

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

Quelle stratégie faut-il adopter pour identifier la cause d'une insuffisance surrénale lente : algorithmes diagnostiques ?*

Emmanuelle Proust-Lemoine¹, Rachel Reynaud², Brigitte Delemer³, Antoine Tabarin⁴, Dinane Samara-Boustani⁵

¹ Polyclinique d'Aguilera, Biarritz.

² Service de pédiatrie multidisciplinaire, CHU La Timone enfants AP-HM, Marseille

³ Service d'endocrinologie - maladies métaboliques, CHU de Reims, Hôpital Robert Debré, Reims

⁴ Service d'endocrinologie, CHU Bordeaux, USN Haut Leveque, Pessac

⁵ Service d'endocrinologie, gynécologie et diabétologie pédiatrique, Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades,

Mots clés : insuffisance surrénale primaire, insuffisance corticotrope, auto-immunité, anticorps anti-21-hydroxylase, corticothérapie, IRM hypophysaire

* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie*: Proust-Lemoine E, Reynaud R, Delemer B, Tabarin A, Samara-Boustani D. **Group 3: Strategies for identifying the cause of adrenal insufficiency: diagnostic algorithms.** *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Dec;78(6):512-524.

Résumé

L'insuffisance surrénale primaire s'avère dans la grande majorité des cas d'origine auto-immune. De ce fait, de l'adulte, il est recommandé en première intention de doser les anticorps anti-21-hydroxylase. Si l'origine auto-immune est affirmée, en cas de signes cliniques évocateurs, il est recommandé de rechercher une polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (syndrome APECED). Un scanner surrénalien sera réalisé en cas de négativité de ces anticorps, ou d'emblée si des arguments cliniques orientent vers une autre étiologie plus rare, mais nécessitant une prise en charge spécifique rapide (tuberculose, autres infections, tumeurs, hémorragies, ...). Le dosage des acides gras à très longue chaîne est recommandé chez le sujet de sexe masculin, notamment chez le jeune, en cas de négativité de ces deux premiers examens.

Chez l'adulte et l'enfant, devant une insuffisance corticotrope isolée, il est recommandé d'éliminer en premier lieu une origine iatrogène (post-corticothérapie, ou après traitement d'un syndrome de Cushing). Dans tous les autres cas, l'exploration des autres axes hypophysaires et la réalisation d'une IRM hypothalamo-hypophysaire s'imposent.

Chez l'enfant en période néonatale, l'insuffisance surrénale primaire ou corticotrope est le plus souvent d'origine génétique, l'hyperplasie congénitale des surrénales étant la principale étiologie. Chez l'enfant plus grand, il faut rechercher une origine auto-immune. En cas de négativité des anticorps, on recherchera les autres causes génétiques en fonction des signes associés, et chez le garçon une adrénoleucodystrophie. En cas d'insuffisance corticotrope congénitale, il faut rechercher d'autres atteintes hypophysaires, afin d'orienter l'analyse en biologie moléculaire des gènes impliqués dans le développement de l'hypophyse.

1. Chez l'adulte

1.1. Dans l'insuffisance surrénale primaire de l'adulte

1.1.1. Causes et mécanismes physiopathologiques

Insuffisances surrénales primaires d'origine auto-immune

En Europe, l'insuffisance surrénale pri-

maire (ISP) est le plus souvent d'origine auto-immune, dans 78 à 96 % des cas selon la population cible et l'ancienneté des études [1, 2]. L'insuffisance surrénale auto-immune peut apparaître isolément (dans 14, 39 ou 41 % des cas selon les séries) [2-4], ou en association avec d'autres manifestations auto-immunes dans le cadre de polyendocrinopathies auto-immunes (PEA) le plus souvent de type 2 (dans 45 % des cas pour Betterle [4]), plus rarement de type 1

(dans 13 % des cas pour Betterle [4]). Si la classification de Neufeld a été longtemps utilisée pour distinguer les différentes PEA [5], l'homogénéité physiopathologique des PEA de type 2, 3 et 4 a conduit certains auteurs à les regrouper sous l'intitulé de « polyendocrinopathie auto-immune de type 2 » (PEA2) [6].

Les PEA2 se révèlent les plus fréquentes, avec une prévalence moyenne de 1/20 000, et un sex ratio homme/ femme de 1:3. La

Tableau 1. Principales étiologies des insuffisances surrénales primaires de l'adulte, et leurs caractéristiques cliniques [3, 4, 7, 9, 12, 13, 15, 16, 77].

Etiologies	Origine	Manifestations cliniques associées à l'IS (par ordre de fréquence)	Diagnostic
Auto-immunes			
PEA1 (= APECED)	Monogénique Mutations du gène AIRE	Candidose (83-100 %) Hypoparathyroïdie (79-93 %) IS (60-70 %) Ovarite (60 %) Hypoplasie de l'émail dentaire (77 %) Alopécie (29-37 %) Kératite (12-35 %) Malabsorption (15-18 %) Hépatite (12-20 %) Gastrite (13-15 %) Vitiligo (12-13 %) Thyroïdite (3-10 %) Diabète de type 1 (2-12 %) Hypophysite (7 %) Néphrite interstitielle, bronchiolite oblitérante, rash cutané avec fièvre, (plus rares)...	Au moins 2 composantes de la triade de Whitaker (1 seul si membre de la fratrie atteint) : candidose, IS avec Ac anti-21-hydroxylase positifs, hypoparathyroïdie Séquençage du gène AIRE Ac anti interferon- ω ou anti-IL22 si disponibles
PEA2	Polygénique : HLA : classe II : DR3-DQ2, DR4-DQ8, DRB1*0404 et *0301 : classe I : DR3-B8 Autres molécules : liées au CMH : MICA, CIITA : co-stimulatrices du CMH : CTLA-4, PTPN22 : liées aux Ly B : FcRL3 promoteur : de l'immunité innée : CLEC16A, NALP1 : récepteur de la vitamine D ...	Thyroïdite (65-75 %) Diabète de type 1 (50-60 %) IS (19-40 %) Ovarite (5-10%) Gastrite (5-29 %) Maladie coeliaque (3-10 %) Vitiligo (10-20 %) Alopécie (2-6 %) Hypoparathyroïdie (3 %) Hypophysite (2 %)	IS associée à d'autres pathologies auto-immunes principalement thyroïdite ou/et diabète de type 1 Ac anti-21-hydroxylase
IS auto-immune isolée	Polygénique (cf PEA2)		Ac anti-21- hydroxylase Contexte familial de pathologie auto-immune
Infectieuses			
Bactériennes	Tuberculose (Mycobactéries), Haemophilus influenzae, Syphilis (Treponema pallidum)	Autres manifestations systémiques de la pathologie	Scanner surrénalien, IDR, IGRA*, culture, PCR
Virales	HIV, CMV, HSV...		
Parasitaires	Trypanosomiase africaine (Trypanosoma brucei)		
Fongiques	Pneumocystis carinii, histoplasmosse, cryptococcose, coccidioïmycose, blastomycose	Infections opportunistes	
Hémorragiques			
Anticoagulants, inhibiteur de tyrosine kinase (sunitib) Syndrome des AC anti-phospholipides Sepsis à Méningocoque (Waterhouse-Friderichsen) Coagulation intra-vasculaire disséminé		ISA d'emblée	Scanner surrénalien (hémorragie)

Tableau 1, suite. Principales étiologies des insuffisances surrénales primaires de l'adulte, et leurs caractéristiques cliniques [3, 4, 7, 9, 12, 13, 15, 16, 77].

Etiologies	Origine	Manifestations cliniques associées à l'IS (par ordre de fréquence)	Diagnostic
Post-chirurgicales			
Surrénalectomie bilatérale	Syndrome de Cushing non contrôlé, masses surréna-liennes bilatérales, phéochro-mocytomes bilatéraux		Contexte
Tumorales : secondaires, rarement primitives			
Métastases bilatérales de cancer pulmo-naire, rénal, gastrique, mammaire, colique, pancréatique, mélanome, lymphome			Scanner surrénalien
Infiltratives			
Amylose, hémochromatose, sarcoïdose, xanthogranulomatose			
Médicamenteuses			
Ketoconazole, fluconazole, etomidate, métyrapone	Inhibition d'enzymes dépen-dantes du Cytochrome P450 (CYP11A1, CYP11B1)		Contexte
Phenobarbital, phénytoïne, rifampicine	Induction d'enzymes dépen-dantes du Cytochrome P450 (CYP2B1, CYP2B2, CYP3A4) augmentant le métabolisme cortisolique		
Mitotane	Mécanisme cytotoxique		
Anti-CTLA4 (Ipilimumab) associés ou non avec un anti-PD1 (Nivolumab, Pembrolizumab)	Mécanisme auto-immun		
Génétiques (cf Tableau 3 pédiatrique)			
	Adrénoleucodystrophie (muta-tion du gène ABCD1)	Cf Tableau 3	
* IGRA = Interferon-γ Release Assay : QuantiFERON-Tb Gold in Tube® (Cellestis Ld. Carnegie, Victoria, Australie) ou T-SPOT.TB @ (Oxford Immunotec Ld., Abingdon, UK)			

fréquence de l'insuffisance surrénale varie de 18 à 40 % des cas en fonction des études et de la classification utilisée [7, 8]. L'insuffisance surrénale dans la PEA2 survient en moyenne vers 35 ans, même si certains cas sont de découverte pédiatrique, voire gériatrique [3, 4, 8]. L'insuffisance surrénale cliniquement isolée apparaît également à l'âge adulte, de manière un peu plus précoce que dans la PEA2 (28 ans en moyenne) [4]. De transmission non mendélienne, l'insuffisance surrénale auto-immune cliniquement isolée survient dans 10% des cas dans un contexte familial [2]. Si le rôle du HLA de classe II n'est plus à

démontrer dans la genèse de cette pathologie d'origine polygénique, d'autres gènes de l'immunité adaptative, mais aussi innée, seraient impliqués, que l'insuffisance surrénale soit isolée ou non (Tableau 1) [9].

A contrario, la PEA1 ou syndrome APECED (*Auto-immune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*), est une pathologie monogénique rare de transmission autosomique récessive, liée aux mutations du gène AIRE. En France sa prévalence a été estimée à 1/500 000 [10]. Elle se manifeste volontiers durant l'enfance ou l'adolescence. L'insuffi-

sance surrénale est présente dans 60 à 70 % des cas [11], et survient en moyenne vers 15 ans [1]. Cette pathologie, évoquée classiquement devant une insuffisance surrénale associée à une candidose cutanéomuqueuse et à une hypoparathyroïdie (triade de Whitaker), expose en réalité à un cortège bien plus large de pathologies auto-immunes endocriniennes et non endocriniennes, infectieuses, plus rarement néoplasiques (Tableau 1). Certaines peuvent engager le pronostic vital, telles les atteintes hépatique, pulmonaire, rénale ou néoplasique (leucémie à larges lymphocytes granuleux, carcinomes épidermoïdes

oraux ou œsophagiens) [12-14].

Insuffisance surrénale primaire d'autres origines : tuberculose, adrénoleucodystrophie et causes plus rares

Peu d'études récentes recensent la fréquence relative des autres étiologies d'insuffisance surrénale. Celle de Betterle a le mérite de colliger les causes d'insuffisance surrénale de l'adulte répertoriées dans leur unité d'endocrinologie parmi 633 patients pris en charge sur une période de 43 ans (1967-2010). Dans cette cohorte, les causes non auto-immunes concernent 22 % des patients, avec au premier plan la tuberculose dans 9 % des cas en moyenne sur cette période. Toutefois sa fréquence relative n'a fait que décroître au cours des dernières décennies au profit des insuffisances surrénales auto-immunes, et elle serait bien moindre actuellement, plutôt autour de 3 % [1].

Les autres causes représentent 8 % des cas d'insuffisance surrénale, d'origine génétique (4,6 %, avec au premier plan l'adrénoleucodystrophie), tumorale (1,6 %), post-chirurgicale (< 1 %), infectieuse non bacillaire (< 1 %), hémorragique (< 1 %) dans cette série [1]. Des insuffisances surrénales liées à des pathologies infiltratives ou médicamenteuses sont également décrites (détaillées dans le tableau 1) [1, 15]. Le taux d'insuffisances surrénales dites idiopathiques tend à reculer, avec l'amélioration des moyens diagnostiques en immunologie et en génétique (moins de 5 % des cas) [1]. Les insuffisances surrénales survenant chez les sujets très jeunes ou âgés sont moins volontiers d'origine auto-immune, amenant à rechercher une autre étiologie [16].

Parmi les insuffisances surrénales d'origine génétique, l'adrénoleucodystrophie (ALD) est l'une des rares pathologies dont le diagnostic se fait parfois à l'âge adulte [1], les autres causes étant classiquement de reconnaissance pédiatrique. Ainsi, dans l'ALD, l'insuffisance surrénale peut se révéler tardivement, à l'adolescence ou à l'âge adulte ; des cas de découverte lors d'une décompensation aiguë ont même été décrits après 50 ans [17]. Elle constitue maintenant la 3^e cause d'insuffisance sur-

rénale primaire chez l'adulte de sexe masculin. L'ALD toucherait 1/20 000 sujets de sexe masculin, et pourrait représenter 1 à 5 % des cas d'insuffisance surrénale chez l'adulte [1, 17]. Maladie métabolique péroxisomale, de transmission récessive liée à l'X, elle est liée aux mutations du gène ABCD1. Son diagnostic est fait grâce au dosage plasmatique des acides gras à très longues chaînes, qui s'accumulent également dans les fibroblastes et les tissus. Cette pathologie se caractérise par une atteinte neurologique cérébrale démyélinisante précoce ou médullaire axonale plus tardive, une insuffisance surrénale, un hypogonadisme périphérique [17, 18]. Les femmes peuvent être atteintes, mais ne développent en général pas de signes extra-neurologiques. L'insuffisance surrénale peut précéder les autres manifestations de la maladie, et rester isolée pendant plusieurs années voire décennies. Sa pénétrance est très variable d'une étude à l'autre (50 à 100 %) [19].

R3-1 : Nous recommandons de rechercher l'étiologie de l'insuffisance surrénale, afin d'optimiser sa prise en charge, et de ne pas méconnaître une pathologie causale à traiter.
Recommandation : forte
Niveau de preuve : avis d'experts

1.1.2. Marqueurs biologiques, génétiques et imagerie

Anticorps anti-21-hydroxylase
Par argument de fréquence, se justifie en premier lieu la recherche d'une insuffisance surrénale auto-immune. Les anticorps (Ac) anti-21-hydroxylase, dosés par radio-immunologie, sont d'excellents marqueurs diagnostiques d'insuffisance surrénale auto-immune. Leur sensibilité est bonne, notamment au début de la maladie, supérieure à celle des Ac anti-surrénale [20] : ils sont retrouvés dans 83 à 88 % des cas [2, 3, 20-22], alors que les Ac anti-surrénale, détectés en immunofluorescence indirecte, ne sont mis en évidence que chez 48 à 80 % des patients [1, 22]. Leur spéci-

ficité est également excellente, puisqu'ils ne sont pas détectés dans les sérums des patients atteints d'autres causes d'insuffisance surrénale (tuberculose et ALD) [22, 23], à l'exception d'un cas d'insuffisance surrénale liée à un syndrome de Kearns-Sayre [24]. Globalement, qu'il s'agisse d'un kit commercial (FIRS Laboratories : RSR, Cardiff, Grande-Bretagne, marquage à l'I125), ou d'une méthode de dosage propre aux laboratoires de recherche, les résultats du dosage des anticorps anti-21-hydroxylase apparaissent comparables, même si une standardisation des seuils de positivité et des unités demeure nécessaire [25]. Toutefois, si leur prévalence atteint 90 % dans les deux années suivant le diagnostic de la maladie, elle décroît ensuite progressivement, descendant à 70 % au bout de 12 ans [26]. Leur négativité n'exclut donc pas une origine auto-immune de la pathologie, en particulier si elle est installée depuis plusieurs années. Soulignons également leur valeur pronostique : leur présence chez un patient asymptomatique prédirait un risque d'environ 50 % de développer une insuffisance surrénale dans les 10 ans, et ce d'autant plus que le titre des anticorps est élevé [26].

R3-2 : Nous recommandons le dosage des anticorps anti-21-hydroxylase en première intention chez l'adulte.
Recommandation : forte
Niveau de preuve : ++

R3-3 : Nous suggérons de ne plus avoir recours au dosage des anticorps anti-surrénale.
Recommandation : forte
Niveau de preuve : ++

Séquençage du gène AIRE

Parmi les insuffisances surrénales auto-immunes, il est important de distinguer celles entrant dans le cadre d'une PEA1. En effet, elle constitue une cause non négligeable d'insuffisance surrénale auto-immune du sujet jeune, et nécessite une reconnaissance précoce de par sa potentielle gravité, afin d'optimiser son suivi et d'améliorer sa

prise en charge [12-14]. En cas de suspicion clinique de PEA1, on confirmera le diagnostic par séquençage du gène AIRE [27, 28]. Toutefois, l'attente des résultats de ce séquençage peut prendre du temps. Il peut être alors intéressant de doser les Ac anti-interferon- ω [29, 30], ou anti-interleukine 22 (IL22) [31, 32], qui ont une excellente sensibilité et spécificité dans la PEA1. Leur disponibilité est une limitation.

R3-4 : Chez les patients jeunes atteints d'insuffisance surrénale auto-immune, en cas de symptômes cliniques évocateurs (candidose et hypoparathyroïdie, mais également kératite, alopecie, hypoplasie de l'émail dentaire, malabsorption, ovarite, hépatite...), nous recommandons de rechercher une polyendocrinopathie auto-immune de type 1 par génotypage du gène AIRE.

Recommandation : forte

Niveau de preuve : ++

R3-5 : Nous suggérons un dosage des anticorps anti-interferon ω ou anti-IL22 au préalable, si disponibles, en cas de nécessité d'obtenir un diagnostic rapide (atteintes viscérales menaçantes).

Recommandation : faible

Niveau de preuve : ++

Scanner surrénalien

En cas de contexte clinique évocateur d'une insuffisance surrénale d'étiologie non auto-immune, ou en cas de négativité des Ac anti-21-hydroxylase, une imagerie surrénalienne permettra de rechercher un syndrome de masse tumorale, ou un processus infiltratif. Le scanner surrénalien en coupes fines avec mesure de la densité spontanée et après injection de produit de contraste (avec étude aux temps précoce et tardif) est l'examen de choix pour explorer les surrénales. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a des performances assez similaires au scanner, mais présente certains inconvénients : temps d'acqui-

sition plus long (exposant aux artefacts respiratoires), moindre disponibilité, coût supérieur. Elle pourra néanmoins être réalisée en cas de contre-indication au scanner. Le scanner surrénalien permettra de détecter un envahissement tumoral, un infiltrat bilatéral, ou une hémorragie en fonction du contexte (traitement anti-coagulant, syndrome des anticorps anti-phospholipides, syndrome de Waterhouse Friderichsen). En cas de tuberculose surrénalienne, on observe le plus souvent des surrénales augmentées de taille, avec des calcifications visibles dans environ un cas sur 2 [1, 33]. Toutefois, le scanner n'est pas spécifique, et certains patients atteints de pathologies infiltratives ou infectieuses (notamment la tuberculose) peuvent avoir des surrénales de taille normale voire petite [1, 16]. A noter que dans les insuffisances surrénales auto-immunes anciennes, les anticorps anti-21-hydroxylase peuvent être indétectables [20, 26] : dans ce cas, le scanner alors réalisé révélera des surrénales de taille normale, ou atrophiées voire invisibles [1].

R3-6 : Chez l'adulte, nous recommandons la réalisation d'un scanner surrénalien en cas de négativité des Ac anti-21-hydroxylase, ou d'emblée en cas de signes cliniques orientant vers une pathologie générale nécessitant une prise en charge adaptée urgente (tuberculose, hémorragie, tumeur...).

Recommandation : forte

Niveau de preuve : ++

Dosage des acides gras à très longues chaînes

Chez les sujets de sexe masculin, adolescents et plus rarement adultes, l'adréno-leucodystrophie est une cause non négligeable d'insuffisance surrénale primaire [22]. L'insuffisance surrénale primaire peut ainsi être isolée, précédant les autres atteintes. Son diagnostic précoce permet une prise en charge adaptée, notamment neurologique, du cas index, et une enquête familiale approfondie. Ainsi sa recherche se justifie en cas de négativité des anticorps anti-21-hydroxylase et de scanner surrénalien normal [22]. Son diagnostic se fait

grâce au dosage plasmatique des acides gras à très longues chaînes [19, 34].

R3-7 : Si l'étiologie auto-immune n'est pas retenue, en cas de scanner normal, un dosage plasmatique des acides gras à très longues chaînes est recommandé en particulier chez les sujets de sexe masculin adolescents mais aussi adultes.

Niveau de preuve : avis d'experts

Biologie moléculaire

Les autres causes d'insuffisance surrénale primaire sont beaucoup plus rares (Tableau 1). Le contexte clinique pourra orienter vers d'autres pathologies génétiques : la biologie moléculaire permettra alors de confirmer le diagnostic suspecté. Le diagnostic d'insuffisance surrénale primaire idiopathique doit rester un diagnostic d'élimination.

La conduite à tenir pour déterminer l'étiologie d'une insuffisance surrénale primaire découverte à l'âge adulte est résumée sous forme d'arbre décisionnel dans la figure 1.

1.2. Dans l'insuffisance corticotrope de l'adulte

En dehors des insuffisances corticotropes iatrogènes secondaires à une corticothérapie, les insuffisances corticotropes isolées sont des situations rares (cf. article «Epidémiologie de l'insuffisance surrénale»). En effet, l'insuffisance corticotrope est le plus souvent associée à d'autres déficits anté- voire post-hypophysaires dans le cadre de diverses lésions hypothalamo-hypophysaires.

Causes d'insuffisance corticotrope isolée

Une situation particulièrement fréquente à évoquer en premier lieu est l'insuffisance corticotrope secondaire à une corticothérapie prolongée dont on peut rapprocher les insuffisances corticotropes consécutives au traitement d'un syndrome de Cushing [35]. On dépistera également les insuffisances corticotropes iatrogènes secondaires à une corticothérapie non systémique comme les corticoïdes inhalés [36], ou à une prise occulte ou méconnue de corticoïdes (voie per-

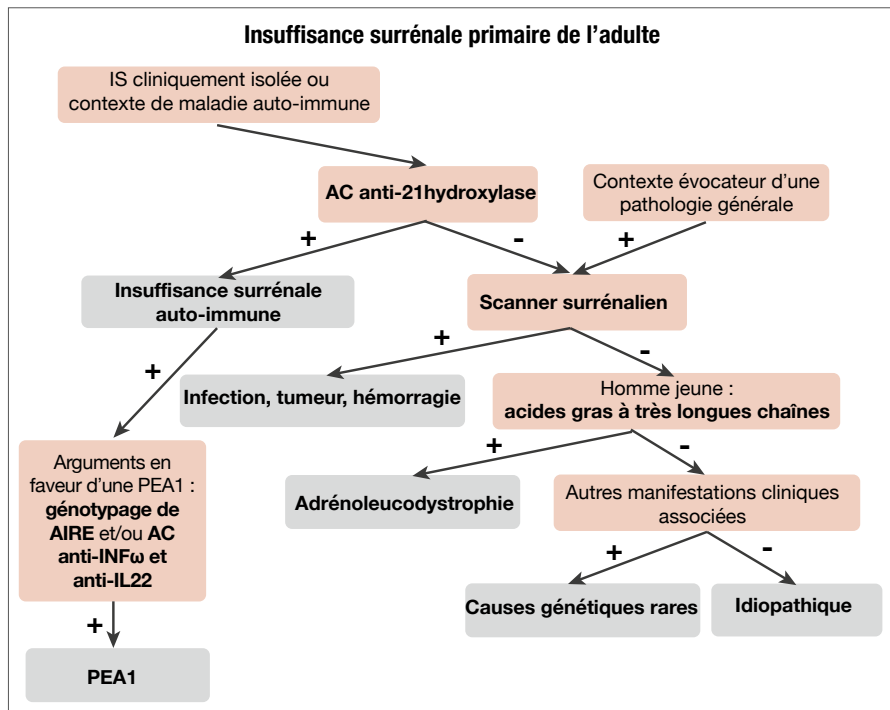


Figure 1. Arbre décisionnel pour le diagnostic étiologique des insuffisances surrénales primaires de l'adulte.

cutanée...) (cf. article « Comment dépister et confirmer le diagnostic d'insuffisance surrénale ? »).

L'insuffisance corticotrope isolée peut également se rencontrer au cours des hypophysites lymphocytaires, dans 6% des cas [37-39], qu'elles soient auto-immunes spontanées [39] ou iatrogènes [40]. Ainsi, les thérapies de type anti-CTLA (*Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4*) ou anti-PD1 (*Program cell Death 1*), de plus en plus utilisées en oncologie, sont pourvoyeuses d'hypophysites (cf. paragraphe « Insuffisance corticotrope associée à d'autres déficits hypophysaires »), avec parfois des déficits isolés en ACTH décrits sous Ipilimumab et Nivolumab [41-44]. L'IRM hypophysaire peut être alors normale, ou mettre en évidence un aspect typique d'adénohypophysite ou de selle turcique partiellement vide [41-44].

Enfin, des insuffisances corticotropes isolées ont pu être rapportées dans des situations particulières, habituellement connues pour donner des déficits hypophysaires multiples : dans un contexte post-traumatique immédiat ou à distance, au cours d'un

syndrome de Sheehan, après radiothérapie de tumeur cérébrale, dans des cas rares de selle turcique vide, peut-être secondaires à une hypophysite passée inaperçue [45, 46]. Quant au déficit corticotrope isolé constitutionnel, il est très rare : il sera détaillé plus bas dans le paragraphe « Insuffisance corticotrope de l'enfant ».

Insuffisance corticotrope associée à d'autres déficits hypophysaires

La plupart des maladies hypothalamo-hypophysaires acquises compliquées d'hypopituitarisme peuvent être à l'origine d'une insuffisance corticotrope : adénomes hypophysaires, craniopharyngiomes, hypophysites primaires principalement lymphocytaires ou secondaires à des pathologies infectieuses, inflammatoires ou infiltratives, traumatismes crâniens, affections vasculaires, tumeurs ou métastases hypophysaires [15] (Tableau 2)... Dans la majorité de ces situations, l'insuffisance corticotrope est associée à d'autres déficits hypophysaires, et il s'agit en général du dernier déficit à apparaître [47].

A contrario, dans les hypophysites lymphocytaires, l'insuffisance corticotrope

est particulièrement fréquente (65% des cas), parfois isolée (comme vu plus haut), et peut être inaugurale [39, 48]. Ce diagnostic sera évoqué dans un contexte particulier : sujet de sexe féminin le plus souvent, présence d'autres pathologies auto-immunes dans les antécédents personnels ou familiaux, 2^e ou 3^e trimestre de grossesse ou post-partum immédiat, traitements immuno-modulateurs [39, 48]. En IRM, l'adénohypophysite se traduira par une augmentation de volume du contenu sellaire et un rehaussement intense du contenu sellaire après injection de gadolinium. Un élargissement de la tige pituitaire et une absence de stockage d'hormone antidiurétique sera quant à lui retrouvé en cas d'infundibulo-neurohypophysite avec diabète insipide associé [49]. Par ailleurs, comme évoqué plus haut, les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, médications récentes utilisées initialement dans le mélanome malin métastatique, puis plus largement en oncologie, sont pourvoyeurs d'hypophysites. En visant à accentuer la réponse immunitaire dirigée contre les cellules tumorales, ces traitements induisent différentes pathologies auto-immunes. Les hypophysites surviennent durant les premiers mois de traitement : l'insuffisance corticotrope est souvent associée au déficit thyroïdienne. D'autres déficits hypophysaires s'y ajoutent inconstamment [40, 44]. C'est le cas des anti-CTLA4 (Ipilimumab) seuls (4% d'hypophysites en moyenne), ou associés aux anti-PD1 (Nivolumab, Pembrolizumab, de 1 à 4% d'hypophysites) : l'association Ipilimumab-Nivolumab s'avère la plus pourvoyeuse d'hypophysites (jusqu'à 8%) [50]. Enfin, des situations d'hypophysite granulomateuse révélée par un déficit corticotrope ont été exceptionnellement décrites suite à un traitement d'hépatite C par Interféron/Ribavirine [51]. Une autre cause iatrogène d'insuffisance corticotrope mérite d'être soulignée : il s'agit de l'insuffisance corticotrope liée aux morphiniques, sans doute insuffisamment diagnostiquée [52]. Les morphiniques inhiberaient l'axe corticotrope à différents niveaux : ils induiraient une diminution de la production de CRH, tout

Tableau 2. Etiologies des insuffisances corticotropes de l'adulte (adapté de [15]).

Etiologies	Mécanismes physiopathologiques	Manifestations cliniques associées à l'IS	Diagnostic
Iatrogènes			
Post-corticothérapie, ou post-traitement d'un syndrome de Cushing	Inhibition de l'axe corticotrope	Insuffisance corticotrope isolée	Contexte
Morphiniques	Inhibition de l'axe corticotrope	insuffisance corticotrope +/-insuffisance gonadotrope associée	Contexte
Anti-dépresseurs (imipramine)	Déficit en ACTH		
Anti-psychotiques (chlorpromazine)	Déficit en ACTH		
Anti-CTLA4 (ipilimumab) +/- associés aux anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab)	Déficit en ACTH	Déficit corticotrope parfois révélateur Déficit thyroïdienne fréquemment associé +/- déficit gonadotrope, somatotrope, rares diabètes insipides ou SIADH	
Hypophysite iatrogène: - anti-CTLA4	Déficit en ACTH		
Tumeurs			
Hypothalamiques: craniopharyngiomes, métastases (poumon, sein)	Déficit en CRH	Autres déficits anté/post hypophysaires, +/-autres manifestations cliniques liées à la pathologie causale	IRM, contexte
Hypophysaires: macroadénomes, kystes, craniopharyngiomes, épendimomes, méningiomes, exceptionnels carcinomes	Déficit en ACTH		
Chirurgie hypophysaire ou radiothérapie			
Tumeurs hypophysaires, cérébrales, de la région naso-pharyngée, leucémies	Déficit en CRH et/ou en ACTH	Autres déficits anté/post hypophysaires	Contexte
Hypophysites primaires			
Lymphocytaire	Déficit en CRH et/ou en ACTH	Déficit corticotrope parfois isolé, +/- diabète insipide et autres déficits anté-hypophysaires céphalées, troubles visuels, autres maladies auto-immunes associées	IRM, contexte (femmes, péri-partum)
Granulomateuse, xanthomateuse	Déficit en CRH et/ou en ACTH	Céphalées, troubles visuels, autres déficits anté/post hypophysaires	IRM, histologie
Hypophysite à IgG4 (maladie fibro-sclérosante à IgG4)		Céphalées, troubles visuels, Autres déficits anté/post hypophysaires, autres atteintes systémiques (fibrose rétro-péritonéale, sialadénite, dacryoadénite, adénopathies, néphrite...)	IRM, histologie, biopsie d'un organe cible, dosage des IgG4, contexte (hommes d'âge mûr)

Tableau 2, suite. Etiologies des insuffisances corticotropes de l'adulte (adapté de [15]).

Etiologies	Mécanismes physiopathologiques	Manifestations cliniques associées à l'ISL	Diagnostic
Hypophysites secondaires à une pathologie systémique			
Infectieuse: tuberculose, syphilis, actinomycosis, méningites, abcès Inflammatoire: sarcoïdose, vascularite à ANCA, Wegener Infiltrative: hémochromatose, amylose, histiocytose	Déficit en CRH et/ou en ACTH	Céphalées, troubles visuels, autres déficits anté/post hypophysaires, autres manifestations cliniques liées à la pathologie causale	
Vasculaires			
Apoplexie hypophysaire	Déficit en ACTH	Céphalées brutales, troubles visuels, nausées, vomissements, autres déficits anté/post hypophysaires	IRM
Syndrome de Sheehan		Accouchement hémorragique, céphalées, troubles visuels, nausées, vomissements, autres déficits anté/post hypophysaires	IRM, contexte de péri-partum
Traumatiques			
Traumatisme crânien	Déficit en CRH et/ou en ACTH (par hypoperfusion hypophysaire)	Autres déficits anté/post hypophysaires (souvent gonado et somatotrope)	Contexte
Génétiques (cf figure 3 pédiatrique)			

en réduisant la capacité de l'hypophyse à répondre à sa stimulation, entraînant ainsi une réduction de la production d'ACTH [53]. Ils pourraient également inhiber de manière directe la production surrénalienne de cortisol et de DHEA [54]. S'y associe un déficit gonadotrope dose-dépendant, mieux documenté [53].

Enfin, des déficits corticotropes peuvent s'intégrer dans un déficit hypophysaire combiné secondaire à un trouble de l'ontogenèse (anomalie génique affectant l'expression de facteurs morphogènes ou de facteurs de transcription hypophysaire). Il est le plus souvent diagnostiqué durant l'enfance (cf. paragraphe « Insuffisance corticotrope de l'enfant »). On retiendra cependant que les déficits hypophysaires peuvent apparaître successivement et parfois tardivement à l'âge adulte, notamment le déficit corticotrope [55, 56]. Enfin, des décompensations de déficits corticotropes ont été rapportées lors de situations de stress dans le syndrome de Prader Willi [57].

R3-8: Devant une insuffisance corticotrope isolée, il est nécessaire de rechercher une corticothérapie antérieure ou en cours, administrée par voie systémique ou locale.

R3-9: En l'absence d'une corticothérapie ou d'un suivi de syndrome de Cushing traité, la mise en évidence d'une insuffisance corticotrope impose de réaliser un bilan hypophysaire complet hormonal et morphologique (IRM de la région hypophysaire en l'absence de contre-indication).

Niveau de preuve: avis d'experts

2. En pédiatrie

2.1. Dans l'insuffisance surrénale primaire de l'enfant

2.1.1. En période néonatale, chez le nourrisson

La principale étiologie des insuffisances

surrénales primaires est l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit enzymatique de la stéroïdogénèse. Elle est responsable d'environ 50 % des insuffisances surrénales primaires néonatales [58, 59]. Dans 95 % des cas il s'agit d'un déficit en 21-hydroxylase diagnostiqué par le dosage systématique de la 17-OH-Progestérone sur prélèvement buvard à J3 de vie chez tous les nouveaux-nés en France. Ce déficit enzymatique entraîne une virilisation des organes génitaux externes de la petite fille, en raison d'une sécrétion inappropriée d'androgènes surrénaliens pendant la période fœtale, une insuffisance glucocorticoïde et minéralocorticoïde dans plus de 75 % des cas. Les autres blocs enzymatiques, plus rares, donnent, en fonction du déficit enzymatique, des anomalies des organes génitaux de la fille et/ou du garçon et un déficit en glucocorticoïde associé ou non à un déficit en minéralocorticoïde.

La 2^e cause d'insuffisance surrénale glucocorticoïde et minéralocorticoïde est l'hyperplasie congénitale des surré-

nales représentant 1,5 à 5 % des insuffisances surrénales primaires [59-61]. Elle se manifeste par des hypoglycémies dans le premier mois de vie, parfois plus tardivement dans l'enfance. Elle est due essentiellement aux mutations du gène DAX1. L'insuffisance surrénale peut être associée à un hypogonadisme hypogonadotrope qui peut ne se manifester qu'à l'âge adulte. La délétion du gène DAX1 peut s'intégrer dans le syndrome des gènes contigus responsable d'une triade : myopathie de Duchenne, déficit en glycérol kinase et insuffisance surrénale primaire. Des mutations du gène SF1, responsables de phénotypes variables de dysgénésie gonadique de patients 46XY, ont été rapportées comme cause d'hypoplasie surrénale dans de rares cas. L'hypoplasie surrénale peut faire partie d'associations syndromiques comme : syndrome IMAGE (retard de croissance intra utérin, anomalies osseuses, dysmorphie faciale, anomalies des organes génitaux, hypercalcémie (mutation du gène CDKN1C)) [62], syndrome MIRAGE (Myélocodysplasie, Infection, Retard de croissance, Anomalies des organes Génitaux, Entéropathie) [63], syndrome de Pallister-Hall (mutation du gène GLI3), syndrome de Meckel (mutation du gène MKS1), syndrome de Pena-Shokeir (mutation des gènes DOK7, RAPSN) [64]. En cas de déficit restreint aux glucocorticoïdes, on évoque une résistance à l'ACTH qui représente 5 % des insuffisances surrénales primaires [59, 65]. Il faut rechercher un déficit familial en glucocorticoïdes (mutations MC2R et MRAP), se manifestant par des hypoglycémies néonatales, des convulsions, une anomalie du développement psychomoteur et une mélanodermie. Récemment des anomalies du stress oxydatif par mutation du gène NNT ont été décrites, responsables d'une insuffisance en glucocorticoïde diagnostiquée en général dans les 2 premières années de vie, parfois plus tardive [66]. L'insuffisance minéralocorticoïde peut apparaître dans l'évolution de cette dernière pathologie et nécessite un dosage régulier du taux de rénine. D'autres atteintes organiques peuvent être associées en raison de l'expression ubiquitaire de

NNT (myocardiopathie, hypothyroïdie, déficit en hormone de croissance partiel).

2.1.2. Chez l'enfant plus grand

L'insuffisance surrénale auto-immune est la première cause à rechercher, comme chez l'adulte, par le dosage des anticorps anti 21-hydroxylase. L'insuffisance surrénale auto-immune représente 24 à 31 % des insuffisances surrénales primaires [58, 59, 67], avec un âge moyen au diagnostic entre 11 et 14 ans. L'insuffisance surrénale auto-immune peut s'intégrer dans une polyendocrinopathie auto-immune de type 1 ou syndrome APECED, qui représente 5 à 13 % des insuffisances surrénales primaires. Le diagnostic est posé sur l'association de 2 des 3 critères qui sont la candidose cutanéomuqueuse (apparaissant dans l'enfance), l'hypoparathyroïdie (apparaissant vers l'âge de 7 ans) et l'insuffisance surrénale survenant entre 5 et 15 ans avec une augmentation progressive de la prévalence avec l'âge [14, 68].

Une adrénoleucodystrophie (ALD) par mutation du gène ABCD1 sera recherchée chez le garçon en cas de négativité des anticorps, par le dosage des acides gras à très longues chaînes. L'ALD représente 5 à 15 % des insuffisances surrénales primaires [59, 60, 67]. L'insuffisance surrénale primaire apparaît en moyenne entre 10 et 12 ans (parfois dès l'âge de 3-4 ans). Dans la série de Ronghe et al., l'ALD a été diagnostiquée secondairement chez 83 % des 12 garçons suivis pour une insuffisance surrénale primaire dite « idiopathique » [69]. Dans la série de Polgreen et al., sur 90 garçons avec ALD âgés de moins de 15 ans, l'insuffisance surrénale était le premier signe de la maladie chez 38 % d'entre eux [70].

Le syndrome Triple A (syndrome d'Allgrove) associe une Alacrimie congénitale, une Achalasie, une maladie d'Addison mais aussi une atteinte neurologique progressive (Syndrome 4A). Il est responsable d'un déficit en glucocorticoïdes qui survient entre l'âge de 5 et 10 ans [71]. L'insuffisance surrénale est le premier symptôme dans 50 % des cas de la série

de 8 enfants rapportée par Dumic et al. [72]. Ce syndrome est lié à des mutations du gène AAAS et représente 1 % des insuffisances surrénales primaires [60, 61]. D'autres pathologies peuvent être responsables de la destruction du parenchyme surrénalien comme le syndrome de Zellweger (gène PEX), la maladie de Refsum (gènes PHYH, PEX7), les cytopathies mitochondriales (syndrome de Kearne Sayre), les anomalies de la synthèse du cholestérol (syndrome de Wolman, syndrome de Smith Lemly Opitz).

Les causes acquises d'insuffisances surrénales primaires chez l'enfant sont beaucoup plus rares : hémorragies surrénales, infections sévères (choc septique, syndrome de Waterhouse-Friderichsen, HIV, tuberculose, CMV), chirurgie, pathologies infiltratives (métastase, lymphome, sarcoïdose, hémochromatose) et médicamenteuses (ketoconazole, rifampicine, phénytoïne). Elles rejoignent les étiologies des insuffisances surrénales primaires acquises de l'adulte (Tableau 1).

R3-10 : Chez le nouveau-né et le nourrisson, nous recommandons en cas de déficit glucocorticoïde +/- minéralocorticoïde de rechercher une hyperplasie congénitale des surrénales par le dosage de base des stéroïdes surrénaux par LC-MS/MS. En l'absence d'argument pour un bloc surrénalien, nous recommandons de réaliser le séquençage haut-débit d'un panel de gènes responsables des autres causes rares d'insuffisance surrénalienne.

Recommandation : forte

Niveau de preuve : ++

R3-11 : Chez le nouveau-né et le nourrisson, nous recommandons, en cas de déficit restreint aux glucocorticoïdes, de réaliser le séquençage haut-débit du même panel de gènes (R3-10).

Recommandation : forte

Niveau de preuve : ++

R3-12 : Chez l'enfant et l'adolescent, nous recommandons, en cas d'atteinte glucocorticoïde et minéralocorticoïde, de rechercher en première intention la présence d'Ac anti 21-hydroxylase. En absence d'Ac, et chez le garçon, nous recommandons un dosage des acides gras à très longues chaînes pour le diagnostic de l'adrénoleucodystrophie. En cas de négativité de ces explorations, l'étude du gène DAX-1 (NR0B1) pourra être réalisée avant l'étude du panel de gènes (R3-10).
Recommandation : forte
Niveau de preuve : ++

R3-13 : Chez l'enfant et l'adolescent, nous recommandons, en cas d'atteinte glucocorticoïde +/- minéralocorticoïde, de rechercher chez le garçon une adrénoleucodystrophie, et selon les signes cliniques et biologiques associés, de réaliser le séquençage haut-débit du panel de gènes (R3-10).
Recommandation : forte
Niveau de preuve : +++

La conduite à tenir pour déterminer l'étiologie d'une insuffisance surrénale primaire chez le nouveau-né et chez l'enfant plus grand est résumée sous forme d'arbre décisionnel dans la figure 2. Les étiologies des insuffisances surrénales primaires de l'enfant sont résumées dans le tableau 3.

2.2. Dans l'insuffisance corticotrope de l'enfant

Seules les causes de déficit corticotrope constitutionnel sont ici argumentées. Les causes acquises tumorales ou inflammatoires sont similaires à la pathologie adulte bien que les prévalences soient différentes. Les déficits hypophysaires constitutionnels comprenant un déficit corticotrope sont de 3 types [73]:

- **Déficits hypophysaires multiples (DHM) associés à des malformations cérébrales** (dysplasie septo-optique, hy-

drocéphalie, malformation de Chiari...) **ou extra cérébrales** (anomalies oculaires, cardiaques ou rénales) : toutes les anomalies géniques actuellement connues altérant le développement précoce de l'hypophyse et d'autres organes comportent un risque de survenue de déficit corticotrope dès la période néonatale ou plus tardivement (HESX1, SOX3, SOX2, LHX4, OTX2...).

- **Déficits hypophysaires multiples sans anomalie extra-hypophysaire :** les causes géniques connues dans un tel phénotype affectent les phases terminales de développement de l'hypophyse. Les mutations de POU1F1 ne comprennent jamais de déficit corticotrope. Les mutations de PRO1 sont les premières causes connues de DHM purs : cette anomalie génique comporte un risque élevé de développer un déficit corticotrope dès la naissance, mais parfois beaucoup plus tardivement avec un risque vital engagé en absence de diagnostic [73]. Il en est de même pour les patients porteurs de mutation de LHX3, beaucoup plus rares. Les mutations de LHX3 ont été associées à un phénotype comprenant une anomalie de rotation du cou et/ou de surdité sans que cela soit systématique ni pathognomonique.

- **Déficit hypophysaire isolé en ACTH :** plusieurs entités cliniques existent :

- la première correspond à un déficit corticotrope néonatal complet parfois associé à un déficit transitoire en GH, mais sans anomalie extra-hypophysaire : l'analyse génétique réside en 1^{re} intention dans le séquençage du gène TBX19. La mise en évidence d'une mutation de ce gène a pour avantage de prédire le caractère transitoire du déficit en GH si associé [74], l'absence d'apparition d'autres déficits hypophysaires au long cours, et de réaliser un conseil génétique pour les grossesses à venir. L'absence de mutation de TBX19 en présence d'un déficit corticotrope complet néonatal doit faire réaliser au moins le séquençage de PRO1 et LHX3. Dans ces cas, le déficit hypophysaire deviendra multiple nécessitant une surveillance systématique des autres axes.

- La seconde correspond à l'association d'un déficit corticotrope et d'un déficit immunitaire commun variable (CIVD), aussi dénommé syndrome DAVID [51]. L'analyse génétique de première intention concernera NFkB2. L'intérêt est à la fois de mieux comprendre le mécanisme physiopathologique, de prendre en charge le déficit immunitaire et de dépister l'apparition des autres déficits hypophysaires [75]. Le phénotype hormonal et son évolutivité doivent être précisés par les observations à venir.
- Le défaut de production de l'ACTH à partir de son précurseur la POMC : mutations du gène de la POMC et mutations des proconvertases de type 1 (proprotéin convertase ou PC1, associant déficit corticotrope et obésité

R3-14 : Chez le nouveau-né, le diagnostic d'un déficit corticotrope doit faire réaliser un bilan hypophysaire complet et un bilan malformatif cérébral, oculaire et cardiaque.
Recommandation : forte
Niveau de preuve : ++

R3-15 : Chez le nouveau-né, le diagnostic d'un déficit corticotrope associé à d'autres déficits hypophysaires doit faire réaliser des analyses génétiques parfois utiles pour le pronostic évolutif. En présence d'une mutation de TBX19 avec déficit GH néonatal, une réévaluation des autres axes doit être réalisée vers l'âge de 2 ans pour confirmer la réversibilité du déficit en GH.
Niveau de preuve : avis d'expert

R3-16 : Chez l'enfant et l'adolescent, le diagnostic de déficit hypophysaire multiple constitutionnel non syndromique doit comprendre une étude génétique pour permettre un conseil familial et un dépistage des apparentés le cas échéant.
Niveau de preuve : avis d'expert

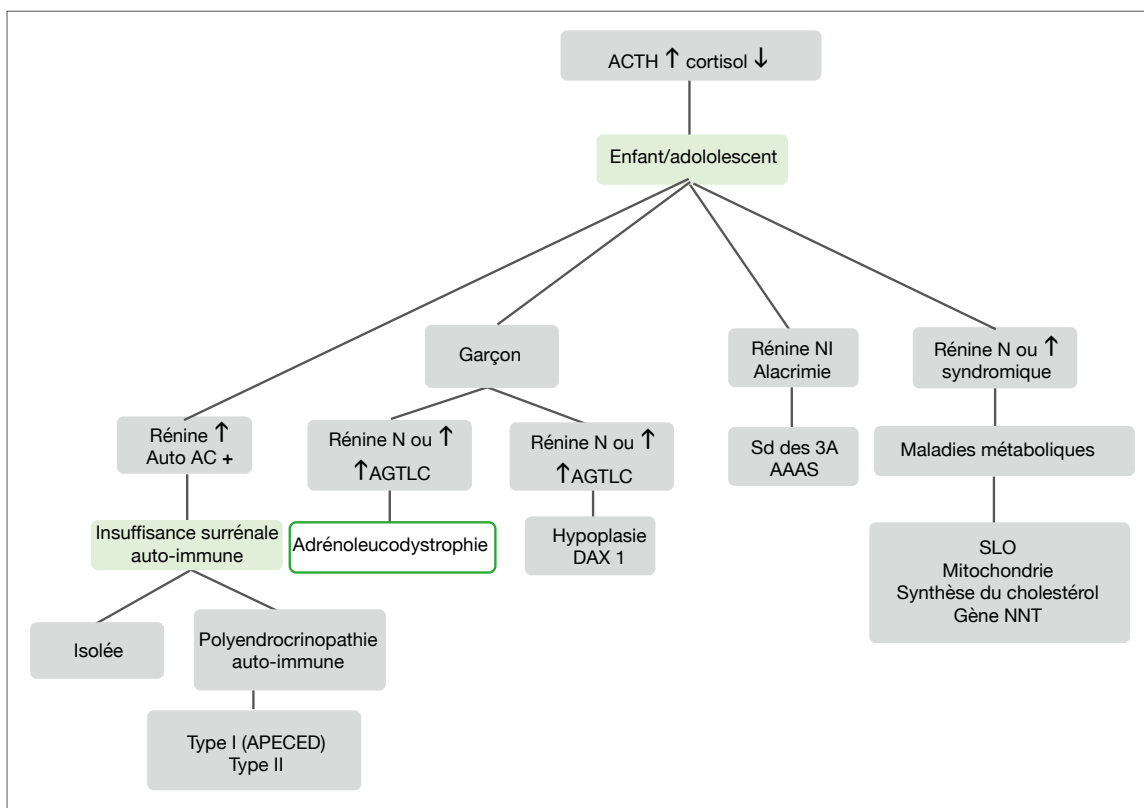
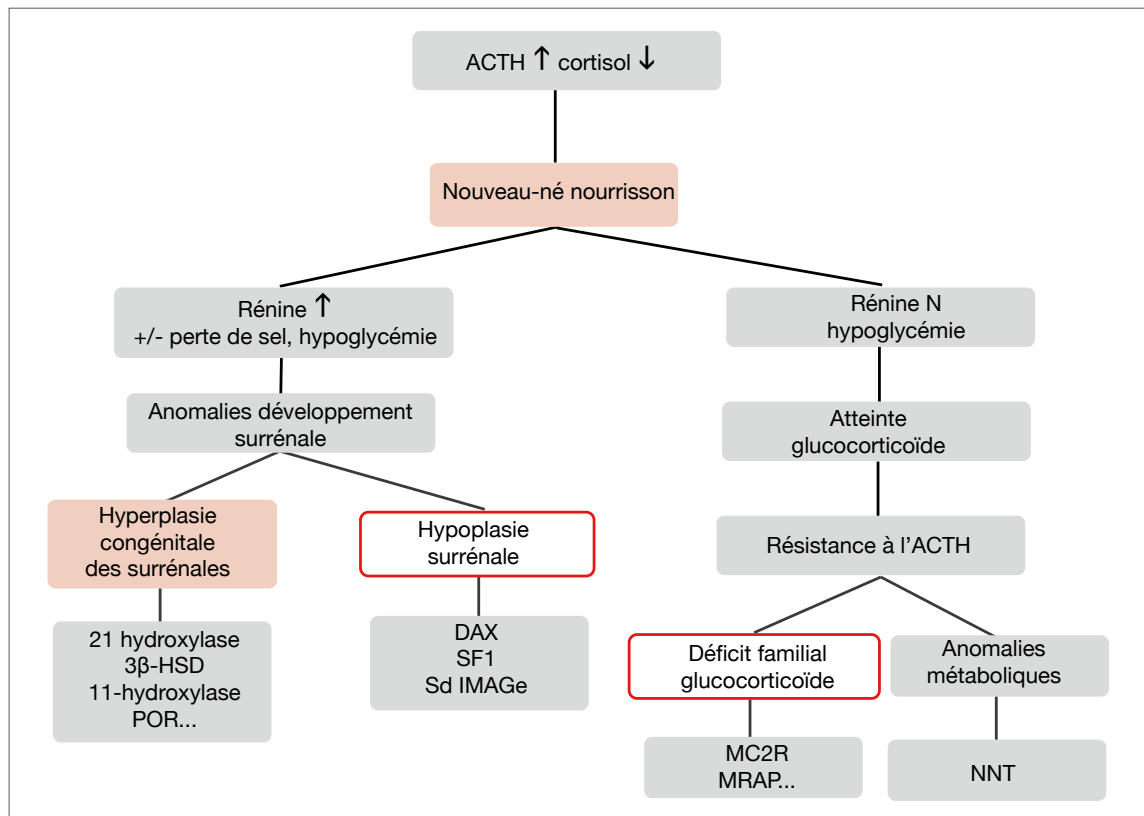


Figure 2. Arbre décisionnel des étiologies des insuffisances surrénales primaires chez l'enfant selon l'âge.

Tableau 3. Etiologies des insuffisances surrénales primaires de l'enfant (adapté de [64]).

Pathologies	Gène	OMIM	Signes associés
Anomalies de la stéroïdogénèse			
Hyperplasie lipoïde congénitale des surrénales	Star	201710	46,XY DSD, insuffisance gonadique
Déficit en P450 side chain cleavage (P450scc)	CYP11A1	118485	46,XY DSD, insuffisance gonadique
Déficit en 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (HCS)	HSD3B2	201810	46,XY DSD et 46,XX DSD, insuffisance gonadique
Déficit en 21-hydroxylase (HCS)	CYP21A2	201910	46,XX DSD, hyperandrogénie,
Déficit en 11 β -hydroxylase (HCS)	CYP11B1	202010	46,XX DSD, hypertension, hyperandrogénie
Déficit en 17-hydroxylase (HCS)	CYP17A1	202110	46,XY DSD, hypertension, insuffisance gonadique
Déficit en P450 oxidoreductase (HCS)	POR	613571	46,XY DSD, 46,XX DSD, insuffisance gonadique, syndrome Antley-Bixler (anomalies osseuses)
Déficit en aldostérone synthase	CYP11B2	124080	Déficit isolé en minéralocorticoïde
Hypoplasie/dysgénésie de la surrénale			
Hypoplasie surrénalienne liée à l'X	NROB1 (DAX1)	300200	Hypogonadisme hypogonadotrope
Déficit en SF1	NR5A1 (SF1)	184757	46,XY DSD, insuffisance gonadique
Syndrome IMAGE	CDKN1C	614732	Retard de croissance intra utérin, anomalies osseuses, anomalies des organes génitaux, dysmorphie faciale, hypercalcémie
Syndrome MIRAGE	SAMD9	617053	Myélodysplasie, infection, retard de croissance, anomalies des organes génitaux, entéropathie
Syndrome Pallister-Hall	GLI3	165240	Hamartome hypothalamique, polydactylie, épiglotte bifide, imperforation anale, anomalies des organes génitaux
Syndrome Meckel	MKS1	249000	Kyste rénal, malformations cérébrales, encéphalocèle occipital, polydactylie, atteinte hépatique
Syndrome Pena-Shokeir	DOK7, RAPSN	208150	Arthrogrypose, dysmorphie faciale, retard de croissance intra utérin, camptodactylie, hypoplasie pulmonaire malformation cardiaque, malrotation intestinale
Résistance à l'ACTH			
Déficit familial en glucocorticoïde	MC2R, MRAP	202200, 607398	Absence de déficit minéralocorticoïde, grande taille
Syndrome Triple A (syndrome d'Allgrove)	AAAS	231550	Alacrimie, achalasia, surdité, atteinte neurologique, hyperkératose
Anomalie du stress oxydatif	NNT, TXNRD2	614736, 606448	Atteintes des organes riches en mitochondries (myocardiopathie, hypothyroïdie, déficit partiel en hormone de croissance)
Anomalie réparation ADN	MCM4	609981	Déficit en cellules NK, infections virales récidivantes, retard statural, microcéphalie

Tableau 3, suite. Etiologies des insuffisances surrénales primaires de l'enfant (adapté de [64]).

Pathologies	Gène	OMIM	Signes associés
Maladies peroxysomales			
Adrénoleucodystrophie	ABCD1	300100	Atteinte neurologique dégénérative progressive, surdité, atteinte oculaire, convulsion, accumulation des acides gras à très longues chaînes
Maladie de Refsum infantile	PHYH, PEX7	266500	Rétinopathie pigmentaire, surdité, ataxie cérébelleuse, hypotonie, retard de croissance, déficit intellectuel
Syndrome de Zellweger	Gènes PEX (PEX1)	214100	Dysmorphie faciale, hypotonie sévère, épilepsie, déficit intellectuel sévère, cécité, surdité, hépatomégalie, anomalies des organes génitaux
Cytopathies mitochondriales			
Syndrome de Kearns-Sayre	Délétion ADN mitochondrial	530000	Ophthalmoplégie progressive, surdité, atteinte cardiaque, ataxie, retard intellectuel, myopathie, déficits hormonaux, insuffisance rénale.
Maladies auto immunes (cf. Tableau 1)			
Pathologies acquises (cf Tableau 1)			
DSD : disorders of sex development			

R3-17: Chez l'enfant ou l'adolescent, la présence d'un déficit corticotrope isolé doit faire rechercher un déficit immunitaire et une analyse de NFKB2. L'association à une obésité infantile doit faire rechercher une anomalie de la POMC.

Recommandation : forte

Niveau de preuve : ++

précoce sévère) [37, 76].

La conduite à tenir pour déterminer l'étiologie d'une insuffisance corticotrope en pédiatrie est résumée sous forme d'arbre décisionnel dans la figure 3.

E. Proust-Lemoine, R. Reynaud, B. Delemer, A. Tabarin, D. Samara-Boustani
e.proustlemoine@yahoo.fr

RÉFÉRENCES

- Betterle C, Scarpa R, Garelli S, et al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. Eur J Endocrinol 2013; 169:773-84.
- Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, et al.

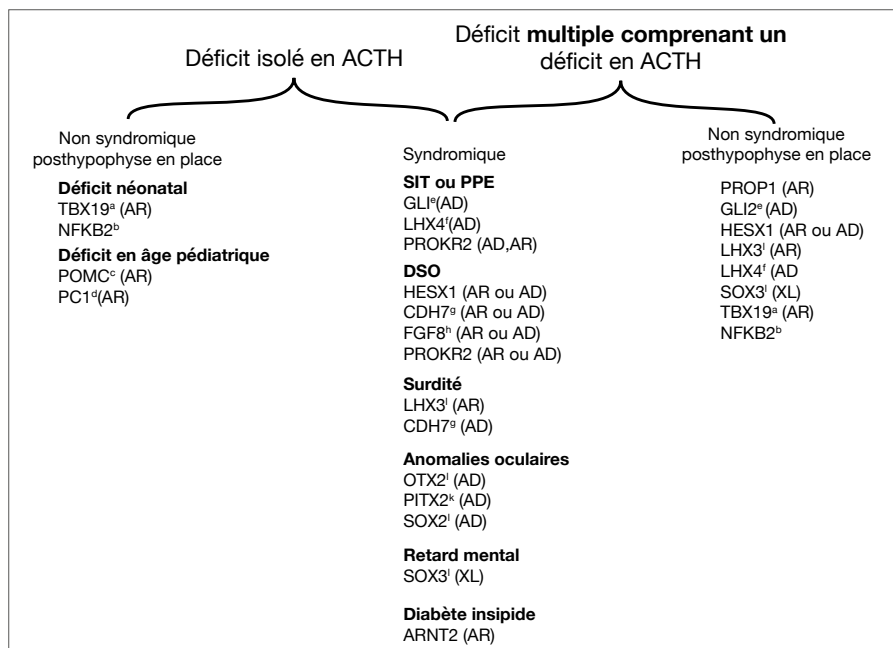


Figure 3. Arbre décisionnel des étiologies d'insuffisance corticotrope congénitale chez l'enfant. SIT : syndrome d'interruption de tige; PPE : post hypophysite ectopique; DSO : dysplasie septo optique; a : uniquement si néonatal complet +/- GHD transitoire possible avant l'âge de 2 ans; b : déficit immunitaire commun non présent à la naissance; c : avec obésité; d : avec hypoglycémie +/- trouble de pigmentation; e : polydactylie ou fente labiopalatine dans antécédents personnels ou familiaux; f : malformation de Chiari; g : parfois syndrome de Charge; h : si holoprocéphalie; i : parfois anomalie de rotation du cou; j : microphthalmie; k : syndrome de Teiger; l : retard mental.

- Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4882-90.
3. Fichna M, Fichna P, Gryczynska M, et al. Screening for associated autoimmune disorders in Polish patients with Addison's disease. *Endocrine* 2010; 37:349-60.
4. Betterle C, Dalpra C, Greggio N, et al. Autoimmunity in isolated Addison's disease and in polyglandular autoimmune diseases type 1, 2 and 4. *Ann Endocrinol (Paris)* 2001; 62:193-201.
5. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann.* 1980; 9:154-62.
6. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:2068-79.
7. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2983-92.
8. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161(1):11-20.
9. Mitchell AL, Pearce SH. Autoimmune Addison disease: pathophysiology and genetic complexity. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8:306-16.
10. Proust-Lemoine E, Saugier-Verber P, Lefranc D, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in north-western France: AIRE gene mutation specificities and severe forms needing immunosuppressive therapies. *Horm Res Paediatr* 2010; 74:275-84.
11. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kampe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Intern Med* 2009; 265:514-29.
12. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990; 322:1829-36.
13. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(4):1049-55.
14. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(8):2843-50.
15. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014; 383:2152-67.
16. 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.
17. Horn MA, Erichsen MM, Wolff AS, et al. Screening for X-linked adrenoleukodystrophy among adult men with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79:316-20.
18. Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822:1465-74.
19. Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, et al. Adrenoleukodystrophy - neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12:606-15.
20. Falorni A, Nikoshkov A, Laureti S, et al. High diagnostic accuracy for idiopathic Addison's disease with a sensitive radiobinding assay for autoantibodies against recombinant human 21-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2752-55.
21. Dalin F, Nordling Eriksson G, Dahlqvist P, et al. Clinical and Immunological Characteristics of Autoimmune Addison Disease: A Nationwide Swedish Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:379-89.
22. Laureti S, Aubourg P, Calcinaro F, et al. Etiological diagnosis of primary adrenal insufficiency using an original flowchart of immune and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3163-68.
23. Falorni A, Laureti S, Nikoshkov A, et al. 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with endocrine autoimmune diseases are highly specific for Addison's disease. *Belgian Diabetes Registry. Clin Exp Immunol* 1997; 107:341-46.
24. Sanaker PS, Husebye ES, Fondenes O, Bindoff LA. Clinical evolution of Kearns-Sayre syndrome with polyendocrinopathy and respiratory failure. *Acta Neurol Scand Suppl* 2007; 187:64-67.
25. Falorni A, Bini V, Betterle C, et al. Determination of 21-hydroxylase autoantibodies: inter-laboratory concordance in the Euradrenal International Serum Exchange Program. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53:1761-70.
26. Coco G, Dal Pra C, Presotto F, et al. Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1637-45.
27. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997; 17:393-8.
28. Finnish-German AC. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet* 1997; 17:399-403.
29. Meager A, Visvalingam K, Peterson P, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med* 2006; 3:e289.
30. Meloni A, Furcas M, Cetani F, et al. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4389-97.
31. Kisand K, Boe Wolff AS, Podkrajsek KT, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med* 2010; 207:299-308.
32. Puel A, Doffinger R, Natividad A, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Exp Med* 2010; 207:291-7.
33. Lomte N, Bandgar T, Khare S, et al. Bilateral adrenal masses: a single-centre experience. *Endocr Connect* 2016; 5:92-100.
34. Moser HW, Moser AB, Frayer KK, et al. Adrenoleukodystrophy: increased plasma content of saturated very long chain fatty acids. *Neurology* 1981; 31:1241-49.
35. Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA* 1999; 282:671-76.
36. Molimard M, Girodet PO, Pollet C, et al. Inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: prevalence and clinical presentation. *Drug Saf* 2008; 31:769-74.
37. Andrioli M, Valcavi R. Sonography of Normal and Abnormal Thyroid and Parathyroid Glands. *Front Horm Res* 2016; 45:1-15.
38. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, et al. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev.* 2005; 26:599-614.
39. Honegger J, Schlaffer S, Menzel C, et al. Diagnosis of Primary Hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3841-49.
40. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4078-85.
41. Kitajima K, Ashida K, Wada N, et al. Isolated ACTH deficiency probably induced by autoimmune-related mechanism evoked with nivolumab. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47:463-66.
42. Takaya K, Sonoda M, Fuchigami A, Hiyoshi T. Isolated Adrenocorticotrophic Hormone Deficiency Caused by Nivolumab in a Patient with Metastatic Lung Cancer. *Intern Med* 2017; 56:2463-69.
43. Okano Y, Satoh T, Horiguchi K, et al. Nivolumab-induced hypophysitis in a patient with advanced malignant melanoma. *Endocr J* 2016; 63:905-12.
44. Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21:371-81.
45. Doroftei NA, de Rudder C, de Visscher N, Hanon F. Isolated ACTH deficiency in a patient with empty sella as revealed by severe hyponatremia. *Acta Clin Belg* 2016; 71:451-4.
46. Andrioli M, Pecori Giraldi F, Cavagnini F. Isolated corticotrophin deficiency. *Pituitary* 2006; 9:289-95.
47. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary* 2006; 9:335-42.
48. Bellastella A, Bizzarro A, Coronella C, et al. Lymphocytic hypophysitis: a rare or underestimated disease? *Eur J Endocrinol* 2003; 149:363-76.
49. Bonneville JF. [MRI of hypophysitis]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2012; 73:76-7.
50. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016; 44:51-60.
51. Quentien MH, Delemer B, Papadimitriou DT, et al. Deficit in anterior pituitary function and variable immune deficiency (DAVID) in children presenting with adrenocorticotropin deficiency and severe infections. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E121-8.
52. Aloisi AM, Buonocore M, Merlo L, et al. Chronic pain therapy and hypothalamic-pituitary-adrenal axis impairment. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36:1032-39.
53. Brennan MJ. The effect of opioid therapy on endocrine function. *Am J Med* 2013; 126(3 Suppl 1):S12-8.
54. Daniell HW. DHEAS deficiency during consumption of sustained-action prescribed opioids: evidence for opioid-induced inhibition of adrenal androgen production. *J Pain.* 2006; 7:901-907.
55. Correa FA, Trarbach EB, Tusset C, et al. FGFR1 and PROKR2 rare variants found in patients with combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Connect* 2015; 4:100-7.
56. Brue T, Saveanu A, Jullien N, et al. Lessons from monogenic causes of growth hormone deficiency. *Ann Endocrinol (Paris)* 2017; 78:77-9.
57. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013; 2013:14.
58. Leblcq C, Rottembourg D, Deladoey J, et al. Are guidelines for glucocorticoid coverage in adrenal insufficiency currently followed? *J Pediatr* 2011; 158:492-8 e1.
59. Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E925-28.
60. Perry R, Kecha O, Paquette J, et al. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3243-50.
61. Guran T, Buonocore F, Saka N, et al. Rare Causes of Primary Adrenal Insufficiency: Genetic and Clinical Characterization of a Large Nationwide Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:284-92.

62. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, et al. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80:706-13.
63. Narumi S, Amano N, Ishii T, et al. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. *Nat Genet* 2016; 48:792-97.
64. Malikova J, Fluck CE. Novel insight into etiology, diagnosis and management of primary adrenal insufficiency. *Horm Res Paediatr* 2014; 82:145-57.
65. Tsai SL, Green J, Metherell LA, et al. Primary Adrenocortical Insufficiency Case Series: Genetic Etiologies More Common than Expected. *Horm Res Paediatr* 2016; 85:35-42.
66. Roucher-Boulez F, Mallet-Motak D, Samara-Boustani D, et al. NNT mutations: a cause of primary adrenal insufficiency, oxidative stress and extra-adrenal defects. *Eur J Endocrinol* 2016; 175:73-84.
67. Simm PJ, McDonnell CM, Zacharin MR. Primary adrenal insufficiency in childhood and adolescence: advances in diagnosis and management. *J Paediatr Child Health* 2004; 40:596-99.
68. Millar S, Carson D. Clinical phenotypes of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy seen in the Northern Ireland paediatric population over the last 30 years. *Ulster Med J* 2012; 81:118-22.
69. Ronghe MD, Barton J, Jardine PE, et al. The importance of testing for adrenoleukodystrophy in males with idiopathic Addison's disease. *Arch Dis Child* 2002; 86:185-89.
70. Polgreen LE, Chahla S, Miller W, et al. Early diagnosis of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in boys with Addison's disease improves survival and neurological outcomes. *Eur J Pediatr* 2011; 170:1049-54.
71. Milenkovic T, Zdravkovic D, Savic N, et al. Triple A syndrome: 32 years experience of a single centre (1977-2008). *Eur J Pediatr* 2010; 169:1323-8.
72. Dumic M, Barisic N, Kusec V, Stingl K, Skegro M, Stanimirovic, et al. Long-term clinical follow-up and molecular genetic findings in eight patients with triple A syndrome. *Eur J Pediatr* 2012; 171:1453-1459.
73. Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A, et al. Mechanisms in Endocrinology: An update in the genetic aetiologies of combined pituitary hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 2016; 174:R239-47.
74. McEachern R, Drouin J, Metherell L, et al. Severe cortisol deficiency associated with reversible growth hormone deficiency in two infants: what is the link? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:2670-4.
75. Brue T, Quentien MH, Khetchoumian K, et al. Mutations in NFKB2 and potential genetic heterogeneity in patients with DAVID syndrome, having variable endocrine and immune deficiencies. *BMC Med Genet* 2014; 15:139.
76. Farooqi IS, O'Rahilly S. Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:569-77.
77. Wolff AS, Erichsen MM, Meager A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:595-603.