



## Chapitre 22 ✓

# Insuffisance surrénale aiguë

J. PERNET<sup>1</sup>

### Points essentiels

- L'insuffisance surrénale aiguë (ISA) est une pathologie rare mais qui met en jeu le pronostic vital à court terme.
- Il faut savoir l'évoquer devant **tout état de choc inexpliqué et chez le patient sous corticoïdes** au long cours.
- La confirmation diagnostique repose sur la mesure de la cortisolémie et sur le test au synacthène.
- Le traitement associe la correction de la volémie, des troubles hydro-électrolytiques et l'administration de glucocorticoïdes par voie intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV).
- Un traitement par glucocorticoïdes est recommandé chez le patient en choc septique réfractaire et peut être proposé chez le patient en sepsis sévère et non répondeur au test au synacthène.

Sepsis

### 1. Introduction

L'insuffisance surrénale aiguë (ISA) est une pathologie rare (1/10 000 habitants) mais qui met en jeu le pronostic vital à court terme. Il s'agit d'une urgence thérapeutique, même sans certitude diagnostique. La cause la plus fréquente est l'insuffisance surrénale chronique (ISC) décompensée spontanément ou à la suite d'une pathologie intercurrente. Il est important d'évoquer rapidement le

1. Service d'Accueil des Urgences de l'hôpital Tenon, 55, rue de Pelleport, 75020 Paris.  
Correspondance : J. Pernet, Hôpital Tenon, 55, rue de Pelleport, 75020 Paris.  
E-mail : julie.pernet@tnn.aphp.fr

diagnostic devant des signes évocateurs qui sont malheureusement souvent trompeurs afin d'initier rapidement un traitement adapté. Après quelques définitions et rappels de physiopathologie de l'insuffisance surrénale, nous aborderons les différentes étiologies et finirons par les traitements curatifs et préventifs de l'ISA.

## 2. Définition et physiopathologie

L'insuffisance surrénale est une insuffisance de fonctionnement du cortex **surrénalien** (qui représente 80 à 90 % de la glande), qui synthétise le **cortisol** (principal glucocorticoïde), **l'aldostérone** (principal minéralocorticoïde) et **la DHEA** (principal androgène surrénalien). Le cortisol est, avec le système sympathique, le principal facteur d'adaptation de l'organisme au stress (1). L'aldostérone participe essentiellement à la régulation de la balance hydrosodée et de la pression artérielle sous l'influence de l'angiotensine II et à un moindre degré, de la concentration sanguine du potassium et de la corticotrophine (ou ACTH). La médullosurrénale synthétise elle de l'adrénaline et de la noradrénaline (les catécholamines) (2).

La gravité de l'ISA est avant tout liée au déficit en cortisol. L'atteinte directe de la médullosurrénale est plus rare. Cependant, elle pourrait jouer un rôle dans les manifestations de l'ISA car la synthèse des catécholamines par la médullosurrénale nécessite la présence de concentrations locales élevées de cortisol (3).

L'axe surrénalien est stimulé par toutes les formes de stress. Au niveau de l'hypothalamus, la corticotrophine-releasing hormone (CRH) est sécrétée directement dans la vascularisation portale de l'adéno-hypophyse. La CRH, mais aussi la vasopressine (ou ADH), entraînent la sécrétion d'ACTH par l'antéhypophyse, qui elle-même stimule ensuite la synthèse et la sécrétion de cortisol en favorisant la conversion du cholestérol en prégnénolone dans la corticosurrénale. L'action de l'ACTH est très rapide et se manifeste en quelques minutes. Sa sécrétion est pulsatile ce qui est à l'origine du rythme circadien de la sécrétion du cortisol.

En retour, le cortisol inhibe l'ACTH à l'étage hypophysaire et la CRH au niveau hypothalamique (mécanisme de rétrocontrôle négatif) contrairement aux androgènes surrénaliens qui eux n'exercent pas de rétrocontrôle négatif sur l'ACTH (4).

## 3. Les étiologies de l'insuffisance surrénalienne

### 3.1. Étiologies de l'insuffisance surrénalienne chronique

Les insuffisances surrénales lentes peuvent être d'origine périphérique (primaire, ou maladie d'Addison, par atteinte des glandes surrénales) ou d'origine haute, réalisant un tableau d'insuffisance corticotrope liée à un déficit en ACTH.

### 3.1.1. Périphériques

La première cause d'insuffisance surrénale chronique périphérique est la rétraction corticale des surrénales d'origine auto-immune suivie de la tuberculose bilatérale des surrénales. Les principales étiologies de l'insuffisance surrénale primitive chronique sont résumées dans le **tableau 1**.

**Tableau 1** – Principales étiologies des insuffisances surrénales chroniques périphériques et leurs mécanismes.

Étiologies	Mécanismes
<p>Insuffisance surrénale <u>auto-immune</u> : rétraction corticale</p> <p>80 % des causes de l'insuffisance surrénale basse.</p> <p>Auto-anticorps anti 21 hydroxylase positifs dans 80-90 % des cas au début de l'évolution de la maladie.</p> <p>Surrénales atrophiques au TDM.</p>	<p>Du à des anticorps surrénaux. Peut s'associer à d'autres maladies auto-immunes (thyroïdite d'Hashimoto : syndrome de Schmidt, diabète de type 1, insuffisance ovarienne prématurée, vitiligo...)</p> <p>Peut s'inscrire dans une polyendocrinopathie auto-immune de type 1 ou de type 2.</p>
<p>Tuberculose bilatérale des surrénales : 20 % des causes de l'insuffisance surrénale basse</p>	<p>Dissémination hématogène du BK.</p> <p>Souvent chez des patients transplantés ou immunodéprimés</p>
<p>Tumeurs surrénaliennes bilatérales</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Métastases, surtout dans les cancers pulmonaires</li> <li>– Tumeurs primitives (lymphomes)</li> </ul>
<p>Au cours de l'infection par le VIH (stade avancé)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– localisation surrénalienne d'une infection opportuniste (CMV, toxoplasmose, BK ou mycobactérie atypique, cryptococcose ou histoplasmosse) ou d'une pathologie maligne (lymphome, etc.)</li> <li>– mécanisme iatrogène : mitotane, kétoconazole, rifampicine, etc</li> </ul>
<p>Causes génétiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Adrénoleucodystrophie : 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, une démyélinisation et une insuffisance surrénale</li> <li>– Blocs enzymatiques (hyperplasie congénitale des surrénales). Le plus fréquent porte sur le gène codant pour la 21 hydroxylase entraînant un déficit en aldostérone, en cortisol, et une hyperandrogénie.</li> </ul>
<p>Maladies infiltratives</p>	<p>Amylose</p> <p>Sarcoïdose</p> <p>Lésions mycosiques (histoplasmosse, coccidiomycose)</p>
<p>Iatrogènes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Surrénalectomie bilatérale</li> <li>– Médicaments (voir supra)</li> </ul>

### 3.1.2. Hautes

La première cause d'insuffisance corticotrope est l'arrêt d'une corticothérapie prolongée, en général à dose supraphysiologique. Les autres causes sont :

- les tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire ;
- les pathologies de la tige pituitaire avec infiltration d'origine inflammatoire (sarcoïdose, histiocytose), infectieuse ou tumorale entraînant une insuffisance hypophysaire ;
- les hypophysites d'origine auto-immune ;
- la chirurgie ou radiothérapie dans la région hypophysaire ;
- la nécrose brutale au cours d'un choc hypovolémique dans le post-partum (syndrome de Sheehan).

### 3.2. Étiologies de l'insuffisance surrénalienne aiguë

Dans la majorité des cas, il s'agit de la **décompensation d'une insuffisance surrénale chronique (connue ou non)** dans les circonstances suivantes : **interruption du traitement substitutif, pathologies intercurrentes** (troubles digestifs, fièvre, infection, accident cardio-vasculaire, hyperthyroïdie...), traumatisme, chirurgie ou geste invasif, accident de la voie publique, grossesse, forte émotion. Parfois, aucun facteur déclenchant évident n'est retrouvé.

La cause la plus fréquente des ISA secondaires est l'arrêt brutal d'une corticothérapie au long cours. On considère que l'administration de 20-30 mg de prednisolone chaque jour pendant 5 jours suffit à bloquer l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien de façon prolongée.

Les autres causes d'insuffisance surrénale aiguë surviennent par :

- **nécrose ou hémorragie des deux surrénales au cours des sepsis sévères** (réalisant le fameux syndrome de Waterhouse-Friderichsen au cours des septicémies à méningocoques), de traumatisme abdominal, de syndrome des antiphospholipides, de surdosage en anticoagulant, de grossesse ou de chirurgie ;
- au cours des blocs enzymatiques complets (période néonatale).

## 4. Cas particulier du patient **en réanimation**

En situation de choc (septique, hémorragique, ou anaphylactique) le rythme nyctéméral de la sécrétion du cortisol est aboli et laisse la place à un **hypercorticisme initial** (5). Le cortisol sensibilise les récepteurs périphériques des amines vaso-actives (6) et abaisse le seuil d'extraction maximal d'oxygène du sang, ce qui favorise l'oxygénation tissulaire même en cas de bas débit sanguin. Selon les pathologies en réanimation **malgré** ou à distance de cet hypercorticisme initial, 25 à 65 % des patients développent une insuffisance surrénalienne relative, qui est à la fois d'origine haute et basse et dont le mécanisme n'est pas connu (7).

Au cours du sepsis, la synthèse de l'ACTH augmente, et par conséquence celle du cortisol aussi (8). Plusieurs études montrent que le taux de cortisol sérique augmente avec la gravité du sepsis (7, 9-11). Dans une étude récente réalisée par Zhang *et al.* (12) la concentration sérique de cortisol libre et celle de cortisol total est plus élevée chez les patients septiques par rapport au contrôle (non septiques) mais aussi est plus élevée chez les patients décédés de choc septique que chez les survivants (après choc septique). Le cortisol pourrait être ainsi un marqueur pronostic intéressant surtout chez les patients en choc septique (7, 9, 10). *A contrario* Hamrahian et al estiment que l'augmentation de la sécrétion de glucocorticoïdes au cours de maladies graves ne peut être apprécié lorsque seul le cortisol total sérique est mesuré sachant que 90 % du cortisol sérique circulant est lié aux protéines (13). Dans cette étude près de 40 % des patients ayant une hypoprotéïnémie avait une concentration sérique de cortisol total basse avec en revanche des concentrations de cortisol libre (de base et après test à l'ACTH) – forme physiologiquement active – normales, c'est-à-dire qu'ils ne présentaient pas d'insuffisance surrénale. Ces auteurs préconisent plutôt de mesurer les concentrations de cortisol libre, qui serait un meilleur reflet du fonctionnement de l'axe hypothalamo-surrénalien.

Dans d'autres études, certains patients sévèrement malades ont des taux de cortisol circulant bas, ce qui pourrait être le reflet d'une inaptitude de l'axe hypothalamo-surrénalien à répondre à une situation de stress (14). Dimopoulou *et al.* (15) ont réalisé une étude prospective incluant 203 patients d'une unité de soins intensifs : les survivants et les non-survivants avaient des cortisolémies de base et des valeurs de pics (physiologique et après test au synacthène) de cortisol comparables. Mais après le test au synacthène, les non-survivants présentaient une augmentation du cortisol significativement moins importante que les survivants. Cette élévation plus faible du taux de cortisol après le test au synacthène constituait un facteur prédictif indépendant de mortalité.

En réanimation l'axe corticotrope est évalué par un test standard au synacthène (250 µg IVD d'ACTH et dosage de la cortisolémie à T0, T30 et T60 minutes). Une cortisolémie basale inférieure à 3µg/dl définit une insuffisance surrénale absolue. La plupart des études publiées définissent une insuffisance surrénale relative par une cortisolémie de base inférieure à 10 µg/dl ou par une augmentation inférieure à 9 µg/dl lors du test au synacthène, définissant ainsi les patients « non répondeurs » (7, 16).

### Faut-il des corticoïdes ds le sepsis?

Actuellement, certains estiment qu'il n'y a pas d'indication à l'utilisation des glucocorticoïdes à forte dose pour une courte durée chez les patients atteints de sepsis sévère (étude européenne CORTICUS) (9). Il est par contre suggéré que les patients non répondeurs au test au Synacthène® et en choc septique réfractaire bénéficient d'un traitement par hydrocortisone à la dose de 200 à 300 mg/j en bolus ou en perfusion continue pendant 5 à 7 jours (10, 17).

Au cours du choc hémorragique traumatique, il n'est pas rare d'observer une insuffisance surrénalienne en même temps que les besoins en drogues

vasopresseurs augmentent (6, 18). Dans une étude (6) était observée une amélioration de la réponse pressive chez les patients polytraumatisés en choc hémorragique ayant reçu de l'hydrocortisone. Une étude prospective récente française, l'étude Hypolyte (19), a montré que l'hydrocortisone diminuait l'incidence des pneumopathies nosocomiales, la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation chez les polytraumatisés atteints d'insuffisance surrénale relative.

## 5. Tableau clinique

### 5.1. L'insuffisance surrénale lente

#### 5.1.1. L'insuffisance surrénale primaire (maladie d'Addison)

Le tableau clinique peu spécifique et le début insidieux des symptômes rendent le diagnostic difficile. Seule la mélanodermie est évocatrice. Parmi les signes cliniques les plus souvent rencontrés, on peut trouver :

- l'asthénie physique et psychique ; elle est maximale en fin de journée et à l'effort ;
- l'amaigrissement, l'anorexie, avec toutefois une conservation de l'appétence pour le sel ;
- l'hypotension artérielle (traduisant la déshydratation extra-cellulaire) ;
- nausées fréquentes : l'apparition de vomissements, de diarrhées et de douleurs abdominales doivent faire craindre une ISA ;
- la mélanodermie.

De façon moins constante on peut retrouver un syndrome dépressif, et chez la femme, une aménorrhée, une dépilation axillaire et pubienne.

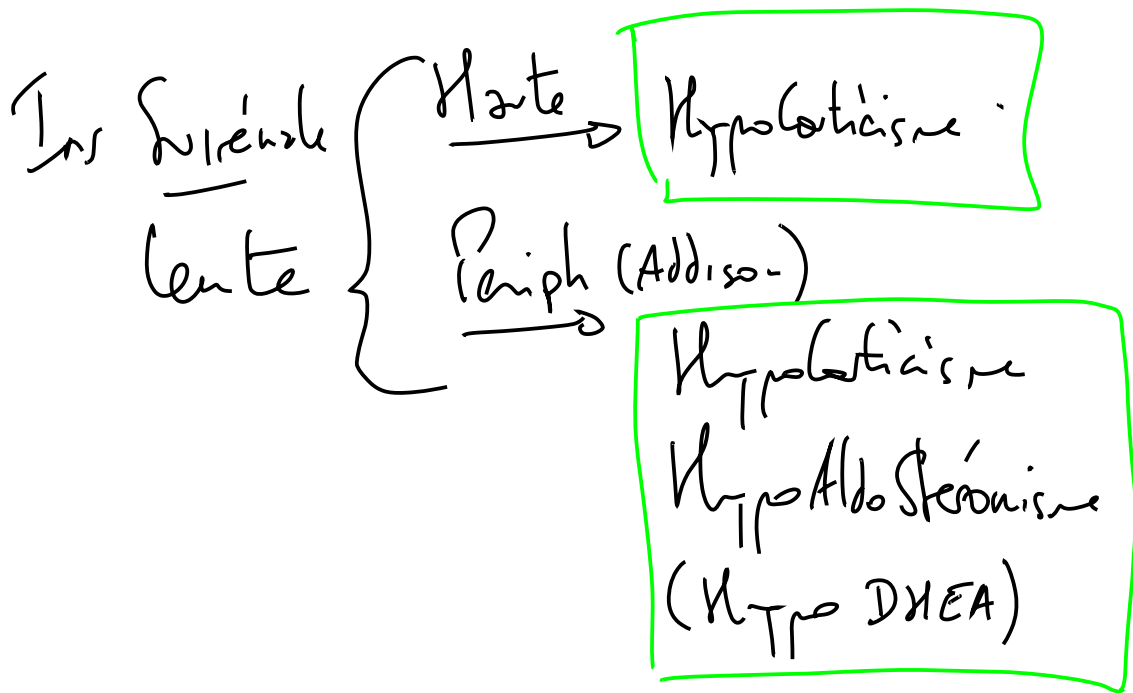
Biologiquement l'insuffisance en aldostérone entraîne une hyponatrémie par perte sodée urinaire (natriurèse augmentée) avec tendance à la déshydratation extracellulaire et à l'hyperhydratation intracellulaire par transfert de l'eau vers le secteur intracellulaire et une hyperkaliémie (par échange Na/K au niveau du rein). L'hémogramme peut montrer une anémie modérée, normochrome, normocytaire, une leucopénie et une hyperéosinophilie. Le **tableau 2** résume les différents profils hormonaux de l'insuffisance surrénale périphérique et de l'insuffisance corticotrope.

**Le terme haute est mal choisi car c'est l'ins. d'une partie seule de la surrénale, celle régulée par l'antéhypophyse via l'ACTH**

#### 5.1.2. L'insuffisance surrénale haute

Il n'y a pas de perte de sel car la sécrétion d'aldostérone est préservée et l'ACTH est basse.

Les signes cliniques sont souvent moins marqués, en particulier la baisse tensionnelle et les troubles digestifs. L'asthénie peut être la seule manifestation clinique. La mélanodermie est remplacée par une pâleur. Il peut s'y associer, en fonction de l'étiologie, des signes témoignant du déficit des autres hormones



**Tableau 2** – Diagnostics des insuffisances surrénales.

	Insuffisance surrénale primitive	Insuffisance corticotrope Isolée
Cortisolémie	Basse	Basse
ACTH	Haute	Basse
Aldostérone rénine	Basse Haute	Normale Normale
Test au synacthène	Réponse insuffisante	Réponse insuffisante (ou faussement normal)

hypophysaires, un syndrome tumoral avec des signes de compression chiasmatique et des céphalées. Biologiquement sur le ionogramme, on peut retrouver une **hyponatrémie de dilution** mais pas d'hyperkaliémie. L'hypoglycémie est plus fréquente en cas d'insuffisance antéhypophysaire globale.

## 5.2. L'Insuffisance Surrénale Aiguë

*To be fixed in (Biaction) ...*

Il existe souvent :

- une **déshydratation extracellulaire majeure** avec **collapsus** cardio-vasculaire et pli cutané ;
- des **troubles digestifs** : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales pouvant mimer un **tableau pseudo-chirurgical** ;
- des douleurs musculaires diffuses ;
- des **troubles neuropsychiques** : confusion, délire, obnubilation, coma ;

Les éléments de gravité sont résumés dans le **tableau 3**.

*↳ ça change quoi ? transmissible ?*

**Tableau 3** – Éléments de gravité cliniques à rechercher au cours d'une ISA.

Troubles cardio-vasculaires	PAS < 110 mmHg FC > 120/min
Troubles digestifs	Vomissements répétés : plus de 2 en moins de 4 heures Diarrhée importante Douleurs abdominales intenses
Troubles neurologiques	Crise convulsive Troubles de la conscience (Glasgow < 14)
Sepsis grave ou choc septique	
Désordres hydroélectrolytiques sévères	Hypoglycémie sévère < 0,4 g/L Hyperkaliémie avec troubles ECG



## 6. Examens complémentaires de l'ISA

Classiquement, les **ionogrammes sanguin et urinaire** retrouvent une **hyponatrémie**, une **hyperkaliémie**, une **hypoglycémie**, une augmentation de la **natriurèse** et une élévation de l'urée et de la créatininémie secondaire à **l'insuffisance rénale fonctionnelle**.

*Dest<sub>2</sub>O extra*

L'**ECG** permet l'appréciation du retentissement cardiaque de l'hyperkaliémie éventuelle.

Une **cortisolémie** devrait être prélevée, même si le traitement de l'ISA sera instauré sans en attendre les résultats (elle reviendra effondrée).

*→ Déjà ?*

À distance de l'épisode aigu sera réalisé un test au synacthène qui consiste en l'injection IM ou IV de 0,25 mg de synacthène (analogue de l'ACTH) puis du dosage de la cortisolémie 1 heure après. Le test est considéré comme positif si la cortisolémie dépasse 210 ng/mL (ou 600 nmol/L, ou 21 mg/100 mL). Une réponse insuffisante au test affirme l'insuffisance surrénale (20).

Le test à la métopirone et le test à la lysine vasopressine (LVP) sont des tests dynamiques permettant d'évaluer l'axe corticotrope (21).

## 7. Le traitement

Il est débuté dès le diagnostic suspecté et si possible après les dosages hormonaux et repose sur une réhydratation avec du sérum salé isotonique (comme un choc hypovolémique), une opothérapie substitutive et une surveillance en milieu spécialisé. Nous proposons ci-dessous un schéma thérapeutique utilisable.

### 7.1. Chez l'adulte

#### 7.1.1. Au domicile du patient

Administration de 100 mg d'hydrocortisone IM ou IV (les patients insuffisants surrénaliens connus doivent disposer chez eux plusieurs ampoules conservées au réfrigérateur).

Le patient bénéficiera ensuite d'un transport médicalisé vers un milieu hospitalier après prise de contact avec un service de soins intensifs/réanimation.

#### 7.1.2. À l'hôpital

Il s'agit d'une urgence thérapeutique, justifiant généralement une hospitalisation en réanimation. Le traitement est basé sur :

#### 1. Correction de l'hémodynamique :

Remplissage par du **sérum physiologique : 500 mL en débit libre à renouveler si besoin (objectif de PAM > 65 mmHg) sans adjonction de KCl.**

Drogues vasopressives à débiter immédiatement si l'hypotension (PAS  $\leq$  70 mmHg) engage le pronostic vital.

## 2. Correction d'une hypoglycémie éventuelle

## 3. Correction des troubles hydroélectrolytiques (apports sodés et glucidiques)

Perfusion sur la base de 20 mL/kg/4-6 heures initialement, à adapter ensuite à l'état d'hydratation, de la glycémie et de la reprise des apports oraux.

## 4. Traitement hormonal substitutif : 2 modalités

Soit réalisation d'un bolus de 100 mg d'hydrocortisone (HSHC) avec relais par 120 à 240 mg/24 h en IVSE ; à ces doses, l'hydrocortisone a une action minéralocorticoïde, qu'il est alors inutile d'associer.

Soit réalisation d'un bolus de 50 ou 100 mg d'hydrocortisone IV avec ensuite injection de 25 à 50 mg d'hydrocortisone IV toutes les 4 à 6 heures.

## 5. Recherche et traitement du facteur déclenchant, notamment infectieux

Au décours de la phase aiguë les apports hydrosodés et hormonaux seront diminués progressivement avec un relais par la voie orale en 3-4 jours.

Le traitement hormonal substitutif au long cours associe :

- un glucocorticoïde : Hydrocortisone<sup>®</sup>, 20 à 30 mg/j, deux tiers de la prise le matin et un tiers à midi ;
- avec un minéralocorticoïde en cas d'insuffisance surrénale périphérique: Fludrocortisone<sup>®</sup>, 50 à 150  $\mu$ g/j en 1 ou 2 prises.

À distance, il faut associer les règles hygiéno-diététiques :

- régime normosodé ;
- doubler la dose en cas de situations à risque de décompensation (anesthésie, chirurgie, geste invasif, infection, fièvre, toute pathologie intercurrente), augmenter les doses pendant la grossesse ;
- ne jamais arrêter le traitement ;
- carte de traitement à conserver sur soi ;
- hydrocortisone injectable à garder au domicile (100 mg à injecter en IM en cas de vomissements ou de malaise ou d'autres signes de décompensation surrénalienne) ;
- pas d'automédication (en particulier laxatifs et diurétiques).

## 7.2. Chez l'enfant

**Les principes du traitement sont similaires à ceux de l'adulte et sont basés sur :**

1. *La correction de l'hémodynamique*

Remplissage par du sérum physiologique : NaCl 0,9 % : 20 mL/kg en débit libre à répéter si besoin (+/- drogues vasopressives)

2. *La correction d'une hypoglycémie éventuelle*

3. *La correction des troubles hydroélectrolytiques*

4. *Le traitement hormonal substitutif : HSHC 2 mg/kg IV toutes les 4 à 6 heures*

## 8. Conclusion

L'ISA est une pathologie rare, mais qui met en jeu le pronostic vital à court terme. La clinique est souvent trompeuse mais le contexte peut être évocateur : une des causes principales d'ISA est l'arrêt brutal d'une corticothérapie au long cours. La confirmation diagnostique est obtenue par le test au synacthène, dont on ne doit pas attendre les résultats pour débiter le traitement. Celui-ci repose sur le remplissage vasculaire et l'administration en urgence d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

En réanimation, le pic initial de cortisolémie est corrélé à la gravité des lésions, et chez les patients les plus graves, une cortisolémie basse serait un facteur pronostic défavorable. L'utilisation des glucocorticoïdes au cours du choc septique a été suggéré par de nombreuses études, et il semblerait que son utilisation au cours du choc hémorragique traumatique avec ou sans traumatisme crânien soit prometteuse.

## Références

1. Golden S.H., Wand G.S., Malhotra S., Kamel I. & Horton K. Reliability of hypothalamic-pituitary-adrenal axis assessment methods for use in population-based studies. *Eur. J. Epidemiol.* 2011 ; 26 : 511-25.
2. Tank A.W. & Lee Wong D. Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Compr. Physiol.* 2015 ; 5 : 1-15.
3. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 1996 ; 335 : 1206-12.
4. Russell G.M., Kalafatakis K. & Lightman S. L. The importance of biological oscillators for HPA activity and tissue glucocorticoid response: Coordinating stress and neurobehavioural adaptation. *J. Neuroendocrinol.* (2014). doi:10.1111/jne.12247.
5. Annane D. & Cavaillon J.-M. Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside? *Shock Augusta Ga* 2003 ; 20 : 197-207.
6. Hoen S. *et al.* Hydrocortisone increases the sensitivity to alpha1-adrenoceptor stimulation in humans following hemorrhagic shock. *Crit. Care Med.* 2005 ; 33 : 2737-43 .

7. Annane D. *et al.* A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000 ; 283 : 1038-45.
8. Molenaar N. *et al.* Assessing adrenal insufficiency of corticosteroid secretion using free versus total cortisol levels in critical illness. *Intensive Care Med.* 2011 ; 37 : 1986-93.
9. Moreno R. *et al.* Time course of organ failure in patients with septic shock treated with hydrocortisone: results of the Corticus study. *Intensive Care Med.* 2011 ; 37 : 1765-72.
10. Annane D. *et al.* Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002 ; 288 : 862-871.
11. Boonen E. *et al.* Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N. Engl. J. Med.* 2013 ; 368 : 1477-88.
12. Zhang Q., Dong G., Zhao X., Wang M. & Li, C.-S. Prognostic significance of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones in early sepsis: a study performed in the emergency department. *Intensive Care Med.* 2014 ; 40, 1499-508.
13. Hamrahan A.H., Oseni T.S. & Arafah B.M. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2004 ; 350 : 1629-38.
14. Arafah B. M. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006 ; 91 : 3725-45.
15. Dimopoulou I. *et al.* A prospective study on adrenal cortex responses and outcome prediction in acute critical illness: results from a large cohort of 203 mixed ICU patients. *Intensive Care Med.* 2007 ; 33 : 2116-21.
16. Annane D. *et al.* Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006 ; 174 : 1319-26.
17. Dellinger R.P. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013 ; 39 : 165-228.
18. Hoen S. *et al.* Cortisol response to corticotropin stimulation in trauma patients: influence of hemorrhagic shock. *Anesthesiology* 2002 ; 97 : 807-13.
19. Roquilly A. *et al.* Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. *JAMA* 2011 ; 305 : 1201-9.
20. Dorin R.I., Qualls C.R. & Crapo L.M. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann. Intern. Med.* 2003 ; 139 : 194-204.
21. Santhanam P., Saleem, S.F. & Saleem T.F. Diagnostic predicament of secondary adrenal insufficiency. *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.* 2010 ; 16 : 686-91.