

RESUME:

Les dérivés de synthèse des glucocorticoïdes sont utilisés pour leurs actions dans des affections de natures diverses. Néanmoins, utilisés à des doses supra-physiologiques et au long court, ils sont la cause la plus fréquente de l'insuffisance surrénalienne secondaire.

Cette insuffisance est le plus souvent transitoire, mais peut durer plusieurs mois. Le principal risque est celui d'une décompensation aiguë, qui est grave et parfois mortelle.

Les méthodes d'évaluation et de substitution de la fonction surrénalienne avant arrêt des corticoïdes restent discutées, peuvent reposer sur des dosages de base mais surtout des tests dynamiques, au premier rang desquels le test au synacthène 250µg, met fréquemment en évidence des anomalies de réponse chez les malades sous corticoïdes.

Il n'existe que peu de données dans la littérature sur la fréquence et les déterminants de l'insuffisance surrénalienne chez les patients recevant une corticothérapie orale prolongée.

Nous avons réalisé une étude prospective, chez 56 patients ayant reçu une corticothérapie orale prolongée, sur une durée de un an et demi (de Juin 2011 à Décembre 2012) pour évaluer la fréquence de l'IS chez nos patients adultes et d'essayer de mieux caractériser les situations où le risque de développer cette complication est important. L'âge moyen de nos patients est de 45 ± 15 ans, avec une prédominance féminine de 66 %. La posologie initiale moyenne de prednisone était de 50 ± 22 mg/j. La durée moyenne de la CTC était de 66 ± 74 mois.

L'insuffisance surrénalienne a été objectivée chez 36 cas (soit 64%) IC= 95% [50,4%–76,7%], alors que vingt tests étaient normaux. Concernant l'étude analytique, elle a confirmait que la durée de la CTC est un facteur de risque d'IS biologique ($p = 0,05$).

L'IS biologique est fréquente après corticothérapie prolongée, d'où l'intérêt du test au synacthène 250 μ g qui apparait utile pour reconnaître les patients nécessitant une opothérapie substitutive ou définitive par hydrocortisone.

PLAN :

I. INTRODUCTION

II. CORTICOTHERAPIE

1. Généralités
2. Actions multiples des glucocorticoïdes
3. Axe hypothalamo–hypophyso–surrénalien ou axe corticotrope
4. Pharmacocinétique et mode d'action
5. Règles de décroissance d'une corticothérapie prolongée
6. Effets secondaires

III. INSUFFISANCE SURRENALIENNE SECONDAIRE A LA CORTICOTHERAPIE

1. Généralités et épidémiologie
2. Physiopathologie de l'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie
3. Evaluation clinique à l'arrêt d'une corticothérapie
4. Evaluation biologique de la fonction surrénalienne à l'arrêt d'une corticothérapie.

IV. CAT PRATIQUE LORS DU SEVRAGE D'UNE CORTICOTHERAPIE

1. Situations cliniques
2. Arbre décisionnel

V. OBJECTIF DE L'ETUDE

VI. PATIENTS ET METHODES

1. Patients
2. Réalisation du test au synacthène 250µg.
3. Définition de la réponse au test et le suivi ultérieur
4. Analyse statistique

- VII. RESULTATS
- VIII. DISCUSSION
- IX. CONCLUSION
- X. BIBLIOGRAPHIE

I. INTRODUCTION

Les dérivés de synthèse des glucocorticoïdes sont utilisés pour leurs actions anti-inflammatoires et, à fortes doses [1], immunosuppressives dans des affections de natures diverses [2]. Ces propriétés leur confèrent tout leur intérêt thérapeutique. Néanmoins, utilisés à des doses supra-physiologiques et au long court, ils sont la cause la plus fréquente de l'insuffisance surrénalienne secondaire.

Les glucocorticoïdes de synthèse inhibent l'axe corticotrope par rétrocontrôle négatif sur le système hypothalamohypophysaire, avec baisse des taux d'adrenocorticotrophic hormone (ACTH) plasmatique [2], pouvant conduire à une insuffisance surrénalienne secondaire.

Cette insuffisance est le plus souvent transitoire, mais peut durer plusieurs mois. Le principal risque est celui d'une décompensation aiguë, qui est grave et parfois mortelle, et qui peut survenir en particulier lors d'un stress important et prolongé (intervention chirurgicale par exemple) [3].

Les méthodes d'évaluation et de substitution de la fonction surrénalienne avant arrêt des corticoïdes restent discutées, au premier rang desquels le test au synacthène 250µg, met fréquemment en évidence des anomalies de réponse chez les malades sous corticoïdes [4].

Il n'existe que peu de données dans la littérature sur la fréquence et les déterminants de l'insuffisance surrénalienne (IS) biologique chez les patients recevant une corticothérapie orale prolongée [3].

Nous avons réalisé une étude prospective pour évaluer la fréquence de l'IS chez nos patients adultes et d'essayer de mieux caractériser les situations où le risque de développer cette complication est important.

II. CORTICOTHERAPIE

1. Généralités

La cortisone a été découverte en 1935 par Kendall.

Le terme « corticoïdes » est une contraction de corticostéroïdes. Elles comprennent les glucocorticoïdes physiologiques synthétisés par la corticosurrénale qui sont des hormones stéroïdes à activité métabolique essentielle et les dérivés synthétiques possédant tout ou partie de leurs propriétés biologiques essentiellement utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires puissantes mais qui possèdent également des propriétés minéralocorticoïdes essentiellement [5].

Cette action anti-inflammatoire puissante et souvent spectaculaire s'accompagne d'effets indésirables plus ou moins inéluctables qui sont à l'origine des difficultés de prescription de ces médicaments.

Structure et classification :

Les corticoïdes de synthèse sont donc dérivés de l'hormone naturelle : cortisone et hydrocortisone (ou cortisol).

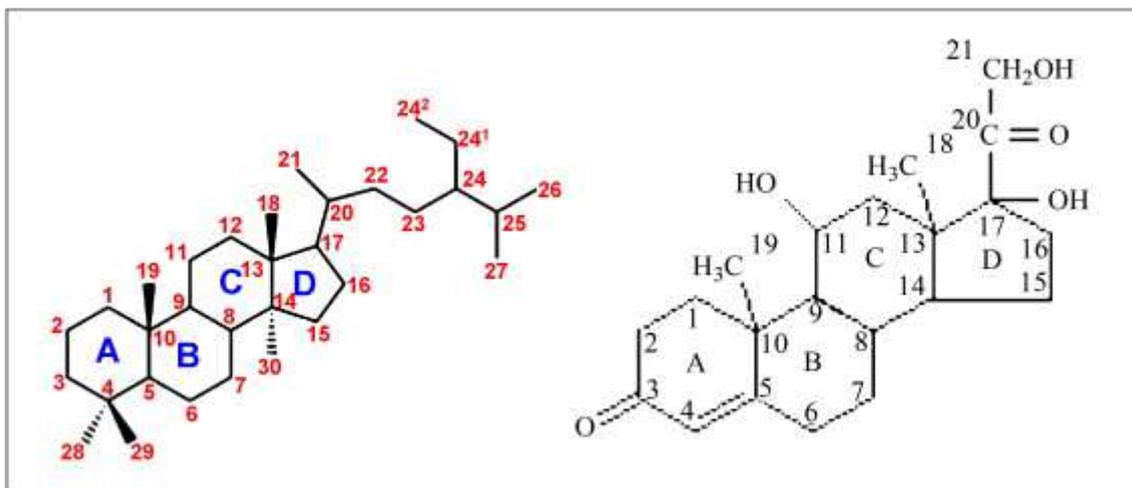


Figure 1 : Structure chimique du cortisol [5]

Les glucocorticoïdes sont synthétisés dans la surrénale à partir du cholestérol à la suite de transformations enzymatiques initiées par l'hormone adrénocorticotrope antéhypophysaire (ACTH). L'hydrocortisone ou cortisol est l'hormone humaine sécrétée à raison de 20 mg/j en moyenne selon un rythme circadien (pic matinal puis décroissance dans la journée).

Les différentes modifications structurales des corticoïdes ont permis d'obtenir un pouvoir anti-inflammatoire plus grand, mais cet effet anti-inflammatoire n'a jamais pu être dissocié des effets métaboliques et de la freination de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien [5].

Tableau I: Classification des corticoïdes

Produit	Nom de spécialité	Equivalence (en mg)	Pouvoir anti-inflammatoire	Demi-vie plasmatique	Demi-vie biologique (heures)
Cortisone	Cortisone®	25	0,8	30 min	8 à 12
Hydrocortisone	Hydrocortisone®	20	1	90 min	8 à 12
Prednisone	Cortancyl®	5	4	60 min	18 à 36
Méthylprednisolone	Médrol® Solumédrol®	4	5	200 min	18 à 36
Triamcinolone	Kenacort®	4	5	200 min	36 à 54
Paraméthasone	Dilar®	2	10	300 min	36 à 54
Dexaméthasone	Décadron® Soludécadron® Dectancyl®	0,75	30	300 min	36 à 54
Betaméthasone	Betnesol® Célestène®	0,6	25	300 min	36 54

2. Actions multiples des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes exercent plusieurs actions dans l'organisme [5]

Anti-inflammatoire : agit sur les différentes phases de l'inflammation, c'est le motif de prescription le plus fréquent. Ils suppriment la production et altèrent la fonction des médiateurs de l'inflammation, ils agissent essentiellement à la phase cellulaire notamment sur le macrophage.

Immuno-modulatrice : Elle est directement liée à l'action sur les lymphocytes. Cet effet est un effet au long cours. Il est notamment mis à profit dans la prévention du rejet de greffe. À forte dose, les corticoïdes inhibent la synthèse des IgG et IgA.

Antiallergique : Les corticostéroïdes s'opposent à la dégranulation des mastocytes et des basophiles, sous l'influence de l'allergène et des IgE spécifiques. Cet effet est puissant et rapide.

Autres effets à l'origine des effets latéraux et indésirables : D'une manière générale, les effets latéraux des corticoïdes surviennent après un temps de traitement prolongé et rarement après une corticothérapie en cure courte. Ils sont majoritairement médiés par la réponse génomique qui est surtout temps-dépendante plus que dose-dépendante [6, 7] .

Freination hypophysaire : sera revue dans un chapitre spécifique.

Action osseuse : Les corticoïdes entraînent une perte osseuse de 4 à 10 % par an dans les traitements prolongés. Ils augmentent la résorption osseuse et diminuent l'action des ostéoblastes. Ils s'opposent à l'absorption intestinale du calcium et diminuent sa réabsorption tubulaire. Ils diminuent également la transformation de la vitamine D en composé actif, ce qui est à l'origine d'une

hyperparathyroïdie réactionnelle venant aggraver la déminéralisation osseuse. Par ailleurs, les corticoïdes augmentent le catabolisme azoté et diminuent la trame collagène. L'os trabéculaire est le plus sensible. L'importance de l'ostéoporose qui en résulte dépendra du capital osseux en début de traitement (sont particulièrement à risque les personnes âgées et les femmes ménopausées), de la durée et de la posologie (> 7,5 mg/j pendant plus de trois mois), de l'existence d'autres facteurs de risque d'ostéoporose associés.

Action musculaire : Myopathie cortisonée : la fonte musculaire prédomine sur les muscles proximaux et est à l'origine de la fatigabilité à l'effort des patients traités par corticoïdes au long cours.

Action cutanée : L'atrophie cutanée résulte du détournement du métabolisme protidique. Elle commence assez rapidement après le début du traitement [8].

Action métabolique

a-Glucides : Les acides aminés et les protéines sont mobilisés à partir des muscles squelettiques, des os et de la peau pour concourir à la formation de glucose et à son stockage sous forme de glycogène hépatique. Tous ces facteurs concourent à l'élévation de la glycémie expliquant la possibilité d'un diabète cortico-induit et la décompensation d'un diabète bien équilibré chez le diabétique traité voire d'un diabète gestationnel qui est plus fréquent chez les femmes traitées par corticoïdes pendant la grossesse.

b-Protides : Le catabolisme azoté est parallèle à la synthèse glucidique. Les tissus les plus touchés par ce catabolisme qui sont ainsi fragilisés sont les muscles, la peau, les tissus adipeux, conjonctifs et osseux. Ce qui explique l'amyotrophie proximale, l'ostéoporose, la fragilité cutanée.

c-Lipides : La redistribution de la graisse et la libération des triglycérides à partir du tissu adipeux est à l'origine d'une obésité faciotronculaire aspect classique de « buffalo neck » au cours du syndrome de Cushing avec faciès lunaire et un comblement des creux sus-claviculaires.

Biologiquement, il existe une augmentation des triglycérides, une augmentation des LDL et une diminution des HDL majorant ainsi le profil athérogène des corticoïdes.

Action hydroélectrolytique : Le minéralocorticoïde le plus pur est l'aldostérone, mais le cortisol n'est pas dénué d'effet de ce type. Il augmente la réabsorption tubulaire du Na⁺ au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur et favorise en proportion équivalente l'élimination du K⁺ et des ions H⁺. L'activité minéralocorticoïde du cortisol est faible. Les dérivés synthétiques ont un pouvoir variable qui dépend de la molécule mais également de la dose et de la durée de traitement.

La traduction clinique en est l'apparition d'œdèmes avec prise de poids et élévation tensionnelle mais ceci n'est pas aussi simple, car ces signes cliniques apparaissent également avec des produits dénués d'effet minéralocorticoïde. Par ailleurs, les corticoïdes diminuent l'absorption intestinale du Ca et augmentent son excrétion tubulaire, par interaction avec le métabolisme de la vitamine D.

Action hématologique :

a-Hématies : des polyglobulies ont pu être notées au cours de la maladie de Cushing.

b-Neutrophiles : toutes les corticothérapies s'accompagnent d'une hyperleucocytose à polynucléaires (PNN) en accélérant leur sortie médullaire, en diminuant leur sortie du sang circulant et en les démarginant. Cinq heures après une dose de charge en corticoïdes, le taux de polynucléaires augmente de 4000/dL avec une prolongation de la demi-vie de dix heures.

c-Monocytes : les corticoïdes diminuent le nombre de monocytes au siège de la réaction inflammatoire et diminuent leur aptitude à synthétiser les médiateurs de l'inflammation.

d-Éosinophiles : la synthèse des éosinophiles est sous la dépendance de l'interleukine 5 qui est augmentée dans certaines affections inflammatoires s'accompagnant d'hyperéosinophilie. C'est à ce niveau qu'agiraient les corticoïdes qui ont une action éosinopéniante.

e-Lymphocytes : au cours de la maladie d'Addison, il existe une augmentation des organes lymphoïdes ainsi qu'une lymphocytose.

Système nerveux central : Les corticoïdes peuvent avoir deux types d'effets. Ils sont clairement psychostimulants voire euphorisants avec insomnie, agitation motrice, boulimie et hyperactivité. Ils peuvent entraîner des décompensations d'états maniaques chez certains patients voire des psychoses hallucinatoires. Au long cours, ils peuvent être à l'origine d'un état anxiodépressif. Ces effets stimulants sont une des rares contre-indications de corticothérapie chez des patients ayant une maladie psychotique au risque de les déséquilibrer. Par ailleurs, il existe une pharmacodépendance aux corticoïdes indépendamment de toute autre dépendance et de troubles psychiatriques.

Les effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, l'action métabolique et l'inhibition de l'axe corticotrope des stéroïdes surrénaliens sont médiés par le récepteur du cortisol [9]. Les effets sur le métabolisme hydrosodé sont médiés par le récepteur minéralocorticoïde.

Il est actuellement impossible de dissocier les effets indésirables métaboliques ou endocriniens des effets thérapeutiques anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs qui tous passent par le récepteur du cortisol.

Les molécules de synthèse utilisées en thérapeutique ont donc été modifiées afin d'augmenter l'affinité pour le récepteur du cortisol et de réduire très nettement l'affinité pour le récepteur minéralocorticoïde. Par rapport au cortisol, l'action de ces drogues sur l'équilibre hydroélectrolytique est donc nettement réduite.

3. Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou axe corticotrope

La sécrétion de cortisol par la corticosurrénale est contrôlée par l'hormone hypophysaire *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) [10]. Ce dernier est un peptide sécrété par la cellule corticotrope qui stimule aussi la sécrétion des androgènes surrénaliens (principalement la *déhydroépiandrosterone* [DHEA] [5]).

Le récepteur de l'ACTH est exprimé dans le cortex surrénalien et fait partie de la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Le second messenger acide monophosphorique cyclique (AMPC) est stimulé par l'activation de ce récepteur [2].

L'ACTH régule en aigu la sécrétion et la synthèse des stéroïdes surrénaliens. En chronique, l'ACTH a aussi une action de stimulation sur la trophicité des couches fasciculée et réticulée du cortex surrénalien.

Le déficit en ACTH s'accompagne d'une atrophie surrénalienne, conduisant à l'insuffisance en glucocorticoïdes. Une baisse chronique d'ACTH entraîne un déficit en cortisol et aussi en androgènes surrénaliens (DHEA). La sécrétion d'aldostérone est en revanche peu touchée.

L'ACTH est régulée par de multiples hormones ; le contrôle central de la synthèse et de la sécrétion d'ACTH s'exerce principalement par les peptides hypothalamiques corticotropine-relasing hormone (CRH) et arginine vasopressine (AVP). La CRH comme l'AVP stimule la sécrétion de l'ACTH. Le cortisol inhibe à la fois la CRH et l'AVP. Le déficit en cortisol conduit à la stimulation de l'AVP, ce qui participe à la rétention hydrique et à l'hyponatrémie observées dans les déficits isolés en glucocorticoïdes.

Plusieurs cytokines, comme le *leukemia inhibitory factor* [LIF] stimulent l'ACTH. Enfin, le cortisol exerce aussi une action de rétrocontrôle négatif sur l'ACTH et inhibe donc l'axe corticotrope au niveau tant hypophysaire qu'hypothalamique [2].

4. Pharmacocinétique et mode d'action

Pharmacocinétique de la prédnisone :

Environ 80 % de la prednisone ingérée est absorbée rapidement dans le haut jéjunum. La prednisone est transformée dans les hépatocytes, par une 11- β hydroxylase-déshydrogénase, en prednisolone qui est la forme biologiquement active.

Dans le sérum, environ 90 % de la prednisone et la prednisolone se fixent, de manière réversible, à deux transporteurs: la transcortine ("cortisol binding protein")

qui est une alpha-2 globuline de forte affinité mais de faible capacité, l'albumine qui a une faible affinité mais une forte capacité. Seule la forme libre est active.

Le pic plasmatique se situe 1 à 2 heures après absorption orale. La demi-vie plasmatique est de 3 heures 1/2. L'excrétion est rénale. La 1/2 vie biologique varie de 12 à 36 heures.

Mode d'action :

Les corticoïdes pénètrent dans la cellule cible (de manière passive) et se fixent, dans le cytoplasme, à un récepteur spécifique cytosolique de haute affinité. Le complexe corticoïde - récepteur (C-R) diffuse dans le noyau de la cellule où il interagit avec le génome et stimule la transcription de protéines, notamment les lipocortines.

Les lipocortines (macrocortine, lipomoduline, rénocortine) sont présentes à l'état normal dans la plupart des cellules. Elles ont en commun une activité antiphospholipase A2 (anti PLA2): inhibition de la formation membranaire des lipides à activité pro-inflammatoire (PAF acether, prostaglandines et leucotriènes). L'effet anti-inflammatoire des corticoïdes est expliqué en partie par la synthèse de lipocortines et leurs activité anti PLA2.

Certains effets des corticoïdes pourraient être dus à des effets non génomiques sur l'AMP cyclique intracellulaire et sur les transports ioniques. Ces effets surviennent rapidement et donc ne peuvent résulter d'une synthèse de protéines qui nécessite plusieurs heures. Ils apparaissent pour des doses plus élevées (bolus). Citons par exemple l'action rapide des corticoïdes sur la crise d'asthme, la régression rapide des lésions tissulaires lors d'un traumatisme médullaire aigu.

Les corticoïdes, par l'intermédiaire de leur récepteur intra-cytoplasmique, inhibent l'activité de NF-Kb, protéine intracellulaire jouant un rôle amplificateur très spécifique des réactions inflammatoires (NF-Kb stimule la transcription des gènes codant pour TNF, IL1, IL6, IL8, MCSF, GM-CSF, IFN, etc ...).

5. Règles de décroissance d'une corticothérapie prolongée

La décroissance d'une corticothérapie doit toujours être progressive pour éviter un phénomène de rebond de la maladie.

En pratique, la décroissance doit s'effectuer selon les modalités suivantes : jusqu'à 10 mg de prednisone ou équivalent, la réduction de la dose de stéroïdes anti-inflammatoires s'effectue par paliers de 5 mg toutes les 2 à 4 semaines puis par paliers de 1 mg tous les 15 jours ou tous les mois jusqu'à la posologie de 5 mg de prednisone ou équivalent [1, 11].

Lorsque la posologie atteinte en cours de réduction des doses est de 5 mg/j de prednisone (ou équivalent) et que la maladie initiale est guérie ou stabilisée, se pose la question des possibilités d'arrêt total et définitif des corticoïdes de synthèse sans exposer le patient au risque d'insuffisance surrénale. Le remplacement de la corticothérapie anti-inflammatoire par une hormonothérapie substitutive 20 mg d'hydrocortisone permet d'éviter ce risque et d'explorer dans de bonnes conditions la fonction corticotrope [1, 11].

Une corticothérapie prolongée (> 1 mois) ne doit jamais être arrêtée brutalement car il y a un risque d'insuffisance surrénalienne aiguë. Les corticoïdes inhibent la synthèse et la sécrétion du CRF hypothalamique et de l'ACTH hypophysaire (freination hypothalamo-hypophysaire) ce qui aboutit, pour des traitements supérieurs à 1 mois à une posologie supérieure à 7,5 mg/j de

prednisone (équivalent à 30 mg de cortisol = sécrétion journalière physiologique) à la suppression de la production endogène de cortisol.

Après l'arrêt de la corticothérapie, le délai de récupération du fonctionnement hypophysosurrénalien est d'autant plus long que le traitement a été plus prolongé. Une insuffisance surrénalienne peut survenir après l'arrêt du traitement, ou même pendant le traitement en cas de stress (infection, chirurgie, traumatisme).

6.Effects secondaires de la corticothérapie prolongée

Les complications possibles d'une corticothérapie prolongée sont nombreuses [11]:

- Complications "endocrinologiques" et métaboliques:
 - obésité facio-tronculaire,
 - intolérance au glucose, diabète,
 - hypertriglycéridémie,
 - rétention hydrosodée: prise de poids, œdèmes, hypertension artérielle, aggravation d'une insuffisance cardiaque, alcalose hypokaliémique
 - accidents de sevrage: insuffisance surrénalienne aiguë, reprise évolutive de l'affection, hypertension intracrânienne bénigne (enfant, exceptionnelle).
 - aménorrhée.
- Complications digestives:
 - ulcères gastro-duodénaux : les corticoïdes n'augmentent pas en eux mêmes le risque d'ulcère gastro-duodéal. Néanmoins, le risque

- augmente chez certains patients à risque: antécédent d'ulcère, prise concomitante d'AINS, d'aspirine ou d'anticoagulants,
- perforation d'une sigmoïdite évoluant à bas bruit.
 - Complications cutanées :
 - acné, folliculite, vergetures, érythrose, fragilité cutanée (purpura vasculaire non inflammatoire de Bateman, atrophie cutanée), retard de cicatrisation
 - Complications ostéo-musculaires:
 - hypercatabolisme protidique: amyotrophie.
 - ostéoporose cortisonique.
 - ostéonécroses aseptiques souvent multiples: têtes fémorales, têtes humérales, condyles fémoraux, astragales
 - retard de croissance chez l'enfant,
 - myopathie rhizomélique avec enzymes musculaires normaux.
 - Troubles psychiques:
 - troubles du comportement, euphorie, insomnie, état maniaque, dépression, délire, hallucinations, syndrome confusionnel.
 - Complications oculaires:
 - cataracte sous-capsulaire postérieure, glaucome à angle ouvert
 - Effets hématologiques:
 - hyperleucocytose, lymphopénie.
 - Complications infectieuses:
 - infections bactériennes (pyogènes ou tuberculose), virales (varicelle, zona, herpès), parasitaires (anguillulose, toxoplasmose, pneumocystose), fongiques (candidoses).

Il en résulte un certain nombre de mesures préventives des effets secondaires de la corticothérapie au long cours : choix du produit, surveillance, règles hygiéno-diététiques et traitements associés :

a- Choix du produit

- Utiliser un corticoïde de durée de freination courte et peu rétentionnel
- Rechercher la dose minimale efficace

b- Surveillance :

Clinique :

- Poids
- Tension artérielle
- Trophicité musculaire
- Etat psychique
- Contrôle ophtalmologique annuel (cataracte, glaucome)

Biologique :

- Ionogramme sanguin (kaliémie, natrémie)
- Glycémie
- Cholestérolémie,
- Dosage de triglycéridémie.

c- Règles hygiéno-diététiques

- Contrôler l'apport calorique
- Limiter les graisses animales
- Limiter les sucres d'absorption rapide

- Régime hyperprotidique
- Préconiser une activité physique régulière
- Régime désodé si posologie > à 15 ou 20 mg/j d'équivalent prednisone.

Le régime désodé sera moins strict pour des posologies plus faibles

d- Traitements associés :

En fonction du terrain :

- Apports potassiques si dose journalière > 20 mg d'équivalent prednisone
- Vitamine D400 à 800 UI/j
- Calcium 1 g/j
- Etidronate si terrain à risque

III. IS SECONDAIRE A LA CORTICOTHERAPIE

1. Généralités et épidémiologie

L'insuffisance surrénale (IS), qu'elle soit primitive ou secondaire, est une maladie rare dont la prévalence est estimée à 1/10000 [12,13]. La corticothérapie est actuellement considérée comme la cause la plus fréquente d'insuffisance surrénale secondaire même s'il n'y a pas dans la littérature de données permettant d'en apprécier la fréquence réelle [13,14]. Des données déjà anciennes permettaient d'estimer la fréquence des complications périopératoires possiblement liée à une IS entre 0,1 et 0,01% [15]. La possibilité de survenue d'IS aiguë chez des malades traités par corticoïdes avait été rapportée dès le début de leur utilisation dans les années 1950 [16,17].

Si le risque d'IS reste une préoccupation importante pour le clinicien, qui souhaite arrêter une corticothérapie, la survenue d'une IS aiguë chez un malade ayant arrêté récemment une corticothérapie semble donc être un évènement rare [12].

Environ la moitié des patients traités par corticothérapie prolongée présentent une inhibition de l'axe corticotrope à l'arrêt du traitement réversible à court ou moyen terme dans la majorité des cas [2].

2. Physiopathologie de l'IS post-corticothérapie

Les corticoïdes possèdent certaines des actions métaboliques. Ils peuvent être responsables d'effets secondaires réalisant au maximum un syndrome de cushing « iatrogène ». Les patients traités par corticoïdes peuvent ainsi avoir des manifestations cliniques d'hypercortisolisme dont l'intensité dépend à la fois de la dose et de la durée du traitement. Ils sont susceptibles de se plaindre, de façon

simultanée, de signes d'insuffisance surrénale lors de l'arrêt de la corticothérapie surtout si celui-ci est réalisé sans précaution [1].

En effet, les répercussions de la corticothérapie sur l'Axe HHS sont complexes mais l'effet principal des corticoïdes est l'inhibition de la sécrétion d'ACTH et il est donc plus juste dans cette situation de parler d'insuffisance corticotrope plutôt que surrénale. Cette inhibition est elle-même secondairement responsable d'une atrophie surrénalienne authentifiée lors d'études autopsiques [18]. Après l'arrêt d'une corticothérapie, l'ACTH est le premier paramètre à se normaliser, plusieurs mois avant la cortisolémie basale. Les tests de stimulation peuvent montrer une hyporéactivité de l'axe HHS jusqu'à 1 an après l'arrêt de la corticothérapie malgré la normalisation de l'ACTH et du cortisol [19, 20].

Il existe une grande variabilité interindividuelle de la persistance de cette inhibition de l'axe corticotrope à l'arrêt d'une corticothérapie. La sensibilité individuelle aux glucocorticoïdes pourrait peut-être expliquer une partie de cette variabilité, mais celle-ci reste mal comprise [21]. Pour cette raison, il est impossible de prédire avec certitude l'évolution de la fonction surrénalienne d'un sujet à l'arrêt du traitement.

La posologie et la durée du traitement jouent aussi un rôle important dans cette inhibition. Une durée de traitement de 5 jours, à la posologie quotidienne de 40 mg/m² d'équivalent prednisone, est suffisante pour bloquer chez certains patients l'axe corticotrope de façon durable. Un traitement prolongé dans le temps par des doses plus faibles (10 mg/j d'équivalent prednisone) peut aussi entraîner une insuffisance surrénalienne. Différentes études ont essayé d'établir la prévalence de l'insuffisance corticotrope après corticothérapie et ses facteurs prédictifs. Des études portant sur des durées variables de traitement de 5 jours à 15 ans et des

posologies quotidiennes de 5 à 30 mg d'équivalent prednisone retrouvent dans l'ensemble une insuffisance corticotrope dans la moitié des cas [22, 23]. Dans ces études, la corrélation entre la durée ou la posologie du traitement et la survenue d'une insuffisance corticotrope est partielle.

L'horaire d'administration du glucocorticoïde peut influencer la survenue d'une insuffisance surrénalienne. L'administration d'une dose unique le matin est moins suppressive sur la fonction corticotrope que la même dose administrée le soir.

Pour cette raison, un traitement à dose alternée administré un jour sur deux serait moins suppressif. Dans la même optique, la substitution réalisée en une prise unique le matin lors de l'arrêt d'une corticothérapie chez un sujet en cours de récupération d'une fonction subnormale permettrait une meilleure récupération de la fonction corticotrope.

La profondeur de la suppression de l'axe corticotrope peut être évaluée par le délai de récupération de la fonction surrénalienne après sevrage en glucocorticoïde. Si la proportion de patients présentant une insuffisance corticotrope plus ou moins profonde est importante à l'arrêt du traitement (environ 50 %), elle est bien moindre à distance. La plupart des patients récupèrent une fonction normale en moins de 2 semaines, voire souvent dans les 4 jours suivant le sevrage de la corticothérapie.

La récupération est plus rapide après un traitement de courte durée et plus longue lorsque la posologie quotidienne dépasse 7,5 mg d'équivalent prednisone. Le pourcentage de patients restant en insuffisance corticotrope plus de 1 an après arrêt de la corticothérapie est faible (< 5 %), mais aucun paramètre ne permet une

prédiction parfaite du retour à une fonction surrénalienne normale au moment du sevrage.

3. Evaluation clinique à l'arrêt de la corticothérapie

Lors de l'arrêt d'une corticothérapie il est nécessaire d'envisager la possibilité d'une insuffisance corticotrope, en particulier après une corticothérapie supérieure à 20 mg/j d'équivalent prednisone pendant au moins 3 semaines. Un patient ayant développé un syndrome de Cushing clinique sous corticothérapie soit particulièrement être considéré comme à risque de développer un déficit corticotrope à son arrêt [2, 24].

Les manifestations cliniques de l'IS post-corticothéraie sont variables d'un patient à l'autre. L'installation de l'insuffisance corticotrope se fait, en règle générale, de façon très progressive. La symptomatologie, qui n'est patente qu'après l'arrêt du traitement corticoïde, est relativement peu bruyante et diffère de celle de l'insuffisance surrénale périphérique organique de la maladie d'Addison [1].

Il faut noter qu'à côté des signes d'une éventuelle insuffisance corticotrope peuvent apparaître des symptômes en rapport avec une aggravation de la maladie initiale lors de la réduction de la corticothérapie. Certains patients semblent aussi présenter une véritable dépendance aux effets psychostimulants des glucocorticoïdes qui rend le sevrage parfois difficile et peut poser un problème de diagnostic différentiel délicat. Les manifestations cliniques du déficit corticotrope à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée sont polymorphes, non spécifiques et souvent trompeuses.

L'asthénie est une manifestation fréquente et s'intrique souvent avec la maladie de fond imposant la corticothérapie. Des douleurs musculaires ou articulaires, une anorexie, des symptômes dépressifs peuvent aussi s'observer.

Parfois, l'insuffisance corticotrope peut être évoquée devant des signes plus marqués pouvant correspondre à un épisode de décompensation aiguë, en particulier après sevrage complet sans précaution chez un patient soumis à un stress. Une asthénie intense avec hypotension artérielle, une anorexie, parfois des troubles de conscience, une fièvre, une tendance hypoglycémique peuvent alors s'observer. Les troubles ioniques observés dans cette situation se limitent à l'hyponatrémie alors que la kaliémie est en règle normale. Il s'agit d'une hyponatrémie de dilution par sécrétion inappropriée d'AVP se corrigeant très bien avec le traitement substitutif en glucocorticoïde. La zone glomérulée étant préservée dans les déficits corticotropes, il n'y a en effet pas de déficit significatif et chronique en minéralocorticoïdes [1, 2, 24].

4. Evaluation paraclinique de la fonction surrénalienne à l'arrêt de la corticothérapie [2]

L'exploration hormonale de l'axe corticotrope à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée peut reposer sur des dosages de base mais surtout des tests dynamiques [25]. Il est important de réaliser ces explorations dans les conditions adéquates pour éviter toute interférence avec l'apport de corticoïdes exogène.

En pratique, ces explorations sont à réaliser lorsque le sevrage en glucocorticoïde est décidé et que le patient est alors substitué par hydrocortisone. La demi-vie de l'hydrocortisone est brève. Le traitement substitutif par 15 à 20 mg/j d'hydrocortisone en une prise le matin n'interfère alors pas avec le dosage du cortisol plasmatique le matin avant prise du traitement substitutif.

Le dosage de cortisolurie n'a pratiquement pas d'intérêt dans cette indication. Réalisé sous traitement substitutif, il est erroné par l'élimination urinaire de ce dernier. Réalisé lors d'un sevrage en hydrocortisone, qui par prudence devrait être fait sous surveillance médicale et donc en hospitalisation, il a de très mauvaises sensibilité et spécificité.

Le dosage de cortisolémie de base à 8 heures le matin peut apporter des informations utiles, mais n'est pas toujours suffisant pour affirmer ou infirmer l'insuffisance surrénalienne.

Le dosage de la cortisolémie mesurant le cortisol total, il faut savoir se méfier des pathologies modifiant sa protéine porteuse, ou transcortine. En effet, seul le cortisol libre, fraction minoritaire de la cortisolémie, est biologiquement actif. Une élévation des estrogènes (lors de la grossesse ou sous contraception estroprogestative) s'accompagne d'une augmentation de la

transcortine et donc de la cortisolémie. Dans ce cas, le dosage de la cortisolémie peut surestimer la fonction glucocorticoïde et conduire à méconnaître une insuffisance corticotrope.

La mesure du cortisol salivaire, qui n'est constitué que de la fraction libre du cortisol, permet alors d'éviter cet écueil. Même en respectant ces précautions, le dosage de la cortisolémie de base le matin à 8 heures est cependant rarement suffisant pour évaluer correctement la fonction corticotrope. À 8 heures, la cortisolémie est à son niveau maximal, et la fourchette normale est comprise entre 100 et 200 ng/ml. Un taux supérieur à 210 ng/ml écarte la possibilité d'une

insuffisance corticotrope. Un taux effondré, inférieur à 40 ng/ml, signe à l'inverse une insuffisance corticotrope chez un sujet sevré en glucocorticoïdes.

Un taux compris entre 40 et 100 ng/ml est très en faveur de ce diagnostic, mais n'a pas une spécificité suffisante pour l'affirmer. Par ailleurs, un sujet présentant un déficit corticotrope peut présenter une cortisolémie à 8 heures du matin dans les limites de la normale, pour cela le recours à des tests dynamiques restent alors préférable [1].

Le test de stimulation au Synacthène® immédiat, de réalisation simple, est certainement l'exploration de première intention lors du sevrage d'une corticothérapie. Le parallélisme entre la récupération de l'axe corticotrope et celle de la fonction corticosurrénale après corticothérapie rend ce test informatif. Le test au Synacthène® a l'avantage d'une réalisation facile et d'un faible coût par rapport aux tests de référence (hypoglycémie insulinique et métopirone). Il consiste à administrer une ampoule (250 µg) de tétracosactide (ACTH 1-24) par voie intramusculaire (ou intraveineuse en cas de contre-indication).

La cortisolémie est mesurée avant l'injection et 1 heure après.

Chez le sujet présentant une fonction surrénalienne normale, la cortisolémie est supérieure à 210 ng/ml après injection de tétracosactide. La réponse doit s'interpréter en valeur absolue et non pas en pourcentage d'augmentation. Cette stimulation est largement supraphysiologique et la posologie de 250 µg d'ACTH 1-24 entraîne une stimulation maximale de la capacité de sécrétion de cortisol. Une réponse normale du cortisol au Synacthène® immédiat requiert une trophicité correcte du cortex surrénalien. Un sujet présentant un déficit corticotrope a une baisse des taux circulants d'ACTH.

On peut donc penser qu'une baisse d'ACTH chronique entraîne une diminution de l'expression du récepteur de l'ACTH par lequel agit le Synacthène®. Une surrénale atrophique n'est alors pas capable de répondre suffisamment au Synacthène® immédiat, justifiant l'intérêt de ce test lors du sevrage d'une corticothérapie. Si ce test est certainement à réaliser en première intention pour l'exploration de la fonction surrénalienne lors du sevrage d'une corticothérapie prolongée, il a cependant des limites [26–27]. En effet, la sensibilité du test au Synacthène® immédiat n'est pas de 100 % dans les déficits corticotropes. En particulier, chez les patients présentant un déficit partiel une réponse normale peut être observée. Environ 5 % à 10 % des déficits corticotropes risquent d'être méconnus si certaines précautions ne sont pas prises dans l'interprétation du test. Ainsi, il est aussi important de bien analyser la cortisolémie à 8 heures prélevée sur la base du test. Si cette dernière est inférieure à 100 ng/ml et que le pic de réponse au Synacthène® immédiat est à la limite de la normale, il faut savoir évoquer la possibilité d'un déficit partiel ou récent et poursuivre les explorations. Certains auteurs ont pour cette raison proposé de réaliser un test au Synacthène® à faible dose (de 1 à 5 µg). Le recours à une dose plus faible limiterait l'effet supraphysiologique du test classique réalisé avec une injection de 250 µg et aurait une meilleure sensibilité. La limite en pratique à la diffusion de ce test à faible dose est de deux ordres :

- pratique (réaliser une dilution au 1/250 du Synacthène® immédiat sans perte de principe actif ;
- prendre le risque d'une perte de spécificité importante dans la pratique quotidienne ; en dehors de la situation particulière du déficit corticotrope partiel, le

test au Synacthène® immédiat à 250 µg a une sensibilité tout à fait suffisante pour explorer la grande majorité des patients lors du sevrage d'une corticothérapie.

Dans les situations où l'interprétation des explorations laisse un doute sur un possible déficit corticotrope, deux tests de stimulation globale de l'axe corticotrope peuvent être réalisés : l'hypoglycémie insulinaire et le test à la métopirone [25, 28]. Ces explorations sont habituellement considérées comme les épreuves de référence pour les déficits corticotropes. Leurs effets indésirables et la surveillance médicale qu'elles imposent limitent leur utilisation à des situations particulières.

L'hypoglycémie insulinaire consiste à administrer par voie intraveineuse 0,1 UI/kg d'insuline ordinaire. Une hypoglycémie significative (< 0,4 g/l) s'accompagne chez le sujet normal d'une élévation de la cortisolémie au-dessus de 200 ng/ml.

Le test à la métopirone « court », utilisé pour explorer une suspicion de déficit corticotrope, consiste à administrer 30 mg/kg de métopirone à minuit. Cette drogue inhibe l'activité de la 11b-hydroxylase qui transforme le composé S (11-désoxycortisol) en cortisol. La baisse du cortisol réduit le rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamohypophyse et stimule la sécrétion d'ACTH, stimulant alors la synthèse des stéroïdes situés en amont de la 11b-hydroxylase. Lors du test court, le composé S prélevé à 8 heures du matin s'élève au-dessus de 70 ng/ml.

Enfin, le test à la CRH peut être proposé pour explorer un déficit corticotrope. L'administration de 100 mg par voie intraveineuse de hCRH de synthèse entraîne chez le sujet normal une augmentation rapide d'au moins 50 % des taux plasmatiques d'ACTH et de 30 % des taux de cortisol. Le test de stimulation à la CRH

présente moins d'effets indésirables que les précédents, mais il s'agit d'un faible stimulus de l'axe corticotrope et son interprétation est parfois délicate. Pour ces raisons, et aussi pour son coût élevé, il a peu de place dans l'exploration de la fonction surrénalienne après sevrage d'une corticothérapie.

Le dosage d'ACTH n'a pas d'indication pour évaluer la fonction corticotrope lors du sevrage d'une corticothérapie. Le dosage d'ACTH manque donc à la fois de sensibilité et de spécificité pour le diagnostic de déficit corticotrope.

Tableau II : principaux tests évaluant la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne [4].

	Méthode	Critères	Limites
Test au Synacthène standard	250 µg d'ACTH IV cortisol dosé à t0, t30 et t60 (minutes)	Normal : cortisol > 180 - 200 µg/l à t0, t30 ou t60	En défaut dans 30 à 50 % des IS centrales
Test au Synacthène faible dose	1 µg d'ACTH IV cortisol dosé à t0 et t30	Normal : cortisol ≥ 180 - 200 µg/l à t0 ou t30	Modalités exactes mal définies
	500 ng/m ² d'ACTH IV cortisol dosé à t0 et t20	Normal : augmentation du cortisol > 70 µg/l à t20 par rapport à t0	Problèmes techniques (ampoules à 250 µg)
Hypoglycémie insulinique	0,1 - 0,15 U/kg d'insuline rapide, gly- cémie à t0, t15, t60, t90	Normal : cortisol ≥ 180 - 200 µg/l en un point IS : cortisol < 180 µg/l et glycémie < 0,4 g/l	CI : personnes âgées, épileptiques, affections cardiaques Prélèvements nombreux Surveillance médicale Coûteux
Test à la Métopirone	30 mg/kg per os à 24 h avec une collation.	Normal : desoxycortisol ≥ 70 µg/l	Risque de précipiter une IS (surestimé)
	Cortisol et desoxycortisol à 8 h 00 le lendemain	IS : desoxycortisol < 70 µg/l et cortisol < 50 µg/l Indéterminé : desoxycortisol < 70 µg/l et cortisol ≥ 50 µg/l	Phénytoïne et phénobarbital augmentent le métabolisme de la Métopirone par induction enzymatique
Test au CRH	1 µg/kg IV cortisol et ACTH à t-15, 0, 15, 30, 60, 90 et 120 min	Normal : cortisol > 180-200 µg/l	Mal standardisé Prélèvement coûteux Pas toujours accessible (ATU) Flush, tachycardie

IV– CAT PRATIQUE LORS DU SEVRAGE D'UNE

CORTICOTHERAPIE

1. Situations cliniques

On peut distinguer plusieurs aspects au cours du sevrage de corticoïdes.

Risque de reprise évolutive de la maladie initiale [1].

La période de sevrage expose au risque de rebond de la maladie causale ayant nécessité l'introduction du traitement par stéroïdes anti-inflammatoires. Avant d'envisager toute réduction de posologie, il faut s'assurer de l'absence d'évolutivité de l'affection initiale.

La diminution de la corticothérapie est ensuite progressive et doit se faire selon un rythme qui dépend de la maladie sous-jacente. Cette période, susceptible de s'étaler sur plusieurs semaines ou plusieurs mois, doit s'accompagner d'une surveillance clinique et biologique pour rechercher une reprise évolutive de la maladie. Lorsqu'une dose de 30 mg de prednisone (ou équivalent) est utilisée, ce risque d'insuffisance surrénale en cas de stress majeur est quasi nul et ne rend pas nécessaire d'augmenter la dose de glucocorticoïdes administrés dans de telles circonstances [29].

En pratique, la décroissance doit s'effectuer selon les modalités suivantes : jusqu'à 10 mg de prednisone ou équivalent, la réduction de la dose de stéroïdes anti-inflammatoires s'effectue par paliers de 5 mg tous les 15 jours puis par paliers de 1 mg tous les 15 jours ou tous les mois jusqu'à la posologie de 5 mg de prednisone ou équivalent.

En cas de reprise évolutive de la maladie causale, il est nécessaire de réaugmenter les doses jusqu'à la posologie minimale efficace, qui devra en outre

être suffisante pour éviter tout risque d'insuffisance surrénale. En règle générale, une dose de prednisone supérieure à 5 mg/j remplit cette condition [30].

Absence de risque d'insuffisance surrénale [31].

Lorsque la durée de la corticothérapie est inférieure à 3 semaines, il y a peu de risque d'insuffisance surrénale clinique, même si les tests dynamiques ont montré une atténuation de la sécrétion cortisolique.

Risque d'insuffisance surrénalienne [1]

Lorsque la posologie atteinte en cours de réduction des doses est de 5 mg/j de prednisone (ou équivalent) et que la maladie initiale est guérie ou stabilisée, se pose la question des possibilités d'arrêt total et définitif des corticoïdes de synthèse sans exposer le patient au risque d'insuffisance surrénale. Le remplacement de la corticothérapie anti-inflammatoire par une hormonothérapie substitutive 20 mg d'hydrocortisone (10 mg le matin et à midi) permet d'éviter ce risque et d'explorer dans de bonnes conditions la fonction corticotrope. Cette évaluation repose habituellement sur le dosage de la cortisolémie à 8 heures (prélevée, répétons-le, au moins 12 heures après la dernière prise d'hydrocortisone) et sur la réponse surrénalienne au test de stimulation par le Synacthène® immédiat. Trois types de situations sont possibles :

la cortisolémie de base est normale (supérieure à 100 µg/l ou à 300 nmol/l) ainsi que la réponse à l'administration de Synacthène® (cortisolémie à 60 minutes supérieure à 220 µg/dl ou à 600 nmol/l). En tenant compte des limites précédemment citées, le risque d'insuffisance surrénale peut être raisonnablement écarté et la substitution par hydrocortisone interrompue ;

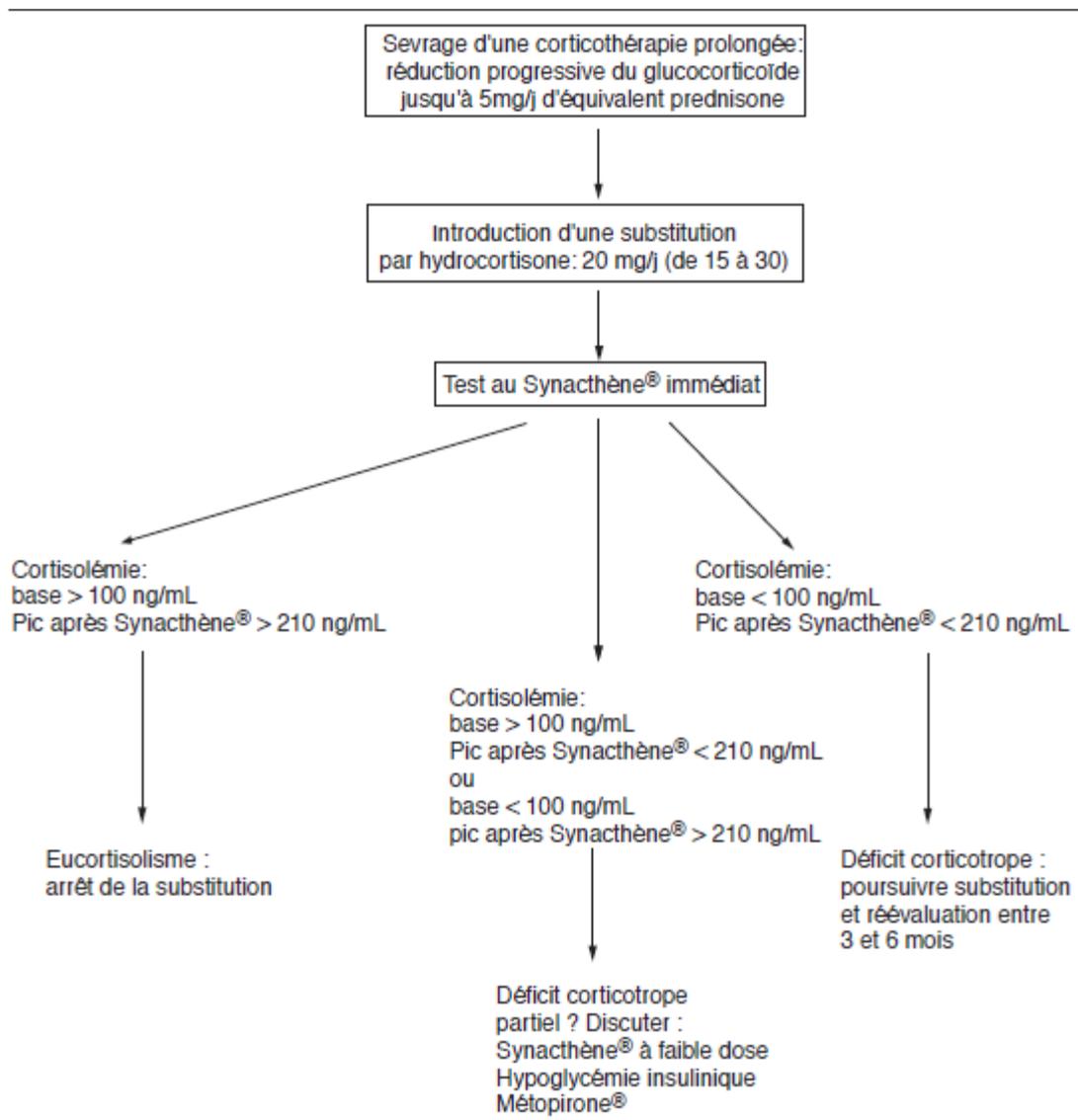
la cortisolémie à 8 heures est normale mais la réponse au Synacthène® est insuffisante. Cela signifie que la sécrétion corticotrope de base est redevenue

normale mais que, en cas de stress, elle risque d'être insuffisante. On peut donc arrêter le traitement au long cours par hydrocortisone mais il devra être repris lors des épisodes de stress (fièvre, chirurgie...). Il faudra alors réévaluer tous les 3 à 6 mois la réponse surrénalienne au Synacthène® jusqu'à sa normalisation. Celle-ci obtenue, on pourra arrêter définitivement l'hydrocortisone ;

la cortisolémie matinale est basse (inférieure à 100 µg/l ou à 280 nmol/l) et la réponse au Synacthène® est insuffisante ; l'inertie corticotrope persiste. Il faut donc considérer le patient comme insuffisant surrénalien, le traiter et l'éduquer comme tel : prise de 20 mg/j d'hydrocortisone ; régime normosodé et port d'une carte d'insuffisant surrénalien. Lors des stress, le patient doit doubler, voire tripler, la dose d'hydrocortisone. La survenue de vomissements, empêchant la prise orale de l'hormonothérapie substitutive, implique l'administration d'hydrocortisone par voie intramusculaire. Ceci suppose la prescription d'hydrocortisone injectable que le patient conserve à domicile. Dans ce cas, il faut évaluer l'axe corticotrope tous les 3 à 6 mois jusqu'à la normalisation de la réponse surrénalienne au Synacthène®.

2. Arbre décisionnel

Figure 2: Arbre décisionnel. Conduite à tenir lors du sevrage d'une corticothérapie prolongée [24].



V- OBJECTIF DE L'ETUDE :

Le but de ce travail est d'évaluer la fréquence de l'IS post-corticothérapie chez nos patients adultes et d'essayer de mieux caractériser les situations où le risque de développer cette complication est important.

VI- MATERIELS ET METHODES :

1- Type et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective de 56 patients, sur une durée de 1 an et demi (de juin 2011 à Décembre 2012).

2- Population étudiée :

Les critères d'inclusion : les patients adultes ayant reçu une corticothérapie prolongée (durée plus de 3 semaines), équivalente à au moins 5mg/j de prednisone substituée par l'hydrocortisone pendant au moins 4 à 6 semaines, avant la réalisation du test au synacthène 250µg.

Les critères d'exclusion : les patientes enceintes, les enfants.

3- Données recueillies :

Une fiche d'exploitation a été utilisée, où ont été recueillies les données suivantes :

Les données démographiques

La molécule de corticoïde utilisée, le rythme de prise, la durée d'utilisation, l'indication,

Les effets secondaires de la corticothérapie,

La présence au cours du traitement d'un faciès cushinoïde et les signes cliniques et biologiques de l'insuffisance corticotrope.

Les Résultats du test au synacthène 250µg.

4- Déroulement du test au synacthène 250µg

Le test était réalisé le matin à jeun, 24heures après la dernière dose d'hydrocortisone. Après prélèvement de la cortisolémie à l'état de base, 250µg de β 1-24-corticotrophine (synacthène® immédiat) étaient injectés. La cortisolémie était de nouveau dosée à 60 minutes. Le TS250 a été privilégié car il est fortement corrélé aux deux tests de référence d'IS biologique, le test d'hypoglycémie provoquée et le test à la métyrapone, de plus le TS250 est simple, sensible, reproductible et sans risque.

Le critère de récupération ou non de la fonction surrénalienne (après arrêt du corticoïde synthétique et relais par le corticoïde naturel, l'hydrocortisone) reposait sur la détermination des valeurs du cortisol plasmatique en situation basale (à 08 h du matin, au pic physiologique de l'hormone) et après un test de stimulation par injection de 250 µg de synacthène. Le test était normal pour une cortisolémie basale supérieure à 10µg/100ml et cortisolémie supérieure à 21µg/100ml après injection de synacthène® immédiat, anormal si cortisolémie basale inférieure à 10µg/100ml et/ou cortisolémie après injection de synacthène® immédiat, inférieure à 21µg/100ml.

Les patients ayant un test anormal ont eut un autre test au synacthène 250µg, 3 à 6 mois plus tard.

5- ***Analyse statistique :***

Les données ont été analysées avec le logiciel SPSS.

VII- RESULTATS :

1- Description des patients :

a- Présentation générale de la population étudiée :

Le nombre total des patients inclus dans l'étude était de 56 patients,

L'âge moyen de nos patients était de 45 ± 39 ans.

Il s'agissait de 37 femmes et 19 hommes.

Tableau III : caractéristiques de la population étudiée.

Age (années)	50
Sexe (femmes/hommes)	37/19
Pathologies (cas)	
Rhumatologiques	25
Pulmonaires	14
Maladie de système	5
Digestives	4
Dermatologiques	4
ORL	2
autres	2

b- Données liées à la corticothérapie

Concernant les données liées à la corticothérapie ; La prednisone et la prednisolone sont les molécules les plus utilisées chez 51 cas, soit chez plus de 90 % des cas, avec respectivement des taux de 71,4% et 19,6%.

Tableau IV : Les principales molécules de corticothérapie utilisées.

Molécule utilisée	Nombres (cas)	Pourcentage (%)
Prednisone	40	71
Prednisolone	11	19
Dexaméthazone	2	3,6
Béthaméthazone	2	3,6
Triamcinolone	1	1,8

La dose initiale moyenne était de $50 \pm 22,5$ mg/j, équivalent de prednisone avec des extrêmes allant de 15 à 120mg.

La durée moyenne de corticothérapie était de 66 ± 74 mois, avec des extrêmes allant de 3 à 240 mois.

c- Données de l'examen clinique :

Concernant les données de l'examen clinique, la moyenne du poids était de $65,2 \pm 12$ Kg.

L'hypotension orthostatique était présente chez seulement 2cas et chez qui le test au synacthène immédiat a objectivé l'IS.

Les signes cliniques d'insuffisance surrénalienne ont été retrouvés chez 15 cas, dont 14cas chez qui on a confirmé l'insuffisance surrénalienne biologique.

Concernant les complications de la corticothérapie, 13 patients se sont compliqués de diabète, 13 cas se sont compliqués d'hypertension artérielle, 19 cas ont présenté des complications osseuses, 10 cas de complications oculaires, 3 cas de complications neuropsychiques et un seul cas s'est compliqué de retard staturo-pondéral (Figure 3).

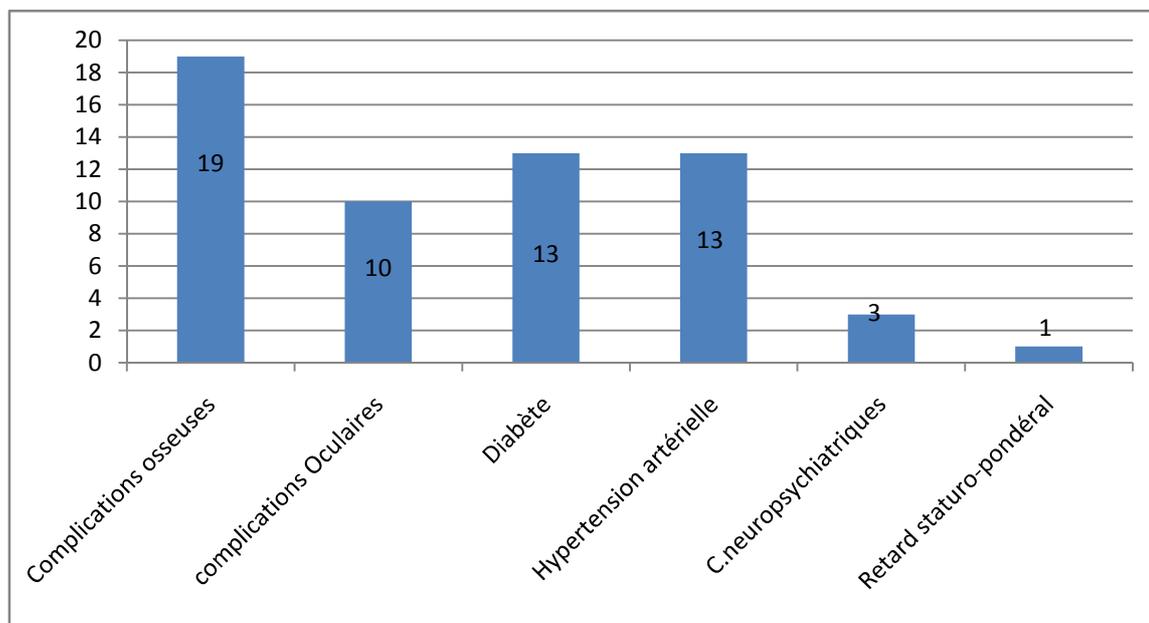


Figure 3 : répartition des complications de la corticothérapie au long court

2- Facteurs de risque de survenue d'insuffisance surrénalienne

a- Résultat du test au synacthène 250µg :

Cortisolémie de 8h était basse chez 29 cas soit 51%, normale chez les 27 cas restant. La moyenne de cortisolémie de 8h était de $9,6 \pm 5,1$ µg/dl avec des extrêmes allant de 0 à 22µg/dl.

La cortisolémie 1 heure après le synacthène était basse chez 33 cas soit 58%, normale chez 23 cas. La moyenne de la cortisolémie après synacthène était de $17,35 \pm 9,5$ µg/dl avec des extrêmes allant de 1 à 43µg/dl.

L'interprétation du test au synacthène 250µg a mis en évidence l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien chez 20cas soit 35,7% des patients. Alors que l'insuffisance surrénalienne était présente chez 36cas soit 64,3% des patients avec un IC 95% 50.4% - 76.7% (Figure 4).

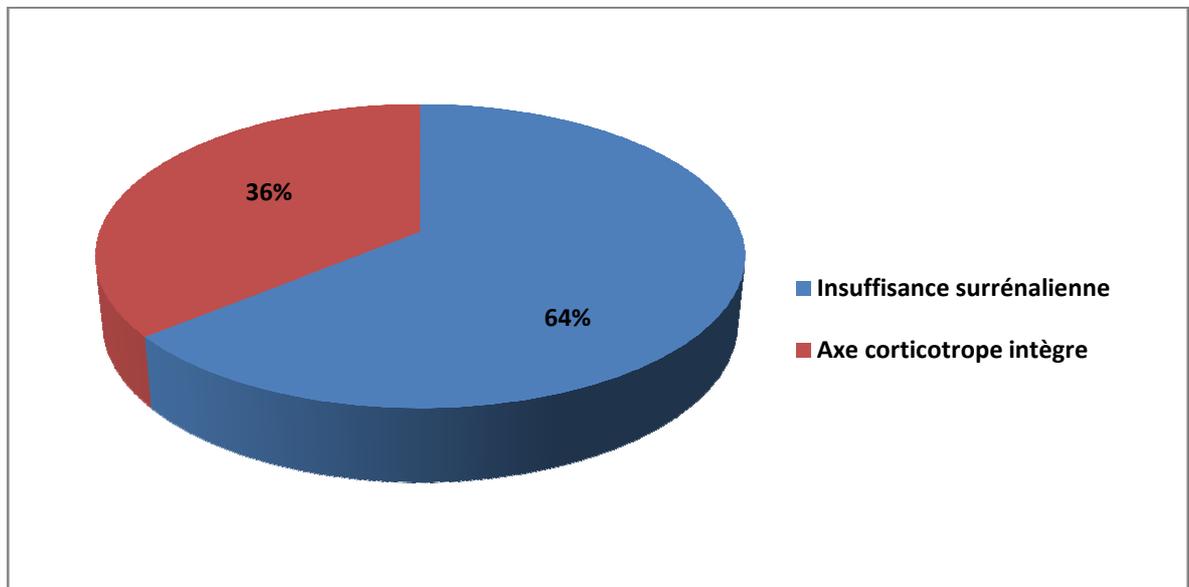


Figure 4 : La fréquence de l'insuffisance surrénalienne

Chez les patients avec IS, 26 cas avaient une cortisolémie de 8h et 1heure après synacthène basses, alors que 7patients avaient une cortisolémie de 8h normale (non basse), mais la cortisolémie après le synacthène était basse. Chez les 3 cas restant ils avaient une cortisolémie de 8h basse avec une cortisolémie après synacthène normale.

Tableau V : Les principales molécules de corticothérapie utilisées.

Interprétation test au synacthène immédiat	Nombres (cas)	Pourcentage (%)
C8h et la réponse au Synacthène® est insuffisante	26	46
C8h normale, la réponse au Synacthène® est insuffisante	7	12
C8h basse et la réponse au Synacthène® est normale	3	6

Chez les 36cas avec IS, le test au synacthène 250µg sera refait après 3mois chez 13cas, et après 6mois chez 23cas.

b- Facteurs influençant la survenue d'insuffisance surrénalienne :

La comparaison entre le groupe de patients avec axe corticotrope intègre et le groupe avec insuffisance surrénalienne montrait que les patients avec IS étaient plus âgés ($p = 0,04$) et avaient reçu une corticothérapie plus prolongée ($p = 0,05$).

Il n'existait pas de différence entre le groupe de patients avec axe corticotrope intègre et le groupe avec insuffisance surrénalienne pour le sexe ($p= 0,43$), la présence de faciès cushinoïde à l'examen clinique ($p= 0,5$), la dose d'attaque de glucocorticoïdes ($p = 0,9$) et la molécule de glucocorticoïde utilisée ($p= 0,4$) (Tableau VI).

Tableau VI : Comparaison entre patients avec IS et patients avec axe corticotrope intègre au test au Synacthène® 250µg.

	Total (56 cas)	Insuffisance surrénalienne (36 cas)	Axe corticotrope intègre (20 cas)	p
Sexe (%)				0,43
Hommes	19 (34%)	13 (68%)	6 (32%)	
Femmes	37 (66%)	23 (62%)	14 (38%)	
Faciès cushinoïde	7 (12,5%)	5 (71%)	2 (28%)	0,5
Age (années)	45 ± 39	48 ± 15,2	39 ± 14,8	0,04
Dose d'attaque (mg/j)	50 ± 22,5	50 ± 25	49,5 ± 15	0,9
Durée de corticothérapie (mois)	66 ± 74	80 ± 84	40 ± 43	0,05

VIII–DISCUSSION :

Les GC à une dose journalière unique supérieure à 5mg d'équivalent prednisonne exercent un rétrocontrôle négatif sur l'AHH [32]. Cette inhibition débute dès la posologie de 5 mg/j prescrite au long cours [33,34,35]. L'inhibition prolongée de la sécrétion d'adrénocorticotropique hormone (ACTH) et des corticostéroïdes surrénaliens peut entraîner une IS au sevrage d'une CTC prolongée, par inertie de l'AHH et/ou atrophie surrénalienne définitive [36].

L'insuffisance surrénalienne secondaire à la corticothérapie générale a été décrite dès les premières années 50 [37, 38]. La corticothérapie est actuellement considérée comme la cause la plus fréquente d'insuffisance surrénale secondaire même s'il n'y a pas dans la littérature de données permettant d'en apprécier la fréquence réelle [38, 39]. Des données déjà anciennes permettaient d'estimer la fréquence des complications périopératoires possiblement liées à une IS entre 0,01 et 0,1% [15].

Si le risque d'IS reste une préoccupation importante pour le clinicien qui souhaite arrêter une corticothérapie, la survenue d'une IS aiguë chez un malade ayant arrêté récemment une corticothérapie semble être un évènement rare [12].

Environ la moitié des patients traités par corticothérapie présentent une inhibition de l'axe corticotrope réversible à court ou à moyen terme dans la majorité des cas [2].

Le test de stimulation au Synacthène® immédiat, de réalisation simple, est certainement l'exploration de première intention lors du sevrage d'une corticothérapie. Le parallélisme entre la récupération de l'axe corticotrope et celle de la fonction corticosurrénale après corticothérapie rend ce test informatif [2]. Le TS250 a été privilégié car il est fortement corrélé aux deux tests de référence d'IS

biologique, le test d'hypoglycémie provoquée et le test à la métyrapone, de plus le TS250 est simple, sensible, reproductible et sans risque.

Plusieurs études ont évalué la fréquence de l'IS biologique, chez des patients ayant reçu une CTC au long cours, entre 15 et 87 % [35,40,41,42]. Certains de ces travaux portaient sur des effectifs proche des notre : 55MICI [35], 42 polyarthrites rhumatoïdes (PR) [34], 37 malades [44] d'autres portent sur des effectifs plus importants que les nôtres : 100 malades [32] 142 PR [43], et 279 collagénoses, MICI ou bronchites chroniques obstructives [42]. Notre étude retrouve une fréquence élevée (64,3 %) d'IS biologique. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature, dont la fréquence varie entre 15 et 87%.

Tableau VII : Fréquence de l'insuffisance surrénalienne dans différentes études.

	Notre étude (56 cas)	J.M Gonzalez et al (68) [3]	G. Pugno et al (100 cas) [32]	I.Delèvaux et al (37cas)[44]	Desarmé et al [35]
Age moyen (années)	45 ± 39	33	61,5 ± 16,3	-	
Posologie initiale moyenne (mg/j)	50 ± 22,5	-	65,5 ± 112	-	
Durée de corticothérapie (mois)	66 ± 74	12,7	33,4 ± 42,4	21	64,2 ± 9,5
Fréquence de l'IS (%)	64,3	53	45	19	65

L'IS aiguë clinique après CTC prolongée est rare [45]. Cette rareté, dans notre travail, pourrait être due à la prescription d'une oothérapie substitutive chez les patients ayant un TS250 pathologique. Dans la série de G. pugnet *et al.* [32], au moins deux patients ont présenté des signes d'IS aiguës clinique. Cet accident est survenu suite à l'arrêt inapproprié de la substitution dans un cas et à l'absence d'adaptation de la dose d'hydrocortisone en situation de stress dans l'autre cas.

L'insuffisance surrénalienne est le plus souvent transitoire, mais peut durer plusieurs mois. Le principal risque est celui d'une décompensation aiguë, qui est grave et parfois mortelle, et qui peut survenir en particulier lors d'un stress important et prolongé (intervention chirurgicale par exemple) [3]. Dans une étude rétrospective de 53 patients opérés, Hayes rapportait 15 cas de collapsus cardiovasculaire parmi 28 ayant reçu une CTC prolongée contre 0 chez 25 patients en l'absence de CTC antérieure [46].

Dans notre étude on a mis en évidence la relation entre la durée de la CTC et l'IS biologique, cette idée est très largement admise, ce résultat est en accord avec les données de la littérature. Ainsi, dans le travail de Desarmé et al. [35], Pugnet et al, ils ont trouvé que les malades présentant une IS, avaient reçu une corticothérapie plus prolongée [32]. Nous n'avons pas identifié de relation entre la réponse au TS250 et la dose initiale de corticoïdes, non plus avec l'âge des patients, ce qui concordait avec les résultats de Desarmé et al [35], contrairement au travail de Pugnet et al, qui ont mis en évidence du rôle potentiellement protecteur de l'âge vis-à-vis du risque d'avoir une réponse inappropriée au TS250. Il est reconnu que l'âge avancé n'affecte pas de façon importante la réponse du cortisol à l'injection de corticotrophine [47].

Les données de la littérature indiquent que la récupération d'une sécrétion cortisolique normale est la règle. Elle est obtenue entre cinq et 12 mois après sevrage d'une CTC supérieure à un an [34,35,48]. Au-delà d'un an après arrêt complet de la CTC, moins de 5 % des patients ont une IS biologique [24]. La littérature n'indique pas de suivi au-delà de 18 mois [35].

Nous avons défini comme TS250 non pathologique la valeur de 21 µg/dl. Cette valeur est celle qui est le plus souvent recommandée en pratique clinique et son utilisation s'appuie sur de nombreux travaux [33,49,50]. L'absence de doublement de la cortisolémie à l'état de base après stimulation par un TS250, ne paraît pas être une définition consensuelle de l'IS biologique [33,49].

Un TS250 répondant au-delà de 21 µg/dl est fortement corrélé à une réponse normale du test à la métyrapone [51] ou à l'hypoglycémie insulinique provoquée [52] et donc à une intégrité de l'AHH.

Concernant le traitement instauré, après réalisation du test au synacthène, si la cortisolémie de base à 8 heures supérieure à 100 ng/ml et un pic de cortisolémie après Synacthène® supérieur à 210 ng/ml, cela permet de conclure à une fonction surrénale normale et de ne pas donner de traitement substitutif. Le seuil de 210 ng/ml est très strict, mais limite le risque de manque de sensibilité du test au Synacthène® pour le diagnostic de déficit corticotrope [53]. Si la cortisolémie de base est inférieure à 100 ng/ml et celle après Synacthène® inférieure à 210 ng/ml, le patient est en insuffisance corticotrope et le traitement substitutif par hydrocortisone est alors introduit. La posologie est habituellement de 20 mg d'hydrocortisone par voie orale matin et après-midi. Il est nécessaire en cas de stress d'augmenter transitoirement la posologie du traitement substitutif (par

exemple 20 mg matin, 10 mg midi et soir, à adapter en fonction de l'évolution clinique) ou de réaliser une injection intramusculaire de 100 mg d'hydrocortisone injectable si surviennent des troubles digestifs avec vomissements. Une carte d'insuffisance surrénale doit être remise au patient.

IX- CONCLUSION :

Au terme de cet étude prospective, nous constatons que l'insuffisance surrénale biologique est fréquente après corticothérapie prolongée quelle que soit la maladie traitée, souvent elle est asymptomatique et que cet insuffisance surrénale est corrélée avec la durée de corticothérapie, d'où l'intérêt de la réalisation du test au synacthène 250µg qui apparait utile pour reconnaître les patients nécessitant une opothérapie substitutive ou définitive par hydrocortisone.

ANNEXES :

Figures:

Figure 1 : Structure chimique du cortisol.

Figure 2 : Arbre décisionnel. Conduite à tenir lors du sevrage d'une corticothérapie prolongée

Figure 3 : répartition des complications de la corticothérapie au long court

Figure 4 : La fréquence de l'insuffisance surrénalienne

Tableaux :

Tableau I : Classification des corticoïdes

Tableau II : Principaux tests évaluant la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne

Tableau III: Caractéristiques de la population étudiée

Tableau IV : Les principales molécules de corticothérapie utilisées.

Tableau V : Les principales molécules de corticothérapie utilisées.

Tableau VI : Comparaison entre patients avec IS et patients avec axe corticotrope intègre au test au Synacthène® 250µg.

Tableau VII : Fréquence de l'insuffisance surrénalienne dans différentes études.

ABREVIATIONS :

- IS : Insuffisance surrénalienne
- CTC : Corticothérapie
- ACTH : adrenocorticotrophic hormone
- IgG : Immunoglobuline G
- IgA : Immunoglobuline A
- IgM : Immunoglobuline M
- DHEA : déhydroépiandrostérone
- AMPc : acide monophosphorique cyclique
- CRH : corticotropine-relasing hormone
- AVP : arginine vasopressine
- LIF : leukemia inhibitory factor
- Anti-PLA2 : antiphospholipase A2
- AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien.
- HHS : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
- TS250 : Test au synacthène 250µg.
- IC : Intervalle de confiance
- GC : Glucocorticoïde
- PR : polyarthrite rhumatoïde

BIBLIOGRAPHIE :

- [1] : K.N. Gonzalez, H. Lefebvre, J.M. Kuhn. Sevrage de la corticothérapie. Médecine thérapeutique Endocrinologie et reproduction. Volume1, Number 3, 277–83, Décembre 1999, Thérapeutique.
- [2] : J. Bertherat. Corticothérapie et fonction surrénalienne. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (2010) 10-015-A-20.
- [3] :J.M. Gonzalez, P.A. Cougard, S. Boullu, A. Desjeux, J.C.Grimaud. Insuffisance surrénale à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée pour maladie inflammatoire chronique intestinale. Etude rétrospective à propos de 68 patients. Gastroentérologie clinique et biologique, Volume 33, Issue 3, Supplément 1, March 2009, Pages A100.
- [4] : B. Goichot, C. Wicky, F. Grunenberger, J.-L. Schlienger. Exploration de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne au cours et au décours de la corticothérapie: revue critique et données récentes. Annales d'Endocrinologie, 2000 ; 61, 5, 452–458
- [5] : Claire Le Jeune. Pharmacologie des glucocorticoïdes. La presse Médicale Volume 41, Issue 4, April 2012, Pages 370–377
- [6] : S. Waldman, A. Terzic. Pharmacology and therapeutics principles to practice. (1st ed)Ed Saunders, Philadelphia (2009).
- [7] : S. Moghadam-Kia, V.P. Werth. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. Int J Dermatol, 49 (2010), pp. 239–248

[8] : H. Schacke, W.D. Docke, K. Asadullah. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticosteroids. *Pharmacol Ther*, 96 (2002), pp. 23–43

[9] : P.J. Barnes. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol* 2006;148:245–54.

[10] : L. Jacobson. Hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:271–92.

[11] : O. Chosidow, B. Lebrun–vignes. Corticothérapie par voie générale. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:942–8

[12] : B. Goichot, S. Vinzio, F. Luca, J.L. Schlienger. Que reste–t–il de l’insuffisance surrénale post–corticothérapie. *La Presse Médicale*, Volume36, Issue 7–8, July–August 2007, Pages 1065–1071.

[13] : R.I. Dorin, C.R. Qualls, L.M. Crapo. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med*, 139 (2003), pp. 194–204

[14] : W. Oelkers. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med*, 335 (1996), pp. 1206–1212

[15] : L. Axelrod. Perioperative management of patients treated with glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 32 (2003), pp. 367–383

[16] : C.G. Fraser, F.S. Preuss. Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. *JAMA*, 149 (1952), pp. 1542–1543

[17] : L. Lewis, R. Robinson, J. Yee, L.A. Hacker, G. Eisen. Fatal adrenal cortical insufficiency precipitated by surgery during prolonged continuous cortisone treatment. *Ann Intern Med*, 39 (1953), pp. 116–126

- [18] : A. Batzenschlager, M. Weill–Bousson, M. Feivez. Atrophies surrénales. Etude anatomoclinique de 63 cas. *Sem Hop Paris*, 41 (1965), pp. 173–191
- [19] : A.L. Graber, R.L. Ney, W.E. Nicholson, D.P. Island, G.W. Liddle. Natural history of pituitary–adrenal recovery following long term suppression with corticosteroids. *J Clin Endocrinol*, 25 (1965), pp. 11–16
- [20] : T. Livanou, D. Ferriman, V.H.T. James. Recovery of hypothalamo–pituitary–adrenal function after corticosteroid therapy. *Lancet*, 2 (1967), pp. 856–859
- [21] : NA. Huizenga, JW. Koper, P. De Lange et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:144–51.
- [22] : C. Henzen, A. Suter, E. Lerch, R. Urbinelli, XH. Schorno, VA. Briner. Suppression and recovery of adrenal response after short–term, highdose glucocorticoid treatment. *Lancet* 2000;355:542–5.
- [23] : P. Schuetz, M. Christ–Crain, U. Schild, E. Suess, M. Facompre, F. Baty, et al. Effect of a 14–day course of systemic corticosteroids on the hypothalamic–pituitary–adrenal–axis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2008; 8:1.
- [24] : J. Bertherat. Corticothérapie et fonction surrénalienne. *Encyclopédie Médico–Chirurgicale* (2002) 10–015–A–20.
- [25] : RI. Dorin, CR. Qualls, LM. Crapo. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;139:194–204.

[26] : G. Barrande, P. Thomopoulos, JP. Luton. Pièges de l'épreuve au Synacthène immédiat dans l'insuffisance corticotrope. Ann Endocrinol (Paris) 1998;59:27-30.

[27] : LM. Thaler, LS. Blevins. The low dose (1-microg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2726-9.

[28]: E. Erturk, CA. Jaffe, AL. Barkan. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2350-4.

[29]: X. Bertagna. 1990. Corticothérapie et fonction surrénalienne. Encycl Med Chir (Paris-France), Glandes Endocrines-Nutrition 10015 A20, 12-1990, 5 p.

[30]: Lefebvre H., Kuhn J.M. 1989. Comment interrompre une corticothérapie ? Rev Prat Med Gen 72 : 19-26.

[31]: C. Oliver. Corticothérapie et fonction surrénale. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (2009) 3-0550

[32]: G. Pugnet, L. Sailler, L. Astudillo, J. Vernet, A. Bennet, P. Arlet. Fréquence et déterminants de l'insuffisance surrénalienne biologique dépistée par le test au Synacthène® à 250µg lors du sevrage d'une corticothérapie prolongée. Étude chez 100 patients. La Revue de médecine interne 31 (2010) 332-336

[33]: X. Bertagna. Corticothérapie et insuffisance corticotrope. Rev Fr Endocrinol Clin 1999;40:115-26.

[34]: GE. La Rochelle, AG. La Rochelle, RE. Ratner. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with rheumatic disease receiving low-dose prednisone. *Am J Med* 1993;95:258-64.

[35]: J. Desramé, JM. Sabaté, R. Agher, C. Bremont, M. Gaudric, D. Couturier, et al. Assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function after corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1785-91.

[36]: A. Batzenschlager, M. Weill-Bousson, M. Feivez. Atrophies surrénales. Étude anatomoclinique de 63 cas. *Sem Hop Ther Paris* 1965;41:173-91

[37]: B. Goichot. Peut-on prédire l'insuffisance surrénale secondaire à la corticothérapie?. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 31, Issue 5, May 2010, Pages 329-331.

[38]: C.G. Fraser, F.S. Preuss. Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. *JAMA*, 149 (1952), pp. 1542-1543

[39]: L. Lewis, R. Robinson, J. Yee, L.A. Hacker, G. Eisen. Fatal adrenal cortical insufficiency precipitated by surgery during prolonged continuous cortisone treatment. *Ann Intern Med*, 39 (1953), pp. 116-126

[40]: PA. Sampson, NE. Winstone, BN. Brooke. Adrenal function in surgical patients after steroid therapy. *Lancet* 1962;1:322-5.

[41]: T. Livanou, D. Ferriman, VHT. James. Recovery of hypothalamic-pituitary-adrenocortical function after corticosteroid therapy. *Lancet* 1967;2:856-9.

[42]: R. Schlaghecke, E. Kornely, RT. Santen, P. Ridderskamp. The effect of longterm glucocorticoid therapy on pituitary–adrenal responses to exogenous corticotropin–releasing hormone. *N Engl J Med* 1992;326:226–30.

[43]: JR. Kirwan, SH. Hickey, R. Hällgren, H. Mielants, E. Björck, T. Persson, et al. The effect of therapeutic glucocorticoids on the adrenal response in a randomized controlled trial in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1415–21.

[44]: I. Delèvaux, M. André, I. Marroun, P. Thiéblot, O. Aumaitre. Résultats et intérêts du test au synacthène dans les corticothérapies prolongées : à propos de 37 cas. *Rev Méd Interne* 2002 ; 23 Suppl 2.

[45]: B. Goichot, S. Vinzio, F. Luca, JL. Schlienger. Que reste-t-il de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie. *La Presse Médicale*, Volume36, Issue 7–8, July–August 2007, Pages 1065–1071

[46]: MA. Hayes. Surgical treatment as complicated by prior adrenocortical steroid therapy. *Surgery* 1956;40:945–50.

[47]: C. Oliver, P. Darmon, C. Frachebois, S. Boullu, F. Dadoun, M. Grino. Commentary: Choice of diagnostic tests for adrenal cortex insufficiency. *Ann Endocrinol* 1998;59:31–3.

[48]: H. Aubert, JM. Kuhn. Conséquences endocriniennes de la corticothérapie. Le sevrage d'une corticothérapie au long cours. *Rev Prat* 1990;40: 544–8.

[49]: R. Salvatori. Adrenal insufficiency. JAMA 2005;294:2481-8.

[50]: Endert E, Ouwehand A, Fliers E, Prummel MF, Wiersinga WM. Establishment of reference values for endocrine tests. Part IV: Adrenal insufficiency. Neth J Med 2005;63:435-43.

[51]: L. Chaieb, G. Vidal-Trecan, MH. Laudat, B. Guilhaume, X. Bertagna, H. Bricaire, et al. Le test rapide à la "1-24 corticotrophine dans l'axe corticotrope. Presse Med 1984;13:2183-7.

[52]: SJ. Hurel, CJ. Thompson, MJ. Watson, MM. Harris, PH. Baylis, P. Kendall-Taylor. The short synacthen and insulin stress tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Clin Endocrinol (Oxf) 1996;44:141-6.

[53]: PM. Zelissen, RJ. Croughs, P. VanRijk, JA. Raymakers. Effect of glucocorticoid replacement on bone mineral density in patients with Addison disease. Ann Intern Med 1994 ; 120 : 207-210

Table des matières

RESUME :	1
PLAN :	3
I. INTRODUCTION	5
II. CORTICOTHERAPIE	6
1. Généralités	6
2. Actions multiples des glucocorticoïdes	8
3. Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou axe corticotrope	12
4. Pharmacocinétique et mode d'action	13
5. Règles de décroissance d'une corticothérapie prolongée	15
6. Effets secondaires de la corticothérapie prolongée	16
III. IS SECONDAIRE A LA CORTICOTHERAPIE	20
1. Généralités et épidémiologie	20
2. Physiopathologie de l'IS post-corticothérapie	20
3. Evaluation clinique à l'arrêt de la corticothérapie	23
4. Evaluation paraclinique de la fonction surrénalienne à l'arrêt de la corticothérapie [2] 24	
IV- CAT PRATIQUE LORS DU SEVRAGE D'UNE CORTICOTHERAPIE	30
1. Situations cliniques	30
2. Arbre décisionnel	33
V- OBJECTIF DE L'ETUDE :	34
VI- MATERIELS ET METHODES :	34
1- Type et durée de l'étude :	34
2- Population étudiée :	34

3-	<u><i>Données recueillies :</i></u>	34
4-	<u><i>Déroulement du test au synacthène 250µg</i></u>	35
5-	<u><i>Analyse statistique :</i></u>	36
VII-	<u>RESULTATS :</u>	37
1-	<u>Description des patients :</u>	37
2-	<u>Facteurs de risque de survenue d'insuffisance surrénalienne</u>	39
VIII-	<u>DISCUSSION :</u>	43
IX-	<u>CONCLUSION :</u>	48
	<u>ANNEXES :</u>	49
	<u>ABREVIATIONS :</u>	50
	<u>BIBLIOGRAPHIE :</u>	51