

INSUFFISANCE SURRENALE

Il s'agit d'affections relativement rares, dues au déficit total ou partiel des sécrétions corticosurréaliennes. Selon le degré du déficit et la rapidité d'installation du trouble, on distingue les insuffisances surrénales lentes, responsables de manifestations chroniques, et les insuffisances surrénales aiguës qui peuvent être mortelles en l'absence de diagnostic et de traitement précoces. Toute insuffisance surrénale lente est susceptible de se compliquer d'insuffisance surrénale aiguë.

Selon le niveau du trouble, surrénalien ou hypophysaire, on distingue :

- L'IS d'origine surrénale : insuffisance surrénale
- L'IS d'origine hypothalamo-hypophysaire : insuffisance corticotrope

A- Insuffisance surrénale lente (maladie d'Addison)

a- Physiopathologie

Les troubles cliniques et biologiques sont la conséquence du défaut des sécrétions corticosurréaliennes :

- *L'insuffisance en aldostérone* entraîne une perte sodée urinaire avec tendance à la déshydratation extracellulaire et à l'hyperhydratation intracellulaire par transfert de l'eau vers le secteur intracellulaire, une hyperkaliémie (échange Na/K au niveau du rein)
- *L'insuffisance en cortisol* est responsable de l'asthénie et de la tendance hypoglycémique (diminution des réserves glycogéniques du foie et du muscle)
- *L'insuffisance en androgènes* surrénaux n'a aucune conséquence connue.
- *L'élévation de l'ACTH* est responsable de la mélanodermie.

b- Etiologies

- *Tuberculose bilatérale des surrénales (maladie d'ADDISON classique)* : étiologie devenue rare.
- *Insuffisance surrénale auto-immune*, plus fréquente, due à des anticorps anti surrénaux, qui peuvent disparaître du sérum après une longue évolution. Cette forme peut paraître isolée, ou s'associer à d'autres maladies auto immunes, notamment maladies thyroïdiennes auto immunes (IS + myxœdème = syndrome de SCHMITT), diabète de type 1, maladie de BIERMER, vitiligo, hypoparathyroïdie. Il en existe des formes familiales, associées à une moniliase.
- *Métastases surrénales bilatérales* (poumons surtout)
- *Blocs enzymatiques*
 - en 21 hydroxylase : déficit en aldostérone, en cortisol, hyperandrogénie
 - en 11 hydroxylase : déficit en cortisol et en aldostérone mais accumulation de précurseurs (DOC) ayant une activité minéralo corticoïde, hyperandrogénie
 - en 17 α hydroxylase : déficit en cortisol, stéroïdes sexuels, accumulation des minéralocorticoïdes sécrétés par la zone fasciculée (DOC) qui freinent la rénine et donc la sécrétion d'aldostérone.
- *Infiltration des surrénales* par amylose, lésions mycosiques (histoplasmoses, coccidiomycose)
- *Adrénoleucodystrophie* : maladie plus fréquente qu'on ne le pensait, se manifestant chez l'enfant ou l'adulte jeune de sexe mâle. Il s'agit d'une maladie génétique récessive liée à l'X entraînant une accumulation des acides gras à très longue chaîne et associant une atteinte de la substance blanche avec encéphalopathie, démyélinisation et une insuffisance surrénale. Dans quelques cas, l'insuffisance surrénale peut être le premier

symptôme et ce diagnostic doit être systématiquement évoqué chez un sujet jeune de sexe masculin. La mutation responsable de l'affection est connue.

c- Signes cliniques

Peu bruyants : le diagnostic est souvent tardif.

1. La mélanodermie

Signe d'appel majeur, mais elle peut être modérée et ne pas attirer l'attention.

Elle est de plus sans valeur chez les sujets normalement très pigmentés.

Typiquement :

- Pigmentation brune voisine du hâle solaire, mais plus hétérogène, un peu « sale ».
- Prédomine aux régions normalement pigmentées : aréoles des seins, organes génitaux ; aux zones de frottement : coudes, ceinture ; aux zones exposées au soleil ; aux plis de flexion : face palmaire des mains, articulations interphalangiennes ; souligne les cicatrices.
- Atteint également les muqueuses : « taches ardoisées » de la face interne des joues, de la langue, des gencives, et les phanères : cheveux, ongles

2. L'asthénie

- Physique, souvent très profonde : type même de l'asthénie organique, à prédominance vespérale
- Psychique,
- Sexuelle

3. L'hypotension artérielle

Avec hypotension orthostatique et pouls peu frappé (« microsphygmie »), bas voltage ECG, petit cœur « en goutte ».

4. L'amaigrissement

Constant, mais très progressif, il attire peu l'attention

5. Les troubles digestifs

Absents dans les formes compensées, ou se résumant à une anorexie. La survenue de nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales annonce la décompensation aiguë.

d- Examens complémentaires

1. Conséquences du déficit hormonal

- Modifications de la *formule sanguine* : anémie normocytaire modérée, leuco neutropénie et surtout éosinophilie caractéristique.
- *Augmentation de la natriurèse*. Les modifications électrolytiques caractéristiques, hyponatrémie, hyperkaliémie sont mineures ou absentes dans les formes compensées, de même que l'hypercalcémie. Leur apparition annonce la décompensation aiguë.
- Tendance à l'*hypoglycémie* à jeun et courbe d'hyperglycémie provoquée plate.
- *Opsiurie* : retard à l'élimination de l'eau lors de l'épreuve de Robinson : en 4 heures l'eau ingérée doit normalement être entièrement éliminée (test devenu désuet).

2. Exploration hormonale

1. Dosages statiques

- Effondrement du cortisol plasmatique dosé à 8 heures
- Effondrement de l'aldostéronémie alors que la rénine est élevée
- Augmentation de l'ACTH plasmatique. Cette augmentation de l'ACTH alors que le cortisol est bas signe l'origine surrénale de l'insuffisance surrénale.

2. Tests dynamiques

- **Test au Synacthène* immédiat** : absence d'élévation du cortisol sous stimulation par 0,25 mg de Synacthène IV ou IM (dosages à T0, T1/2h, T1h)
- **Test au Synacthène retard*** : pas d'élévation des composés urinaires (peu utilisé)

Enquête étiologique

- *Echographie, scanner des glandes surrénales* à la recherche de calcifications en faveur de l'origine tuberculeuse ou mycosique, de masses pouvant témoigner de métastases (accessibles à la ponction) ; radiographie de thorax (séquelles de tuberculose).
- *Recherche d'anticorps anti surrénaux*. Leur absence n'élimine pas cependant l'origine auto-immune de l'affection.
- *Dosage des acides gras à très longues chaîne* lorsqu'on suspecte une adrénoleucodystrophie.
- Les insuffisance surrénales des blocs enzymatiques incomplets à révélation tardive sont généralement purement biologiques et se manifestent dans un contexte particulier d'hyperandrogénie.

e- Traitement

1. Traitement symptomatique

Il est simple : remplacement des stéroïdes manquants

- **Glucocorticoïde** : HYDROCORTISONE, 20 à 40 mg par jour en deux ou trois prises, matin et midi ou matin, midi et soir.
- **Minéralocorticoïde** : FLUDROCORTISONE* (9 alpha fluoro hydrocortisone, disponible seulement dans les pharmacies centrales des hôpitaux) : 50 à 100 µg/j. L'acétate de DOCA (SYNCORTYL*) utilisable seulement par voie intra musculaire (5 à 10 mg 2 fois par semaine) est peu employé.

Le patient doit être averti : + + +

- **Du danger d'interrompre le traitement** : il s'agit d'un traitement à vie
- **De la nécessité de doubler les doses** en cas de fatigue anormale, d'agression : infections virales notamment. Lors d'interventions chirurgicales, d'accouchement, de maladie sévère, l'hydrocortisone parentérale sera employée.
- **Du danger du régime sans sel** ou de la prises de médicaments responsables de pertes hydro sodées : diurétiques, laxatifs

Il doit être muni d'hydrocortisone injectable à utiliser en cas de troubles digestifs et de suspension de l'alimentation orale,

Il doit être muni d'une carte d'addisonnien, comportant le diagnostic, le traitement suivi, les coordonnées de son médecin.

Surveillance du traitement

- **Essentiellement clinique** : poids, pression artérielle, asthénie, permettant de dépister un sur ou sous dosage
- *Ionogrammes sanguins et urinaire*
- **Eventuellement dosage de la rénine** : sa normalité traduit la qualité de la compensation en minéralo corticoïdes. Il est rare que l'ACTH se normalise complètement, même lorsque la compensation en hydrocortisone est correcte.

Etant donné la cinétique de l'hydrocortisone, les dosages du cortisol plasmatique sous traitement et du cortisol *urinaire ne sont pas interprétables*.

2. Traitement étiologique

Lorsque l'IS est d'origine tuberculeuse, il est de mise d'instituer un traitement spécifique, bien que l'infection tuberculeuse précède en général de plusieurs années l'apparition de l'IS. Il ne faut cependant pas compter sur une guérison de la maladie surrénalienne.

B- Insuffisance surrénale aiguë

Parfois révélatrice, c'est un accident grave et une *urgence thérapeutique*. L'essentiel est d'en faire le diagnostic, ce qui est parfois malaisé lorsque l'insuffisance surrénale n'est pas connue.

a- Circonstances étiologiques

1. Accident évolutif d'une insuffisance surrénale chronique

- cas le plus fréquent
- peut révéler la maladie : déclenchée par un stress : accident intercurrent, intervention chirurgicale etc.
- souvent conséquence d'une erreur thérapeutique :
 - régime sans sel abusif, prise de diurétiques,
 - non adaptation des doses au cours d'un stress, ou interruption du traitement

2. Hémorragie des surrénales

- sous traitement anticoagulant
- lors d'infection sévères, notamment septicémie à méningocoques (syndrome de Waterhouse-Friderichsen)
- dues à un traumatisme, une investigation radiologique vasculaire.

3. Au cours d'infections graves, par nécrose sans hémorragie

- des cas d'IS ont été rapportés au cours du SIDA
- septicémies à levures

4. Bloc enzymatique complet

Le bloc enzymatique complet en 21 hydroxylase se révèle à la naissance par une insuffisance surrénale aiguë avec perte de sel (syndrome de Debré-Fibiger) et un pseudo hermaphrodisme chez la fille.

b- Tableau clinique

- Déshydratation extracellulaire majeure, avec collapsus cardiovasculaire, pli cutané
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales pouvant réaliser un tableau pseudo chirurgical, trompeur.
- Fièvre, d'origine centrale ou due à une infection surajoutée (qui peut être le facteur déclenchant)
- Douleurs musculaires diffuses
- Troubles neuropsychiques : confusion, délire, obnubilation, coma.

c- Examens complémentaires

- Ionogramme sanguin, et urinaire si possible (sur échantillon) : hyponatrémie, hyperkaliémie, fuite sodée urinaire.

- Glycémie basse, élévation de l'urée sanguine par insuffisance rénale fonctionnelle
- ECG pour juger du retentissement d'une hyperkaliémie
- Un prélèvement sanguin sera effectué pour dosage du cortisol, dont l'effondrement dans cette situation de stress viendra ultérieurement confirmer le diagnostic. Un test au Synacthène pourra être réalisé une fois la période aiguë passée.

Il ne faut pas attendre le résultat des examens complémentaires pour traiter. Même en cas de doute, il ne faut pas hésiter à instituer la réanimation hydro électrolytique et l'hormonothérapie : des erreurs par excès sont préférables à des erreurs par défaut.

d- Traitement

Il doit être débuté dès le diagnostic suspecté, au domicile du malade si possible (injection IV ou IM de 100 mg d'hydrocortisone) puis poursuivi à l'hôpital, en USI. Il comporte :

1. *Apport d'eau, de sucre, de sel*
 - 2 à 3 litres de sérum glucosé isotonique additionné de 9 g/l de NaCl pendant les deux premières heures (préférable au sérum salé isotonique car il faut apporter du glucose), *sans adjonction de KCl*. La quantité de liquide à apporter dans les 24 premières heures est de l'ordre de 6 à 8 litres.
 - En cas de collapsus sévère : remplissage vasculaire par succédanés sanguins et amines pressives.
2. *Traitement hormonal par voie parentérale*
 - Soit uniquement fortes doses d'hydrocortisone IV : 400 mg en perfusion continue par seringue électrique pour les 24 h, après un bolus IV de 100 mg : à ces doses, l'hydrocortisone a un pouvoir minéralocorticoïde, qu'il est inutile d'associer.
 - Soit doses moins importantes d'hydrocortisone : 100 mg IM toutes les 6 heures (moins bonne résorption qu'en perfusion), après un bolus IV de 50 ou 100 mg, associées à du Syncortyl* (DOCA), 5 mg IM toutes les 12 heures
3. *Recherche et traitement du facteur déclenchant, notamment infectieux*
4. *Surveillance*
 - Clinique : pouls, pression artérielle, diurèse, température, bases pulmonaires, ECG (recherche de signes d'hyperkaliémie).
 - Biologique : ionogramme sanguin toutes les 4 heures permettant d'adapter les apports de liquides et d'électrolytes.
5. *Après la phase aiguë*
Diminution progressives des apports hydro sodés et hormonaux ; passage à la voie orale après 3 à 4 jours.

SYNDROME DE CUSHING

Le terme de syndrome de CUSHING regroupe l'ensemble des manifestations secondaires à un excès de glucocorticoïdes. Il s'agit d'une affection rare mais grave, pouvant être létale par elle-même, indépendamment de sa cause. Le syndrome de Cushing relève de multiples étiologies dont le diagnostic n'est pas toujours aisé.

I- Etiologies, physiopathologie

1-Syndromes de Cushing ACTH-dépendants

La production excessive de glucocorticoïdes est due à une stimulation exagérée de la corticosurrénale par l'ACTH, entraînant une hyperplasie bilatérale des surrénales.

a- Origine hypophysaire

- On réserve à cette forme, la plus fréquente (environ 70 %), le nom de maladie de Cushing
- Il existe presque toujours (90 % des cas) un micro adénome corticotrope hypophysaire, plus rarement un macro adénome, à l'origine de la sécrétion inappropriée d'ACTH.
- Le mécanisme de survenue de ce micro adénome n'est pas complètement élucidé, mais il s'agit plus vraisemblablement d'un adénome hypophysaire primitif (tumeur d'origine monoclonale) que d'une stimulation anormale par le CRH hypothalamique.
- Les cellules corticotropes adénomateuses ont une résistance au rétrocontrôle par le cortisol dont la quantité nécessaire pour freiner la sécrétion d'ACTH est supérieure à la normale : un hypercortisolisme permanent s'installe donc. Néanmoins, l'administration de fortes doses de corticoïdes est capable de freiner cette sécrétion excessive d'ACTH et donc de cortisol endogène

b- Sécrétion ectopique d'ACTH (Cushing para néoplasique)

- Représente au moins 10 % des syndromes de Cushing spontanés.
- Une multitude de tissus normaux (ovaires, testicules, poumons thymus, pancréas etc.) expriment le gène de la ProOpioMélanocortine (POMC) d'où dérive l'ACTH, mais l'activité de ce gène est normalement réprimée. Dans certaines tumeurs, il existe une surexpression de ce gène et elles peuvent alors sécréter de l'ACTH, généralement en très grande quantité : Tumeurs à petites cellules du poumon, tumeurs pancréatiques endocrines, thymiques, tumeurs carcinoïdes surtout, bronchiques ou digestives.
- Classiquement, cette production d'ACTH n'est pas freinée par de fortes doses de dexaméthasone, mais certaines tumeurs (*carcinoïdes* surtout) possèdent des récepteurs aux glucocorticoïdes et peuvent être freinées, d'où les difficultés diagnostiques.

c- Sécrétion ectopique de CRH

Très rares. La production tumorale de CRH stimule la production hypophysaire d'ACTH.

2-Syndromes de Cushing ACTH-indépendants

- Les surrénales secrètent du cortisol de façon autonome, et donc freinent l'ACTH endogène.
- Il s'agit habituellement d'une lésion unilatérale dont l'hyperactivité freine l'axe corticotrope et met au repos la surrénale controlatérale.

a- Adénome surrénalien

- Environ 10 % des causes de Cushing.

- Tumeur généralement de petite taille, bien encapsulée et bénigne, encore que la bénignité ne puisse être totalement assurée et que leur potentiel évolutif vers la malignité soit possible, d'où la nécessité d'un suivi régulier après traitement.

b- Cancer surrénalien (corticosurrénalome malin)

- Environ 10 % des causes de Cushing de l'adulte, mais plus fréquentes chez l'enfant et le vieillard.
- Tumeur maligne de très mauvais pronostic, de grande taille, très rapidement invasive localement et à distance (métastases pulmonaires et hépatiques).
- Peut se manifester par un hypercortisolisme dominant mais *souvent associé* à une sécrétion anormale d'*androgènes*, voire d'estrogènes, une sécrétion anormale des *précurseurs* de la stéroïdogénèse.

II- Signes cliniques et para cliniques

Ils sont directement liés à l'action du cortisol. Certains sont particuliers à certaines étiologies.

1-Modification de la répartition des graisses

Les glucocorticoïdes altèrent l'accumulation et la répartition des graisses, préférentiellement vers le secteur viscéral. Ils entraînent une prise de poids, généralement modérée chez l'adulte, et plus qu'une obésité existe une modification de la répartition des graisses avec obésité *faciotronculaire* de type androïde :

- visage arrondi avec hypertrophie des boules de Bichat
- comblement des creux sus claviculaires et axillaires, « bosse de bison »
- abdomen proéminent

2-Signes d'hyper catabolisme protidique

Joint à la modification des graisses, ils donnent au malade un aspect particulier

- *Atrophie musculaire* +++ , prédominant aux racines et aux cuisses. Elle provoque une faiblesse musculaire parfois très invalidante
- *Atrophie cutanée* : la peau est mince, fragile, facilement excoriée, maculée de taches purpuriques ou d'ecchymoses spontanées ou survenant pour des traumatismes minimes. La rupture des fibres élastiques de la peau est responsable de *vergetures* typiquement larges, rouges, verticales, siégeant sur l'abdomen, la racine des cuisses et des bras, les seins.
- *Fragilité capillaire*, responsable des ecchymoses et des taches purpuriques
- *Ostéoporose*, responsable de douleurs osseuses, de fractures spontanées (tassements vertébraux surtout)

3-Autres signes cliniques dus à l'excès de cortisol

- *Hypertension artérielle*, liée à l'action minéralocorticoïde de cortisol. Des complications oculaires, rénales, cardiovasculaires peuvent déjà exister lorsque la maladie a été reconnue à un stade avancé.
- *Erythrose des pommettes*, donnant un aspect de « trogne » au visage bouffi.
- *Hirsutisme* habituellement discret.
- *Aménorrhée*, l'excès de cortisol freinant l'axe gonadotrope
- *Troubles psychiques* très fréquents : habituellement sur le mode dépressif, parfois irritabilité, agressivité.

- *Susceptibilité exagérée aux infections* par diminution de l'activité du système immunitaire.

4 Signes biologiques dus à l'excès de cortisol

- *Polyglobulie* (le cortisol stimule l'érythropoïèse), *polynucléose neutrophile* *Hyperglycémie* (le cortisol stimule la néoglucogenèse et induit une insulino-résistance post récepteur), ou seulement intolérance au glucose.
- *Hyperlipidémie* par augmentation de la synthèse hépatique des VLDL, LDL, HDL, triglycérides
- *Hypokaliémie*, généralement modérée : l'action minéralocorticoïde du cortisol se manifeste surtout quand sa production est énorme, c'est à dire dans les cancers surrenaux et les syndromes paranéoplasiques.
- *Insuffisances gonadotrope et thyroïdienne par freinage* hypothalamique

5-Signes particuliers à certaines étiologies

- Une *mélanodermie* évoque une forte sécrétion d'ACTH : elle est surtout marquée dans les syndromes paranéoplasiques
- Un *hirsutisme* discret est possible dans toutes les étiologies, mais lorsqu'il est important et s'accompagne d'autres signes de *virilisme* il oriente vers une sécrétion anormale d'androgènes associée et donc vers une *tumeur maligne surrénale*.

III-Diagnostic positif du syndrome de Cushing

Il repose sur la biologie. Etant donné la gravité de la maladie, la lourdeur des examens à visée étiologique, *il doit être certain avant de passer à l'étape suivante.*

- *Le cortisol plasmatique dosé à 8h est sans valeur* : il peut être normal au cours des syndromes de Cushing ou au contraire élevé chez un sujet normal du simple fait du stress du prélèvement.

D'autres examens sont nécessaires :

- Cycle du cortisol (prélèvements toutes les 4 heures), montrant une perte de la variation circadienne normale, avec un cortisol vespéral et nocturne de chiffre égal, voire supérieur à celui de 8h
- Cortisol libre urinaire des 24h (FLU) : élevé (traduit la production quotidienne)
- Absence de freinage du cortisol plasmatique au freinage « minute » (1mg de dexaméthasone à minuit : test de débrouillage).
- Absence de freinage du cortisol plasmatique au freinage « faible » (2mg de dexaméthasone par jour pendant deux jours). Ce test est indispensable pour être certain du diagnostic.

IV-Diagnostic étiologique

Il repose sur la biologie et l'imagerie

Le taux d'ACTH plasmatique permet de séparer les causes surrenales des autres étiologies.

1-Le taux d'ACTH est effondré : cause surrénale

Dans ces étiologies, l'hypersécrétion de cortisol :

- n'est pas freinable par de fortes doses de dexaméthasone (Freinage « fort » : 8 mg/j pendant 2 jours)
- n'est pas stimuable par le Synacthène ou le CRH

Il peut s'agir d'un adénome ou d'un cancer

1. *En faveur de l'adénome*

- Hypersécrétion exclusive de glucocorticoïdes
- Tumeur bien limitée et non invasive au scanner ou à l'IRM
- La scintigraphie à l'iodocholestérol, si elle est pratiquée, montre une fixation exclusive et homogène du côté de l'adénome avec extinction de la surrénale controlatérale

2. *En faveur du cancer*

- Association fréquente à une *hypersécrétion d'androgènes* : DHA et DHAS, Delta 4 androsténédione, testostérone plasmatiques élevés.
- Augmentation du taux des *précurseurs* de la stéroïdogénèse : 17 OH progestérone, Composé S (11 désoxycortisol)
- Présence d'une masse surrénale invasive au scanner ou à l'IRM avec déjà souvent des métastases pulmonaires ou hépatiques.
- Scintigraphie à l'iodocholestérol : fixation exclusive et hétérogène du côté de la lésion (peu d'intérêt)

2-Le taux d'ACTH est normal ou élevé : origine hypophysaire ou paranéoplasique

1. *En faveur d'une origine hypophysaire (Maladie de Cushing)*

- *Taux d'ACTH modérément élevé, voire normal* (ce qui est inapproprié en face d'un cortisol élevé)
- *Absence de dissociation entre le taux de LPH et d'ACTH* (proviennent tous deux de la POMC et sécrétés normalement de façon équimolaire)
- *Freinage positif du cortisol par de fortes doses de dexaméthasone* (« freinage fort » : 8 mg/j pendant 2 jours) : les cellules adénomateuses conservent une faible sensibilité au rétrocontrôle.
- *Tests de stimulation de l'ACTH positifs* : Test à la métopirone, test à la CRH, *hypoglycémie insulinaire* : réponse explosive de l'ACTH et du cortisol lors de la stimulation.
- Mise en évidence du micro adénome hypophysaire (ou macro adénome) par *l'imagerie* : scanner ou mieux IRM

2. *En faveur d'une origine paranéoplasique*

- *Taux d'ACTH souvent très élevé* (mélanodermie)
- *Augmentation du rapport LPH/ACTH* (supérieur à 6) par altération du processing de la POMC
- *Absence de freinage au test de freinage fort par la dexaméthasone*
- *Absence de réponse à la stimulation* par la métopirone, la CRH ou l'hypoglycémie
- *Imagerie* : mise en évidence de la tumeur responsable (pulmonaire, pancréatique)

V-Formes cliniques

1-Forme de l'enfant

- Avant la puberté, un des meilleurs signes du syndrome de Cushing, associé aux autres signes d'hypercortisolisme, est la *cassure brutale de la courbe de croissance*
- Dans 50 % des cas, il s'agit d'un corticosurrénalome malin.

2-Formes associées

- Tumeur hypophysaire sécrétant de l'ACTH dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type I (avec hyperparathyroïdie et tumeur pancréatique).

VI-Diagnostic différentiel

1. Obésité.
2. Dépressions endogènes.
3. Alcoolisme chronique.
4. Prise de corticoïdes de synthèse.

VII- Traitement

1-Moyens

a-Réduction de l'hypercortisolisme

1. Anticortisoliques de synthèse
 - OP'DDD (MITOTANE*, disponible uniquement à la pharmacie centrale des hôpitaux). Diminue la synthèse du cortisol par inhibition enzymatique et a de plus un effet toxique sur les cellules surrénaliennes, jusqu'à entraîner une insuffisance surrénale qu'il faudra compenser. Des posologies élevées, 10 à 12 g/j au début sont nécessaires. Tolérance très médiocre : troubles digestifs, hépatiques, neuropathies périphériques, troubles de l'équilibre, hypercholestérolémies.
 - Kétoconazole (NIZORAL*) : médicament antifongique qui, à forte dose, inhibe aussi la stéroïdogénèse, sans effet toxique. Alternative possible en cas d'inefficacité ou intolérance de l'OP'DDD. Effets secondaires hépatiques.
 - Aminogluthétimide (ORIMETHENE*) : efficacité rapide, mais effets secondaires difficilement supportables (ataxie, rashes, léthargie)
2. Surrénalectomie, après préparation par anticortisoliques
 - unilatérale (adénome, cancer surrénal)
 - bilatérale (traitement de dernière intention dans les formes ACTH dépendantes, exceptionnellement utilisé)

b-Traitement étiologique

- Adénomectomie hypophysaire sélective par voie transsphénoïdale
- Radiothérapie hypophysaire externe
- Ablation d'un adénome ou d'un cancer surrénal, de la tumeur responsable d'un syndrome paranéoplasique

2-Indications

a-Maladie de Cushing

- *Microadénomectomie hypophysaire par voie transsphénoïdale+++ :*
 - traitement de choix. Elle obtient de bons résultats dans 80 % des cas.
 - suivie d'une insuffisance corticotrope (par freinage des cellules corticotropes non adénomateuses) prolongée plusieurs mois qui est le meilleur signe de guérison.
 - néanmoins des récurrences à long terme sont possibles.
- *Traitement médical par OP'DDD :*
 - en cas d'échec de la microadénomectomie hypophysaire ou de récurrence.
 - prolongé au moins 1 an, en substituant l'insuffisance surrénale créée.
 - peut obtenir la guérison au prix d'une insuffisance surrénale.
- *Radiothérapie hypophysaire :*
 - en cas d'adénome hypophysaire inextirpable ou récidivant
 - ou systématiquement associée au traitement par OP'DDD
 - son action est lente
- *Surrénalectomie bilatérale*
 - rarement indiquée.

- réservée aux formes graves, en cas d'échec de la chirurgie hypophysaire et de l'OP'DDD et lorsque l'on ne peut attendre l'action de la radiothérapie.

b-Adénome surrénal

- ***Surrénalectomie unilatérale***
 - Après préparation par OP'DDD
 - Suivie d'une insuffisance corticotrope habituellement régressive en quelques mois, qui doit être compensée.

c-Corticosurrénalome

- ***Tumorectomie*** la plus complète possible (souvent difficile)
- ***OP'DDD*** en préparation à l'intervention et en relai : possède une *action antimitotique*
- Les autres chimiothérapies sont inefficaces

d-Cushing paranéoplasique

- ***OP'DDD*** pour traite l'hypercortisolisme
- ***Eradication, si possible de la tumeur responsable***, qui seule permet la guérison
- En cas de carcinoïde inopérable, les *analogues de la somatostatine* (octréotide) peuvent freiner la production d'ACTH, mais sont sans action sur le volume tumoral