

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 1999

THÈSE N°

18711

**HÉMORRAGIES BILATÉRALES
DES SURRÉNALES DE L'ADULTE
ET INSUFFISANCE
SURRÉNALE AIGUË**



THÈSE

POUR LE

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 14 décembre 1999

par

Christophe BEAUBATIE

né le 25 mai 1971, à Limoges (Haute-Vienne)



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Madame le Professeur E. VIDAL PRÉSIDENTE

Monsieur le Professeur P. BERTIN JUGE

Monsieur le Professeur H. GASTINNE..... JUGE

Monsieur le Professeur D. VALLEIX JUGE

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
Faculté de Médecine

ANNÉE 1999

THÈSE N° 187

**HÉMORRAGIES BILATÉRALES
DES SURRÉNALES DE L'ADULTE
ET INSUFFISANCE
SURRÉNALE AIGUË**



THÈSE

POUR LE

**DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 14 décembre 1999

par

Christophe BEAUBATIE

né le 25 mai 1971, à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Madame le Professeur E. VIDAL	PRÉSIDENTE
Monsieur le Professeur P. BERTIN	JUGE
Monsieur le Professeur H. GASTINNE.....	JUGE
Monsieur le Professeur D. VALLEIX	JUGE

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
Faculté de Médecine

DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS : Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS — PRATICIENS HOSPITALIERS :

* C.S = Chef de service

ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICAL ET GYNECOLOGIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique Médicale
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C.S)	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

BUCHON Daniel . 3^E CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE — CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :

POMMARET Maryse

Je dédie cette thèse :

A Pascale et Anna pour l'amour et le bonheur qu'elles m'apportent et m'apporteront encore.

A la mémoire de mon grand-père maternel.

A mes parents.

A mes beaux-parents.

A ma marraine.

A Jackie et Odette.

A mes amis qui m'ont témoigné leur affection et m'ont toujours apporté leur soutien.

A Olivier pour sa disponibilité et ses talents de secrétaire.

A notre président de thèse :

Madame le Professeur VIDAL

Professeur des universités de Médecine Interne.

Chef de service.

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse et de nous avoir confié ce sujet.

Nous vous remercions pour l'aide que vous nous avez apportée tout au long de ce travail.

Nous vous remercions enfin, pour vos qualités humaines qui nous ont aidé dans ce travail, et dans des moments difficiles de notre vie.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

A nos juges :

Monsieur le Professeur BERTIN

Professeur des universités de Thérapeutique.

Docteur en Médecine.

Docteur es Sciences.

Rhumatologue des hôpitaux.

Vous avez eu la gentillesse de juger notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre respect.

Monsieur le Professeur GASTINNE

Professeur des universités de Réanimation Médicale.

Médecin des hôpitaux.

Chef de service.

Veillez trouver la marque de nos remerciements pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Nous vous remercions enfin, vous et votre équipe pour l'attention que vous nous avez portée lors de moments pénibles.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur VALLEIX

Professeur des universités d'Anatomie.

Chirurgien des hôpitaux.

Vous avez toujours fait preuve de gentillesse et de disponibilité tout au long de nos études.

Veillez trouver ici le témoignage de notre respect.

Je remercie :

Tous ceux et celles qui m'ont enseigné la Médecine, et qui m'ont aidé tout au long de mes études.

Tous ceux et celles qui m'ont assisté dans la réalisation de cette thèse.

*« Persuader, en médecine, est plus facile que comprendre ;
mais comprendre est autrement plus urgent et fécond. »*

Henri Mondor.

(Leçon d'ouverture de la chaire de pathologie chirurgicale de la faculté de médecine de
PARIS le 20 janvier 1939).

PLAN

CHAPITRE I : INTRODUCTION

CHAPITRE II : INSUFFISANCE SURRÉNALE
AIGUË

CHAPITRE III : HÉMORRAGIES BILATÉRALES
DES SURRÉNALES

CHAPITRE IV : OBSERVATIONS

CHAPITRE V : DISCUSSION

CHAPITRE VI : PRONOSTIC ET ÉVOLUTION

CHAPITRE VII : CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE I

INTRODUCTION

L'hémorragie bilatérale des surrénales est une pathologie rare mais grave, avec un taux de mortalité très élevé.

Elle se révèle le plus souvent par un tableau d'insuffisance surrénale aiguë atypique et trompeur. Le tableau clinique est fait de signes non spécifiques. Les manifestations biologiques sont retardées par rapport au début des symptômes. Le diagnostic en est donc particulièrement difficile.

Il convient d'être vigilant vis-à-vis des patients présentant des facteurs de risque d'hémorragie bilatérale des surrénales.

Dans l'immense majorité des cas, les séquelles d'hémorragie bilatérale des surrénales conduisent à une insuffisance surrénale chronique.

Nous avons exclu de ce travail les hémorragies des surrénales survenant :

- Au cours des meningococcémies (le syndrome de **WATERHOUSE-FRIDERICHSEN**).
- Dans le cadre de tumeurs bénignes ou malignes (en particulier le phéochromocytome) touchant les surrénales.
- Au décours d'un traumatisme direct.

CHAPITRE II

INSUFFISANCE SURRENALE AIGUË

1 : RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

Le cortex surrénal est constitué de grosses cellules, les spongiocytes, qui se disposent en trois zones :

- La zone glomérulée : superficielle et mince, sécrète l'aldostérone.
- La zone fasciculée : plus épaisse, sécrète le cortisol.
- La zone réticulée : la plus profonde, sécrète les androgènes surrénaliens et aussi le cortisol.

1.1 : Biosynthèse et métabolisme des hormones corticosurrénaliennes

1.1.1 : La biosynthèse

La synthèse des stéroïdes hormonaux s'effectue dans la surrénale à partir du cholestérol qui provient en majeure partie du cholestérol plasmatique.

La figure 1 résume les différentes étapes de la biosynthèse des hormones corticosurrénaliennes.

1.1.2 : Le transport

Le transport du cortisol s'effectue grâce à la transcortine (90 % environ), appelée aussi CBG (Corticostéroïde Binding Globulin).

L'aldostérone est faiblement liée à la transcortine et à l'albumine.

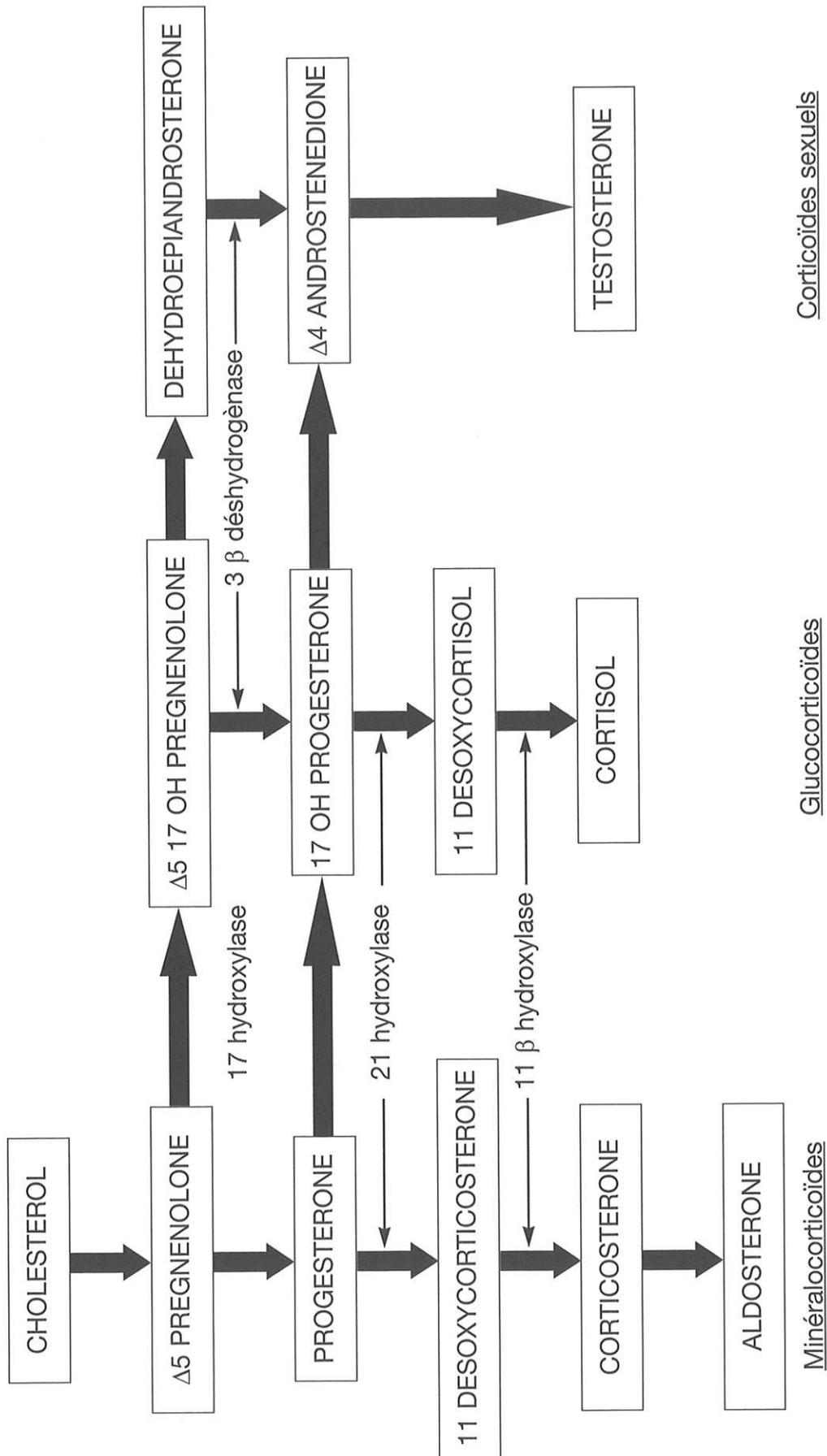


Figure 1 : Biosynthèse des hormones corticosurrénales

d'après HAZARD J., PERLEMUTER L., *Endocrinologie*. Paris, Masson 3^e édition, page 315.

1.1.3 : Le catabolisme

La majeure partie du cortisol est métabolisée et éliminée par le foie en composé inactif. La demi-vie du cortisol dans le sang est de 60 à 70 minutes.

L'aldostérone subit un catabolisme similaire à celui du cortisol, mais une fraction importante (5 à 10 % de la sécrétion) est directement conjuguée à l'acide glucuronique et excrétée dans les urines.

Les androgènes sont métabolisés au niveau du foie chez la femme, et pour moitié au niveau du foie et pour moitié en périphérie (muscles, prostate, organes génitaux, peau) chez l'homme.

1.2 : Actions physiologiques des hormones corticosurréaliennes

1.2.1 : Le cortisol

Il a des effets dits glucocorticoïdes qui sont les suivants :

- Action hyperglycémiant par stimulation de la néoglycogénèse.
- Augmentation du catabolisme protidique.
- Augmentation du taux d'acides gras libres et du cholestérol avec effet sur la mobilisation des graisses.
- Rétention hydrosodée.
- Action anti-inflammatoire et anti-pyrétique.
- Action sur l'hématopoïèse en entraînant une polyglobulie, hyperplaquettose, augmentation des polynucléaires neutrophiles, lymphopénie, éosinopénie, atrophie du tissu lymphoïde.
- Action au niveau du système nerveux central à type d'hyperexcitabilité.
- Action vasopressive.
- Augmentation de la sécrétion pepsique et chlorhydrique au niveau de l'estomac.

1.2.2 : L'aldostérone

Elle n'a qu'un effet minéralocorticoïde. Elle exerce ses effets rénaux au niveau du tube distal et de la partie large de la branche ascendante de l'anse de Henlé. C'est à ce niveau, qu'elle favorise la réabsorption active de sodium et l'échange Na^+ contre H^+ et Na^+ contre K^+ .

Elle favorise donc la rétention de sodium et la fuite de potassium. Par ailleurs, l'aldostérone augmente l'excrétion rénale du magnésium.

1.2.3 : Les androgènes surrénaliens.

Le sulfate de déhydroépiandrostérone, la déhydroépiandrostérone et l'androsténone sont les principaux androgènes surrénaliens. Ils sont à l'origine en partie, de la pilosité ambo-sexuelle (aisselles, avant-bras, jambes, triangle pubien). Ils sont responsables, en pathologie, du virilisme des patientes porteuses de troubles de l'hormonosynthèse surrénalienne et de certaines tumeurs surrénaliennes.

1.3 : La régulation de la sécrétion corticosurrénale

1.3.1 : Le cortisol

La sécrétion du cortisol est régulée par la corticotrophine (ACTH hypophysaire), elle-même sous le contrôle de la corticolibérine (CRH) hypothalamique. L'ACTH est une molécule polypeptidique de 39 acides aminés. Elle est contenue dans une pré pro-hormone, la pro-opiomélanocortine (POMC) dont le clivage donne naissance à plusieurs produits actifs qui sont :

- β LPH ou β lipotropine.
- β endorphine
- ACTH
- α MSH
- β MSH
- γ MSH
- Met-enkephaline

La sécrétion de l'ACTH augmente au cours de la nuit (vers 2 heures du matin) et diminue à partir de 8 heures du matin. Ceci explique le rythme nycthéméral du cortisol dont le taux plasmatique est maximal vers 8 heures du matin et minimal vers 22 heures. Ce rythme est inversé si le rythme de sommeil est inversé (travailleur de nuit).

On observe une hypersécrétion d'ACTH et de cortisol au cours de stress et dans les états dépressifs.

Le cortisol ainsi que les glucocorticoïdes de synthèse exercent un rétro contrôle sur la sécrétion de CRH et d'ACTH.

1.3.2 : L'aldostérone

Les minéralocorticoïdes et surtout l'aldostérone sont régulés par trois facteurs :

- Le système rénine angiotensine : il est stimulé par l'orthostatisme, la baisse de la pression sanguine dans l'artère afférente du glomérule, la baisse de la natrémie et l'hypovolémie.
- Le rapport Na^+/K^+ plasmatique : sa diminution stimule la sécrétion d'aldostérone par effet direct.
- L'ACTH : elle joue un rôle important lors d'un épisode de stress.

1.3.3 : Les androgènes surrénaliens

Ils sont stimulés par l'ACTH ce qui explique le rythme nycthéméral de la DHA et l'androsténone, mais le SDHA n'a pas de rythme nycthéméral probablement à cause de sa demi-vie très longue.

La physiologie de la glande corticosurrénale et la régulation de la sécrétion corticosurrénale sont résumées par la **figure 2**.

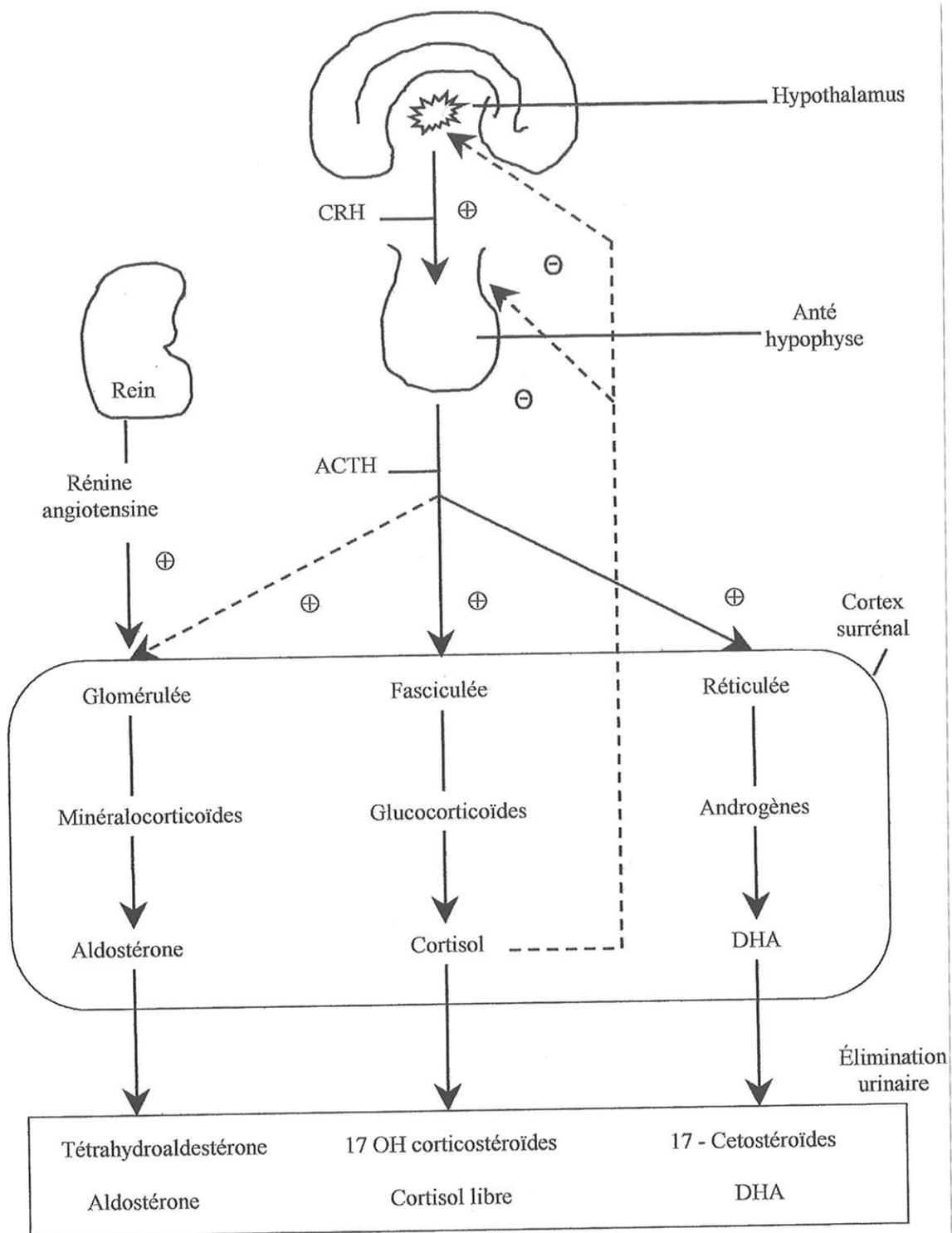


Figure 2 : Régulation de la sécrétion corticosurrénale

d'après HAZARD J., PERLEMUTER L., *Endocrinologie. Paris, Masson 3^e édition, page 204.*

2 : PHYSIOPATHOLOGIE

On distingue deux grands types d'insuffisances surrénales :

- Les insuffisances surrénales primaires par atteinte de la glande surrénale.
- Les insuffisances surrénales secondaires ou fonctionnelles dues à une carence en ACTH.

2.1 : Les insuffisances surrénales primaires

Il est communément admis que le déficit sécrétoire s'exprime cliniquement lorsque 80 % à 90 % du tissu est détruit. Le déficit hormonal porte à la fois sur les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes. Ceci réalise la maladie d'ADDISON.

On retrouve une augmentation de l'ACTH plasmatique du fait de l'absence de retro contrôle exercé par le cortisol sur le CRH et l'ACTH. L'augmentation simultanée de l' α MSH et du β LPH (fragments peptidiques provenant du même précurseur que l'ACTH), explique la mélanodermie. L'élévation de l'ACTH plasmatique signe l'atteinte primaire du cortex surrénalien.

2.2 : Les insuffisances surrénales secondaires

Elles sont aussi appelées insuffisances surrénales corticotropes et sont la conséquence d'un déficit en ACTH.

Le déficit porte essentiellement sur le cortisol et les androgènes surrénaliens avec dans la majorité des cas, une préservation de la sécrétion d'aldostérone, du moins, en dehors des périodes de stress.

Les étiologies sont :

- Les lésions hypothalamo hypophysaires : le taux d'ACTH est bas et il n'existe pas de mélanodermie.

- La corticothérapie prolongée : il existe à l'arrêt de la corticothérapie, un déficit corticotrope fonctionnel. Dans cette situation, il y a un paradoxe entre des signes cliniques d'hypercorticisme et une suppression de la sécrétion de cortisol. Le déficit cortisolique peut être transitoire ou bien définitif particulièrement lorsque la corticothérapie a duré plusieurs années.

3 : L'INSUFFISANCE SURRÉNALE AIGUË

C'est une urgence médicale mettant en jeu le pronostic vital. Le diagnostic en est difficile car la symptomatologie clinique et biologique n'est pas spécifique. La mise en œuvre du traitement doit être immédiate sur le moindre doute car le pronostic vital immédiat est en jeu.

3.1 : Symptomatologie clinique

Il s'agit d'une défaillance cortisolique et aldostéronique aiguë quelle que soit l'origine de l'insuffisance surrénale même dans le cadre d'un déficit corticotrope où il n'y a pas d'insuffisance minéralocorticoïde à l'état basal.

Deux grands tableaux cliniques peuvent la révéler :

- **Un tableau digestif pseudo-chirurgical** : fait de douleurs épigastriques en barre, s'étendant secondairement à tout l'abdomen, associées à des nausées, des vomissements et une diarrhée qui peut parfois être sanglante.
- **Un tableau neurologique** : soit une adynamie ou au contraire une agitation avec un délire, une confusion voire, des crises convulsives. A un stade ultime, on constate un coma.

Quel que soit le tableau clinique initial on retrouve constamment :

- **Un collapsus cardiovasculaire** : la pression artérielle est effondrée, les extrémités sont froides, le pouls est rapide et filant. Au maximum, on aboutit à un choc hypovolémique avec une anurie.
- **Une déshydratation extra-cellulaire** : elle peut être plus ou moins prononcée avec des myalgies à type de crampes surtout dans la région dorsolombaire ; on note parfois une hyperthermie.

L'examen clinique, devant ces signes peu évocateurs, cherchera à mettre en évidence :

- **Une mélanodermie**, si l'insuffisance surrénale est primaire, qui prédomine au niveau des faces découvertes (face, avant bras, mains), et qui se majore au niveau des points de pressions (coudes, genoux, pieds).
- **Des signes de déshydratation extracellulaire** : plis cutanés, hypotonie des globes oculaires, hypotension et tachycardie.

L'interrogatoire du patient ou de l'entourage le plus souvent, recherche :

- **Une accentuation de la mélanodermie.** Lorsque la décompensation est brutale et rapide, celle-ci n'a pas le temps de survenir ; cet élément n'a de valeur que s'il est présent, son absence n'élimine pas le diagnostic.
- **Une perte de poids récente.**
- **Des arthralgies, des céphalées.**
- **Une asthénie d'installation progressive.**

La recherche de circonstances déclenchantes tels qu'un stress, une infection, un traumatisme, une intervention chirurgicale ou l'exposition à une forte chaleur doit compléter l'interrogatoire.

3.2 : La symptomatologie biologique

Dans ce contexte d'urgence, les examens biologiques ont peu d'intérêt pratique et il ne faut pas attendre leur résultat pour traiter le patient.

- Le ionogramme plasmatique retrouve : **hyponatrémie, hyperkaliémie, hypochlorémie.**
- Le ionogramme urinaire retrouve : **natriurèse élevée, kaliurèse faible.**
- **L'urée et la créatinine sont élevées**, témoignant d'une insuffisance rénale fonctionnelle due à la déshydratation.
- **Les protides totaux et l'hématocrite sont élevés** en raison de l'hémoconcentration.
- **Une hyper éosinophilie et une hypercalcémie** peuvent être présentes.

3.3 : Les diagnostics différentiels

Le tableau neurologique peut faire évoquer une **encéphalite** ou une **méningo-encéphalite**, d'autant plus qu'il existe une hyperthermie ; un **accident vasculaire cérébral massif**, mais on devrait retrouver des signes neurologiques déficitaires.

Le collapsus cardiovasculaire peut orienter vers un **infarctus du myocarde massif** ou une **embolie pulmonaire massive**, et l'association d'une fièvre peut évoquer un **choc septicémique**.

Le tableau digestif pseudo-chirurgical peut orienter vers une **pancréatite aiguë** ou une **hémorragie digestive** pour laquelle le patient va peut-être bénéficier d'une exploration chirurgicale qui peut lui être fatale.

Si devant le tableau clinique certes peu spécifique, l'on n'évoque pas le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë et l'on ne met pas en place un remplissage efficace associé à un traitement hormonal substitutif, on aboutit inévitablement au décès du patient. Au moindre doute, et avant d'envisager des diagnostics différentiels, un traitement d'épreuve doit être institué.

3.4 : Étiologies des insuffisances surrénales aiguës

L'insuffisance surrénale aiguë peut révéler aussi bien une insuffisance surrénale primaire (constamment si l'insuffisance surrénale primaire n'est pas traitée), qu'une insuffisance surrénale corticotrope, en particulier lors d'un épisode de stress.

3.4.1 : Les causes surrénales

- L'insuffisance surrénale lente décompensée par un stress ou une agression (exemples : maladies infectieuses, interventions chirurgicales, diarrhées, vomissements, prise de laxatifs, de diurétiques, sudation abondante, régime désodé, arrêt du traitement substitutif).
- **L'hémorragie bilatérale des surrénales.**
- Une intervention chirurgicale sur les surrénales.
- Un traitement par anticortisolique de synthèse : OP'DD, aminoglutéthimide.
- L'utilisation de médicaments inducteurs enzymatiques chez des patients souffrant d'insuffisance surrénale partielle. Leur utilisation chez l'addisonien doit faire adapter le traitement substitutif. (Exemple : DIHYDAN®).
- L'embolie cholestérolémique.
- La cryptococcose.
- L'intoxication au MORANYL®.
- La thrombose d'une artère ou d'une veine surrénale au cours d'une artériographie ou d'une phlébographie des surrénales.

3.4.2 : Les causes hypothalamo — hypophysaires

L'insuffisance surrénale aiguë révèle rarement une insuffisance surrénale d'origine haute en dehors d'une agression ou d'une exposition à un stress.

Les causes hypothalamo-hypophysaires sont rassemblées dans le tableau suivant.

I : LES CAUSES HYPOPHYSAIRES

A : Tumeurs hypophysaires

1. Adénome hypophysaires
2. Tumeur para-sellaire (ménigiome, gliome du chiasma)
3. Craniopharyngiome

B : Nécrose ischémique de l'hypophyse

1. Syndrome de SHEEHAN (post-partum)
2. Diabète
3. Artérite temporale, artériosclérose

C : Anévrisme de la portion intracrânienne de la carotide interne

D : Atrophie hypophysaire (nécrose adénomateuse)

E : Thrombose du sinus caverneux

F : Maladies infectieuses (tuberculose, syphilis, méningite)

G : Maladie infiltrative (hémochromatose)

H : Atteinte hypophysaire immunologique

I : Selle vide

J : Iatrogènes

1. Irradiation du nasopharynx
2. Irradiation de la selle
3. Destruction chirurgicale

K : Destruction de la selle turcique

1. Traumatisme
2. Compression par une tumeur ou un anévrisme
3. Chirurgicale

II : CAUSES HYPOTHALAMIQUES OU DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

A : Sarcoidose ou granulomatose

B : Traumatisme

C : Toxique (vincristine)

D : Glucocorticoïde

E : Tumeurs (primitives, métastatiques, lymphomes, leucémie)

F : Idiopathiques

G : Nutritionnelles (dénutrition ou obésité)

H : Anorexie mentale

On ajoutera :

- Une surrénalectomie unilatérale pour adénome sécrétant : la surrénale controlatérale est atrophiée par la mise au repos de l'axe corticotrope, une insuffisance surrénale aiguë peut survenir.
- Le test à la métopirone : la métopirone bloque la synthèse du cortisol en inhibant la 11β hydroxylase. En fin de test, une insuffisance surrénale aiguë peut apparaître. Il doit donc toujours être réalisé en milieu hospitalier.
- Mise en route d'un traitement substitutif lors d'une insuffisance antéhypophysaire : il faut toujours commencer l'opothérapie par la substitution en glucocorticoïdes.

CHAPITRE III

LES HÉMORRAGIES BILATÉRALES DES SURRÉNALES

1 : HISTORIQUE

Bien que des descriptions d'hémorragies des surrénales aient été faites dès le moyen âge (la première description est attribuée à **GRISELIUS** en 1670 (34)), le premier cas authentifié date de 1857. **GOOLDEN** (43) décrit le cas d'un patient qui décède d'une maladie caractérisée par des douleurs abdominales, de la fièvre et une cachexie. Le patient meurt d'un collapsus circulatoire et l'on retrouve à l'autopsie au niveau des surrénales des cavités hémorragiques contenant un liquide de couleur chocolat.

En 1900, **ARNAUD** (9) classe les hémorragies des surrénales en trois types :

- Le type péritonéal : caractérisé par des douleurs abdominales de début brutal souvent associées à des vomissements ou à un collapsus.
- Le type asthénique : caractérisé par un affaiblissement progressif, seul symptôme présent avant le décès.
- Le type neurologique : caractérisé soit par des épisodes délirants, soit par des convulsions, soit par un coma.

En 1901, **LIPPEL** (96) signale l'association d'un purpura fulminans et d'hémorragie surrénalienne et définit ce syndrome comme une entité clinique.

En 1904, **DUDGEON** (32) rapporte que l'hémorragie des surrénales n'a pas seulement pour cause une méningococcémie ; elle peut survenir au cours d'autres pathologies et elle n'est seulement découverte que lors des autopsies.

En 1908, **LAVENSON** (58) ajoute un quatrième type à la classification d'ARNAUD caractérisé par un état de choc avec collapsus suivi rapidement par le décès du patient.

En 1911, **WATERHOUSE** décrit un nouveau cas d'hémorragie des surrénales survenant au cours d'une méningococcémie et reprend l'étude des quinze cas déjà publiés. Il émet la théorie selon laquelle une infection spécifique est à l'origine de ce syndrome.

En 1917, **FRIDERICHSEN** fait une étude approfondie des publications portant sur ce sujet, et depuis lors, ce syndrome prend le nom de syndrome de WATERHOUSE-FRIDERICHSEN.

Durant les années suivantes, l'hémorragie bilatérale des surrénales continuera à être considérée comme une curiosité clinico-pathologique qui survient au cours d'une méningococcémie ou qui n'est diagnostiquée que lors d'autopsies pratiquées chez des patients dont les causes du décès sont mal définies.

Il faudra attendre 1956 (91) pour que soit décrit le premier cas d'hémorragie des surrénales diagnostiqué et traité avec succès.

2 : ÉPIDÉMIOLOGIE

L'**incidence** des hémorragies bilatérales massives des surrénales varie de 0,14 % selon **BOTTERI** (16) à 1,8 % selon **XARLI** (99).

L'**incidence** des nécroses hémorragiques focales des surrénales varie de 0,6 % (70) à 9 % (77), voire 12 % (45).

Ces chiffres ont été obtenus à partir de séries d'autopsies pratiquées sur des patients décédés sans cause connue.

XARLI (99), en 1978, à partir d'une revue de 135 cas d'hémorragies des surrénales publiés dans la littérature anglo-saxonne, a déterminé un **ratio homme / femme** de 3:2. Dans leur série de 22 patients, 73 % des patients porteurs d'hémorragie des surrénales ont plus de 50 ans.

Le **taux de mortalité** des hémorragies bilatérales des surrénales est d'environ 80 %. Cependant, depuis 1980, date à laquelle la tomographie a permis le diagnostic des hémorragies bilatérales des surrénales, sur l'ensemble des cas publiés (88 cas), le taux de mortalité est de 15 % (82).

3 : PHYSIOPATHOLOGIE DES HÉMORRAGIES BILATÉRALES DES SURRÉNALES

Elle fait intervenir des facteurs anatomiques et des facteurs environnementaux.

3.1 : Les facteurs anatomiques

La prédisposition à l'hémorragie de la glande surrénale semble être due à la nature particulière de son réseau sanguin et à son rôle essentiel dans la réponse physiologique au stress (80).

La glande surrénale est une des glandes la plus vascularisée de l'organisme (81). La vascularisation naît en haut de l'artère diaphragmatique inférieure, latéralement, des rameaux surrénaliens de l'aorte, et en bas, de l'artère rénale. Ces artères se divisent en 50 à 60 petits rameaux artériels qui se divisent ensuite en vaisseaux sinueux qui cheminent à travers la substance corticosurrénale et se terminent dans le plexus sous capsulaire. Celui-ci se draine dans les sinusoides médullaires par de rares veinules ce qui réalise un véritable **barrage vasculaire** (80). Cette vascularisation particulière rend donc la surrénale particulièrement vulnérable à la jonction corticomédullaire lors d'une augmentation de la pression veineuse (exemple : en cas d'état de choc).

Le drainage ne s'effectue ensuite que par un seul gros tronc veineux isolé, vêtu d'une épaisse média : **la veine surrénale**. Les fibres musculaires sont disposées longitudinalement et sont excentrées (81). C'est entre ces fibres musculaires que s'effectue le drainage sanguin. On comprend que lors d'un épisode de stress, du fait de la libération de catécholamines, il y ait occlusion des orifices de drainage entraînant une **stase veineuse**.

La dernière particularité anatomique concerne les cellules de la jonction corticomédullaire. **KUHADJA** et **HUTCHINS** (56) ont mis en évidence des nécroses de la jonction corticomédullaire chez 38 patients sur un total de 46 patients ayant présenté un épisode d'hypotension. Ceci suggère que des cellules de la jonction corticomédullaire soient très sensibles aux épisodes

d'hypotension. En effet, lors d'un stress ou d'une hypotension, la corticosurrénale est stimulée par l'ACTH pour augmenter la synthèse des glucocorticoïdes au niveau de la zone fasciculée et de la zone réticulée. Les besoins en oxygène de ces cellules augmentent, or les cellules de la jonction corticomédullaire sont paradoxalement les plus éloignées du réseau vasculaire. Ceci rend donc ces cellules particulièrement vulnérables.

3.2 : Les facteurs environnementaux

La physiopathologie de l'hémorragie bilatérale des surrénales n'est pas univoque et reste mal définie. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour l'expliquer et de nombreux mécanismes semblent impliqués. Trois facteurs, que nous allons détailler, apparaissent essentiels dans la genèse des hémorragies bilatérales des surrénales :

- Le stress.
- Les coagulopathies.
- Les états thrombophiliques.

3.2.1 : Le stress

Il augmente la sécrétion d'ACTH. Chez l'animal, une stimulation chronique du cortex surrénalien par l'ACTH entraîne des nécroses focales, une dégénération cellulaire, et des hémorragies du cortex surrénalien (29,82) avec une augmentation du débit sanguin au niveau de la surrénale.

On pense que chez l'homme en situation de stress (exemples : brûlure grave, septicémie, traumatisme, toxémie gravidique), l'ACTH augmenterait le débit sanguin dans les surrénales, de telle façon qu'il excéderait les possibilités de drainage de la veine surrénale. Ceci produirait une **stase veineuse** et conduirait à des nécroses hémorragiques des surrénales (29). Le risque de voir

des hémorragies surrenaliennes se produire par ce mécanisme, augmenterait si le patient recevait des anticoagulants (29).

Parallèlement, au cours d'un stress, on observe une libération de catécholamines. Or, la veine surrenale et le vaisseau de l'organisme exposé à la plus forte concentration de catécholamines. Ceci entraînerait une contraction des fibres musculaires lisses de la veine surrenale, empêchant le drainage sanguin de s'effectuer, aboutissant à une **stase veineuse**. De plus, des **zones de turbulences** pourraient naître autour des fibres musculaires placées longitudinalement et de façon excentrée, et sous l'influence des catécholamines (en particulier l'adrénaline), présentes dans la veine surrenale, des thrombi plaquettaires pourraient ainsi apparaître et entraîner une **thrombose veineuse** (37).

3.2.2 : Les coagulopathies

Les anticoagulants jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie des hémorragies des surrenales.

Actuellement, trois hypothèses pour expliquer le rôle des anticoagulants sont envisagées :

- Un surdosage en anticoagulant : chez l'animal en situation de stress, l'utilisation d'anticoagulant (HÉPARINE, AVK) multiplie par dix le risque de voir survenir une hémorragie des surrenales (82).
- Les anticoagulants associés à une pathologie génératrice de stress (infarctus du myocarde, embolie pulmonaire) : de nombreux cas d'hémorragies bilatérales des surrenales ont été décrits alors que les tests de coagulation étaient dans les valeurs thérapeutiques (29).
- La thrombopénie à l'HÉPARINE : hypothèse émise après la constatation d'hémorragie des surrenales chez des patients qui présentaient une

thrombose de la veine surrénalienne alors qu'ils étaient traités par de l'HÉPARINE.

Les anticoagulants sont générateurs d'hémorragie des surrénales par des mécanismes différents et souvent intriqués.

3.2.3 : Les états thrombophiliques

Le rôle de la thrombose dans la physiopathologie de l'hémorragie bilatérale des surrénales a été suggéré par l'association fréquente de maladies thrombo-emboliques et d'hémorragies des surrénales (81), et par la constatation d'une thrombose de la veine centrale surrénale lors d'autopsies pratiquées chez des patients ayant présenté une hémorragie des surrénales (16,24,37).

FOX (37) a suggéré que la thrombose de la veine surrénale est l'élément de départ de l'hémorragie des surrénales.

Des expériences n'ont pas corroboré cette thèse. Des hémorragies des surrénales ont été créées expérimentalement sans qu'une thrombose veineuse ne soit systématiquement retrouvée (82). De la même façon, des cas de thrombose veineuse sans hémorragie surrénalienne ont été décrits (82).

La thrombose veineuse pourrait donc être un événement survenant en post-mortem lorsque le flux sanguin est stoppé (occlusion artérielle par exemple).

La physiopathologie des hémorragies bilatérales des surrénales est donc multifactorielle.

La **figure 3** résume les interactions entre les facteurs environnementaux, les facteurs anatomiques, et les mécanismes qui conduisent à l'hémorragie des surrénales.

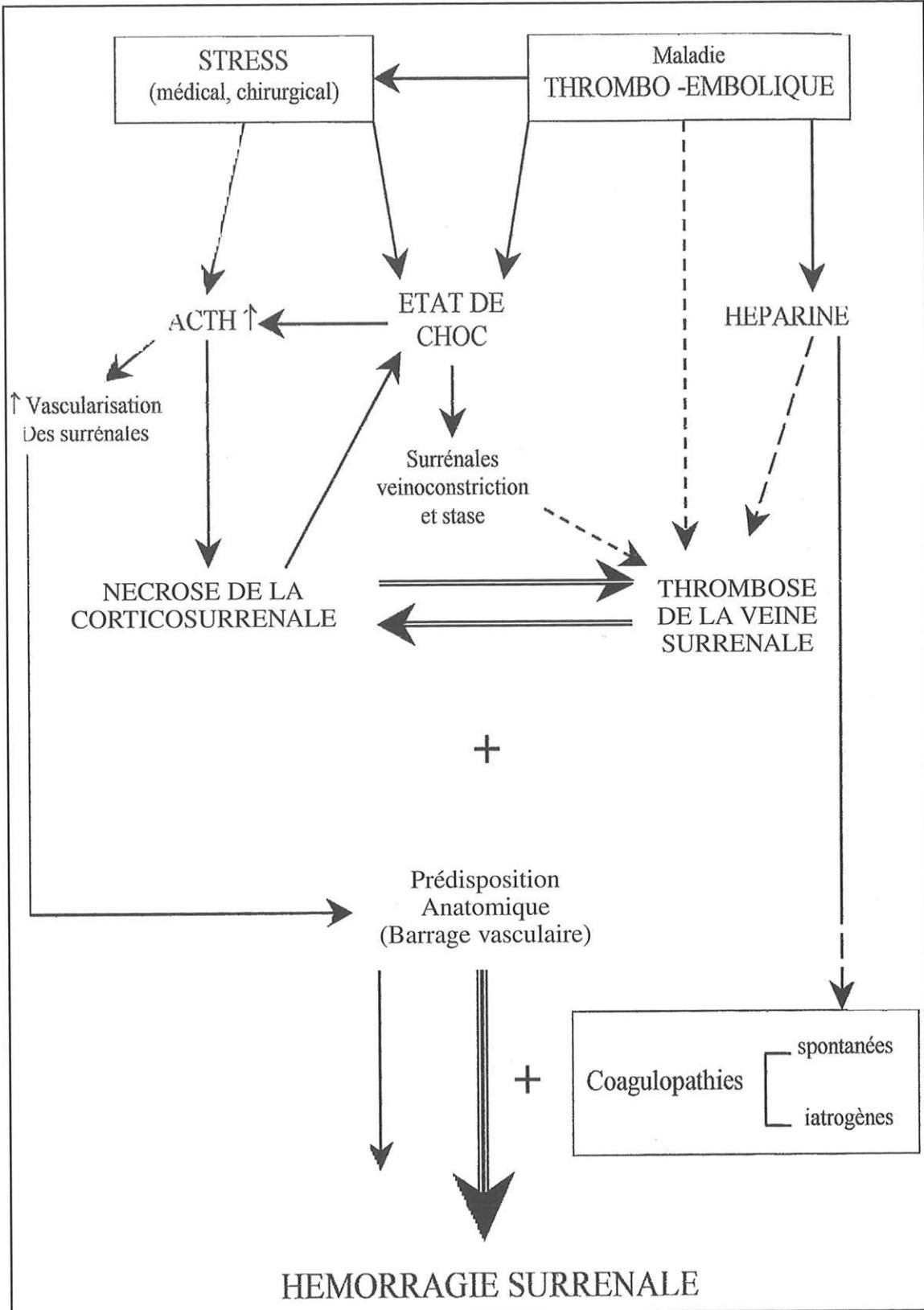


Figure 3 : Physiopathologie de l'hémorragie des surrénales

d'après RAO RH., VAGNUCCI AH., AMICO JA., Bilatéral massive adrenal hemorrhage : Early recognition and treatment. *Ann Intern Med.* 1989, 110, 227-235.

4 : LES SIGNES CLINIQUES

RAO (82), après avoir revu la littérature anglo-saxonne, va dégager **cinq signes cliniques** qui sont les plus fréquents :

- **Les douleurs** : retrouvées dans 66 % des cas. Elles sont variables dans leur localisation (épigastrique, dorsale, péri ombilicale, au niveau des flancs). Ce peut être des précordialgies, des douleurs lombaires ou pelviennes.
- **La fièvre** : une température supérieure à 38° est retrouvée dans plus de 50 % des cas, elle peut aller du fébricule à plus de 40° , être continue ou rénitente.
- **Des signes digestifs** : bien que l'hémorragie des surrénales soit caractérisée par le saignement d'un organe rétro-péritonéal, seulement 15 % des patients présentent une sensibilité ou une défense abdominale. Les nausées et les vomissements sont présents dans 46 % à 61 % des cas. (29,80,99)
- **Les manifestations neuropsychiatriques** : les troubles allant de la simple asthénie avec anorexie, en passant par l'obnubilation pour aller jusqu'au coma ne sont retrouvés que dans 15 % des cas. Ce sont pourtant des signes caractéristiques d'insuffisance surrénale aiguë.
- **L'hypotension** : l'hypotension orthostatique, elle aussi signe d'insuffisance surrénale aiguë, n'est présente que dans 19 % des cas. A contrario, l'hypotension majeure est le signe clinique terminal de l'hémorragie bilatérale des surrénales, et elle survient peu de temps avant le décès. Cet épisode hypotensif peut survenir entre le cinquième jour (14) et le quarante-deuxième jour (42) après le début des symptômes.

Le tableau clinique est donc composé de signes non spécifiques, qui peuvent être intégrés dans les pathologies sous jacentes que présentent les patients porteurs d'hémorragie des surrénales. En effet, les douleurs abdominales peuvent en imposer pour une cause chirurgicale (2,14,69,86), les douleurs thoraciques peuvent faire évoquer un infarctus du myocarde, une embolie pulmonaire (2,44).

Le tableau clinique est donc trompeur, d'autant plus qu'il existe fréquemment une période de latence entre le début des symptômes liés à l'hémorragie des surrénales et la survenue des signes d'insuffisance surrénale aiguë. Cet intervalle de latence peut aller de quelques jours à quelques semaines (48,61).

5 : SIGNES BIOLOGIQUES

De la même façon, les anomalies biologiques sont retardées par rapport au début des symptômes de l'hémorragie des surrénales (48,61). On peut observer des signes biologiques qui sont caractéristiques de l'insuffisance surrénale aiguë mais aussi des signes biologiques plus spécifiques à l'hémorragie bilatérale des surrénales.

5.1 : En rapport avec l'insuffisance surrénale aiguë

— **Hyponatrémie, hyperkaliémie, augmentation de l'urée et de la créatinine** : dans 5 % (99) à 56 % des cas (82). L'augmentation de l'urée et de la créatinine paraît être plus fréquente que l'hyponatrémie chez les patients ayant une insuffisance surrénale aiguë due à une hémorragie bilatérale des surrénales (76,82,99). Ceci est expliqué par l'installation rapide d'une insuffisance rénale du fait de l'hypovolémie.

Les anomalies biologiques caractéristiques de l'insuffisance surrénale aiguë (hyponatrémie, hyperkaliémie) sont donc absentes dans environ 50 % des cas. Ceci s'explique de deux manières :

- Les patients qui développent des hémorragies bilatérales des surrénales sont en général dans un état clinique critique, et à ce titre, ils reçoivent de grandes quantités de solutés salés qui vont corriger l'hyponatrémie (48,81).
- Les patients porteurs d'hémorragie bilatérale des surrénales peuvent présenter un épisode d'hypotension majeur et précoce qui empêchera les anomalies biologiques d'apparaître avant le collapsus (81).

— **L'hyper éosinophilie** : chez 2 sur 122 patients (82), et 0 sur 19 (29).

— **L'hypercalcémie** : 1 patient sur l'ensemble de la littérature (57).

5.2 : Signes biologiques spécifiques à l'hémorragie bilatérale des surrénales

— **L'hyperleucocytose** : retrouvée dans 80 % des cas (99).

— **Chute de l'hémoglobine et de l'hématocrite** : cette anomalie a été retrouvée chez 51 % des patients de l'ensemble de la littérature anglo-saxonne (82). (chute de l'Hb > 2g/dl ou une chute d' Ht > 10 %). Dans l'étude de **RAO** (80) portant sur 5 cas, cette observation a été retrouvée chez 100 % des patients.

La biologie est donc aussi trompeuse que la clinique puisque la moitié des patients n'ont pas de signes biologiques d'insuffisance surrénale aiguë, et pas de signes biologiques en faveur d'une hémorragie à bas bruit.

Tout ceci concourt à rendre le diagnostic d'hémorragie des surrénales difficile.

6 : LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Si le diagnostic d'hémorragie bilatérale des surrénales est évoqué, ils ont deux objectifs :

- Visualiser l'hémorragie des surrénales.
- Mettre en évidence une insuffisance surrénale de type primaire.

Parfois, les examens morphologiques vont permettre d'évoquer le diagnostic d'hémorragie bilatérale des surrénales en révélant une masse surrénalienne, alors qu'ils étaient pratiqués pour la recherche d'une autre pathologie abdominale.

6.1 : L'imagerie

6.1.1 : L'échographie

Elle peut parfois être une aide au diagnostic, mais ses performances sont limitées (79 % de sensibilité, 61 % de spécificité[1]).

Son intérêt est faible dans ce contexte d'urgence en raison des douleurs et du météorisme abdominal. (42)

L'écho structure varie d'un aspect solide à un aspect kystique totalement transsonique (8).

6.1.2 : La tomодensitométrie

Il s'agit de l'examen radiologique de choix. Avant 1981, seulement 11 cas d'hématomes des surrénales associés à une insuffisance surrénale aiguë ont été diagnostiqués et traités avec succès (9,51,87,97). De 1981 à 1990, 18 autres

cas de ce type ont été recensés, et sur les 18 cas publiés 16 ont été diagnostiqués grâce à la tomodensitométrie (89). Ceci reflète donc tout l'intérêt de la tomodensitométrie dans le diagnostic précoce des hémorragies bilatérales des surrénales.

A la phase précoce on observe :

- Une augmentation de la densité spontanée au sein des loges surrénaliennes (62,97).
- Des signes de voisinages à type d'infiltration de la graisse péri rénale ou des piliers diaphragmatiques peuvent exister.

A distance (une dizaine de jours) on observe :

- Un élargissement des aires surrénaliennes avec une densité diminuée ne se rehaussant pas après injection de produit de contraste (2,42).

Par la suite (dans les semaines ou les mois qui suivent l'épisode initial), on observe :

- Atrophie des glandes surrénales.

Devant de tels aspects tomodensitométriques plusieurs **diagnostics différentiels** peuvent être évoqués :

- **Des métastases surrénaliennes** : généralement les patients sont connus comme porteur d'une néoplasie et si ce n'est le cas, le contexte clinique et biologique est différent car les métastases surrénaliennes sont rarement associées à un tableau d'insuffisance surrénale aiguë. L'image scannographique retrouve des contours irréguliers et un aspect moucheté après injection d'un produit de contraste (55).

- **Hyperplasie surrénalienne** : les surrénales sont augmentées de volume mais leur densité est normale.
- **Les granulomatoses** (tuberculose active, histoplasmoses) : les surrénales, augmentées de volume, sont en général, le siège de calcifications (34,55).

Ces diagnostics différentiels ne sont que théoriques car le contexte clinique et biologique permettra de trancher en faveur d'une hémorragie bilatérale des surrénales. De plus, la diminution de taille et de densité des lésions surrénaliennes constatées à la phase précoce, lorsque l'on réalise des tomodensitométries dans les mois qui suivent, sera très en faveur d'une hémorragie bilatérale des surrénales.

6.1.3 : La résonance magnétique nucléaire

Elle n'intervient que lorsque la tomodensitométrie est de mauvaise qualité (artéfact) ou lorsqu'il existe un doute sur l'aspect tomodensitométrique (36).

A la phase précoce, on observe :

- Hyper Signal en T1 et en T2, qui se majore sur la séquence de suppression des graisses et qui ne prend pas le gadolinium. (31)

Par la suite, on observe :

- Signal intermédiaire en T1 avec hyper signal en T2.
- Puis l'hyper signal en T2 disparaît (31).

En fait, l'IRM permettrait de différencier plus aisément les hémorragies récentes et anciennes (particulièrement intéressante lorsque l'hémorragie est ancienne, car l'hypodensité en tomodensitométrie peut poser des problèmes de

diagnostic différentiel). L'IRM semble très performante lorsque l'hémorragie des surrénales survient au sein de tumeurs surrénaliennes (47,74).

6.2 : Les dosages hormonaux

6.2.1 : Les dosages statiques

Ils comprennent :

- **Le dosage du cortisol plasmatique de 8 heures du matin** : valeur normale 10 à 25µg/100ml. S'il est inférieur à ces valeurs ceci est très évocateur d'une insuffisance surrénalienne.
- **Le dosage de l'ACTH plasmatique** : valeur normale 0 à 55pg/ml. Si elle est supérieure à ces valeurs, ceci est en faveur de l'origine primaire de l'insuffisance surrénalienne.
- **Le dosage de l'aldostérone plasmatique** : basse ou même indétectable malgré l'élévation de la **rénine plasmatique**.
- **Au niveau urinaire** :
 - 17 OH stéroïdes : homme : 4 à 7mg/24 heures.
femme 3 à 5mg/24 heures.
 - Cortisol libre urinaire (CLU) : 30 à 130 µg/24 heures.
 - 17 cétostéroïde : homme 12 à 18mg/24 heures.
femme 6 à 12mg/24 heures.

6.2.2 : Les épreuves dynamiques

Elles permettent d'authentifier la carence totale ou partielle hormonale surrénalienne, mais dans ce contexte d'urgence ou n'a pas le temps de les faire, et elles peuvent même s'avérer dangereuses pour le patient.

Ce sont :

- **Le test au synacthène ordinaire** : on injecte 0,25mg de synacthène en IV ou en IM et on mesure la cortisolémie une demi-heure et une heure

après l'injection. Normalement à T +30 minutes le cortisol doit être doublé, il reste effondré chez l'insuffisant surrénalien.

- **Le test au synacthène retard** : il est de moins en moins pratiqué du fait de la fiabilité des dosages de l'ACTH (64). On pratique un recueil urinaire des 17 OH stéroïdes pendant 24 heures, puis on injecte 0,5 mg de synacthène retard, puis on recueille les 17 OH stéroïdes urinaires pendant 48 heures. Si les 17 OH stéroïdes urinaires restent effondrés cela témoigne de la destruction du cortex surrénalien.

Les tests au synacthène doivent être pratiqués sur des patients hémodynamiquement stables, leur intérêt est donc très limité dans le cadre des hémorragies bilatérales des surrénales.

7 : LES FACTEURS DE RISQUE DES HÉMORRAGIES BILATÉRALES DES SURRÉNALES

Ce travail comme nous l'avons défini dans l'introduction, porte sur les hémorragies bilatérales des surrénales spontanées, c'est-à-dire ne survenant pas dans le cadre d'une méningococcémie, d'un traumatisme ou d'une tumeur de la surrénale. Cependant, le terme de « spontanées », semble abusif puisque dans 99 % des cas d'hémorragies bilatérales des surrénales l'on retrouve un élément favorisant sa survenue (82). Ce sont les facteurs de risque des hémorragies bilatérales des surrénales.

7.1 : Les pathologies génératrices de stress

7.1.1 : Les pathologies médicales

Deux groupes de pathologies médicales sont le plus souvent en cause. Ce sont :

- **Les états infectieux** : 30 % des hémorragies bilatérales des surrénales sont dues à des infections sévères (76). On retrouve les septicémies (47,57,76,87), les pneumopathies sévères (86,97), les colites pseudo membraneuses (73), le paludisme (82), la fièvre bilieuse hémoglobinurique (82) et la varicelle (82).
- **Les pathologies cardio-vasculaires** : 15 % (82) à 20 % (99) des hémorragies bilatérales des surrénales, sont dues à des accidents cardio-vasculaires qu'il s'agisse d'infarctus du myocarde (51) ou de poussée d'insuffisance cardiaque.

Exceptionnellement, on citera des hémorragies bilatérales des surrénales survenues au décours d'un **pneumothorax** (42), une **polyglobulie** (41) ou une **néoplasie** (82).

7.1.2 : Les pathologies chirurgicales

28 % des hémorragies bilatérales surrénales surviennent après des interventions chirurgicales ou après des brûlures graves (82).

Aucune chirurgie n'est épargnée (24), même si le risque d'hémorragie bilatérale des surrénales est accru pour les **interventions cardiaques sous CEC** (3,92), et pour la **chirurgie orthopédique** (27,36,38,44,73,84,98). Pour ces deux types de chirurgie, on utilise systématiquement des anticoagulants à doses curatives, c'est à dire à forte dose. La **chirurgie urologique** (48,63,74), bien que les anticoagulants ne soient pas toujours associés, est en cause. Il en va de même pour la **chirurgie digestive** (2,14,21,29,69,83) où les anticoagulants sont utilisés fréquemment.

Les symptômes des hémorragies bilatérales des surrénales post opératoires apparaissent entre le quatrième et le quatorzième jour post

opératoire pour **DAHLBERG** (29) et entre le premier et le trente-troisième jour pour **CLARK** (24).

On a constaté 0,5 % (72) à 1,4 % (82) d'hémorragies bilatérales des surrénales chez les patients présentant des **brûlures graves**.

7.1.3 : Les pathologies obstétricales

Les hémorragies bilatérales des surrénales apparaissent surtout lors des **toxémies gravidiques**. Ceci est en régression, puisque l'on ne retrouve pas de nouveaux cas décrits dans la littérature anglo-saxonne ces trente dernières années (82).

7.2 : Les troubles de l'hémostase

7.2.1 : Iatrogènes

Le premier cas d'hémorragie bilatérale des surrénales sous anticoagulant a été rapporté en 1947 (7).

Dans l'étude de **XARLI** (99), 30 % des patients porteurs d'hémorragie bilatérale des surrénales étaient traités par des anticoagulants (HÉPARINE et / ou AVK). Pour **LEBLANC** (59), il serait en cause une fois sur deux.

Les anticoagulants peuvent aboutir à une hémorragie bilatérale des surrénales de trois manières différentes :

- **En cas de surdosage en anticoagulants** (64,65) : TP et TCA sont en dehors des zones thérapeutiques. Dans l'étude de **XARLI** (99) sur

l'ensemble des patients présentant une anomalie des tests de la coagulation, 71 % sont sous anticoagulants, et 29 % des patients porteurs d'hémorragies bilatérales des surrénales présentent aussi des hémorragies dans d'autres organes. L'utilisation d'antibiotiques à large spectre (céphalosporine de troisième génération) en post opératoire peut provoquer un surdosage en anticoagulants avec allongement du TP et entraîner une hémorragie bilatérale des surrénales (80).

- **Pas de surdosage en anticoagulant et test de la coagulation dans les zones thérapeutiques :** l'étude de **DAHLBERG** (29) porte sur 19 cas d'hémorragies bilatérales des surrénales. Parmi ceux-ci, 12 patients sont sous anticoagulants et aucun patient n'est surdosé. D'autres publications font état de survenue d'hémorragies bilatérales des surrénales chez des patients sous anticoagulants sans surdosage. Chez tous ces patients, on constate qu'il existe toujours un autre facteur de risque d'hémorragie bilatérale des surrénales associé (infarctus du myocarde (51), embolie pulmonaire (21), période postopératoire, maladie thromboembolique (20). C'est l'addition de ces facteurs de risque qui est responsable des hémorragies bilatérales des surrénales.
- **Un mécanisme propre à l'HÉPARINE :** les AVK en l'absence de surdosage, ne sont responsables que d'une minorité d'hémorragies bilatérales des surrénales (8 sur 395[82]). L'HÉPARINE qui logiquement devrait avoir un rôle protecteur contre la stase veineuse et la thrombose veineuse surrénalienne, est pourtant fréquemment impliquée dans les hémorragies bilatérales des surrénales. Le mécanisme incriminé serait la création d'une thrombose de la veine surrénalienne due à l'apparition d'une thrombopénie à l'HÉPARINE (35). La thrombopénie à l'HÉPARINE survient chez 5 % à 10 % des patients traités par HÉPARINE (15,30) et elle entraîne des thromboses graves pouvant se compliquer

secondairement d'hémorragies. La thrombopénie est secondaire à la présence d'un anticorps anti-plaquette lié à l'HÉPARINE. Ceci entraîne une agrégation plaquettaire intravasculaire. Par la suite, des thrombi plaquetto-fibrineux peuvent se former et provoquer occasionnellement un accident thromboembolique grave. Toute hémorragie bilatérale des surrénales survenant chez un patient traité par HÉPARINE doit entraîner la recherche d'une thrombopénie à l'HÉPARINE, et la recherche d'un anticorps antiplaquette héparino-dépendant (30).

Quel que soit le mécanisme en cause, les symptômes d'hémorragies bilatérales des surrénales sous anticoagulants surviennent entre le cinquième et le dixième jour après le début du traitement pour **DAHLBERG** (29), et entre le deuxième et le treizième jour pour **AMADOR** (5).

80 % des patients ayant des hémorragies bilatérales des surrénales sous anticoagulant ont plus de 65 ans dans l'étude **d'AMADOR** (5).

7.2.2 : Les états thrombophiliques et les pathologies thromboemboliques

Les hémorragies bilatérales des surrénales sont associées à des pathologies thromboemboliques chez 35 % des patients décrits dans la littérature anglo-saxonne (82). Les hémorragies bilatérales des surrénales sont associées aussi bien à des thromboses veineuses profondes ou superficielles qu'à des pathologies plus lourdes telles que les embolies pulmonaires, les accidents vasculaires cérébraux, les thromboses artérielles.

Des cas d'hémorragies bilatérales des surrénales ont été décrits chez des patients présentant un déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine III (26).

Cependant, depuis ces dix dernières années, de nombreux cas d'hémorragies bilatérales des surrénales associées au **syndrome des antiphospholipides** ont été publiés. Ceci mérite que l'on porte une attention particulière au **syndrome des antiphospholipides** car il est responsable d'insuffisance surrénale aiguë ou lente secondaire à une hémorragie et / ou une thrombose surrénalienne bilatérale (22).

Le syndrome des antiphospholipides a été défini en 1987 comme l'association d'un item clinique (thromboses artérielles et / ou veineuses récidivantes, et / ou avortements spontanés répétés), et d'un item biologique (présence d'un anticoagulant circulant de type antiphospholipide).

Le syndrome des antiphospholipides a été décrit dans la maladie lupique, mais il peut être associé à d'autres connectivites (polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, CREST syndrome etc.) ou être isolé et on le nomme **syndrome des antiphospholipides primaire**.

De rares cas familiaux ont été décrits (28).

Les signes cliniques du syndrome des antiphospholipides sont :

- Thromboses artérielles et / ou veineuses ubiquitaires volontiers bilatérales et répétées.
- Avortements spontanés récidivants.
- Valvulopathies.
- Livedo réticularis.
- Hypertension artérielle pulmonaire.
- Nécroses aseptiques de la tête fémorale.
- Arthralgies.

Les signes biologiques sont :

- Allongement du TCA et présence d'un anticoagulant circulant dirigé contre les phospholipides et présence d'un anticorps antiphospholipide (détecté par méthode ELISA).
- Thrombopénie
- Anémie hémolytique parfois avec test de COOMBS positif.
- Présence d'anticorps antinucléaire et antimitochondrie.
- VDRL faussement positif.

Une quarantaine de cas d'insuffisances surrénales aiguës ou lentes dans le cadre du **syndrome des antiphospholipides** ont été décrits (4,6,11,13,17,19,31,39,40,53,60,68,79,94,95). Les insuffisances surrénales surviennent surtout au cours du **syndrome des antiphospholipides primaire** et sont dues à une hémorragie bilatérale des surrénales (31).

L'étiologie la plus communément admise est celle d'une thrombose veineuse responsable d'infarctus hémorragique. Cette hypothèse est renforcée par la constatation d'hémorragies bilatérales des surrénales au cours du **syndrome des antiphospholipides**, en période post opératoire (4,53,89). L'examen anatomopathologique du cas d'**ALPERIN** (4) a montré un infarctus hémorragique avec des thrombi fibrineux dans les vaisseaux sans signes de vascularite. L'examen anatomopathologique du cas de **LENAERTS** (60) a montré un thrombus vasculaire sans vascularite dans des glandes surrénales hémorragiques et totalement détruites.

Les circonstances du diagnostic d'hémorragie bilatérale des surrénales au cours du **syndrome des antiphospholipides** sont variables. L'insuffisance

surrénalienne est le plus souvent aiguë mais elle peut aussi être lente (6,89). Selon **MACCROSKEY** (68) les hémorragies bilatérales des surrénales dans le cadre du **syndrome des antiphospholipides**, pourraient représenter 7 % des cas d'insuffisance surrénale primaire.

Ainsi, pour de nombreux auteurs (6,11,19,22,31,79), la recherche des anticorps antiphospholipide, anticardiolipine, anti β 2 glycoprotéine I doit toujours faire partie de l'exploration étiologique d'une insuffisance surrénalienne. De même, pour **LE THI HUONG DU** (31), les cas d'insuffisance surrénalienne, qui surviennent à l'arrêt de la corticothérapie au cours d'un lupus, et qui sont considérés comme secondaires à la corticothérapie, méritent d'être reconsidérés.

De même, les patients porteurs d'un **syndrome des antiphospholipides** qui sont en période post opératoire et qui reçoivent des anticoagulants sont à haut risque de développer une hémorragie bilatérale des surrénales (4,12,53,60,68).

Enfin, la survenue d'une hémorragie bilatérale des surrénales, au cours d'un **syndrome des antiphospholipides**, n'est pas une contre indication absolue à l'usage des anticoagulants au long cours qui sont nécessaires dans le **syndrome des antiphospholipides** (79).

7.2.3 : Les autres troubles de l'hémostase

Des hémorragies bilatérales des surrénales ont été décrites dans le cadre d'un déficit en facteur XI (98) et dans le cadre d'une CIVD (2, 87). Ce sont des troubles de l'hémostase plutôt à risque hémorragique. On ne relève pas, dans la littérature, de cas d'hémorragies bilatérales des surrénales chez les patients hémophiles.

Les hémorragies bilatérales des surrénales survenant au cours de polyglobulie ont été décrites (99). Dans la polyglobulie il existe des risques hémorragiques (troubles des fonctions plaquettaires, et usage des anticoagulants) mais aussi des risques thrombotiques du fait de la polyglobulie.

7.3 : Le traitement par l'ACTH

L'ACTH a beaucoup été utilisée à visée thérapeutique dans la goutte, la sclérose en plaque et dans les entéropathies inflammatoires chroniques (54).

Les hémorragies bilatérales des surrénales ne surviennent que chez les patients traités par ACTH pour des entéropathies inflammatoires chroniques (33, 49, 54, 66, 78). On ne retrouve pas de cas d'hémorragies bilatérales des surrénales lors du traitement de la goutte ou de la sclérose en plaque (33). Ceci est dû au fait que les doses d'ACTH utilisées dans ces pathologies sont deux fois et demi inférieures à celles utilisées dans les colites inflammatoires chroniques. La survenue d'hémorragies bilatérales des surrénales est dose dépendante (33, 54). Lors de pathologies digestives inflammatoires chroniques, la durée du traitement par ACTH doit être la plus courte possible lorsque aucune amélioration clinique n'apparaît (33).

Les hémorragies bilatérales des surrénales apparaissent dans un délai de dix à quatorze jours après le début du traitement (33, 49, 54).

Les signes digestifs que présentent les patients atteints d'hémorragie bilatérale des surrénales pourront être à tort imputés à la pathologie digestive sous jacente.

Bien que rare, la possibilité de voir apparaître des hémorragies bilatérales des surrénales sous traitement par ACTH, doit toujours être présente à l'esprit des cliniciens.

7.4 : Les causes rares

7.4.1 : L'empoisonnement au Toluène

KAMIJO (50) rapporte le cas d'une jeune femme de 19 ans, toxicomane, qui après avoir inhalé des substances contenant du Toluène, est décédée dans un tableau d'acidose tubulaire rénal en 56 heures. L'autopsie a révélé la présence d'une hémorragie bilatérale des surrénales. Cette jeune femme ne présentait aucun autre facteur de risque d'hémorragie bilatérale des surrénales. Il semble donc que l'action directe du Toluène sur la surrénale ait été responsable de l'hémorragie bilatérale des surrénales comme cela a été démontré chez l'animal (18).

L'hémorragie bilatérale des surrénales doit être considérée comme une complication des inhalations de Toluène.

7.4.2 : Le traitement par l'Interleukine

COHEN (25) rapporte le cas d'un patient traité par DAB486 Interleukine 2 pour un lymphome cutané à cellule T, chez lequel il existait une infiltration lymphocytaire des surrénales. Ce dernier a présenté une hémorragie bilatérale des surrénales.

Le rôle de l'Interleukine 2 dans la survenue d'hémorragies bilatérales des surrénales a été démontré (93).

A la lumière de l'observation qu'il rapporte, l'auteur conclut que l'hémorragie bilatérale des surrénales n'est pas liée directement à l'action du DAB486 Interleukine 2 (ses propriétés sont différentes de l'Interleukine 2) au niveau des surrénales. Par contre, avant de l'utiliser, il faut rechercher la présence d'une pathologie surrénalienne sous jacente, car c'est son utilisation, chez un patient ayant une infiltration lymphomateuse des surrénales, qui est probablement à l'origine de l'hémorragie bilatérale des surrénales.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

1 : OBSERVATION NUMÉRO 1

Monsieur M..., âgé de 56 ans, est hospitalisé dans le service de Médecine Interne A du 28 novembre 1990 au 14 décembre 1990, pour l'exploration d'une hyperthermie évoluant dans un contexte de post infarctus compliqué d'une atteinte pluri-viscérale.

1.1 : Antécédents

- Coliques néphrétiques à répétition.
- Aucun facteur de risque cardiovasculaire.

1.2 : Histoire de la maladie

En août 1990 : Monsieur M... se plaint de douleurs rétro-sternales survenant à l'effort et qui irradient à la mâchoire faisant suspecter une origine angineuse.

En octobre 1990 : le patient bénéficie d'une épreuve d'effort. A la phase de récupération, il se plaint d'une gêne maxillaire et l'ECG met en évidence des troubles de la repolarisation. Le patient refuse l'hospitalisation. Quelques heures plus tard, il présente une récurrence douloureuse avec un malaise. Il est hospitalisé à TULLE et l'ECG met en évidence un infarctus inférieur.

A J 5 de l'IDM, le patient présente des douleurs abdominales vives et brutales évoluant par crise, d'abord épigastriques puis lombaires bilatérales et hypogastriques. Une UIV à la recherche d'une lithiase s'avère négative, l'échographie abdominale est normale. Un lavement baryté est réalisé montrant la présence de diverticules coliques. Aucune cause chirurgicale n'est retrouvée et les douleurs continuent d'évoluer.

A J 15 de l'IDM, surviennent une hyperthermie à 38,5° et un tableau d'ischémie aiguë du membre inférieur gauche. Une désobstruction est pratiquée en urgence. Parallèlement une thrombopénie à 89000pq est constatée alors que le patient est sous HÉPARINE depuis son IDM. L'HÉPARINE est stoppée et remplacée par du SINTROM®.

A J + 4 semaines de l'IDM, le patient quitte l'hôpital de TULLE malgré une tension artérielle à 10/7, une arythmie supra ventriculaire (AC/FA) et des troubles de repolarisation dans le territoire inférieur.

Au total : Monsieur M... a été hospitalisé à TULLE pour un infarctus du myocarde inférieur compliqué secondairement par une thrombose artérielle du membre inférieur gauche au décours d'une thrombopénie à l'HÉPARINE.

A domicile : le médecin traitant constate une hypotension avec TA à 90/60mmHg, associée à une confusion et une agitation ; de plus, il existe une anorexie avec des vomissements. Devant ce tableau clinique, le patient est adressé aux urgences du CHRU de LIMOGES.

A l'arrivée aux urgences : la tension artérielle systolique est à 80mm Hg, la température à 39° . Le patient présente d'emblée un collapsus avec arrêt

circulatoire. Il est pris en charge par les réanimateurs, il est intubé, ventilé, reçoit des amines vasopressives, un remplissage et l'on observe un retour à la conscience rapide. Le patient est hospitalisé en réanimation le 23 novembre 1990.

Hospitalisation en réanimation le 23 novembre 1990 :

• Bilan biologique du 23/11/1990 :

- **Gaz du sang** : PH : 7,34 ; Pco₂ : 22mmHg ; Po₂ : 312mmHg ; Hco₃⁻ : 12mmol/l ; BE : -12,6. Sous ventilation assistée.
- **Fonction rénale** : créatinine : 410µmol/l (60 à 100) ; urée : 31mmol/l (3 à 8,5).
- **Ionogramme sanguin** : Na⁺ : 111mmol/l (135 à 145) ; K⁺ : 8,7mmol/l (3,5 à 5,1) ; Cl⁻ : 85mmol/l (100 à 106).
- **Protides totaux** : 72g/l (60 à 83).
- **Glycémie** : 5,2mmol/l (3,9 à 5,5).
- **Bilan hépatique** : TGO : 58UI/l (9 à 40) ; TGP 53UI/l (8 à 65) ; P alc : 253UI/l (30 à 110) ; bilirubine totale : 22µmol/l (4,1 à 19) ; bilirubine directe : 13,2µmol/l (0,8 à 4).
- **Hémogramme** : Hb : 11,6g/100ml ; Ht : 32,4 % ; Pq : 704000/mm³.
- **Coagulation** : TCA M/T : 2,74 ; TP : 28 % ; INR : 3,78 (sous SINTROM®).

Il existe donc une acidose métabolique avec une insuffisance rénale et une cholestase et cytolysse modérée.

Devant l'association d'une fièvre à 39°, d'un arrêt circulatoire et des anomalies biologiques le diagnostic de **choc septique** est envisagé.

• **Des hémocultures sont pratiquées :**

Un traitement par FOSFOCINE®, 4g x3/24 heures et VANCOCIN® 1g/24 heures est institué. Le traitement est complété par une alcalinisation par du bicarbonate à 4,2%, DOPAMINE® une ampoule par 8 heures, ADRENALINE® 1mg/heure à la seringue électrique.

• **Évolution dans le service de réanimation :**

- **à J 3 :** le patient est extubé, il va mieux et sa fonction rénale est normale. On note l'existence d'une protéinurie à 0,409g/24 heures. Les hémocultures s'avèrent négatives. Une échographie cardiaque est réalisée devant l'existence d'un souffle au foyer aortique : on note des calcifications au niveau de la valve aortique. On ne retrouve donc pas de signe en faveur d'une endocardite.
- **à J 6 :** une leucopénie apparaît (2200GB), le VANCOCIN® est stoppé pour être remplacé par de la NETROMYCINE®.

Conclusion de l'hospitalisation en Réanimation :

Monsieur M... a donc présenté un choc septique avec arrêt circulatoire compliqué secondairement d'une tubulopathie ischémique.

Le patient est transféré en Médecine Interne A le 28 novembre 1990 pour exploration d'un syndrome fébrile.

1.3 : Traitement à l'entrée dans le service

- **Glucosé isotonique** : 1,750l/24 heures.
- **NaCl** : 8g/24 heures.
- **Vit B1, B6, C** : 1g/24heures.
- **CERNEVIT®** : une ampoule par 24 heures.
- **FOSFOCINE®** : 4g × 3/24heures.
- **NETROMYCINE®** :120 × 2/24heures.
- **ROHYPNOL®** : 1 comprimé par jour.
- **SINTROM®** : $\frac{3}{4}$ de comprimé par jour.

1.4 : Examen clinique à l'admission dans le service

— **Sur le plan général :**

- **TA** : 12/7 ; **Pouls** : 100/minute ; **poids** : 73 kg ; **asthénie** ; **température** : 37,2°.

— **Sur le plan cardiovasculaire :**

- Pas de signe fonctionnel, souffle systolique au foyer aortique, tous les pouls sont retrouvés.

— **Sur le plan pulmonaire :**

- Auscultation, palpation et percussion sans particularité.

— **Sur le plan abdominal :**

- Examen normal.

— **Sur le plan uro-néphrologique :**

- Examen normal.

— **Sur le plan neurologique :**

- Examen normal.

— **Sur le plan dermatologique :**

- Examen normal.

1.5 : Examens complémentaires

— Biologie :

- **Fonction rénale :** créatinine 119 μ mol/l ; urée : 4,1mmol/l
- **Ionogramme sanguin :** Na⁺ : 135mmol/l ; K⁺ : 4,3mmol/l ; Cl⁻ : 105mmol/l.
- **Fonction hépatique :** bilirubine totale : 7,6 μ mol/l ; TGO : 171UI/l ; TGP : 138UI/l ; Phosphatase alcaline : 115UI/l ; gamma GT : 94UI/l.
- **Bilan protidique :** protides totaux : 57g/l ; albumine : 31g/l (37 à 42) ; α 1 : 3,9g/l (1 à 3) ; α 2 : 5,1g/l (4 à 7) ; β : 7,4g/l (5 à 8) ; γ : 8,8g/l (8 à 12) ; haptoglobine : 1,01g/l (1 à 3) ; orosomucoïde : 1,79g/l (0,6 à 1,4) ; CRP : 44,5mg/l (<5).
- **Hémogramme :** GB : $4,1 \times 10^9$ /l (47 % PN, 3,4 % Eo, 1,3 % baso, 40,1 % lympho, 7,4 % mono) ; Hb : 9,3g/100ml ; Ht : 26,6 % ; VGM : 85,6 μ m³ ; pq : 259000/mm³ ; réticulocytes : 6,7 %.
- **Coagulation :** TCA : 49,6 (23 à 35), TCA M/T 1,68 (0,70 à 1,2) ; TP :

53 %, INR : 1,78 ; fibrinogène : 5,85g/l (1,8 à 4) ; facteur II : 63 % (70 à 120) ; facteur V : 80 % (70 à 120) ; facteur II+X : 50 % (70 à 120).

- **D-dimère : + ; éthanol : - ; RAI : -.**
- **Recherche d'anticoagulant circulant : ininterprétable.**
- **Anticorps anti-mitochondrie : -.**
- **Anticorps anti-muscle lisse : -.**
- **Anticorps anti-microsome : -.**
- **Anticorps anti-thyroïde : -.**
- **Anticorps anti-thyroglobuline : -.**
- **Recherche d'une cryoglobuline : -.**

— **ECG** : séquelle de nécrose myocardique inférieure.

— **Myélogramme** : pas d'anomalie.

Au total : le patient est donc apyrétique, stable sur le plan hémodynamique, on note la présence d'une insuffisance rénale modérée, une hypoprotidémie, une cytolyse hépatique avec cholestase modérée.

1.6 : Évolution dans le service

Le 06 décembre 1990 : on note une réapparition de la fièvre à 39° associée à une sérologie de la fièvre Q positive. Une échographie cardiaque à la recherche d'une endocardite à Coxiella est pratiquée et celle-ci s'avère négative. La radiographie pulmonaire met en évidence un foyer de la base droite. Un traitement par RULID® est entrepris.

Le 10 décembre 1990 : devant l'aggravation de la cytolyse hépatique (sérologies hépatites A, B, C, CMV, herpès : négatives), une échographie abdominale est pratiquée. Celle-ci révèle deux masses hyperéchogènes au niveau des surrénales compatibles avec une hémorragie des surrénales.

Le 13 décembre 1990 : une **tomodensitométrie abdominale** est réalisée. Elle objective une augmentation de volume des deux surrénales, surtout à droite, avec une densité de sang au niveau des deux surrénales. Ceci confirme donc le diagnostic d'hémorragie bilatérale des surrénales.

Le bilan endocrinien du 11 décembre 1990 montre :

- **Cortisol de 8 heures** : 8,1µg/100ml (10 à 15).
- **Cortisol libre urinaire** : 46µg/24 heures (30 à 130).
- **Cortisol de 20 heures** : 6,7µg/100ml (5 à 10).

Le 14 décembre 1990 : un test au SYNACTHENE est réalisé :

	Cortisol µg/100ml	Désoxycortisol ng/ml	17 OH progestérone ng/ml	Composé S ng/ml
T O	7,5	0,8	134	0,8
T 30'	6,8			
T 60'	8	1	136	1

Ces résultats viennent donc confirmer l'insuffisance surrénale.

Au total : Monsieur M... a donc présenté une insuffisance surrénale aiguë secondaire à une hémorragie bilatérale des surrénales dans le cadre d'une thrombopénie à l'HÉPARINE. Le pronostic vital du patient a été engagé car, il a

présenté un arrêt circulatoire et c'est au prix d'un remplissage intensif et d'une réanimation par amines vasopressives qu'il a pu être sauvé.

1.7 : Évolution à long terme

Monsieur M... a quitté le service de Médecine Interne A le 14 décembre 1990 avec un traitement par 10mg d'HYDROCORTISONE par jour.

Le 17 janvier 1991 : Un nouveau test au SYNACTHENE après arrêt de l'HYDROCORTISONE montre :

• **Cortisol** :

- T0 : 4,5µg/100ml.
- T30' : 6,5µg/100ml.
- T60' : 5,8µg/100ml.

• **Cortisol libre urinaire** : 64µg/24 heures.

• **ACTH** : 319pg/ml (0 à 55).

• **Rénine et aldostérone** : non dosées.

Ces examens confirment l'existence d'une insuffisance surrénale primaire.

Le 19 février 1991 : On note :

• **Rénine** : 60ng/l (7 à 20).

• **Aldostérone** : 63pg/ml (<200).

• **ACTH** : 121pg/ml (0 à 55).

Un traitement substitutif associant 20mg d'HYDROCORTISONE par jour et 50 γ de FLUDROCORTISONE par jour est entrepris.

Le 10 avril 1991 : une nouvelle tomodensitométrie abdominale avec injection de produit de contraste objective une hypertrophie bilatérale des surrénales avec un rehaussement modeste en périphérie et un centre hypodense après injection d'un produit de contraste.

En avril 1991 : un nouveau test au SYNACTHENE après arrêt de l'HYDROCORTISONE et de la FLUDROCORTINONE est réalisé pour savoir si le patient a récupéré. Il montre :

- **Cortisol** :
 - 8 heures : 5,1µg/100ml.
 - 8 h 30 : 5,6µg/100ml.
 - 9 heures : 6µg/100ml.
- **ACTH** : 327pg/ml.
- **Cortisol libre urinaire** : 34µg/24 heures.
- **Rénine** : 52ng/l (7 à 20).
- **Aldostérone** : 41pg/ml (<200).

Au terme de ce bilan, le patient prendra 30mg/jour d'HYDROCORTISONE et 50 γ/jour de FLUDROCORTISONE.

Par la suite, il sera régulièrement revu en consultation par **Madame le Professeur VIDAL** en septembre 1991, mai 1993, juin 1994, juin 1995 et septembre 1995. Son traitement substitutif est toujours le même.

Sur le plan cardiovasculaire : il a revu régulièrement **Monsieur le Professeur VIROT**. Il est tout à fait stable et son traitement, à visée cardiaque. Par contre, les échographies cardiaques ont permis de montrer une aggravation progressive de son rétrécissement aortique.

1.8 : Conclusion

Monsieur M... a donc présenté une insuffisance surrénale aiguë secondaire à une hémorragie bilatérale des surrénales dans le cadre d'une thrombopénie à l'HÉPARINE.

On retiendra de cette observation :

- **Le long délai diagnostic** (début des symptômes mi-octobre 1990, diagnostic fait en décembre 1990).
- **Le pronostic vital du patient a été engagé** puisqu'il a fait un arrêt circulatoire et c'est au prix d'un remplissage intensif et d'une réanimation par amines pressives qu'il a pu être sauvé.

2 : OBSERVATION NUMÉRO 2

Madame S... âgée de 69 ans a été hospitalisée dans le service de Médecine Interne A le 11 décembre 1997 pour l'exploration d'une hyperthermie prolongée.

2.1 : Antécédents

- Appendicectomie.
- Hypertension artérielle essentielle.
- Gonarthrose bilatérale.

2.2 : Histoire de la maladie

En novembre 1997 : Madame S... présente une poussée d'arthrose du genou droit traitée par une infiltration de corticoïdes et une immobilisation.

Le 21 novembre 1997 : elle est hospitalisée à CHÂTEAURoux pour une thrombose veineuse profonde du membre inférieur droit (tibiale postérieure et poplitée remontant jusqu'au tiers inférieur de la fémorale droite). La patiente est traitée par Héparine de bas poids moléculaire à dose curative.

Parallèlement : elle présente une hyperthermie à 38,5° évoluant en plateau.

- **Sur le plan clinique** : signe d'arthrite du genou droit.
- **Sur le plan biologique** :
 - **CRP** : 237mg/l (<4).
 - **VS** : 130 à la première heure, 134 à la deuxième heure.
 - **Hémogramme** : GB : $7,6 \times 10^9/l$ (PN : 5300/mm³, lympho : 1370/mm³), Hb : 9,6g/l, Ht : 28 %.
 - **Deux hémocultures positives à staphylocoques méti-S.**
- **Examens complémentaires** :
 - **Échographie abdomino pelvienne** : normale.
 - **Échographie cardiaque transthoracique** : normale
 - **Ponction articulaire du genou** : liquide caséux hématique, quelques hématies et leucocytes, pas de germe.

Devant l'association de la fièvre, du syndrome inflammatoire biologique, des hémocultures positives à staphylocoques méti-S, on retient le diagnostic d'arthrite septique et Madame S... reçoit BRISTOPEN® 4g/jour et CIFLOX® 2/jour.

Le bilan de thrombose est complété avec la recherche d'un état thrombophilique qui s'avère négatif :

- **Protéine C** : 100 % (70 à 140).
- **Protéine S** : 65 % (65 à 140).
- **AT III** : 73 % (80 à 120).
- **Recherche d'anticoagulant circulant** : -.

Malgré trois semaines de bi-antibiothérapie, la patiente reste fébrile autour de 38,5° , elle est donc transférée en Médecine Interne A le 11 décembre 1997.

2.3 : Examen clinique à l'admission dans le service

— **Sur le plan général** :

- **TA** : 12,7 ; **Pouls** : 87/minute ; **Température** : 38,2 ; asthénie marquée ; pâleur cutanée.

— **Sur le plan rhumatologique** :

- Genou droit augmenté de volume, chaud, douloureux avec une impotence fonctionnelle et une attitude en flessum.

— **Sur le plan cardiovasculaire** :

- Les bruits du cœur sont réguliers, il n'existe pas de souffle perçu à l'auscultation.

— **Sur le plan pulmonaire** :

- Auscultation, palpation, percussion normales.

2.4 : Examens complémentaires

— Biologie :

- **Hémogramme** : Hb : 8,3g/dl ; VGM : normal ; GB : 6700/mm³.
- **CRP** : 123mg/l.
- **Fibrinémie** : 4,41g/l (1,8 à 4).
- **Fer sérique** : 6μmol/l (8 à 22).
- **Transferrine** : 1,11g/l (1,70 à 3,30).
- **Capacité** : 27μmol/l (40 à 85).
- **Coefficient de saturation** : 0,22 (0,15 à 0,40).
- **Ferritine** : 765ng/ml (20 à 240).

Madame S... présente donc toujours un syndrome inflammatoire marqué.

2.5 : Évolution dans le service

2.5.1 : Sur le plan thromboembolique

Le 17 décembre 1997 : une scintigraphie pulmonaire de ventilation perfusion retrouve une embolie pulmonaire évaluée à 10 %. Un traitement par HÉPARINE à la seringue électrique est entrepris.

2.5.2 : Sur le plan infectieux

Une **nouvelle ponction articulaire** s'avère négative.

Une **hémoculture** revient positive à staphylocoques épidermidis.

Le 15 décembre 1997 : la scintigraphie osseuse montre une hyperfixation au niveau du genou droit et au niveau de l'épaule droite.

Une échographie cardiaque retrouve une image suspecte au niveau du foyer aortique.

Un traitement par FOSFOMYCINE®, BRISTOPEN® et NETROMYCINE® est mis en route et la patiente est transférée en orthopédie le 23 décembre 1997 pour bénéficier d'une synovectomie de drainage et lavage du genou droit.

Le 28 décembre 1997 : en orthopédie, on note une reprise de la fièvre associée à un syndrome inflammatoire marqué. De plus, une thrombopénie à 40000 pq est constatée.

L'HÉPARINE est stoppée pour être remplacée par des AVK. Madame S... présente une chute brutale du TP après seulement un jour de traitement par AVK. Biologiquement, on note :

- **TCA** : 46,3, M/T : 1,45.
- **TP** : 35 %, **INR** : 2,61.
- **Fibrinogène** : 4,41g/l (1,8 à 4).
- **Facteur II** : 60 % (70 à 120).
- **Facteur VII+X** : 21 % (70 à 120).
- **Facteur V** : 123 % (70 à 120).
- **D-dimère** : -.
- **Éthanol** : -.

On note donc une chute des facteurs vitamino K dépendant avec un facteur V normal. Ceci témoigne d'une carence en vitamine K. Devant cette hypersensibilité aux AVK, ceux-ci sont stoppés. Parallèlement, le taux de

plaquettes remonte rapidement (65000 le 31/12/97, 86000 le 01/01/98). L'hypothèse d'une thrombopénie à l'HÉPARINE est remise en question et la prescription d'une héparine de bas poids moléculaire est décidée car les risques de thrombopénie sont moins fréquents qu'avec l'HÉPARINE.

Le 31 décembre 1997, on note :

- **Hémogramme** : GB : 8600/mm³ ; Hb : 7,8g/100ml ; Ht : 22 % ; VGM : 87μ³ ; Pq : 65000/mm³.
- **Fonction rénale** : créatinine : 88μmol/l (60à100).
- **Ionogramme** : NA⁺ : 129mmol/l (135 à 145) ; K⁺ : 3,6mmol/l (3,5 à 5,1) ; Cl⁻ : 98mmol/l (100 à 106).
- **Fonction hépatique** : TGO : 15UI/l (9 à 40) ; TGP : 6UI/l (8 à 65) ; Palc : 120UI/l (30 à 120) ; γGT : 94UI/l (<40).

Devant cette anémie d'installation brutale, une fibroscopie oesogastroduodénale est réalisée : elle met en évidence une bulbite érosive.

La patiente reçoit deux culots globulaires.

Le 1^{er} janvier 1998 : biologiquement, on retrouve :

- **Hémogramme** : GB : 10200/mm³ ; Hb : 10,2g/100ml ; Ht : 29,7 % ; VGM : 92μ³ ; Pq : 86000/mm³.
- **Fonction rénale** : créatinine : 74μmol/l.
- **Ionogramme** : NA⁺ : 131mmol/l ; K⁺ : 4,2mmol/l ; Cl⁻ : 100mmol/l.

En janvier 1998 : Madame S... est de retour dans le service de Médecine Interne A. Elle est toujours fébrile à 38° . Un nouveau doppler veineux ne montre

pas d'extension du thrombus. Une nouvelle échographie cardiaque transoesophagienne est pratiquée sans modification par rapport à la précédente. Madame S... présente une diarrhée liquide, une rectosigmoïdoscopie est pratiquée, elle n'est pas en faveur d'une colite pseudo membraneuse. Le BRISTOPEN® et le FOSFOMYCINE® sont stoppés en raison des symptômes digestifs. La RIFOCINE® et la NETROMYCINE® sont stoppées en raison de la bi-cytopénie qu'a présentée la patiente. Un traitement par VANCOCIN® est entrepris. De plus, la patiente présente une pneumopathie de la base droite pour laquelle elle est traitée par TIENAM® et OFLOCET® .

De façon parallèle la patiente présente des anomalies électrolytiques :

- Le 28 décembre 1997 : natrémie : 131mmol/l.
- Le 31 décembre 1997 : natrémie : 129mmol/l.
- Le 1^{er} janvier 1998 : natrémie : 131mmol/l ; albumine : 18,7g/l (37 à 42).
- Les kaliémies sont normales.

Ces troubles ioniques sont mis sur le compte d'une surcharge hydrique en rapport avec les quantités importantes de liquide administrées à la patiente.

Le 8 janvier 1998 : une échographie abdominale est réalisée dans le cadre du bilan infectieux, celle-ci retrouve une image pathologique au niveau du rein gauche. La tomodensitométrie abdominale montre une image hétérogène au pôle supérieur du rein gauche faisant évoquer un foyer infectieux. Un abcès rénal est suspecté et la patiente est confiée aux urologues pour être opérée.

Le 9 janvier 1998 : en per-opératoire on découvre un hématome au pôle supérieur du rein gauche qui est effondré au doigt. La patiente bénéficie d'un lavage au sérum bétadiné. On ne pratique pas de néphrectomie.

Au décours de l'intervention, la patiente est transférée en réanimation médicale car elle présente un état de choc nécessitant la mise en place d'un remplissage, d'amines pressives (DOBUTREX®, DOPAMINE®), de LEVOPHED® et d'une sonde de SWAN-GANZ. Elle est intubée-ventilée, sa tension artérielle est à 75/44mmHg, sa fréquence cardiaque est à 95/mn, sa température est à 37,2° , sa PVC à 8. Une échographie cardiaque est pratiquée et celle-ci n'est pas en faveur d'un choc septique ou d'un état de choc cardiogénique.

A la lumière de ces nouveaux résultats, la tomodensitométrie abdominale est reconsidérée, et l'hypothèse d'une insuffisance surrénale aiguë sur hémorragie bilatérale des surrénales est envisagée.

Le 14 janvier 1998 : la substitution est débutée par HYDROCORTISONE 100mg/8 heures à la seringue électrique.

Le 15 janvier 1998 : les minéralocorticoïdes sont débutés.

L'amélioration est spectaculaire tant sur le plan clinique (TA : 81/42 sous remplissage et amines pressives, TA : 141/64 après deux heures d'HYDROCORTISONE à la seringue électrique) que sur le plan biologique (NA⁺ : 130mmol/l, K⁺ : 4,4mmol/l le 13/01/98 ; NA⁺ : 147mmol/l, K⁺ : 3,2mmol/l le 20/01/98).

Le cycle du cortisol vient confirmer le diagnostic :

• **Le 13/01/98**

- Cortisol 11 h 30 : 3,2µg/100ml
- Cortisol 20 h 30 : 2,8µg/100ml

Le 19 janvier 1998 : Madame S... est extubée.

Le 21 janvier 1998 : elle retourne en Médecine Interne A. Le traitement anticoagulant est repris d'autant plus que la recherche d'anticorps antiphospholipides est positive.

Le 17 février 1998 : devant l'amélioration générale de la patiente, elle quitte le service avec 30mg d'HYDROCORTISONE par jour et 50 γ de FLUDROCORTISONE par jour.

2.6 : Évolution à long terme

En mars 1998, une tomodensitométrie abdominale montre que : on ne retrouve d'image surrénalienne normale, mais de façon générale et bilatérale on observe une déformation grossièrement arrondie, la plus volumineuse intéressant la surrénale gauche. Les reins sont sans particularité.

Cette tomodensitométrie est donc compatible avec le diagnostic d'hémorragie bilatérale des surrénales.

En juillet 1998 : après arrêt de tout traitement substitutif on retrouve :

- **Rénine** :
 - en base : 10,7ng/l (3,5 à 17,5)
 - à l'effort : 25,1ng/l (3,5 à 39)

- **Aldostérone** :
 - au repos : 95,2pg/ml (0 à 200)
 - à l'effort : 128,3pg/ml (200 à 400)

- **Test au SYNACTHENE** :
 - Cortisol de 8 heures : 2,8 μ g/100ml
 - Cortisol de 9 heures : 3,3 μ g/100ml

Ces résultats témoignent donc d'une insuffisance en glucocorticoïdes. Par contre, la fonction minéralocorticoïde semble avoir récupéré (de plus kaliémie basse sur les ionogrammes de surveillance).

Au terme de ce bilan Madame S..., sera traitée par 30mg d'HYDROCORTISONE par jour seulement.

Sur le plan infectieux : au moment de la sortie de Madame S..., le genou est raide mais non inflammatoire. Elle sortira sous traitement par PYOSTACINE® et FUCIDINE®. Elle bénéficiera d'une rééducation fonctionnelle ce qui lui permettra de récupérer un peu sur le plan articulaire. Le traitement antibiotique sera définitivement stoppé en avril 1998. Le traitement par TIENAM® et OFLOCET® mis en place pour traiter sa pneumopathie nosocomiale sera stoppé quelques jours avant sa sortie. Les différentes échographies cardiaques (février 1998, mars 1998) ne retrouveront pas de végétation en faveur d'une endocardite.

2.7 : Conclusion

Madame S... a donc présenté une insuffisance surrénale aiguë secondaire à une hémorragie bilatérale des surrénales due à un trouble de l'hémostase (hypersensibilité aux AVK et thrombopénie à l'HÉPARINE suspectée). Cet épisode est survenu au décours d'un sepsis articulaire à staphylocoques.

Il est particulièrement important de noter dans cette observation :

- Le **long délai diagnostique**, l'hémorragie bilatérale des surrénales ayant probablement eu lieu le 31 décembre 1997 et le diagnostic a été porté le 14 janvier 1998.
- L'importance du **scanner abdominal** qui a permis de redresser le diagnostic, et qui aurait permis de faire le diagnostic plus précocement.

- Le **risque vital** qu'a couru la patiente en **subissant une chirurgie** alors qu'elle présentait une insuffisance surrénale aiguë.
- La **récupération de la fonction minéralocorticoïde** qui est **rare** puisqu'en général les hémorragies bilatérales des surrénales entraînent une insuffisance surrénale globale et chronique.

3 : OBSERVATION NUMÉRO 3

Monsieur B... âgé de 75 ans a été hospitalisé dans le service de Médecine Interne A du 15 au 21 septembre 1994 pour une suspicion d'insuffisance surrénalienne.

3.1 : Antécédents

- Appendicectomie en 1938.
- Dysenterie.
- Intoxication alcoolique - tabagique ancienne.
- Néphrectomie gauche et splénectomie en septembre 1993 pour abcès du rein gauche et pyélonéphrite chronique.

3.2 : Histoire de la maladie

Le 20 août 1994 : Monsieur B... est hospitalisé en Chirurgie B au CHRU de LIMOGES pour une suspicion de syndrome occlusif.

Le 24 août 1994 : il est opéré, l'intervention consiste en une libération de brides. Les suites opératoires sont simples et le patient regagne son domicile.

Début septembre 1994 : nouvelle hospitalisation en Chirurgie B pour une altération de l'état général avec arrêt des gaz et des matières, associé à des douleurs abdominales et des vomissements.

- **L'ASP** permet d'éliminer un syndrome occlusif.
- **Cliniquement** le patient est déshydraté, il présente une asthénie intense, une anorexie, un amaigrissement.
- **Biologiquement (le 04/09/94)** :
 - **Hémogramme** : GB : $25 \times 10^9/l$, Hb : 11,4g/100ml (13,8g/100ml le 20/08/94), VGM : $93,1 \mu^3$.
 - **Glycémie** : 4,9mmol/l (3,9 à 5,5)
 - **Fonction rénale** : urée : 5,3mmol/l (3 à 8,5), créatinine : 141 μ mol/l (60 à 100)
 - **Ionogramme** : Na⁺ : 123mmol/l (135 à 145), K⁺ : 4,5mmol/l (3,5 à 5,1), Cl⁻ : 88mmol/l (95 à 110)
 - **Protides totaux** : 64g/l (60 à 83)
 - **Osmolarité** : 257mosmol/kg (278 à 298)
 - **CRP** : 92,9mg/l (<5)

Monsieur B... présente donc un syndrome inflammatoire marqué avec une anémie, une insuffisance rénale fonctionnelle avec hyponatrémie.

Il bénéficie d'une réhydratation intraveineuse comme suit :

- 1,5l de G5 % par 24 heures avec : 4g de Na⁺ et 2g de K⁺ par litre le 04/09/94.
- 1,5l de G5 % par 24 heures avec : 6g de Na⁺ et 1g de K⁺ par litre le 05/09/94.
- 1,5l de G5 % par 24 heures avec : 8g de Na⁺ et 2g de K⁺ par litre le 06/09/94 et le 07/09/94.
- 1,5l de G5 % par 24 heures avec : 12g de Na⁺ et 2g de K⁺ par litre le 08/09/94 et le 09/09/94.

Le 12 septembre 1994, devant ce syndrome subocclusif fébrile, une tomodensitométrie abdominale est pratiquée à la recherche d'un syndrome infectieux au niveau de la loge de néphrectomie. La tomodensitométrie abdominale sans injection révèle : pas de syndrome de masse visible au niveau de la loge de néphrectomie et en particulier pas d'image évocatrice d'un abcès. Existence d'un **syndrome de masse au niveau de la surrénale droite**.

Le 15 septembre 1994, devant l'association des anomalies biologiques (hyponatrémie, hyperkaliémie) et les images retrouvées à la tomodensitométrie abdominale, le patient est transféré en Médecine Interne A pour suspicion d'insuffisance surrénalienne.

3.3 : Examen clinique à l'admission

— **Sur le plan général :**

- **Poids : 57kg, TA : 140/70mmHg, Pouls : 76/mn, Apyrétique.**

— **Sur le plan abdominal :**

- Abdomen souple et non douloureux, sans défense. Les bruits

hydroaérique sont perçus. Le patient se plaint d'une constipation chronique.

— **Sur le plan cardio-pulmonaire :**

- Auscultation, palpation et percussion sont normales.

— **Sur le plan dermatologique :**

- Pas de trouble de la pigmentation cutanée, pas de mélanodermie.

3.4 : Examens complémentaires

— **ECG :** rythme sinusal. Pas de trouble de la conduction ou de la repolarisation.
Fc : 70/mn.

— **Biologie du 16/09/94 :**

- **Hémogramme :** GB : $10,2 \times 10^9/l$, Hb : 10,6g/100ml, VGM : $94 \mu^3$, Pq : 833000/mm³.
- **TCA M/T :** 1,23 (0,70 à 1,2), **TP :** 87 % (70 à 150 %).
- **Glycémie :** 4,8mmol/l (3,9 à 5,5).
- **Fonction rénale :** urée : 4,8mmol/l (3 à 8,5), créatinine : 123 μ mol/l (60 à 100).
- **Ionogramme :** Na⁺ : 132mmol/l (135 à 145), K⁺ : 4,8mmol/l (3,5 à 5,1), Cl⁻ : 96mmol/l (95 à 110).
- **CRP :** 8,4mg/l (<5).
- **Fonction hépatique :** normale.
- **Albumine et protides totaux :** non faits.

3.5 : Évolution

Deux hémocultures seront pratiquées, elles s'avéreront négatives (le patient a eu un épisode fébrile à 39° lors de son passage en Chirurgie B le 05/09/94).

Le bilan endocrinien sans hydrocortisone ni fludrocortisone retrouve :

- **Rénine** : au repos : 6,2ng/l (7 à 41)
 à l'effort : 28ng/l (7 à 41).

- **Aldostérone** : au repos : 19pg/ml (0 à 200).
 à l'effort : 57pg/ml (200 à 400).

- **Cortisol libre urinaire** : 631µg/24 heures (30 à 130).

- **Cortisol de 8 heures** : 12µg/100ml

- **Cortisol de 20 heures** : 11µg/100ml

- **ACTH** : 164pg/ml (0 à 80).

Ces dosages confirment donc que le patient présente une insuffisance surrénalienne de type primaire avec un cortisol trop bas pour un patient soumis à un stress et une ACTH élevée.

La rénine plasmatique est normale ce qui pourrait faire penser que l'insuffisance surrénale ne porte que sur les glucocorticoïdes. Or, l'aldostérone à l'effort est basse, et de plus le patient a subi un remplissage intensif lorsqu'il se trouvait en chirurgie, et ce remplissage masque probablement les signes biologiques d'insuffisance minéralocorticoïde.

Le patient est mis sous 30mg d'HYDROCORTISONE et 50 γ de FLUDROCORTISONE.

Le bilan étiologique sera complété par une recherche des anticorps anticardiolipines qui s'avérera négative.

Le 23 septembre 1994, à sa sortie on retrouve biologiquement :

- **Ionogramme** : Na⁺ : 135mmol/l (135 à 145), K⁺ : 4,3mmol/l (3,5 à 5,1), Cl⁻ : 111mmol/l (95 à 110).
- **Fonction rénale** : créatinine : 111µmol/l (60 à 100).
- **Hémogramme** : Hb : 9,9g/100ml, VGM : 93µ³.

Le patient quittera le service avec 30mg d'HYDROCORTISONE et 50 γ de FLUDROCORTISONE par jour.

Le 3 octobre 1994, une tomodensitométrie abdominale de contrôle montre une confirmation du syndrome de masse de la surrénale droite mesurant environ 2 cm dans son grand axe, une densité tissulaire et une régression de volume de l'anomalie par rapport à la tomodensitométrie abdominale précédente. La surrénale controlatérale n'est pas visualisée car elle a été enlevée au cours de la néphrectomie.

Cet examen confirme donc le diagnostic d'insuffisance surrénale consécutive à une hémorragie surrénalienne.

En novembre 1994, le patient bénéficie d'un test à l'eau et d'un dosage de l'ACTH (24pg/ml) montrant qu'il est parfaitement substitué.

En janvier 1995, une nouvelle tomodensitométrie abdominale montre une atrophie surrénalienne droite majeure.

Actuellement, Monsieur B... bénéficie d'un traitement substitutif de 30mg d'HYDROCORTISONE et de 50 γ de FLUDROCORTISONE par jour.

3.5 : Conclusion

Monsieur B... a présenté une insuffisance surrénale aiguë sur une hémorragie unilatérale de la surrénale droite probablement secondaire à l'association chirurgie digestive et anticoagulants (FRAGMINE 2500UI/j en SC en période post opératoire).

Dans cette observation, c'est surtout l'évolution tomodensitométrique qui est la plus évocatrice car, les dosages hormonaux sont peu contributifs. Ce patient justifierait une exploration endocrinologique plus complète, bien entendu sans traitement substitutif, afin d'affirmer définitivement l'insuffisance surrénalienne.

4 : REMARQUES GÉNÉRALES SUR LES OBSERVATIONS

De ces trois observations, on dégagera cinq points essentiels :

- Le délai diagnostique a été long dans les 3 cas prouvant qu'il est difficile de penser au diagnostic d'hémorragies bilatérales des surrénales.
- Dans deux de nos observations (cas n° 1 et n° 2), le pronostic vital a été mis en jeu avec pour le cas n° 2 une intervention chirurgicale en pleine poussée d'insuffisance surrénale aiguë dont l'issue aurait pu être catastrophique.

- Les signes d'alerte clinique pour nos trois patients sont avant tout digestifs, associés à une hypotension artérielle voire un collapsus.
- Les signes d'alerte biologique dans les 3 cas sont une baisse de l'hémoglobine, une insuffisance rénale fonctionnelle, une hyponatrémie (hyperkaliémie très inconstante).
- L'importance de la tomodensitométrie abdominale (et de l'échographie chez les patients n° 1 et n° 3), qui a permis de redresser le diagnostic dans notre cas n° 2, et qui aurait pu permettre de le faire plus précocement.

CHAPITRE V

DISCUSSION

1 : QUAND ÉVOQUER LE DIAGNOSTIC D'HÉMORRAGIE BILATÉRALE DES SURRÉNALES ?

L'hémorragie bilatérale des surrénales est considérée comme une pathologie extrêmement rare. En effet, son incidence varie de 0,14 % (16) et 1,8 % (99). Or, il est intéressant de se pencher sur les résultats de trois études démontrant que l'incidence des hémorragies bilatérales des surrénales est probablement sous-estimée dans certaines circonstances. **KUHADJA** et **HUTCHINS** (56), au cours d'autopsies, ont examiné les surrénales des **patients qui étaient hospitalisés en unité de soins intensifs** et qui avaient présenté sur le plan clinique, un ou plusieurs épisodes d'hypotension majeure : 83 % de ces patients présentaient des nécroses des glandes surrénales. Ceci prouve donc que dans de telles circonstances les glandes surrénales sont soumises à d'intenses stimulations, et l'on comprend que si d'autres facteurs de risques (anticoagulants) sont présents à ce moment précis, l'on puisse observer des hémorragies bilatérales des surrénales.

L'étude de **RUSSEL** (85) portant sur une série de 162 patients vient corroborer les conclusions précédentes. Il a retrouvé des hémorragies bilatérales des surrénales chez 15,4 % des patients qui sont décédés dans un tableau **d'état de choc**.

SIBADD (88), quant à lui, a étudié la **fréquence de survenue d'insuffisance surrénale aiguë** chez **des patients présentant des pathologies graves** pour lesquelles ils étaient hospitalisés en unité de soins intensifs. Il s'avère que 19,4 % des patients de son étude ont présenté une insuffisance surrénale aiguë.

La similitude entre la prévalence des hémorragies bilatérales des surrénales (15,4 %) et la prévalence des insuffisances surrénales aiguës (19,4 %) chez les **patients hospitalisés en secteur de soins intensifs** est frappante.

On peut donc conclure que l'hémorragie bilatérale des surrénales est plus fréquente qu'on ne le soupçonne chez les **patients hospitalisés aux soins intensifs** et qu'elles contribuent à la **mortalité** de ces patients. Une grande majorité de ceux-ci pourrait être sauvée si le diagnostic et le traitement des hémorragies bilatérales des surrénales sont faits de façon précoce.

Malheureusement, les signes cliniques sont non spécifiques et peu évocateurs comme l'illustrent nos cas n° 1 et n° 2.

Dès lors, il convient, afin d'effectuer un diagnostic précoce, d'authentifier **les patients à risque**, et chez ces derniers, d'être particulièrement vigilant devant l'apparition de certaines modifications biologiques.

Trois catégories de patients doivent être considérées comme étant à haut risque de développer des hémorragies bilatérales des surrénales :

- Ceux présentant une pathologie thromboembolique et qui reçoivent à ce titre un traitement anticoagulant (nos trois patients entrent dans cette catégorie).

- Les patients en période post opératoire qu'ils reçoivent ou non des anticoagulants. Parmi ceux-ci, il existe souvent des troubles de l'hémostase dus à un surdosage en anticoagulants, ou à l'association AVK et antibiotiques à large spectre (C3G par exemple). Ailleurs, les troubles de l'hémostase pourront être spontanés (présence d'un anticoagulant circulant par exemple).
- La dernière catégorie est représentée par les femmes enceintes qui sont soumises à un stress lors de l'accouchement ou qui présentent une toxémie gravidique.

Tout patient répondant à un ou plusieurs de ces critères, est susceptible de développer une hémorragie bilatérale des surrénales comme l'illustre notre cas n° 2 qui présente quatre facteurs de risque (anticoagulant, pathologie thromboembolique, anticoagulant circulant, sepsis sévère) et notre cas n° 1 qui présente trois facteurs de risque (infarctus du myocarde, traitement anticoagulant, thrombopénie à l'HÉPARINE).

Chez les patients à risque de présenter des hémorragies bilatérales des surrénales il faut être vigilant quand survient :

- **Sur le plan clinique :**

- Des signes digestifs : douleurs abdominales, vomissements (cas n° 1).
- Une hypotension (cas n° 1 et cas n° 2).

- **Sur le plan biologique :**

- Une chute brutale de l'hémoglobine et / ou de l'hématocrite (cas n° 1, n° 2 et n° 3).

- Une augmentation de l'urée et la créatinine sanguine (cas n° 1 , n° 2 et n° 3) témoin d'une insuffisance rénale fonctionnelle.
- Une hyponatrémie (cas n° 1, n° 2 et n° 3).

Par contre, à l'exclusion du cas n° 3, nos observations illustrent bien l'inconstance avec laquelle l'hyperkaliémie est retrouvée.

De plus, la constatation d'une hyperkaliémie et d'une hyponatrémie chez un patient traité par HÉPARINE pourrait faire penser à tort que ces anomalies électrolytiques sont dues à l'effet anti-aldostérone de l'HÉPARINE (52). En effet, l'HÉPARINE inhibe la synthèse d'aldostérone et par ce biais elle peut entraîner une hyperkaliémie et une hyponatrémie. Dans ce cas particulier, l'insuffisance surrénale ne porte que sur des minéralocorticoïdes sans déficit en glucocorticoïdes et la tomodensitométrie abdominale ne retrouve pas de masse surrénalienne.

Au total, le diagnostic d'hémorragie bilatérale des surrénales doit être envisagé à chaque fois que l'on est en présence d'un patient ayant des facteurs de risque, surtout si celui-ci présente un tableau clinique digestif atypique et que l'on note une diminution brutale de l'hémoglobine et / ou de l'hématocrite, associée ou non à une insuffisance rénale fonctionnelle.

2 : COMMENT AFFIRMER LE DIAGNOSTIC D'HÉMORRAGIE BILATÉRALE DES SURRÉNALES ?

La grande majorité des auteurs semblent d'accord pour affirmer qu'il ne faut pas attendre les résultats biologiques ou l'imagerie prouvant l'existence

d'une hémorragie bilatérale des surrénales pour débiter le traitement. En effet les chances de survie du patient sont étroitement liées à la rapidité avec laquelle le traitement est entrepris.

L'usage de la tomodensitométrie abdominale fait l'unanimité pour affirmer le diagnostic anatomique d'hémorragie bilatérale des surrénales (les caractéristiques tomodensitométrique ont été largement développées dans le chapitre II paragraphe 6.2.2).

Par contre, il n'existe pas de consensus quant aux dosages hormonaux à effectuer pour affirmer l'existence d'une insuffisance surrénale.

D'aucuns proposent de réaliser un dosage du cortisol plasmatique. En effet, **MATTINGLY** et **TYLER** (67) ont observé que lors d'un état de choc, un cortisol plasmatique bas ou même dans les limites de la normale était en faveur d'une insuffisance surrénalienne. Pour **PICCIOLI** (76), chez un patient qui présente un épisode d'hypotension sévère, le fait de retrouver un cortisol plasmatique bas suffit à faire envisager le diagnostic d'hémorragie bilatérale des surrénales. Ce dernier utilise, pour doser le cortisol, des techniques permettant d'obtenir le résultat en 10 à 30 minutes (76). Malheureusement ces techniques ne sont pas disponibles chez nous. Il est important de constater que l'on ne retrouve pas de cortisol plasmatique bas chez tous les patients en particulier chez ceux qui sont soumis à un stress important et dans ces conditions le dosage de l'ACTH plasmatique sera d'une aide précieuse (46).

D'autres auteurs suggèrent afin de prouver l'existence d'une insuffisance surrénale, de réaliser un test au SYNACTHENE immédiat (27, 29, 80, 81, 82, 83, 89). Cette proposition amène deux remarques :

- Il paraît peu raisonnable de pratiquer ce test chez des patients qui présentent une hémorragie bilatérale des surrénales car ils sont instables sur le plan hémodynamique.

- Lorsque nous avons abordé la physiopathologie des hémorragies bilatérales des surrénales, nous avons vu que l'ACTH jouait un rôle essentiel dans la genèse des hémorragies surrénaliennes. Il paraît donc illogique et potentiellement dangereux de pratiquer un test à l'ACTH lorsque le diagnostic d'hémorragie bilatérale des surrénales est suspecté. Cette réserve a déjà été émise par **PICCIOLI** (76).

Le dosage de l'aldostérone plasmatique et de la rénine plasmatique pourra être réalisé, il est même particulièrement intéressant dans les cas où l'hémorragie bilatérale des surrénales se révèle par un tableau d'insuffisance surrénale lente (cas du syndrome des antiphospholipides) ou lorsque le patient prenait auparavant des corticoïdes. Il faudra bien entendu tenir compte du degré de réanimation du patient car en cas de remplissage massif l'élévation de la rénine plasmatique peut être masquée, mais l'aldostérone reste toujours basse (cas n° 3).

Enfin, la preuve de l'insuffisance surrénale peut être amenée en seconde intention quand le patient est traité et amélioré après un bref arrêt de la substitution (cas n° 1 et cas n° 2).

3 : QUEL TRAITEMENT METTRE EN PLACE EN CAS D'HÉMORRAGIE BILATÉRALE DES SURRÉNALES ?

Il faut d'emblée différencier les patients hémodynamiquement stables ou instables.

3.1 : Les patients hémodynamiquement stables

Le traitement consiste en l'administration d'HYDROCORTISONE en intraveineux, environ 300mg/24heures à la seringue électrique. La diminution est progressive en quatre à cinq jours et ensuite le relais par HYDROCORTISONE (environ 30mg/jour) et FLUDROCORTISONE (environ 50γ/jour), per os est débuté.

Il faut toujours associer une réhydratation orale.

Plus rarement, le traitement par HYDROCORTISONE et FLUDROCORTISONE pourra être débuté per os directement.

3.2 : Les patients hémodynamiquement instables

Beaucoup d'auteurs préconisent d'utiliser la DEXAMETHASONE (4 à 10mg en intraveineux). En effet, celle-ci, à la différence de l'HYDROCORTISONE, n'interfererait pas dans les résultats du test au SYNACTHENE, et dans le dosage du cortisol plasmatique.

Comme nous l'avons déjà dit, le traitement doit être entrepris sans attendre la confirmation diagnostic car le pronostic vital des patients est engagé.

L'HYDROCORTISONE semble tout à fait avoir sa place dans le traitement des patients hémodynamiquement instables.

On associe bien entendu une réhydratation intraveineuse intense avec des solutés salés en particulier.

Afin de résumer notre discussion, on peut proposer un arbre décisionnel concernant les hémorragies bilatérales des surrénales (**figure 4**).

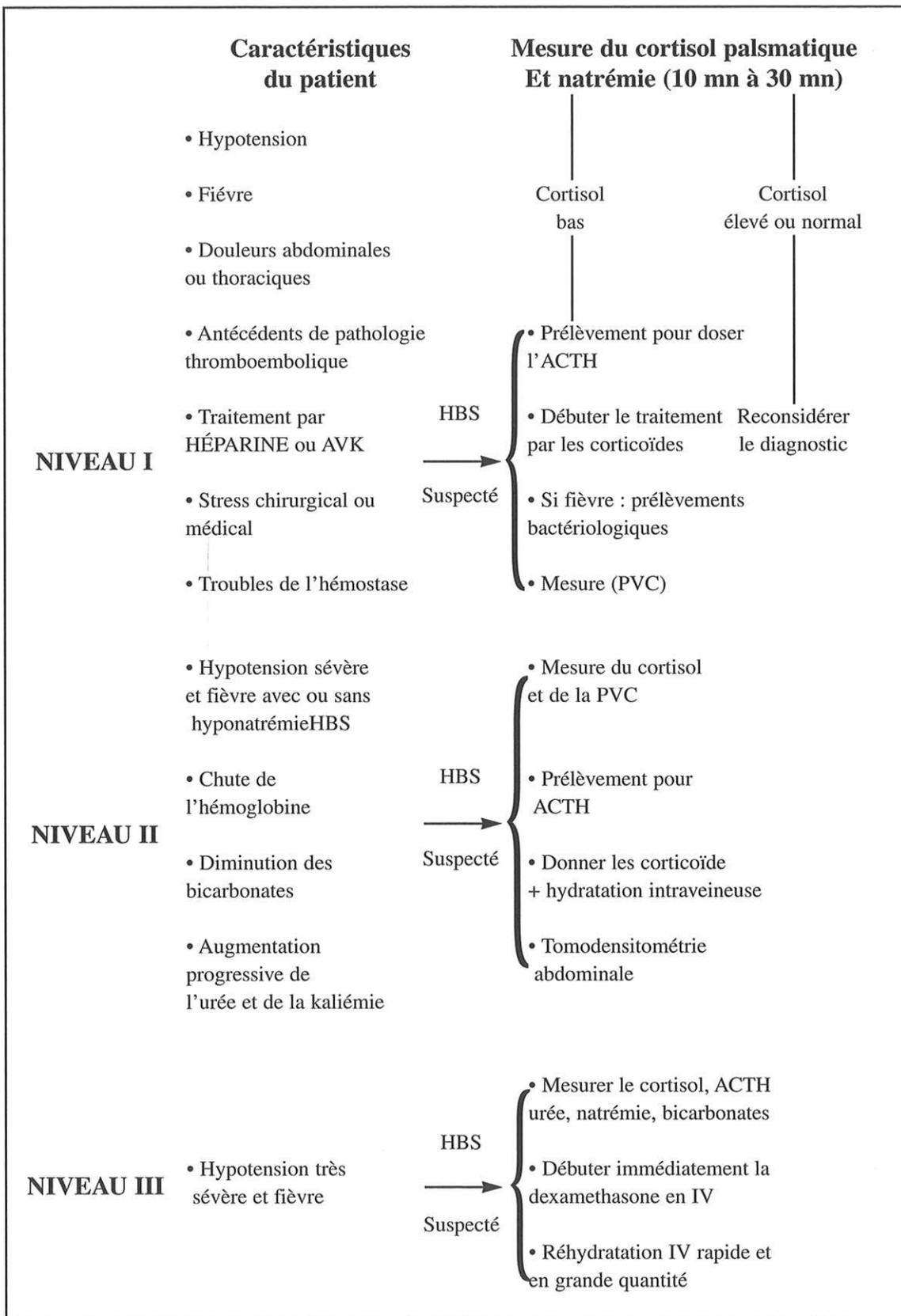


Figure 4 : d'après **PICCIOLI A, CHINI P., MANNELLI M., SERIO M.**
 Bilateral adrenal hemorrhage due to sepsis. Report of tow Cases.
J. Endocrinol Invest. 1994, 17, 821-824.

Ce tableau amène plusieurs remarques :

- Nos patients n° 1 et n° 2 ont été diagnostiqués au niveau II.
- Un seul de nos patients a été diagnostiqué au niveau I (patient n° 3).
- Cet arbre décisionnel ne vaut que si l'on dispose de méthode rapide pour doser le cortisol plasmatique, ce qui n'est pas le cas chez nous. Pour nous, il faut traiter le patient par HYDROCORTISONE et réhydratation avant d'avoir les résultats des dosages hormonaux.
- Enfin, comme nous l'avons déjà dit, l'HYDROCORTISONE peut parfaitement être employée même lorsque le patient est diagnostiqué au niveau III.

CHAPITRE VI

PRONOSTIC DES HÉMORRAGIES BILATÉRALES DES SURRÉNALES

1 : PRONOSTIC À COURT TERME

Il dépend de la rapidité avec laquelle le traitement est entrepris, mais aussi de la pathologie sous-jacente que présente le patient qui développe une hémorragie bilatérale des surrénales. Il faut être particulièrement prudent chez les patients ayant des pathologies cardiaques ischémiques, qui reçoivent des anticoagulants car si une hémorragie bilatérale des surrénales associée à une insuffisance surrénale aiguë survient avec un épisode d'hypotension, on peut assister à une récurrence de l'infarctus du myocarde (notre patient n° 1 présentait ce profil clinique).

RAO (82) rapporte qu'avant 1980, date d'utilisation de la tomographie abdominale pour le diagnostic des hémorragies bilatérales des surrénales, le taux de mortalité était supérieur à 80 %. Depuis 1980, grâce à l'utilisation du scanner et des dosages hormonaux le taux de mortalité a chuté à 15 %, lorsque le diagnostic est fait.

2 : PRONOSTIC À LONG TERME

Hormis deux publications (30, 42), tous les patients ayant présenté une hémorragie bilatérale des surrénales nécessitent un traitement substitutif minéralo et gluco corticoïdes (cas de notre patient n° 1 et n° 3, patient n° 2 a récupéré sur le versant minéralocorticoïde).

Les patients ayant présenté une hémorragie bilatérale des surrénales doivent être considérés comme insuffisants surrénaux chroniques. Les patients doivent être porteurs d'une carte d'ADDISONIEN sur laquelle leur traitement est mentionné. Ces patients doivent manger normalement salé et l'utilisation abusive des laxatifs et des diurétiques est à proscrire. Lors d'une agression (infection, stress, chirurgie) les patients doivent doubler leur posologie d'HYDROCORTISONE, et en cas de troubles digestifs rendant impossible la prise du traitement, on doit recourir à l'HEMISUCCINATE d'HYDROCORTISONE par voie intramusculaire.

En respectant ces règles simples, le pronostic est excellent et les insuffisants surrénaux peuvent mener une vie normale.

Les éléments de surveillance du traitement sont avant tout cliniques :

- Le poids.
- La pression artérielle debout et couché.

Les éléments biologiques qui permettent la surveillance sont :

- Le ionogramme sanguin (Na⁺ et K⁺).
- La rénine plasmatique.
- L'aldostérone plasmatique.
- L'ACTH.

CHAPITRE VII

CONCLUSION

L'hémorragie bilatérale des surrénales n'est pas une cause aussi exceptionnelle qu'on ne le pense d'insuffisance surrénale aiguë. Il faut savoir l'évoquer chez des patients présentant des facteurs de risque (anticoagulants, troubles de l'hémostase, maladies thromboemboliques, période post-chirurgicale et hospitalisation en soins intensifs) surtout s'ils présentent un tableau digestif atypique, une chute de l'hémoglobine et / ou de l'hématocrite et / ou une insuffisance rénale fonctionnelle.

La difficulté réside dans le fait qu'il n'existe pas de signes spécifiques et il faut un haut degré de suspicion pour évoquer le diagnostic.

A l'heure actuelle, grâce à l'utilisation de la tomodensitométrie abdominale et de techniques de dosage simples et rapides du cortisol (malheureusement non disponible chez nous), le traitement peut être débuté rapidement et les chances de survie sont améliorées.

Cependant, on doit toujours garder à l'esprit qu'il s'agit d'une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital (deux patients sur trois dans nos observations), et que ce n'est qu'au prix d'une réanimation intensive que ces patients sont sauvés.

Enfin, il paraît essentiel de retenir que le syndrome des antiphospholipides

est souvent associé à des hémorragies bilatérales des surrénales responsables d'insuffisance surrénale aiguë ou lente. A ce titre, la recherche des anticorps antiphospholipides doit faire partie du bilan étiologique de toute insuffisance surrénale de type primaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. **ABRAMS HL, SIEGLEMAN SS, ADAMS DF, SANDERS R, FINDBERG HJ, HESSEL SJ, MAC NEIL BJ.** Computed tomography versus ultrasound of adrenal gland. A prospective study. *Radiology*. 1982, 143, 121-128.
2. **ALBERT SG, WOLVERSON MK, JOHNSON FE.** Bilateral adrenal hemorrhage in an adult. Demonstration by computed tomography. *JAMA*. 1982, 247, 1737-1739.
3. **ALFORD WC, MEADOR CK, MIHALEVICH J.** Acute adrenal insufficiency following cardiac surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1979, 78, 489-493.
4. **ALPERIN N, BABU S, WEINSTEIN A.** Acute adrenal insufficiency and the antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med*. 1989, 111, 950.
5. **AMADOR E.** Adrenal hemorrhage during anticoagulant therapy. A clinical and pathological study of ten cases. *Ann Intern Med*. 1965, 63, 559-571.
6. **AMES DE, ASHERSON RA, AYRES B.** Bilateral adrenal infraction, hypoadrenalism and splinter hemorrhages in the « primary » antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol*. 1992, 31, 117-120.
7. **ANDERSON KC, KUHAJDA FP, BELL WR.** Diagnosis and treatment of anticoagulant-related adrenal hemorrhage. *Am J Hematol*. 1981, 11, 379-381.
8. **ARMAND JP, SOULIE D, GIRAULT JM, ANDRIEUX DE LEVIS P, DEMONCK D'UZER L, LEPRONT D, CARLIER P.** Bilateral adrenal hemorrhage induced by stress. Radiological diagnosis. A propos of a case. *Ann Radiol*. 1995, 38, 153-156.
9. **ARNAUD F.** Les hémorragies des capsules surrénales. *Arch Gen Med*. 1900, 9, 5.
10. **ASHERSON RA, HUGES GRV.** Recurante deep vein thrombosis and

addison's disease in « primary » antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1989, 16, 378-380.

11. **ASHERSON RA, HUGES GRV.** Addison's disease and primary antiphospholipid syndrome. *Lancet.* 1989, tome 2, 874.
12. **ASHERSON RA.** Addison's disease in « primary » antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1990, 17, 115-116.
13. **ASHERSON RA, HUGES GRV.** Hypoadrenalism, Addison's disease and antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 1991, 18, 1-3.
14. **BELMORE DJ, WALTERS DN.** Bilateral adrenal hemorrhage following laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 1995, 9, 919-920.
15. **BLEASEL JF, RASKO JE, RICKARD KA, RICHARDS G.** Acute adrenal insufficiency secondary to Heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome. *Med J Aust.* 1992, 157, 192-193.
16. **BOTTERI A, ORELL SR.** Adrenal hemorrhage and necrosis in the adult. A clinicopathological study of 23 cases. *Acta Med Scand.* 1964, 175, 409-419.
17. **CARETT S, JOBIN F.** Acute adrenal insufficiency as a manifestation of the anticardiolipin syndrome ? *Ann Rheum Dis.* 1989, 48, 430-431.
18. **CARLSSON A, LINDQVIST T.** Exposure of animals and man to toluene. *Scand J Work Environ Health.* 1977, 3, 135-143.
19. **CARON P, CHABANNIER MH, CAMBUS JP, FORTENFANT F, OTAL P, SUC JN.** Definitive adrenal insufficiency due to bilateral adrenal hemorrhage and primary antiphospholipid syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998, 9, 271-274.
20. **CHAMPLIN AM, BUDIN JA.** Bilateral adrenal hemorrhage. *Nj Med.* 1989, 86, 633-634.
21. **CHIN R.** Adrenal crisis. *Crit Care Clin.* 1991, 7, 23-42.
22. **CHRISTOFILIS MA, SILVESTRE-AILLAUD P, PIQUET P, AILLAUD MC, VIALETES B.** Adrenal insufficiency and anti phospholipid syndrome. *Ann Endocrinol.* 1994, 55, 283-287.

23. **CLARK OH, HALL AD, SCHAMBELAN M.** Clinical manifestations of adrenal hemorrhage. *Am J Surg.* 1974, 128, 219-224.
24. **CLARK OH.** Post operate adrenal hemorrhage. *Ann Surg.* 1975, 182, 124-129.
25. **COHEN R, JAFFE ES, STETLER-STEVENSON MA, SAUSVILLE EA, DENIGRIS Ellen C, WOOD WORTH T, FOSS FM.** Bilateral adrenal hemorrhage and adrenal insufficiency in a patient with lymphomatous adrenal infiltration following administration of a fusion toxin (DAB 486 Interleukin-2). *J Immunother Emphasis Tumor Immunol.* 1994, 16, 229-233.
26. **CONLAN MG, BRIDGES A, WILLIAMS E, HARLAR R.** Familial type II protein C deficiency associated with wafarin-induced skin necrosis and bilateral adrenal hemorrhage. *Ann J Hematol.* 1988, 29, 226-229.
27. **COZZOLINO D, PEERZADA J, HEANEY JA.** Adrenal insufficiency from bilateral adrenal hemorrhage after total knee replacement surgery. *Urology.* 1997, 50, 125-127.
28. **DAGENAIS P, UROWITZ MB, GLADMAN DO, NORMAN CS.** A family study of the antiphospholipid syndrome associated with other auto-immune diseases. *J Rheumatol.* 1992, 19, 1393-1396.
29. **DAHLBERG PJ, GOELLNER MH, PEHLING GB.** Adrenal insufficiency secondary to adrenal hemorrhage. Two cases reports and a review of cases confirmed by computed tomography. *Arch Intern Med.* 1990, 150, 905-909.
30. **DELHUMEAU A, MOREAU X, CHAPOTTE C, HOUI N , BIGORGNE JC.** Heparin associated thrombocytopenia syndrome. An under estimated etiology of adrenal hemorrhage. *Intensive care Med.* 1993, 19, 475-477.
31. **DU LTH, WECHSLER B, PIETTE JC, DOUMITH R, BELLIN MF, PAPO T, FRENKIEL N, GODEAU P.** Syndrome des antiphospholipides. Une nouvelle cause d'hémorragies bilatérales des surrénales. 4 observations. *Presse Médicale.* 1993, 22, 249-254.
32. **DUDGEON LS.** The etilogy, pathology and diagnosis of adrenal hemorrhage. *Am J Med Sci.* 1904, 127, 134-146.

33. **DUNLAP SK, MEISELMAN MS, BREUER RI, PANELLA JS, FICHO TW, REID SE.** Bilateral adrenal hemorrhage as a complication of intravenous ACTH infusion in two patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1989, 84, 1310-1312.
34. Editorial. Adrenal hemorrhage, apoplexy and infarction. *Lancet.* 1976, 2, 295.
35. **FINDLING JN, KORDUCKI JM, LAHIRI PK, MILLER DD, RAFF H.** Bilateral adrenal hemorrhage associated with heparin induced thrombocytopenia. *Wisc Med J.* 1987, 86, 27-29.
36. **FITZPATRICK PM, SWENSEN SJ.** Report of an unusual case of post operative adrenal hemorrhage in a young woman. *Am J Med.* 1989, 86, 487-489.
37. **FOX B.** Venous infarction of adrenal glands. *J Pathol.* 1976, 119, 65-89.
38. **GABBAI DS, CUNHA BA, BROUK M&S.** Pseudosepsis secondary to bilateral adrenal hemorrhage. *Heart Lung.* 1998, 27, 348-351.
39. **GARRIS GW, SMITH BD, MORGAN HJ.** Bilateral adrenal hemorrhage and acute addisonian crisis. A complication of antiphospholipid syndrome. *J Tenn Med Assoc.* 1996, 89, 120.
40. **GASPARI JC, SANDE JR, THOMAS CF, ZIGHELBOIM J, CAMILLERI M.** Lupus anticoagulant masquerading as an acute abdomen with multiorgane involvement. *Am J Gastroenterol.* 1995, 90, 825-826.
41. **GELFAND ML.** Bilateral adrenal hemorrhage in polycythemia vera. *NY State J Med.* 1992, 92, 362-363.
42. **GETIN F, CHENNEBAULT JM, ROHMER V, VIALLE M, RIGAUD J, BIGORGNE JC.** Hématomes bilatéraux des surrénales : diagnostic, évolution tomodensitométrique et biologique. *Sem Hop Paris.* 1986, 62, 533-538.
43. **GOOLDEN RH.** Diseases of the suprarenal capsules with the absence of bronze skin. *Lancet.* 1857, 2, 266-267.
44. **HARDWICKE MB, KISLY A.** Prophylactic subcutaneous heparin therapy as a cause of bilateral adrenal hemorrhage. *Arch Intern Med.* 1992, 152, 845-847.

45. **HYMAN A, PODOLSKY A, FACTOR SM.** Focal adrenal necrosis and fibrosis. *NY State J.* 1983, 83, 829-834.
46. **IKEKPEAZZU N, BONADIES JA, VENKATACHALA IS.** Acute bilateral adrenal hemorrhage secondary to rough truck ride. *J Emerg Med.* 1996, 14, 15-18.
47. **ITOH K, YAMASHITA K, SATOH Y, SAWADA H.** MR imaging of bilateral adrenal hemorrhage. *J Comp Assist Tomogr.* 1988, 12, 1054-1056.
48. **JACOBSON SA, BLUTE RD, GREEN DF, MACPHEDRAN P, WEISS R, LYTTON B.** Acute adrenal insufficiency as a complication of urological surgery. *J Urol.* 1986, 135, 337-340.
49. **JAIN CU, GUDI K, GIOVANNIELLO J.** Adrenocorticotropic hormone-induced bilateral adrenal hemorrhage. *AJR. Am J Roentgenol.* 1990, 154, 424-425.
50. **KAMIJO Y, SOMA K, HASEGAWA I, OHWADA T.** Fatal bilateral adrenal hemorrhage following acute toluene poisoning : a case report. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998, 36, 365-368.
51. **KLASSEN J, MURPHY BEP.** Survival after bilateral adrenal hemorrhage during heparin therapy. *Can Med Assoc J.* 1967, 97, 1162-1165.
52. **KLOPPENBORG PWC, CASPARLE AF, BENRAAD TJ.** Inhibition of adrenal fonction in man by heparin or heparinoïd. *Acta Med Scand.* 1975, 197, 99-108.
53. **KOMESAROFF PA, YUNG AP, TOPLISS DJ.** Post operative primary adrenal failure in a patient with anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol.* 1991, 18, 88-90.
54. **KORNBLUTH AA, SALOMON P, SACHAR DB.** ACTH-induced adrenal hemorrhage : a complication of therapy masquering as an acute abdomen. *J Clin Gastroenterol.* 1990, 12, 371-377.
55. **KOROBKIN M, WHITE EA, KRESSEL HY.** Computed tomography in the diagnosis of the adrenal diseases. *AJR Am J Roentgenol.* 1979, 132, 231 238.

56. **KUHAJDA FP, HUTCHINS GM.** Adrenal cortico-medullary junction necrosis : a morphologic marker for hypotension. *Am Heart J.* 1979, 98, 294-297.
57. **KUNTSCHEN F, SCHNYDER P, GOMEZ F.** Hypocalcémie lors d'une maladie d'addison sur hémorragie surrénalienne bilatérale. *Schweiz Med Wschr.* 1986, 116, 1016-1020.
58. **LAVENSON RS.** Acute insufficiency of the suprarenals. *Arch Intern Med.* 1908, 2, 62-73.
59. **LEBLANC M, MICHIEL SR, BEAUFILS JP, JUSTRA BE.** Les hématomes bilatéraux des glandes surrénales. Complication du traitement anticoagulant. *Sem Hop Paris.* 1968, 5, 302-307.
60. **LENAERTS J, VANNESTE S, KNOCKAERT D.** SLE and acute addisonian crisis due to bilateral adrenal hemorrhage association with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1991, 9, 407-409.
61. **LING D, KOROBKIN M, SILVERMAN PM.** CT demonstration of bilateral adrenal hemorrhage. *AJR Am J Roentgenol.* 1983, 141, 307-308.
62. **LIU L, HASKIN ME, ROSE LI.** Diagnosis of bilateral adrenocortical hemorrhage by computed tomography. *Ann Intern Med.* 1982, 97, 720-721.
63. **LUNDSTROM GK, CHEN PS.** Bilateral adrenal hemorrhage associated with prior steroid use : CT diagnosis. *J Can Assoc Radiol.* 1985, 36, 58-60.
64. **MAHOUDEAU J.** Insuffisances surrénales lentes. *Rev Prat.* 1993, 43, 2258-2262.
65. **MARCUS AO, DUICK DS, LITTLE D.** Bilateral adrenal hemorrhage during anticoagulant therapy. *Ariz Med.* 1982, 39, 575-577.
66. **MARCUS HI, CONNON JJ, STERN HS.** Bilateral adrenal hemorrhage during ACTH treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rect.* 1986, 29, 130-132.
67. **MATTINGLY D, TYLER C.** Plasma 11 hydroxycorticoid levels surgical stress. *Proc Roy Soc Med.* 1965, 58, 1010-1012.
68. **MC CROSKEY RD, PHILIPS A, MOTT F, WILLIAMS EC.** Antiphospholipid antibodies and adrenal hemorrhage. *Am J Hematol.* 1991, 36, 60-62.

69. **MILLER RE, WOLDENBERG DH, GITTLER RD.** Bilateral adrenal hemorrhage following surgery. *NY State J Med.* 1986, 86, 651-653.
70. **MITCHELL N, ANGRIST A.** Focal necrosis of the adrenal cortex. *Am J Med Sci.* 1943, 209, 549-562.
71. **MOSNIER-PUDAR H, PAOLI V, LUTON JP.** Insuffisances surrénales. *Edition Technique Encycl Med Chir (Paris-France) Endocrinologie Nutrition.* 1991, 10015A10, 14p.
72. **MURPHY JF, PURDUE GF, HUNT JL.** Acute adrenal insufficiency in the patient with burns. *J Burn Care Rehabil.* 1993, 14, 155-157.
73. **OGNIBENE AJ, MACBRIDE H.** Adrenal hemorrhage : a complication of anticoagulant therapy. A case history. *Angiology.* 1987, 38, 479-483.
74. **OUTWATER E, BANKOFF MS.** Clinically significant adrenal hemorrhage secondary to metastases. Computed tomography observation. *Clin Imaging.* 1989, 13, 195-200.
75. **PERRY-KEENE DA.** Bilateral adrenal hemorrhage. *Aust NZ j Med.* 1992, 22, 231-233
76. **PICCIOLI A, CHINI G, MANNELLI M, SERIO M.** Bilateral massive adrenal hemorrhage due to sepsis : report of two cases. *J Endocrinal Invest.* 1994, 17, 821-824.
77. **PLANT A.** Adrenal necrosis and thrombosis in routine necropsies. *Am J Pathol.* 1955, 31, 93-105.
78. **PROCTOR EL, RAWSON AJ.** Adrenal cortical failure following treatment with cortisone and ACTH. *Am J Clin Pathol.* 1951, 21, 158-162.
79. **PROVENZALE JM, ORTEL TL, NELSON RC.** Adrenal hemorrhage in patients with the primary antiphospholipid syndrome. Imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1995, 165, 361-364.
80. **RAO RH, VAGNUCCI AH, AMICO JA.** Bilateral massive adrenal hemorrhage : early recognition and treatment. *Ann Intern Med.* 1989, 110, 227-235.

81. **RAO RH, VAGNUCCI AH.** The clinical profile and management of bilateral massive adrenal hemorrhage. *Adv Endocrin Metab.* 1992, 3, 213-235.
82. **RAO RH.** Bilateral massive adrenal hemorrhage. *Med Clin North Am.* 1995, 79, 107-129.
83. **REDD DC, SOULEN MC, CROOKS GW.** bilateral adrenal hemorrhage resulting in acute adrenal insufficiency as an unusual complication of hepatic arterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 1998, 9, 271-274.
84. **RIES MD, GUINEY W, LYNCH F.** Fatal massive adrenal hemorrhage after bilateral total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1994, 9, 559-562.
85. **RUSSEL P.** The adrenal glands in shock. *Pathology.* 1972, 4, 4-8.
86. **SEIDL LG.** Massive bilateral adrenal hemorrhage. *Rocky Mt Med J.* 1979, 76, 180-184.
87. **SHAPIRO M, ZALEWSKI S, STEINER Z.** Adrenal insufficiency in general hospital over a 14-year period. *Isr J Med Sci.* 1984, 20, 381-387.
88. **SIBBAD WJ, SHORT A, COHEN MP.** Variation in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infection. *Ann Surg.* 1977, 186, 29-33.
89. **SIU SCB, KITZMAN DW, SHERDY PF.** Adrenal insufficiency from bilateral adrenal hemorrhage. *Mayo Clin Proc.* 1990, 65, 664-670.
90. **STEER M, FROMM D.** Recognition of adrenal insufficiency in the post operative patient. *Am J Surg.* 1980, 139, 443-446.
91. **THORN GW, GOLDFIEN A, NELSON DH.** The treatment of adrenal dysfunction. *Med Clin North Am.* 1956, 1261-1279.
92. **TING W, NOSHER JL, SCHOLZ PM, SPOTRITZ AJ.** Bilateral adrenal hemorrhage after an open heart operation. *Ann Thorac Surg.* 1992, 54, 357-358.
93. **VANDERMOLEN LA, SMITH JW II, LONGO DL, STEIS RG, KREMERS P, SZNOL M.** Adrenal insufficiency and interleukin 2 therapy [letter]. *N Engl J Med.* 1989, 111, 185.

- 94. WALZ BAE, SILVER RD.** Addison's disease in the « primary » antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1990, 17, 115.
- 95. WALZ BAE, KONG HHP, SILVER RD.** Adrenal failure and the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1990, 17, 836-837.
- 96. WILLIAMS H.** Traité d'endocrinologie. *Flammarion Médecine Science* (Paris). 351.
- 97. WOLVERSON MK, KANNEGIESSER H.** CT of bilateral adrenal hemorrhage with acute adrenal insufficiency in the adult. *AJR. Am J Roentgenol.* 1984, 142, 311-314.
- 98. WONG R, TOPLISS DJ, METZ GL, STREET AM.** Postoperative primary adrenal failure from bilateral hemorrhagic adrenal infarction associated with coagulation factor XI deficiency. *J Endocrinol Invest.* 1993, 16, 61-64.
- 99. XARLI VP, STEELE AA, DAVIS PJ, BUESCHER ES, RIOS CN, GARCIA BUNUEL R.** Adrenal hemorrhage in the adult. *Medicine.* 1978, 57, 211-221.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I : INTRODUCTION	10
CHAPITRE II : INSUFFISANCE SURRÉNALE AIGUË	11
1 : RAPPELS PHYSIOLOGIQUES	11
1.1 : Biosynthèse et métabolisme des hormones corticosurrénales	11
1.1.1 : La biosynthèse	11
1.1.2 : Le transport	11
1.1.3 : Le catabolisme	13
1.2 : Actions physiologiques des hormones corticosurrénales	13
1.2.1 : Le cortisol	13
1.2.2 : L'aldostérone	14
1.2.3 : Les androgènes surrénales	14
1.3 : La régulation de la sécrétion corticosurrénale	14
1.3.1 : Le cortisol	14
1.3.2 : L'aldostérone	15
1.3.3 : Les androgènes surrénales	15
2 : PHYSIOPATHOLOGIE	17
2.1 : Les insuffisances surrénales primaires	17
2.2 : Les insuffisances surrénales secondaires	17
3 : L'INSUFFISANCE SURRÉNALE AIGUË	18
3.1 : Symptomatologie clinique	18
3.2 : Symptomatologie biologique	20
3.3 : Les diagnostics différentiels	20
3.4 : Etiologies des insuffisances surrénales aiguës	21
3.4.1 : Les causes surrénales	21
3.4.2 : Les causes hypothalamo-hypophysaires	21
CHAPITRE III : LES HÉMORRAGIES BILATÉRALES DES SURRÉNALES	24
1 : HISTORIQUE	24
2 : ÉPIDÉMIOLOGIE	26

3 : PHYSIOPATHOLOGIE DES HÉMORRAGIES BILATÉRALES DES SURRÉNALES	26
3.1 : Les facteurs anatomiques	27
3.2 : Les facteurs environnementaux	28
3.2.1 : Le stress	28
3.2.2 : Les coagulopathies	29
3.2.3 : Les états thrombophiliques	30
4 : LES SIGNES CLINIQUES	32
5 : LES SIGNES BIOLOGIQUES	33
5.1 : En rapport avec l'insuffisance surrénale aiguë	33
5.2 : Les signes biologiques spécifiques à l'hémorragie des surrénales	34
6 : LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	35
6.1 : L'imagerie	35
6.1.1 : L'échographie	35
6.1.2 : La tomodensitométrie	35
6.1.3 : La résonance magnétique nucléaire	37
6.2 : Les dosages hormonaux	38
6.2.1 : Les dosages statiques	38
6.2.2 : Les tests dynamiques	38
7 : LES FACTEURS DE RISQUE DES HÉMORRAGIES BILATÉRALES DES SURRÉNALES	39
7.1 : Les pathologies génératrices de stress	39
7.1.1 : Les pathologies médicales	39
7.1.2 : Les pathologies chirurgicales	40
7.1.3 : Les pathologies obstétricales	41
7.2 : Les troubles de l'hémostase	41
7.2.1 : Iatrogènes	41
7.2.2 : Les états thrombophiliques et les maladies thromboemboliques	43
7.2.3 : Les autres troubles de l'hémostase	46
7.3 : Le traitement par l'ACTH	47

7.4 : Les causes rares	48
7.4.1 : L'empoisonnement au toluène	48
7.4.2 : Le traitement par l'interleukine	48
CHAPITRE IV : OBSERVATIONS	49
1 : OBSERVATION NUMÉRO 1	49
2 : OBSERVATION NUMÉRO 2	59
3 : OBSERVATION NUMÉRO 3	69
4 : REMARQUES SUR NOS TROIS OBSERVATIONS	75
CHAPITRE V : DISCUSSION	77
1 : QUAND ÉVOQUER LE DIAGNOSTIC D'HÉMORRAGIE BILATÉRALES DES SURRÉNALES ?	77
2 : COMMENT AFFIRMER LE DIAGNOSTIC DES HÉMORRAGIES BILATÉRALES DES SURRÉNALES ?	80
3 : QUELLE EST LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE ?	82
CHAPITRE VI : PRONOSTIC	86
1 : PRONOSTIC A COURT TERME	86
2 : PRONOSTIC A LONG TERME	87
CHAPITRE VII : CONCLUSION	88
BIBLIOGRAPHIE	90
TABLE DES MATIÈRES	99
SERMENT D'HIPPOCRATE	102

SERMEN D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 187

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

— Christophe **BEAUBATIE** —
HÉMORRAGIES BILATÉRALES DES SURRÉNALES DE L'ADULTE
ET INSUFFISANCE SURRÉNALE AIGÜE

— 102 p. — 30 cm — (Thèse : Médecine, Limoges - 1999)

RÉSUMÉ

L'hémorragie bilatérale des surrénales est une cause peu fréquente d'insuffisance surrénale aiguë, avec un taux de mortalité élevé. Le diagnostic est particulièrement difficile car les signes cliniques et biologiques sont peu spécifiques et retardés par rapport au début des symptômes. Cependant, il est possible d'identifier des patients à risque de développer une hémorragie bilatérale des surrénales comme l'illustrent nos trois observations. A la moindre suspicion d'hémorragie bilatérale des surrénales, un traitement d'épreuve doit être institué sans attendre les résultats des explorations endocriniennes ou des examens d'imagerie, car le pronostic vital immédiat est en jeu. L'évolution des hémorragies bilatérales des surrénales se fait vers une insuffisance surrénale chronique nécessitant un traitement substitutif continu.

MOTS-CLÉS

Hémorragies bilatérales des surrénales
Insuffisance surrénale aiguë
Tumeurs surrénaliennes
Anticoagulants
Thrombopénie à l'HEPARINE
Syndrome des antiphospholipides
Hyponatrémie
Hyperkaliémie

JURY

PRÉSIDENTE	Madame le Professeur E. VIDAL
JUGES	Monsieur le Professeur P. BERTIN
	Monsieur le Professeur H. GASTINNE
	Monsieur le Professeur D. VALLEIX