

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

Insuffisance surrénale aiguë de l'adulte et de l'enfant*

Christine Cortet¹, Pascal Barat², Delphine Zenaty³, Laurence Guignat⁴, Philippe Chanson⁵

¹ Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, CHRU Lille

² Endocrinologie et diabétologie pédiatriques, Hôpital des Enfants, CHU Bordeaux

³ Service Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique, Centre de Référence Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement, hôpital Robert Debré et Université Paris Diderot

⁴ Service d'endocrinologie et maladies métaboliques, CHU Paris Centre, hôpital Cochin

⁵ APHP, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Hôpital de Bicêtre, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction et Inserm 1185, Fac Med Paris Sud, Univ Paris-Sud, Université Paris-Saclay

Mots clés : insuffisance surrénale aiguë, maladie d'Addison, insuffisance corticotrope, adulte, enfant, mortalité, prévention

* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie*: Cortet C, Barat P, Zenaty D, Guignat L, Chanson P. **Group 5: Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients.** *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Dec;78(6):535-543.

Résumé

L'insuffisance surrénale aiguë est une affection grave dont la fréquence est estimée entre 6 et 8,3 épisodes/100 patients/an. Les infections en particulier gastro-intestinales sont les facteurs déclenchants les plus fréquemment rapportés chez l'adulte et chez l'enfant mais les étiologies sont multiples. Le diagnostic est clinique, supporté par les examens biologiques standards lorsque l'insuffisance surrénale est connue. Le diagnostic peut être difficile si le déficit est partiel ou en cas d'insuffisance surrénale aiguë inaugurale. Devant toute suspicion d'insuffisance surrénale aiguë, un prélèvement pour dosage du cortisol et ACTH doit alors être réalisé immédiatement et le traitement initié sans attendre les résultats. Il comprend l'apport parentéral d'hémisuccinate d'hydrocortisone : chez l'adulte 100 mg IM ou IV puis perfusion IV continue 100 mg/24h (à défaut bolus IV ou IM toutes les 6 heures) : chez l'enfant : 2 mg/kg/6 à 8 h en IM ou SC, ou /6 h en IVD selon l'état clinique, la correction de l'hypovolémie, de l'hypoglycémie en particulier chez l'enfant (G5 % ou G10 %) et des pertes hydro électrolytiques et le traitement de la cause de la décompensation. L'évolution favorable après l'administration d'hydrocortisone est le meilleur critère diagnostique. Le traitement par hydrocortisone est ensuite repris par voie orale en triplant la dose habituelle (au minimum 60 mg/24h) répartie en 3 prises au cours de la journée avec diminution progressive en quelques jours jusqu'aux doses habituelles. Chez les patients adultes avec insuffisance surrénale primaire, le traitement par fludrocortisone est repris lorsque les doses d'hydrocortisone sont inférieures à 50 mg/jour. Chez l'enfant, la fludrocortisone pourra être réintroduite dès la reprise de l'hydrocortisone *per os*. La prévention de la décompensation surrénale aiguë repose également sur l'éducation des patients et/ou parents en pédiatrie et de leur médecin : régime normosodé, augmentation des doses *per os* en cas de maladie intercurrente, stress, activité intense, usage de l'hémisuccinate d'hydrocortisone injectable par l'entourage ou le patient lui-même en cas d'urgence, port de la carte d'insuffisant surrénalien.

Introduction

L'insuffisance surrénale aiguë est la conséquence d'un déficit relatif ou absolu en cortisol, secondaire à une inadéquation entre l'augmentation des besoins en hydrocortisone et la majoration insuffisante des apports. Elle est définie par une aggravation aiguë de l'état clinique, réversible après

l'administration parentérale d'un glucocorticoïde.

Epidémiologie

Chez l'adulte

Son incidence est estimée entre 6 et 8,3 épisodes/100 patients/an [1-4]. Elle augmente avec l'âge [5]. Elle complique aussi

bien l'insuffisance surrénale primaire que l'insuffisance corticotrope [1, 2]. C'est une affection grave qui met en jeu le pronostic vital : elle est la cause du décès dans 6 à 15 % des cas chez les patients avec insuffisance surrénale [6-8]. Dans l'étude prospective de Hahner et coll [4], la mortalité liée à un épisode d'insuffisance surrénale aiguë est de 0,5/100 patients/an. L'insuffisance

surrénale primaire, le sexe féminin, l'association à d'autres comorbidités (diabète, asthme, ...), le diabète insipide sont des facteurs de risque décrits dans les études rétrospectives [1, 2, 9]. L'existence d'antécédents d'épisodes d'insuffisance surrénale aiguë est le seul facteur de risque retrouvé dans une étude prospective récente (odds ratio de 2,9, IC 95 % : 1,5-5,5) posant la question d'une susceptibilité individuelle variable d'un patient à l'autre [4].

Chez l'enfant

Seule une étude rétrospective rapporte le risque d'insuffisance surrénale aiguë en fonction de la cause de l'insuffisance surrénalienne chronique : le nombre d'hospitalisations en pédiatrie pour insuffisance surrénale aiguë est plus important en cas d'insuffisance surrénale primaire que d'insuffisance corticotrope. L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) correspond à environ la moitié des décompensations dues à une insuffisance surrénalienne primaire. Il n'y a pas de différence de sexe pour les hospitalisations en urgence, quelle que soit la cause de l'insuffisance surrénale [10]. Une étude prospective récente dans une population pédiatrique d'hyperplasie congénitale des surrénales a retrouvé une incidence d'épisodes d'insuffisance surrénale aiguë lors des 6 premières années de vie de 6,5/100 patients/an (27,5 % des patients, ayant tous une forme avec perte de sel), le plus souvent déclenchés par un épisode infectieux et une mauvaise adaptation du traitement par les parents. A l'inverse, les épisodes d'hypoglycémie survenaient sans facteur déclenchant ou favorisant [11].

Les facteurs déclenchants

Chez l'adulte

Les troubles digestifs (vomissements, diarrhées) sont les facteurs déclenchants les plus fréquemment rapportés (33 à 59 %) [1,2]. Ce sont néanmoins également des signes de décompensation aiguë, ce qui surestime sans doute leur fréquence [5]. Les infections bactériennes ou virales (pneumopathies, infections des voies urinaires, septicémie, syndrome grippal, ...) représentent la deuxième cause d'insuffisance surrénale

aiguë (17 à 24 %). Dans une étude prospective réalisée chez 423 patients suivis pendant deux ans [4], 46 patients ont présenté une insuffisance surrénale aiguë. Un stress professionnel et/ou familial important a été identifié comme facteur déclenchant dans 30 % des cas, soit aussi souvent que les troubles digestifs ou les infections (35 % et 32 % respectivement). Sont également rapportés les interventions chirurgicales, les traumatismes, les douleurs intenses (infarctus, migraine sévère, ...), l'accouchement. Un exercice physique intense et soutenu, ou encore la chaleur peuvent déclencher une décompensation aiguë. L'arrêt ou des oublis répétés de prise du traitement par hydrocortisone sont à l'origine de 11 % des décompensations aiguës dans certaines études [2]. L'introduction d'un traitement diurétique, d'un régime désodé, d'une chimiothérapie, à l'origine de troubles digestifs, peut entraîner une décompensation aiguë. Plus rarement sont rapportées les hémorragies, les réactions allergiques sévères, une intoxication alcoolique aiguë. L'absence d'augmentation des doses d'hydrocortisone en cas d'introduction d'un traitement susceptible de modifier le métabolisme de l'hydrocortisone (inducteur enzymatique : phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, mitotane...) ou d'un traitement diminuant son absorption (résines, exénatide) est un facteur déclenchant possible. Dans 1 à 7 % des cas selon les études, la cause n'est pas identifiée [1,2].

Chez l'enfant

Les causes de décompensation sont principalement les infections gastro-intestinales. Plus spécifiquement en cas d'hyperplasie congénitale des surrénales, les causes de décompensation sont, par ordre de fréquence, les infections gastro-intestinales, les infections respiratoires et les autres infections avec fièvre. Les décompensations peuvent survenir plus spécifiquement durant la première année de vie en cas d'infections pulmonaires et, en cas d'infections urinaires, notamment avant chirurgie correctrice chez les filles [12]. En cas d'insuffisance surrénalienne primaire et notamment d'hyperplasie congénitale

des surrénales, l'absence de facteur déclenchant est fréquemment constatée.

Diagnostic d'une insuffisance surrénale aiguë

Chez l'adulte

Les signes cliniques

Ils sont non spécifiques et, pour certains d'entre eux, communs avec le facteur déclenchant [13-17]. Leur installation est habituellement rapide, en quelques heures [18]. Le délai médian entre l'apparition des premiers signes et la décompensation aiguë est de 24 heures. Les signes les plus fréquemment observés sont :

- Asthénie, souvent majeure, fatigabilité, adynamie, somnolence, ou au contraire confusion, agitation pouvant évoluer vers des troubles de la conscience voire un coma en l'absence de traitement adapté
- Anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales diffuses pseudo-chirurgicales
- Hypotension artérielle, hypotension orthostatique, tachycardie, déshydratation globale
- Pâleur, sueurs
- Hyperthermie
- Crampes, pseudo-paralysies
- Insuffisance circulatoire aiguë secondaire à l'hypovolémie et à une vasoplégie résistante aux amines vasoconstrictrices (diminution de la synthèse et de l'expression membranaire des récepteurs α - et β -adrénergiques secondaire à la carence en glucocorticoïdes)

Dans l'insuffisance corticotrope aiguë, il n'y a habituellement pas d'hypovolémie, sauf en cas de troubles digestifs importants.

Les signes biologiques généraux

L'hyponatrémie est la conséquence d'une fuite sodée par déficit en minéralocorticoïdes dans l'insuffisance surrénale primaire mais également d'une hémodilution secondaire à une augmentation de la sécrétion d'arginine-vasopressine (AVP), mécanisme principal dans l'insuffisance corticotrope (diminution du seuil d'osmolarité déclenchant la sécrétion d'AVP secon-

daire au déficit en glucocorticoïdes) [19]. La carence en minéralocorticoïdes explique l'hyperkaliémie dans l'insuffisance surrénale primaire. L'acidose métabolique est fréquente. L'insuffisance rénale fonctionnelle est la conséquence de l'hypovolémie. Une anémie normochrome normocytaire, une hyper-lymphocytose, une hyper-éosinophilie, une augmentation modérée de la calcémie peuvent aussi être observées. Ces signes biologiques sont inconstants [20]. Dans la décompensation aiguë d'une insuffisance corticotrope, il n'y a pas d'hyperkaliémie. L'hypoglycémie est plus fréquente en cas d'insuffisance somatotrope associée.

Les dosages hormonaux

Le diagnostic est clinique, supporté par les résultats des examens biologiques standards lorsque l'insuffisance surrénale était connue avant l'épisode aigu. Le diagnostic peut être difficile si le déficit est partiel ou s'il s'installe de manière aiguë (hémorragie bilatérale des surrénales, apoplexie d'un adénome hypophysaire, ...). Toute insuffisance circulatoire aiguë inexplicée avec hyponatrémie (\pm hyperkaliémie) doit faire envisager le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë. Un prélèvement pour dosage du cortisol doit alors être réalisé immédiatement. Le traitement doit être initié sans attendre les résultats.

Si le cortisol plasmatique est inférieur à 5 $\mu\text{g/dL}$ (50 ng/mL, 138 nmol/L) le diagnostic est confirmé. Le dosage d'ACTH permet alors de déterminer s'il s'agit d'une insuffisance surrénale primaire (ACTH augmenté) ou d'une insuffisance corticotrope (ACTH normal ou diminué). Si le cortisol plasmatique est compris entre 5 et 18 $\mu\text{g/dL}$ (50 ng/mL, 138 nmol/L et 180 ng/mL, 490 nmol/L) (inadapté à la situation aiguë), le traitement par hydrocortisone est poursuivi et des tests diagnostiques dynamiques seront réalisés à distance de l'épisode aigu (test au Synacthène®, hypoglycémie insulínique).

L'évolution favorable après l'administration parentérale d'hémisuccinate d'hydrocortisone est le meilleur critère diagnostique.

Chez l'enfant

La littérature fournit peu de données pé-

diatriques concernant les modes de révélation de l'insuffisance surrénale aiguë. A partir des articles disponibles, on peut proposer une analyse en distinguant les insuffisances surrénaliennes aiguës survenant dans le cadre d'une hyperplasie congénitale des surrénales, celles survenant dans le cadre d'autres causes d'insuffisance surrénale primaire et les insuffisances surrénaliennes survenant en cas d'insuffisance corticotrope.

Les signes cliniques et biologiques généraux Les signes cliniques révélateurs d'une insuffisance surrénale primaire chez l'enfant sont comme chez l'adulte non spécifiques et parfois confondus avec le facteur déclenchant avec classiquement une asthénie, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales. Les signes plus spécifiques de déficit en glucocorticoïdes sont les signes d'hypoglycémie (pâleur, sueurs, désorientation, changement d'humeur). Le déficit en minéralocorticoïdes peut être responsable d'une hypotension, d'une tachycardie, d'une déshydratation, de vertiges, d'une perte de poids et d'une appétence pour le sel [21,22].

En cas d'hyperplasie congénitale des surrénales connue

Une étude chez des enfants présentant une hyperplasie congénitale des surrénales fournit des informations sur la fréquence des crises d'insuffisance surrénale aiguë et leurs manifestations cliniques et biologiques [12] : sur un recul moyen d'une trentaine d'années par patient, la médiane d'âge de survenue des crises est 4,5 ans. La majorité des crises survient avant l'âge de 10 ans. Les symptômes sont, par ordre de fréquence : nausées, vomissements, fièvre, déshydratation, diarrhée, fatigue et douleur abdominale. Les anomalies biologiques retrouvées sont, par ordre de fréquence : hyponatrémie, hyperkaliémie, acidose métabolique.

En dehors de l'hyperplasie congénitale des surrénales

Une étude décrit les symptômes au diagnostic sur une série de 18 patients : signes digestifs (nausées, vomissements : 16/18

cas), hypotension (13/18 cas), mélanodermie (12/18 cas), hyponatrémie (< 135 nmol/L : 16/18 cas). L'hyperkaliémie est moins fréquente (> 5 mmol/L : 9/18 cas) ainsi que les hypoglycémies (4/15 cas) [23]. Dans une série d'enfants présentant une insuffisance surrénale primitive dont le diagnostic s'est révélé chez 4 patients par une insuffisance surrénale aiguë, aucun ne présentait d'hyperkaliémie [24]. Ainsi, si l'hyponatrémie est majoritairement retrouvée en situation d'insuffisance surrénale aiguë, quelle que soit l'origine de la pathologie primitive, l'hyperkaliémie semble plus fréquente en situation d'hyperplasie congénitale des surrénales que dans les autres causes d'insuffisance surrénale primaire de l'enfant.

En cas d'insuffisance corticotrope connue Un article rapporte des crises d'insuffisance surrénale aiguë en situation d'insuffisance corticotrope diagnostiquée et traitée. L'hypoglycémie sévère accompagnée d'un trouble de la conscience ou de convulsions est le mode d'expression le plus fréquent de la décompensation, notamment chez les enfants de moins de 5 ans. Ces enfants ne présentent pas de trouble de la kaliémie [25]. En période néonatale, le diagnostic est plus fréquemment évoqué devant des convulsions secondaires à une hypoglycémie.

Cas particulier de l'insuffisance surrénale relative chez les prématurés et les enfants en réanimation

Le diagnostic d'insuffisance surrénale relative peut être évoqué devant une défaillance cardio-vasculaire résistant au remplissage et aux amines vasopressives [26,27].

Les dosages hormonaux

Ils ne se distinguent pas de l'adulte pour le diagnostic positif de l'insuffisance surrénale.

Traitement de l'insuffisance surrénale aiguë

C'est une urgence médicale. Dès la suspicion d'insuffisance surrénale aiguë le traitement comporte chez l'adulte et chez l'enfant l'apport parentéral immédiat d'hé-

misuccinate d'hydrocortisone, la correction des troubles hydroélectrolytiques, de l'hypovolémie si nécessaire, d'une éventuelle hypoglycémie et le traitement de la cause de la décompensation. Le traitement doit être commencé en urgence, après réalisation d'un dosage de cortisol et d'ACTH si le diagnostic d'insuffisance surrénale n'était pas connu antérieurement, mais sans en attendre les résultats. En cas d'indisponibilité de l'hydrocortisone, la prednisolone peut être utilisée.

Chez l'adulte (Tableau 1)

Une injection de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone doit être réalisée en intra-veineux (IV) ou intra-musculaire (IM), immédiatement suivie de l'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone idéalement en perfusion IV continue. A défaut, des bolus sont réalisés en IV ou en IM toutes les 6 heures. Les doses recommandées varient, selon les auteurs, de 100 à 300 mg/24h [28-30]. Il n'y a pas de preuve de l'intérêt de doses supérieures à 100 mg/24h en perfusion IV continue. S'ajoutent le traitement de la cause de la décompensation le cas échéant, la prévention des complications thromboemboliques, l'administration d'inhibiteurs de la pompe à protons pour prévenir l'ulcère gastrique de stress. Dans l'insuffisance surrénale primaire la réhydratation est une mesure essentielle. Le déficit hydro-sodé est estimé en moyenne à 10% du poids du corps.

R5-1 : Chez l'adulte nous recommandons de pratiquer une injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg en IM ou IV suivie immédiatement de l'administration en perfusion IV continue par seringue auto-pulsée de 100 mg/24h (à défaut en bolus IV ou IM de 25 mg toutes les 6 heures). Le traitement doit être commencé en urgence, après réalisation d'un dosage de cortisol et d'ACTH si le diagnostic d'insuffisance surrénale n'était pas connu antérieurement, mais sans en attendre les résultats.

Après correction des désordres cliniques et hémodynamiques, nous recommandons le retour au traitement par hydrocortisone par voie orale en triplant la dose habituelle (au minimum 60 mg/24h chez les patients traités habituellement par de petites doses) répartie en 3 prises au cours de la journée (matin, midi et soir). Le retour aux posologies habituelles sera obtenu après diminution progressive en quelques jours. Chez les patients avec insuffisance surrénale primaire, le traitement par fludrocortisone n'est repris que lorsque les doses d'hydrocortisone sont inférieures à 50 mg/jour. avec déficit minéralocorticoïde.

R5-2 : Chez l'adulte nous recommandons dans l'insuffisance surrénale primaire l'administration d'un litre de sérum salé isotonique au cours de la première heure. La vitesse de perfusion et la quantité de sérum salé isotonique (additionné de glucosé à 10% en cas d'hypoglycémie) administré ensuite seront orientées par la surveillance hémodynamique et clinique. L'apport est maintenu 24 à 48 h. Dans l'insuffisance corticotrope, le traitement comporte également la correction par voie intraveineuse des pertes hydro-électrolytiques. Le sérum salé isotonique est administré uniquement en cas de troubles digestifs et/ou d'hypotension.

Chez l'enfant

Nous détaillerons ci-dessous les spécificités pédiatriques de la prise en charge thérapeutique.

Les posologies d'injection parentérale d'hémisuccinate d'hydrocortisone proposées relèvent d'avis d'experts, avec des doses variables selon les auteurs :

- Pour Bornstein et al [30] (consensus 2016) : injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone 50 à 100 mg/m² suivie d'une dose quotidienne de 50 à 100 mg/m²/jour (délivré toutes les 6 heures).
- Pour Shulman et al [22] : injection d'hé-

misuccinate d'hydrocortisone 50 à 75 mg/m² suivi d'une dose quotidienne de 50 à 75 mg/m²/jour délivrée toutes les 6 heures.

- Pour le Plan National de Soins (PNDS) de l'hyperplasie congénitale des surrénales 2011 [31] : injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone 2 mg/kg toutes les 4 à 6 h en IVD ou toutes les 6 à 8 h en IM selon l'état clinique.

L'association d'hémisuccinate d'hydrocortisone parentéral à la réhydratation intraveineuse par chlorure de sodium ne justifie habituellement pas l'utilisation de minéralocorticoïdes.

R5-3 : Chez l'enfant, nous recommandons :

- l'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone injectable (amp 100 mg) 2 mg/kg/6 h en IVD ou /6 à 8 h en IM ou SC.
- une réhydratation parentérale comprenant du Glucosé 5% ou Glucosé 10% en cas d'hypoglycémies avec des apports en NaCl de 10-15 mEq/kg/j (maximum 408 mEq/j = 24 g, la natrémie ne devant pas augmenter de plus de 1 mEq/kg/h) et les apports hydriques suivants selon l'âge : nouveau-né : 150-180 mL/kg/j, enfant : 2,5-3 L/m²/j. Un remplissage au sérum salé isotonique en cas de collapsus (10-20 mL/kg) est parfois nécessaire.

Une surveillance clinique (scope, tension artérielle, fréquence cardiaque, glycémies capillaires, diurèse, poids, conscience) et biologique, adaptée aux désordres hydro-électrolytiques et à leur vitesse de correction est essentielle.

Prévention de l'insuffisance surrénale aiguë

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 (voir article suivant).

Lors d'une intervention chirurgicale

Udelsman et coll [32] ont réalisé une cholécystectomie chez des singes ayant eu une surrénalectomie bilatérale et montré que l'évolution pendant ou après la chirurgie n'était pas différente que les animaux soient substitués de manière physiologique ou qu'ils reçoivent des doses d'hydrocortisone dix fois supérieures aux doses habituelles. Ils ont décrit une augmentation de la mortalité et des troubles hémodynamiques uniquement chez les animaux recevant le dixième de la dose substitutive habituelle. Les études réalisées chez l'homme, évaluant le taux de production de cortisol lors d'une intervention chirurgicale sont anciennes et concernent peu de sujets [33-36]. Il varie entre 60 mg et 220 mg par 24h en fonction de la sévérité et de la durée de la chirurgie, conduisant les auteurs à distinguer les chirurgies mineures (gestes réalisés sous anesthésie locale ou durant moins d'une heure) moyennes (hystérectomie par laparotomie, colectomie partielle, mise en place d'une prothèse articulaire, cholécystectomie, revascularisation des membres inférieurs...) ou majeures (procto-colectomie, duodeno-pancreatocystectomie, œsophagectomie, gastrectomie, thoracotomie, chirurgie cardiaque...). Le taux de production de cortisol excède rarement 200 mg/j lors d'une chirurgie majeure.

Salem et coll [37] proposent un apport d'hydrocortisone de 25 mg/j en cas de chirurgie mineure, de 50 à 75 mg/24h pendant un jour ou deux pour les chirurgies moyennes et de 100 à 150 mg/24h pendant deux à trois jours en cas de chirurgie majeure. Les recommandations de la Société Européenne d'Endocrinologie [28] et de l'*Endocrine Society* [30], résumées dans le tableau 1, proposent des doses d'hydrocortisone plus importantes. Les résultats de deux études récentes de pharmacocinétique suggèrent néanmoins

que des doses plus faibles sont suffisantes. Après l'injection IV de 50 mg d'hydrocortisone le pic de cortisol est élevé ($88 \pm 13 \mu\text{g/dL}$), obtenu 30 minutes après l'injection, variable d'un sujet à l'autre. La concentration de cortisol reste comprise entre 14,4 et $32 \mu\text{g/dL}$ chez plus de 88 % des sujets sains étudiés cinq heures après l'injection (38). Après une injection IM de 100 mg, le pic de cortisol est en moyenne de $110 \pm 29 \mu\text{g/dL}$, observé 66 \pm 51 minutes après l'injection. Les concentrations plasmatiques de cortisol sont encore supérieures à $50 \mu\text{g/dL}$ quatre heures après l'injection [39].

R5-4 : Chez l'adulte, nous suggérons, le jour de l'intervention, l'injection d'un bolus de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone en IM ou en IV, suivie, en cas de chirurgie majeure, de la mise en place d'une perfusion continue d'hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg /24 h (à défaut 25 mg en IM ou IV toutes les 6 heures) à poursuivre à jusqu'à la reprise de l'alimentation. Lors du retour au traitement *per os*, les doses habituelles doivent être triplées (au minimum 60 mg/j) et réparties en trois prises par jour (matin, midi et soir) avant diminution progressive et retour en quelques jours aux doses habituelles. Dans l'insuffisance surrénale primaire, le traitement par fludrocortisone est repris dès que les doses d'hydrocortisone sont $< 50 \text{ mg/j}$.

R5-5 : Chez l'enfant, nous suggérons le jour de l'intervention d'appliquer le protocole prévu en cas d'insuffisance surrénalienne aiguë, à poursuivre à jusqu'à la reprise de l'alimentation. Lors de la reprise du traitement *per os*, les doses habituelles d'hydrocortisone doivent être triplées et réparties en trois prises par jour (matin, midi et soir) avant diminution progressive et retour en quelques jours aux doses habituelles.

En cas d'anesthésie légère, chirurgie mineure ou d'examen nécessitant une mise à jeun, nous suggérons une injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone 2 mg/kg/4 à 6h en IV ou /6 à 8h en IM, à renouveler si le jeûne se poursuit, puis reprendre les doses habituelles d'hydrocortisone *per os*. En cas d'anesthésie légère ne nécessitant pas d'être à jeun ou d'anesthésie locale, doubler les doses d'hydrocortisone *per os* la veille, le jour et le lendemain de l'anesthésie, la voie injectable ne devant être utilisée qu'en cas de troubles digestifs. La fludrocortisone pourra être réintroduite dès la reprise de l'hydrocortisone *per os*.

Lors de la grossesse et de l'accouchement

La production de cortisol et d'ACTH augmente progressivement au cours de la grossesse [40, 41]. Les concentrations plasmatiques de cortisol libre augmentent de 60 % en moyenne au troisième trimestre de la grossesse avec de larges variations selon les femmes [41]. Plusieurs facteurs interviennent : augmentation de la transcortine, modification du rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes sur la sécrétion hypophysaire d'ACTH [42, 43], sécrétion par le placenta de CRH et d'ACTH [44], augmentation de la sensibilité de la glande surrénale à l'action de l'ACTH [45]. La grossesse est caractérisée par une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

L'existence de troubles digestifs importants au premier trimestre conduit à recommander l'apport parentéral d'hydrocortisone dans cette situation. L'augmentation du traitement par hydrocortisone est discutée au cours de la deuxième partie de la grossesse, guidée essentiellement par les données cliniques. Ainsi l'augmentation des apports d'hydrocortisone n'est pas toujours nécessaire [40]. Il n'est généralement pas utile de majorer l'apport en minéralocorticoïdes au cours de la grossesse [40, 44]. Néanmoins les signes éventuels de surdosage en hydrocortisone (prise de poids, vergetures...) ou à l'inverse de

sous-dosage (asthénie, nausées...) ne sont pas spécifiques et peuvent être observés au cours d'une grossesse normale. Ainsi l'augmentation des apports d'hydrocortisone n'est pas toujours nécessaire [40]. Il n'est généralement pas utile de majorer l'apport en minéralocorticoïdes au cours de la grossesse [40, 46].

Lors de l'accouchement, les concentrations plasmatiques d'ACTH sont dix fois supérieures à celles observées en dehors de la grossesse [47] et les valeurs sont plus élevées au décours d'un accouchement par voie basse qu'après une césarienne [48] conduisant à considérer l'accouchement comme un stress équivalent à celui d'une chirurgie majeure.

Lindsay et Nieman [40] recommandent de doubler la dose habituelle d'hydrocortisone pendant le travail si l'apport *per os* est bien toléré, ou d'injecter 50 mg d'hydrocortisone en IM ou IV pendant le travail, à renouveler éventuellement en fonction de la durée de l'accouchement. En cas de césarienne, une injection de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone est réalisée en IM ou IV juste avant le geste chirurgical, et renouvelée par 25

mg toutes les 6 à 8 heures après la naissance jusqu'à reprise de l'alimentation. Le retour aux doses habituelles *per os* est réalisé en 24 à 48 h. Lebbe et coll [46] proposent l'administration de doses plus importantes d'hydrocortisone en parentéral (50 à 100 en IV ou IM toutes les 6 à 8 heures dès le début de la phase active du travail ou perfusion IV continue de 200 à 300 mg par 24 heures) jusqu'à l'accouchement.

Les recommandations européennes sont résumées dans le tableau.

R5-6 : Lors de l'accouchement, nous suggérons la mise en route d'une seringue auto-pousseuse d'hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg/24h (à défaut 25 mg en IM ou IV toutes les 6 heures) pendant la durée du travail. Après l'accouchement en l'absence de complications, le traitement *per os* sera repris en triplant les doses réparties en trois prises par jour avant diminution progressive de la posologie pour un retour progressif aux doses habituelles.

En cas de césarienne : les recommandations sont celles d'une chirurgie majeure. Nous suggérons l'injection d'un bolus de 100 mg en IM ou en IV puis l'administration en perfusion IV continue d'hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg/24 h (à défaut 25 mg en IM ou IV toutes les 6 heures) jusqu'à reprise de l'alimentation *per os*. Le traitement *per os* sera repris en triplant les doses réparties en trois prises par jour avant diminution progressive de la posologie pour un retour progressif aux doses habituelles. Des recommandations écrites pour la période du péri- et du postpartum doivent être données aux femmes enceintes, aux obstétriciens et aux anesthésistes assurant leur suivi.

Lors d'une coloscopie

Des observations d'insuffisance surrénale aiguë ont été rapportées lors de la réalisation d'une coloscopie [49, 50]. Husebye et al [28] proposent d'hospitaliser les patients la veille de l'examen pour la réalisation d'une injection IM de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone au début de la prépara-

Tableau. Recommandations européenne et américaine pour la prévention de l'insuffisance surrénale aiguë chez l'adulte.

Auteurs	Husebye 2014 (18)	Bronstein 2016 (20)
Chirurgie Majeure	100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone en IM juste avant l'anesthésie puis 100 mg en IM toutes les 6 h jusqu'à reprise de l'alimentation (au minimum 24-48 h). Lors du retour au traitement <i>per os</i> , doubler les doses pendant au minimum 24-48 h (en fonction de l'état clinique) puis retour progressif aux doses habituelles.	100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone en IV puis 200 mg/24h en perfusion IV continue (ou bolus de 50 mg/6h en IV ou IM). Diminution rapide de la posologie puis retour à l'apport par voie orale en fonction de l'évolution de l'état clinique l'état clinique.
Chirurgie mineure	100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone en IM avant l'anesthésie ou en perfusion IV continue pendant la durée de l'intervention. Puis retour à la forme <i>per os</i> en doublant les doses pendant 24 h.	Hydrocortisone 25-75 mg/24h pendant 1 à 2 jours.
Grossesse	Augmentation de la posologie de l'hydrocortisone de 2,5 à 10 mg/j au troisième trimestre de la grossesse ± augmentation de la dose des minéralocorticoïdes (adaptée à la surveillance des chiffres tensionnels et du ionogramme sanguin).	Augmentation de la posologie de l'hydrocortisone de 20 à 40 % à partir de la 24 ^e semaine d'aménorrhée soit habituellement 5 à 10 mg. Augmentation de la dose des minéralocorticoïdes rarement nécessaire.
Accouchement	100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone en IM juste au début du travail puis doubler les doses <i>per os</i> pendant 24-48 h avant retour progressif aux doses habituelles.	100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone en IV au début du travail puis administration en perfusion veineuse continue de 200 mg/24h pendant le travail actif (dilatation du col > 4cm et/ou contractions toutes les 5 minutes). Doubler les doses <i>per os</i> pendant 24-48 h avant retour progressif aux doses habituelles.

tion digestive avec mise en place d'une perfusion IV de sérum glucosé ou salé isotonique. L'injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone est répétée juste avant la coloscopie. Ils recommandent de doubler le traitement oral par hydrocortisone les 24 heures suivantes.

R5-7 : Chez l'adulte, nous suggérons de programmer la coloscopie dans la matinée. Nous suggérons la prise supplémentaire de 20 mg d'hydrocortisone la veille au soir et le matin de l'examen avec hydratation *per os* régulière. Juste avant l'examen, une injection de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone doit être réalisée en IM ou IV. Dès le lendemain le patient peut reprendre les doses habituelles d'hydrocortisone *per os*. En cas de signes cliniques évocateurs d'une décompensation aiguë lors de la préparation à l'examen (asthénie intense, nausées, hypotension ...) une injection IM ou sous cutanée de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone est recommandée.

Chez un patient hospitalisé pour une affection intercurrente aiguë

Les concentrations plasmatiques de cortisol augmentent chez les patients hospitalisés en unités de soins intensifs [51-55]. L'augmentation varie selon la nature de l'affection et sa sévérité. Dans l'étude de Michalacki et al [54] les cortisolémies sont significativement plus élevées dans le groupe des patients hospitalisés pour un accident vasculaire cérébral ($24 \pm 9 \mu\text{g/dL}$) ou un sepsis sévère ($38 \pm 25 \mu\text{g/dL}$) que chez les sujets témoins ($13 \pm 6 \mu\text{g/dL}$). L'augmentation modérée des cortisolémies constatée dans les groupes de patients hospitalisés pour une infection des voies respiratoires ou urinaires n'est pas significative. Les concentrations plasmatiques de cortisol à 2 h du matin sont en moyenne supérieures à $10 \mu\text{g/dL}$ dans les 3 groupes de patients témoignant d'une anomalie de sécrétion du cortisol mais le rythme nyctéméral n'est aboli que chez les patients avec accident vasculaire cérébral ou sepsis sévère.

Cette augmentation des cortisolémies est dissociée de la sécrétion d'ACTH qui est normale [45] ou diminuée [56, 57]. Dans une étude réalisée chez 158 patients hospitalisés en soins intensifs, Boonen et coll [56] montrent que l'augmentation des cortisolémies ($\times 3,5$) est la conséquence d'une augmentation de 83 % de la production de cortisol mais également d'une diminution de plus de 50 % de sa clairance métabolique suggérant que les doses d'hydrocortisone classiquement recommandées chez ces patients (200 mg/24 h) sont excessives.

R5-8 : Chez l'adulte, nous recommandons chez les patients présentant une affection intercurrente aiguë l'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg/24h en perfusion IV continue par SAP (à défaut 25 mg en IM ou IV toutes les 6 heures). Après correction de l'état clinique et hémodynamique, nous recommandons le retour au traitement par hydrocortisone *per os* en triplant la dose habituelle (au minimum 60 mg/24 h) en 3 prises par jour avec diminution progressive en quelques jours pour revenir aux doses habituelles. Chez les patients avec insuffisance surrénale primaire, le traitement par fludrocortisone est repris lorsque les doses d'hydrocortisone sont inférieures à 50 mg/jour.

R5-9 : Chez l'enfant, nous recommandons en cas d'affection intercurrente aiguë nécessitant l'administration parentérale d'hémisuccinate d'hydrocortisone la dose suivante : 1 à 2 mg/6 h en IVD ou/6 à 8 h en IM selon l'état clinique. Après correction de l'état clinique et hémodynamique, nous recommandons le retour au traitement par hydrocortisone *per os* en triplant la dose habituelle en 3 prises par jour avec diminution progressive en quelques jours pour revenir aux doses habituelles. La fludrocortisone pourra être réintroduite dès la reprise de l'hydrocortisone *per os*.

Education thérapeutique des patients et/ou parents en pédiatrie et du médecin traitant vis-à-vis de l'insuffisance surrénale aiguë (voir article suivant)

L'insuffisance surrénale aiguë est souvent la conséquence de l'absence de réponse adaptée du patient ou de son médecin à une situation aiguë. La prévention repose donc sur l'éducation des patients et/ou des parents en pédiatrie et de leur médecin. Une carte informant sur la pathologie, les traitements gluco- et minéralocorticoïdes prescrits, les médecins responsables du suivi doit être remise au patient, à conserver avec ses papiers d'identité (carte de soins et d'urgence « insuffisance surrénale »). L'importance d'un régime normalement salé et de la prévention de la déshydratation doit être expliquée. Il faut enseigner au patient la nécessité d'augmenter de lui-même les doses d'hydrocortisone en cas d'infection, de stress traumatique ou psychologique (60 mg par jour chez l'adulte, doses double ou triple en pédiatrie, réparties en 3 prises matin, midi et soir) ou d'exercice physique intense et soutenu (5 à 10 mg avant l'effort). L'augmentation des doses *per os* n'est cependant pas toujours suffisante pour empêcher une décompensation aiguë [5, 18]. En l'absence d'amélioration des symptômes cliniques après augmentation du traitement *per os*, une injection de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone doit être réalisée. Cette injection peut être réalisée en IM par une infirmière ou en SC par le patient lui-même ou un proche du patient. Hahner et col [39] ont en effet montré que le pic de cortisol est comparable après une injection SC ou IM ($97 \pm 28 \mu\text{g/dL}$ vs $110 \pm 29 \mu\text{g/dL}$). Le délai entre l'injection et l'obtention du pic est modérément allongé après injection SC (91 ± 34 minutes vs 66 ± 51 minutes) de même que le délai pour obtenir une concentration supérieure à $36 \mu\text{g/dL}$ (22 ± 11 vs 11 ± 5 min) mais la différence est inférieure au temps d'attente entre le contact d'un professionnel de santé et la réalisation de l'injection en IM. Le patient et/ou ses proches doivent donc être éduqués à l'auto-injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone. En cas de vomissements, le patient doit être informé de la nécessité de reprendre, quelle que soit l'heure, 20 mg

d'hydrocortisone chez l'adulte, dose double ou triple chez l'enfant. Si les vomissements se répètent, une injection parentérale d'hémisuccinate d'hydrocortisone doit être réalisée en IM ou en SC (100 mg chez l'adulte ou adolescent, 2 mg/kg chez l'enfant). Après réalisation de l'injection, le patient doit contacter un médecin. Les ampoules d'hémisuccinate d'hydrocortisone, les seringues et les aiguilles permettant la préparation et l'injection doivent être prescrites au patient qui doit vérifier régulièrement les dates de péremption du matériel qu'il détient. Le patient doit toujours avoir avec lui le matériel permettant l'injection d'une ampoule d'hémisuccinate d'hydrocortisone puisque un tiers des décompensations aiguës surviennent alors que le patient n'est pas à son domicile [2].

C. Cortet, P. Barat, D. Zenaty, L. Guignat, P. Chanson

R5-10 : Nous recommandons :

- De remettre à tous les patients la carte de soins et d'urgence « insuffisance surrénale ».
- D'enseigner au patient et aux parents en pédiatrie quelles sont les situations à risque d'insuffisance surrénale, comment augmenter de lui-même les doses d'hydrocortisone en cas de stress, d'infection, de traumatisme, comment adapter son traitement aux situations particulières (chaleur, exercice physique, voyages...).
- L'éducation du patient et de ses proches à l'injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone en SC.
- La prescription pour tous les patients d'ampoules de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone, de seringues et d'aiguilles pour la préparation et l'injection. Le patient doit toujours avoir avec lui le matériel permettant l'injection.
- L'évaluation régulière des connaissances des patients, de leurs proches et de leur médecin.

RÉFÉRENCES

- White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:115-20.
- Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:597-602.
- Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, et al. Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3939-48.
- Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:407-16.
- Rushworth RL, Torpy DJ. A descriptive study of adrenal crises in adults with adrenal insufficiency: increased risk with age and in those with bacterial infections. *BMC Endocr Disord* 2014; 14:79.
- Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4849-53.
- Erichsen MM, Løvås K, Fougner KJ, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:233-7.
- Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, et al. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1466-75.
- Omori K, Nomura K, Shimizu S, et al. Risk factors for adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Endocr J* 2003; 50:745-52.
- Leblicq C, Rottembourg D, Deladoëy J, et al. Are guidelines for glucocorticoid coverage in adrenal insufficiency currently followed? *J Pediatr* 2011; 158:492-98.
- Odenwald B, Nennstiel-Ratzel U, Dörr HG, et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia experience salt loss and hypoglycemia: evaluation of adrenal crises during the first 6 years of life. *Eur J Endocrinol* 2016; 174:177-86.
- Reisch N, Willige M, Kohn D, et al. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; 167:35-42.
- Werbel SS, Ober KP. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22:303-28.
- Bouachour G, Tirot P, Varache N, et al. Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. *Intensive Care Med* 1994; 20:138-41.
- Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335:1206-12.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361:1881-93.
- Savage MW, Mah PM, Weetman AP, Newell-Price J. Endocrine emergencies. *Postgrad Med J* 2004; 80:506-15.
- Aso K, Izawa M, Higuchi A, et al. Stress doses of glucocorticoids cannot prevent progression of all adrenal crises. *Clin Pediatr Endocrinol* 2009; 18:23-7.
- Yatagai T, Kusaka I, Nakamura T, et al. Close association of severe hyponatremia with exaggerated release of arginine vasopressin in elderly subjects with secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:221-26.
- Reisch N, Willige M, Kohn D, et al. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; 167:35-42.
- Malikova J, Flück CE. Novel insight into etiology, diagnosis and management of primary adrenal insufficiency. *Horm Res Paediatr* 2014; 82:145-57.
- Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF; Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics* 2007; 119:e484-494.
- Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E925-928.
- Simm PJ, McDonnell CM, Zacharin MR. Primary adrenal insufficiency in childhood and adolescence: advances in diagnosis and management. *J Paediatr Child Health* 2004; 40:596-599.
- Aso K, Izawa M, Higuchi A, et al. Stress doses of glucocorticoids cannot prevent progression of all adrenal crises. *Clin Pediatr Endocrinol* 2009; 18:23-27.
- Fernandez EF, Watterberg KL. Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant. *J Perinatol* 2009; 29 (Suppl 2):S44-49.
- Levy-Shraga Y, Pinhas-Hamiel O. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in children. *Horm Res Paediatr* 2013; 80:309-17.
- 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.
- Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol* 2015; 172:R115-24.
- 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.
- Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21 Hydroxylase.. Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares. Avril 2011. www.has-sante.fr
- Udelsman R, Ramp J, Gallucci WT, et al. Adaptation during surgical stress. A reevaluation of the role of glucocorticoids. *J Clin Invest* 1986; 77:1377-81.
- Hardy JD, Turner MD. Hydrocortisone secretion in man: studies of adrenal vein blood. *Surgery* 1957; 42:194-201.
- Hume DM, Bell CC, Bartter F. Direct measurement of adrenal secretion during operative trauma and convalescence. *Surgery* 1962; 52:174-87.
- Wise L, Margraf HW, Ballinger WF. A new concept on the pre- and postoperative regulation of cortisol secretion. *Surgery* 1972; 72:290-99.
- Kehlet H, Binder C. Adrenocortical function and clinical course during and after surgery in unsupplemented glucocorticoid-treated patients. *Br J Anaesth* 1973; 45:1043-48.
- Salem M, Tainsh RE, Bromberg J, et al. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg* 1994; 219:416-25.
- Jung C, Greco S, Nguyen HHT, et al. Plasma, salivary and urinary cortisol levels following physiological and stress doses of hydrocortisone in normal volunteers. *BMC Endocr Disord* 2014; 14:91.
- Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:147-54.
- Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in

- disease detection and treatment. *Endocr Rev* 2005; 26:775-99.
41. Jung C, Ho JT, Torpy DJ, et al. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1533-40.
42. Carr BR, Parker CR, Madden JD, et al. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139:416-22.
43. Cousins L, Rigg L, Hollingsworth D, et al. Qualitative and quantitative assessment of the circadian rhythm of cortisol in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:411-16.
44. Nolten WE, Lindheimer MD, Rueckert PA, et al. Diurnal patterns and regulation of cortisol secretion in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:466-72.
45. Petraglia F, Sawchenko PE, Rivier J, Vale W. Evidence for local stimulation of ACTH secretion by corticotropin-releasing factor in human placenta. *Nature* 1987; 328:717-19.
46. Lebbe M, Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78:497-502.
47. Costa A, De Filippis V, Voglino M, et al. Adrenocorticotropin hormone and catecholamines in maternal, umbilical and neonatal plasma in relation to vaginal delivery. *J Endocrinol Invest* 1988; 11:703-709.
48. Räisänen I. Plasma levels and diurnal variation of beta-endorphin, beta-lipotropin and corticotropin during pregnancy and early puerperium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 27:13-20.
49. Salik JM, Kurtin P. Severe hyponatremia after colonoscopy preparation in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1985; 80:177-79.
50. Mascarenhas JV, Jude EB. Delayed diagnosis of Addison's disease: an approach to management. *BMJ Case Rep* 2014;2014.
51. Oppert M, Reinicke A, Gräf KJ, et al. Plasma cortisol levels before and during "low-dose" hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26:1747-55.
52. Ray DC, Macduff A, Drummond GB, et al. Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive Care Med* 2002;2:1301-308.
53. Kyle UG, Jolliet P, Genton L, et al. Clinical evaluation of hormonal stress state in medical ICU patients: a prospective blinded observational study. *Intensive Care Med* 2005; 31:1669-75.
54. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111-24.
55. Michalaki M, Margeli T, Tsekouras A, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to the severity of illness in non-critically ill patients: does relative corticosteroid insufficiency exist? *Eur J Endocrinol* 2010; 162:341-47.
56. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med* 2013; 368:1477-88.
57. Van den Berghe G, Boonen E, Walker BR. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med* 2013;369:481.