma ou des signes plus frustes (léthargie, nausées). En dehors de la décompensation aiguë, les signes fonctionnels généraux (asthénie, amaigrissement...) peuvent être liés à la maladie qui a motivé la corticothérapie. La démarche diagnostique est la même que devant toute suspicion d'insuffisance corticotrope. Il faut noter que l'immense majorité des patients recevant une corticothérapie systémique ne sont pas adressés à l'endocrinologue, et que le degré de sensibilisation des différentes catégories de prescripteurs de corticoïdes au risque d'ISPC est très variable.

Les objectifs dans un contexte d'ISPC peuvent être résumés selon 4 points :

1. Identifier les patients dont la réponse surrénalienne à un stress potentiel risque d'être insuffisante avec possibilité de complications pouvant engager le pronostic vital.
2. Eviter de prolonger indument une corticothérapie en surestimant le risque d'insuffisance surrénale et en prescrivant un traitement substitutif non justifié.

3. Déterminer à quel moment le risque d'insuffisance surrénale devient suffisamment faible pour pouvoir interrompre le traitement substitutif ou lever les recommandations et précautions nécessaires pendant la période à risque.

4. Atteindre les objectifs précédents sans multiplier de façon inutile les dosages et tests dynamiques.

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'établir des recommandations ayant un niveau de preuve suffisant.

2.5.2. Historique

La survenue d'insuffisance surrénale aiguë parfois mortelle lors d'interventions chirurgicales a été décrite dès les premières années d'utilisation des corticoïdes dans les années 50 [67]. Une atrophie surrénalienne a été rapportée dans une large série autopsique de patients sous corticoïdes sans que cette atrophie puisse être corrélée à des données cliniques ou biologiques [68]. La récupération de la fonction corticotrope est la règle, et les ISPC définitives semblent très rares. Sur le plan biologique, l'ACTH basal dosé à 8h dans le plasma est le premier paramètre biochimique qui se normalise, suivi du cortisol plasmatique basal et enfin de la réponse du cortisol plasmatique au Synacthène 250 µg [69]. Cette récupération prend plusieurs mois. La difficulté va donc être de dépister les patients à risque, ou de proposer une stratégie globale de prévention pour un risque numériquement faible dans une population large et probablement hétérogène.

2.5.3. Contexte clinique

Le plus souvent la prise de corticoïdes est avérée, mais il faut parfois un interrogatoire approfondi pour identifier la prise de formes locales dont on connaît la possibilité d'effets systémiques tels que dermocorticoïdes, corticoïdes inhalés, intra-articulaires ou même en collyres. Bien que ces éléments soient souvent pris en défaut pour évaluer le risque d'ISPC, on s'attachera à relever l'indication, la durée, la dose quotidienne et la dose cumulée de

corticoïdes évaluée en équivalent prednisone (tableau d'équivalence). Trois éléments sont à retenir :

1. Toutes les formes de corticothérapie peuvent être à l'origine d'une ISPC, y compris les formes locales (cutanées, inhalées, intra-articulaires ou intra-thécales...) [70-72].
2. Les enfants semblent plus à risque de développer une ISPC, notamment au cours des corticothérapies locales.
3. Le type de maladie aiguë ou chronique justifiant le recours à une corticothérapie est un élément fondamental, d'une part du fait d'une exposition différente aux glucocorticoïdes en fonction des modalités de la corticothérapie qui sont spécifiques à chacune de ces affections, d'autre part parce que les propositions de prise en charge de l'ISPC d'un point de vue pratique seront dépendantes du contexte. Par exemple, il est difficile de comparer une maladie rhumatismale de type polyarthrite rhumatoïde où une dose minimale de corticoïdes *per os* est maintenue pendant des années à une maladie respiratoire de type bronchopathie obstructive chronique ou asthme où les patients bénéficient d'une corticothérapie inhalée continue mais aussi de cures courtes par voie générale lors des décompensations respiratoires.

2.5.4. Diagnostic

Le test au Synacthène 250 µg a été le plus étudié et est largement utilisé en France dans cette situation. Cependant la corrélation entre une réponse insuffisante au Synacthène et la survenue d'un évènement clinique n'a jamais été clairement établie [73].

2.5.5. Attitudes pratiques face à un arrêt de corticothérapie

Plusieurs études ont montré l'extrême diversité des pratiques dans la prise en compte du risque d'ISPC allant du relais systématique par l'hydrocortisone jusqu'à l'absence de toute mesure informative ou préventive [74]. Aucune étude n'a comparé ces différentes attitudes. Dans la mesure où la survenue d'une insuffisance surrénale

aiguë lors d'un stress semble très rare, de telles études sont difficilement réalisables car elles nécessiteraient des effectifs considérables et un suivi prolongé et exhaustif, avec de nombreux problèmes relatifs à l'évaluation (hétérogénéité des patients traités, d'indications, de dose, de durée, ...) et à l'éthique (risque encouru par les patients randomisés dans un groupe avec mesures préventives allégées...). Nous résumerons les avantages et inconvénients théoriques des attitudes les plus pratiquées :

- L'arrêt d'une corticothérapie prolongée sans aucune mesure préventive expose le patient à un risque non évaluable mais réel d'insuffisance surrénale aiguë potentiellement fatale. Cette attitude ne peut être défendue d'un point de vue médical et médico-légal.
- Le relais systématique par hydrocortisone expose la fraction des patients traités à tort à une surexposition aux glucocorticoïdes potentiellement délétère. Son avantage est d'alerter le patient et les médecins sur le risque de décompensation en cas de stress.
- Un dosage systématique du cortisol basal plusieurs jours-semaines après l'arrêt de la corticothérapie peut être proposé avec des critères d'interprétation extrapolés à partir de ceux utilisés pour le diagnostic d'insuffisance corticotrope (cf paragraphe 2.4.). En effet, une corticothérapie transitoire réalise une situation de déficit glucocorticoïde souvent réversible. La normalisation du cortisol basal précède la réponse normale au Synacthène, ce qui souligne sa mauvaise sensibilité diagnostique. Le test au Synacthène 250 µg a une meilleure sensibilité pour dépister l'ISPC mais elle est insuffisante. Certains proposent la répétition du test au Synacthène tous les 3-6 mois jusqu'à sa normalisation pour autoriser l'interruption des mesures préventives ou curatives.

Les modalités de décroissance d'une corticothérapie générale dépendent de la pathologie traitée. Jusqu'à une posologie de 5 à 7 mg/j (3mg/m²/jour chez l'enfant),

le risque d'insuffisance surrénale est très faible, sauf en situation de « stress » (infections, interventions chirurgicales). Aucune modalité d'arrêt de la corticothérapie ou d'évaluation de la fonction corticotrope n'a fait la preuve de son efficacité pour réduire l'incidence de l'insuffisance surrénale au décours d'une corticothérapie. Les modalités d'arrêt lors d'une corticothérapie prolongée sont variables selon la pathologie et différents schémas existent [75, 76].

Deux options peuvent être proposées pour encadrer le sevrage de la corticothérapie :

- un arrêt de la corticothérapie à 5 mg/j d'équivalent prednisone (3mg/m²/jour chez l'enfant) ou à une dose plus faible si la pathologie traitée le justifie, avec relais systématique par hydrocortisone 10 à 15 mg/j chez l'adulte en une ou 2 prises (8-10 mg/m²/j chez l'enfant et 10-12 mg/m²/j chez le nourrisson, en 2 prises), jusqu'à la prochaine évaluation de la fonction corticotrope.
- un arrêt de la corticothérapie avec prescription d'hydrocortisone à ne prendre qu'en cas de stress, si le taux de cortisol à 8h au moment de l'arrêt est supérieur à 5µg/dL (ou 138 nmol/L).

Une évaluation de la fonction corticotrope pourra alors être réalisée, l'examen de première intention étant au choix du prescripteur et du contexte : cortisol basal à 8h ou test au Synacthène 250 µg (125 µg chez l'enfant de moins de 2 ans). Cette évaluation pourra être réalisée après l'arrêt du corticoïde de synthèse (et sans prise d'hydrocortisone depuis la veille). Cette évaluation peut aussi être réalisée alors qu'une faible dose de prednisone (< 10 mg/j) est maintenue [77]. Cette attitude permet d'identifier les sujets à risque d'insuffisance corticotrope justifiant une substitution et une réévaluation régulière. La normalité de ces explorations ne permet pas d'écarter totalement le risque d'insuffisance surrénale aiguë post-stress qui est cependant marginal.

En pratique, tous les patients ayant reçu une corticothérapie prolongée (> 3 mois) devraient bénéficier d'une éducation sur le

risque d'insuffisance surrénale aiguë avec remise d'un document et information des autres professionnels de santé participant à sa prise en charge. Les explorations plus spécifiques de la fonction corticotrope, telles que détaillées au paragraphe 2.4., devraient être réservées aux patients pour lesquels il existe un doute sur la récupération de la fonction corticotrope plus d'un an après l'arrêt de la corticothérapie.

2.5.6. Conclusions

Compte tenu de la fréquence de ce problème et des incertitudes concentrant sa prise en charge, le groupe encourage la réalisation d'études supplémentaires qui pourraient déboucher sur l'amélioration de la prise en charge de nombreux patients. Des études randomisées ne sont probablement pas envisageables, mais un recueil systématique et une analyse approfondie des observations d'ISPC permettraient potentiellement d'identifier certains facteurs de risque liés au patient, à la pathologie traitée, aux modalités de la corticothérapie ou aux circonstances déclenchantes, dans le but de mieux cibler la population qui justifie une surveillance et/ou des explorations particulières et *a contrario* d'éviter des examens inutiles dans les autres populations de patients à très faible risque.

R2-28 : Chez l'adulte, les corticothérapies de courte durée (moins de 3 semaines) ne nécessitent pas de surveillance

Niveau de preuve : faible, avis d'experts

R2-29 : Chez l'adulte, une corticothérapie de moins de 3 mois ne justifie qu'une information sur les signes d'alerte et une sensibilisation des médecins participant à la prise en charge. En l'absence de signe clinique, aucun dosage n'est recommandé.

Niveau de preuve : faible, avis d'experts

R2-30 : Chez l'adulte, au-delà de 3 mois, le risque est à nuancer individuellement en fonction de la durée, de la dose cumulée, de l'existence de signes d'hypercorticisme et/ou de symptômes évocateurs d'insuffisance surrénale (notamment l'asthénie). Une éducation des patients et une information des médecins doivent être réalisées.

Niveau de preuve : faible, avis d'experts

R2-31 : Chez l'adulte, deux options ont été retenues, sans que l'on puisse recommander l'une ou l'autre sur des arguments fondés sur des preuves :

- la prescription systématique d'hydrocortisone (10 à 15 mg (8-10 mg/m²/j) en 1-2 prises) jusqu'à récupération de la sécrétion de cortisol ;
- ou l'éducation du patient et la prescription d'hydrocortisone à prendre uniquement en cas de stress.

Niveau de preuve : faible, avis d'experts

R2-32 : L'évaluation de la fonction corticotrope sera réalisée en parallèle (dosage du cortisol basal à 8h et en cas de valeur limite après stimulation par le Synacthène), en général après l'arrêt du corticoïde de synthèse, dans le but de dépister les patients qui devront bénéficier de la poursuite du traitement substitutif par l'hydrocortisone. En cas de déficit corticotrope avéré, le dosage du cortisol basal à 8h (alternativement après Synacthène) pourra être répété à intervalles réguliers (tous les 3 à 6 mois) jusqu'à récupération d'une fonction corticotrope normale.

Niveau de preuve : faible, avis d'experts

R2-33 : Chez l'enfant, en l'absence de données permettant de prédire la survenue et la durée de l'insuffisance surrénale après une corticothérapie et l'existence de formes sévères d'insuffisance surrénale aiguë, est proposée l'attitude suivante :

- En cas de corticothérapie de moins de 3 semaines, il n'est pas nécessaire de prescrire un relais par hydrocortisone, sauf en cas de situation à haut risque d'insuffisance surrénale aiguë (infection sévère, chirurgie ...) pouvant survenir dans les jours ou semaines suivant l'arrêt de la corticothérapie. Dans cette situation, nous suggérons de traiter par hydrocortisone (dose de stress) et de réévaluer la fonction corticotrope à distance.
- En cas de corticothérapie de plus de 3 semaines, nous suggérons une éducation du patient et des parents sur les signes d'insuffisance surrénale aiguë, une sensibilisation des médecins participant à la prise en charge, et une évaluation de la fonction corticotrope (cortisol et ACTH à 8h +/- test au Synacthène si les taux de base ne permettent pas de conclure).

R2- 34 : Chez l'enfant, deux options peuvent être proposées pour le sevrage de la corticothérapie lorsque la dose de corticoïdes atteint 3mg/m²/jour ou moins d'équivalent prednisone :

- soit un relais systématique par hydrocortisone (8-10 mg/m²/j chez l'enfant, 10-12 mg/m²/j chez le nourrisson) en 2 prises jusqu'à l'évaluation de la fonction corticotrope, qui permettra d'arrêter l'hydrocortisone en cas de récupération d'une sécrétion normale de cortisol (> 18 µg/dL ou 500nmol/L). Il n'est pas nécessaire de réaliser un test au Synacthène tant que le cortisol à 8h est inférieur à 5 µg/dL (ou 138 nmol/L).

- soit une prescription d'hydrocortisone uniquement en cas de situations à risque d'insuffisance surrénale aiguë, seulement si le taux de cortisol à 8h à l'arrêt de la corticothérapie est supérieur à 5 µg/dL (138 nmol/L). La fonction corticotrope sera ensuite réévaluée à intervalles réguliers jusqu'à normalisation.

R2-35 : Le groupe de travail encourage les endocrinologues à déclarer les insuffisances surrénaliennes cliniques avérées consécutives à une corticothérapie aux centres de pharmacovigilance en rappelant qu'il s'agit d'une obligation légale comme pour tous les effets indésirables des médicaments.

Niveau de preuve : faible (consensus d'experts)

P. Chanson, L. Guignat, B. Goichot, O. Chabre, D. Samara Boustani, R. Reynaud, D. Simon, A. Tabarin, D. Gruson, Y. Reznik, ML. Raffin Sanson

RÉFÉRENCES

1. Bleicken B, Hahner S, Venz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci* 2010; 339:525-31.
2. Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4882-90.
3. Mitchell AL, Pearce SH. Autoimmune Addison disease: pathophysiology and genetic complexity. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8:306-16.
4. Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* 1984; 5:25-44.
5. Altura BM, Altura BT. Effects of local anesthetics, antihistamines, and glucocorticoids on peripheral blood flow and vascular smooth muscle. *Anesthesiology* 1974; 41:197-214.
6. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1169-72.
7. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 2001; 357:425-31.
8. Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, et al. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo

malignant brain tumors contribute to an increased mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1466-75.

9. Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, et al. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4216-23.

10. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:407-16.

11. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:597-602.

12. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, et al. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3912-22.

13. Berr CM, Di Dalmazi G, Osswald A, et al. Time to recovery of adrenal function after curative surgery for Cushing's syndrome depends on etiology. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:1300-8.

14. Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:2171-80.

15. Lodish M, Dunn SV, Sinaii N, et al. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children and adolescents after surgical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1483-91.

16. Dinsen S, Baslund B, Klose M, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med* 2013; 24:714-20.

17. Simm PJ, McDonnell CM, Zacharin MR. Primary adrenal insufficiency in childhood and adolescence: advances in diagnosis and management. *J Paediatr Child Health* 2004; 40:596-99.

18. Perry R, Kecha O, Paquette J, et al. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3243-50.

19. Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E925-8.

20. Tsai SL, Green J, Metherell LA, et al. Primary Adrenocortical Insufficiency Case Series: Genetic Etiologies More Common than Expected. *Horm Res Paediatr* 2016; 85:35-42.

21. Guran T, Buonocore F, Saka N, et al. Rare Causes of Primary Adrenal Insufficiency: Genetic and Clinical Characterization of a Large Nationwide Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:284-92.

22. Vallette-Kasic S, Brue T, Pulichino AM, et al. Congenital isolated adrenocorticotropin deficiency: an underestimated cause of neonatal death, explained by TPIT gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1323-31.

23. Couture C1, Saveanu A, Barlier A, et al. Phenotypic homogeneity and genotypic variability in a large series of congenital isolated ACTH-deficiency patients with TPIT gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E486-95.

24. Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med* 1989; 321:492-96.

25. Raff H. Interactions between neurohypophysial hormones and the ACTH-adrenocortical axis. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 689:411-25.

26. Chanson P. Severe hyponatremia as a frequent

- revealing sign of hypopituitarism after 60 years of age. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:177-78.
27. Takamura T, Ohsawa K, Nishimura Y, et al. An adult case of neurohypophysial ectopy presenting ACTH deficiency and partial GH deficiency. *Endocr J* 1995; 42:83-88.
28. Schmidt IL, Lahner H, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and Basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4193-98.
29. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2350-54.
30. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 923-93
31. Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:259-64.
32. Lee MK, Vasikaran S, Doery JC, et al. Cortisol: ACTH ratio to test for primary hypoadrenalism: a pilot study. *Postgrad Med J* 2013; 89:617-20.
33. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:364-89.
34. Jung C, Ho JT, Torpy DJ, et al. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1533-40.
35. Lebbe M, Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78:497-502.
36. Suri D, Moran J, Hibbard JU, et al. Assessment of adrenal reserve in pregnancy: defining the normal response to the adrenocorticotropin stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3866-72.
37. Haus E. Chronobiology in the endocrine system. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59:985-1014.
38. Fernandez EF, Watterberg KL. Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant. *J Perinatol* 2009; 29 (Suppl 2):S44-S449.
39. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, et al, and Consortium for Evaluation of Corticotropin Test in Hypothalamic-Pituitary Adrenal I. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4245-53.
40. Gatti R, Antonelli G, Prearo M, et al. Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. *Clin Biochem* 2009; 42:1205-17.
41. Hawley JM, Owen LJ, MacKenzie F, et al. Candidate Reference Measurement Procedure for the Quantification of Total Serum Cortisol with LC-MS/MS. *Clin Chem* 2016; 62:262-69.
42. Briegel J, Sprung CL, Annane D, et al. Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009; 35:2151-56.
43. Kirchhoff F, Briegel J, Vogeser M. Quantification of free serum cortisol based on equilibrium dialysis and isotope dilution-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem* 2011; 44:894-99.
44. Vogeser M, Kratzsch J, Ju BY, et al. Multicenter performance evaluation of a second generation cortisol assay. *Clin Chem Lab Med* 2016; jccclm-print/cclm.
45. Maier B, Vogeser M. Target analyte quantification by isotope dilution LC-MS/MS directly referring to internal standard concentrations--validation for serum cortisol measurement. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51:833-7.
46. El-Farhan N, Pickett A, Ducroq D, et al. Method-specific serum cortisol responses to the adrenocorticotrophin test: comparison of gas chromatography-mass spectrometry and five automated immunoassays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78:673-80.
47. Hawley JM, Owen LJ, Lockhart SJ, et al. Serum Cortisol: An Up-To-Date Assessment of Routine Assay Performance. *Clin Chem* 2016; 62:1220-29.
48. Dolomie-Fagour L, Corcuff JB. [Is free plasmatic cortisol measurement useful in intensive care unit?]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2008; 66:31-41.
49. Dodd AJ, Ducroq DH, Neale SM, et al. The effect of serum matrix and gender on cortisol measurement by commonly used immunoassays. *Ann Clin Biochem* 2014; 51:379-85.
50. Murphy H, Livesey J, Espiner EA, Donald RA. The low dose ACTH test--a further word of caution. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:712-3.
51. Ferrante E, Morelli V, Giavoli C, et al. Is the 250 mug ACTH test a useful tool for the diagnosis of central hypoadrenalism in adult patients with pituitary disorders? *Hormones (Athens)* 2012; 11:428-35.
52. Cho HY, Kim JH, Kim SW, et al. Different cut-off values of the insulin tolerance test, the high-dose short Synacthen test (250 mug) and the low-dose short Synacthen test (1 mug) in assessing central adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81:77-84.
53. Pfeifer M, Kanc K, Verhovec R, Kocijancic A. Reproducibility of the insulin tolerance test (ITT) for assessment of growth hormone and cortisol secretion in normal and hypopituitary adult men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54:17-22.
54. Borm K, Slawik M, Beuschlein F, et al. Low-dose glucose infusion after achieving critical hypoglycemia during insulin tolerance testing: effects on time of hypoglycemia, neuroendocrine stress response and patient's discomfort in a pilot study. *Eur J Endocrinol* 2005; 153:521-26.
55. Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, McKenna. The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40:603-9
56. Berneis K, Staub JJ, Gessler A, et al. Combined stimulation of adrenocorticotropin and compound-S by single dose metyrapone test as an outpatient procedure to assess hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5470-75
57. Schmidt IL, Lahner H, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and Basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4193-98.
58. Nasrallah MP, Arafah BM. The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements in the assessment of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5293-8.
59. Fischli S, Jenni S, Allemann S, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:539-42.
60. Al-Arudi R, Abdelmannan D, Arafah BM. Biochemical diagnosis of adrenal insufficiency: the added value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements. *Endocr Pract* 2011; 17:261-70.
61. Sayyed Kassem L, El Sibai K, Chaiban J, et al. Measurements of serum DHEA and DHEA sulphate levels improve the accuracy of the low-dose cosyntropin test in the diagnosis of central adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3655-62.
62. Ng PC, Wong GW, Lam CW, et al. The pituitary-adrenal responses to exogenous human corticotropin-releasing hormone in preterm, very low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:797-99.
63. Ng PC, Lam CW, Lee CH, et al. Reference ranges and factors affecting the human corticotropin-releasing hormone test in preterm, very low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4621-28.
64. Maghnie M, Uga E, Temporini F, et al. Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypothalamic-pituitary disorders: comparison between insulin-induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation tests. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:735-41.
65. Vaiani E, Maceiras M, Chaler E, et al. Central adrenal insufficiency could not be confirmed by measurement of basal serum DHEAS levels in pubertal children. *Horm Res Paediatr* 2014 82:332-37
66. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002; 87:457-61.
67. Fraser CG, Preuss FS. Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. *JAMA* 1952; 149:1542-43.
68. Batzenschlager A, Weil-Bousson M, Feivez M. Atrophies surrénales. *Etude anatomoclinique de 63 cas. Sem Hop* 1965; 41:173-91.
69. Graber AL, Ney RL, Nicholson WE, et al. Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25:11
70. Böckle BC, Jara D, Nindl W, et al. Adrenal insufficiency as a result of long-term misuse of topical corticosteroids. *Dermatology* 2014; 228:289-93.
71. Woods CP, Argese N, Chapman M, et al. Adrenal suppression in patients taking inhaled glucocorticoids is highly prevalent and management can be guided by morning cortisol. *Eur J Endocrinol* 2015; 173:633-42.
72. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2009; 28:749-56.
73. Kehlet H, Binder C. Value of an ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in glucocorticoid-treated patients. *BMJ* 1973; 2:147-49.
74. Luca F, Taquet MC, Goichot B. Insuffisance surrénalienne cortico-induite. *Rev Med Inter* 2013; 34:324-27.
75. Grossman AB. The diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4855-63.
76. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1560-67.
77. Sacre K, Dehoux M, Chauveheid MP, et al. Pituitary-adrenal function after prolonged glucocorticoid therapy for systemic inflammatory disorders: an observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3199-205