

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

Modalités et rythme de surveillance au long cours chez le patient avec insuffisance surrénale. Education thérapeutique du patient*

Laurence Guignat¹, Emmanuelle Proust-Lemoine², Yves Reznik³, Delphine Zenaty⁴

¹ Service des Maladies Endocriniennes et Métaboliques, Centre de Référence des Maladies Rares de la Surrénale, Hôpital Cochin

² Polyclinique d'Aguilera, Biarritz

³ Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques, CHU Côté de Nacre, Caen

⁴ Service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement, Hôpital Robert Debré et Université Paris Diderot

Mots clés : cortisol, aldostérone, insuffisance surrénale, insuffisance surrénale aiguë, éducation thérapeutique

* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie*: Guignat L, Proust-Lemoine E, Reznik Y, Zenaty D. **Group 6. Modalities and frequency of monitoring of patients with adrenal insufficiency. Patient education.** *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Dec;78(6):544-558.

Résumé

Les patients insuffisants surrénaliens doivent bénéficier d'un suivi spécialisé régulier, afin d'optimiser le traitement substitutif, en recherchant des signes de sous-dosage et de surdosage, et pour rechercher d'éventuelles maladies associées (maladies auto-immunes en cas d'insuffisance surrénale primaire auto-immune isolée ou s'intégrant dans une polyendocrinopathie auto-immune de type 1, maladies associées dans certaines causes monogéniques). La période de transition de l'adolescence à l'âge adulte comporte un risque de rupture de suivi qui mérite une attention particulière du corps médical et une coordination des équipes médicales pédiatrique et adulte.

Il paraît essentiel de favoriser l'autonomie des patients dans la gestion de leur maladie, notamment en leur proposant de participer à des programmes d'éducation thérapeutique, en particulier des programmes visant à éviter ou traiter précocement l'insuffisance surrénale aiguë. Les principaux objectifs éducatifs sont les suivants : 1) Avoir sur soi les outils de sécurité : 2) Savoir identifier les situations à risque et les symptômes d'insuffisance surrénale aiguë débutante : 3) Savoir adapter le traitement oral par glucocorticoïde : 4) Savoir administrer l'hydrocortisone par voie sous-cutanée : 5) Savoir par anticipation adapter le traitement aux situations particulières (chaleur, exercice physique, voyages...) : 6) Utiliser de façon pertinente les ressources du système de soins. D'autres programmes pourraient être développés pour répondre aux besoins et attentes des patients, notamment concernant l'ajustement de la dose d'hydrocortisone, afin d'éviter le surdosage dans un contexte de fatigue chronique non spécifique.

1. Quelles sont les modalités et le rythme de surveillance au long cours de l'insuffisant surrénalien ?

R6-1 : Nous recommandons que les adultes atteints d'insuffisance surrénale soient suivis par un endocrinologue au moins une fois par an.

R6-2 : Nous recommandons que les enfants atteints d'insuffisance surrénale soient suivis par un endocrinologue pédiatre au sein d'un centre de référence ou de compétence deux à trois fois/an et de manière plus rapprochée chez le nourrisson.

Avis d'experts

R6-3 : Chez l'adulte, nous suggérons une surveillance basée sur la recherche de signes de surdosage ou de sous-dosage, tout particulièrement de signes osseux, métaboliques et cardiovasculaires de surdosage chronique.

Pour l'ajustement de la substitution glucocorticoïde, nous ne recommandons pas l'utilisation en routine de marqueurs hormonaux.

Chez l'enfant, nous recommandons une surveillance clinique (croissance, puberté) et la recherche de signes cliniques de surdosage ou de sous-dosage. Nous ne recommandons pas l'utilisation en routine de marqueurs biologiques pour l'ajustement du traitement substitutif, sauf dans l'hyperplasie congénitale des surrénales où nous recommandons le dosage régulier des marqueurs biologiques spécifiques. En dehors de l'hyperplasie congénitale des surrénales, le dosage d'ACTH est parfois utile pour évaluer la compliance au traitement.

Chez l'adulte et l'enfant, pour l'ajustement de la substitution minéralocorticoïde, nous suggérons une surveillance clinique (pression artérielle, appétence pour le sel, œdèmes des membres inférieurs) et la recherche de signes biologiques de sous-dosage (hyponatrémie, hyperkaliémie, élévation de la rénine) ou de surdosage (hypokaliémie, rénine indétectable ou dans les valeurs basses de la normale).

Avis d'experts

Un suivi régulier est nécessaire pour apprécier la substitution hormonale au quotidien, identifier une éventuelle crise d'insuffisance surrénale aiguë survenue dans l'intervalle et sa cause, rechercher des maladies associées, in fine pour aider le patient à mieux vivre avec sa maladie [1].

1.1. Critères du suivi

L'objectif du traitement substitutif est de restaurer un état de santé et une qualité de vie aussi proches que possible de la normale. La survenue d'épisodes aigus compatibles avec une insuffisance surrénale aiguë doit être recherchée à l'interrogatoire ainsi que leur cause identifiée si possible. La surveillance est essentiellement clinique pour détecter des signes de sous-dosage en glucocorticoïde (fatigue, nausées, myalgies) ou en minéralocorticoïde (appétence exagérée pour le sel, hypotension artérielle, notamment

orthostatique) ou des signes de surdosage en glucocorticoïde (prise de poids, vergetures, fragilité cutanée, amyotrophie, insomnie) ou en minéralocorticoïde (hypertension artérielle, œdèmes).

Les analyses de biologie courante doivent comporter les dosages de sodium et de potassium plasmatiques (une hypokaliémie peut refléter un surdosage en glucocorticoïde ou en minéralocorticoïde : une hyponatrémie et/ou une hyperkaliémie un sous-dosage glucocorticoïde ou minéralocorticoïde). Filipsson et al. ont montré dans une large étude rétrospective de cohorte portant sur 2424 patients adultes porteurs d'insuffisance surrénalienne secondaire qu'une dose d'équivalent hydrocortisone supérieure à 20 mg/jour était associée à un profil lipidique défavorable avec augmentation du LDL cholestérol et des triglycérides et à un tour de taille plus élevé [2]. Une plus forte prévalence de troubles du métabolisme glucidique et de dyslipidémie [3, 4], ainsi qu'un tour de taille plus élevé [3] ont été mis en évidence chez les patients adultes porteurs d'une insuffisance surrénale primaire traitée par hydrocortisone 25-30 mg par jour, par rapport à des sujets contrôles.

L'activité rénine du plasma ou le dosage direct de la rénine peut être utile pour surveiller la substitution minéralocorticoïde, l'objectif étant de la maintenir dans la zone haute ou légèrement au-dessus de la normale. Aucun dosage de l'axe corticotrope n'est recommandé en routine.

Chez l'enfant avec insuffisance surrénale primaire hors hyperplasie congénitale des surrénales, le dosage d'ACTH est parfois utile pour évaluer la compliance au traitement et permet d'adapter la dose d'hydrocortisone compte tenu du risque de retentissement sur la croissance à l'âge pédiatrique en cas de surdosage.

1.2. Dépistage des complications

La recherche d'éventuelles complications cardiovasculaires doit être guidée par la clinique. Il n'y a pas de données sur la morbidité cardiovasculaire des patients insuffisants surrénaliens. Les études sur la mortalité cardiovasculaire sont discordantes : dans l'insuffisance surrénale primaire, une étude norvégienne n'identifiait pas de surmortalité

cardiovasculaire [5] tandis qu'une étude suédoise a objectivé une mortalité cardiovasculaire multipliée par 2 [6]. Concernant le risque cardiovasculaire associé aux déficits anté-hypophysaires, plusieurs revues et méta-analyses rapportent également des observations contradictoires et l'existence de biais d'appréciation de l'impact du déficit corticotrope liés aux déficits anté-hypophysaires associés [7-9].

Sur le plan osseux, une diminution de la densité minérale osseuse a été rapportée, pour certaines études quel que soit le sexe [10, 11], pour d'autres seulement chez les femmes [12] voire spécifiquement chez les femmes ménopausées [13, 14], pour d'autres uniquement chez les hommes [15, 16]. À l'inverse, certaines études n'ont pas objectivé de perte osseuse [17-19], ou bien uniquement chez les patients surdosés en hydrocortisone [20]. La prévalence des fractures n'a été étudiée que dans deux études : l'étude norvégienne de Lovas et al. n'objectivait pas plus de tassements vertébraux que dans la population générale [11] ; l'étude suédoise de Bjornsdottir et al. a montré un risque multiplié par 1,8 de fracture de hanche [21]. Une diminution de la dose d'hydrocortisone de 30 à 20 mg/jour est associée à une amélioration de la densité osseuse : dans l'étude de Schulz, les Z-scores ont été améliorés de façon significative, passant de $-0,93 \pm 1,2$ à $-0,65 \pm 1,5$ au rachis et de $-0,40 \pm 1,0$ à $-0,28 \pm 1,0$ au fémur 2 ans après une diminution de $30,8 \pm 8,5$ à $21,4 \pm 7,2$ mg par jour d'équivalent hydrocortisone dans un groupe de 27 patients, alors que les Z-scores sont restés inchangés dans le groupe de patients dont la dose d'hydrocortisone est restée stable, et qu'ils ont diminué dans le groupe de patients dont la dose d'hydrocortisone a été augmentée [22] ; dans l'étude de Peacey et al., la densité osseuse rachidienne évaluée en Z-score a été améliorée chez 6 des 12 patients et en valeur absolue chez 4 des 12 patients ayant bénéficié d'une optimisation de la dose d'hydrocortisone [23].

1.3. Evaluation de la qualité de vie

Sur le plan de la qualité de vie, de très nombreuses études ont montré une altération de la qualité de vie, au moyen d'auto-questionnaires génériques comme le Short-Form

36 (SF-36) ou bien spécifique (AddiQoL). Les déterminants d'une moindre qualité de vie chez ces patients, identifiés de façon concordante dans plusieurs études sont les suivants : le sexe féminin [24-26, 26 bis], mais cette différence n'est plus constatée en utilisant des Z-scores ajustés sur le sexe et l'âge [27]; l'association à d'autres maladies auto-immunes ou à des co-morbidités [24, 25, 28-30]; un moindre niveau d'études [24, 28]; l'absence d'activité professionnelle rémunérée [28-30]. Les patients rapportent de nombreuses plaintes, avec au premier plan la fatigue [26 bis, 30]. Certaines études rapportent plus de morbidités psychiatriques (dépression, anxiété...) [27, 31, 32]. L'impact des doses d'hydrocortisone sur la qualité de vie et les signes physiques comme la fatigue et la douleur est sujet à controverse. Les études transversales ont suggéré une association entre moindre qualité de vie et fortes doses d'hydrocortisone [27, 32-34], avec une corrélation négative entre la dose d'hydrocortisone et les limitations dues à l'état physique [34], sans pouvoir établir une relation de causalité (les patients ayant une moins bonne qualité de vie sont susceptibles de prendre une dose supérieure d'hydrocortisone pour essayer d'atténuer leur fatigue). Il existerait une corrélation positive entre la dose d'hydrocortisone et l'anxiété d'une part [34] et certains traits de personnalités inadaptés (impulsivité, irritabilité, opposition, rejet, narcissisme...) d'autre part [32]. Les études de qualité de vie croisées en double aveugle ont montré des résultats divergents d'une augmentation des doses d'hydrocortisone, avec un effet négatif [35], un effet neutre [36, 37] ou encore un effet positif [38, 39]. Il faut souligner que plusieurs facteurs confondants peuvent expliquer ces résultats hétérogènes : d'autres facteurs que la dose d'hydrocortisone ont été modifiés (nombre de prises, horaires des prises) [38, 39]; la « forte » dose d'hydrocortisone ne dépassait pas 30 mg par jour [36-38]; les doses habituelles d'hydrocortisone des patients étaient supérieures à la dose « faible » de l'étude de Werumeus Buning et al. (dose médiane 25 mg, écart interquartile 20 à 30 mg versus 15 à 20 mg pour la dose faible et 30 à 40 mg pour la forte dose) [39];

la durée de ces études était relativement brève, entre 2 semaines et 3 mois, ce qui ne permet probablement pas d'apprécier l'effet de modifications physiques, ni même de la qualité de vie, l'outil d'évaluation souvent utilisé, l'auto-questionnaire SF-36, prenant en considération la qualité de vie perçue sur les 4 dernières semaines [35, 37, 39].

Les patients insuffisants surrénaux consomment plus de médicaments que les sujets contrôles, notamment des antihypertenseurs, des hypolipémiants, des médicaments pour le traitement de pathologies osseuses, ainsi que des hypnotiques et des sédatifs dans une étude de cohorte basée sur la population suédoise [40].

R6-4 : Nous recommandons la recherche systématique de maladies auto-immunes associées chez les patients atteints d'une insuffisance surrénale primaire auto-immune, lors du diagnostic puis tous les ans, à anticiper en cas de signes cliniques évocateurs. Le bilan biologique initial (hors polyendocrinopathie auto-immune de type 1) comporte : TSH, anticorps anti-thyropéroxydase, glycémie à jeun, anticorps anti-GAD (Glutamic Acid Decarboxylase), anticorps anti-IA2 (islet antigen number 2), hémogramme, vitamine B12, anticorps anti-cellules pariétales gastriques, anticorps anti-facteur intrinsèque, anti-transglutaminase. Le bilan biologique de suivi comporte : TSH, glycémie à jeun, hémogramme, vitamine B12. Les femmes en âge de procréer doivent être averties du risque d'insuffisance ovarienne prématurée. Les parents au premier degré seront avertis des manifestations d'insuffisance surrénale primaire et de dysthyroïdies. Nous recommandons le dépistage régulier des pathologies associées potentielles en cas de polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (cf. Tableau 1) ou dans certaines causes génétiques d'insuffisance surrénale.

Avis d'experts

1.4. Dépistage des maladies auto-immunes associées

La prévalence d'autres maladies auto-immunes est augmentée chez les patients atteints d'une insuffisance surrénale primaire auto-immune [41, 42]:

- une thyroïdite d'Hashimoto est retrouvée chez la moitié des femmes et un quart des hommes dans la cohorte norvégienne [26 bis] et chez plus de 60 % des patients dans la cohorte italienne [43].
- une maladie de Basedow est retrouvée chez 14 % des patients [43].
- un diabète de type 1 est présent chez 10-15 % des patients scandinaves, mais est moins fréquent dans d'autres populations [43-45].
- les thyroïdites et le diabète de type 1 surviennent plus volontiers avant l'insuffisance surrénale (pour la thyroïdite de Hashimoto, dans 50 % des cas, pour la maladie de Basedow et le diabète de type 1 dans 70 % des cas), mais peuvent également être découverts simultanément ou lui succéder.
- une insuffisance ovarienne prématurée est retrouvée chez 7 à 8 % des patientes norvégiennes et polonaises [26 bis, 44]. La prévalence est plus élevée lorsqu'il existe d'autres maladies auto-immunes associées (16 % des patientes avec une pathologie thyroïdienne auto-immune et/ou un diabète de type 1 dans une cohorte italienne) [46]. L'âge moyen de survenue de l'insuffisance ovarienne est de 32 ans (18-40 ans), contre 36 ans (17-62 ans) pour l'âge lors du diagnostic d'insuffisance surrénale [44, 46].
- une gastrite auto-immune avec ou sans maladie de Biermer peut être associée chez environ 10 % des patients [26 bis, 44]. La maladie cœliaque semble moins fréquente (3,5 % des patients dans la cohorte polonaise) [44]. La gastrite auto-immune et la maladie cœliaque surviennent volontiers après l'insuffisance surrénale.
- un vitiligo est retrouvé chez environ 10 % des patients dans la cohorte italienne [43] et apparaît classiquement avant l'insuffisance surrénale. L'alopécie est beaucoup plus rare (3 %

Tableau 1. Manifestations cliniques et recommandations de surveillance chez les patients insuffisants surrénaux atteints de polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (PEA1 ou syndrome APECED) (hors surveillance spécifique de l'insuffisance surrénale, détaillée par ailleurs) d'après [55, 63-65].

Type d'atteinte	Fréquence de survenue	Age de survenue	Bilan initial, répété tous les 2 à 3 ans, ou plus tôt en cas de point d'appel clinique	Suivi annuel
Manifestations cutanéomuqueuses				
Candidoses cutanéomuqueuses	83-100 %	Enfance	Examen stomatologique +/- autre consultation spécialisée dermatologique, ophtalmologique si nécessaire	Examen stomatologique +/- autre consultation spécialisée dermatologique, ophtalmologique si nécessaire
Hypoplasie de l'émail dentaire	77 %	Enfance		
Alopécie	29-37 %	Enfance		
Kérato-conjonctivite	12-35 %	Enfance		
Vitiligo	12-13 %	Enfance		
Manifestations endocriniennes				
Hypoparathyroïdie	79-93 %	Enfance	Interrogatoire, examen endocrinologique, bilan phospho-calcique	Interrogatoire, examen endocrinologique, bilan phospho-calcique
Ovarite	60 %	2 ^e ou 3 ^e décennie	FSH, LH, E2	FSH, LH, E2
Atteinte testiculaire	< 25 %	3 ^e à 5 ^e décennie	FSH, LH, testostérone	FSH, LH, testostérone
Thyroïdite	3-10 %	3 ^e décennie	TSH, AC anti-TPO	TSH
Diabète de type 1	2-12 %	2 ^e à 3 ^e décennie	Glycémie à jeun, AC anti-IA2, anti-insuline, anti-GAD	Glycémie à jeun
Hypophysite	5-7 %	Enfance	IGF1, FSH, LH, ACTH	IGF1, FSH, LH, ACTH
Manifestations gastro-entérologiques				
Malabsorption	15-18 %	Enfance	Interrogatoire, examen clinique, albuminémie, ferritinémie	Interrogatoire, examen clinique, albuminémie, ferritinémie
Hépatite	12-20 %	Enfance	AC anti GAD65, bilan hépatique	Bilan hépatique
Gastrite	13-15 %	2 ^e à 3 ^e décennie	NFS, vitamine B12, AC anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales gastriques	NFS, vitamine B12
Autres manifestations non endocriniennes				
Néphrite interstitielle	< 10 %	2 ^e à 3 ^e décennie	Urée, créatinine, TA, ionogramme	Urée, créatinine, TA, ionogramme
HTA avec hypokaliémie	15 %	Enfance ou adulte jeune	Urée, créatinine, TA, ionogramme	Urée, créatinine, TA, ionogramme
Bronchiolite oblitérante	10 à 20 %		Examen clinique ± EFR et TDM si point d'appel	Examen clinique ± EFR et TDM si point d'appel
Atrophie splénique			NFS, recherche de corps de Howell Jolly	
Anémie hémolytique auto-immune, leucémie à larges lymphocytes granuleux			Hémogramme	Hémogramme
Infections sévères			Examen clinique	Examen clinique
Myocardite				
Hypertension artérielle pulmonaire				
Atrophie musculaire progressive				
Vascularites, connectivites				
Rashs cutanés fébriles				
Anxiété, dépression				

des patients dans cette même cohorte) et précède également le plus souvent la survenue de l'insuffisance surrénale.

Peu d'études ont analysé la valeur prédictive des anticorps spécifiques d'atteinte d'organe en cas d'insuffisance surrénale primaire auto-immune, en dehors d'une étude italienne récente, rétrospective, portant sur 492 patients [43] :

- Pour les localisations thyroïdiennes, en cas d'anticorps anti-thyroïdiens positifs, le risque d'hypothyroïdie fruste ou clinique atteint 8 % par an (suivi moyen 3 ans et demi).
- Pour les atteintes pancréatiques endocrines, en cas d'anticorps anti-Glutamic Acid Decarboxylase (anti-GAD65) ou anti-îlots (ICA) présents, le risque de survenue d'un diabète serait de 2 % par an (suivi moyen 6 ans).
- Pour les atteintes digestives, en cas de présence d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques et/ou anti-facteur intrinsèque positifs, le risque de développer une gastrite auto-immune avec ou sans anémie de Biermer est de 2 % par an (suivi moyen de 5 ans) et si les anticorps anti-transglutaminase sont positifs, le risque de développer une maladie cœliaque est de 30 % par an (suivi moyen de 3 ans) dans la polyendocrinopathie auto-immune de type 2.

Compte tenu de la forte prévalence des dysthyroïdies, et notamment de l'hypothyroïdie chez les patients atteints d'une insuffisance surrénale auto-immune, un bilan initial avec dosage de la TSH et recherche d'anticorps anti-TPO est recommandé.

- Si la TSH est modérément augmentée et la recherche d'anticorps anti-TPO négative, il ne faut pas traiter par lévothyroxine, mais contrôler la TSH 1 mois après le début du traitement substitutif de l'insuffisance surrénale. En effet, la TSH peut être modérément augmentée, entre 4 et 10 mUI/L du fait de la levée de l'inhibition de l'axe thyroïdien en situation d'insuffisance surrénale [47, 48].
- Si la TSH est élevée et les anticorps anti-TPO positifs, il est conseillé de débiter un traitement substitutif par

lévothyroxine, mais il faut le faire après l'instauration du traitement substitutif de l'insuffisance surrénale. En effet, l'introduction de la lévothyroxine avant l'hydrocortisone risque de précipiter la décompensation surrénalienne aiguë du fait de l'accélération du métabolisme du cortisol résiduel par la lévothyroxine [49].

Au cours du suivi, le dépistage s'appuiera sur un dosage annuel de la TSH (+/- anticorps anti-TPO). Il est inutile de réitérer la recherche d'anticorps anti-TPO lorsqu'ils sont positifs.

L'intérêt principal de dépister un diabète de type 1 est d'éviter l'évolution spontanée vers la décompensation acido-cétosique. Le stress psychologique induit par la connaissance de la positivité des anticorps, plusieurs années avant l'apparition de la maladie, peut être opposé à cette stratégie. Les études qui ont évalué l'impact psychologique du dépistage chez les enfants (BABYDIAB, TEDDY, FrlDa) objectivent une atténuation de l'anxiété chez les parents au fil du temps et, globalement, des symptômes d'anxiété et de dépression comparables à la population générale [50-52]. Le diabète de type 1 sera dépisté lors du premier bilan par un dosage de la glycémie à jeun, et la recherche d'anticorps anti-GAD, anti-IA2 (islet antigen number 2) et anticorps anti-insuline. En présence d'anticorps, le bilan sera complété par une hyperglycémie provoquée orale et un dosage de l'HbA1c et le patient et sa famille seront informés des manifestations d'hyperglycémie et de décompensation cétosique. En l'absence d'anticorps lors du bilan initial, le suivi reposera sur un dosage annuel de la glycémie à jeun (+/- anticorps anti-GAD et anti-IA2 selon le contexte).

Le dépistage des maladies auto-immunes digestives est justifié par leur caractère insidieux et non-spécifique, responsable souvent d'un retard au diagnostic. Elles seront dépistées par l'hémogramme, le dosage de vitamine B12, la recherche d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques, d'anticorps anti-facteur intrinsèque, et d'anticorps anti-transglutaminase et/ou anti-gliadine en cas de risque élevé. Le

bilan biologique de suivi comportera : l'hémogramme, et le dosage de vitamine B12. Il est inutile de réitérer la recherche d'anticorps lorsqu'ils sont positifs.

Concernant le risque d'insuffisance ovarienne prématurée, il n'existe pas de dosage d'anticorps de bonne qualité pour dépister l'insuffisance ovarienne prématurée. L'évaluation de la réserve ovarienne s'appuie sur les outils classiques (cycles, dosages d'œstradiol, FSH, AMH, et échographie pelvienne en fin de cycle pour le compte des follicules antraux et mesurer l'épaisseur de l'endomètre). Une préservation de la fertilité peut être discutée en fonction de ces paramètres.

Des maladies auto-immunes sont présentes chez d'autres membres de la famille chez 10 % des patients de la cohorte norvégienne [2]. L'existence d'une maladie d'Addison auto-immune doit donc être signalée dans les antécédents des apparentés de façon à orienter un bilan étiologique devant des manifestations compatibles avec une maladie auto-immune chez ce dernier.

Plus rarement, notamment chez l'enfant et l'adolescent, l'insuffisance surrénale auto-immune s'intègre dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (PEA1 ou syndrome APECED, *Auto-immune Poly Endocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*), dans environ 14 % des cas. La multiplicité des atteintes cliniques potentielles, tout comme leur possible gravité, justifient une surveillance particulière. En effet, certaines atteintes viscérales (hépatite fulminante, bronchiolite oblitérante, néphrite interstitielle) ou néoplasiques (leucémie à larges lymphocytes granuleux, carcinomes de la sphère oro-œsophagienne ou gastrique) peuvent engager le pronostic vital [53, 54]. La fréquence et l'âge habituel de survenue ainsi que les modalités de surveillance sont récapitulés dans le Tableau 1.

Dans cette polyendocrinopathie, l'hypoparathyroïdie et la candidose cutanéomuqueuse précèdent souvent l'insuffisance surrénale (l'ensemble réalisant la classique triade de Whitaker), mais peuvent parfois lui succéder [55]. Leur particulière

fréquence dans la PEA1 (Tableau 1) justifie la réalisation annuelle :

- d'un bilan phosphocalcique (au minimum d'une calcémie). Les anticorps anti-NALP5 semblaient initialement spécifiques de l'hypoparathyroïdie dans la PEA1 [56], mais les études ultérieures ne semblent pas confirmer ces données [57]. Les anticorps anti-récepteur sensible au calcium manquent de sensibilité dans cette pathologie [57]. Il n'est donc pas licite de recommander leur dosage systématique en dépistage.
- d'un examen cutané, des phanères et de la cavité buccale par un clinicien averti, voire par un dermatologue, un stomatologue et/ou un gastro-entérologue en cas de point d'appel clinique. En effet, outre l'inconfort généré par ces candidoses récidivantes, le risque de dégénérescence carcinomateuse de candidoses cutanéomuqueuses négligées ne saurait être ignoré [53, 54]. L'examen cutané permettra en outre de dépister d'autres manifestations cutanéomuqueuses telles le vitiligo, l'alopécie, la dystrophie unguéale, l'hypoplasie de l'émail dentaire...

En cas de doute sur une kérato-conjonctivite, un examen ophtalmologique devra être pratiqué.

Dans la PEA1, les autres atteintes auto-immunes sont moins fréquentes (cf. tableau 1). Parmi les anticorps décrits comme spécifiques de certaines manifestations, très peu sont dosés en France du fait de la rareté de cette pathologie [58]. Le dépistage de ces atteintes repose donc sur l'examen clinique couplé à des dosages biologiques simples, ou des examens morphologiques. En revanche, certains anticorps sont identiques à ceux retrouvés dans des maladies auto-immunes hors PEA1, ils sont alors dosables en routine. Toutefois, les données bibliographiques concernant leur valeur prédictive s'avèrent ténues :

- Atteintes endocriniennes : l'interrogatoire et les dosages hormonaux sont au premier plan pour la recherche d'une insuffisance gonadique. L'atteinte thyroïdienne, peu fréquente, succède volontiers à l'insuffisance surrénale. Il s'agit en général d'une hypothyroïdie.

En cas d'anticorps anti-thyroïdiens positifs, le risque d'hypothyroïdie serait de 3% par an (suivi moyen 7 ans durant l'étude italienne) [43]. Le diabète de type 1 survient souvent tardivement : les anticorps anti-IA2 et anti-insuline seraient les meilleurs prédicteurs de diabète de type 1 dans cette pathologie [58]. Un bilan biologique hypophysaire permettra de dépister une hypophysite.

- Atteintes non endocriniennes : en cas d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques et/ou anti-facteur intrinsèque positifs, le risque chez un patient insuffisant surrénalien de développer une gastrite auto-immune serait de 2,6% par an (suivi moyen de 6 ans) [43]. La malabsorption se révèle fréquente dans la PEA1, les anticorps anti-GAD65 sont ici corrélés à sa survenue et non à celle du diabète de type 1. La maladie cœliaque est exceptionnelle dans la PEA1, sa recherche systématique ne se justifie donc pas. La malabsorption serait plutôt liée à une atteinte auto-immune des cellules entéro-chromaffines, ou à une atteinte pancréatique exocrine [58-61]. L'hépatite auto-immune s'avère de gravité variable, mais des formes fulminantes ont été décrites. Les anticorps anti-LKM1 sont retrouvés dans 50 à 75% des cas d'hépatite dans la PEA1, mais leur valeur prédictive positive n'a pas été prouvée. La gravité de cette atteinte justifie au minimum la réalisation d'un bilan hépatique annuel. L'atrophie splénique doit être dépistée, car elle occasionne un surrisque infectieux, qui peut être prévenu par vaccination anti-pneumococcique notamment [54].
- Manifestations rares : certaines méritent d'être dépistées du fait de leur gravité : néphrite tubulo-interstitielle, HTA avec hypokaliémie par excès apparent en minéralo-corticoïdes, bronchiolite oblitérante [62]. D'autres atteintes, encore plus exceptionnelles, listées dans le Tableau 1, ne seront explorées qu'en cas de symptômes cliniques évocateurs.
- Enfin, le retentissement psychologique

(dépression, anxiété, alcoolisme...) et les conséquences sociales de cette pathologie complexe devront être pris en compte [53].

- Outre le bilan annuel recommandé, il apparaît important d'avertir les patients du risque de survenue de manifestations cliniques sévères, et des symptômes nécessitant de consulter rapidement [54].

R6-5 : Nous recommandons une consultation de conseil génétique chez les patients atteints d'insuffisance surrénale lorsque l'on soupçonne une cause monogénique.

Avis d'experts

1.5. Dépistage des formes génétiques d'insuffisance surrénale

Certaines causes d'insuffisance surrénale sont monogéniques et héréditaires, représentant les principales causes d'insuffisance surrénale primaire à l'âge pédiatrique (cf. Article 3). Une consultation de conseil génétique doit être proposée aux patients porteurs de ces anomalies, pour identifier les apparentés porteurs de l'anomalie génétique et/ou atteints et pour informer sur les risques de transmission à la descendance de l'anomalie génétique et/ou de la maladie.

2. Education thérapeutique du patient (ETP)

R6-6 : Nous recommandons le développement de programmes d'ETP, notamment de programmes visant à éviter ou traiter précocement l'insuffisance surrénale aiguë, pour les patients insuffisants surrénaliens et leur entourage. Nous recommandons la mise en œuvre des programmes selon la procédure HAS respectant les étapes du diagnostic éducatif, de l'application du programme et de l'évaluation. Nous recommandons les principaux objectifs éducatifs suivants :

- Avoir sur soi les outils de sécurité
- Savoir identifier les situations à risque, les symptômes d'insuffisance surrénale aiguë débutante

- Savoir adapter le traitement oral par glucocorticoïde dans les situations aiguës et par anticipation, notamment dans les situations particulières : chaleur, exercice physique, voyages, stress physique ou psychique...
- Savoir administrer l'hydrocortisone par voie sous-cutanée.
- Utiliser de façon pertinente les ressources du système de soins.
- Savoir exposer sa pathologie et expliquer son traitement à un membre de l'entourage.

Avis d'experts

L'ETP est un élément essentiel de la prise en charge non-pharmacologique des patients. Elle n'est pas une simple information. Elle vise à faire acquérir ou à maintenir les compétences qui protègent les patients des risques morbides voire vitaux liés à leur pathologie et les aident à être plus autonome au quotidien et à mieux vivre avec leur maladie.

L'ETP est recommandée par les 2 consensus internationaux sur la prise en charge de l'insuffisance surrénale primaire [1, 54]. Les bénéfices de l'ETP dans l'insuffisance surrénale sont escomptés au vu des effets positifs observés dans d'autres maladies chroniques, en sachant que les résultats des études de niveau de preuve élevé ne sont pas à la hauteur des espérances placées dans cette approche thérapeutique dans d'autres pathologies chroniques [66, 67]. Seuls 2 programmes d'ETP chez les insuffisants surrénaliens ont fait l'objet de publications (Tableau 2) [68, 69].

Contenu d'un référentiel ETP du patient insuffisant surrénalien

Il n'existe pas de référentiel commun de l'ETP du patient insuffisant surrénalien. L'objectif du présent consensus est de proposer un cadre de référence afin de faciliter le développement de l'ETP au profit des patients insuffisants surrénaliens. Seront définis pour ces programmes :

1. Les thèmes traités
2. La population cible

3. Les messages éducatifs
4. Les étapes d'un programme d'ETP
5. Les conditions de mise en œuvre d'un programme d'ETP

2.1. Les thèmes traités

L'insuffisance surrénale aiguë

Les 2 consensus existants recommandent l'ETP pour éviter ou traiter précocement l'insuffisance surrénalienne aiguë [1, 54]. L'insuffisance surrénale aiguë est une complication qui engage le pronostic vital des patients. Elle est souvent méconnue des médecins qui sont amenés à prendre en charge les patients puisque ses signes et symptômes ne sont pas spécifiques, ni constants. L'insuffisance surrénale aiguë ressemble à une gastro-entérite, avec des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et des diarrhées ou encore à une infection fébrile, plus ou moins sévère selon le retentissement hémodynamique, pouvant parfois même mimer un choc septique. Certains patients décrivent des céphalées, des vertiges, des douleurs ostéoarticulaires ou des myalgies diffuses comme plaintes dominantes. L'hypoglycémie est rarement au premier plan chez l'adulte [70] contrairement au jeune enfant. Les anomalies biologiques classiques (hyponatrémie, hyperkaliémie et insuffisance rénale fonctionnelle) sont inconstantes. Ainsi, l'analyse rétrospective des dossiers médicaux de 67 patients atteints d'un déficit en 21-hydroxylase ayant fait 106 épisodes aigus étiquetés insuffisance surrénale aiguë n'a retrouvé une hyponatrémie que dans 30% des cas, une hyperkaliémie dans moins de 25% des cas et une insuffisance rénale fonctionnelle dans environ 10% des cas [71]. Les gastroentérites et les infections étant un motif très fréquent d'appels et de consultations et l'insuffisance surrénale aiguë très rare, les médecins urgentistes peuvent être amenés à évoquer des pathologies communes, et méconnaître le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë. Par ailleurs, dans ces situations médicales, les consignes concernant les corticoïdes anti-inflammatoires peuvent être appliquées à tort aux patients insuffisants surrénaliens (diminuer le traitement en cas d'infections, ne pas reprendre le traitement

après un vomissement lorsqu'il survient plus d'une heure après l'ingestion du comprimé, prendre leur traitement comme d'habitude sans augmenter la dose en cas d'anesthésie générale... : cf. <http://www.cortisone-info.fr>). Une étude allemande révèle que près de 15% des médecins d'un service de médecine interne dans un hôpital universitaire ont coché la case « réduction de 50% de la substitution glucocorticoïde » en cas de maladie aiguë intercurrente chez un patient insuffisant surrénalien sur le questionnaire soumis [72]. Les patients peuvent parfois se voir refuser l'administration d'hydrocortisone et opposer le risque de complications des corticoïdes anti-inflammatoires (cf. <http://www.addisons.org.uk/info/experiences>). Une étude pédiatrique canadienne montre que, sur la période de 1998 à 2007, le protocole de prise en charge de l'insuffisance surrénale n'était pas appliqué chez ces patients dans 26% (17/66) des hospitalisations urgentes et dans 20% (7/36) des hospitalisations programmées, malgré l'existence et la large diffusion d'une procédure écrite [73]. Dans cette même étude, sur la même période de 1998-2007, seuls 47% des patients avaient eu une augmentation des doses de glucocorticoïdes avant l'hospitalisation, soulignant la nécessité d'optimiser l'éducation thérapeutique chez les parents.

L'inefficacité des approches éducatives limitées à la transmission d'informations a bien été démontrée dans d'autres maladies chroniques, comme l'asthme [74]. Une proportion importante de patients n'a pas de carte d'urgence ou de dispositif d'alerte, répond de façon erronée à des questionnaires de mise en situation, et n'adapte pas correctement le traitement en situation de stress [75-79]. Enfin, l'inefficacité de l'apprentissage par l'expérience de décompensations aiguës a également été démontré dans l'asthme [80] et se confirme dans l'insuffisance surrénale, puisque le risque de faire une insuffisance surrénale aiguë est près de 3 fois plus élevé chez les patients ayant préalablement fait un épisode dans une étude prospective allemande [81].

Autres thèmes

Les effets respectifs des traitements

Tableau 2. Programmes d'ETP chez les insuffisants surrénaliens publiés [68, 69].

	Schad Am J Hosp Pharm 1979 Etats-Unis [68]	Repping-Wuts EJE 2013 Pays bas [69]
Nombre patients	25	246
Causes	Surrénalectomies bilatérales	IS primaires et corticotropes
Séance(s)	30 à 60 min /jour pendant les 3 jours précédant la sortie	1 séance unique de 3 h
Modalités	Individuel +/- entourage	Groupe +/- entourage
Contenu	Connaître sa maladie Connaître son traitement Règles d'adaptation de l'hydrocortisone	
Méthodes	Enseignement frontal Réponses aux questions / Quizz Préparation et entraînement à l'injection de dexaméthasone	Enseignement frontal, vidéo de démonstration de l'injection intra-musculaire d'hydrocortisone, préparation et injection intramusculaire d'hydrocortisone Temps de partage d'expérience Récit d'un cas d'ISA fatal
Evaluation	A 2 ans, chez 13 patientes : Bon niveau de connaissances Bonnes décisions (8 augmentations d'hydrocortisone et 3 injections effectuées) Economie potentielle de 1 500 \$	A 6 mois, chez 183 patients : Amélioration de la possession des outils Amélioration des décisions en situation d'urgence (questionnaire)



Figure 1. Le «kit d'urgence» comprend seringues, aiguilles et flacon d'hydrocortisone.



Figure 2. La carte d'urgence de l'insuffisant surrénalien.

glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et androgéniques pourront être expliqués et différenciés.

Certains patients ressentent le besoin d'augmenter la dose de glucocorticoïdes

au quotidien pour faire face à l'altération de leur qualité de vie, à la fatigue chronique [2, 27, 33, 34, 82]. De fait, près de 10% (23/334) des patients prenaient plus de 30 mg par jour d'équivalent hydrocortisone dans une étude allemande récente [34]. Or un surdosage chronique en hydrocortisone a des conséquences cliniques néfastes à long terme, à expliciter lors dans un programme d'ETP.

La période de transition de l'adolescence à l'âge adulte comporte un risque pour le patient insuffisant surrénalien d'échapper à un suivi médical avec comme conséquences un risque de défaut d'observance voire une interruption thérapeutique et in fine un risque accru de décompensation surrénalienne aiguë, thème à aborder également lors d'ateliers d'ETP.

Le retentissement psycho-social de la maladie, son impact sur l'efficacité professionnelle, sur la qualité de vie, sur la sexualité et la fertilité, son évolution à long terme seront des thèmes également abordés.

2.2. La population cible

Tout patient insuffisant surrénalien est susceptible de faire une insuffisance sur-

rénale aiguë, même si certains facteurs ont été identifiés comme augmentant le risque de décompensation aiguë (voir l'article précédent). Les patients prioritaires pour l'ETP sont les patients les plus à risque de développer une insuffisance surrénale aiguë: l'entourage des nourrissons et des jeunes enfants (incidence accrue des épisodes infectieux et d'hypoglycémie), les patients ayant déjà fait une insuffisance surrénale aiguë; ceux ayant une insuffisance surrénale primaire, ceux ayant une pathologie associée (polyendocrinopathie de type 1, diabète insipide...), les femmes enceintes, les patients exposés à des rythmes de travail en horaires décalés, à de fortes variations climatiques et/ou susceptibles de contracter des infections. La participation des parents (voire des grands parents, nourrice, fratrie) est essentielle à l'âge pédiatrique. Le programme devra être adapté à l'âge de l'enfant et à son niveau de compréhension, et sera renouvelé régulièrement, notamment lors de la transition pour optimiser l'autonomie du patient. La participation d'un aidant (parent, conjoint...) pourra également être proposée chez les adultes. Aucune étude n'a déterminé le moment opportun pour tirer le plus de bénéfices d'un programme d'ETP.



Figure 3. Jeu de cartes situations à risque.

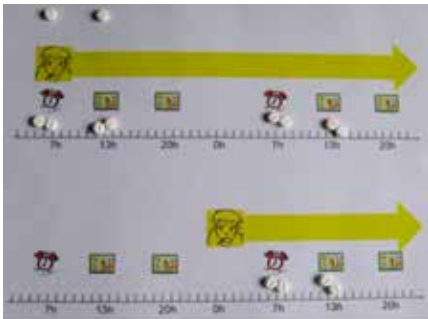


Figure 4. Erreurs d'adaptation de l'hydrocortisone dans les deux scénarii proposés (fièvre le matin sur la frise chronologique supérieure et fièvre en pleine nuit pour la frise chronologique inférieure) pour les patients ayant comme traitement substitutif habituel 1 comprimé d'hydrocortisone le matin et le midi.



Figure 5. Atelier injection: préparation de l'hydrocortisone.

2.3. Les messages éducatifs

R6-7: Nous suggérons que la dose d'hydrocortisone soit adaptée dans les situations susceptibles de déclencher une insuffisance surrénale aiguë (Article précédent) et que la dose de fludrocortisone soit augmentée de 50 µg par 24 h en cas de fortes chaleurs chez l'adulte.



Figure 6. Atelier injection: entraînement à l'auto-injection dans la cuisse ou dans l'abdomen. Film de l'injection d'hydrocortisone avec le CRMR DEFHY (maintenant hypo): <https://www.youtube.com/watch?v=5v176DHrRUE>. livret illustrant l'injection: <http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/defhy-injection%20d'hydrocort%20livret.pdf>.

- Pour un patient adulte prenant d'ordinaire 1 comprimé le matin et 1 comprimé le midi d'hydrocortisone, face à une situation susceptible de déclencher une insuffisance surrénale aiguë, nous suggérons la consigne suivante: «Prenez immédiatement, quelle que soit l'heure, 2 comprimés d'hydrocortisone, puis 2 comprimés le matin, 2 comprimés le midi et 2 comprimés le soir pendant 2 à 3 jours après la disparition des symptômes».
- A l'âge pédiatrique, nous suggérons de doubler ou tripler la dose d'hydrocortisone répartie en 3 prises avec une prise vers midi et une prise le soir. Ce régime sera débuté immédiatement en cas de situation à risque et poursuivi jusqu'à 24 heures après la fin des symptômes. Nous suggérons d'éviter les situations de jeûne prolongé compte tenu du risque d'hypoglycémie.

R6-8: Nous suggérons de faire une injection d'hydrocortisone 1) après le deuxième vomissement ou la deuxième diarrhée en moins d'une demi-journée; 2) en cas de troubles de conscience ne permettant pas la prise du traitement par voie orale; 3) lors d'un accouchement, d'une anesthésie générale, d'une réanimation.

R6-9: Nous suggérons les consignes suivantes pour les situations particulières:

- Pour les activités sportives intenses et prolongées chez l'adulte et l'adolescent: «Prendre 5 mg d'hydrocortisone supplémentaires toutes les 3 heures, en commençant 1 heure avant le début de l'activité physique».
- En cas de voyage en avion de plus de 6 heures chez l'adulte: «Prendre 10 mg d'hydrocortisone supplémentaires toutes les 6 heures jusqu'au petit déjeuner du pays d'arrivée».
- En cas de fortes chaleurs et/ou de sudation importante: «Boire plus d'eau et mangez plus salé: sinon, augmenter chez l'adulte la fludrocortisone de 50 µg».

Avis d'experts

Une homogénéité des messages éducatifs est nécessaire, notamment pour l'adaptation du traitement. Il existe 2 stratégies: la première, la plus répandue, consiste à moduler la dose d'hydrocortisone selon la sévérité du facteur intercurrent (présence de fièvre ou non, degré de fièvre, maladie sévère ou plus modeste, lourdeur de la chirurgie,...), à partir des observations qui ont été faites dans certaines situations (anesthésie, chirurgies diverses, infections diverses) des concentrations sanguines de cortisol [1, 54, 83]; une deuxième stratégie pourrait être proposée, visant à réduire le nombre des consignes et à les simplifier. Les arguments en faveur de cette dernière stratégie sont les suivants:

1) Les cortisolémies sont très variables entre les individus et en fonction des situations intercurrentes, ne permettant pas de définir un schéma adapté pour chaque individu et chaque situation. En situation aiguë, la priorité est donnée à la prévention de l'insuffisance surrénale aiguë, et non pas aux risques d'un surdosage. Il est donc préférable de préconiser une supplémentation qui couvrira même les situations les plus sévères.

2) En situation basale, après freination de l'axe corticotrope par la dexaméthasone, il existe une forte variabilité interindividuelle après administration d'hydrocortisone *per os* ou par voie parentérale [84, 85]. L'impact d'une supplémentation orale ou parentérale d'hydrocortisone sur les concentrations de cortisol dans les situations aiguës n'est pas connu, mais il pourrait être également soumis à une forte variabilité interindividuelle.

3) La multiplicité des schémas n'aide probablement pas leur application. A défaut d'études, les consignes s'appuient sur le retour d'expérience des patients et des habitudes de pratiques médicales.

La consigne « doublez ou triplez la dose d'hydrocortisone » est ambiguë. La majorité des patients comprend qu'il faut augmenter l'hydrocortisone aux heures habituelles de prise du traitement, et de ce fait n'augmentent l'hydrocortisone que plusieurs heures après le début du problème intercurrent, et ne sont pas couverts en hydrocortisone en fin de journée et pendant la nuit. Une consigne plus précise et adaptée à la dose journalière habituelle du patient pourrait éviter ces écueils.

Les troubles digestifs sont le principal facteur précipitant une insuffisance surrénale aiguë [77, 78]. Ils perturbent l'absorption de l'hydrocortisone et requièrent l'administration d'hydrocortisone par voie parentérale.

La précocité de l'injection d'hydrocortisone pourrait permettre d'éviter l'installation d'une déshydratation et de troubles hémodynamiques. Il est donc recommandé que le patient ou son entourage fasse rapidement l'injection d'hydrocortisone, plutôt que d'attendre qu'elle soit faite par un soignant appelé au domicile ou consulté aux urgences, compte tenu des délais habituels de prise en charge. De plus, certains

patients rapportent une méconnaissance des équipes soignantes de la nécessité de réaliser l'injection d'hydrocortisone rapidement, voire un refus d'application du protocole. Une étude rapportant les circonstances de prise en charge d'un épisode de décompensation surrénalienne a retrouvé un retard d'initiation du traitement d'urgence chez 46% des patients Addisoniens [85 bis]. Une équipe allemande a montré que moins d'une demi-heure après une injection sous-cutanée de 100 mg d'hydrocortisone, les patients avaient une cortisolémie supérieure à 36 mg/dL (1 000 nmol/L), et que l'acceptabilité de ce type d'injection par les patients était bonne. Le délai n'est que légèrement supérieur à celui après une injection intramusculaire (en moyenne 22 minutes en sous cutané versus 11 minutes en intra-musculaire). Si l'injection sous-cutanée d'hydrocortisone est effectuée précocement, avant l'installation d'un état de choc, il est peu probable que l'absorption du produit soit différente de celle après une injection intramusculaire par un professionnel [85].

En cas d'activité physique intense mais de courte durée (moins de 30 minutes), il n'est pas nécessaire d'augmenter l'hydrocortisone [86, 87]. Il n'existe pas d'étude concernant les activités physiques intenses et prolongées comme la course de fond, le biathlon et triathlon, le squash, le cyclisme de compétition ou de loisir en côte, le patinage de vitesse... (cf. classification des sports de Mitchell [88]). La prise de 2,5 à 5 mg d'hydrocortisone toutes les 3 heures, à débiter 1 h avant le début de l'activité physique [89] ou encore la prise de 5 à 10 mg d'hydrocortisone supplémentaire [70, 89, 90] ont été proposées, mais ces stratégies n'ont pas été évaluées.

2.4. Quelles sont les étapes du programme d'ETP ?

Le bilan éducatif partagé ou diagnostic éducatif

Le bilan éducatif partagé (ou diagnostic éducatif) sera réalisé lors d'un entretien individuel initial par l'équipe pluridisciplinaire, s'appuyant sur un document validé par l'ARS. Il permet de situer le patient dans

sa vie, avec sa maladie pour appréhender ses besoins et ses attentes, ses représentations et croyances en matière de santé, ses difficultés et ses atouts. Comme dans toute démarche de bilan éducatif partagé, il est indispensable d'adopter une posture favorisant la rencontre éducative (attitude empathique, questions ouvertes, écoute active, reformulation, renforcement positif, ...). Il faut savoir favoriser l'expression du vécu au quotidien : prise unique le matin plutôt que fractionnement en 2 ou 3 prises de l'hydrocortisone ; retard de la première dose : prise tardive le soir chez l'adulte par mimétisme du traitement pris dans l'enfance aux 2 extrêmes de la journée : renouvellement tardif du traitement obligeant à « économiser » les comprimés en diminuant la dose quotidienne ou en prenant l'hydrocortisone un jour sur deux ; expériences d'interruption du traitement plus ou moins bien supportées... Deux attitudes extrêmes dans la gestion du traitement peuvent être rencontrées : les « corticophobies » et la prise exagérée de glucocorticoïdes. Le patient corticophobe est réticent à augmenter l'hydrocortisone car il croit que cela va avoir les mêmes conséquences qu'un syndrome de Cushing ou qu'un corticoïde anti-inflammatoire, ou bien il confond l'hydrocortisone et la « cortisone », ce d'autant que l'entourage (voire les personnels de santé) le conforte dans cette erreur. A l'inverse d'autres patients se sur-dosent volontiers du fait de contrariétés, de douleurs chroniques ou d'une fatigue. Ces 2 attitudes peuvent coexister chez un même patient, en surdosage chronique mais qui n'adapte pas correctement son traitement face à une maladie aiguë. Le manque de confiance en soi, la croyance en la toute-puissance de la parole médicale, le déni de la maladie..., sont autant d'obstacles à l'adaptation rapide du traitement par le patient lui-même. Certains éléments seront recherchés : exposition à des températures extrêmes, rythmes de vie, travail, sommeil, pratique intensive du sport, jeûne, voyages, ... Certains patients peuvent avoir renoncé à faire du sport ou des voyages par crainte de survenue d'une insuffisance surrénale aiguë. La perspective de retrouver le contrôle sur leur maladie sera un moteur

Tableau 3. Exemples de séances de programmes pour éviter ou traiter précocement l'insuffisance surrénale aiguë.

Etapes	Objectifs principaux	Outils pédagogiques
Mieux connaître sa maladie	<ul style="list-style-type: none"> Lister les signes d'insuffisance surrénale aiguë Reconnaître les premiers signes d'insuffisance surrénale aiguë Expliquer les différences entre hydrocortisone et corticoïdes anti-inflammatoires Connaître les signes et les conséquences du surdosage chronique en hydrocortisone 	Discussion visualisée (Métaplan®) Photoexpression Récit d'une insuffisance surrénale aiguë par un (des) patient(s) Schémas des traitements Jeu de cartes info/intox
Gérer son traitement	<ul style="list-style-type: none"> Savoir identifier les situations dans lesquelles il faut adapter son traitement Savoir comment adapter son traitement par voie orale Savoir quand et comment faire une injection d'hydrocortisone Savoir constituer son « kit d'urgence » 	Jeu de cartes de situations (Figure 3) Quizz Frise chronologique (Figure 4) Entraînement à la préparation et à l'injection (fiche pratique / vidéo) (Figures 5 et 6) Malette à outils
Vivre avec sa maladie	<ul style="list-style-type: none"> Faire face aux situations difficiles Adapter son quotidien Identifier les ressources 	Ronde des décisions Jeux de rôle Liste de ressources Projet d'Accueil Individualisé

fort d'apprentissage.

Le diagnostic éducatif permet d'établir avec le patient des objectifs personnalisés. Les principaux objectifs éducatifs sont les suivants :

- Avoir chez soi les outils de sécurité (carte d'urgence d'insuffisance surrénale, +/- système d'alerte, comprimés d'hydrocortisone et, si déficit en minéralocorticoïdes, comprimés de fludrocortisone, hydrocortisone injectable, et matériel d'injection, recommandations d'urgence en français et éventuellement en langue étrangère) (Figures 1 et 2).
- Savoir identifier les situations à risque, les symptômes d'insuffisance surrénale aiguë débutante
- Savoir adapter le traitement oral par glucocorticoïde
- Connaître les signes et les conséquences du surdosage chronique en hydrocortisone
- Savoir administrer l'hydrocortisone par voie sous-cutanée
- Savoir adapter le traitement aux situations particulières : chaleur, exercice physique intense, voyages...
- Posséder la carte d'insuffisant surrénalien et la carte d'urgence
- Utiliser de façon pertinente les ressources du système de soins et les ressources associatives (Association Surrénales, France. <http://www.surrenales.com>)

Les séances

Les séances sont à définir par l'équipe éducative en fonction des ressources et contraintes locales (séances individuelles et/ou collectives, en ambulatoire, en hospitalisation, locaux, personnel, ...), de même que les moyens et méthodes éducatives. La synthèse au terme du programme du patient doit être transmise aux autres acteurs de santé prenant en charge le patient. L'ETP sera renforcée lors des consultations et/ou hospitalisations ultérieures.

Des exemples de séances de programmes pour éviter ou traiter précocement l'insuffisance surrénale aiguë sont donnés dans le tableau 3.

Evaluation des programmes

Au terme des séances d'ETP, on doit évaluer les connaissances et les compétences acquises par le patient pour la gestion en autonomie de sa maladie et des conséquences à court, moyen et long terme. Des outils d'évaluation des savoirs et des savoir-faire seront utilisés à cet effet, avec comme objectif final d'établir un bilan éducatif et de déterminer les pistes à développer à l'avenir.

2.5. Quelles sont les conditions de mise en œuvre des programmes ?

L'ETP doit être réalisée dans le cadre d'une autorisation selon la législation en cours

(Legifrance. Décret no 2010-904 du 2 août 2010 relatif aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique des patients :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=F90D5E8ACEF64507C4A83D3FA700CD8D.tpdjo04v3?-cidTexte=JORFTEXT000022664533&-categorieLien=id>).

Un programme national est en cours d'élaboration.

L. Guignat, E. Proust-Lemoine, Y. Reznik, D. Zenaty

RÉFÉRENCES

- 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.
- Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Hägström M, et al. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3954-61.
- Giordano R, Marzotti S, Balbo M, et al. Metabolic and cardiovascular profile in patients with Addison's disease under conventional glucocorticoid replacement. *J Endocrinol Invest* 2009; 32:917-23.
- Ross IL, Bergthorsdottir R, Levitt NS, et al. Increased cardiovascular risk in South African patients with Addison's disease. *Horm Metab Res* 2013; 45:905-10.
- Erichsen MM, Lovas K, Fougner KJ, Set 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.

6. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4849-53.
7. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev* 2010; 31:301-12.
8. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P. Excess mortality in women with pituitary disease: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67:693-7.
9. Pappachan JM, Raskauskiene D, Kutty VR, Clayton RN. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:1405-11.
10. Heures F, Maiter D, Boutsens Y, et al. [Evaluation of corticosteroid replacement therapy and its effect on bones in Addison's disease]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000; 61:179-83.
11. Lovas K, Gjesdal CG, Christensen M, et al. Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:993-1002.
12. Florkowski CM, Holmes SJ, Elliot JR, et al. Bone mineral density is reduced in female but not male subjects with Addison's disease. *N Z Med J* 1994; 107:52-3.
13. Devogelaer JP, Crabbe J, Nagant de Deuxchaisnes C. Bone mineral density in Addison's disease: evidence for an effect of adrenal androgens on bone mass. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294:798-800.
14. Valero MA, Leon M, Ruiz Valdepenas MP, et al. Bone density and turnover in Addison's disease: effect of glucocorticoid treatment. *Bone Miner* 1994; 26:9-17.
15. Zelissen PM, Croughs RJ, van Rijk PP, Raymakers JA. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med* 1994; 120:207-10.
16. Braatvedt GD, Joyce M, Evans M, et al. Bone mineral density in patients with treated Addison's disease. *Osteoporos Int* 1999; 10:435-40.
17. Jodar E, Valdepenas MP, Martinez G, et al. Long-term follow-up of bone mineral density in Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58:617-20.
18. Arlt W, Rosenthal C, Hahner S, Allolio B. Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:384-9.
19. Koetz KR, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:85-92.
20. Chikada N, Imaki T, Hotta M, et al. An assessment of bone mineral density in patients with Addison's disease and isolated ACTH deficiency treated with glucocorticoid. *Endocr J* 2004; 51:355-60.
21. Bjornsdottir S, Saaf M, Bensing S, et al. Risk of hip fracture in Addison's disease: a population-based cohort study. *J Intern Med* 2011; 270:187-95.
22. Schulz J, Frey KR, Cooper MS, et al. Reduction in daily hydrocortisone dose improves bone health in primary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2016; 174:531-38.
23. Peacey SR, Yuan Guo C, Eastell R, Weetman AP. Optimization of glucocorticoid replacement therapy: the long-term effect on bone mineral density. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:815-7.
24. Kluger N, Matikainen N, Sintonen H, et al. Impaired health-related quality of life in Addison's disease-impact of replacement therapy, comorbidities and socio-economic factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81:511-18.
25. Meyer G, Hackemann A, Penna-Martinez M, Badenhoop K. What affects the quality of life in autoimmune Addison's disease? *Horm Metab Res* 2013; 45:92-95.
26. Tiemensma J, Andela CD, Pereira AM, et al. Patients with adrenal insufficiency hate their medication: concerns and stronger beliefs about the necessity of hydrocortisone intake are associated with more negative illness perceptions. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3668-76.
- 26bis. Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4882-90.
27. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, et al. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3912-22.
28. van der Valk ES, Smans LC, Hofstetter H, et al. Decreased physical activity, reduced QoL and presence of debilitating fatigue in patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85:354-60.
29. Lovas K, Curran S, Oksnes M, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire in Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:545-51.
30. Lovas K, Loge JH, Husebye ES. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56:581-88.
31. Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV. The risk of affective disorders in patients with adrenocortical insufficiency. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31:614-22.
32. Tiemensma J, Andela CD, Kaptein AA, et al. Psychological morbidity and impaired quality of life in patients with stable treatment for primary adrenal insufficiency: cross-sectional study and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:171-82.
33. Ragnarsson O, Mattsson AF, Monson JP, et al. The relationship between glucocorticoid replacement and quality of life in 2737 hypopituitary patients. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:571-9.
34. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, et al. Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:297-304.
35. Benson S, Neumann P, Unger N, et al. Effects of standard glucocorticoid replacement therapies on subjective well-being: a randomized, double-blind, crossover study in patients with secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; 167:679-85.
36. Wichers M, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmuller D. The influence of hydrocortisone substitution on the quality of life and parameters of bone metabolism in patients with secondary hypocortisolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:759-65.
37. Behan LA, Rogers B, Hannon MJ, et al. Optimizing glucocorticoid replacement therapy in severely adrenocorticotropic-deficient hypopituitary male patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75:505-13.
38. Alonso N, Granada ML, Lucas A, et al. Evaluation of two replacement regimens in primary adrenal insufficiency patients: effect on clinical symptoms, health-related quality of life and biochemical parameters. *J Endocrinol Invest* 2004; 27:449-54.
39. Werumeus Buning J, Brummelman P, Koerts J, et al. Hydrocortisone Dose Influences Pain, Depressive Symptoms and Perceived Health in Adrenal Insufficiency: A Randomized Controlled Trial. *Neuroendocrinology* 2016; 103:771-8.
40. Bjornsdottir S, Sundstrom A, Ludvigsson JF, et al. Drug prescription patterns in patients with Addison's disease: a Swedish population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2009-18.
41. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:2068-79.
42. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; 23:327-64.
43. 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.
44. 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.
45. Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmun* 1995; 8:121-30.
46. Reato G, Morlin L, Chen S, et al. Premature ovarian failure in patients with autoimmune Addison's disease: clinical, genetic, and immunological evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E1255-61.
47. Topliss DJ, White EL, Stockigt JR. Significance of thyrotropin excess in untreated primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:52-6.
48. Hangaard J, Andersen M, Grodum E, et al. Pulsatile thyrotropin secretion in patients with Addison's disease during variable glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2502-507.
49. Fonseca V, Brown R, Hochhauser D, et al. Acute adrenal crisis precipitated by thyroxine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292:1185-86.
50. Hummel M, Ziegler AG, Roth R. Psychological impact of childhood islet autoantibody testing in families participating in the BABY DIAB study. *Diabet Med* 2004; 21:324-28.
51. Johnson SB. Psychological impact of screening and prediction in type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2011; 11:454-9.
52. Raab J, Haupt F, Scholz M, et al. Capillary blood islet autoantibody screening for identifying pre-type 1 diabetes in the general population: design and initial results of the FrlDa study. *BMJ Open* 2016; 6:e01144.
53. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2843-50.
54. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kampe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med* 2009; 265:514-29.
55. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila 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.
56. Alimohammadi M, Bjorklund P, Hallgren A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type I and NALP5, a parathyroid autoantigen. *N Engl J Med* 2008; 358:1018-28.
57. Kemp EH, Habibullah M, Kluger N, et al. Prevalence and clinical associations of calcium-sensing receptor and NALP5 autoantibodies in Finnish APECED patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1064-71.
58. Soderbergh A, Myhre AG, Ekwall O, et al. Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:557-62.
59. Proust-Lemoine E, Saugier-Verber P, Lefranc D, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type I in

- north-western France: AIRE gene mutation specificities and severe forms needing immunosuppressive therapies. *Horm Res Paediatr* 2010; 74:275-84.
60. Dubucquoi S, Proust-Lemoine E, Kemp EH, et al. Serological proteome analysis reveals new specific biases in the IgM and IgG autoantibody repertoires in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Autoimmunity* 2015; 48:532-41.
61. Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, et al. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001; 121:668-77.
62. Alimohammadi M, Dubois N, Skoldberg F, et al. Pulmonary autoimmunity as a feature of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and identification of KCNRG as a bronchial autoantigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:4396-401.
63. 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.
64. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1049-55.
65. 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.
66. Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, et al. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001290.
67. Brown JP, Clark AM, Dalal H, et al. Patient education in the management of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008895.
68. Schad R, Schneider PJ, Nold EG. Reimbursable pharmacy teaching program for adrenalectomy patients. *Am J Hosp Pharm* 1979; 36:1212-4.
69. Repping-Wuts HJ, Stikkelbroeck NM, Noordzij A, et al. A glucocorticoid education group meeting: an effective strategy for improving self-management to prevent adrenal crisis. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:17-22.
70. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol* 2015; 172:R115-24.
71. 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.
72. Harbeck B, Brede S, Witt C, et al. Glucocorticoid replacement therapy in adrenal insufficiency--a challenge to physicians? *Endocr J* 2015; 62:463-68.
73. Lebliecq C, Rottembourg D, Deladoey J, et al. Are guidelines for glucocorticoid coverage in adrenal insufficiency currently followed? *J Pediatr* 2011; 158:492-8 e1.
74. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001005.
75. Braatvedt GD, Newrick PG, Corrall RJ. Patients' self administration of hydrocortisone. *BMJ* 1990; 301:1312.
76. Flemming TG, Kristensen LO. Quality of self-care in patients on replacement therapy with hydrocortisone. *J Intern Med* 1999; 246:497-501.
77. White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:115-20.
78. 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.
79. Harsch IA, Schuller A, Hahn EG, Hensen J. Cortisone replacement therapy in endocrine disorders - quality of self-care. *J Eval Clin Pract* 2010; 16:492-98.
80. Krishnan JA, Riekert KA, McCoy JV, et al. Corticosteroid use after hospital discharge among high-risk adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1281-85.
81. 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.
82. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, et al. Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: impact of different glucocorticoid replacement regimens. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:811-17.
83. Gargya A, Chua E, Hetherington J, et al. Acute adrenal insufficiency: an aide-memoire of the critical importance of its recognition and prevention. *Intern Med J* 2016; 46:356-9.
84. Thomson AH, Devers MC, Wallace AM, et al. Variability in hydrocortisone plasma and saliva pharmacokinetics following intravenous and oral administration to patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:789-96.
85. Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:147-54.
- 85 bis. Hahner S, Hemmelmann N, Quinkler M, et al. Timelines in the management of adrenal crisis - targets, limits and reality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82:497-502.
86. Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, et al. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3679-84.
87. Simunkova K, Jovanovic N, Rostrup E, et al. Effect of a pre-exercise hydrocortisone dose on short-term physical performance in female patients with primary adrenal failure. *Eur J Endocrinol* 2016; 174:97-105.
88. Mitchell JH, Haskell W, Snell P, Van Camp SP. Task Force 8: classification of sports. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1364-7.
89. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:216-26.
90. Quinkler M, Hahner S. What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76:21-5.