



Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako  
**Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie**

**FMOS**

Année universitaire 2020 - 2021

Mémoire N° : ..... /

**TITRE**

**ETUDE CLINIQUE ET EPIDEMIOLOGIQUE DE L'INSUFFISANCE SURRENALE  
CHEZ LES PATIENTS VIVANTS AVEC LE VIH ET/OU LA TUBERCULOSE  
AU SERVICE DE MEDECINE INTERNE DU CHU DU POINT G**

Présenté et Soutenu publiquement le 22/ 10 /2021 devant le jury de la Faculté de  
Médecine et d'Odonto-Stomatologie par :

**Dr. KEITA MAHAMADOU MOUSSA**

**Pour l'obtention du Diplôme d'Etude Spécialisée en Médecine Interne (D.E.S)**

**JURY**

Président : Pr Daouda K. MINTA  
Membre : Dr Bah TRAORE  
Directeur : Pr SOUKHO Assétou KAYA

## **Dédicaces**

### **Je dédie ce travail :**

**A ALLAH**, le tout puissant, le clément et le miséricordieux ;

Par ta bonté et ta grâce tu m'as permis de mener à bien ce travail si long et laborieux.

J'implore ton secours pour une pratique médicale fidèle aux quatre principes fondamentaux du père de la médecine conventionnelle « être utile, ou du moins ne pas nuire ; combattre le mal par son contraire ; mesure et modération ; chaque chose en son temps » (Hippocrate).

**Au Prophète Mohamed** : (PSL) Puisse ton appel vers la religion universelle ‘ Islam ‘ signifiant paix se matérialiser un jour par la « paix universelle ».

### **A mon père : Feu Moussa KEÏTA**

Pour l'amour, le soutien et le crédit que tu m'as toujours accordé. Tu as toujours été un rassembleur tant pour tes parents de ton Konitonoma d'origine et annexes en passant par ton quartier et ton service. Tu as toujours appelé tes enfants à l'union sacrée. Tu as toujours séché les larmes du pauvre débouté de la propriété de sa terre. Tu as toujours fait de ta maison un toit pour le voyageur, les jeunes en saison d'exode rural, le petit écolier qui a besoin d'un tuteur pour le cycle supérieur, le parent en quête de soins référé à Bamako.

C'est l'occasion pour moi Papa de prier le bon Dieu pour le repos éternel de ton âme et t'assurer d'honorer ta mémoire en respectant tes idéaux.

### **A ma mère : Soloba KONE**

Pour tous les sacrifices consentis pour tes enfants et ceux d'autrui. Tu as été une femme fidèle à Papa dans toutes ses entreprises.

Tu nous as constamment encouragé dans les moments difficiles. Tu nous as donné envie de continuer nos études contre vents et marées. Par ton dévouement et ton altruisme tu as forcé l'admiration de ton secteur et de tes clientes au marché.

Chère mère, nous prions le tout puissant pour qu'il te garde encore longtemps parmi nous et de te gratifier des soins, de la reconnaissance et de l'affection de ta progéniture.

**A ma femme : Maïmouna COULIBALY.**

Pour ton accompagnement et ton affection envers ma propre personne et mes parents.

**A mes enfants : Kounandy, Mansa-oulé, Bintou, Ahmed-Modibo, Moussa.**

Qu'Allah vous prête longue vie et vous inspire des qualités de vos grands-parents.

**A mes grands-parents : Namaouleni, Djitaba, Nantènin, Karamoko, Katisama, Nasira, Tan-oulé.**

Que l'éternel vous accueille dans sa miséricorde.

**A mes oncles : Famakan, feu Simby KEITA.**

Pour votre soutien à notre éducation.

**A mes Marâtres : Nathaly, Mossi Fanta, Bintou.**

Pour votre assistance et votre dévouement.

**A mes frères et sœurs : Adama, Fakanda, Issa, Sama, Abdoulaye, Sayon, Coumbadjè, Aminata, Soumba, Aïssata, Nassira, Djitaba, Fatoumata, les jumelles Kadidiatou et Awa.**

Pour votre soutien constant et inconditionnel.

**A mes Amis : Seydou KEITA, Harouna DIAKITE, Sayon TRAORE, Dr Badra Aly DOUMBIA, Boubacar TRAORE, Daouda SANGARE, Amadou SIDIBE et tous les membres du groupe Solidarité-Progrès.**

Vous m'avez toujours accompagné aussi bien dans les moments de joie que dans les moments de tristesse. Soyez assurés de ma reconnaissance.

## **Remerciements :**

**A mon pays le Mali.**

Pour la gratuité de l'enseignement et l'octroi de bourse scolaire dans un contexte de conjoncture économique.

**A tous mes maîtres** depuis l'école primaire jusqu'à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS).

**A mon Chef de Service de médecine interne et Coordinatrice des DES de médecine interne : Professeur SOUKHO Assétou KAYA.**

**A mon encadreur Professeur Hamar Alassane TRAORE**

**A mon encadreur Professeur Agrégé Abdel Kader TRAORE**

**A mon encadreur Professeur Mamadou DEMBELE**

**A mon encadreur Dr TRAORE Djénèbou MENTA**

**A mon encadreur Dr Djibril SY**

**A tous mes encadreurs des spécialités d'organe.**

Merci pour la qualité de l'encadrement votre disponibilité et votre accompagnement qui n'ont jamais fait défaut. Recevez ici chers maîtres l'assurance de ma gratitude.

**Aux praticiens du service de médecine interne : Dr Ganda SOUMARE, Dr Mamadou CISSOKO, Dr Ibrahim I DEMBELE, Dr Bary, Dr Mamadou MALLE.**

Merci pour vos conseils et votre franche collaboration.

**Aux Internistes : Dr Youssouf FOFANA, Dr Nango DOUMBIA, Dr Abasse SANOGO, Dr Abdramane TRAORE, Dr Drissa SANGARE, Dr CISSE, Dr Mamadou TOGO, Dr Adramé KEITA.**

**Aux collègues : Dr Kaly KEITA, Dr Gilles O DAKOUO, Dr Barry ALASSANE, Dr Abdoul Aziz CISSÉ, Dr Romuald NIANKÉ, Dr Adama SIDIBE, Dr OUATTARA, Dr**

**KONE Joseph, Dr Nouhoum KONE, Dr Yacouba KONE, Dr Hawa DIARRA, Dr Salif SANAFO, Dr Bacary DIARRA, Dr LANDOURE.**

Merci pour la bonne ambiance de travail, les marques de sympathie et les nombreux services rendus. A tous je vous souhaite une bonne carrière.

**Au personnel du service de médecine interne :**

Votre rencontre et votre collaboration m'ont été utiles à plus d'un titre.

**Au personnel de la Clinique Médicale Moussa KEITA**

Merci infiniment de votre dévouement sans lequel votre structure ne serait pas aujourd'hui sur la voie de la croissance.

**A Dr SISSOKO du MRTC**

**A feu Imam Seydou DOUMBIA**

**A tout le personnel de la bibliothèque de la FMOS particulièrement à monsieur Sékou KINDE.**

A tous ceux qui de près ou de loin m'ont aidé à la réalisation de ce travail.

## **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

### **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY**

#### **Professeur Daouda Kassoum MINTA**

- **Professeur titulaire des universités**
- **Agrégé des maladies infectieuses et tropicales**
- **Praticien Hospitalier**
- **Directeur du centre d'Excellence de lutte contre le VIH adulte**
- **Chercheur du DEAP/MRCT/FMOS-Mali**
- **Président du Comité Scientifique VIH du Mali**
- **Vice-président de la société Africaine de pathologies infectieuses**
- **Président de la Société Malienne de Contrôle de Résistance aux Anti Microbiens (SOMARAM)**

#### **Cher Maître**

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider le jury de ce travail. Nous avons eu le grand privilège de bénéficier de votre enseignement lumineux durant nos années d'études. Vos compétences professionnelles, votre rigueur, vos qualités scientifiques et humaines font de vous un Maître unique.

Recevez cher Maître, avec tout le respect et toutes les considérations nos sincères remerciements.

## **A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY**

### **Docteur BAH TRAORE**

- **Médecin spécialiste en endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition ;**
- **Praticien hospitalier à l'hôpital du Mali ;**
- **Médecin référent de l'unité pied diabétique à l'hôpital du Mali ;**
- **Secrétaire général adjoint de la SOMED ;**
- **Membre de la Société Francophone Africaine de Diabétologie (SFAD) ;**
- **Enseignant à l'UKM ; et des écoles de santé professionnelle ;**
- **Enseignant vacataire à la FMOS**

### **Cher Maître,**

Nous avons découvert en vous au cours de notre séjour au service de médecine de l'hôpital du Mali un homme de grande droiture et plein d'humanisme. Votre simplicité, votre désir de transmettre le savoir, votre rigueur dans la démarche scientifique, votre modestie et votre disponibilité font de vous un maître de référence.

Nous vous prions de trouver ici cher maître le témoignage de notre profonde gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous ouvre les voies d'accès aux plus hautes distinctions de votre discipline.

**A NOTRE MAITRE ET DIRECTRICE DU MEMOIRE,**

**Pr SOUKHO Assétou KAYA**

- **Professeur Titulaire des universités**
- **Première femme agrégée en médecine interne au Mali**
- **Praticienne hospitalière dans le service de médecine interne du CHU Point G**
- **Spécialiste en endoscopie digestive**
- **Titulaire d'une attestation en épidémiologie appliquée**
- **Spécialiste en médecine interne de l'université de Cocody (Cote d'Ivoire)**
- **Diplômée de formation Post-Graduée en Gastro-entérologie de l'OMGE à Rabat (Maroc)**
- **Titulaire d'un certificat de formation de la prise en charge du diabète et complications, à Yaoundé (Cameroun)**
- **Membre du bureau de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA)**
- **Membre du bureau de la Société Africaine de Médecine Interne (SAMI)**
- **Coordinatrice du DES de la Médecine interne**

Cher Maître

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la direction de ce mémoire dans votre service de médecine interne.

Vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession. Auprès de vous nous avons appris la loyauté, le travail bien fait, l'amour du prochain, le sens de la responsabilité et surtout de la modestie.

Veillez croire à l'expression de notre grande admiration et notre profond respect.

Que le tout Puissant vous accorde tous les avantages de votre nouvelle distinction et vous garde sous sa protection.

## **Abréviations**

3 $\beta$ -HSD 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase

17-OHP : 17-hydroxy progestérone

ACTH Hormone adrénocorticotrope

ADH : antidiuretic hormone

AHC : adrenal hypoplasia congenita

ARV: Antirétroviraux

AVP : arginine vasopressine

BAAR : Bacille Acido-Alcool-Résistant

BK : Bacille de Koch

CV : Charge Virale

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

Cl : chlore

CD4 : Cluster of Differentiation 4

CT-Scanner : computerized tomography-scanner

CRH : corticotropin-releasing hormone

CBG cortisol binding globulin

CEC : circulation extra-corporelle

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CYP21 : Gène de la 21 hydroxylase

CCR5 : recepteur c-c de type 5

CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CMV : cytomegalovirus

CTS : cortisol total sérique

CLS : cortisol libre sérique

CSaliv : cortisol salivaire

DEAP : Département de Parasitologie et des Essais de vaccins Antipaludiques

DHEA Déhydroépiandrostérone

ECG : électrocardiogramme

ELISA: Enzyme LinkedImmuno-SorbentAssay

FGD : déficit familial isolé en glucocorticoïdes  
GB : globule blanc  
HHS : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien  
HC : hydrocortisone  
HCS : Hyperplasie congénitale des surrénales  
HDL : high density lipoprotein  
HCO<sub>3</sub> : bicarbonate  
HSHC : hémisuccinate d'hydrocortisone  
HTA : hypertension artérielle  
ICL : index de cortisol libre  
IDR : intra dermo-réaction  
IL : interleukine  
IM : intra musculaire  
INTI : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse  
INNTI : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse  
IP : Inhibiteur de protéase  
ISA : Insuffisance surrénale aigue  
IV : intravein (eux, se)  
K : potassium  
LDL : Low Density Lipoprotein  
L'X : le chromosome X  
MAI : Mycobacterium avium-intracellular  
Mg : Magnésium  
MRTC : Malaria Research and Training Center  
MSH : Melanocyte-Stimulating Hormone  
Na : Sodium  
NaCl : Chlorure de sodium  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PEA : Polyendocrinopathie Auto-immune  
PvVIH : Personnes vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine

RU486 : Mifépristone

SC : Sous-cutané

SCS : Saliva collection system

S-DHEA : Sulfate de Déhydroépiandrostérone

SFE Société française d'endocrinologie

SFEDP : Société française d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

TA : Tension Artérielle

TB : Tuberculose

TDM : Tomodensitométrie

TNF- $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

VGM : Volume Globulaire Moyen

VIH : Virus de l'Immunodéficiency Humaine

VIP : Peptide intestinal vasoactif

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie de la surrénale avec ses différentes zones fonctionnelles. ....	6
Figure 2 : Les différentes étapes de la synthèse du cortisol .....	7
Figure 3 : Axe hypothalamo-hypophyso- surrénalien.....	8
Figure 4 : Résultats globaux.....	66
Figure 5 : Répartition des insuffisants surrénaliens selon le sexe.....	67
Figure 6 : Répartition selon le statut matrimonial.....	68
Figure 7 : Répartition selon le niveau d'étude .....	68
Figure 8 : Répartition des patients selon l'indice de Karnofsky .....	69
Figure 9 : Répartition des patients selon les comorbidités.....	69
Figure 10 : Répartition des patients selon le type de VIH .....	71
Figure 11 : Répartition des patients co-infectés selon le type de VIH.....	71
Figure 12 : Répartition des patients selon la présence ou non de troubles ioniques .....	74
Figure 13 : Répartition des insuffisants surrénaliens selon la l'évolution. ....	75

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I : Principaux médicaments et conditions pathologiques faisant varier les concentrations du cortisol total. ....	16
Tableau II : Etiologies des incidentalomes surrénaliens .....	34
Tableau III. Exemple de consignes d'adaptation du traitement pour un adulte insuffisant surrénalien traité par 10 mg d'hydrocortisone matin et midi et 100 µg de fludrocortisone d'après le consensus SFE/SFEDP. ....	38
Tableau IV : Score clinique d'ajustement des glucocorticoïdes .....	40
Tableau V : Les alternatives de seconde ligne possibles en fonction des schémas utilisés en première ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel. ....	52
Tableau VI : traitement de la tuberculose active .....	60
Tableau VII : Traitement standard de la tuberculose de l'adulte .....	60
Tableau VIII : Répartition des patients selon tranche d'âge .....	67
Tableau IX : Répartition des patients selon les résultats de la cortisolémie de 8 h.....	70
Tableau X : Répartition des patients selon les résultats du test au synacthène (T + 60mns)...	70
Tableau XI : Répartition des patients PvVIH selon le statut mycobactérien .....	70
Tableau XII : Répartition des patients co infectés selon la forme clinique de tuberculose. ....	72
Tableau XIII : Répartition des patients séronégatifs au VIH selon la forme clinique de tuberculose. ....	73
Tableau XIV : Répartition des patients insuffisants surrénaliens selon les signes cliniques ...	73
Tableau XV : Répartition des patients selon le type de troubles ioniques .....	74
Tableau XVI : Répartition des patients selon l'évolution .....	75
Tableau XVII : Récapitulatif de la discussion sur l'étude épidémiologique.....	755
Tableau XVIII : Récapitulatif de la discussion sur l'étude clinique et l'évolution.....	758

## SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
Objectifs .....	4
1. Généralités .....	5
1.1. Définition :.....	5
1.2. Epidémiologie :.....	5
1.3. La surrénale .....	5
1.3.1. Anatomie La glande surrénale :.....	5
Figure 1 : Anatomie de la surrénale avec ses différentes zones fonctionnelles. [18].....	6
1.3.2. Régulation de l'axe corticotrope :.....	6
.....	7
Figure 2 : Les différentes étapes de la synthèse du cortisol [41] .....	7
1.3.3. L'axe corticotrope :.....	8
Figure 3 : Axe hypothalamo-hypophyso- surrénalien [40] .....	8
1.3.4. Rôle physiologique du cortisol .....	9
1.4. Symptômes et signes cliniques.....	10
1.4.1. Insuffisance surrénale primaire ou maladie d'Addison:.....	10
1.4.2. L'insuffisance cortico-surrénalienne secondaire ou corticotrope :.....	12
1.4.3. Signes biologiques .....	12
1.5. Le diagnostic de l'insuffisance corticosurrénale .....	13
1.5.1. Les dosages hormonaux et tests de stimulation .....	14
1.6. Etiologie des insuffisances surrénales.....	18
1.6.1. Insuffisance surrénale primaire ou Maladie d'Addison : .....	18
1.7. VIH/SIDA et glandes surrénales.....	28
1.7.1. VIH et glucocorticoïdes :.....	28
1.7.2. VIH et minéralocorticoïdes :.....	31
1.7.3. VIH et androgènes surrénaliens : .....	32
1.8. Tuberculose et glandes surrénales :.....	33
Tableau II : Etiologies des incidentalomes surrénaliens .....	34
1.9. Traitement.....	34
1.9.1. Traitement de l'insuffisance surrénale Primaire :.....	34
Tableau III. Exemple de consignes d'adaptation du traitement pour un adulte insuffisant surrénalien traité par 10 mg d'hydrocortisone matin et midi et 100 µg de fludrocortisone d'après le consensus SFE/SFEDP [38, 72, 75]. .....	38
Tableau IV : Score clinique d'ajustement des glucocorticoïdes .....	40
1.9.2. Traitement du VIH .....	48

Tableau V : Les alternatives de seconde ligne possibles en fonction des schémas utilisés en première ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel [95].....	53
1.9.3.    Coinfection VIH Tuberculose .....	55
1.9.4.    Traitement de la tuberculose : .....	58
Tableau VI : traitement de la tuberculose active [105] .....	60
Tableau VII : Traitement standard de la tuberculose de l'adulte .....	60
2.    Méthodologie .....	63
2.1.    Cadre d'étude .....	63
2.2.    Type d'étude.....	64
2.3.    Période d'étude .....	64
2.4.    Population d'étude .....	64
2.5.    Calcul de la taille de l'échantillon et Echantillonnage .....	64
2.6.    Techniques et collecte des données .....	65
2.7.    Aspects éthiques de l'étude .....	65
2.8.    Traitement et analyse des données .....	65
3.    RESULTATS .....	66
3.1.    Résultats globaux : .....	66
Figure 4 : Résultats globaux.....	66
3.2.    Résultats analytiques : .....	67
Figure 5 : Répartition des insuffisants surrenaliens selon le sexe.....	67
Tableau VIII : Répartition des patients selon tranche d'âge .....	67
.....	68
Figure 6 : Répartition selon le statut matrimonial.....	68
Figure 7 : Répartition selon le niveau d'étude .....	68
Figure 8 : Répartition des patients selon l'indice de Karnofsky .....	69
Figure 9 : Répartition des patients selon les comorbidités.....	69
Tableau IX : Répartition des patients selon les résultats de la cortisolémie de 8 h.....	70
Tableau X : Répartition des patients selon les résultats du test au synacthène (T + 60mns) ...	70
Figure 10 : Répartition des patients selon le type de VIH .....	71
Figure 11 : Répartition des patients co-infectés selon le type de VIH.....	71
La tuberculose était décelée chez les insuffisants surrenaliens séropositifs avec une fréquence de 32,5% .....	72
Tableau XII : Répartition des patients co infectés selon la forme clinique de tuberculose. ....	72
Tableau XIII : Répartition des patients séronégatifs au VIH selon la forme clinique de tuberculose. ....	73

Tableau XIV : Répartition des patients insuffisants surrénaliens selon les signes cliniques ...	73
Figure 12 : Répartition des patients selon la présence ou non de troubles ioniques .....	74
Tableau XV : Répartition des patients selon le type de troubles ioniques .....	74
Tableau XVI : Répartition des patients selon l'évolution .....	75
Figure 13 : Répartition des insuffisants surrénaliens selon l'évolution. ....	75
4. Commentaires et discussion.....	76
4.1. Critique de la méthodologie.....	76
4.2. Etude épidémiologique : .....	76
La tranche d'âge la plus représentée était 31-40 ans avec 39.53%. ....	77
CONCLUSION .....	80
Recommandations.....	81
REFERENCES .....	83
ANNEXES .....	90

## INTRODUCTION

L'insuffisance surrénale est une pathologie classiquement rare (5/10 000 habitants), mais potentiellement grave. Elle peut être lente ou aiguë. Cette dernière est une complication létale en l'absence d'un traitement rapide et adapté. Dans le contexte africain, l'insuffisance surrénale est fréquente en lien avec la forte prévalence de la tuberculose et du VIH.[1,16]

L'insuffisance surrénale lente est une pathologie chronique, probablement sous diagnostiquée, en particulier pour les formes secondaires à une corticothérapie prolongée. Il s'agit d'une cause sous-estimée de fatigue chronique. [1,9]

Sa prise en charge permet d'assurer au patient une qualité de vie satisfaisante et de le mettre à l'abri d'une décompensation aiguë. [1,9]

Les signes cliniques et biologiques de l'insuffisance surrénale s'expliquent par le rôle des différentes hormones normalement produites par le cortex surrénalien :

- le cortisol, dont la sécrétion est stimulée par l'ACTH hypophysaire et qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH, a des points d'impact multiples. La sécrétion de cortisol suit un rythme nyctéméral avec un nadir (minimum) entre 0 h et 2 h, et un pic entre 6 et 8 h. [1, 17]
- l'aldostérone a une action essentiellement rénale : rétention sodée et excrétion de potassium (effet minéralocorticoïde) ; elle est sous la dépendance prépondérante de la rénine ; sa sécrétion est donc préservée en cas d'insuffisance surrénale haute par manque d'ACTH ;
- les androgènes surrénaliens (DHEA et SDHEA) sont stimulés par l'ACTH ; leur déficit peut expliquer une dépilation chez la femme si l'atteinte surrénalienne (androgène faible) est combinée à une atteinte ovarienne. [1,17]

L'impact surrénalien du VIH est lié au virus lui-même ou à ses co-infections. Il s'agit principalement d'infiltrations destructrices des glandes par les infections opportunistes (majoritairement le cytomégalovirus et les mycobactéries) et des tumeurs malignes telles que les lymphomes non hodgkiniens favorisés par le virus Epstein Barr et les sarcomes de Kaposi liés à l'*herpès virus 8*(HHV-8). [2]

L'infection à VIH et le traitement antirétroviral retentissent principalement sur la fonction glucocorticoïde, conduisant à des pseudo-syndromes de Cushing ou à des insuffisances surrénales. [2]

La tuberculose représente la cause infectieuse la plus fréquente des insuffisances surrénales. Cependant la localisation surrénalienne isolée est rare et représente moins de 2% des étiologies des incidentalomes surrénaliens [3]

Dans une série autopsique chez des patients atteints de tuberculose active, la localisation surrénalienne a représenté 6%. [12, 47,48]

Dans une série de 238 incidentalomes réalisée en 1994 par Chapuis Y. et Peix JL, la tuberculose a représenté 1,3%. [12, 47,48]

La tuberculose se propage par voie hématogène aux glandes surrénaliennes. Elle est le plus souvent secondaire à une tuberculose génito-urinaire non ou mal traitée, ou plus rarement primitive due à une réactivation de la maladie. [3,47]

Les signes cliniques de l'atteinte isolée de la surrénale ne sont pas spécifiques : signes généraux, douleurs ou sensation de pesanteur... Les signes d'insuffisance surrénale sont tardifs n'apparaissant qu'après une destruction d'au moins 90% de la glande (phase chronique ou inactive). [3,47]

A défaut d'un contexte évocateur où le diagnostic est facile, une preuve histologique est nécessaire.

Parfois l'insuffisance surrénale peut s'installer sur une coinfection VIH- tuberculose. La présentation de la tuberculose active au cours de l'infection par le VIH peut prendre des formes très variées, typiques ou atypiques. La clinique dépendra du niveau de la déplétion immunitaire. Elle est associée à la profondeur du déficit en lymphocytes T CD4<sup>+</sup> [7].

Jublanc C. et Bruckert E. ont rapporté une prévalence de l'insuffisance surrénale dans sa forme primitive de 93 à 144 cas par million d'habitants en Europe. [4]

Au Mali SISSOKO et CISSE ont rapporté respectivement une fréquence de l'insuffisance surrénale de 0,4% et 0,6% en 2002 et 2020. [59,60]

Par contre l'insuffisance surrénale d'origine centrale dite corticotrope, serait plus fréquente, environ le double, en rapport le plus souvent avec l'arrêt d'un traitement prolongé par les corticoïdes. [4]

Chez les malades atteints de tuberculose, les formes extrapulmonaires représentent 25% des manifestations parmi lesquelles la localisation surrénalienne. Cette dernière a représenté moins de 2% des incidentalomes surrénaliens selon une étude de LK Nieman et al. [3,47,48]

Selon **Telma Q et al**, moins de 8% des personnes vivant avec le VIH ont développé une insuffisance surrénalienne au stade SIDA. [6,7]

Quant à l'association VIH et tuberculose, il y a peu de données chiffrées sur la prévalence de l'insuffisance surrénale.

L'insuffisance surrénale est fréquente chez les PVVIH et/ou la tuberculose.

Les travaux de Lo MC et al. ont trouvé une prévalence élevée chez les patients atteints du VIH non traités que dans la population générale, estimée à 17 %. [61]

Ainsi ce travail de mémoire vise à évaluer la fréquence de l'insuffisance surrénale chez les cas isolés de VIH, chez les cas isolés de tuberculose et chez les patients co-infectés par le VIH et la tuberculose.

## **Objectifs**

### ✓ **Objectif général**

Décrire les aspects cliniques et épidémiologiques de l'insuffisance surrénale chez les PVVIH et les tuberculeux dans le service de médecine interne.

### ✓ **Objectifs spécifiques**

1. Déterminer la fréquence de l'insuffisance surrénale chez les PVVIH et les tuberculeux.
2. Déterminer les signes cliniques les plus observées chez les insuffisants surrénaux.
3. Décrire l'évolution de l'insuffisance surrénale chez les PVVIH et les tuberculeux.
4. Interpréter les résultats de la cortisolémie de base et du test au synacthène utilisés dans le diagnostic de l'insuffisance surrénale.

## **1. Généralités**

### **1.1. Définition :**

L'insuffisance surrénale regroupe l'ensemble des affections où la sécrétion en hormones corticosurréaliennes, principalement glucocorticoïdes et/ou minéralocorticoïdes, s'effondre en dessous des besoins de l'organisme. On distingue les insuffisances primitives, où le déficit est dû à la destruction de plus de 90% du cortex surrénalien, et l'insuffisance centrale, ou corticotrope, par atteinte hypophysaire ou hypothalamique, par carence en adrénocorticotrophine (ACTH). L'hypocorticisme central est parfois nommé secondaire (lésion de l'hypophyse) ou tertiaire (lésion de l'hypothalamus) en fonction du niveau de la lésion. [23]

Le risque de ces affections réside dans leur décompensation sur un mode aigu, mettant rapidement en jeu le pronostic vital.

### **1.2. Epidémiologie :**

L'insuffisance surrénale est une maladie rare dont la prévalence est d'environ 5/10 000 sujets. Selon le consensus pour la prise en charge de l'insuffisance surrénale réalisé en 2015 la prévalence de l'insuffisance surrénale primaire est de 82-144/million : [18]

Chez l'adulte l'origine Auto-immune est la plus fréquente (80%) et la Tuberculose vient en deuxième position (<10%) selon le contexte européen.[18]

Par contre chez l'enfant l'hyperplasie congénitale des surrénales est l'origine la plus fréquente (45-65%) contre l'origine auto-immune (23%).[18]

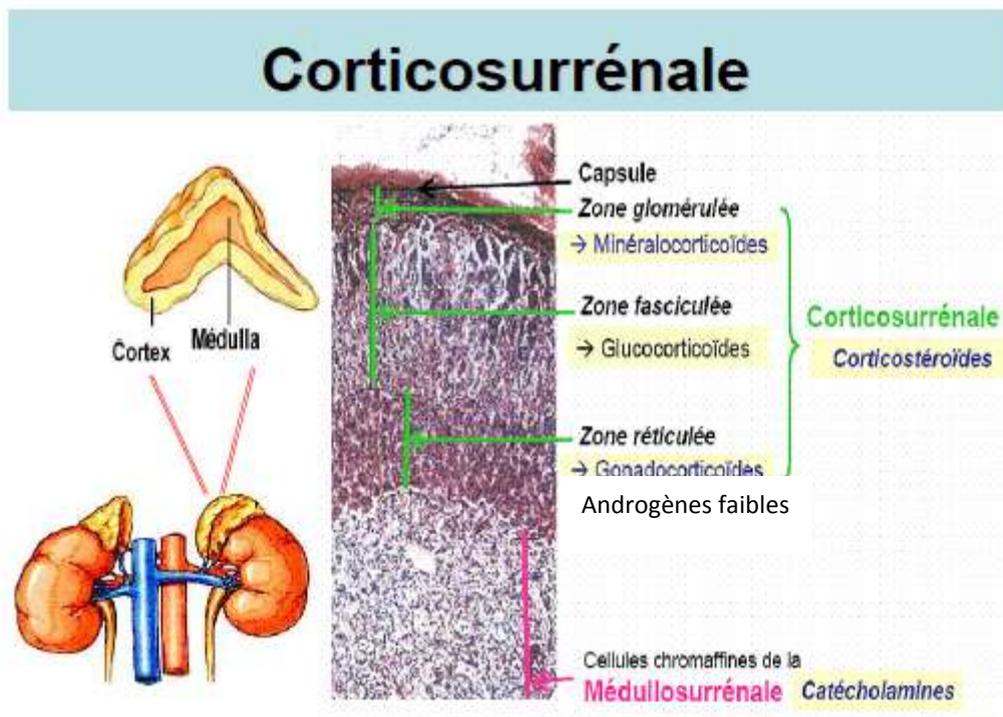
L'insuffisance surrénale secondaire est de l'ordre de 180-280/million où la prévalence de la corticothérapie est de 0.9% de la population générale. La fréquence de l'insuffisance surrénale aiguë chez l'adulte est de 6 à 8 épisodes /100 patients/an qui survient aussi bien dans ISP que dans l'insuffisance corticotrope. Alors que chez l'enfant elle est plus fréquente dans ISP survenant dans un contexte infectieux. [18]

### **1.3. La surrénale**

#### **1.3.1. Anatomie La glande surrénale :**

Les surrénales sont deux petites glandes jaune- siamois capsulées de 6 à 10 g et 2 à 4 centimètres de long pour 2 à 5 centimètres de large. Elles sont situées dans la région abdominale lombaire en position rétro péritonéale. Elles coiffent le pôle supérieur de chaque rein. La surrénale droite a une forme triangulaire tandis que la gauche est plutôt semi lunaire.

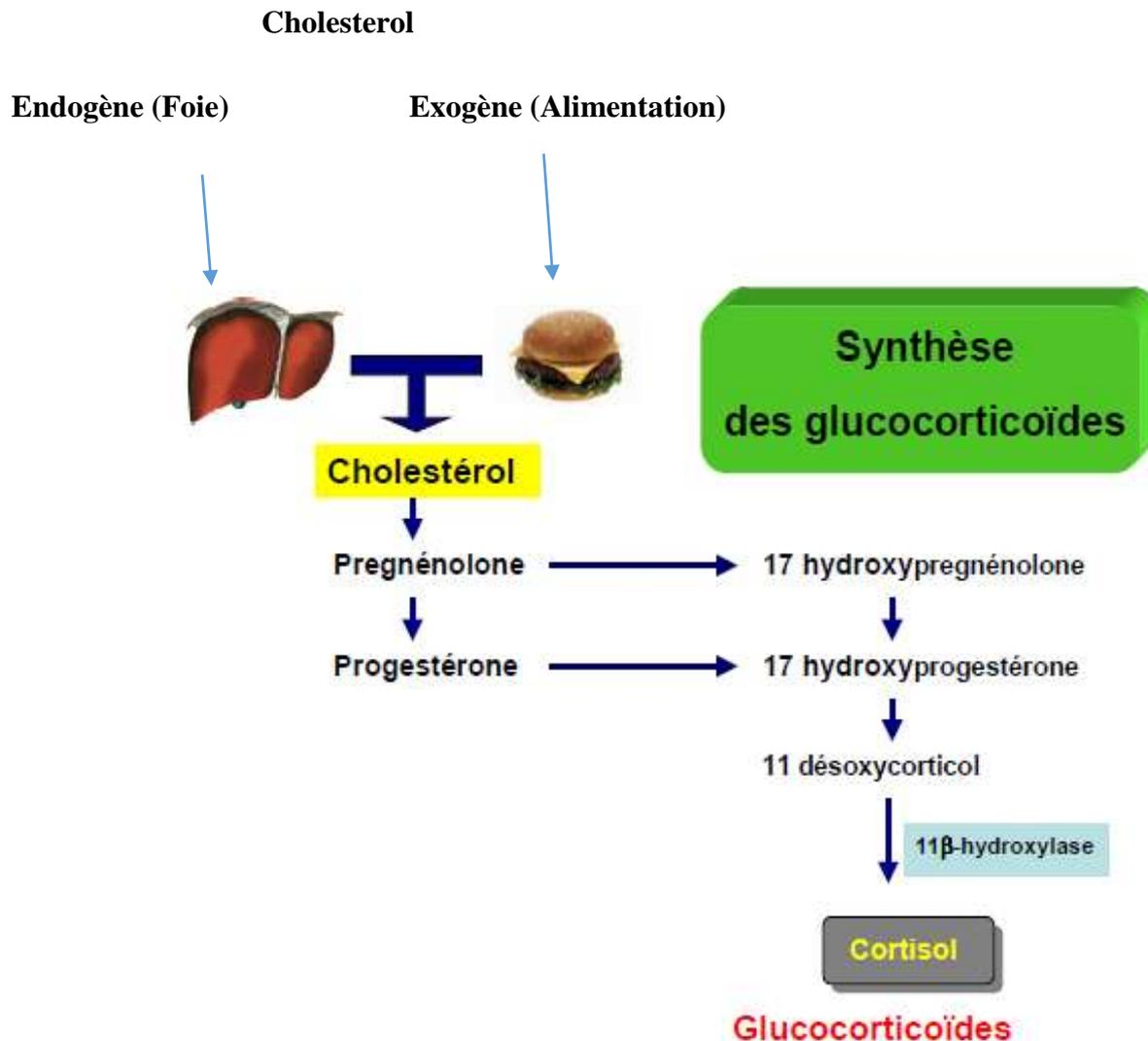
Elle est composée de deux structures fonctionnelles (Figure 1) : la médullosurrénale qui synthétise les catécholamines (adrénaline, noradrénaline) et la corticosurrénale composée de trois zones : la zone glomérulée, localisée en périphérie, produisant les minéralocorticoïdes (aldostérone et corticostérone), la zone fasciculée située plus au centre produisant les glucocorticoïdes (cortisol et corticostérone) et la zone réticulée produisant les androgènes (DHA, déhydroépiandrostérone). C'est la corticosurrénale qui est touchée dans l'insuffisance surrénale. [62]



**Figure 1** : Anatomie de la surrénale avec ses différentes zones fonctionnelles. [62]

### 1.3.2. Régulation de l'axe corticotrope :

Le cortisol, principal glucocorticoïde, est une hormone stéroïde composée de 19 atomes de carbone et synthétisée à partir du cholestérol par une enzyme du cytochrome P450. La majeure partie de la production journalière de cholestérol vient du foie. Mais la synthèse peut également se faire dans les intestins, les organes reproducteurs, et les glandes surrénales. Le cholestérol utilisé provient essentiellement du cholestérol circulant présent dans les lipoprotéines de basse densité (LDL) mais le cholestérol peut être synthétisé localement à partir de l'acétyl CoA. La première étape de synthèse est la transformation du cholestérol en pregnénolone par l'intermédiaire d'une enzyme (la 20,22 desmolase). [62]

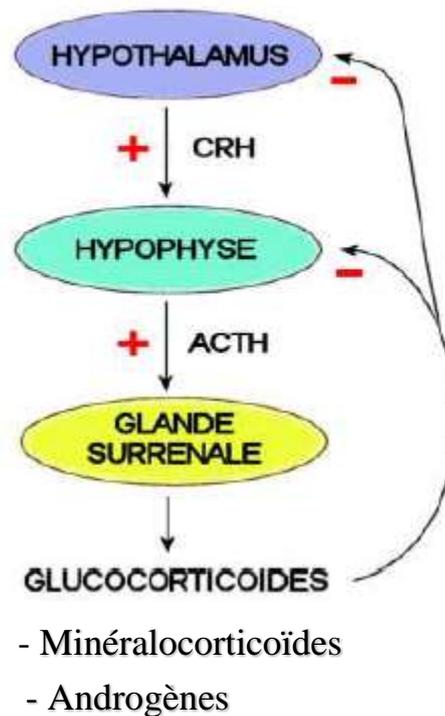


**Figure 2 : Les différentes étapes de la synthèse du cortisol [17]**

Le cortisol circule dans le plasma soit sous sa forme libre active (qui représente seulement 5–10 % du cortisol total), soit sous sa forme inactive, liée aux protéines de façon réversible. Les deux principales protéines de liaison sont la cortisol binding protein (CBG) et l’albumine[17]. En conséquence, la cortisolémie totale ne constitue pas un reflet fidèle de la fonction surrénalienne si les concentrations des protéines porteuses sont modifiées car elle varie alors dans le même sens. La concentration de la fraction libre de l’hormone, considérée comme biologiquement active, reste peu modifiée par la baisse ou l’élévation de ces deux protéines. Ainsi dans ces circonstances, et à défaut de doser directement la cortisolémie libre, il est possible de recourir au dosage de formes filtrées par l’organisme qui reflètent cette dernière (cortisolurie urinaire des 24 heures ou cortisol salivaire). Ces déterminations du cortisol filtré ne sont pas aisément applicables dans un contexte de soins intensifs (fonction rénale altérée, recueil salivaire difficile chez des patients sous assistance respiratoire...). [17,62]

### 1.3.3. L'axe corticotrope :

La synthèse des glucocorticoïdes est régulée par l'axe corticotrope. La production du cortisol et sa sécrétion sont principalement induites par l'adrenocorticotrophie hormone (ACTH). Il s'agit d'une protéine de 39 acides aminés produite par l'hypophyse antérieure. Elle est obtenue après clivage d'un long précurseur, la proopiomélanocortine, qui libère également d'autres protéines (bêtaendorphine, lipotropine, mélanocyte-stimulating hormone).



**Figure 3 : Axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien [62]**

À court terme, l'ACTH stimule la synthèse et la sécrétion de cortisol même si le stock de cortisol dans la glande surrénale est bas ; à long terme, l'ACTH stimule également la synthèse d'enzymes impliquées dans la production du cortisol, de même que leurs cofacteurs et les récepteurs surrénaux au LDL-cholestérol. L'ACTH stimule également la production des androgènes surrénaux et, dans une moindre mesure, la production de minéralocorticoïdes. La demi-vie de l'ACTH est courte, et la concentration de cortisol dans les veines surrénales augmente quelques minutes seulement après la sécrétion d'ACTH. [62]

La sécrétion d'ACTH est régulée par plusieurs facteurs, parmi lesquels la corticotropin-releasing hormone (CRH) et l'arginine vasopressine (AVP), qui sont toutes les deux sécrétées par l'hypothalamus. L'AVP ne stimule que faiblement la sécrétion d'ACTH mais augmente

fortement l'action de la CRH. La stimulation de la sécrétion de l'ACTH par les catécholamines, l'angiotensine II, la sérotonine et le peptide intestinal vasoactif (VIP) est également connue.

Enfin, certaines cytokines inflammatoires influencent la sécrétion d'ACTH, soit en la stimulant [interleukine (IL)-1, IL-2, IL-6, tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ )] ou en l'inhibant (transforming growth factor bêta) [62]. La CRH est une protéine de 41 acides aminés sécrétée par l'hypothalamus. Libérée dans l'axe hypothalamo-hypophysaire, elle stimule la synthèse et la sécrétion de proopiomélanocortine. Les agonistes adrénergiques (noradrénaline) et la sérotonine stimulent sa production, alors que la substance P, les opiacés et l'acide gamma-aminobutyrique l'inhibent. Les cytokines inflammatoires (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alpha) influencent également la production de CRH et maintiennent ainsi une forte production de cortisol[62]. Il existe des récepteurs de l'IL-6 au niveau des cellules corticotropes de l'hypophyse et de la corticosurrénale[51]. L'action de ces cytokines est synergique avec la CRH.

Enfin, les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope, en inhibant la production d'ACTH, la transcription du gène codant pour la proopiomélanocortine et la production de CRH et d'AVP. La sécrétion des hormones de l'axe corticotrope (ACTH, CRH et AVP) est pulsatile au cours du cycle circadien. L'amplitude des pics sécrétoires varie au cours de la journée avec un maximum le matin entre 6 h 00 et 8 h 00, puis une décroissance rapide jusqu'à midi et une décroissance plus lente jusqu'à minuit. [55,62]

#### **1.3.4. Rôle physiologique du cortisol**

Le cortisol agit sur de très nombreux organes (foie, muscles, tissu adipeux [très important pour les actions métaboliques], cœur, vaisseaux, rein, système nerveux, système immunitaire) avec des effets multiples : métabolique, cardiovasculaire. Le cortisol est sécrété selon un rythme nyctéméral. Sa production moyenne est 15 à 20 mg, soit environ 55  $\mu$ mol/j chez l'homme et 44  $\mu$ mol/j chez la femme. Sa sécrétion est répartie selon un rythme circadien qui n'est que la conséquence de celui de l'ACTH : c'est donc le matin à 8h00 où la cortisolémie est la plus importante, de l'ordre de 15  $\mu$ g/100 ml. On estime à 5-10 % la quantité de forme active. Le reste étant lié aux protéines plasmatiques. [17,18]

À l'état basal, le cortisol participe au maintien des grandes constantes de l'organisme (glycémie, équilibre électrolytique niveau de PA). Quand la sécrétion de cortisol est très élevée, il y a des

effets aigus bénéfiques (par exemple en réponse au stress) ou chroniques délétères (un hypercorticisme ou une corticothérapie prolongée peuvent entraîner diabète ou une HTA).

### **Le cortisol :**

- Favorise la libération de glucose dans le sang, il est hyperglycémiant.
- Favorise la libération sanguine d'autres substrats énergétiques : acides gras et acides aminés.
- Action sur la composition corporelle.
- Augmente l'appétit et la prise alimentaire, par ses effets sur la leptine et des peptides de l'hypothalamus.
- Participe à l'équilibre hydro-électrolytique et diminue la kaliémie.
- Augmente la pression artérielle.
- Diminue la formation de l'os et sa minéralisation.
- Exerce un effet anti inflammatoire.
- Diminue l'immunité cellulaire et humorale (Action immuno-suppressive). **[17,18]**

## **1.4. Symptômes et signes cliniques**

### **1.4.1. Insuffisance surrénale primaire ou maladie d'Addison:**

Les symptômes et signes cliniques résultent de l'insuffisance progressive en glucocorticoïdes, en minéralocorticoïdes et en androgènes (cette dernière étant surtout marquée chez la femme). Le début est insidieux, les symptômes sont pour la plupart aspécifiques et le diagnostic est parfois difficile au début de l'affection. Presque tous les patients se plaignent de fatigue chronique, de lassitude, de « mal-être » généralisé. L'appétit est diminué et des symptômes gastro-intestinaux sont fréquents (nausées matinales, douleurs, diarrhées alternant avec constipation). Des malaises atypiques surviennent fréquemment, sont en rapport avec une hypotension artérielle posturale, soit par faiblesse musculaire, troubles neuropsychiques ou hypoglycémie. **[18,62]**

Les troubles neuro-psychiques sont parfois sévères (dépression, confusion mentale, hallucinations, agitation, altération des fonctions cognitives) au point que le patient est traité pour une maladie psychiatrique. Parmi les autres plaintes fréquentes, citons encore les myalgies et arthralgies diffuses, les troubles sexuels, et la recherche d'aliments salés (« salt craving ») qui doit attirer l'attention du clinicien vers un déficit en minéralocorticoïdes avec perte de sel. L'examen clinique permet d'objectiver :

- un amaigrissement inexpliqué (par anorexie et déshydratation),
- une hyperpigmentation (assez caractéristique de la maladie d'Addison, liée à l'augmentation des taux en ACTH et en MSH, qui stimulent l'activité des mélanocytes et l'accumulation de mélanine dans les cellules basales de l'épiderme); cette hyperpigmentation est surtout marquée au niveau des régions exposés à la lumière, aux endroits de friction et de pression, dans le creux des mains, sur les aréoles mammaires, au niveau des gencives ou des cicatrices récentes,
- une hypotension artérielle, surtout posturale, avec fréquence cardiaque accélérée,
- une perte de la pilosité axillaire et pubienne chez la femme, par déficit en androgènes.

Les patients sont plus sensibles à l'effet des sédatifs et des analgésiques, et récupèrent plus lentement d'une infection ou d'une intervention chirurgicale. En l'absence de diagnostic précoce, une crise addisonienne va survenir tôt ou tard, précipitée par un stress intercurrent ou des troubles digestifs sévères. **[18,62]**

Il n'existe pas de profil type du patient susceptible de faire une ISA, même si certains facteurs s'associent à un risque accru de décompensation comme l'origine périphérique de l'insuffisance surrénale, le sexe féminin, les âges extrêmes de la vie lors du diagnostic d'insuffisance surrénale ou encore des troubles des fonctions supérieures, un diabète insipide, des pathologies associées comme un asthme, une allergie, un diabète. . . **[18,62]**.

Deux études publiées dans le même numéro de l'European Journal of Endocrinology en 2010 se sont intéressées aux facteurs identifiés par les patients comme événements initiaux de leur crise d'ISA : des troubles digestifs (vomissements et/ou diarrhées) étaient observés dans 33 et 56 % des cas, et des infections dans 17 et 24 % des cas. Les autres facteurs étaient divers : chirurgie, accouchement, forte émotion, douleurs intenses, activité physique importante, fatigue inhabituelle, interruption du traitement. Parfois, aucun facteur de décompensation n'avait été identifié.

Les signes et symptômes de l'ISA sont non spécifiques et inconstants. En effet, l'ISA ressemble à une gastro-entérite, avec des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et des diarrhées ou encore à une infection fébrile, plus ou moins sévère selon le retentissement hémodynamique, pouvant mimer un choc septique. Elle se manifeste par un choc hypovolémique avec hypotension et déshydratation, par des douleurs abdominales intenses accompagnées de vomissements et pouvant simuler un abdomen aigu par une fièvre inexplicée

et une altération progressive de l'état de conscience jusqu'au coma. L'administration intraveineuse de glucocorticoïdes et la réhydratation s'imposent alors de manière urgente. Le diagnostic d'insuffisance surrénale dans le sepsis est difficile car la plupart des symptômes habituels perdent de leur spécificité (fièvre, altération de la conscience, hypotension réfractaire au remplissage et aux vasopresseurs). Il faudra donc y penser pour la diagnostiquer par des dosages hormonaux.

L'hypoglycémie est rarement au premier plan chez l'adulte. Certains patients décrivent des céphalées, des douleurs ostéoarticulaires ou des myalgies diffuses comme plaintes dominantes.

#### **1.4.2. L'insuffisance cortico-surrénalienne secondaire ou corticotrope :**

Se caractérise globalement par les mêmes symptômes et signes que l'insuffisance primaire, avec les modifications suivantes:

- il n'y a pas d'hyperpigmentation ; au contraire, le patient avec insuffisance hypophysaire est généralement très pâle (anémie, taux d'ACTH et MSH bas),
- il n'y a pas de déshydratation et moins d'hypotension artérielle,
- il y a moins de troubles gastro-intestinaux (corrélés aux troubles hydro-électrolytiques)
- les hypoglycémies sont par contre plus fréquentes,
- enfin, l'hyponatrémie est présente (par hypersécrétion d'AVP), sans hyperkaliémie associée, puisqu'il n'y a pas de déficit en minéralocorticoïdes. [18]

#### **1.4.3. Signes biologiques**

L'hyponatrémie est très fréquente (90%), liée à la fois au déficit en minéralocorticoïdes qui entraîne une natriurèse excessive et à l'insuffisance en cortisol qui conduit à une sécrétion inappropriée d'ADH (vasopressine) avec rétention d'eau libre. Elle peut être partiellement compensée par une ingestion massive d'aliments salés qui caractérise certains patients avec maladie d'Addison. L'hyperkaliémie, un peu moins fréquente (65%), s'accompagne d'une légère acidose hyperchlorémique et est en rapport uniquement avec le déficit en minéralocorticoïdes. Citons enfin les signes biologiques d'hémoconcentration (augmentation de l'urée plasmatique), l'anémie et l'éosinophilie.

En cas d'insuffisance surrénale aiguë, les anomalies biologiques classiques hyponatrémie, hyperkaliémie et insuffisance rénale fonctionnelle, sont inconstantes. **[18,62]**

### **1.5. Le diagnostic de l'insuffisance corticosurrénale**

Le diagnostic de certitude repose sur les dosages des hormones surrénaliennes et de l'ACTH. Toutefois, il ne faut en aucun cas attendre les résultats pour débuter le traitement lorsque l'on suspecte une insuffisance surrénale. **[18, 62]**

Le diagnostic de la maladie d'Addison repose sur la mise en évidence conjointement :

- d'un taux matinal bas du cortisol plasmatique, généralement inférieur à 10 µg/dL (ou 276 nmol/L); le diagnostic est certain si le taux est inférieur à 3 µg/dL (80 nmol/L), il est pratiquement exclu si le taux dépasse 19 µg/dl.
- d'une réponse insuffisante du cortisol plasmatique à l'injection iv de 250 µg de tétracosactide (test au Synacthène®). Test facile à réaliser en consultation à n'importe quel moment de la journée; normalement, le taux de cortisol doit dépasser la valeur de 18 µg/dl (500 nmol/L), 30 ou 60 minutes après l'injection d'ACTH. Une réponse normale exclut formellement une insuffisance corticosurrénalienne primaire et la majorité des insuffisances secondaires (à l'exception des insuffisances partielles et récentes),
- d'un taux élevé en ACTH plasmatique, généralement supérieur à 100 pg/mL et pouvant même dépasser 1000 pg/mL; ceci signe le caractère primaire de l'insuffisance surrénalienne,
- d'un taux élevé de l'activité rénine plasmatique, alors que l'aldostérone est abaissée ou proche de la limite inférieure des valeurs normales; ces éléments confirment le déficit en minéralocorticoïdes qui précède habituellement le déficit en glucocorticoïdes dans la maladie d'Addison auto-immune,
- de taux abaissés en DHEA-sulfate, en rapport avec l'insuffisance de production en androgènes surrénaliens. Celle-ci caractérise en effet la plupart des causes de maladie d'Addison, à l'exception notable de certains blocs enzymatiques surrénaliens (21-hydroxylase, 11-hydroxylase, 3 β- deshydrogénase) qui entraînent une production accrue de DHEA- sulfate. **[18, 62]**

Compte tenu des causes possibles de la maladie d'Addison et tenant compte de leur fréquence relative, les examens complémentaires les plus utiles à réaliser chez l'adolescent et l'adulte sont les suivants :

1. une recherche des auto-anticorps surréniaux,

2. un dosage des acides gras à très longue chaîne (augmentés dans l'adrénoleucodystrophie liée à l'X),
3. un CT-Scanner des glandes surrénales à la recherche d'une pathologie infectieuse, hémorragique ou tumorale,
4. la recherche d'une tuberculose (Radio de thorax, IDR, recherche de BK dans les urines) et d'une infection HIV, en l'absence d'autre cause évidente. La biopsie surrénalienne guidée par échographie ou CT-Scan n'est indiquée qu'en cas de suspicion de lymphome ou de métastases secondaires.

### **1.5.1. Les dosages hormonaux et tests de stimulation**

#### **1.5.1.1. Test à la métyrapone (ou METOPIRONE ®)**

Le test à la métopirone mesure la capacité de l'axe corticotrope à répondre à une baisse brutale du taux sérique de cortisol. La métopirone inhibe la 11-hydroxylase, l'enzyme impliquée dans la dernière étape de la synthèse du cortisol. Cette inhibition provoque une diminution brutale du cortisol, qui entraîne une élévation compensatrice du taux d'ACTH et du précurseur du cortisol, le 11-désoxycortisol.

L'administration de métopirone (30 mg/kg ; dose maximale 3000 mg) a lieu à minuit, et les taux sanguins de cortisol, et de 11- désoxycortisol sont mesurés le lendemain matin à 8 h. En réponse à la métopirone, le taux sérique de cortisol doit diminuer de 5 µg/dL et le taux de 11- désoxycortisol doit augmenter de 7 µg/dL. **[18, 62]**

Ce test peut être réalisé chez les patients en bonne santé, ainsi que chez les patients d'unité de soins intensifs qui ont une nutrition entérale. Il doit être réalisé très prudemment en raison du risque d'insuffisance surrénale aiguë. Une étude récente a confirmé la valeur diagnostique du test au Synacthène en le comparant au test à la métopirone utilisé comme gold-standard.

Le test à la métopirone restant utile dans certaines situations d'insuffisance surrénale secondaire où le test au Synacthène ne permet pas de conclure. **[18, 62]**

#### **1.5.1.2. Test à la CRH**

Le test de stimulation à la CRH mesure la capacité de l'hypophyse à sécréter de l'ACTH sous l'action de la CRH. De la CRH ovine (1 µg/dL) est injectée par voie intraveineuse, et la cortisolémie est mesurée à 15, 30 et 60 minutes. Ce test a été proposé pour différencier les insuffisances surrénales secondaires (maladie hypophysaire) et tertiaire (maladie hypothalamique). Cependant, la pertinence de ce test reste controversée. **[18, 62]**

### **1.5.1.3. Test au Synacthène ou test à l'ACTH synthétique :**

Le test utilise le Synacthène dosé à 250 µg.

#### **Avant Synacthène**

Le dosage statique du cortisol mesure les taux sériques d'ACTH et de cortisol le matin, au moment du dernier pic de sécrétion. Ce test requiert l'intégrité du rythme circadien du cortisol. Un taux sérique de cortisol inférieur à 3 µg/dL (80 nmol/L) signale l'existence d'une insuffisance surrénale. Dans ce cas, le taux sérique d'ACTH va permettre de distinguer l'insuffisance surrénale primitive de l'insuffisance surrénale secondaire. Dans l'insuffisance surrénale primitive, le taux d'ACTH est presque invariablement supérieur à 100 pg/ mL, alors que dans l'insuffisance surrénale secondaire, le taux d'ACTH peut être bas ou « anormalement normal ».

#### **▪ Après Synacthène**

Le test au Synacthène est le test le plus utilisé pour évaluer la fonction surrénale. Il repose sur l'incapacité de la glande surrénale déficiente à répondre par une sécrétion intense de cortisol à l'injection d'un analogue de synthèse de l'ACTH, le tétracosactide (SYNACTHENE®). L'ACTH est injectée par voie intraveineuse (ou intramusculaire), et le taux sérique de cortisol est mesuré à 60 minutes. La valeur du dosage de la cortisolémie à T30 n'est plus indispensable à la pratique de ce test. Dosage de la cortisolémie à 1 h :

-le test est positif si la cortisolémie au temps indiqué dépasse 200 ng/mL ou 550 nmol/L, ou

20 mg/100 ml.

-Une réponse insuffisante lors du test au Synacthène affirme l'insuffisance surrénale.

-Une réponse normale élimine une insuffisance surrénale périphérique (maladie d'Addison).

En revanche, lorsque l'on évoque une insuffisance corticotrope, il faut savoir que le test au Synacthène peut être faussement normal (10 % des insuffisances corticotropes). Lorsque la suspicion clinique est forte, il faut alors compléter l'exploration par un test à la métopirone ou par une hypoglycémie insulinique. La réalisation de ces deux tests ne peut être effectuée qu'en milieu hospitalier spécialisé. En outre de cette difficulté, certains facteurs peuvent entraîner une variation de la cortisolémie sérique. **[18, 62]**

Le tableau I ci-dessous résume les principaux facteurs pouvant faire varier les concentrations du cortisol total sérique.

Tableau I : Principaux médicaments et conditions pathologiques faisant varier les concentrations du cortisol total. [18]

Médicaments	Mécanisme	Impact
Oestrogène	↑ CBG	↑ [C] <sub>total</sub>
Kétoconazole	↓ Σ cortisol	↓ [C] <sub>total</sub>
Aminoglutéthimide		
Ethomidate		
Spirolactone	Interférence avec le dosage	↑ ou ↓ [C] <sub>total</sub>

Facteurs	Mécanisme	Impact
Hépatite	↑ CBG	↑ [C] <sub>total</sub>
Choc septique	Résistance au [C]	↑ [C] <sub>total</sub>
Malnutrition	↓ CBG + albumine	↓ [C] <sub>total</sub> mais [C] <sub>libre</sub> normal
Syndr. Néphrotique		
Dilution		
Cirrhose		

#### 1.5.1.4. Le cortisol salivaire

La salive est un fluide complexe comprenant des sécrétions des glandes salivaires et bronchiques et des sécrétions de la muqueuse nasale, le tout mélangé à des microorganismes et des particules alimentaires. La composition et la consistance de la salive peuvent varier de façon importante d'un individu à l'autre, chez la même personne mais aussi en fonction de l'activité physique. Le cortisol salivaire centrifugé est stable après 5 jours passé à 4°C et jusqu'à 3 mois à -20°C. Plusieurs dispositifs sont disponibles pour le recueil salivaire et son dosage. Les dispositifs les plus utilisés sont la Salivette (Sarstedt), le Quantisal (Immualysis), et le SCS

(GreinerBioOne). La mesure du cortisol libre salivaire est une approche séduisante pour déterminer la concentration de cortisol libre et son dosage a déjà été évalué dans des situations différentes comme l'insuffisance rénale chronique ou pour le dépistage du syndrome de Cushing. Le recueil salivaire présente de nombreux avantages :

- l'absence de ponction veineuse élimine un petit stress constant qui suffit à augmenter artificiellement la production de cortisol,
- le test permet de réaliser ce dosage dans un laboratoire non spécialisé avec un résultat rapide (< 3 heures) et donc adapté aux situations d'urgence,
- il existe une corrélation forte entre les concentrations de cortisol salivaire et de cortisol sérique, et
- du fait de l'absence de protéines porteuse du cortisol dans la salive, le cortisol salivaire mesuré représente l'hormone biologiquement active, tout comme le cortisol libre sérique. Les limites peuvent être secondaires à quatre types de facteurs :

1. Une quantité insuffisante de salive.
2. Les concentrations de cortisol salivaire peuvent être modifiées artificiellement par les saignements buccaux (le brossage des dents est à proscrire 30 minutes avant le recueil salivaire) ou par l'utilisation non contrôlée de crèmes à base de corticoïdes. Les infections bactériennes ou candidosiques et la sécheresse buccale conduisent à sous-évaluer les concentrations de cortisol salivaire. Ces limites « locales » de la technique en apparence négligeables ont l'inconvénient de se rencontrer essentiellement chez les sujets gravement malades (notamment les patients intubés), chez lesquels le test serait particulièrement utile.
3. Certains médicaments ou des compléments alimentaires contenant de l'acide glycyrrhétinique, un inhibiteur de la  $11\beta$ -HSD de type 2, peuvent augmenter les concentrations de cortisol salivaire.
4. Il n'existe pas de standardisation des méthodes de prélèvements de la salive et des procédures pré-analytiques pour l'obtention de résultats précis et reproductibles des concentrations du cortisol salivaire. Actuellement nous ne disposons pas de test universel pour le dosage du cortisol salivaire mais seulement des tests « maison », obligeant chaque laboratoire à établir ses propres valeurs de référence. Il faut également se rappeler que la plupart des références des tests commercialisés ont été établies à partir de sujets sains, sans prendre en compte les effets potentiels de l'âge, du sexe et d'autres conditions spécifiques comme la cirrhose. **[18, 62]**

### 1.5.1.5. Aldostérone

Elle est normale ou basse en position couchée et surtout en orthostatisme, et elle contraste avec une rénine élevée dans l'insuffisance surrénale primaire. Dans l'insuffisance corticotrope (secondaire), rénine et aldostérone sont normales ou légèrement abaissées. [18, 62]

## 1.6. Etiologie des insuffisances surrénales

### 1.6.1. Insuffisance surrénale primaire ou Maladie d'Addison :

#### 1.6.1.1. Chez l'adulte :

##### ✓ Origine auto-immune

**Rétraction corticale :** L'origine auto-immune concerne environ 80 % à 90% des cas dans les pays industrialisés, c'est donc de loin la cause la plus fréquente. Elle est plus fréquente chez la femme que chez l'homme (sex-ratio de 3/1). Les anticorps anti-21-hydroxylase sont retrouvés dans 85 % à 90 % des cas selon les études. On retrouve fréquemment des antécédents familiaux de maladies auto-immunes.

La maladie d'Addison peut être isolée ou associée à d'autres maladies autoimmunes :

- thyroïdite de Hashimoto (syndrome de Schmidt).
- diabète de type 1.
- insuffisance ovarienne prématurée (ménopause précoce).
- vitiligo.

Deux syndromes ont été bien caractérisés :

✓ La polyendocrinopathie auto-immune (PEA) de type 1 ou Syndrome de Whitaker avec la triade caractéristique :

1. *Candidose,*
2. *hypoparathyroïdie,*
3. *Maladie d'Addison.* [1,4,16]

De transmission autosomique récessive, liée à une mutation du facteur de transcription AIRE impliqué dans les mécanismes de tolérance immunitaire, et survient dans 15 % des cas d'ISP auto- 84 immunes. Le début des signes survient dans l'enfance, associant à l'insuffisance surrénalienne (la plus fréquente dans ce syndrome) une candidose cutanéomuqueuse chronique, une hypoparathyroïdie primaire, voire d'autres atteintes auto-immunes telles que

celles de la PEA de type 2, ou l'alopecie. Les anticorps anti-interféron  $\omega$  et  $\alpha 2$  sont présents dans quasiment 100 % des cas;

✓ **La polyendocrinopathie auto-immune de type 2 :**

Elle est décrite sous les appellations de :

- *Syndrome de Schmidt* caractérisé par l'association d'une maladie d'Addison et d'une atteinte thyroïdienne auto-immune,
- *Syndrome de Carpenter*, défini par l'association d'un diabète insulino-dépendant au syndrome de Schmidt. **[1,4,16,18,]**

PEA la plus fréquente, avec un début des manifestations à l'âge adulte. Les patients présentent une insuffisance surrénale dans 100 % des cas, associée à une pathologie thyroïdienne auto-immune (70 % des cas) de type maladie de Basedow ou de Hashimoto, plus rarement un diabète de type 1 (20 %), ou d'autres atteintes auto-immunes (vitiligo, maladie cœliaque, hypogonadisme périphérique, hypophysite, hépatite chronique, maladie de Biermer, alopecie). la transmission est autosomique dominante, dont le gène n'a pas encore été isolé.

Des examens complémentaires peuvent être proposés :

- Des auto-anticorps anti-21-hydroxylase sont retrouvés dans 85 à 90 % des cas au début de l'évolution de la maladie ; ils peuvent disparaître ensuite.
- Les surrénales apparaissent atrophiques au scanner.
- On peut retrouver les signes cliniques et hormonaux d'une hypothyroïdie ou d'une autre pathologie auto-immune. **[1,4,16,18]**

✓ **Tuberculose bilatérale des surrénales**

Elle concerne environ 20 % des cas de maladie d'Addison. Elle est due à une localisation du BK (bacille de Koch) dans les surrénales suite à une dissémination hématogène. Elle ne devient habituellement parlante que plusieurs années après la première localisation de la tuberculose.

Le traitement anti-tuberculeux permet généralement la guérison de l'infection, mais pas la récupération de la fonction surrénalienne. Bien plus, le traitement par rifampicine (un inducteur enzymatique hépatique) peut décompenser une insuffisance surrénalienne latente en augmentant le métabolisme du cortisol.

### **Des examens complémentaires peuvent être proposés :**

- Les surrénales sont augmentées de taille à la phase initiale puis s'atrophient et se calcifient dans 50 % des cas.
- La radiographie du thorax et le scanner thoracique montrent des signes de tuberculose, éventuellement au stade de séquelles et un bilan des différentes localisations de la tuberculose est indispensable.
- Le scanner des glandes surrénales met en évidence des calcifications, une glande de petit volume, voire des lésions de tuberculose évolutive. **[1,4,16,18]**
- ✓ **Certaines infections mycosiques généralisées** (histoplasmosse, coccidioido-mycose) sont d'importantes causes d'insuffisance surrénalienne en régions endémiques, mais sont exceptionnelles en France.
- ✓ **Le SIDA** peut s'accompagner de déficience cortico-surrénalienne, le plus souvent partielle, par divers mécanismes : infection nécrotique par cytomégalovirus, infection par mycobactéries atypiques, par cryptocoques ou infiltration métastatique par un sarcome de Kaposi. Ainsi, 8 à 14% des patients sidéens ont une réponse en cortisol diminuée à l'injection d'ACTH et pourraient bénéficier d'un traitement supplétif par glucocorticoïdes.
- ✓ **Une hémorragie avec nécrose bilatérale des surrénales** peut survenir lors de septicémie (à méningocoques – syndrome de Waterhouse-Fridericksen – ou à pseudomonas aeruginosa chez l'enfant), lors de syndrome hémorragique (CIVD, syndrome antiphospholipides ou SAPL) ou lors de traitement anticoagulant excessif. Un stress sévère, un traumatisme, une intervention chirurgicale, une thrombocytopénie sont autant de facteurs favorisants. L'hémorragie bilatérale avec infarctus surrénalien donne habituellement une insuffisance cortico-surrénalienne sévère et rapide, conduisant à la « crise addisonienne » qui constitue une véritable urgence.
- ✓ **Les infiltrations métastatiques** : les glandes surrénales sont un site particulièrement fréquent de métastases hématogènes du cancer bronchique et du cancer du sein (40 à 60%), du mélanome malin (30%) et du cancer de l'estomac ou du colon (15- 20%). C'est aussi un site d'extension des lymphomes. L'insuffisance cortico-surrénalienne est cependant plus rare et habituellement partielle. **[1,4,16,18]**
- ✓ **Causes médicamenteuses**

Plusieurs facteurs peuvent contribuer au développement d'une insuffisance surrénale. Par exemple, l'utilisation de la rifampicine, tout comme le kétoconazole, au cours du SIDA, montre

que malgré les nombreuses altérations de l'équilibre endocrinien dues aux effets directs des infections opportunistes, les modifications des sécrétions corticosurrénales peuvent être iatrogènes. Parfois, cet effet iatrogène ne fait que révéler une insuffisance surrénale latente.

- **Médicaments en cause d'une insuffisance corticosurrénalienn** : revue de la littérature

- a. Traitement induisant un rétrocontrôle négatif sur l'axe HHS**

- **Les glucocorticoïdes** (anti inflammatoires stéroïdiens).
- **L'acétate de mégestrol ou MEGACE®** (progestatif de synthèse dérivé de la 17-hydroxyprogésterone) [15,16,62]

- b. Augmentation du métabolisme du cortisol**

- **La rifampicine** (antituberculeux)
- La phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine (antiépileptiques). [15,16,62]

- c. Modification de la synthèse du cortisol :**

-**L'étomidate ou HYPNOMIDATE®** (composé imidazolé utilisé comme hypnotique de demi-vie courte dans les protocoles de sédation des patients nécessitant une ventilation assistée).

-**Le kétoconazole** (composé imidazolé utilisé comme fongicide connu pour inhiber les fonctions corticosurrénales et les fonctions endocrines du testicule).

-**L'itraconazole ou SPORANOX®** (composé azolé d'effet similaire aux doses élevées à celui du kétoconazole sur la fonction surrénale).

-**Le métyrapone ou METOPIRONE®** (bloque la synthèse de cortisol en inhibant la 11 β-hydroxylase).

-**L'Op' DDD ou MITOTANE®** (est l'une des molécules de référence dans le traitement du corticosurréalisme malin ou de ses rechutes métastatiques).

- L'aminoglutéthimide (ORIMETENE ®) :**

Utilisé dans les cancers du sein hormono-dépendants métastasés post ménopausiques, il est également prescrit pour traiter les hypercorticismes dans les maladies de CUSHING avant un traitement chirurgical, lors des rechutes ou de contre-indication aux autres thérapeutiques, dans les adénomes et carcinomes surrénaux.

-**Trilostane** : Il est utilisé comme « supprimeur » des fonctions corticosurrénales dans les syndromes de CUSHING et les hyperaldostéronismes primaires. [15,16,62]

**d. Interférence sur l'action de l'ACTH :**

-**Octréotide ou SANDOSTATINE®** (analogue de la somatostatine).

-**Suramin (MORANYL®)**: jadis utilisé contre la trypanosomiase, les micro-filarioses comme l'onchocercose, n'est plus disponible depuis 1990 car elle est considérée comme dangereuse (très néphrotoxique) et peu efficace.

**e. Blocage des récepteurs périphériques aux glucocorticoïdes :**

-**Mifepristone (MIFEGYNE®)**: C'est un stéroïde dérivé de la norethistérone ayant une action anti-progestative (pilule abortive).

**f. Médications contribuant de façon indirecte au développement d'une insuffisance surrénale.**

-**Les morphiniques** (analgésiques centraux)

-**Héparines de bas poids moléculaires, anti vitamine k** (anticoagulants) [15,16,62]

**1.6.1.2. Chez l'enfant :**

L'insuffisance surrénale est rare et les causes génétiques sont de loin les plus fréquentes.

✓ **Adrénoleucodystrophie**

Représente 1 à 5% des IS primaire, rencontrée chez l'adolescent et le jeune adulte de sexe masculin. Une neuropathie dégénérative démyélinisante touchant le système nerveux central et les nerfs périphériques, associée à une insuffisance surrénale, parfois au premier plan. C'est une maladie récessive liée à l'X, elle entraîne une accumulation d'acides gras à très longue chaîne, par mutation d'un gène codant pour un transporteur de ces molécules dans le peroxysome. Elle touche les garçons, dans l'enfance ou au début de l'âge adulte. La forme de l'adulte (adrénomyélongueuropathie) constitue à l'heure actuelle la troisième cause en fréquence d'insuffisance surrénale primitive. [16,18]

✓ **Blocs enzymatiques (hyperplasies congénitales des surrénales)**

Il s'agit de maladies autosomiques récessives liées à une mutation d'un gène codant pour une enzyme de la stéroïdogénèse. Le gène le plus souvent en cause est celui codant pour la 21-hydroxylase le CYP21A2 qui est impliqué dans 90 à 95% des HCS. [16,20]

**a. Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase.**

Dans ce cas, la 21-hydroxylation est diminuée, empêchant la conversion de la 17-hydroxy-progesterone en 11-désoxy-cortisol et la progesterone en désoxycorticostérone. L'insuffisance surrénalienne en cortisol qui en découle est à l'origine d'une levée du rétrocontrôle négatif exercé sur l'axe corticotrope, augmentant la sécrétion d'adrenocorticotrophique hormone (ACTH), qui va être responsable de l'hyperplasie du cortex surrénalien et de l'augmentation de la sécrétion des précurseurs du cortisol, en particulier de la 17-hydroxy-progesterone (17OHP) et des androgènes surrénaliens, dont le principal est la  $\Delta$ 4-androstènedione ( $\Delta$ 4), leur synthèse ne nécessitant pas de 21-hydroxylation. Cet androgène peut alors être métabolisé en testostérone puis en dihydro-testostérone dans les cellules cibles.

Selon le degré de déficit enzymatique, il existe plusieurs formes cliniques allant de la forme classique (FC) à la forme non classique (FNC) [16,20,62]

**b. Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 11- $\beta$ -hydroxylase**

L'hyperplasie congénitale des surrénales est due dans 5 à 8 % des cas à un déficit en 11 $\beta$ -hydroxylase. Elle est due à la mutation du gène CYP11B1. Son incidence est d'environ 1/200 000 dans la population générale. Un grand nombre de cas ont été rapportés dans les populations juives d'origine marocaine [18] où la fréquence est estimée à 1/5 000 - 1/7000 naissances.

**c. L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 3- $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase.**

C'est une forme très rare d'hyperplasie congénitale des surrénales englobant les formes avec perte de sel et sans perte de sel avec un large spectre clinique incluant déficit en glucocorticoïdes et sous-virilisation des hommes se manifestant par un micropenis et un hypospadias périnéo-scrotal sévère. La prévalence est inconnue du fait de la grande rareté de la maladie.

Les garçons présentent différents niveaux de sous-virilisation à la naissance. Chez les deux sexes, les formes avec perte de sel conduisent à des symptômes de déshydratation et

d'hypotension dans les premières semaines de vie qui peuvent être létaux. La maladie est due à des mutations du gène HSD3B2 localisé sur le chromosome 1p13.1. La maladie suit un mode de transmission autosomique récessif. [19]

#### **d. Syndromes de résistance à l'ACTH**

Les syndromes de résistance à l'ACTH sont un ensemble de maladies rares, qui se présentent sous trois formes moléculaires distinctes, bien qu'elles soient caractérisées de façon générale par une insuffisance surrénalienne sévère en glucocorticoïdes. La forme la plus simple est le déficit familial isolé en glucocorticoïdes (FGD), avec toute une cohorte de symptômes associés à ce déficit, et qui se subdivise lui-même en deux types. Dans le syndrome FGD de type 1, des mutations du récepteur à l'ACTH ont été décrites et sont responsables de la perte de fonction de ce récepteur, et ainsi de l'absence de réponse à l'hormone. Les patients atteints du syndrome FGD de type 2 se présentent avec un phénotype tout à fait identique au précédent mais il n'a pas été décelé de mutations du récepteur à l'ACTH. Il a été proposé que la morbidité d'un ou plusieurs autre(s) gène(s) soit probablement responsable de ce syndrome bien que la localisation chromosomique de ce ou ces gène(s) ne soit pas connue à l'heure actuelle. La troisième forme moléculaire constitue le syndrome des trois « A » pour la triade d'association « ACTH résistance, Achalasia, Alacrima », reflétant un spectre de dysfonctionnements beaucoup plus large chez les patients atteints. [20]

Le diagnostic est généralement porté pendant la petite enfance : les enfants ont une cortisolémie effondrée, une hyperpigmentation marquée, des épisodes itératifs d'hypoglycémie sévère favorisés par les stress, infectieux notamment, parfois des convulsions hypoglycémiques récidivantes. L'alimentation durant les premiers mois de vie est souvent difficile. Le test au synacthène est plat et les taux sériques d'ACTH très élevés. La transmission est autosomique récessive. [21]

#### **e. L'hypoplasie congénitale des surrénales**

L'hypoplasie surrénale congénitale est un terme créé par opposition à l'hyperplasie surrénale congénitale.

À l'époque où l'absence de traitement conduisait au décès des patients, ces deux formes d'insuffisance surrénale congénitale étaient différenciées à l'autopsie sur l'aspect anatomique et histologique des surrénales. Ainsi, l'hypoplasie surrénale congénitale se définissait par un

poids des deux surrénales inférieures à 1 g, chez un nouveau-né à terme, décédé d'insuffisance surrénale. C'est une affection rare, avec une incidence de 1/12 500 naissances. [22] Elle constitue une maladie héréditaire du développement de la glande surrénalienne. La forme liée au chromosome X OMIM N°300200, adrenal hypoplasia congenita (AHC) est une maladie génétique très hétérogène sur le plan clinique, parfois de révélation très précoce mettant en jeu le pronostic vital. Une survie prolongée en l'absence de traitement conduisant à un diagnostic tardif de la maladie et une expression variable au sein d'une même fratrie sont aussi possibles. Le gène DAX1 code pour un récepteur nucléaire exprimé dans l'hypothalamus, la glande hypophysaire, les gonades et la glande surrénalienne. C'est un répresseur transcriptionnel qui intervient dans la morphogenèse des surrénales et la différenciation gonadique. Plus de 60 familles, avec plus de 50 mutations différentes de DAX1 ont été rapportées dans la littérature (décalages du cadre de lecture par insertion ou délétion, mutations ponctuelles non-sens et faux-sens). Deux modes de transmission sont observés : récessif autosomique ou récessif lié à l'X.

En cas de transmission récessive autosomique, la glande surrénale a une histologie et une architecture normales mais sa taille est très réduite : on parle de surrénale miniature.

En cas de transmission récessive liée à l'X, l'architecture de la glande est totalement désorganisée, avec un cortex peu différencié et des cellules géantes : il s'agit de l'hypoplasie surrénale cytomégalique. Ces enfants ont une insuffisance surrénalienne avec syndrome de perte de sel majeur. Il n'y a pas d'ambiguïté sexuelle. En dehors de cas sporadiques associés à une anencéphalie et à d'autres malformations rénales ou cardiaques. [22]

#### **f. Syndrome d'Allgrove**

Le syndrome triple A est une maladie multi systémique très rare caractérisée par une insuffisance surrénale avec un déficit isolé en glucocorticoïdes, une achalasie, une alacrymie, une dysfonction autonome et une neurodégénérescence. La prévalence est inconnue mais moins de 100 cas ont été rapportés depuis la première description en 1978. La maladie débute dans la petite enfance ou à l'âge adulte, elle est due à des mutations du gène AAAS (12q13) sur le chromosome 12, codant pour la nucléopore ALADIN, Le syndrome triple A se transmet sur un mode autosomique récessif, il y a donc un risque de récurrence de 25% pour les parents avec un enfant affecté. [55]

### **g. L'hyperplasie congénitale lipoïde classique des surrénales**

L'hyperplasie congénitale lipoïde classique des surrénales (HCLCS) est une des formes les plus sévères d'hyperplasie congénitale des surrénales caractérisée par une insuffisance des surrénales sévère et inversion sexuelle chez les hommes. La prévalence est inconnue mais la maladie est extrêmement rare, et plus courante chez les Japonais, les Coréens et les Palestiniens. La maladie débute dans la période prénatale, mais on observe aussi des anomalies congénitales dans la période périnatale. Les garçons ne présentent aucun trait masculin et affiche un phénotype féminin complet. Les parties génitales externes des filles sont normales. Convulsions hypoglycémiques, vomissements ou symptômes 100 de déshydratation sont les manifestations courantes au cours des premières semaines de vie et peuvent être létales. L'insuffisance surrénalienne aiguë est un cas d'urgence et peut se déclarer chez certains patients. La maladie est due à une mutation du gène STAR qui encode la protéine régulatrice de la synthèse hormonale des stéroïdes en jouant le rôle de médiateur dans le transfert de cholestérol à travers la membrane mitochondriale. La transmission est autosomique récessive. [56]

### **h. Autres causes surrénaliennes :**

-**Iatrogènes** : surrénalectomie bilatérale, anticortisolique de synthèse (Op'DDD : Lysodren®), kétoconazole (Nizoral®), rifampicine.

-**Métastases bilatérales** : cancer du poumon, cancer du rein, du sein ou ORL.

-**Tumeurs primitives bilatérales** : lymphome, maladies infiltratives (sarcoïdose, amylose).

-**Causes vasculaires** : nécrose des surrénales à l'occasion d'un état de choc, thrombose des veines surrénaliennes.

#### **1.6.2. Causes d'insuffisance corticotrope :**

La cause de loin la plus fréquente est l'interruption d'une corticothérapie prolongée. Il faut habituellement une dose supra-physiologique (plus de 20 mg d'équivalente hydrocortisone, soit plus de 5 mg de prednisone, par exemple) pendant 3 à 4 semaines (en fait, grande variabilité individuelle dans la sensibilité de l'axe aux corticoïdes). Les antécédents de corticothérapie doivent être recherchés à l'interrogatoire en sachant que d'autres voies d'administration, autres que la voie orale, peuvent être en cause : corticothérapie percutanée, intramusculaire (formes retard), intra-articulaire, forme inhalée. [23,24]

Le traitement prolongé par corticoïdes anti-inflammatoires est responsable d'une mise au repos de la sécrétion corticotrope hypophysaire. L'interruption brutale de la corticothérapie expose potentiellement au risque de survenue d'une défaillance surrénalienne aiguë, en particulier si le patient est soumis à un stress d'intensité importante. L'inertie de la remise en route de la sécrétion des facteurs hypothalamiques stimulateurs (CRH et AVP), d'une part, et de l'ACTH (et consécutivement surrénalienne), d'autre part, risque de ne pas permettre d'adapter la sécrétion glucocorticoïde aux nécessités de réponse au stress. Si un traitement par corticoïdes de durée brève (< 3 semaines) n'expose pas à ce risque, leur administration sur une période plus prolongée, et a fortiori si la posologie est élevée, rend nécessaire d'évaluer la qualité de la sécrétion corticotrope. Ceci doit être effectué avant de considérer que l'arrêt est dénué de risque ou au contraire qu'il existe potentiellement et qu'il est nécessaire de mettre en route, en relais, un traitement de substitution par hydrocortisone. **[23,24]**

La mesure de la cortisolémie matinale possède déjà une valeur diagnostique importante. Elle sera complétée, si nécessaire, par une évaluation dynamique. Parmi les différentes investigations disponibles, le test au Synacthène®, de réalisation aisée et utilisant au mieux 1µg de β1-24 ACTH, apparaît celui qui permet de répondre le plus finement à cette question et de choisir l'attitude pratique la plus adaptée. **[23,24]**

Les corticothérapies prolongées sont souvent stoppées plus progressivement afin de limiter le risque d'insuffisance surrénalienne. Le rythme du sevrage dépend principalement de la durée du traitement mais également de la dose de départ et de la maladie. Il n'y a pas de rythme de sevrage standard. Certains considèrent qu'il convient de réduire les posologies de cortisone de 10% tous les 10 ou 15 jours. Par ailleurs, lorsque les patients ne reçoivent plus que de très faibles doses de prednisone (ex : Cortancyl ®) ou de prednisolone (ex : Solupred ®), certains médecins remplacent ces traitements par de l'hydrocortisone. **[26,27]**

En dehors des causes secondaires d'origine corticotrope, les autres causes d'insuffisance surrénale secondaires sont :

- les tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire ;
- les pathologies de la tige pituitaire avec infiltration d'origine inflammatoire (sarcoïdose, histiocytose), infectieuse ou tumorale entraînant une insuffisance hypophysaire ;
- les hypophysites d'origine auto-immune ;
- la chirurgie ou radiothérapie dans la région hypophysaire ;

- la nécrose brutale au cours d'un choc hypovolémique dans le post-partum (syndrome de Sheehan).

### **1.7. VIH/SIDA et glandes surrénales**

Les pathologies surrénales d'origine virale méritent d'être dépistées, en particulier chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). En dehors de ce contexte, les virus Ebola et du Nil occidental peuvent entraîner une insuffisance surrénale périphérique par destruction bilatérale du parenchyme glandulaire. » L'impact surrénal du VIH est lié au virus lui-même ou à ses co-infections. Il s'agit principalement d'infiltrations destructrices des glandes par les infections opportunistes (majoritairement le cytomégalovirus et les mycobactéries) et des tumeurs malignes telles que les lymphomes non hodgkiniens favorisés par le virus Epstein Barr et les sarcomes de Kaposi liés à l'herpès virus 8. » L'infection à VIH et le traitement antirétroviral retiennent principalement sur la fonction glucocorticoïde, conduisant à des pseudo-syndromes de Cushing ou à des insuffisances surrénales. [2]

#### **1.7.1. VIH et glucocorticoïdes :**

L'insuffisance surrénale est souvent sous-diagnostiquée car infraclinique. Sa prévalence apparaît toutefois plus importante chez les patients atteints du VIH non traités que dans la population générale, estimée à 17 %. Il est donc recommandé de dépister l'insuffisance surrénale chez les patients VIH symptomatiques. En cas d'insuffisance surrénale d'origine basse, la plupart des patients développent des symptômes peu spécifiques tels qu'amaigrissement, fièvre, diarrhée, anorexie, asthénie, nausées et/ou vomissements, et hypotension. [2]

L'infection par le CMV est l'une des principales causes de destruction surrénale bilatérale et est responsable d'insuffisance surrénale périphérique chez 3 % des patients atteints du sida. Les autres infections opportunistes (*Mycobacterium tuberculosis* et MAI, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Pneumocystis jirovecii* et *Toxoplasma gondii*), les pathologies néoplasiques (sarcome de Kaposi et lymphome) et les hémorragies bilatérales des surrénales peuvent aussi être responsables d'insuffisances surrénales basses. [2]

Des anticorps antisurrénaux ont été détectés chez 45 % des patients séropositifs, probablement à la suite d'une activation non spécifique des lymphocytes B, mais sans retentissement clinique. Certaines molécules utilisées dans la prise en charge de ces patients

peuvent également entraîner une insuffisance surrénale, qui peut être réversible à l'arrêt du médicament responsable. La rifampicine, antibiotique utilisé essentiellement pour les infections à mycobactéries, accélère ainsi le métabolisme du cortisol via son effet inducteur enzymatique du cytochrome P450, en particulier des isoformes CYP 3A et 2C9. [2]

Son usage doit donc être prudent chez les patients addisoniens, puisqu'elle peut précipiter la survenue d'une insuffisance surrénalienne aiguë. Cet effet indésirable peut être prévenu en multipliant systématiquement les doses d'hydrocortisone par 2 ou 3 à l'introduction du traitement. Il est également préférable d'effectuer un test au Synacthène® avant de l'instaurer, la rifampicine pouvant révéler une insuffisance surrénale partielle méconnue sur un mode aigu. Le kétoconazole peut aussi entraîner une insuffisance surrénale de façon dose-dépendante. [2]

Cet antifongique a été longtemps utilisé pour traiter les candidoses œsophagiennes, fréquentes chez les patients immunodéprimés, mais a été retiré du marché en 2011. C'est un puissant inhibiteur de la stéroïdogénèse surrénalienne dont l'action relève d'une inhibition de la 11  $\beta$ -hydroxylase, enzyme assurant l'étape finale de la synthèse du cortisol. Ses propriétés anticortisoliques sont d'ailleurs utilisées comme alternative thérapeutique à la chirurgie hypophysaire dans le cadre des maladies de Cushing. [2]

Enfin, l'itraconazole, autre antifongique d'utilisation fréquente, peut s'associer à une insuffisance surrénale après un traitement prolongé et surtout en cas d'association à une corticothérapie orale ou inhalée (potentialisation de l'effet de la corticothérapie via l'inhibition du cytochrome P450). [2]

En outre, différentes atteintes peuvent être responsables d'une insuffisance corticotrope ou insuffisance surrénalienne d'origine haute : diminution de la réponse hypophysaire et surrénalienne au CRH (Corticotropin-Releasing Hormone) aux stades avancés du VIH, nécrose ou destruction hypothalamohypophysaire provoquée par les agents infectieux opportunistes (CMV, Mycobacterium tuberculosis, Toxoplasma gondii, Cryptococcus neoformans et Pneumocystis carinii) ou les pathologies tumorales. [2]

Des nécroses antéhypophysaires, probablement liées à un effet direct du virus, ont été observées chez 10 % des patients infectés par le VIH. La réponse au test au Synacthène® peut être parfois subnormale, en faveur d'une insuffisance surrénalienne partielle. Cette dernière peut s'exprimer en cas de stress (traumatisme ou infection) par une hypotension artérielle, une asthénie

importante, une hyperthermie ou des anomalies hydroélectrolytiques. Un traitement substitutif limité aux périodes de stress peut suffire chez ces patients. [2]

À l'inverse, l'hypocortisolémie basale, même asymptomatique, doit être traitée au long cours par supplémentation en hydrocortisone. Par ailleurs, plusieurs symptômes mimant un syndrome de Cushing ont été observés chez les patients VIH traités par antirétroviraux (en particulier les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse). La cortisolémie est parfois élevée ainsi que la cortisolurie des 24 h, mais les tests de freination (faible ou standard) par la dexaméthasone sont normaux dans la plupart des études.

Le terme de pseudo-Cushing est donc souvent utilisé pour définir ce tableau clinicobiologique, en l'absence d'hypercortisolisme vrai. J. Sutinen et al ont évoqué l'hypothèse d'une surexpression de la 11 bêtahydroxystéroïde déshydrogénase (11 $\beta$ HSD) de type 1 au niveau du tissu adipeux (via les cytokines inflammatoires), aboutissant à une synthèse accrue de cortisol dans les adipocytes à partir de la cortisone, même en l'absence d'élévation du cortisol plasmatique. Par ailleurs, plusieurs auteurs ont soulevé l'effet bloquant des inhibiteurs de protéase sur l'activité de certains cytochromes hépatiques P450, comme le cytochrome 3A4, ayant pour conséquence un ralentissement du métabolisme du cortisol endogène et exogène. Ainsi, des symptômes d'hypercortisolisme sévère peuvent se manifester en cas d'association du ritonavir (puissant inhibiteur de protéase) et de corticoïdes inhalés, en particulier la fluticasone, avec le risque d'insuffisance surrénalienne à l'arrêt de la corticothérapie[28]. En outre, chez les patients séropositifs non traités, le taux de cortisolémie basale est modérément plus élevé que chez les sujets sains, en étant corrélé négativement au taux de lymphocytes CD4[2].

Plusieurs mécanismes peuvent l'expliquer : premièrement, la glycoprotéine d'enveloppe gp120 du VIH active la production et la sécrétion hypothalamique de CRH et d'arginine vasopressine ; deuxièmement, les cytokines libérées lors de la réponse inflammatoire à l'infection virale (interleukine [IL] 1 $\beta$ , interféron  $\alpha$  [IFN- $\alpha$ ], IL-2, l'IL-6, TNF- $\alpha$  [Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ]) et le stress infectieux lui-même peuvent stimuler l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien à différents niveaux ; troisièmement, l'infection à VIH peut s'accompagner d'une réduction du catabolisme du cortisol et d'une augmentation du taux circulant de Cortisol Binding Globulin (CBG). [2,28]

En retour, l'hypercortisolémie favorisée par le VIH participe à la modification du profil des cytokines libérées observée à un stade avancé de la maladie, favorisant la réplication virale, et participe à la cachexie des patients sidéens en stimulant le catabolisme protidique. Le traitement par acétate de mégestrol pris au long cours conduit à un syndrome de Cushing, via une activité cortisol-like intrinsèque. Il s'agit d'un progestatif de synthèse, utilisé pour ses propriétés orexigènes chez les patients dénutris. En cas d'arrêt brutal après une utilisation prolongée, il peut exposer le patient à une insuffisance corticotrope, du fait d'une freination de la sécrétion d'ACTH au niveau hypophysaire. Enfin, certains patients atteints du sida présentent un syndrome de résistance périphérique aux glucocorticoïdes, secondaire à des anomalies acquises du récepteur aux glucocorticoïdes exprimé par les lymphocytes : la densité de ces récepteurs est augmentée, mais leur affinité pour leur substrat est diminuée. [2,28]

Ces patients ont des taux de cortisol et d'ACTH plasmatiques élevés avec des signes cliniques paradoxaux d'insuffisance surrénalienne.

#### **1.7.2. VIH et minéralocorticoïdes :**

Les patients atteints d'insuffisance surrénalienne primaire ont un déficit en glucocorticoïdes et en minéralocorticoïdes, se traduisant par un taux bas d'aldostérone plasmatique et une élévation de la réninémie. Le traitement substitutif associe alors l'hydrocortisone et la fludrocortisone. Dans une étude longitudinale réalisée sur 26 patients VIH en 1993 et suivis sur 2 ans, aucune différence significative sur les aldostéronémies basale et après stimulation par l'ACTH n'a pu être mise en évidence chez ces patients par rapport aux sujets témoins séronégatifs pour le VIH[2].

Cependant, les auteurs ont noté une tendance à l'émoussement du pic d'aldostérone après stimulation par l'ACTH, anomalie d'autant plus marquée que l'affection progresse. À l'inverse, quelques cas de patients VIH (non traités le plus souvent) atteints d'hypertension artérielle, d'hypokaliémie et mimant biologiquement un tableau d'hyperaldostéronisme primaire ont été décrits. Une des principales hypothèses physiopathologiques retenues est celle d'une activité "rénine-like" de la protéase aspartique du VIH. [2,28]

Par ailleurs, il semble exister, chez les patients atteints du VIH, une tendance à l'hypoaldostéronisme et l'hyporéninisme, bien que les données soient plutôt contradictoires selon les études considérées. Dès le début de l'épidémie du VIH, des hyperkaliémies prolongées et inexplicables ont pu être observées, avec des taux d'aldostérone et de rénine plasmatiques

abaissés, et une réponse insuffisante à l'orthostatisme et au test de stimulation par le furosémide. Ces données ont été néanmoins remises en cause du fait de la prise concomitante de cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-triméthoprime) chez les patients étudiés.

Le cotrimoxazole est le sulfamide le plus utilisé dans le cadre de l'infection à VIH, notamment pour la prévention et le traitement des infections pulmonaires à *Pneumocystis jiroveci*. Il aggrave l'hyperkaliémie, via l'effet bloqueur du triméthoprime sur les canaux sodés épithéliaux du tubule distal (canaux cibles de l'amiloride), indépendamment de toute action relayée par l'aldostérone. De plus, les sulfamides sont généralement pourvoyeurs de néphrite interstitielle chronique, elle-même associée à un hyporéninisme hypoaldostéronisme.

### **1.7.3. VIH et androgènes surrénaliens :**

La grande majorité des études s'accorde pour objectiver une baisse du taux circulant d'androgènes surrénaliens au cours de l'infection à VIH, en particulier de la déhydroépiandrostérone (DHEA). [2] La synthèse des glucocorticoïdes serait en effet privilégiée au détriment des androgènes surrénaliens au cours de cette pathologie chronique. De surcroît, il apparaîtrait que le taux de DHEA soit corrélé à l'évolutivité de la maladie, et notamment au taux de lymphocytes T CD4. Par ailleurs, les lymphocytes T sont capables de stimuler, par contact direct (action paracrine), la production de sulfate de DHEA (S-DHEA) par les cellules corticosurréaliennes. Il a d'ailleurs été montré que des patients exposés à un traitement par des molécules lymphocytotoxiques, tacrolimus ou ciclosporine, présentaient des taux plasmatiques de DHEA significativement plus faibles que les patients témoins, alors que la sécrétion glucocorticoïde était préservée. L'expérience de ces patients peut donc être rapprochée des observations menées chez les sujets atteints par le VIH, avec des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués vraisemblablement identiques. En outre, la DHEA favorise l'anabolisme protidique et stimule la capacité des lymphocytes T à produire de l'IL-2 et de l'IFN  $\gamma$ . La baisse des androgènes surrénaliens pourrait donc moduler la réponse immunitaire et favoriser le syndrome lipodystrophique et la cachexie des patients atteints du VIH. [2]

Plusieurs essais randomisés contrôlés ont été effectués pour évaluer l'intérêt de l'administration de DHEA chez les "patients VIH". Ils n'ont malheureusement montré qu'un bénéfice discret sur la qualité de vie et la thymie, sans rôle inhibiteur sur la réplication virale, ni sur la composition corporelle (lipodystrophies).

Néanmoins ceux qui développent un hypogonadisme sont de 3% avec comme méfait une baisse de la libido.

### **1.8. Tuberculose et glandes surrénales :**

La localisation surrénalienne isolée de la tuberculose représente moins de 2% des incidentalomes surrénaliens. C'est la cause infectieuse la plus fréquente des insuffisances surrénaliennes. A défaut d'un contexte évocateur où le diagnostic est facile, une preuve histologique est nécessaire. [3]

La tuberculose se propage par voie hématogène aux glandes surrénaliennes. Elle est le plus souvent secondaire à une tuberculose génito-urinaire non ou mal traitée, ou plus rarement primitive due à une réactivation de la maladie. Les signes cliniques de l'atteinte isolée de la surrénale ne sont pas spécifiques : signes généraux, douleurs ou sensation de pesanteur [3]

Les signes d'insuffisance surrénalienne sont tardifs n'apparaissent qu'après destruction d'au moins 90% de la glande (phase chronique ou inactive). L'échographie objective une masse surrénalienne uni ou bilatérale. La TDM est plus sensible et permet une caractérisation meilleure. L'aspect radiologique dépend du stade évolutif de la maladie. Dans sa phase aiguë, la TDM montre une hypertrophie surrénalienne souvent bilatérale. L'injection de produit de contraste iodé peut objectiver une zone de nécrose centrale (nécrose caséuse). La maladie dans cette phase est presque toujours asymptomatique (incidentalome). À la phase chronique, une atrophie, des calcifications sont fréquents. L'aspect radiologique de la tuberculose surrénalienne n'est pas spécifique. Plusieurs diagnostics peuvent être discutés en cas d'incidentalome surrénalien. Il est impératif d'éliminer un phéochromocytome avant de procéder à tout geste diagnostique invasif.

Le diagnostic de certitude repose sur la biopsie écho ou scannoguidée avec étude histologique qui objective un granulome épithélio-gigantocellulaire avec nécrose caséuse spécifique de la tuberculose. La biopsie surrénale n'est pas nécessaire chez les patients atteints de tuberculose extra-surrénalienne. Un traitement d'épreuve est instauré dans ces cas. Le bilan à la recherche d'autres localisations intéresse particulièrement les formes urogénitale, pulmonaire et osseuse : recherche de Bacilles de Koch dans les urines, dans les expectorations. Un traitement hormonal substitutif (glucocorticoïde et minéralocorticoïdes) est administré en cas d'insuffisance surrénalienne. Le traitement spécifique se base sur les anti bacillaires (rifampicine ; isoniazide ; pyrazinamide ; éthambutol) selon un régime établi. Le suivi repose

essentiellement sur l'examen clinique (prise de poids, disparition des signes cliniques). Un contrôle scannographique peut s'avérer nécessaire, notamment en cas de diagnostic à la phase aiguë de la maladie, pour évaluer la réduction de la masse surrénalienne. [3]

**Tableau II : Etiologies des incidentalomes surrénaliens [3]**

<b>Etiologies</b>	
Sécrétant ( $\geq 15\%$ )	Non sécrétant
Adénome (aldostérone or cortisol)	Adénome
Carcinome	Myélolipome
Phéochromocytome	Neuroblastome
Hyperplasie nodulaire	Ganglioneurome
Hyperplasie macro nodulaire massive	Hémangiome
	Carcinome
	Métastase
	Hémorragie
	Kyste
	Granulome
	Amylose
	Pathologie infiltrative

## 1.9. Traitement

Il comprendra d'une part le traitement de l'insuffisance surrénale, la prise en charge de la pathologie sous-jacente (VIH, tuberculose, VIH associée à la tuberculose).

### 1.9.1. Traitement de l'insuffisance surrénale Primaire :

Deux stratégies thérapeutiques peuvent être distinguées, la prise en charge d'une crise aiguë et le traitement à long terme de la maladie. Parfois, l'état du malade au moment du diagnostic permet une mise en place du traitement à long terme en première intention. Cependant, un traitement d'urgence précède le traitement au long cours de la maladie.

#### 1.9.1.1. Le traitement de l'insuffisance surrénalienne aiguë

##### ✓ *Chez l'adulte*

Le traitement de l'ISA est urgent, et consiste à la fois à corriger l'hypotension et les désordres hydro-électrolytiques. L'essentiel de l'expression clinique est liée à l'hypovolémie générée par le déficit en minéralocorticoïdes. Sa correction occupe donc une place centrale dans la démarche thérapeutique. Le fluide de choix est le chlorure de sodium (NaCl) à 0,9% isotonique.

Il permet en effet d'apporter du sodium, du chlore, tout en remplissant le compartiment vasculaire et en améliorant la perfusion tissulaire. Le volume à perfuser est fonction de la déshydratation et des pertes (urines, vomissements, diarrhée) :

Une perfusion de 2 à 3 L par 24 h de sérum salé isotonique 9 % jusqu'à rétablissement de la normovolémie. (par exemple débiter par 1 litre en 4 heures).

Administrer par voie parentérale l'Hydrocortisone® (100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone en bolus initial, puis 50–100 mg/6 h ou bien en IVSE 100–200 mg/24h). Au-delà de 50 mg d'Hydrocortisone®. La dose d'Hydrocortisone® est ensuite diminuée progressivement et reprise par voie orale. [29]

Le traitement du facteur déclenchant est bien entendu débuté parallèlement.

Le traitement glucocorticoïde par voie parentérale est très efficace. Il représente quasiment un test thérapeutique et son efficacité fait même partie pour certains de la définition de l'ISA. La persistance d'une surmortalité dans cette pathologie pourrait être donc due au délai de sa prise en charge. Parfois, une hypoglycémie est associée au déficit en glucocorticoïdes. Sa correction passe alors par une complémentation du soluté initialement choisi en glucose. Le choix se tourne vers du glucose hypertonique afin d'atteindre une concentration finale contenant 5% de glucose tout en minimisant la dilution du soluté isotonique choisi. [29]

### ✓ *Chez l'enfant*

#### – **Nouveau-né et nourrisson**

**Détresse vitale chez le nouveau-né** : Le délai pour intervenir est réduit et l'enjeu est de suspecter de principe une insuffisance surrénale aiguë en l'absence de signes cliniques d'orientation diagnostique. On injecte successivement du succinate d'hydrocortisone par voie intraveineuse, à raison d'un bolus de 10 mg et le contenu d'une ampoule de sérum physiologique à 9 ‰. Si l'hydrocortisone n'est pas disponible, une injection de solumédrol peut être utilisée. Ces mesures, accompagnées des gestes de réanimation non spécifiques, ont un effet thérapeutique immédiat et constituent ainsi un outil diagnostique. [16,29]

**Déshydratation aiguë** : Les apports d'eau ne seront pas détaillés ici : ils ne diffèrent pas des autres causes de déshydratation aiguë, et le remplissage vasculaire est mené parallèlement au traitement spécifique de l'insuffisance surrénale. L'apport de sel est de 10 à 15 mmol/kg par 24 heures, d'abord avec du sérum physiologique à 9 ‰ pendant une heure, puis mélangé au sérum glucosé à 5 ‰. Le traitement hormonal par le succinate d'hydrocortisone est de 10 mg/kg par

24 heures en bolus toutes les quatre heures dans la tubulure de la perfusion. L'acétate de désoxycorticostérone (Syncortyl®) est administré par voie intramusculaire en deux injections quotidiennes de 2 mg. En l'absence de troubles digestifs sévères, la 9 $\alpha$ -fluorohydrocortisone (Fludrocortisone®), administrée per os, peut remplacer le Syncortyl®, à raison de 3  $\times$  10  $\mu$ g/24 heures. En cas de kaliémie supérieure à 7 mmol/l, des résines échangeuses d'ions sont utilisées par voie rectale. [16,29]

– **Chez le grand enfant**

Même schéma thérapeutique que chez l'adulte.

1.9.1.2. **Prévention de l'insuffisance surrénale aiguë :**

- Recommandations en cas de d'affection intercurrente :

Il est nécessaire d'augmenter les apports en hydrocortisone dans les situations susceptibles d'entraîner une décompensation aiguë de l'insuffisance surrénale. Il existe cependant peu de données publiées sur les taux de production et les concentrations de cortisol dans ces situations chez les sujets normaux. Il n'y a pas d'études contrôlées randomisées évaluant les doses à donner dans les situations où les besoins en hydrocortisone augmentent. Les recommandations publiées reposent donc largement sur des opinions d'experts. Classiquement, il est recommandé de modifier la dose d'hydrocortisone en fonction de la sévérité du problème intercurrent (présence et intensité de la fièvre, gravité de l'infection, lourdeur de la chirurgie, etc.). La recommandation « traditionnelle » est de doubler, voire de tripler, la dose orale d'hydrocortisone en cas de maladie entraînant de la fièvre ou nécessitant le repos ou un traitement antibiotique ou des gestes tels que des soins dentaires, et de faire une injection d'hydrocortisone en cas de troubles digestifs ou de maladie sévère. [32,33]

Cette seule recommandation n'est pas suffisante : la majorité des patients augmentent l'hydrocortisone aux heures où ils prennent d'ordinaire leurs médicaments, prenant par exemple 20 mg d'hydrocortisone le matin et le midi. Du fait de la demi-vie courte de l'hydrocortisone, les patients ne sont pas « couverts » de la fin de soirée jusqu'au lendemain matin, et, si l'épisode aigu survient en fin de journée ou la nuit, plusieurs heures vont s'écouler entre les premiers symptômes et l'apport d'hydrocortisone; les indications de l'injection d'hydrocortisone sont imprécises, elle est généralement utilisée lorsque les apports oraux d'hydrocortisone sont impossibles (vomissements répétés). À défaut d'études ayant démontré l'efficacité et la sécurité d'une stratégie donnée, il est recommandé quel que soit le facteur intercurrent, de privilégier en situation aiguë la prévention de l'ISA plutôt que le risque de surdosage. Ces consignes sont à

adapter aux spécificités du patient (grossesse, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, colostomie, traitement inducteur enzymatique comme le mitotane, insuffisance corticotrope partielle). **[8]**

**Tableau III.** Exemple de consignes d'adaptation du traitement pour un adulte insuffisant surrénalien traité par 10 mg d'hydrocortisone matin et midi et 100 µg de fludrocortisone d'après le consensus SFE/SFEDP [16].

Situation	Consigne
Maladie aiguë (vomissement, diarrhée, fièvre, infection, fracture, ...) ou choc émotionnel	Prendre immédiatement quelle que soit l'heure 20mg d'hydrocortisone puis 20mg matin midi et soir jusqu'à disparition du problème (en général 2 à 3 jours) Faire traiter le problème intercurrent le plus rapidement et efficacement possible
Au-delà de 2 vomissements et/ou 2 diarrhées en moins de 4 heures ou troubles de conscience	Injection sous-cutanée de 100mg hydrocortisone
Activité physique intense et prolongée	+ 5mg d'hydrocortisone toutes les 3 h, en débutant 1h avant
Voyage en avion de plus de 6h	+ 10mg d'hydrocortisone toutes les 6h jusqu'au petit déjeuner du pays d'arrivée
Fortes chaleurs et/ou sudation intense	Boire plus d'eau et manger plus salé ou augmenter la dose de fludrocortisone de 50 µg
Coloscopie	À programmer le matin + 20 mg d'hydrocortisone la veille au soir et le matin ; hydratation orale Juste avant, hydrocortisone 100mg IV ou IM
Anesthésie générale, chirurgie, traumatisme, accouchement, réanimation	hydrocortisone 100 mg IV ou IM +/- hydrocortisone 100 mg par 24h IVSE (ou 25 mg toutes les 6h IV ou IM), jusqu'à reprise alimentation orale ; Puis hydrocortisone en comprimés 20 mg matin, midi et soir ; Puis diminution progressive jusqu'à la dose habituelle ; fludrocortisone à reprendre quand la dose d'hydrocortisone est < 50 mg/24h.

### **1.9.1.3. Traitement de l'insuffisance surrénalienne chronique :**

Un traitement substitutif, le plus souvent à vie, est à instituer. Les seuls cas où le traitement pourra éventuellement être arrêté sont les insuffisances corticotropes post corticothérapie ou après chirurgie pour hypercorticisme, où la récupération d'une fonction corticotrope normale permettra le sevrage du patient. Cependant, l'hydrocortisone peut être appropriée. Le traitement de maintenance consiste à prendre en charge la maladie surrénalienne et à compenser la déficience hormonale par l'apport d'une dose quotidienne de 15 à 25 mg de cortisol ou de 3 à 5 mg de prednisone et le remplacement minéralocorticoïde par la 9 $\alpha$ -fludrocortisone permettant une substitution adéquate. La diminution de l'hyperpigmentation cutanée, associée à l'administration de corticostéroïdes, constitue un indicateur de l'efficacité du traitement [16,37].

#### **✓ Chez l'adulte**

##### **• Substitution glucocorticoïde :**

Un traitement glucocorticoïde optimal devrait permettre de reproduire le rythme nyctéméral physiologique de la sécrétion du cortisol, avec un minimum de variations interindividuelles, une titration aisée et un monitoring précis. Il devrait par ailleurs générer peu ou pas d'effets indésirables. Le cortisol (hydrocortisone, HC) est la molécule de demi-vie courte la plus largement utilisée pour la substitution glucocorticoïde. Elle possède une excellente biodisponibilité (94 à 96%), une pharmacocinétique caractérisée par une demi-vie de 95 min, un pic plasmatique survenant environ 30 à 60 min après la prise orale d'HC et un nadir de cortisolémie inférieur à 36  $\mu\text{g/L}$  (100 nmol/L) 5 à 7 h après une prise de 10 mg d'hydrocortisone. L'ingestion concomitante d'un repas prolonge l'absorption de l'HC et réduit sa clairance. L'HC est éliminée sous forme de cortisol libre dans les urines. L'excrétion rénale de l'HC est accélérée lorsque la cortisolémie dépasse 250  $\mu\text{g/L}$  (675 nmol/L) du fait de la saturation de la CBG (transcortine), principale protéine de transport du cortisol circulant. On observe une variabilité interindividuelle moindre du pic plasmatique lorsque la dose administrée est ajustée au poids ou à la surface corporelle. Le taux de production du cortisol endogène a été évalué entre 5,7 et 11 mg/m<sup>2</sup>/j. Il est admis qu'une dose correspondante de 15 à 25 mg par jour chez l'adulte assure une substitution adéquate avec un risque réduit de surdosage chronique. Il existe cependant des variations interindividuelles de la dose optimale substitutive qui ont incité à rechercher des indices biochimiques objectifs. La substitution par l'HC doit être répartie en 2 prises à 8 h (66 % de la dose totale) et 14 h (33 %) ou 3 prises journalières d'HC vers 8 h (50 % de la dose totale), 12h (25 %) et 16 h (25 %), qui vont mimer

les variations nycthémerales du cortisol plasmatique, avec cependant un pic supra-physiologique dans la première heure et des nadirs 4 à 6 h après la prise qui sont liés à la demi-vie brève de l'HC et à sa pharmacocinétique peu reproductible d'un sujet à un autre. [16,37]

Parmi les molécules de demi-vie longue, la prednisolone et la dexaméthasone sont parfois utilisées respectivement en 2 prises et 1 prise journalière, en respectant l'équipotence d'action (20 mg HC = 5 mg prednisolone = 0,5 mg dexaméthasone). L'avantage théorique de ces formes est leur demi-vie biologique et leur activité glucocorticoïde prolongée, propriété intéressante en cas d'asthénie de fin de soirée ou matinale, et/ou en cas de mauvaise observance aux multiprises journalières. Leur inconvénient est une pharmacocinétique ne respectant pas le rythme nycthémeral physiologique de sécrétion du cortisol, et le risque d'une activité glucocorticoïde excessive avec ses conséquences à long terme sur la sensibilité à l'insuline et sur la minéralisation osseuse. Le conditionnement de ces composés en particulier la dexaméthasone rend difficile l'ajustement précis de la posologie de ces composés. [16,37]

- **Monitoring du traitement glucocorticoïde**

L'ajustement du traitement par HC s'effectue en s'appuyant sur les critères cliniques et biologiques non hormonaux de sous-dosage ou de surdosage. Un score peut être établi pour évaluer la qualité de l'ajustement du traitement substitutif surrénalien, la présence de plus de 2 signes indiquant un surdosage ou un sous-dosage. Cependant, ces seuls critères manquent de sensibilité pour dépister un surdosage ou un sous-dosage modéré.

**Tableau IV : Score clinique d'ajustement des glucocorticoïdes**

<b>Sous-dosage</b>	<b>Surdosage</b>
Asthénie	Surpoids
Perte d'énergie	Obésité tronculaire
Baisse force musculaire	Vergetures
Nausées	Insomnie
Myalgies	Œdèmes
Pigmentation	HTA
Perte de poids	Intolérance au glucose
Douleurs abdominales	Infections
Hypotension	

La présence de plus de 2 signes de surdosage ou sous-dosage indique une adaptation imparfaite du traitement substitutif surrénalien. Plusieurs études ont cherché à identifier un index biologique fiable de l'ajustement du traitement glucocorticoïde. L'ACTH plasmatique reflète l'imprégnation glucocorticoïde par l'intermédiaire du rétrocontrôle sur l'hypophyse. Son taux est très élevé au réveil chez l'addisonien et baisse rapidement après prise d'HC. En cas de sous-dosage chronique en hydrocortisone, les concentrations circulantes d'ACTH, en permanence très élevées, induisent un excès de pigmentation cutanée ou « bronzage addisonien » qui est un bon marqueur clinique. La normalisation de l'ACTH ne peut être utilisée comme critère d'ajustement de l'HC car elle s'accompagne d'un surdosage chronique en HC. [16,37]

- ***Substitution glucocorticoïde au cours des situations particulières :***

Lors des maladies aiguës ou chroniques sévères, une adaptation thérapeutique doit être effectuée, avec doublement ou triplement de la dose usuelle d'HC en cas de fièvre, infection, etc. Cette adaptation n'est pas toujours réalisée de manière optimale, certains auteurs ayant observé moins de 50 % de conduites adaptées dans la période 113 précédant l'hospitalisation pour insuffisance surrénale aiguë. Au cours d'une activité physique intense ou prolongée, on doit conseiller une majoration des doses d'HC de 25 à 50%. Au cours de la grossesse, l'augmentation de la CBG circulante diminue la concentration du cortisol libre circulant et sa biodisponibilité. Pour cette raison, on peut proposer sur une base individuelle une augmentation de la dose d'HC au cours de la grossesse. Certains traitements médicamenteux concomitants peuvent accélérer l'élimination de l'HC par un effet inducteur enzymatique du cytochrome CYP3A4 comme la rifampicine, le lysodren, la phénytoïne, la carbamazépine, phénomène qui nécessite le doublement ou triplement de la dose quotidienne d'HC. En cas de découverte d'un déficit thyroïdien associé à l'insuffisance surrénale, il est classique d'introduire la substitution par HC préalablement à la substitution thyroïdienne pour éviter la décompensation surrénale qui résulterait d'une correction isolée de l'hypothyroïdie. À l'inverse, les antirétroviraux peuvent inhiber l'activité du CYP3A4 favorisant des concentrations circulantes et tissulaires du cortisol trop élevé. [16,37]

- ***Substitution minéralocorticoïde :***

Elle est le plus souvent nécessaire au cours de l'insuffisance surrénale primaire mais inutile en cas de déficit hypophysaire corticotrope. Elle assure le maintien de la balance hydro-sodée et d'un état hémodynamique stable, son absence entraînant une perte de sel urinaire massive avec hyponatrémie, hyperkaliémie et hypovolémie avec risque de collapsus hémodynamique.

Elle consiste en une seule prise journalière matinale au lever de 9-alpha fludrocortisone (Florinef®, Flucortac®) à la dose moyenne de 0,1 mg/j (0,05 à 0,15 mg/j) chez l'adulte (ajustée

individuellement). Certains patients ont un déficit minéralocorticoïde partiel corrigé par la prise d'HC et, dans ce cas, la fludrocortisone peut entraîner une hypertension artérielle et/ou une hypokaliémie et doit être interrompue. En cas d'hypertension artérielle concomitante à une insuffisance surrénale complète, le traitement minéralocorticoïde peut être réduit (mais pas interrompu !) et une restriction sodée modérée peut être proposée. Si la prednisone ou la dexaméthasone, dépourvues d'activité minéralocorticoïde, sont utilisées pour la substitution glucocorticoïde, une dose plus élevée de fludrocortisone (jusqu'à 0,2 mg/j) est prescrite pour corriger le déficit minéralocorticoïde. Une augmentation de la dose de fludrocortisone doit être envisagée en cas de fièvre, de grandes chaleurs, de transpiration excessive. Fait important, un régime normalement salé voire enrichi en sel est préconisé au cours de l'insuffisance surrénale chronique. L'ajustement de la dose de fludrocortisone est effectué sur le poids, la pression artérielle, le niveau de la natrémie et de la kaliémie, le niveau de l'activité rénine du plasma ou du dosage direct de la rénine. Une perte pondérale inexplicée, la baisse de la pression artérielle ou une hypotension orthostatique, une hyponatrémie et/ou une hyperkaliémie, une élévation de la rénine signent un sous-dosage minéralocorticoïde. À l'inverse, l'apparition d'œdèmes, d'hypertension artérielle, une prise de poids, une hypokaliémie ou une rénine plasmatique indosable signent un surdosage minéralocorticoïde. Le témoin du bon ajustement de la dose de fludrocortisone est une rénine dans la zone haute de la normale ou légèrement élevée (activité rénine du plasma : 3–10 ng/mL/h ou rénine active 15–50 ng/L). Le dosage de rénine sera réalisé annuellement chez un patient bien contrôlé, ou après tout ajustement de posologie de la fludrocortisone ou de l'hydrocortisone. [16,37]

#### ✓ **Indications thérapeutiques**

La fludrocortisone est utilisée principalement en thérapeutique substitutive dans les insuffisances surrénaliennes chroniques :

- insuffisance corticosurrénalienne primitive (maladie d'Addison) lorsque l'activité du cortisol ou de la cortisone s'avère insuffisante pour pallier le déficit en minéralocorticoïde (hypotension persistante, hyponatrémie) ;
- hyperplasie surrénalienne congénitale Parallèlement à cette indication unanimement reconnue, la fludrocortisone est prescrite dans un grand nombre de pathologies, extrêmement variées :
- acidose tubulaire rénale de type IV associée à un hypoaldostéronisme hyporéninémique
- patients en choc septique ; syncope vasovagale

- hypotension orthostatique ;
- Désordres hydro-électrolytiques: hyperkaliémie iatrogène, hyponatrémie, hypovolémie ...
- ***Substitution androgénique***

Les addisoniens correctement substitués par l'HC et la fludrocortisone souffrent néanmoins d'une qualité de vie altérée et de troubles de l'humeur, ce qui a posé entre autres questions celle de l'implication du déficit androgénique et de l'intérêt possible de sa substitution. Le cortex réticulé de la surrénale produit la déhydroépiandrostérone (DHEA) et son conjugué, le sulfate de DHEA, qui sont des composés stéroïdiens de faible action androgénique. Les femmes addisoniennes ont des taux circulants très bas de DHEA et sulfate de DHEA. Les hommes addisoniens ont aussi des taux bas mais les taux circulants physiologiques des androgènes testiculaires rendent généralement inutile la substitution par la DHEA.

La DHEA a été utilisée à la dose de 25 à 50 mg le matin chez des addisoniens ayant une altération de la qualité de vie sous substitution optimisée par l'HC et la fludrocortisone. Dans une méta-analyse de 10 études randomisées, des effets bénéfiques de la DHEA sur les symptômes dépressifs et les indices de qualité de vie ont été retrouvés, en revanche les symptômes anxieux et la sexualité n'ont pas été constamment améliorés. La DHEA améliore chez l'addisonien la densité minérale de l'os fémoral et augmente la masse musculaire corporelle totale sans effet sur la masse grasse. Les bénéfices de la DHEA ont été démontrés surtout chez les femmes ayant une insuffisance surrénale primaire ou secondaire, et plus récemment chez les fillettes et adolescentes ayant une insuffisance hypophysaire. Les effets indésirables fréquemment décrits sont l'acné, l'hirsutisme, la peau séborrhéique, l'odeur androgénique de la peau, la baisse du HDL-cholestérol. Ils doivent faire réduire la dose de DHEA administrée. En pratique, la DHEA est recommandée chez la femme addisonienne ayant des troubles de l'humeur ou de la qualité de vie malgré une substitution gluco/et minéralocorticoïde adaptée, ou des signes de déficit androgénique comme une peau sèche ou une baisse de la libido. Une dose de 25 mg/j sera initiée puis éventuellement ajustée à 50 mg/j en fonction du degré de correction des symptômes et de l'absence d'effets indésirables. Le monitoring de la DHEA plasmatique 12 à 24 h après la dernière prise de DHEA peut aider à l'adaptation thérapeutique avec comme objectif une concentration dans la partie médiane de la fourchette normale des jeunes sujets sains. **[16,37]**

- **Cas particulier de l'insuffisance surrénalienne secondaire (ou corticotrope, ou centrale) :**

Le déficit corticotrope en ACTH entraîne généralement une insuffisance surrénale de sévérité moindre que celle observée dans la maladie d'Addison. Les doses d'HC utilisées habituellement dans la maladie d'Addison (15 à 25 mg/j) induisent chez l'insuffisant corticotrope des concentrations plasmatiques de cortisol excessives aboutissant à un surdosage chronique en glucocorticoïdes, ce qui suggère l'utilisation préférentielle de demi doses d'HC – 10 à 15 mg par jour en 2 prises – au cours de l'insuffisance surrénale secondaire. Une alternative en cas de déficit corticotrope partiel est l'administration temporaire de l'hydrocortisone seulement au moment d'une maladie aiguë intercurrente. La prise en charge thérapeutique initiale d'un hypopituitarisme antérieur global doit avoir comme priorité la substitution glucocorticoïde, avec seulement, dans un deuxième temps, la substitution des autres axes.

- ✓ **Chez l'enfant**

- *Nouveau-né et nourrisson*

Quand le diagnostic précis d'insuffisance surrénale est posé dès la naissance, le traitement hormonal par l'hydrocortisone en cas HCS est instauré avec une dose freinatrice allant de 10 à 18 mg/m<sup>2</sup>/j, un peu plus élevé pendant les trois premières semaines (période néonatale) : 20 - 40 mg/m<sup>2</sup> par jour en trois prises per os, puis 15 à 20 mg/m<sup>2</sup> par jour jusqu'à 12 mois. Hors HCS la dose substitutive est de 8 à 15 mg/m<sup>2</sup>/j en 2 à 3 prises. La Fludrocortisone® est administré à une dose de 50-100 µg/m<sup>2</sup> par jour en deux doses par voie orale, accompagnée d'un supplément de sel de 2 g/j en quatre prises jusqu'à l'âge de 2 ans. En cas de déficit en 21-hydroxylase, la surveillance est fondée sur la croissance staturopondérale, la maturation osseuse, l'équilibre hydroélectrolytique et les dosages hormonaux (ACTH, 17-OH-progesterone, rénine). Dans les hypo-aldostéronismes isolés, la fludrocortisone et le sel sont indiqués, tandis que dans le pseudo-hypo-aldostéronisme, un supplément de sel constitue la seule ressource thérapeutique. [16,30]

- *Le grand enfant : Même schéma thérapeutique que chez l'adulte*

- ✓ **Nouvelles formes galéniques à libération prolongée :**

Le Plenadren® (Duo- Cort, laboratoires Viropharma, France) a reçu l'autorisation de mise sur le marché en Europe, a consisté à développer un comprimé à libération double, que nous appellerons CLD : la partie externe du comprimé est à libération rapide et la partie centrale à libération plus lente. Avec ce type de comprimé, le patient se réveille avec un taux de cortisol

aussi bas qu'avec un traitement classique, mais il prend dès le lever le CLD qui vise deux objectifs : une ascension rapide des taux de cortisol le matin et des taux soutenus plus longtemps pendant le reste de la journée [16]

✓ **Éducation thérapeutique du patient insuffisant surrénalien.**

La prévention et le traitement précoce de l'ISA reposent principalement sur la capacité des patients à reconnaître les situations à risque et à adapter leur traitement rapidement et correctement. L'éducation thérapeutique des patients est un élément essentiel de la prise en charge non pharmacologique et ne consiste pas simplement à fournir des informations. Elle vise à ce que les patients acquièrent et maintiennent des compétences, un savoir et un savoir-faire leur donnant plus d'autonomie dans la gestion de leur maladie, afin de se protéger des risques liés à celle-ci et de mieux vivre avec elle. L'éducation thérapeutique a montré son intérêt dans plusieurs maladies chroniques dont le diabète sucré. [16]

*Les principaux objectifs éducatifs sont :*

- avoir sur soi les outils de sécurité ;
- savoir identifier les situations à risque et les signes d'ISA débutante ;
- savoir adapter le traitement ;
- utiliser de façon pertinente les ressources du système de soins. [8]

De multiples supports pédagogiques sont maintenant disponibles pour essayer de faciliter le développement de l'éducation thérapeutique au profit des patients insuffisants surrénaliens. Il est primordial de déterminer les « bons » messages éducatifs et de ne pas entraver leur autonomie et leur capacité décisionnelle – par exemple en leur demandant d'obtenir le feu vert de l'endocrinologue ou du médecin urgentiste avant d'appliquer les mesures d'urgence, ce qui amène à une perte de temps avant l'instauration du traitement ainsi que d'informer les partenaires du parcours de soin (carte d'addisonien) pour qu'ils ne donnent pas des indications différentes voire contradictoires. [8]

Ainsi l'éducation thérapeutique va consister à observer les 12 règles d'or suivantes :

1. Prévoyez en lien avec votre médecin traitant, un suivi médical régulier avec le médecin spécialiste de l'insuffisance surrénale.
2. Suivez les prescriptions médicales et prenez votre traitement régulièrement tous les jours : il s'agit d'un traitement hormonal substitutif quotidien, le plus souvent à vie. N'interrompez

jamais le traitement, même quand tout va bien. Respectez et faites respecter les contre-indications médicamenteuses que vous aura signalées votre médecin (exemple les diurétiques).

3. Apprenez à respecter les signes « débutants » d'insuffisance aiguë (apparition d'une fatigabilité, d'une perte d'appétit, de nausées, des douleurs abdominales, d'accès de pâleur ou de sueurs). Dans cette situation :
  - Doubler ou tripler les doses habituelles d'hydrocortisone,
  - Surveiller votre poids,
  - Consulter en urgence votre médecin en l'absence d'amélioration rapide au bout de quelques heures,
  - En cas d'aggravation avec apparition de « signes de gravité », suivez le point 4.
  - Signalez votre médecin un facteur favorisant éventuel (fièvre, stress).
4. Consulter en urgence à l'hôpital ou appeler (ou faites appeler) le 15 ou le 112 devant l'apparition d'un ou plusieurs « signes de gravité » en signalant votre maladie :
  - Une fatigabilité intense gênant le moindre effort,
  - Des vomissements incessants,
  - Une impossibilité à prendre le traitement par le bouche, du fait des troubles digestifs,
  - Une perte de poids brutale, traduisant une déshydratation,
  - Un malaise, une perte de connaissance.
5. Afin de prévenir une insuffisance surrénale aiguë, adapter préventivement, votre traitement hormonal dans certaines situations :
  - Doubler les doses d'hydrocortisone en cas de fièvre et de tout incident (infection, stress)
  - En cas de vomissements ou de diarrhées répétées, le traitement doit être administré par voie intramusculaire, demandez l'avis de votre médecin afin de prévoir selon la prescription médicale, la réalisation pratique de ces traitements à domicile.
6. Informer de votre maladie les professionnels de santé (anesthésistes, chirurgiens, médecins, dentistes, infirmiers) qui pourraient être amenés à vous faire des soins urgents ou programmes et montrez-leur votre carte de soins.

7. Faites connaître aux personnes de votre entourage les signes d'alerte de votre maladie, afin qu'elles puissent vous aider, si besoin, à consulter en urgence.
8. Soyez à jour de vos vaccinations. Pour cela, consultez votre médecin.
9. Pratiquez une activité physique ou sportive adaptée à votre état de santé, le plus régulièrement possible. Demandez conseil à votre médecin. Ayez une alimentation équilibrée et mangez normalement salé.
10. A l'école, le médecin scolaire, en concertation avec votre médecin, vous aidera à organiser l'accueil de l'enfant par la rédaction d'un « projet d'accueil individualisé ».
11. En cas de projet de grossesse ou de grossesse débutante, prévenez votre médecin. Une prise en charge spécifique, en lien avec le médecin obstétricien, est nécessaire pour la grossesse et l'accouchement. Si votre maladie est d'origine génétique, demandez conseil à votre médecin génétique.
12. Portez toujours sur vous votre carte de soins, présentez-la à chaque consultation urgente ou non. Insérez dans le porte carte votre dernière ordonnance de traitement, le bilan le plus récent et les « consignes écrites en cas d'urgence » ; ces documents vous seront remis par le médecin qui assure votre prise en charge spécialisée. **[38,39,50]**

✓ **Surveillance :**

Elle est surtout clinique ++++. Pour adapter les doses, on se fonde sur la sensation ou non de fatigue (mais non spécifique), sur le poids, la TA (couché et debout). On recherche des signes de surdosage en hydrocortisone (gonflement et rougeur du visage, prise de poids, HTA, etc.) et en fludrocortisone (œdème des membres inférieurs, HTA, etc.), et de sous-dosage (hypotension orthostatique, fatigue, nausées, etc.). On peut s'aider, pour adapter la dose de fludrocortisone, du dosage de la rénine, l'impression clinique étant toutefois prépondérante. En revanche, il est inutile de mesurer la cortisolémie ou l'ACTH pour adapter la dose d'hydrocortisone (les taux plasmatiques de cortisol seraient très bas avant la prise, reflétant la production endogène, et très hauts pendant quelques heures après la prise du comprimé ; l'ACTH ne se normaliserait qu'en cas de surdosage important). Biologiquement, il faut vérifier la normalité de l'ionogramme. **[1]**

✓ **Pronostic :**

L'espérance de vie des patients atteints d'insuffisance surrénale et traités est peu connue.

Avant que les glucocorticoïdes ne soient disponibles, le taux de survie à un an de ces patients ne dépassait pas 20 %. L'arrivée de la cortisone, en 1947, transforme le pronostic de cette maladie. Actuellement, le régime normalement salé, le traitement hormonal substitutif à vie:

hydrocortisone, fludrocortisone par voie orale à condition qu'il soit strictement continu, étroitement surveillé et adapté aux événements (toute émotion, infection, diarrhée, intervention chirurgicale impose d'augmenter notablement les doses pour éviter l'état d'urgence de l'insuffisance surrénale aiguë) permettent aux malades une espérance de vie normale.

Toutefois à long terme ce traitement expose les patients à des pathologies liées à la corticothérapie au long cours. Ainsi selon une étude réalisée par E. Elfeleh et al, le devenir à long terme des patients atteints d'insuffisance surrénale se fait vers les décompensations aiguës (28%), le surpoids (30 %), l'obésité (10 %), le diabète (18,3 %), la dyslipidémie (13,3 %) et l'HTA (20 %). [38,41, 51]

### **1.9.2. Traitement du VIH**

C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi intensif de la part des personnels soignants. Le traitement antirétroviral est une trithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou à un inhibiteur de protéase (IP). Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge pour les pays. Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali et seront nécessairement pré-qualifiées par l'OMS (organisation mondiale de la santé).

À l'échelle mondiale, 25,4 millions de personnes vivant avec le VIH recevaient un traitement antirétroviral en 2019, ce qui correspond à un taux mondial de couverture de 67 %. Toutefois, il est nécessaire de redoubler d'efforts pour généraliser le traitement, en particulier pour les enfants et les adolescents. Seuls 53 % d'entre eux recevaient un traitement antirétroviral à la fin de 2019. [42]

#### **1.9.2.1. But :**

Le but du traitement antirétroviral est de rendre et maintenir durablement la charge virale (CV) indétectable afin de restaurer l'immunité, permettant d'augmenter l'espérance de vie et d'améliorer la qualité de vie des patients. [44]

#### **1.9.2.2. Classification :**

Les antirétroviraux sont des médicaments virostatiques destinés à freiner la multiplication du VIH en agissant à différents niveaux de son cycle.

Les ARV sont classés suivant leurs sites d'action et se divisent en 4 familles :

✓ **Les Inhibiteurs d'entrée :**

- Inhibiteurs de fusion (Enfuvirtide)
- Inhibiteurs de CCR5 (Maraviroc)
- ✓ Inhibiteurs de l'intégrase (Raltégravir et Elvitegravir)
- ✓ Les Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse :
  - Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
  - Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
- ✓ Inhibiteurs de la Protéase [42, 44, 45]

**1.9.2.3. Indications et stratégies du traitement antirétroviral :**

Pour l'instauration d'un traitement antirétroviral, l'adhésion du patient est indispensable.

L'indication et la stratégie varient en fonction de l'aspect clinique et immunologique du patient.

Lorsque le patient est symptomatique et lorsque ces symptômes peuvent être en rapport avec l'infection par le VIH, un traitement est recommandé.

Chez les personnes dont le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 350 cellule/mm<sup>3</sup>, l'instauration d'un traitement est recommandée sans délai.

Chez les patients ayant un nombre de CD >350, l'indication du traitement dépendra de l'aspect évolutif de l'infection, en particulier lorsque la charge virale plasmatique est supérieure à 100 000 copies/ml.

Chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de CD4 inférieur à 350 /mm<sup>3</sup>, il est recommandé d'instaurer le traitement antirétroviral, il ne doit être différé que si le patient estime qu'il n'est pas prêt pour débiter le traitement.

Chez les sujets ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 500, si la charge virale plasmatique est stable et inférieure à 50 000 copies, le traitement antirétroviral n'est pas justifié et une surveillance tous les 3 mois est nécessaire.

Chez les personnes ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 500 CD4 et une charge virale élevée, le traitement peut être indiqué. [10]

Outre les indications thérapeutiques définies, il conviendra de préparer le patient et de s'assurer qu'il est à mesure de suivre correctement le traitement antirétroviral

Cependant depuis 2016, l’OMS recommande d’administrer à vie un traitement antirétroviral à toutes les personnes vivant avec le VIH : enfants, adolescents, adultes, femmes enceintes et femmes allaitantes, indépendamment de leur statut clinique ou de leur numération des CD4. A la fin de 2019, 185 pays avaient déjà adopté cette recommandation. [42]

Cette stratégie vient en appui des nouvelles cibles mondiales qui visent à ce que 90 % des personnes infectées par le VIH soient diagnostiquées, 90 % des personnes infectées par le VIH reçoivent le TAR et 90 % des personnes sous TAR voient leur charge virale supprimée d’ici à 2020. [45]

#### **1.9.2.4. Conduite pratique**

Est considéré comme schéma de première ligne tout schéma de première intention prescrit chez un sujet naïf de tout traitement antirétroviral. Toute substitution en cas d’intolérance par exemple est aussi considérée comme un schéma alternatif de première ligne. Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma prescrit après échec thérapeutique de 1ère ligne.

##### ***a. Schémas de première ligne pour le VIH-1***

Il associe deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Le régime préférentiel en première intention est le suivant : Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

Les régimes alternatifs suivants sont possibles :

- Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) [6]

Depuis 2019, le Mali a changé ces directives de la prise en charge du VIH :

- **Schéma de première ligne : VIH1**

##### **-Adultes et adolescents :**

Il associe deux INTI et un inhibiteur d’intégrase, de préférence le Dolutégravir.

Le schéma préférentiel de 1<sup>ère</sup> ligne est le suivant :

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Dolutégravir (DTG)

Le schéma alternatif de première intention est le suivant :

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC)400 + Efavirenz (EFV)

Remarque :

- Ne pas utiliser le Tenofovir (TDF) en cas d'insuffisance rénale (IR).
- En cas de troubles neuropsychiatriques graves (hallucination et psychose) imputables à l'Efavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine.
- La Névirapine (NVP) doit être administrée à demi-dose (200 mg/jour) pendant les 14 premiers jours de traitement puis en pleine dose (200 mg x 2/jour) par la suite.
- En cas d'arrêt de la Névirapine pour une durée excédant 7 jours, sa réintroduction doit toujours se faire à dose progressive.
- Si un traitement contenant un INNTI (longue demi-vie) doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.
- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'Efavirenz (surveillance régulière).
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par le Tenofovir (TDF) ou Abacavir (ABC) en tenant compte de leur compatibilité.
- En cas d'association Abacavir + Névirapine/Efavirenz il faut une surveillance clinique accrue.
- En cas d'anémie et/ou de neuropathies utiliser un schéma à base d'Abacavir et Tenofovir ou d'Abacavir et Lamivudine.

Il faut proscrire les associations suivantes :

- Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC), en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique.
- Tenofovir(TDF) + Didanosine (DDI) en raison de sa moindre efficacité, de ses interactions, de la toxicité augmentée du DDI et de la baisse des lymphocytes TCD4.
- Abacavir (ABC) + Didanosine (DDI) en raison des risques d'accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde). [6]

✓ **Schémas de première ligne pour le VIH-2 ou co-infection VIH-1 et VIH-2 (ou patients infectés par le VIH-1 du groupe O)**

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui ne sont pas efficaces sur le VIH-2 ou sur VIH-1 de groupe O. On utilisera les

schémas thérapeutiques associant des inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse à un inhibiteur de protéase boosté (IP/r) ou 3 INTI.

Le traitement préférentiel de première ligne est le suivant:

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Lopinavir / Ritonavir (LPV/r)

Les alternatives thérapeutiques en cas de toxicité, d'intolérance ou d'interaction médicamenteuse sont les suivantes :

- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + ATV/r
- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + ATV/r
- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC)

#### ***b. Traitement de 2ème ligne***

- Il est indiqué chez un patient en échec thérapeutique documenté à un traitement de 1ère ligne. Chez un patient en échec thérapeutique du fait d'une inobservance caractérisée, il faudra reprendre l'éducation thérapeutique du patient et renforcer l'observance avant d'envisager tout changement de ligne thérapeutique. [6]

#### **✚ Echec de 1ère ligne thérapeutique**

Pour les échecs de 1ère ligne si la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml

- Contrôler la CV trois mois plus tard ;
- Si la CV plasmatique est  $\geq 1000$  copies/ml, modifier le traitement dès que possible et passer en 2ème ligne ;
- Si la charge virale reste inférieure à 1000copies/ml, maintenir le traitement de 1ère ligne.

Le schéma de 2e ligne doit inclure au moins 2 nouvelles molécules dont l'une issue d'une famille différente des familles utilisées en première ligne. La lamivudine (3TC) doit être toujours maintenue en 2ème ligne (Cf. Tableau IV) En cas d'échec thérapeutique confirmé VIH-1 et VIH-2 de la 1ère ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé : 2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques + 1 inhibiteur de protéase Boosté

Les IP préférentiels sont : Lopinavir-r (LPV/r), Atazanavir-r (ATV/r). Ils ont un effet inhibiteur sur la stéroïdogénèse.

**Tableau V** : Les alternatives de seconde ligne possibles en fonction des schémas utilisés en première ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel [6].

SCHEMAS 1ERE LIGNE	SCHEMAS 2EME LIGNE	SCHEMAS 2EME LIGNE ALTERNATIFS
TDF + 3TC + DTG	AZT + 3TC +ATV/r (ou LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r
Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) 400	AZT + 3TC + DTG	AZT + 3TC + ATV/r (ou LPV/r ou DRV/r)
Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Raltégravir (RAL)	AZT + 3TC + ATV/r	TDF + 3TC + ATV/r (ou LPV/r)

- **ADOLESCENTES ET FEMMES EN AGE DE PROCREER**

→ Les adolescentes et les femmes en âge de procréer sous une contraception efficace. Le schéma préférentiel est le même que celui des adultes et adolescents.

→ Les adolescentes et les femmes en âge de procréer ayant des difficultés d'accès à la contraception ou un désir d'enfant (procréation). Il leur sera proposé le schéma alternatif suivant :

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) 400

#### Echec de 2ème ligne thérapeutique

Pour les échecs de 2ème ligne si la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml :

- Vérifier et renforcer l'adhésion ;
- Contrôler la CV trois mois plus tard. Si la CV plasmatique est supérieure ou égale à 1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible en tenant compte du résultat du test de résistance :
- En cas d'absence de mutation de résistance : renforcer l'observance au traitement ;
- En cas de présence de mutation de résistance, remplacer par une combinaison de molécules actives (discussion multidisciplinaire) et renforcer l'observance. Si le contrôle de la CV plasmatique est inférieur à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 2ème ligne. L'objectif du nouveau traitement : réduction de la CV d'au moins 2log à M3 et indétectabilité à M 6.
- Utiliser 2 ou 3 molécules actives au sein de la nouvelle combinaison (y compris des molécules appartenant à des classes déjà utilisées)

- Toute combinaison doit comprendre au moins une molécule complètement active plus une nouvelle molécule comme le Darunavir/ritonavir (DRV/r) ou le Raltégravir (RAL) en fonction du résultat du test de résistance ;
- Différer le changement si 2 molécules sont actives au vue du résultat du test de résistance sauf chez les patients très immunodéprimés et ceux ayant un risque élevé de dégradation clinique et/ou immunologique.
- Si les options thérapeutiques sont limitées, demander une utilisation compassionnelle des nouvelles molécules et la participation des essais cliniques sur des nouvelles molécules. Les patients en échec de seconde ligne sans nouvelles molécules doivent continuer avec une combinaison bien tolérée. [6]

### **Choix des molécules de 3<sup>ème</sup> ligne**

Les patients en échec virologique de 2<sup>ème</sup> ligne doivent être gérés en fonction du résultat du test de génotypage de résistance. Optimisation de la nouvelle combinaison thérapeutique de 3<sup>ème</sup> ligne

En cas de multi résistance aux INTI, éviter cette classe mais envisager de maintenir la Lamivudine (3TC) même en cas de présence de résistance documentée (mutation M184V), sélectionner un IP boosté actif et éviter autant que possible l'utilisation de 2 IP boostés.

Le schéma de troisième ligne recommandé sera :

- En fonction des molécules actives issues du génotypage ;
- Si absence du génotypage, le staff proposerait : Darunavir/r (DRV/r)+ 1INTI sensible (3TC) + Raltégravir (RAL)

Ce traitement sera complété par :

- Les traitements associés aux antirétroviraux
- La prophylaxie des infections opportunistes
- Le traitement curatif des Infections Opportunistes
- Le traitement prophylactique des Infections Opportunistes[6, 53]

#### **1.9.2.5. Particularités du traitement ARV chez l'insuffisant surrénalien :**

Concernent surtout les interactions médicamenteuses entre l'hydrocortisone en tant que corticoïde et les antirétroviraux.

**a- Sur le plan pharmacodynamique, tenir compte :**

- De la majoration de l'effet torsadogène du Darunavir
- De la majoration de l'effet hyperglycémiant des Inhibiteurs de la protéase du VIH.

**b- Sur le plan pharmacocinétique (évolution de la concentration du médicament dans le temps dans l'organisme) :**

La métabolisation des corticoïdes étant en partie assurée par l'iso enzyme CYP3A4 du cytochrome P450, ils sont donc sensibles :

- **Aux inducteurs enzymatiques** (accélèrent le métabolisme donc diminuent la durée d'action par accélération de l'élimination) : le Ritonavir.

Des adaptations posologiques et des surveillances seront nécessaires pour obtenir l'action optimale du médicament.

- **Aux inhibiteurs enzymatiques** (entraînent un ralentissement du métabolisme des corticoïdes conduisant à une augmentation de leur concentration plasmatique et peuvent conduire à un risque d'hypercorticisme) : Darunavir [18, 46]

**1.9.3. Coinfection VIH Tuberculose**

**1.9.3.1. Co infection VIH 1 Tuberculose :**

La prise en charge de la tuberculose est complexe chez le patient VIH. Elle dépend de la précocité du diagnostic et de l'identification pour l'instauration d'un traitement, d'autant que les souches atypiques sont souvent naturellement multirésistantes aux antituberculeux classiques. [18, 44,45,46]

Une fois le diagnostic de tuberculose est porté chez une PVVIH, le traitement antituberculeux de première ligne, quotidien, doit être immédiatement appliqué et le médecin responsable du centre de référence du programme de lutte contre le VIH/SIDA doit être informé pour adapter le traitement par les antirétroviraux.

Les ARV peuvent être introduits après deux semaines de traitement antituberculeux, compte tenu des réactions d'intolérance et des réactions paradoxales en rapport avec la restauration immunitaire (exacerbation de signes cliniques et radiologiques) et ce afin de les minimiser. Il y a lieu de tenir compte des interactions médicamenteuses entre la rifampicine et les ARV en particulier les anti protéases et la NVP.

La Névirapine (NVP) n'est pas recommandée en raison de son hépatotoxicité additive à celle des antituberculeux.

Si le traitement antirétroviral doit débiter en même temps que la rifampicine, on privilégiera donc l'Efavirenz (EFV à 800mg pour les patients de plus de 60 kg).

A la fin du traitement antituberculeux standardisé, le malade doit être informé du risque de rechute qui se manifesterait par la reprise des symptômes respiratoires évocateurs de la tuberculose. Il n'y a pas de preuve que la prolongation du traitement antituberculeux diminue le risque de rechute. **[18, 44,45,46]**

#### ✓ *Modalités du traitement*

Le traitement de la tuberculose du PVVIH n'est pas a priori différent du traitement d'une personne séronégative et repose sur un traitement combiné (deux mois d'une quadrithérapie « intensive » associant rifampicine, isoniazide, éthambutol et pyrazinamide, et quatre mois de bithérapie « de consolidation » associant rifampicine et isoniazide) pour une durée totale de six mois.

Actuellement le premier choix chez un patient coinfecté et n'ayant jamais reçu un traitement anti rétroviral est la combinaison :

Tenofovir + Emtricitabine + Efavirenz

Cette combinaison peut être employée avec la rifampicine sans ajustement posologique.

Une deuxième combinaison considérer comme l'association la moins susceptible d'engendrer une atteinte hépatique avec 3 INRT est :

Zidovudine + Abacavir + Lamivudine

Son introduction ne peut cependant pas se faire si la charge virale initiale est élevée (>100000 copies /ml) ou en cas d'hypersensibilité.

Si le traitement antirétroviral doit débiter en même temps que la rifampicine, on privilégiera donc l'Efavirenz (EFV à 800mg pour les patients de plus de 60 kg).

Stavudine (d4t) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV). **[18, 44,45,46]**

✓ ***En cas de découverte de la TB sous traitement ARV:***

Adapter le traitement :

-Si deux INTI + EFV<sub>600</sub> ne pas changer le schéma en cours ;

-Si deux INTI+ NVP substituer la NVP par EFV<sub>600</sub> ou 3 INTI ou continuer deux INTI + NVP

en renforçant le contrôle des transaminases : J5, J15, M1, M2 et M3

**1.9.3.2. Co-infection VIH-1/VIH-2 (ou infecté par le VIH-1 du groupe O) et Tuberculose :**

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (Efavirenz, Névirapine) qui ne sont pas efficaces sur le virus VIH2 ou sur le VIH-1 du groupe O. On utilisera les schémas thérapeutiques associant les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur de protéase (IP).

✓ ***Le traitement de première ligne préférentiel est le suivant :***

Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)

Les alternatives thérapeutiques en cas de toxicité, d'intolérance ou d'interaction médicamenteuse sont les suivantes :

- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)
- Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Saquinavir/Ritonavir (SQV/r)
- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC)

Cas des patients ayant déjà reçu un traitement ARV (non naïf)

Patients ayant interrompus leur traitement ARV : Certains patients qui ont déjà reçu un traitement ARV dans le passé mais l'ont interrompu (patient non naïf si supérieur à 1 mois de traitement ARV au cours des 2 années précédentes) peuvent se présenter dans les structures de santé. S'il n'y a pas de suspicion de résistance aux ARV, le traitement initial reçu sera utilisé. Patients traités par le passé avec d'autres régimes ARV : Les patients observants et traités efficacement par un schéma thérapeutique différent des schémas préférentiels actuels seront maintenus sous cette ligne thérapeutique. **[18, 44,46]**

### ✓ *Traitement de 2ème ligne :*

Il est indiqué :

- chez un patient observant et en échec thérapeutique documenté. - chez un patient en échec thérapeutique du fait d'une inobservance caractérisée, il faudra reprendre l'éducation thérapeutique du patient et renforcer l'observance avant d'envisager tout changement de ligne thérapeutique.

-Protocoles des échecs thérapeutiques En cas d'échec thérapeutique confirmé de la 1ère ligne, le schéma préférentiel de la deuxième ligne suivante est recommandé : Abacavir (ABC) + Didanosine (DDI) + Indinavir/Ritonavir (IDR/r) Les alternatives suivantes sont possibles en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel : Abacavir + Ténofovir (TDF) + Indinavir/Ritonavir Abacavir + Ténofovir + Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) Zidovudine + (DDI ou TDF) + IP boosté L'association DDI + Ténofovir n'est pas recommandée en raison d'une toxicité cumulée (pancréatique, lymphopénie) [18,44, 46].

Le traitement de deuxième ligne recommandé en cas d'échec thérapeutique chez un patient infecté par le VIH2 est le suivant : Abacavir + (Didanosine ou Ténofovir) + Lopinavir/Ritonavir

#### **1.9.4. Traitement de la tuberculose :**

##### **1.9.4.1. Isolement des patients contagieux :**

En cas de tuberculose bacillifère (tuberculose pulmonaire avec présence de BAAR à l'examen direct), le patient doit être isolé, avec ou sans hospitalisation, durant la phase de contagiosité maximale. Elle persiste 1 à 3 semaines après l'initiation du traitement.

Les critères permettant la levée de l'isolement sont l'amélioration clinique (disparition de la fièvre, diminution de la toux), et/ou la négativation de l'examen direct des expectorations en microscopie.

La probabilité d'une résistance aux antituberculeux de 1ère ligne doit être évoquée sur un antécédent de tuberculose traitée, une forte prévalence de tuberculoses résistantes dans le pays d'origine du patient, un échappement clinique au traitement ou en cas d'infection par le VIH. L'isolement doit alors être prolongé. [7, 47, 48]

##### **1.9.4.2. Principes**

Le traitement de toutes les formes de tuberculose active repose sur une antibiothérapie prise de façon régulière. En fonction de l'état clinique, de la situation sociale du patient, il peut être décidé une mise au repos, un arrêt des activités professionnelles.

Le traitement antibiotique de 1ère ligne de la tuberculose active et les examens cliniques et paracliniques de surveillance sont très bien codifiés par l’OMS.

La primo-infection patente avec signes généraux et/ou radiologiques doit être considérée comme une tuberculose active. Elle doit être traitée comme telle. [47]

#### **1.9.4.3. Traitement standard**

Le traitement standard dure 6 mois. Il repose sur l’administration quotidienne d’une seule prise orale à jeun d’antibiotiques, de préférence le matin. Le traitement d’attaque dure 2 mois, suivi d’une phase d’entretien pendant les 4 mois suivants. L’objectif de la poly antibiothérapie est d’agir de manière complémentaire sur les différentes populations de Mycobacterium tuberculosis complex et de prévenir l’émergence de mutants résistants. Ces mutants sont à l’origine des rechutes à bacilles résistants. [47]

**Tableau VI : traitement de la tuberculose active [47]**

Nom du groupe	Antibiotiques antituberculeux
Antituberculeux de 1ère ligne per os	Isoniazide Rifampicine Éthambutol Pyrazinamide
Antituberculeux de 2nde ligne par voie parentérale	Kanamycine Amikacine Capréomycine
Fluoroquinolones	Lévofoxacine Moxifloxacine Gatifloxacine Ofloxacine
Antituberculeux bactériostatiques de 2nde ligne per os	Éthionamide Prothionamide Cyclosérine Térizidone Para-aminosalicylate
Antituberculeux du groupe 5	Clofazimine Linézolide Amoxicilline/Clavulanate Imipénème/Cilastatine Clarithromycine

**Tableau VII : Traitement standard de la tuberculose de l'adulte [47]**

	1er et 2ème mois	3ème au 6ème mois
Isoniazide	4 à 5 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	4 à 5 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>
Rifampicine	10 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	10 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>
Pyrazinamide	20 à 25 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	
± Éthambutol	15 à 20 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	

**1.9.4.4. Surveillance**

La majorité des antibiotiques antituberculeux sont excrétés par voie rénale. La créatininémie doit donc être contrôlée avant le début du traitement.

En cas de concentration normale, elle n'a plus ensuite à être contrôlée.

L'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide sont métabolisés par le foie. Ils exposent à un risque de cytolysse hépatique. Les transaminases doivent être dosées avant l'initiation du traitement, et après 2, 4, 6, et 8 semaines de traitement. En présence d'autres facteurs de risque hépatique, une surveillance accrue des transaminases est recommandée la première semaine.

Le pyrazinamide et ses métabolites sont excrétés en compétition avec l'acide urique. L'uricémie doit être dosée avant l'initiation du traitement.

L'éthambutol possède une toxicité potentielle pour le nerf optique. Champ visuel et vision des couleurs doivent être contrôlés au cours du premier mois de traitement. Cet examen ophtalmologique peut être différé d'une à deux semaines quand la contagiosité du patient est estimée avoir diminué.

En cas de résultats biologiques anormaux, la posologie des antibiotiques doit être strictement adaptée. La prise en charge sera confiée à un spécialiste, de manière à éviter les toxicités.

Les dosages sériques d'antibiotiques ne sont pas recommandés en routine. Ils sont réservés aux patients suspects de mauvaise observance, de malabsorption digestive ou d'interactions médicamenteuses.

La perte de poids fréquente au moment du diagnostic de tuberculose nécessite d'adapter les posologies à l'évolution du poids du patient. [7, 47]

#### **1.9.4.5. Traitement de la tuberculose multirésistante**

Le traitement standard de la tuberculose est inefficace sur les souches multirésistantes de *M. tuberculosis* complex. On compte 400 000 nouveaux cas de tuberculoses multirésistantes par an. Le traitement de la tuberculose multirésistante repose sur des avis d'experts. Il est basé sur une association d'antibiotiques issus des 5 groupes hiérarchisés d'antituberculeux de 1ère et de 2nde ligne. Ce traitement est à haut risque d'intolérance et de toxicité. [47,48]

Les posologies peuvent être choisies selon un protocole standardisé ou de manière empirique. Le traitement sera secondairement individualisé après obtention du profil de résistance aux antituberculeux des souches responsables. Selon les recommandations de l'OMS, la phase intensive du traitement doit être prolongée au moins 8 mois. [47,48]

Le traitement d'attaque devrait inclure en routine une fluoroquinolone et un antituberculeux injectable, dans une combinaison d'au moins 4 antituberculeux de 2<sup>de</sup> ligne, en association avec le pyrazinamide.

Le traitement en phase d'entretien devrait être administré au moins 20 mois chez les patients sans antécédent de traitement de tuberculose multirésistante. Les patients précédemment traités pour une tuberculose multirésistante devraient être traités au moins 30 mois. **[47,48]**

L'administration de ce traitement, limitée à 9 à 12 mois dans des populations n'ayant jamais été traitées pour une tuberculose multirésistante, est en cours d'évaluation. L'efficacité serait acceptable. Les effets indésirables seraient moins nombreux. **[47]**

Les souches ultrarésistantes sont d'apparition plus récente. Dans les pays d'endémie tuberculeuse, elles sont très difficiles à diagnostiquer et à traiter. Leur pronostic est aussi sombre que celui des tuberculoses non traitées, avec une mortalité proche de 50 %. Leur mortalité atteindrait 98 % chez les patients infectés par le VIH. **[47, 48, 49]**

L'activité antituberculeuse du linézolide, du sulfaméthoxazole, des combinaisons carbapénèmes/clavulanate et de la clofazimine est incertaine ou faible. Ces antituberculeux sont pour l'instant réservés au traitement des tuberculoses ultrarésistantes.

## 2. Méthodologie

### 2.1. Cadre d'étude

#### ✓ *Lieu d'étude*

Cette étude s'était déroulée au service de médecine interne du CHU de POINT G de Bamako.

L'hôpital du Point G a été créé en 1906 et devenu fonctionnel en 1912 sur une superficie de 25 hectares et était administré par des médecins militaires français jusqu'en 1958. Il est érigé en hôpital en 1959. Le statut de CHU lui sera accordé en 2006.

#### ✓ *Locaux*

Le service de médecine interne est situé à l'est dans l'enceinte du centre hospitalo-universitaire du Point G.

Il s'agit d'un bâtiment de R+2 (rez de chaussée avec deux étages) :

- **Rez de chaussée** : des salles d'hospitalisation, des salles de consultation, des salles pour la fibroscopie œsogastroduodénale et d'ano rectoscopie, une salle d'éducation pour diabétique, un bureau pour le major, une unité de soins intensifs non fonctionnelle et des toilettes pour visiteurs

- **1<sup>er</sup> étage** : des salles d'hospitalisation, un bureau pour l'infirmier major, une unité de soins intensifs non fonctionnelle, une unité de gériatrie non fonctionnelle et des toilettes pour visiteurs

- **2<sup>ème</sup> étage** : les bureaux des professeurs et assistants du service, une salle de staff, bureau pour les DES et internes du service.

#### **Ressources humaines :**

- 2 Professeurs agrégés.
- 2 Assistants cliniques en Médecine Interne.
- 4 Médecins praticiens hospitaliers en médecine interne
- 11 Infirmiers
- 5 Aides-soignants
- 8 Techniciens de surface

## **2.2. Type d'étude**

Nous avons conduit une étude transversale avec recueil rétrospectif des données.

## **2.3. Période d'étude**

L'étude a porté sur les dossiers des malades vivants avec le VIH et/ou la tuberculose entre Janvier 2015 et Décembre 2019 (soit 5 ans).

## **2.4. Population d'étude**

Notre population d'étude était composée de malades vivants avec le VIH et/ou atteints de tuberculose hospitalisés au service de médecine interne pendant la période concernée.

### **✓ Critères d'inclusion**

Etaient inclus dans notre étude :

Tout patient vivant avec le VIH et/ ou la tuberculose hospitalisé dans le service de médecine interne durant la période d'étude.

### **✓ Critères de non inclusion**

- Tout patient non porteur du VIH et non tuberculeux.
- Patients vivant avec le VIH et ou la tuberculose suivis hors du service de médecine interne.
- Patients vivant avec le VIH et ou la tuberculose hospitalisés au service de médecine interne en dehors de la période d'étude.
- Les patients ayant refusé de participer à l'étude.

## **2.5. Calcul de la taille de l'échantillon et Echantillonnage**

Notre échantillonnage étant non exhaustif, nous traiterons tous les dossiers éligibles durant la période concernée.

Ainsi à la fin de cette étude nous avons dégagé au delà des variables couramment rapportés par les auteurs concernant la fréquence de l'insuffisance surrénale chez les PVVIH et les tuberculeux, des données chiffrées sur la fréquence de l'insuffisance surrénale au sein de notre sous-groupe de patients coinfecteds par le VIH et la tuberculose. Ceci est d'autant plus important qu'il nous a permis d'avoir une idée sur la significativité ou pas de l'influence de la coinfection sur la survenue de l'insuffisance surrénale par rapport au terrain VIH isolé ou au terrain tuberculeux isolé.

## **2.6. Techniques et collecte des données**

Les informations complètes ont été obtenues et recueillies à partir des fiches d'enquête élaborées en fonction des différentes variables étudiées :

profession, âge, sexe, ethnie, statut matrimonial, niveau d'instruction, antécédents personnels (médicaux, chirurgicaux, gynéco-obstétricaux), statut sérologique, charge virale initiale, charge virale récente, taux de CD4 initial, taux de CD4 récent, tuberculose confirmée ou non, forme de tuberculose, bilan complémentaire de confirmation, insuffisance surrénale confirmée ou non, signes (cliniques et biologiques de l'insuffisance surrénale), fonction rénale, évolution (amélioration clinique, biologique, sortie contre avis médical, réhospitalisation, décès).

## **2.7. Aspects éthiques de l'étude**

L'anonymat et la confidentialité des dossiers des patients colligés étaient respectés conformément aux règles d'éthique médicale et la législation sur la recherche biomédicale et scientifique en vigueur au Mali et l'étude s'est déroulée sous la responsabilité éthique et scientifique de la directrice de mémoire.

## **2.8. Traitement et analyse des données**

Le traitement des données était à la fois manuel et informatisé.

Les étapes suivantes étaient suivies :

- La vérification des données et la correction des éventuelles erreurs d'enregistrement sur les fiches de collecte de données ;
- Le codage des données ;
- Les données étaient saisies sur le logiciel SPSS version 21.0 for Windows pour analyse.
- La saisie, le traitement de texte, des tableaux et des figures étaient effectués à l'aide des logiciels Word et Excel.
- Le dépouillement manuel des données qualitatives.

### 3. RESULTATS

#### 3.1. Résultats globaux :

Au cours de cette étude 191 dossiers de patients ont été colligés tous vivants avec le VIH et ou la tuberculose, parmi eux 93 femmes (48.3%) et 98 hommes (51.7%)

Parmi cette population nous avons :

- 116 PVVIH (isolés) non tuberculeux dont : 106 cas de VIH1, 5 cas de VIH2, 5 cas de VIH1+2.  
Parmi ces 106 cas de PVVIH isolés, 27 souffraient d'insuffisance surrénale soit 23.3%.
- 38 patients tuberculeux (isolés) séronégatifs parmi lesquels 3 souffraient d'insuffisance surrénale soit 7,9%.
- 37 Cas de coinfection VIH/ tuberculose parmi lesquels 13 souffraient d'insuffisance surrénale 35,1 %.
- 43 cas d'insuffisance répartis entre les PVVIH et/ou la tuberculose soit une fréquence de 22%.

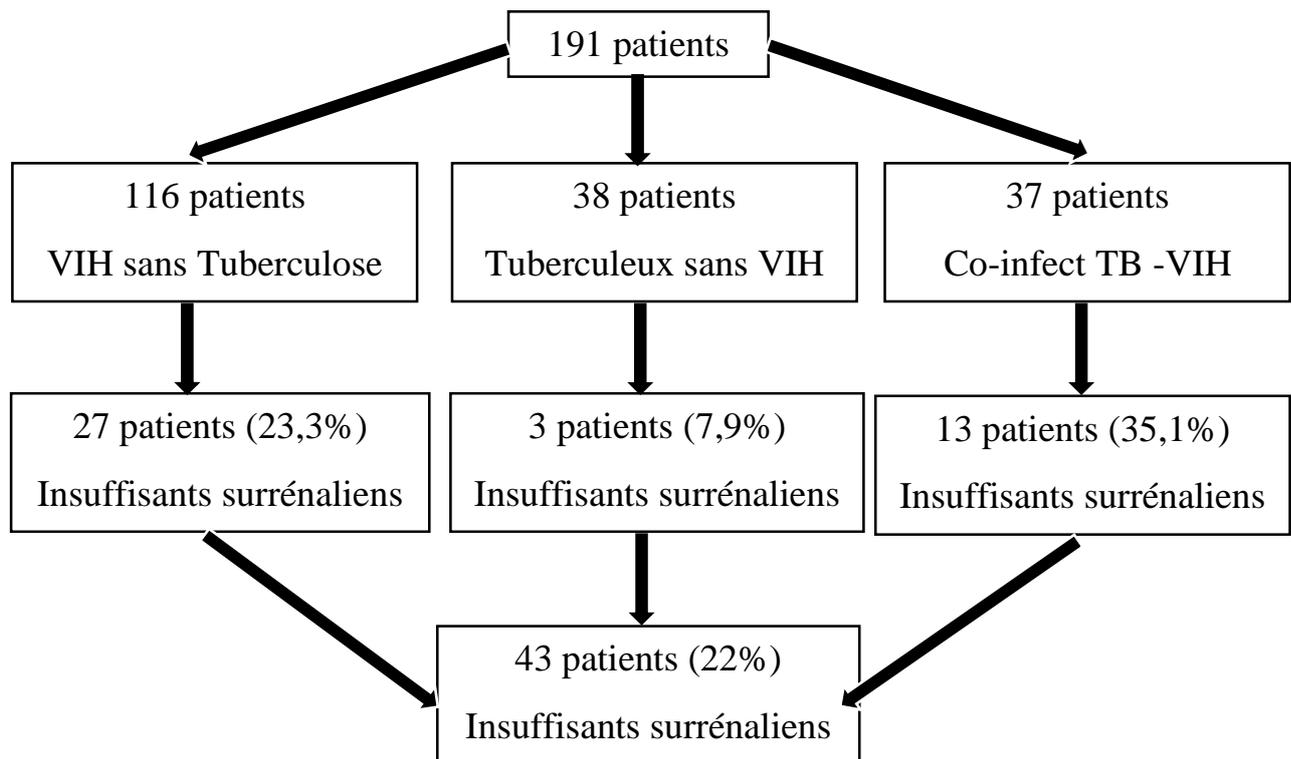
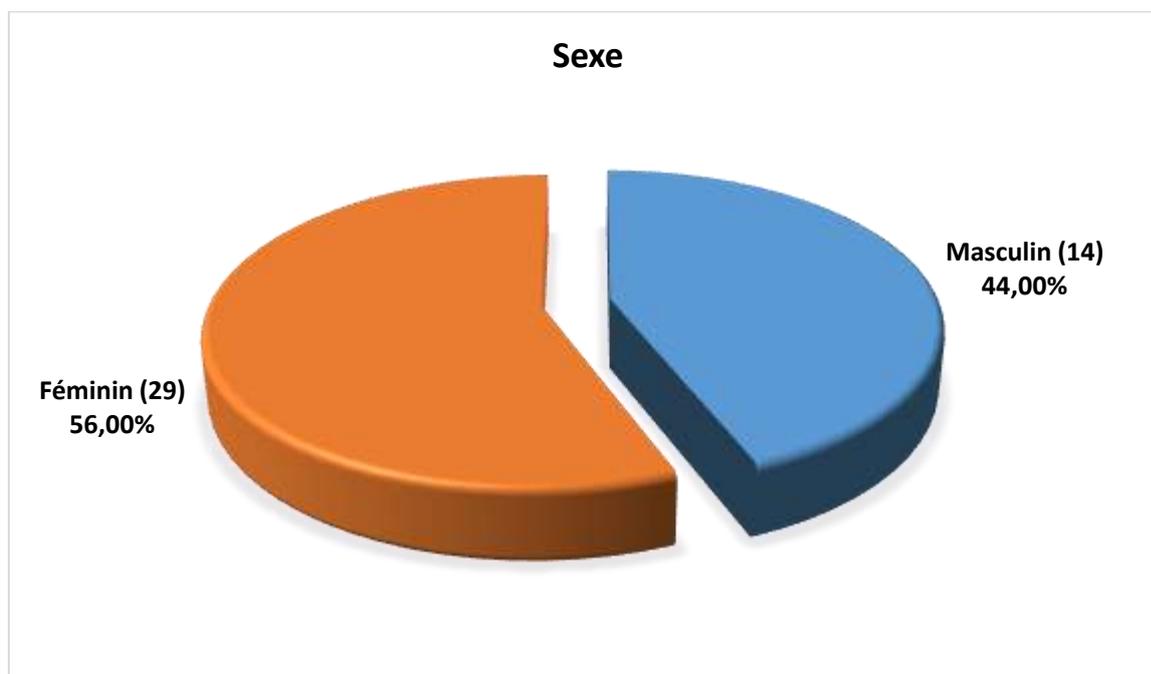


Figure 4 : Résultats globaux

### 3.2. Résultats Descriptifs :

#### 3.2.1. Etude épidémiologique



**Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe**

Le sexe féminin représentait 56% des patients.

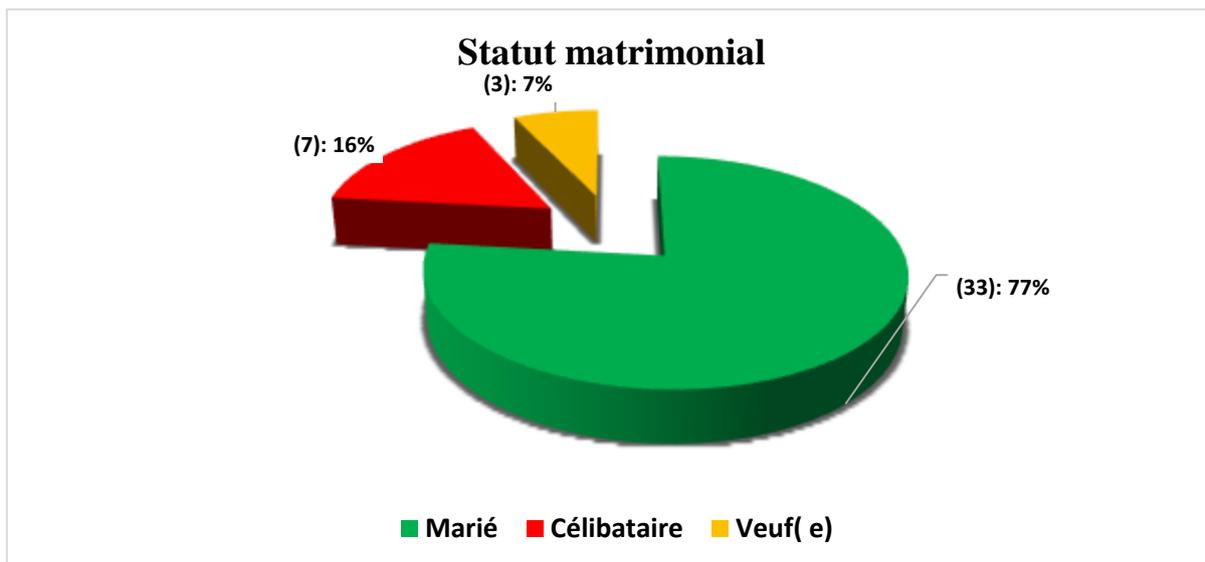
Le sex ratio était de 0,48.

**Tableau VIII : Répartition des patients selon tranche d'âge**

Tranche d'âge	Effectifs	Fréquence
0 – 20 ans	1	2,33
21 – 30 ans	5	11,63
31 – 40 ans	17	39,53
41 – 50 ans	11	25,58
51 – 60 ans	6	13,95
> 60 ans	3	6,98
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100</b>

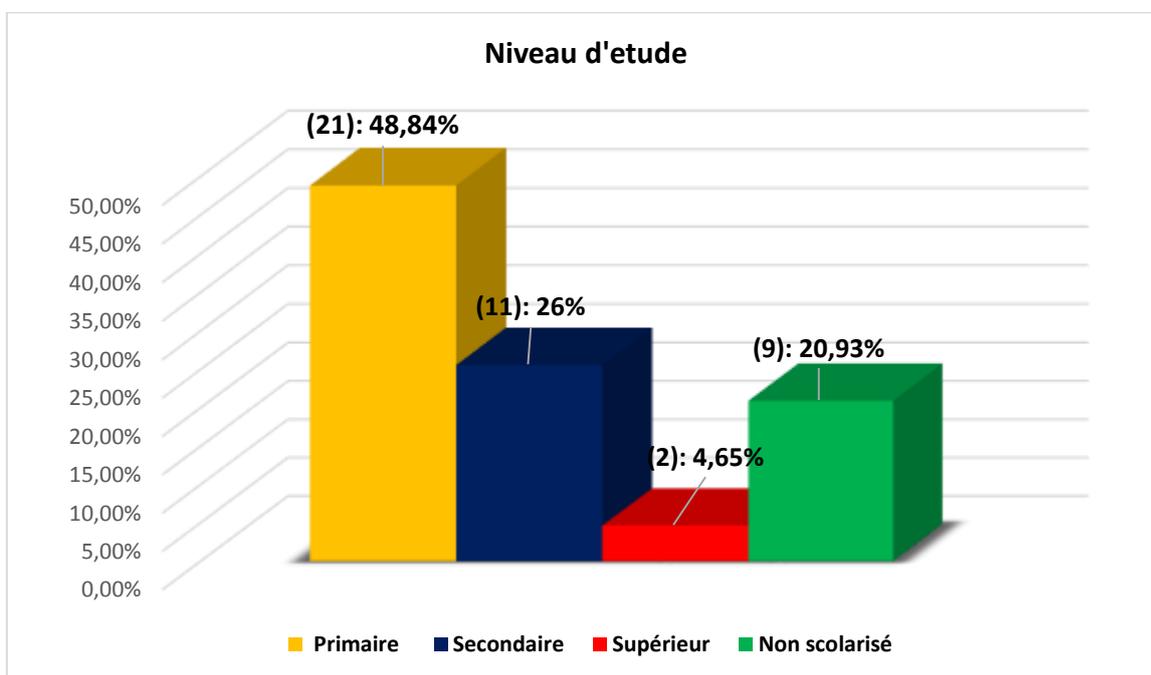
La tranche d'âge 31 – 40 ans a représenté 39,53%.

L'âge moyen des patients était de  $42 \pm 6.46$  ans avec un âge minimum de 19 ans et un âge maximum de 70 ans.



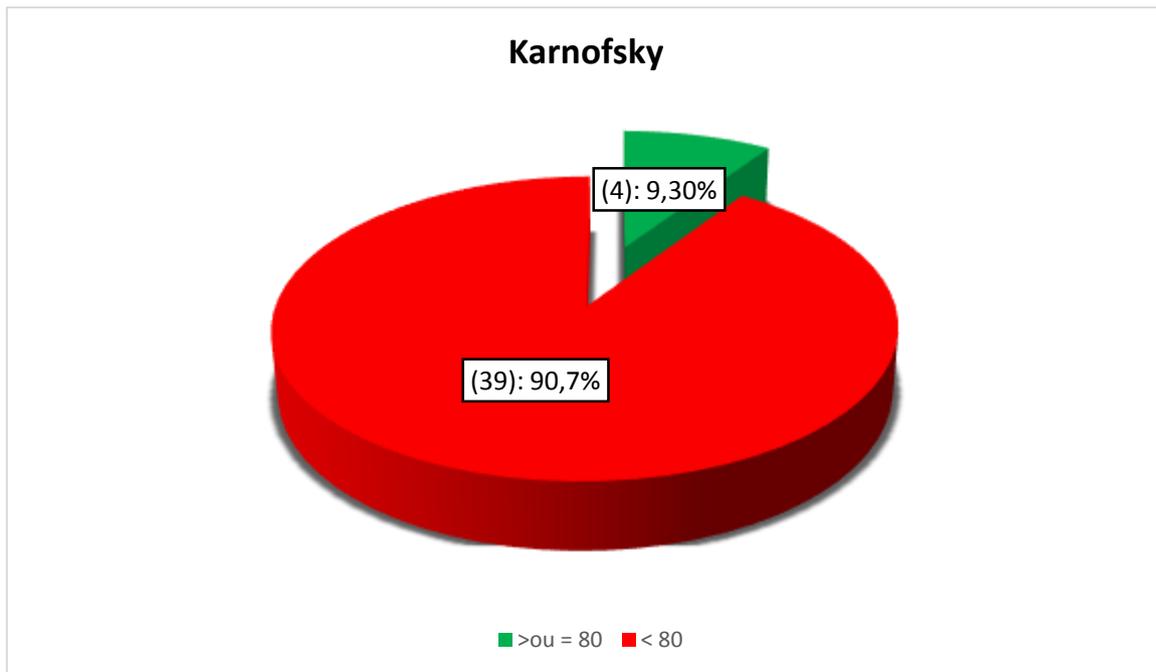
**Figure 6 : Répartition selon le statut matrimonial**

Les mariés représentaient 77% des patients.



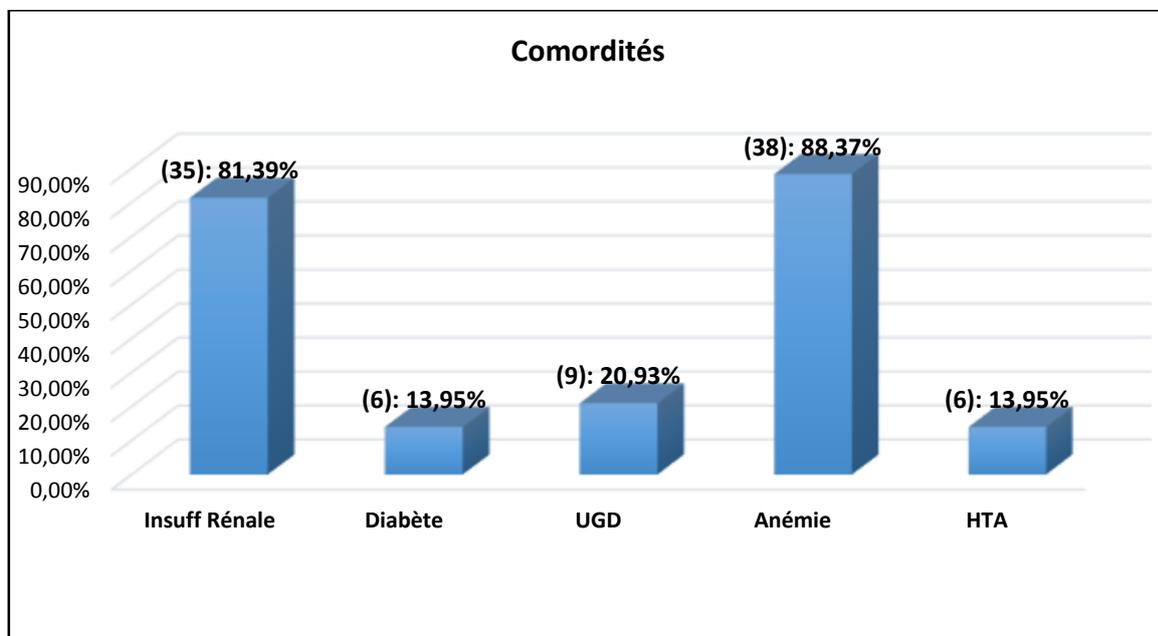
**Figure 7 : Répartition selon le niveau d'étude**

Le niveau d'étude primaire représentait 48,84%



**Figure 8 : Répartition des patients selon l'indice de Karnofsky**

Les patients incapables de mener une activité normale à l'admission représentaient 90,7%



**Figure 9 : Répartition des patients selon les comorbidités**

L'anémie et l'insuffisance rénale étaient les comorbidités retrouvées dans respectivement 88,37% et 81,39%.

### 3.2.2. Etude clinique

**Tableau IX : Répartition des patients selon les résultats de la cortisolémie de 8 h**

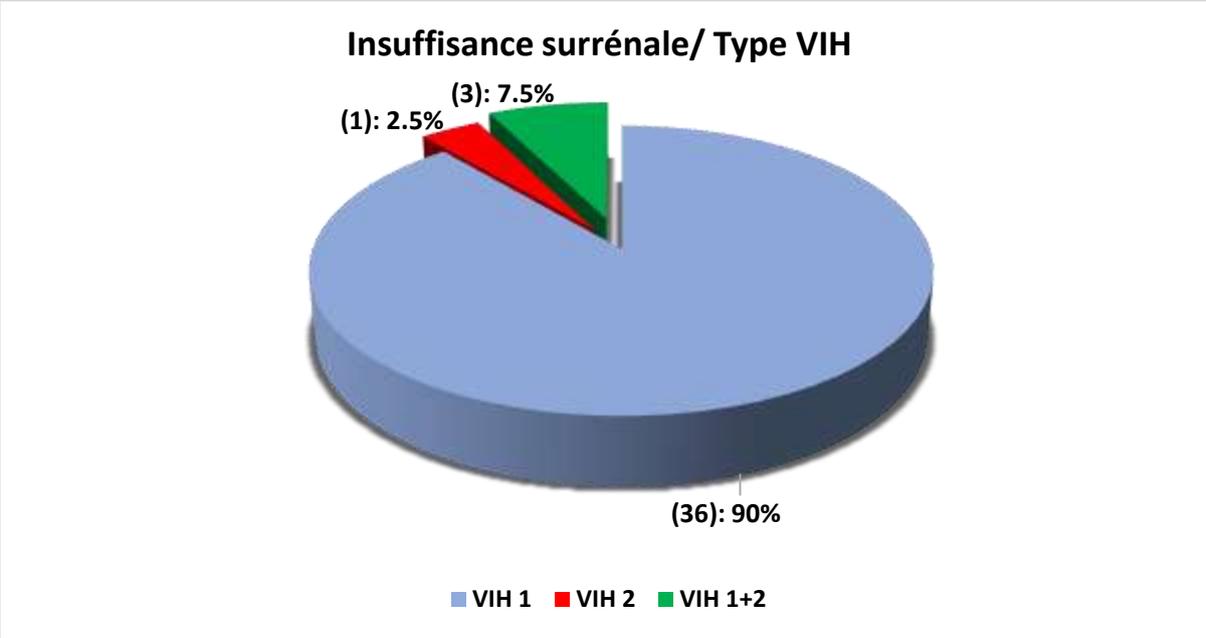
<b>Cortisolémie de 8 h</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Fréquence</b>
<b>3-19 µg/dl</b>	13	30,2
<b>&lt; 3 µg/dl</b>	30	69,8
<b>Total</b>	43	100

La certitude diagnostique était obtenue avec la cortisolémie de 8 heures chez 69,8% des patients.

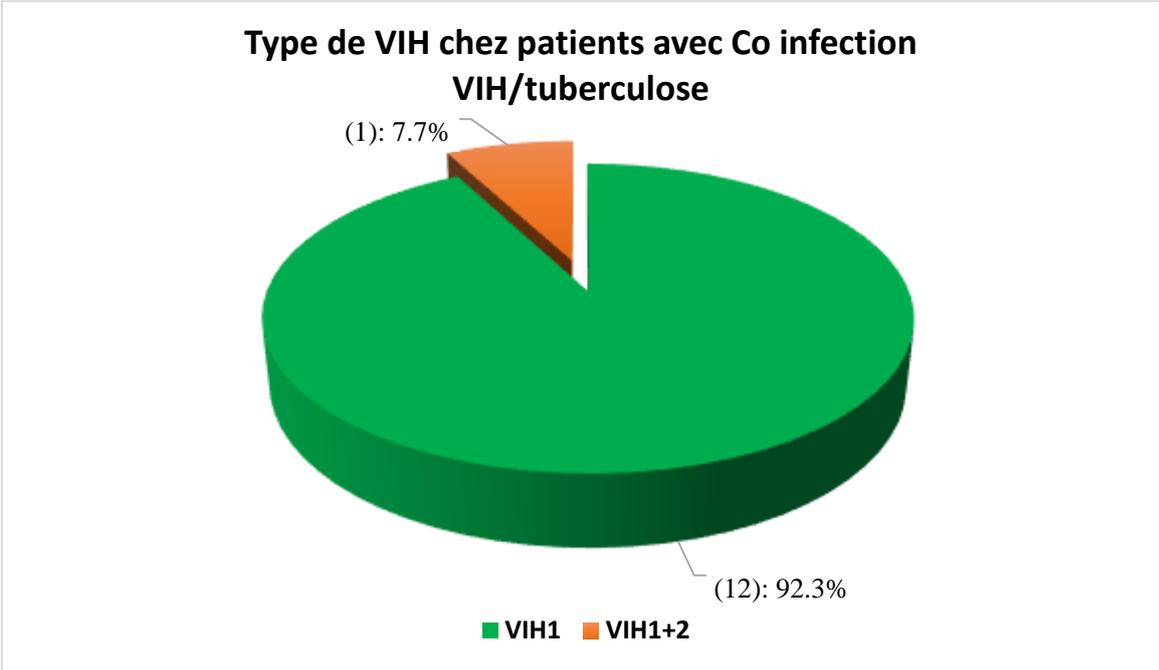
**Tableau X : Répartition des patients selon les résultats du test au synacthène (T + 60mns)**

<b>Test au synacthène (T + 60mns)</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Absence de stimulation</b>	43	100
<b>Total</b>	43	100

Le diagnostic de maladie d'Addison était posé devant une absence de stimulation du test au synacthène chez l'ensemble des patients avec 100%



**Figure 10 : Répartition des patients selon le type de VIH**  
 Le VIH1 représentait le type le plus fréquent chez les patients séropositifs avec 90%.



**Figure 11 : Répartition des patients co-infectés selon le type de VIH**  
 Le type 1 était le plus représenté chez les patients coinfectés avec 92.3%.

**Tableau XI : Répartition des patients PvVIH selon le statut mycobactérien**

<b>Tuberculose</b>	<b>Insuffisants surrénaliens PvVIH</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Oui</b>	<b>13</b>	<b>32,5%</b>
Non	27	67,5%
Total	40	100%

**La tuberculose était décelée chez les patients séropositifs avec une fréquence de 32,5%**

**Tableau XII : Répartition des patients co infectés selon la forme clinique de tuberculose.**

<b>Formes de tuberculose</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Chez patients TB/VIH +</b>		
Pulmonaire	9	69,2
Miliaire	1	7,7
Ganglionnaire	2	15,4
Autres(péritonéale, pleurale, surrénaliennes)	1	7,7
Total	13	100

**La tuberculose pulmonaire a été retrouvée chez 69.2% des patients co infectés.**

**Tableau XIII : Répartition des patients séronégatifs au VIH selon la forme clinique de tuberculose.**

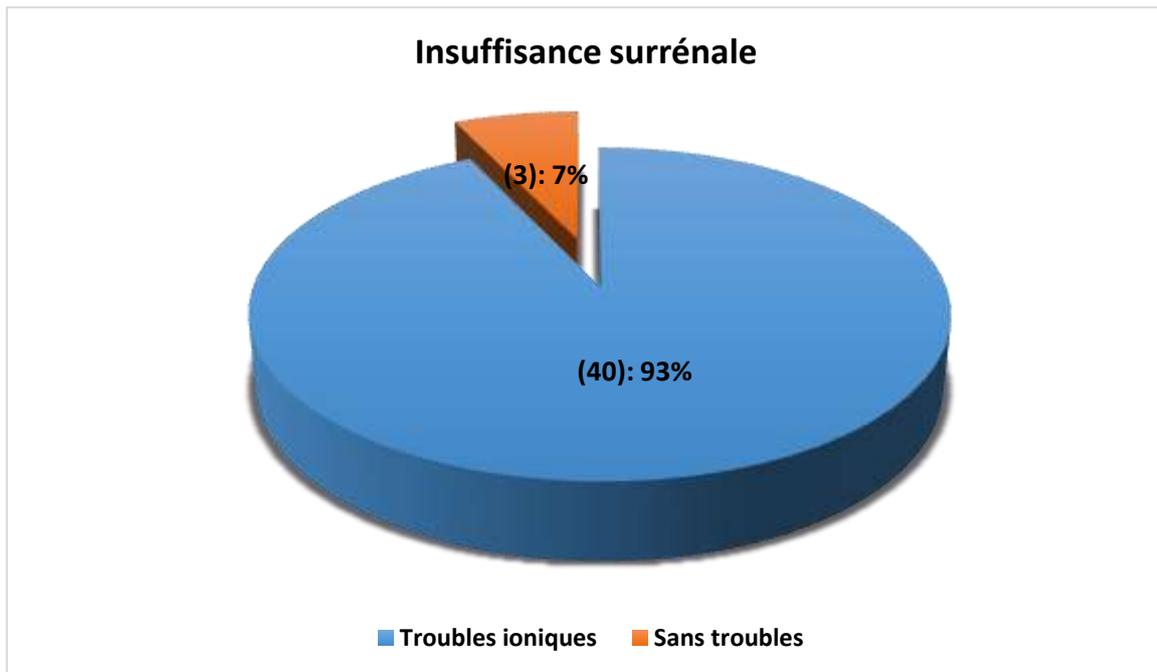
<b>Forme de tuberculose</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Chez patients VIH-</b>		
Pulmonaire	2	66.7%
Ostéoarticulaire	1	33.3%
<b>Total</b>	3	100%

La tuberculose pulmonaire a été retrouvée chez 66.7% des patients séronégatifs au VIH.

**Tableau XIV : Répartition des patients selon les signes cliniques**

<b>Signes cliniques</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Fréquence</b>
Vertiges	40	93.02
Hypotension orthostatique	35	81.39
Mélanodermie	8	18.60
Troubles digestifs	40	93.02
Vergetures	4	9.30
Asthénie	42	97.67
Syndrome confusionnel	5	11.62
Perte de connaissance	1	2.32
Déshydratation	40	93.02

L'asthénie, les troubles digestifs, les vertiges, et la déshydratation étaient retrouvés respectivement chez 97.67%, 93.02%, 93.02%, 93.02%.



**Figure 12 : Répartition des patients selon la présence ou non de troubles ioniques**

Les patients présentant des troubles ioniques représentaient 93%

**Tableau XV : Répartition des patients selon le type de troubles ioniques**

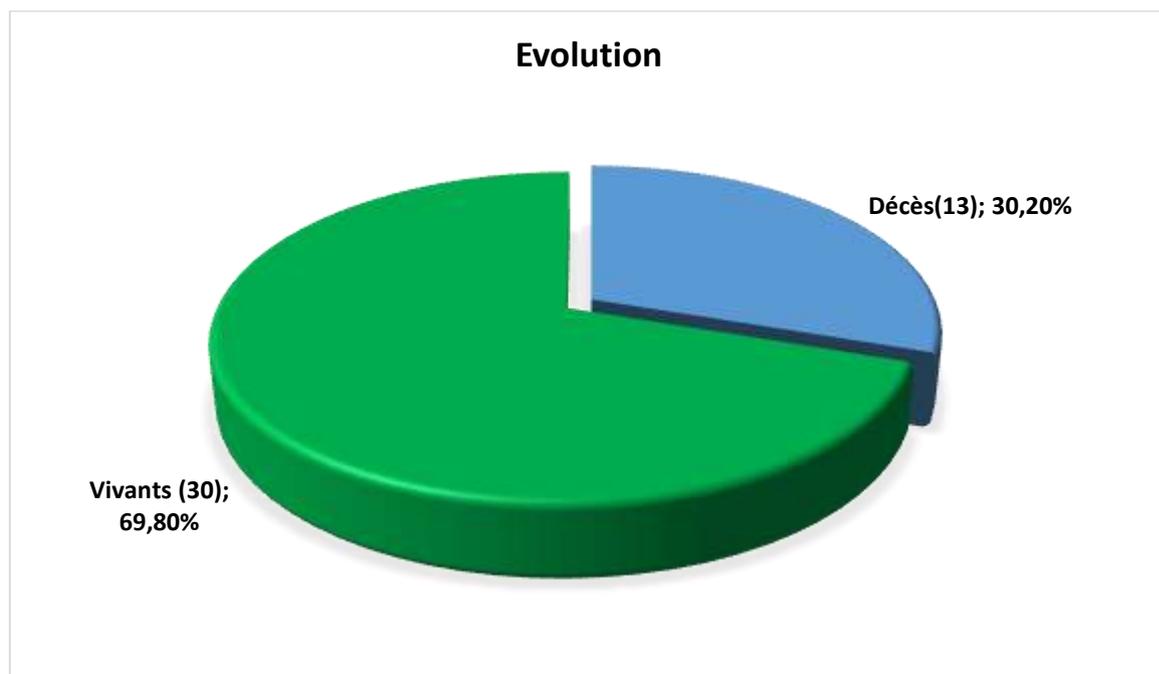
Trouble ionique	Bas		Normale		Elevé		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Na+	36	83,7	7	16,3			43	100
K+	21	48,8	0	0	22	51,2	43	100
Ca+	15	34,9	28	65,1			43	100
Cl-	15	34,9	28	65,1			43	100
Mg+	07	16,3	36	83,7			43	100

L'hyponatrémie et l'hyperkaliémie étaient retrouvées chez respectivement 83,7% et 51,2% des patients.

**Tableau XVI : Répartition des patients selon l'évolution de l'insuffisance surrénale**

Evolution	Effectifs	Fréquence
Absence de complication aigue	3	7,0
Une seule décompensation aigue	27	62,8
≥ 2 décompensations aiguës	13	30,2
Total	43	100

Quatre-vingt-treize (93%) pour cent des patients ont manifesté au moins une poussée d'insuffisance surrénale aigue.



**Figure 13 : Répartition des patients selon l'évolution de l'insuffisance surrénale.**

La mortalité chez les insuffisants surrénaliens était de 30,20%

## 4. Commentaires et discussion

### 4.1. Critique de la méthodologie

Au cours de cette étude, certaines insuffisances ont été constatées :

- La recherche du déficit en minéralocorticoïde n'a pas été incluse dans notre étude, ce qui limite le traitement substitutif à la fludrocortisone qui peut être compensée par une augmentation des doses d'hydrocortisone.

-Le caractère rétrospectif de notre étude ne nous a pas permis de retenir certains dossiers qui étaient incomplets.

### 4.2. Etude épidémiologique :

**Tableau XVII** : Récapitulatif de la discussion sur l'étude épidémiologique

Auteurs	Variables	Année	Lieu	Effectifs	Fréquence
HOUARI D	Sexe	2017	Maroc	25	52% (Féminin)
Notre étude	Idem	2021	Mali	43	56%
LO MC	Fréquence Insuffisance Surrénale	2017	USA	27	17%
Notre étude	Idem chez PVVIH isolés	2021	Mali	27	23%
LAMAND K.Y	Fréquence Insuffisance surrénale chez patients atteints de tuberculose sans coinfection	2001	Angleterre	13762	6%
Notre étude	Idem	2021	Mali	38	7,9%
NGOM	Fréquence tuberculose chez PvVIH	1999	Abidjan (Côte d'Ivoire)	4631	50%
Notre étude	Fréquence tuberculose chez insuffisants surrénaliens PvVIH	2021	Mali	40	32,5%
BALKISSA K.	Type VIH	2003	Mali	129	89,1% (VIH1)
HADRAMI J.	idem	2008	Mali	250	91,4% (VIH1)
Notre étude	idem	2021	Mali	43	90% (VIH1)

La fréquence de l'insuffisance surrénale dans notre population d'étude était de 22%.

La tranche d'âge la plus représentée était 31-40 ans avec 39.53%.

Les femmes ont représenté 56% des patients souffrant d'insuffisance surrénale contre 44% d'hommes.

Ce résultat est proche de celui de HOUARI au Maroc en 2017 qui a trouvé dans un échantillon de 25 insuffisants surrénaux une fréquence de 52% de femmes. [18]

Cette prédominance féminine est confirmée par les données du collège des enseignants d'endocrinologie qui a trouvé un ratio femme/homme de 3/1 [1]

La certitude diagnostique était obtenue chez 69,8% de nos patients avec la cortisolémie de base et 100% avec le test au synacthène.

Le VIH1 était le type le plus représenté aussi bien chez les insuffisants surrénaux séropositifs que chez les insuffisants surrénaux coinfectés au VIH- tuberculose avec respectivement 90 % et 92,3%.

Ces résultats confirment ceux de Balkissa, Mama et Hadrami au Mali en 2003, 2010 et 2008 qui avaient trouvé chez les PVVIH respectivement pour le VIH1: 89,1%, 94% et 91,4% [52,53].

Ces résultats s'expliquent par la prédominance du VIH 1 au Mali.

Chez les PVVIH sans coinfection la fréquence de l'insuffisance surrénale est de 23%.

Ce résultat est proche de celui de Lo MC et al aux USA en 2011 qui ont trouvé une fréquence 17%. [61]

Chez les patients atteints de tuberculose sans coinfection VIH, cette fréquence est de 7.9%.

Ce résultat est proche de celui de Lamand et collaborateurs en Angleterre qui ont trouvé en 2001 chez les tuberculeux sans coinfection VIH 6%. [48]

Quant aux patients coinfectés par le VIH et la tuberculose la fréquence de l'insuffisance surrénale était de 35.1%.

La fréquence de la tuberculose chez les PVVIH était de 32,5 %.

Ce résultat est supérieur à celui de Ngom et al pour la ville de Dakar en 1999 avec 12,5% [54].

Notre résultat est inférieur à celui de Ngom pour la Cote d'Ivoire en 1999 avec 50% [54].

Notre résultat est inférieur à la moyenne de l'Afrique subsaharienne qui était de 36% en 2010 [7].

#### **4.3. Etude clinique :**

L'asthénie a été retrouvée chez nos patients avec une fréquence de 97,67%.

Ce résultat est comparable à celui de celui de SANI et al. au Niger en 2019 qui a trouvé l'asthénie chez 100% des patients au cours d'une étude sur l'étiologie des insuffisances surrénaliennes. [57]

La forme pulmonaire était fréquente aussi bien chez les insuffisants surrénaliens coinfectés que les tuberculeux séronégatifs avec respectivement 69.2% et 66.7% contrairement au résultat de Nadia en Algérie en 2017 qui a trouvé une fréquence élevée de forme multiviscérale chez les patients co infectés avec 56,4%. [7]

Dans notre série, les troubles ioniques sont apparus plus importants avec 93 % comparé à l'étude de SANI et al. au Niger en 2019 qui a trouvé 48.4% [57].

#### **4.4. Evolution :**

La poussée aigue d'insuffisance surrénale dans notre série a été notée dans 93% des cas.

Ce qui confirme la fréquence relativement élevée de la décompensation aigue dont l'incidence est estimée entre 5 et 17 épisodes pour 100 patients par an selon les travaux de White K et al et ceux de Meyer G. et al. [58]. Cependant SANI au Niger en 2019 a trouvé 16,1%, ce qui est inférieur à notre résultat [57]

Cette différence s'explique par l'écart de la durée des études qui était de 5 ans pour la notre contre un pour l'étude du Niger et par le terrain constitué du VIH et de la tuberculose.

La létalité chez nos patients était de 30,2%.

Quinkler et al. ont rapporté une mortalité en Europe nettement inférieure avec 1.27% en 2018. [51]

Cette surmortalité au cours de notre étude pourrait s'expliquer par la présence de maladies infectieuses immunodéprimantes sous-jacentes (100%), des comorbidités (anémie : 88,37%) et des conditions socioéconomiques défavorables.

Une forte mortalité grevée au sepsis sévère (60%) a été notée par Annane et al [51].

**Tableau XVIII** : récapitulatif de la discussion sur l'étude clinique et l'évolution

Auteurs	Variabes	Année	Lieu	Effectifs	Fréquence
Mahamane S.	Asthénie	2019	Niger	31	100
Mahamane S.	Troubles ioniques	2019	Niger	31	48,4 %
Notre étude	Idem	2021	Mali	43	93 %
Mahamane S.	Poussée aigue d'insuffisance surrénale	2019	Niger	31	16,1 %
Notre étude	Idem	2021	Mali	43	93 %
Quinkler et al.	Létalité	2018	Europe	2034	1,27 %
Annane D.	Létalité dans un contexte de sepsis sévère	2006	France	44	60 %
Notre étude	Létalité dans un contexte de coinfection VIH- tuberculose	2021	Mali	43	30,2 %

## **CONCLUSION**

L'insuffisance surrénale est une pathologie classiquement rare mais souvent sous-diagnostiquée car les signes peuvent être infraclinique.

Sa fréquence apparaît toutefois plus importante chez les patients atteints du VIH non traités et les tuberculeux que dans la population générale.

Même traitée, cette pathologie reste grevée d'une morbidité non négligeable et d'une surmortalité surtout en association avec le VIH et /ou la tuberculose. D'où la nécessité d'un diagnostic précoce, d'une recherche étiologique approfondie et d'une prise en charge appropriée.

## **Recommandations**

Au regard de la fréquence élevée de l'insuffisance surrénale chez les PVVIH et les tuberculeux, les efforts visant à réduire la fréquence de ces maladies, à dépister et à prévenir la poussée aigüe de l'hypocorticisme contribuent à limiter leurs conséquences socio sanitaires.

Au vu de ces résultats nous proposons quelques recommandations exprimant les actions utiles à la limitation des conséquences fâcheuses de ces maladies.

### **❑ Aux autorités sanitaires :**

- Organiser plus de campagnes de sensibilisation sur le VIH/SIDA à travers les médias (télévision, radio...)
- Renforcer les fonds alloués au VIH et à la tuberculose afin d'élargir la liste de médicaments et d'examen paracliniques pris en charge par l'Etat.
- Rendre plus fonctionnelle la cellule en l'érigeant en direction nationale.
- Soutenir les associations de personnes vivant avec le VIH et ou la tuberculose.

### **❑ A la direction du CHU du Point G :**

- Renforcer les capacités du laboratoire en ressources humaines et matérielles pour épargner les patients des multiples navettes entre l'hôpital et les laboratoires de la ville.
- Rendre disponible le bilan de dépistage de l'insuffisance surrénale et accorder sa gratuité aux PVVIH et aux tuberculeux.
- Etablir un modèle malien de carte d'addisonien à l'intention des insuffisants surrénaliens confirmés.
- Renforcer l'aide sociale pour les patients séropositifs et tuberculeux démunis.

### **❑ Aux personnels soignants**

- Renforcer l'éducation thérapeutique des patients par les mesures d'information- éducation-communication pour la santé.
- Se protéger et protéger les patients au cours des gestes thérapeutiques.
- Dispenser le traitement prophylactique au cotrimoxazole aux patients tuberculeux vivant avec le VIH
- Evoquer toujours le diagnostic d'insuffisance surrénale chez les PVVIH et les patients tuberculeux devant les signes d'alerte.

### **❑ A la communauté :**

Adopter un changement de comportement à l'égard des personnes vivants avec le VIH et ou la tuberculose en évitant leur stigmatisation et toute autre forme d'exclusion.

**☐ Aux patients :**

- Observer les posologies et les heures de prise des médicaments.
- Respecter les rendez-vous prescrits par les médecins.
- Connaître les signes d’alerte en cas de décompensation de l’insuffisance surrénale
- Ne pas interrompre le traitement de l’insuffisance surrénale et/ou les pathologies associées (antirétroviraux, antituberculeux).

## REFERENCES

- [1] **Reznik Y, Barat P, Bertherat J, et al.** DSFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Feb;79(1):1-22. <https://www.em-consulte.com/en/article/1197911>
- [2] **Lucile M-G, Hervé L.** Infections virales et endocrinopathies in *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition - Vol. XIX - n° 4 - avril 2015*
- [3] **Nawal B., Daoud B., Hasna B., Omar A. et al.** Tuberculose surrénalienne bilatérale à propos d'un cas, *Pan Afr Med J.* 2018; 29: 212. Published online 2018 avr. 13. French.
- [4] **Jublanc C, Bruckert E.** L'insuffisance surrénalienne chez l'adulte- Adrenal insufficiency of the adult. *Rev Méd Int.* Vol 37, issue 12, 2016 ;p 820-26.
- [5]. **Hakim B.** la tuberculose en 2011-2012 dans le service de médecine de l'établissement public de santé national de FRESNES (EPSNF). Thèse Med, université Paris Diderot - Paris 7 faculté de médecine, 2013. En ligne :4484\_ BOUHERAOUA \_thèse.pdf.
- [6] **Hamaty A E .** comorbidité vih et pathologies non classant vih dans le service des maladies infectieuses du CHU du point G. Thèse Med, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie, 2015, N° 15M167
- [7] **Nadia M L :** coinfection VIH-tuberculose : aspects épidémiologiques et cliniques, Thèse Med, Universté 1 de médecine Ben Bella, faculté de médecine d'Oran, 2017, N°101.
- [8] **Laurence G., Reznik Y.** insuffisance surrénale aigue, *13MCED n°95 – Décembre 2018 ;* P 73-76.
- [9] **Marie-Pierrette N-P.** L'insuffisance surrénalienne chronique: une cause sous-estimée de fatigue chronique, *Pan Afr Med J.* 2018 ; 29 :93.
- [10] **KEÏTA ADRAME.** Evaluation de l'humeur chez les personnes vivant avec le VIH suivies et stabilisées sous ARV dans le service de médecine interne du CHU du Point G, Mémoire Med, Université des sciences, des techniques et technologies de Bamako, Faculté de médecine et d'odontostomatologie 2019.
- [11] **Boonen E. et al.** Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N. Engl. J. Med.* 2013 ; 368 : 1477-88.

[12] **Zhang Q., Dong G., Zhao X., Wang M. & Li, C.-S.** Prognostic significance of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones in early sepsis: a study performed in the emergency department. *Intensive Care Med.* 2014 : 40, 1499-508.

[13] **Menegaux F, Chéreau N., Peix J.L. et al.** Conduite à tenir devant un incidentalome surrénalien. Doi : 10.1016/Jchirv. 2014.05.005

[14] **Savoie P.-H et al.** Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU- Actualisation 2018-2020 : tumeur de la surrénale. *Progrès en urologie* 2018,28 : 175-193

<https://doi.org/10.1016/j.purol.2018.08.015>

[15] **Lupien S.** L'histoire de la science du stress : de Hans Selye à la découverte des anti-inflammatoires. *Santé mentale au Québec*, 2015, XL, no 2, 275-286  
<https://doi.org/10.7202/1033056ar>

[16] **Chapman K, Holmes M, Seckl J.** 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gatekeepers of tissue glucocorticoid action *Physiol Rev* 93: 1139 –1206, 2013. [www.prv.org](http://www.prv.org)  
Downloaded from [journals.physiology.org/journal/physrev](http://journals.physiology.org/journal/physrev) (041.073.104.066) on April 5, 2021.

[17] **Reznik Y. et al.** Consensus SFE-SFEDP pour la prise en charge de l'insuffisance surrénale, *ann endocrinol* 2018 ; 79 : 1-22.

[18] **Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Chapitre 4 - Métabolisme des corticostéroïdes**, [En ligne], 2013 Disponible sur :

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/MMbioch/POLY.Chp.4.14.html>,

[19]. **Dounia EL HOUARI.** traitement de l'insuffisance surrénale à propos de 36 cas. Thèse Pharm., Université Mohamed V- Rabat, Faculté Med Pharm -Rabat 2017, N°73

[20] **Layla E-H.** L'hyperplasie congénitale des surrénales chez l'enfant. Thèse Med,2018, Université CADI AYYAD, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech. N°89.

[21] **Morgiane S et all.** Syndrome de résistance à l'adrénocorticotrophine hormone. *Pan Afr Med J.* 2018; 30: 244. Published online 2018 Août 2. French.

DOI : [10.11604/pamj.2018.30.244.15541](https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.244.15541)

- [22] **Chen, C., Zhou, R., Fang, Y., Jiang, L., Liang, L., Wang, C.** Neonatal presentation of familial glucocorticoid deficiency with a MRAP mutation: A case report. *Molecular genetics and metabolism reports*, 2016 ; 9 : 15-17.
- [23] **Folligan, K., Roume, J., Razavi, F., Sepaniak, S., Bouvier, R., Morel, Y., Trouillas, J.** L'hypoplasie surrénale congénitale de type anencéphalique: deux cas avec anomalies hypophysaires, sans mutation de DAX-1 et SF-1 et revue de la littérature. *Morphologie*, 2011 ;95(308) : 26-33.
- [24] **Luca, F., Taquet, M. C., Goichot, B.** Insuffisance surrénalienne corticoinduite. *La Rev méd int*, 2013 ; 34(5) : 324-327.
- [25] **Kuhn, J. M., Prévost, G.** Comment gérer l'arrêt d'une corticothérapie?. *La Presse Médicale*, 2014 ; 43(4), 453-459.
- [26] **Yaden Y., Ghizlan K., Ismaili Z., Latrech H.** Insuffisance surrénalienne post-corticothérapie. In *An Endocrinol.* 2016 ; 77, No. 4, p. 357 Elsevier Masson.
- [27] **Bachelot A., Touraine, P.** prise en charge à l'âge adulte des hyperplasies congénitales des surrenales par déficit en 21-hydroxylase *la Presse Médicale* 2014 ;Volume 43, Issue 4, Part 1, Pages 428-4370. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.10.006>
- [28] **Pavlicek V.** Interrompre correctement les glucocorticoïdes: pourquoi, quand et comment?, *Forum Med Suisse*, 2014 ; 14(20) :398–401. DOI: <https://doi.org/10.4414/fms.2014.01922>  
**Date de publication: 13.05.2014**
- [29]. **Wood BR, Lacy JM, Johnston C, Weigle DS, Dhanireddy S.** Adrenal Insufficiency as a Result of Ritonavir and Exogenous Steroid Exposure: Report of 6 Cases and Recommendation for Management. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2015 ;14(4) :300-305.  
Doi :10.1177/2325957414567681
- [30] **Charmandari E., Nicolaidis N. C., Chrousos G. P.** Adrenal insufficiency. *The Lancet*, 2014 ; 383(9935) : 2152-2167. Doi :10.1016/S0140-6736(13)61684-0 .
- [31] **Allolio B.** Extensive expertise in endocrinology: adrenal crisis. *European journal of endocrinology*. 2015 ; 172(3) :115-124. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25288693>

[32] **Hahner, S., Hemmelmann, N., Quinkler, M., Beuschlein, F., Spinnler, C., Allolio, B.** Timelines in the management of adrenal crisis—targets, limits and reality. *Clinical endocrinology*, 2015; **82** (4) 497-502 (ISSN: 1365-2265)

<https://reference.medscape.com/medline/abstract/25200922>.

[33] **Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al.** Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 2014; 275:104-15.

[34] **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.

[35] **Cortet C, Barat P, Zenaty D, et al.** Group 5. Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017; 78:535-43.

[36] **Guignat L, Proust-Lemoine E, Reznik Y, Zenaty D.** Modalities and frequency of monitoring of patients with adrenal insufficiency. Patient education. *Ann Endocrinol (Paris)* 2017; 78:544-58.

[37] **Cortet C, Barat P, Zenaty D, et al.** Group 5. Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017; 78:535-43.

[38] **Reznik, Y.** Traiter l'insuffisance surrénale: pour quels enjeux? Par quels moyens thérapeutiques ? *La Presse Médicale*, 2014 ;43(4) : 438-443.

<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.02.003> .

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498214001018>.

[39] **Laurence G.** Maladie d'Addison 2014, Association surrénales mise à jour de la fiche Orphanet Urgence sur l'ISA en juin 2019

[https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/InsuffisanceSurrenalienneAigue\\_FR\\_fr\\_EMG\\_ORPHA95409.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/InsuffisanceSurrenalienneAigue_FR_fr_EMG_ORPHA95409.pdf)

[40] **PERNET J.** Insuffisance surrénale aiguë, SFMU, urgences 2015, chapitre 22

[41] **Laurence Guignat , Yves Reznik.** Insuffisance surrénale aiguë, Atelier JNDES, MCED 2018 ;95 :73-76 . <https://www.sfdiabete.org>

[42]. **E.Elfeleh, N.Bchir, I.Oueslati, K.Khiari, N.Ben Abdallah.** Devenir à long terme des patients ayant une insuffisance surrénalienne, *Ann Endocrinol* ,2016;77, 4, Pages 421-422

[43] **Organisation mondiale de la Santé.** Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH. Genève; 2013. ISBN :9789242505726. E-mail: [hiv-aids@who.int](mailto:hiv-aids@who.int) [www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv)

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/101196/978924250>

[44] **US Department of Health and Human Services (DHHS).** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Updated May 1, 2014. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>[Accessed June 1, 2014].

[45]. **90–90–90.** Ambitious treatment targets: writing the final chapter of the AIDS epidemic – a discussion paper. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2014 (<http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/90–90–90>, accessed 3 March 2015).

[46] **Vital Durand D., Le Jeune C.** Dorosz guide pratique des médicaments. Maloine 2013 ; 32ème édition, 1444-1445.

[47] **Zumla A, Raviglione MC, Hafner R, et al.** Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2013 Feb 20;368(8):745-55.

[48] **World Health Organization.** Global tuberculosis report 2012 [Internet].

Geneva: World Health Organization; 2012 [cité le 1 janv 2013]. Disponible sur: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf)

[49] **VEZIRIS N.** Les nouveaux antituberculeux (1) : nouvelles utilisations de molécules existantes. *J Anti-Infect.* Juin 2013 ;15(2):95-101.

[50] **Pernet J.** Insuffisance surrénale aiguë in *Urgences* 2015, CFMU, chap 22 ; P.1-11

[51] **Quinkler M. et al.** Mortality data from the European Adrenal Insufficiency Registry- Patient characterization and associations. *Clin Endocrinol* 2018 ;89 :30-35.

[52] **Balkissa G. K.** L'hépatite C chez les donneurs de sang et les malades du SIDA à. Thèse Pharm., Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), Faculté de Pharmacie 2003N°03P40.

[53] **Hadrami.J.** Résultats de la prise en charge ambulatoire des patients VIH positif sous ARV en 2005 au service des maladies infectieuses du CHU du Point G These Med, Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB), Faculté de Medecine et d’Odonto Stomatologie, 2008 n°425

[54] **Ngom A, Aka- Danguy.E, Koffi N, Tchamran M, Moh K, Kouassi B.** Epidémiologie de la tuberculose à Abidjan, Cote d’Ivoire : évolution sous la pousée de l’infection à VIH. Med Trop 1999 ;59 :165-168.

[55] **Chau D., De la Perriere A. B., Guignat L., Petiot P., Nicolino M., Raverot G., Pugeat M.** Résistance partielle ou complète à l’effet de l’ACTH au cours du syndrome d’Allgrove. In Ann d'Endocrinol, Elsevier Masson 2016 ; 77, No. 4, p. 309).

[56] **Juliane L.** Hyperplasie congénitale lipoïde des surrénales par déficit en STAR ORPHA, 2012:90790. everythingpossible / Fotolia © Orphanet version 5.44.0 - Dernière mise à jour : 2021-04-01. <https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC>

[57] **Mahamane S. et al.** Etiologie des insuffisances surrénales au Niger. Afr.Jor.Onl .2019, 21:3

<https://www.ajol.info/index.php/article/view/196692>

[58] **Meyer G, Neumann K, Badenhoop K, Linder R.** Increasing prevalence of Addison’s disease in German females: health insurance data 2008-2012. Eur J Endocrinol 2014; 170:367-73.

[59] **SISSOKO A.** Les affections endocriniennes dans le service de médecine interne de l’hôpital du Point G. Thèse Med, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), Faculté de Médecine et d’Odonto-Stomatologie, 2002,03 M29.

[60] **CISSE M.** Panorama des endocrinopathies et maladies métaboliques au CSref de la commune I du District de Bamako, Thèse Med, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), Faculté de Médecine et d’Odonto-Stomatologie, 2020, 20M184.

[61] **Lo MC, Woodcock JL.** Epstein-Barr Virus–Induced Adrenal Insufficiency, Cardiac Tamponade, and Pleural Effusions. Federal Practitioner 2011;7:23-7.

[62] **Thierry T.** Ascite, insuffisance surrénale et inflammation systémique au cours de la cirrhose : mécanismes, diagnostic et conséquences pronostiques, Thèse Med, Université de Franche Comté, Ecole Doctorale « Homme – Environnement – Santé » 2011. NNT 2011BESA3005.

## ANNEXES

### Questionnaire

I- N° du questionnaire : .....

II- Date : |  |  |  |  |  |  |  |  |

III- Patient:

A- Données socio démographiques :

1. Sexe : Masculin |  Féminin |  Age :

2. Niveau d'étude

Fondamental |  Secondaire |  Supérieur |

Non scolarisés |

3. Situation matrimoniale :

Marié |  Divorcé |  Veuf |  Remarié : 1, 2, 3 fois |

Célibataire |  Autres : .....

### B- Antécédents :

#### ✓ Personnels :

-Médicaux

-Chirurgicaux

-Gynéco obstétricaux

#### ✓ Antécédents familiaux :

### Examens complémentaires

IV-Typologie HIV : Type I |  Type II |  Type I+II |

Date de découverte : .....

Charge virale initiale .....

Charge virale récente .....

CD4 initial .....

CD4 récent .....

Crachat BAAR : |  Positif |  Négatif |

Genxpert : Expectoration |  Positif |  Négatif |

Liquide Ascite : |  Positif |  Négatif |

Liquide pleural : |  Positif |  Négatif |

IDRT : |  Positive |  Négative |

Uroculture : |  Positive |  Négative |

Cortisolémie de 08 heures : |  Normale |  Basse |

Test au synacthène :  Positif |  Négatif |

Dosage de l'anticorps anti 21 hydroxylase : oui |  Non |  Normale |  Basse : oui |   
Non |

Ionogramme sanguin :  Normale |  Troubles ioniques |

Na : Bas |  Normal |  Elevé |

K : Bas |  Normal |  Elevé |

Ca : Bas |  Normal |  Elevé |

Cl : Bas |  Normal |  Elevé |

Mg : Bas |  Normal |  Elevé |

Co3 : Bas |  Normal |  Elevé |

Taux d'hémoglobine :

VGM :

CCMH :

GB :

Plaquettes :

Echographie :

TDM :

Autres :

**Symptomatologie clinique d'insuffisance surrénale :**

Vertiges : oui |  Non |

Hypotension artérielle: oui |  Non |  orthostatique : oui |  Non |

Mélanodermie : oui |  Non |

Troubles digestifs : oui |  Non |

Vergetures : oui |  Non |

Amaigrissement : oui |  Non |

Syndrome confusionnel : oui |  Non |

Perte de connaissance : oui |  Non |

Déshydratation : oui |  Non |

Autres : .....

Indice de Karnofsky .....

Traitement ARV instauré : oui |  Non |  Date .....

Observant oui |  Non |

Traitement antituberculeux instauré : oui |  Non |  Date .....

Observant oui |  Non |

Traitement de l'insuffisance surrénale instauré : oui |  Non |  Date .....

Observant oui |  Non |

**Evolution :**

Exéat avec amélioration : - clinique Oui  Non |

- Biologique Oui  Non |

Echec Thérapeutique : Clinique oui |  Non |

- Biologique oui |  Non |

Sortie contre avis médical Oui  Non |  Transfert Oui  Non |

Ré hospitalisation : oui|  Non|  Nombre|  Intervalle moyen inter- épisode |

Décès : Oui |  Non|

## **Fiche signalétique**

**Nom :** KEITA

**Prénom :** Mahamadou Moussa

**Titre du mémoire :** Etude clinique et épidémiologique de l'insuffisance surrénale chez les PvVIH et ou la tuberculose au service de médecine interne du CHU du Point G.

**Pays :** Mali.

**Adresse :** Cel : 00223 65 60 85 80/ 76 49 89 22 ; Email : [somamadou32@yahoo.fr](mailto:somamadou32@yahoo.fr)

**Ville de soutenance :** Bamako

**Année de soutenance :** 2020 - 2021

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie.

### **Résumé :**

Il s'agissait d'une étude transversale à recueil rétrospectif des données qui a été menée entre 2015 et 2019 afin de dégager les aspects cliniques et épidémiologiques de l'insuffisance surrénale chez les PvVIH et ou la tuberculose dans le service de médecine interne au CHU du Point G. Sur les 191 dossiers répondant à nos critères d'inclusion, 43 patients présentaient une insuffisance surrénale associée au VIH et ou la tuberculose (une fréquence de 22%) dont 27 cas d'association au VIH sans coinfection avec la tuberculose, 3 cas d'association à la tuberculose sans coinfection avec le VIH et 13 cas de coinfection au VIH et à la tuberculose. La tranche d'âge 31-40 ans représentait 39,53% de la population d'étude. L'âge moyen des patients était de  $42 \pm 6,46$  ans avec des extrêmes de 19 et 70 ans. On notait une prédominance féminine avec 56% soit un ratio de 0,48. La certitude diagnostique était obtenue chez 69,8% des patients avec la cortisolémie de base et 100% avec le test au synacthène. L'asthénie a été retrouvée chez les patients avec une fréquence de 97,67%. Quatre-vingt-treize pour cent (93%) des patients ont présenté des troubles ioniques et l'hyponatrémie était observée chez 83,7% des patients. La poussée aiguë de l'insuffisance surrénale a été notée dans 93% des cas. La létalité chez les patients était de 30%.

**Mots clés :** Surrénale, VIH, Tuberculose, Clinique, Epidémiologie, Médecine interne, CHU Point G, Mali.

## **Identification sheet and summary**

**Last name:** KEITA

**First names :** Mahamadou Moussa

**Title :** clinical and epidemiological study of adrenal insufficiency in patients living with HIV and/or tuberculosis in the internal medicine department of the CHU Point G.

**Country:** Mali. Address: Cel: 00223 66 99 87 67/ 78 29 19 31; Email: somamadou32@yahoo.fr

**City of defense :** Bamako

**Year of defense :** 2020-2021

**Place of archive :** Library of the Faculty of Medicine and Odontostomatology, and Faculty of Pharmacy

### **Abstract :**

This is a cross sectional study which retrospective collection of data that was carried out between 2015 and 2019 in order to know the clinical and epidemiological aspects of adrenal insufficiency in PvVIH and/ or tuberculosis in the internal medicine department of the CHU Point G. Of the 191 files meeting our inclusion criteria, 43 patients presented adrenal insufficiency associated with HIV and/ or tuberculosis (a frequency of 22%) including 27 cases of association with HIV without co-infection with tuberculosis, 3 cases association with tuberculosis without co-infection with HIV and 13 cases of co-infection with HIV and tuberculosis. The 31-40 age group represent 39,53% of the study population. The mean age of the patients was  $42 \pm 6.46$  years with extremes of 19 and 70 years. A female predominance was noted with 56% (a ratio of 0.48). Diagnostic certainty was obtained in 69.8% of patients with baseline cortisolemia and 100% with the synacthene test. Asthenia was found in patients with a frequency of 97.67%. Ninety-three percent (93%) of patients presented with ionic disturbances and hyponatremia was observed in 83.7% of patients. The acute flare-up of adrenal insufficiency was noted with 93% of cases. The lethality in patients was 30%.

**Key word :** adrenal, VIH, tuberculosis, clinic, epidemiology, interne medicine, CHU Point G, Mali.