

LA MALADIE D'ADDISON :

UN REGARD TOURNÉ VERS LE PASSÉ ET VERS L'AVENIR

VALDES-SOCIN H (1), VROONEN L (1), PÉTROSSIANS P (1)

RÉSUMÉ : En 1849, Thomas Addison découvre des altérations des glandes surrénales à l'autopsie de trois patients décédés avec une anémie idiopathique. Frappé par les travaux d'Addison, Charles-Edouard Brown-Séquard démontre en 1851 que la surrénalectomie bilatérale chez le chien est fatale. Il faut attendre un siècle pour la découverte des hormones du cortex surrénalien, de leur structure et de leurs effets biologiques. Cela a valu en 1950 à Kendall, Reichstein et Hench le prix Nobel en Physiologie ou Médecine. De nos jours, l'adrénalite auto-immune représente presque 80 % des cas diagnostiqués de maladie d'Addison. Les causes de cette affection grave, qui double la mortalité des patients affectés par rapport à la population générale, se sont étoffées de causes génétiques et iatrogènes. Ces dernières sont de plus en plus associées aux thérapies immunologiques contre le cancer. Il est dès lors indispensable d'éduquer le patient avec une maladie d'Addison pour mieux gérer sa maladie et rester réactif aux nombreux facteurs déclencheurs tels que le stress, les infections, la chirurgie. La prise en charge de la maladie d'Addison concerne non seulement les endocrinologues, mais aussi les praticiens de médecine générale et de soins intensifs. De nouvelles études sont en cours afin d'améliorer la compréhension des effets physiologiques et thérapeutiques de l'hydrocortisone, des minéralocorticoïdes et des androgènes surrénaux.

MOTS-CLÉS : *Thomas Addison - Insuffisance surrénalienne - Cortisol - Histoire - Prise en charge*

ADDISON'S DISEASE: LOOKING TO THE PAST AND THE FUTURE

SUMMARY : In 1849, Thomas Addison discovered alterations in the adrenal glands at autopsy of three patients who had died with idiopathic anemia. Struck by Addison's work, Charles-Edouard Brown-Séquard demonstrated in 1851 that bilateral adrenalectomy in dogs was fatal. It was not until 1950 that the discovery of the hormones of the adrenal cortex, their structure and their biological effects allowed Kendall, Reichstein and Hench to win the Nobel Prize in Physiology or Medicine. Nowadays, autoimmune adrenalitis accounts for almost 80 % of cases diagnosed with Addison's disease. The causes of this serious condition, which doubles the mortality rate of affected patients compared to the general population, have been expanded by genetic and iatrogenic causes. The latter are increasingly associated with immunological cancer therapies. It is essential to educate the patients with Addison's disease to improve the management of their condition and to remain responsive to the many triggers such as stress, infections or surgery. The management of Addison's disease is of interest not only to endocrinologists but also to general medical practitioners and critical care specialists. Recent studies aim to improve the understanding of the physiological and therapeutic effects of hydrocortisone, mineralocorticoids and adrenal androgens.

KEYWORDS : *Thomas Addison - Adrenal insufficiency - Cortisol - History - Management*

INTRODUCTION

En 1950, Kendall, Reichstein et Hench partagent le prix Nobel en Physiologie ou Médecine pour leurs découvertes relatives aux «hormones du cortex surrénalien, à leur structure et à leurs effets biologiques» (1, 2). C'est resté un exemple illustrant la médecine translationnelle : la synthèse et production de la cortisone et la démonstration de ses propriétés anti-inflammatoires chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont été déterminant pour développer l'industrie des glucocorticoïdes (1). La disponibilité des glucocorticoïdes de synthèse a permis ensuite aux cliniciens de bénéficier enfin d'une thérapie de remplacement surrénalien. La maladie que Thomas Addison avait décrite au 19^{ème} siècle n'était plus une maladie potentiellement mortelle...

LA MALADIE D'ADDISON

C'est en étudiant trois patients décédés avec une anémie idiopathique que le Dr Thomas Addison (1793-1860) découvre à l'autopsie des altérations des glandes surrénales (Figure 1). Il communique ses résultats à la South London Medical Society le 15 mars 1849 : «On anemia : disease of the suprarenal capsules» (3). Il remarque également que ces patients ne sont pas pâles, comme on aurait pu s'y attendre, mais présentent un tégument hyperpigmenté : il utilise le terme «melasma suprarenal» (Figure 2) (3). En 1855, il décrit onze cas semblables (3). Certains des autres patients ont de nombreuses taches hypopigmentées, réparties sur le visage, mains et parties génitales : ce sont des lésions de vitiligo, dont le mécanisme auto-immun est ignoré à l'époque (3, 4).

Citons Addison dans sa description *principes* : «Les traits principaux et caractéristiques de l'état morbide sur lesquels je voudrais attirer l'attention sont l'anémie, l'asthénie et la faiblesse remarquable du cœur, l'irritabilité de l'estomac et un changement particulier de la couleur de la peau, qui se produit en relation avec un état maladif des capsules supra-rénales» (4).

(1) Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Professeur Thomas Addison (1793-1860).

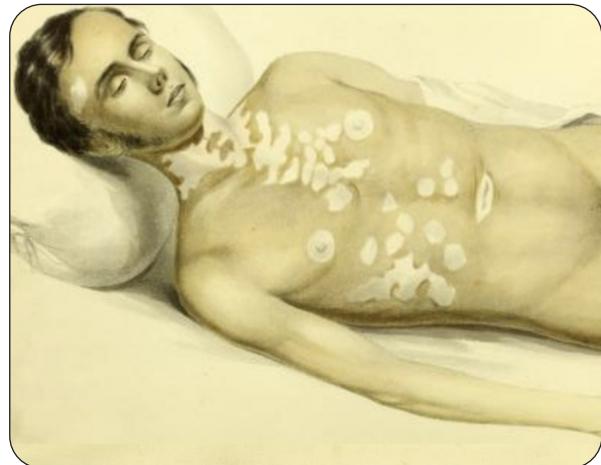


Frappé par les travaux d'Addison, Charles-Edouard Brown-Séquard (1817-1894) démontre l'année suivante à Paris que la surrénalectomie bilatérale chez le chien est fatale (5). Il en déduit que cela est dû à l'absence d'une sécrétion surrénalienne (5). Au temps d'Addison et de Brown-Séquard et jusqu'aux débuts du 20^{ème} siècle, la tuberculose et l'auto-immunité sont les principales causes de l'insuffisance surrénalienne primaire (5, 6). Pour ce qui est de l'anémie originalement décrite par Addison, on sait aujourd'hui qu'elle n'était pas reliée à l'adrénalite. Certains patients décrits par Addison avaient probablement une malabsorption de vitamine B12 dans le cadre d'une gastrite auto-immune, associée à l'adrénalite (polyendocrinopathie auto-immune). Anton Biermer (1827-1892), dans une description ultérieure, donnera son nom à cette anémie mégaloblastique par carence de B12 (maladie de Biermer ou anémie pernicieuse) (6).

HISTOLOGIE SURRENALIENNE ET RÉGULATION

Organes pairs, les surrénales sont caractérisées d'un point de vue histologique par deux entités distinctes, d'origine embryologique différente. La médulosurrénale, partie centrale et d'origine neuroectodermique, est le siège de production des catécholamines. La partie corticale est, quant à elle, issue du tissu méso-

Figure 2. Un des patients principaux décrits par Addison

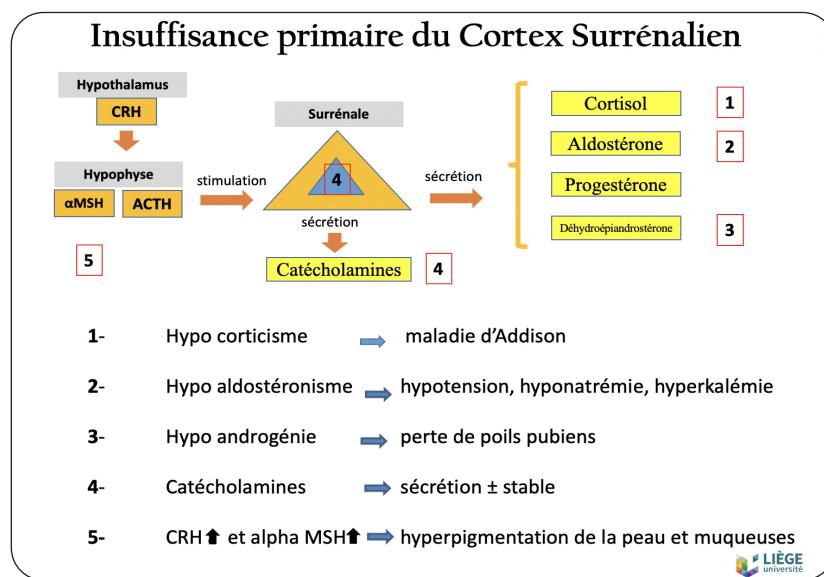


«En mars 1855, on m'a demandé de visiter un malade (M. S.) âgé d'environ 60 ans, qui présentait, à un degré très marqué, les signes de capsules rénales malades». Thomas Addison, (4). Note des auteurs : L'hyperpigmentation généralisée du corps contraste avec des macules hypopigmentées du cou, péri aréolaires et des parties génitales, compatibles avec du vitiligo, suggérant une polyendocrinopathie auto-immune (vitiligo et adrénalite autoimmune).

dermique : elle est le siège de production des stéroïdes surrénaux (aldostérone, cortisol et déhydroépiandrostérone -DHEA-) (Figure 3) (6, 7).

La corticosurrénale est subdivisée en trois couches distinctes. La *zone glomérulée* (sous capsulaire) est le site de production de l'aldostérone, minéralocorticoïde responsable de la régulation du volume circulant effectif. Cette régulation se fait majoritairement via l'axe rénine/angiotensine (6, 7). En cas de baisse de la pression dans l'artère rénale, la rénine est sécrétée par l'appareil juxtaglomérulaire rénal, et favorise à son tour la production d'angiotensine (6, 7). L'angiotensine circulante stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien qui aboutira *in fine* à la réabsorption de sodium rénal, restaurant ainsi le volume circulant effectif. La *zone réticulée* est la zone la plus interne, accolée à la médulosurrénale. Les stéroïdes sexuels surrénaux y sont produits (déhydroépiandrostérone, DHEA). C'est au niveau de la *zone fasciculée* (intermédiaire) que sont produits les glucocorticoïdes. La régulation de ces deux dernières zones est soumise à l'action stimulatrice de l'hormone hypophysaire corticotrope (ACTH) (Figure 3) (6, 7).

Figure 3. Corrélation entre les déficits biochimiques et les manifestations cliniques dans la maladie d'Addison. D'après (2)



ACTH : hormone hypophysaire corticotrope. CRH : corticotropin releasing hormone. MSH : melanocyte-stimulating hormone.

Université de Liège

INSUFFISANCE SURRENALIENNE PRIMAIRE VERSUS SECONDAIRE

Classiquement, on distingue l'insuffisance surrenalienne primaire (ou maladie d'Addison) quand la surrenale est atteinte et l'insuffisance surrenalienne secondaire (insuffisance corticotrope ou centrale) quand l'atteinte concerne l'hypophyse ou l'hypothalamus. Dans l'insuffisance surrenalienne primaire, l'ACTH est élevée suite à la levée du rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ce n'est que dans l'insuffisance surrenalienne primaire que la glande surrenale perd la capacité de synthétiser l'aldostérone (6).

PRÉVALENCE ET ÉTIOPATHOGÉNIE DE LA MALADIE D'ADDISON

En Europe, on estime la prévalence de l'insuffisance surrenalienne primaire entre 82 et 144 cas par million d'habitants, avec, actuellement, une prépondérance de causes auto-immunitaires (80 % des cas) (8).

LES CAUSES AUTO-IMMUNITAIRES

L'adrénalite auto-immune peut se présenter toute seule ou s'inscrire dans un contexte syndromique. Ce sont les polyendocrinopathies (APS) auto-immunes : APS-1 APS-2 et APS-3. (9, 10). L'adrénalite est alors associée à d'autres

atteintes auto-immunes, telles que l'hypoparathyroïdie (APS-1), mais aussi elle peut s'associer à la thyroïdite auto-immune, la gastrite auto-immune, le vitiligo (Figure 3) ou encore le diabète auto-immun de type 1(APS-2 et APS-3). On identifie des autoanticorps chez 60 à 80 % des patients avec adrénalite auto-immune (8). Parmi ces anticorps dirigés contre le cortex surrenalien, le principal antigène est l'enzyme stéroïdogénique 21-hydroxylase (9, 10).

La forme APS-1, ou polyendocrinopathie-candidose-dystrophie ectodermique auto-immune (APECED), est identifiée chez jusqu'à 15 % des patients atteints d'adrénalite auto-immune. L'APS-1 est héritée sur le mode autosomique récessif en raison d'un défaut du gène AIRE (régulateur auto-immun), situé sur le chromosome 21. En ce qui concerne l'adrénalite auto-immune liée à l'APS-2 et l'APS-3, l'identification des causes génétiques précises reste encore à découvrir. La plupart des études suggère une association avec le système HLA (9, 10). Récemment, dans une étude multicentrique de patients avec polyendocrinopathies auto-immunes, nous avons pu identifier quelques cas d'Addison sporadiques et familiaux, porteurs de variants génétiques probablement pathogènes. Les gènes retrouvés participent dans l'équilibre acido-basique cellulaire tels que : ATP4A (gène de la pompe K⁺/H⁺ ATPase) et les transporteurs de solutés intracellulaires ou «solute carriers» de chlore SLC4A2 et SLC26A9 (11).

Ces résultats prometteurs attendent une confirmation par d'autres études.

LES CAUSES IATROGÈNES

Certaines molécules, telles que le kétoconazole ou le fluconazole (des antimycotiques) ou l'éтомидate (un anesthésique) inhibent la synthèse du cortisol. Le phénobarbital, la phénitoïne ou encore la rifampicine accélèrent la métabolisation du cortisol via l'induction du cytochrome hépatique P450. Plus récemment, une adrénalite auto-immune a été constatée chez des patients traités par des anticorps check point inhibiteurs CTLA4 et PD1 (ipilimumab, pembrolizumab, etc) (12, 13).

LES CAUSES GÉNÉTIQUES

L'hyperplasie congénitale des surrénales (CAH - «Congenital Adrenal Hyperplasia») constitue la cause héréditaire principale d'insuffisance surrénalienne. Elle est la conséquence d'un déficit en 21-hydroxylase et aboutit à une élévation plus ou moins importante de la production de DHEA, aux dépens du cortisol et de l'aldostérone. La sévérité et le tableau clinique de la maladie sont la conséquence du taux d'activité résiduelle de l'enzyme (14).

On distingue l'atteinte classique (avec perte de sel) et l'atteinte virilisante, pouvant être responsable d'une ambiguïté sexuelle à la naissance. Cette forme touche 1 cas sur 10.000 à 15.000 naissances par an. La forme classique peut être à l'origine d'une insuffisance surrénalienne sévère, avec collapsus cardiovasculaire dans les premières heures de vie. Ce diagnostic doit être systématiquement évoqué en cas de décès chez un nouveau-né (14).

L'atteinte non classique est une forme de bloc enzymatique plus léger, rarement associée à une insuffisance surrénale. Elle est alors diagnostiquée plus tardivement, lors de bilan d'hyperandrogénie ou de troubles de fertilité chez la femme (14).

D'autres anomalies génétiques peuvent aboutir à une insuffisance surrénalienne. Ces formes génétiques regroupent des mutations inactivantes des gènes du récepteur de l'ACTH et de sa voie de transduction (nicotinamide nucléotide transférase, MRAP et TXNRA2, notamment). Leur mutation détermine une «résistance» à l'action de l'ACTH et, en conséquence, une insuffisance du cortex surrénalien, transmise de façon héréditaire (14).

Certaines mutations du gène DAX sont responsables d'un syndrome d'hypoplasie surrénalienne congénitale liée au chromosome X,

caractérisé par l'association d'une insuffisance surrénalienne consécutive à une organogénèse anormale du cortex surrénalien et d'un hypogonadisme hypogonadotrope (14).

Enfin, l'adrénoleucodystrophie liée au chromosome X est une maladie rare, qui peut se manifester par une démyélinisation progressive du système nerveux central ou une insuffisance surrénalienne périphérique par accumulation d'acides gras à très longue chaîne (14).

AUTRES CAUSES

Autrefois prépondérantes, les causes infectieuses (tuberculose), ou post infectieuses (syndrome de Waterhouse-Friderichsen sur méningocoque *Neisseria Meningitidis*) constituent actuellement une minorité des causes d'insuffisance en Occident. Les pathologies infiltratives (sarcoïdose, hémochromatose) ou les hémorragies surrénales peuvent également aboutir au dysfonctionnement partiel ou complet des surrénales (15).

HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE D'ADDISON

Il est bien documenté dans la maladie d'Addison que le déficit minéralocorticoïde précède le déficit glucocorticoïde, la zone corticale glomérulée étant plus vulnérable à l'auto-immunité. L'insuffisance corticale surrénalienne peut, à son tour, évoluer des mois ou des années sous une forme «compensée» et asymptomatique, avec des niveaux supranormaux d'ACTH et de rénine, permettant de maintenir une sécrétion suffisante de cortisol et d'aldostérone. Des anticorps anti-21 hydroxylase, enzyme participant à la synthèse du cortisol, peuvent alors être détectés (16). Dans ce contexte d'hyper-sécrétion hypophysaire d'ACTH mais aussi d'alpha MSH (par activation de l'axe dépendant du CRH hypothalamique), il s'ensuit une hyperpigmentation de la peau («peau bronzée»). La phase symptomatique se déclare quand cette élévation secondaire d'ACTH ne permet plus de compenser la carence de sécrétion du cortisol et lorsque la sécrétion de rénine ne s'accompagne pas d'une riposte en aldostérone. À ce stade, le patient est à risque de présenter une crise Addisonienne (16).

LA CRISE ADDISONIENNE

Les patients présentant une insuffisance surrénalienne primaire récemment

diagnostiquée ou insuffisamment substituée sont à risque de développer une crise Addisonienne. La survenue d'une crise Addisonienne est d'environ 5 à 10 événements pour 100 patients-année, avec une mortalité de 0,5/100 patients/année. C'est donc une complication potentiellement mortelle en raison de l'incapacité du corps à répondre au stress physiologique (stress émotionnel, hyperactivité physique) ou pathologique (infection urinaire, gastroentérite, fièvre, chirurgie, etc.). Les signes et symptômes comprennent l'hypotension, l'hypoglycémie, les vomissements et la déshydratation, les douleurs abdominales et, dans les cas les plus graves, elle peut aboutir au choc, au coma et au décès. Les morts subites inexpliquées chez les nouveau-nés et les enfants devraient toujours faire suspecter une crise d'insuffisance surréaliennne. La biologie peut montrer une hyponatrémie, une hypoglycémie, une hyperkaliémie (qui est toutefois inconstante), une hypercalcémie et une insuffisance rénale dans les formes avancées, habituellement réversibles après substitution cortisolique (16).

Les décès liés à l'hypoglycémie et leur mécanisme chez les patients atteints d'insuffisance surrénale primaire sont mal répertoriés. La médullosurrénale est le responsable principal de la production de l'adrénaline. Curieusement, les patients addisoniens ont des réserves d'adrénaline réduites, pouvant affecter leur mécanisme de contre-régulation de l'hypoglycémie. Une étude menée au Japon a identifié une insuffisance surréaliennne chez 32 sur 528 patients (6 %) consultant aux urgences avec une hypoglycémie. Les patients avec insuffisance surréaliennne nécessitaient une confirmation diagnostique avec un test de stimulation à l'ACTH synthétique. Leurs symptômes hypoglycémiques comprenaient : des tremblements, des palpitations, de la transpiration, de la faim, des paresthésies, des étourdissements, de la faiblesse et de la confusion. À la biologie, ils avaient plus fréquemment une hyponatrémie et une hyperéosinophilie (16, 17).

PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE AIGUË

L'insuffisance surréaliennne aiguë met en jeu le pronostic vital si elle n'est pas reconnue et traitée à temps (16, 18). Elle doit être suspectée cliniquement devant toute situation de choc inexpliqué, mais aussi chez le patient sous corticoïdes au long cours ou sous certaines molécules, favorisant une auto-immunité ou un effet anticortisolique (16, 18).

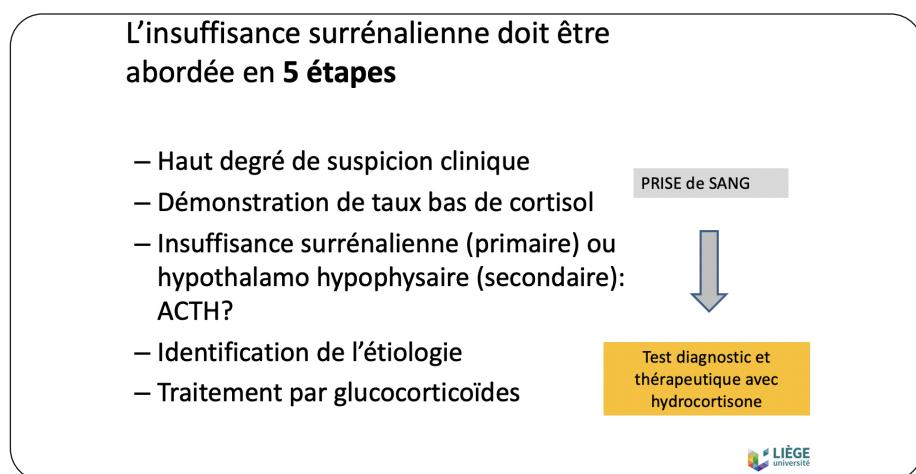
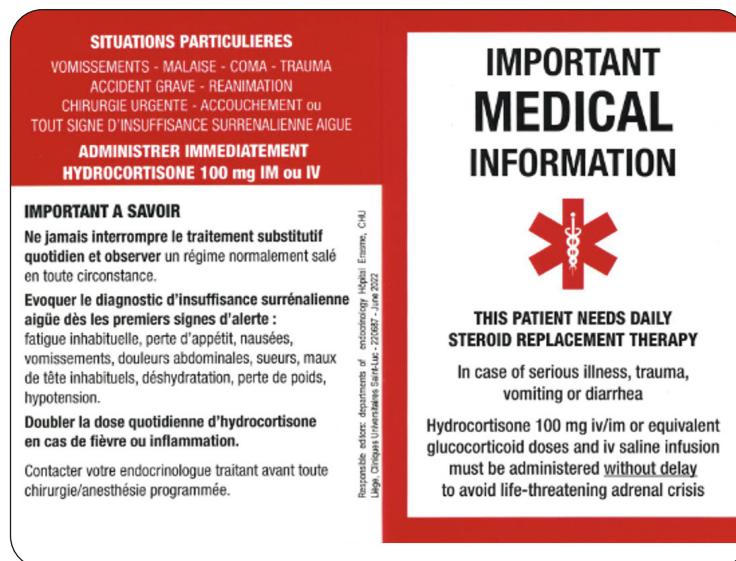
Une concentration de cortisol plasmatique à 8 h inférieur à 138 nmol/L (soit 5 µg/dl) indique une insuffisance surréaliennne, accompagnée d'une élévation supranormale d'ACTH en cas de maladie d'Addison. Lorsque le taux de cortisol est dans les valeurs basses de la norme, le test de stimulation au Synacthen® 250 µg (valeurs seuils : 485 nmol/L soit 18 ng/ml à 60 min après synacthen) est utilisé comme test de référence (19).

Le diagnostic biologique ne doit pas retarder le traitement (19). Au domicile du patient ou dans le trajet vers l'hôpital, un prélèvement sanguin pour dosages ultérieurs peut être suivi de l'administration d'hydrocortisone 100 mg (ou Solucortef®). Il faut également corriger la volémie (via la perfusion de liquide) et les troubles hydro électrolytiques. Un traitement de relais par 200 mg d'hydrocortisone en perfusion continue ou 50 mg IV toutes les 6 heures peut être instauré par la suite (19) (Figure 4).

Parallèlement, il faut rechercher et résoudre le facteur déclencheur de la crise Addisonienne (16). La recherche d'une cause infectieuse telle qu'une pneumonie ou une infection urinaire doit être systématique, afin de mettre en place une antibiothérapie ciblée. À ce propos, la sévérité de l'insuffisance surréaliennne joue un rôle important dans l'issue et la survie d'une pneumopathie extra-hospitalière sévère, comme l'ont démontré Mueller et coll. (20). En ce qui concerne le choc septique, Annane et coll. ont démontré une meilleure survie après hospitalisation et à trois mois chez les patients qui avaient une insuffisance surréaliennne (telle que démontrée par un cortisol < 9 ng/mL après Synacthen®), mais qui recevaient 200 mg d'hydrocortisone et alpha fludrocortisone quotidiennement, en comparaison à ceux qui recevaient seulement un placebo (21).

PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE CHRONIQUE

Un adulte produit quotidiennement 9 à 11 mg de cortisol/m² de surface corporelle, avec un pic de sécrétion matinale (entre 4.00h et 8.00 h du matin) et un nadir à 24.00 h. La dose de substitution d'hydrocortisone conseillée est de 15 à 25 mg/24 heures. Elle est souvent répartie en 3 doses dégressives au fil de la journée (par exemple : 10 mg le matin, 5 mg à midi et 5 mg à 16h) (18). Lorsque l'hydrocortisone est indisponible, des glucocorticoïdes avec une vie moyenne plus longue tels que dexaméthasone (0,25 mg à 0,75 mg/jour) ou prednisolone (2,5 à

Figure 4. Synthèse de la prise en charge de l'insuffisance surrénalienne**Figure 5. Carte d'insuffisance surrénalienne, conçue par le CHU Erasme, le CHU de Liège et le CHU Saint Luc**

7,5 mg/jour) peuvent être utilisés (18). Ces galéniques présentant une demi-vie plus longue, elles exposent à un risque relatif de surdosage à moyen ou long terme. Une forme à prise unique et à libération prolongée existe (Plenadren®), mais elle n'est pas commercialisée en Belgique. Deux études randomisées suggèrent que son utilisation s'associe à une diminution de l'indice de masse corporelle, une amélioration de la pression artérielle et du métabolisme glucidique et un meilleur profil immunologique, avec une moindre susceptibilité aux infections (22), comparée à l'utilisation d'hydrocortisone plusieurs fois par jour (23).

Pour l'insuffisance surrénalienne primaire, la prescription de minéralocorticoïdes tels que la fludrocortisone, de 0,05 à 0,20 mg/jour, est recommandée en association à l'hydrocortisone, pour assurer une pression artérielle normale. Des valeurs élevées de la pression artérielle, une hypokaliémie et une activité rénine effondrée doivent faire suspecter un surdosage en fludrocortisone. Toutes ces mesures nécessitent, en amont, une éducation des patients et du personnel médical à identifier les signes précurseurs et les causes favorisant une insuffisance surrénalienne (16) (Figure 4). Le port d'une carte d'insuffisant surrénalien est recommandé chez les patients addisoniens (Figure 5).

Une équipe anglaise a testé, chez 13 patients, la possibilité de récupérer la fonction corticale résiduelle surrénalienne dans la maladie d'Addison. Ils ont associé le Rituximab 1gx2/j au tetracosactide dépôt (ACTH synthétique) : 62 % des patients ont présenté une augmentation persistante du cortisol sans toutefois de normalisation définitive (24). Cette thérapie «régénérative» semble prometteuse, mais elle nécessite davantage d'études pour confirmation.

La substitution par androgènes tels que la DHEA (25 à 50 mg/jour) peut être bénéfique, particulièrement chez la femme ménopausée avec une maladie d'Addison. Cette substitution permet une amélioration de la libido et du bien-être (25).

CONCLUSIONS

Souvent de cause auto-immunitaire, l'insuffisance surrénalienne est une pathologie pouvant engager le pronostic vital du patient, particulièrement en cas d'infection aiguë. En conséquence, une éducation et un encadrement des malades est indispensable afin d'acquérir les réflexes jugulant la crise Addisonienne (notamment par adaptation des doses de corticoïdes lors de situations à risque). Des nouvelles thérapeutiques (immunothérapie par «check point» inhibiteurs) peuvent également aboutir à un dysfonctionnement surrénalien. Il est donc indispensable que le personnel médical et paramédical soit aussi sensibilisé à reconnaître et à traiter ces crises de carence cortisolique et minéralocorticoïde.

Remerciements

À Madame Michaela Thosen, pour la relecture du manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

- Burns CM. The history of cortisone discovery and development. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42:1-14.
- Valdes-Socin H. Hypertension et glandes surrénales. 2021. Colloques de Cardiologie-CHU NdB. Disponible sur: <https://hdl.handle.net/2268/264285>
- Addison T. Anaemia-disease of the suprarenal capsules. *Med Gazette* 1849;43:517-8.
- Addison T. *On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules*. Londres: Samuel Highley; 1855.
- Brown-Séquard CE. Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales. *C R Hebdo Séances Acad Sci* 1856;43:542-6.
- Valdes-Socin H, Leclercq P, Polus M, et al. La gastrite chronique auto-immune : une prise en charge multidisciplinaire. *Rev Med Liège* 2019;74:598-60.
- Valdes-Socin H, Jouret F, Vroonen L, et al. Système rénine-angiotensine-aldostérone : bref historique et questionnements face à la pandémie COVID-19. *Rev Med Liège* 2020;75(Suppl 1):123-9.
- Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:364-89.
- Winqvist O, Karlsson FA, Kämpe O. 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. *Lancet* 1992;339:1559-62.
- Husebye ES, Anderson MS, Kampe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378:1132-41.
- Calvete O, Reyes J, Valdés-Socin H, et al. Alterations in slc4a2, slc26a7 and slc26a9 drive acid-base imbalance in gastric neuroendocrine tumors and uncover a novel mechanism for a co-occurring polyautoimmune scenario. *Cells* 2021;10:3500.
- Chachati AS, Potorac I, Pétrissans P, Beckers A. Répercussions endocrinianes des immunothérapies. *Rev Med Liège* 2019;74:642-9.
- Lu J, Li L, Lan Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pituitary-adrenal dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2019;8:7503-15.
- Buonocore F, Achermann JC. Primary adrenal insufficiency: new genetic causes and their long-term consequences. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020;92:11-20.
- Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crises: perspectives and research directions. *Endocrine* 2017;55:336-45.
- Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol* 2015;172:R115-24.
- Kawahara T, Tsuji M, Tominaga N, et al. Frequency of adrenal insufficiency in patients with hypoglycemia in an emergency department: a cross-sectional study. *J Endocr Soc* 2022;6:119.
- Husebye ES, Anderson MS, Kampe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2018;378:1132-41.
- Ueland GA, Methlie P, Øksnes M, et al. The short cosyntropin test revisited: new normal reference range using LC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1696-1703.
- Mueller C, Blum CA, Trummler M, et al. Association of adrenal function and disease severity in community-acquired pneumonia. *PLoS One* 2014;9:e99518.
- Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 2018;378:809-18.
- Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:473-81.
- Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, et al. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:173-85.
- Napier C, Gan EH, Mitchell AL, et al. Residual adrenal function in autoimmune addison's disease-effect of dual therapy with rituximab and depot tetracosactide. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:e1250-9.
- Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999;341:1013-20.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Valdes-Socin H, service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.

Email : Hg.valdessoicin@chuliege.be