

**Étude rétrospective sur l'insuffisance surrénale à l'arrêt  
d'une corticothérapie prolongée chez les enfants et  
adolescents atteints de maladie inflammatoire chronique  
intestinale suivis au CHU de Caen**

Camille Grandjean

► **To cite this version:**

Camille Grandjean. Étude rétrospective sur l'insuffisance surrénale à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée chez les enfants et adolescents atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale suivis au CHU de Caen. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03166180

**HAL Id: dumas-03166180**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03166180>**

Submitted on 11 Mar 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

-----  
UFR SANTÉ

Année 2019/2020

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 28/09/2020

par

Mme GRANDJEAN Camille

Né (e) le 06/04/1990 à Istres (*département 13*)

**TITRE DE LA THÈSE :**

**Étude rétrospective sur l'insuffisance surrénale à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée chez les enfants et adolescents atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale suivis au CHU de Caen.**

**Président :** Monsieur le Professeur Jacques BROUARD

Membres : Monsieur le Professeur Michael JOUBERT

Madame le Docteur Pauline VALLOIS

Madame le Docteur Claire DUPONT

**Directeur de thèse :** *Dr Claire DUPONT*

**Année Universitaire 2019/2020****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie

<b>M.</b>	<b>ESMAIL-BEYGUI Farzin</b>	Cardiologie
<b>Mme</b>	<b>FAUVET Raffaèle</b>	Gynécologie – Obstétrique
<b>M.</b>	<b>FISCHER Marc-Olivier</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M.</b>	<b>GÉRARD Jean-Louis</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M.</b>	<b>GUILLOIS Bernard</b>	Pédiatrie
<b>Mme</b>	<b>GUITTET-BAUD Lydia</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M.</b>	<b>HABRAND Jean-Louis</b>	Cancérologie option Radiothérapie
<b>M.</b>	<b>HAMON Martial</b>	Cardiologie
<b>Mme</b>	<b>HAMON Michèle</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>M.</b>	<b>HANOUS Jean-Luc</b>	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
<b>M.</b>	<b>HULET Christophe</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
<b>M.</b>	<b>ICARD Philippe</b>	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
<b>M.</b>	<b>JOIN-LAMBERT Olivier</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme</b>	<b>JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie
<b>M.</b>	<b>JOUBERT Michael</b>	Endocrinologie
<b>M.</b>	<b>LAUNOY Guy</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M.</b>	<b>LE HELLO Simon</b>	Bactériologie-Virologie
<b>Mme</b>	<b>LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie
<b>M.</b>	<b>LOBBEDEZ Thierry</b>	Néphrologie
<b>M.</b>	<b>LUBRANO Jean</b>	Chirurgie viscérale et digestive
<b>M.</b>	<b>MAHE Marc-André</b>	Cancérologie
<b>M.</b>	<b>MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M.</b>	<b>MARCÉLLI Christian</b>	Rhumatologie
<b>M.</b>	<b>MARTINAUD Olivier</b>	Neurologie
<b>M.</b>	<b>MAUREL Jean</b>	Chirurgie générale
<b>M.</b>	<b>MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie
<b>M.</b>	<b>MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
<b>M.</b>	<b>MOUTEL Grégoire</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>M.</b>	<b>NORMAND Hervé</b>	Physiologie
<b>M.</b>	<b>PARIENTI Jean-Jacques</b>	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
<b>M.</b>	<b>PELAGE Jean-Pierre</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>Mme</b>	<b>PIQUET Marie-Astrid</b>	Nutrition
<b>M.</b>	<b>QUINTYN Jean-Claude</b>	Ophthalmologie
<b>Mme</b>	<b>RAT Anne-Christine</b>	Rhumatologie
<b>M.</b>	<b>RAVASSE Philippe</b>	Chirurgie infantile
<b>M.</b>	<b>REPESSE Yohann</b>	Hématologie
<b>M.</b>	<b>REZNIK Yves</b>	Endocrinologie

<b>M. ROD Julien</b>	Chirurgie infantile
<b>M. ROUPIE Eric</b>	Médecine d'urgence
<b>Mme THARIAT Juliette</b>	Radiothérapie
<b>M. TILLOU Xavier</b>	Urologie
<b>M. TOUZÉ Emmanuel</b>	Neurologie
<b>M. TROUSSARD Xavier</b>	Hématologie
<b>Mme VABRET Astrid</b>	Bactériologie - Virologie
<b>M. VERDON Renaud</b>	Maladies infectieuses
<b>Mme VERNEUIL Laurence</b>	Dermatologie
<b>M. VIVIEN Denis</b>	Biologie cellulaire

#### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>M. DE LA SAYETTE Vincent</b>	Neurologie
<b>Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne</b>	Dermatologie
<b>M. GUILLAUME Cyril</b>	Médecine palliative
<b>M. LE BAS François</b>	Médecine Générale
<b>M. SABATIER Rémi</b>	Cardiologie

#### **PRCE**

<b>Mme LELEU Solveig</b>	Anglais
--------------------------	---------

#### **PROFESSEURS EMERITES**

<b>M. HURAUULT de LIGNY Bruno</b>	Néphrologie
<b>Mme KOTTLER Marie-Laure</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M. LE COUTOUR Xavier</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. LEPORRIER Michel</b>	Hématologie
<b>M. VIADER Fausto</b>	Neurologie

**Année Universitaire 2019/2020****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme	KRIEGER Sophie	Pharmacie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie

<b>M. TOUTIRAIS Olivier</b>	Immunologie
<b>M. VEYSSIERE Alexis</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>Mme ABBATE-LERAY Pascale</b>	Médecine générale
<b>M. COUETTE Pierre-André</b>	Médecine générale
<b>Mme NOEL DE JAEGHER Sophie</b>	Médecine générale
<b>M. PITHON Anni</b>	Médecine générale
<b>M. SAINMONT Nicolas</b>	Médecine générale
<b>Mme SCHONBRODT Laure</b>	Médecine générale

**MAITRES DE CONFERENCES EMERITES**

<b>Mme DEBRUYNE Danièle</b>	Pharmacologie fondamentale
<b>Mme DERLON-BOREL Annie</b>	Hématologie
<b>Mme LEPORRIER Nathalie</b>	Génétique

## REMERCIEMENTS

---

Il me sera très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à son terme.

### Remerciements au Jury :

#### **Madame le Docteur Claire DUPONT**

Merci pour toute ton aide, ton accompagnement, ta patience et ta bienveillance tout au long de mon internat. Tu es pour moi une grande source d'inspiration et je suis très fière d'avoir pu travailler et apprendre à tes côtés.

#### **Monsieur le Professeur Jacques BROUARD**

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse ainsi que pour votre accompagnement et votre réactivité durant mon internat.

#### **Monsieur le Professeur Michael Joubert**

Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse et d'apporter votre point de vue d'endocrinologue.

#### **Madame le Docteur Pauline Vallois**

Merci de faire l'honneur de participer à mon jury de thèse ainsi que pour ta gentillesse et ton humour.

### Remerciements professionnels :

Merci à toute l'équipe de néonatalogie pour leur soutien et leur gentillesse.

### Remerciements personnels :

**A Alexandre**, mon amour. Merci d'être là pour moi et pour toutes tes petites attentions.

**A mes parents et à mes frères**, merci pour votre soutien sans faille, c'est grâce à vous si j'en suis arrivée là aujourd'hui, je vous aime.

**A ma belle-famille**, merci pour votre gentillesse et tous vos messages de soutien.



**A mes amis de lycée, Célia et Camille**, mes amies de toujours, merci pour tous ses moments partagés.

**A mes amis de D4, Marianne, Juliette, Marie et Camille**, merci pour votre soutien, c'est grâce à vous que j'ai pu choisir la pédiatrie.

**A Léa et Arthur**, mes coups de cœur amicaux, merci pour tous ces fous rires.

**A Alix et Charlotte**, pour votre bonne humeur et votre gentillesse.

**A Alexia, Alexandre et Sacha**, merci pour ces vacances de rêves avant la dernière ligne droite.

**A mes cointernes, Léo-paul, Jimmy, Charlène, Océane, Arnaud, Audrey et Faiza**, merci pour votre soutien, votre bonne humeur et tous nos moments partagés.

**Et enfin à Newton**, ma boule de poils préférée.

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

**ACTH** : Adreno CorticoTropic Hormone

**CRF** : Corticotropin Releasing Factor

**MICI** : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale

**MC** : Maladie de Crohn

**RCH** : Rectocolite Hémorragique

**CI** : Colite Indéterminée

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**ESPGHAN** : European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

**ECCO** : European Crohn's and Colitis Organization

**IS** : Insuffisance Surrénalienne

**CR** : Compte Rendu

**IV** : Intraveineux

**IM** : Intramusculaire

**HDJ** : Hôpital De Jour

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

---

### 1/TABLEAUX :

- Tableau 1** : Description détaillée de la population étudiée..... 20
- Tableau 2** : Dose cumulée totale et durée totale de la corticothérapie maximale et minimale (une cure peut comprendre plusieurs prescriptions de corticoïdes mais à des intervalles inférieurs à 3 mois)..... 21
- Tableau 3** : Dépistage de l'insuffisance surrénalienne..... 22
- Tableau 4** : Comparaison des caractéristiques des patients ayant une insuffisance surrénalienne cortico-induite et ceux n'ayant pas d'insuffisance surrénalienne parmi 19 résultats de dépistage..... 23
- Tableau 5**: Modalités de décroissance d'une corticothérapie s'appuyant sur les recommandations ESPGHAN 2018 (S = Semaine)..... 25
- Tableau 6** : Recommandation pédiatriques concernant la prévention de l'insuffisance surrénalienne cortico-induite par spécialité..... 26

### 2/FIGURES :

- Figure 1** : Physiologie de l'axe corticotrope..... 3
- Figure 2** : Physiopathologie et conséquence clinique de l'insuffisance surrénalienne..... 3
- Figure 3** : Flow chart..... 7
- Figure 4** : Relais par Hydrocortisone..... 22
- Figure 5** : Caractéristique du patient présentant une insuffisance surrénalienne persistante lors de la deuxième et troisième cure ..... 24

## TABLE DES MATIERES

---

REMERCIEMENTS.....	7
LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	10
***	
I/INTRODUCTION.....	12
II/MATERIEL ET METHODES.....	16
2.1/Description de l'étude.....	16
2.2/Sélection des patients pour notre étude.....	16
2.3/Recueil de données.....	17
2.4/Données recueillies.....	18
2.4.a/ Définitions .....	18
2.5/ Critères de jugement principal.....	19
2.6/ Analyse statistique des données.....	19
2.7/ Considération éthique.....	19
III/RESULTATS.....	20
3.1/ Description de la population analysée.....	20
3.2/ Corticothérapie.....	21
3.3/ Dépistage.....	22
3.4/ Insuffisance surrénalienne.....	22
IV/DISCUSSION.....	25
PROTOCOLE DE PREVENTION ET DÉPISTAGE DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE AU DECOURS D'UNE CORTICOTHÉRAPIE ORALE.....	31
IV/CONCLUSION.....	32
***	
BIBLIOGRAPHIE.....	33
ANNEXE.....	35
RESUME.....	39

## I/INTRODUCTION

---

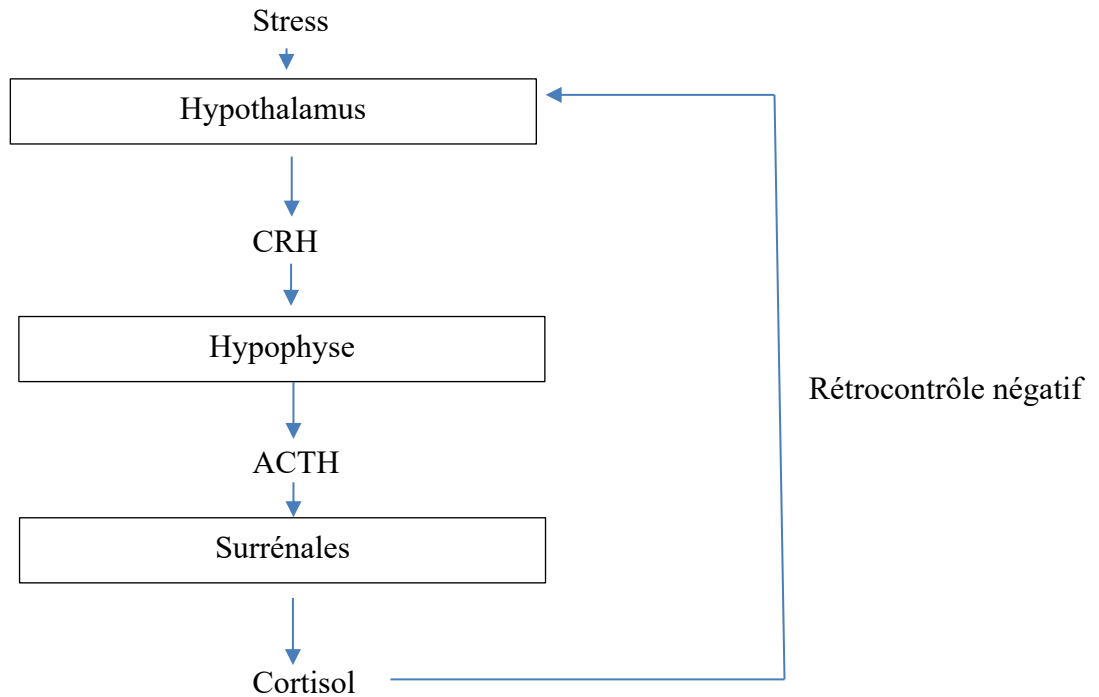
Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) se composent de la maladie de Crohn (MC), de la rectocolite hémorragique (RCH) et de la colite indéterminée (CI). Elles se caractérisent par des lésions chroniques et récidivantes de la paroi intestinale pouvant être associées à des manifestations extra-digestives. Leur évolution est imprévisible et caractérisée par des poussées entrecoupées de phases de rémission.

Les corticostéroïdes oraux font partie du traitement de première intention des poussées modérées à sévères de la MC et de seconde intention des poussées modérées de la RCH. Normalement utilisés en cures courtes à la dose de 1 mg/kg/j pendant 2 à 4 semaines avec une décroissance progressive sur 8 à 10 semaines, ils peuvent parfois être prolongés du fait d'une corticodépendance. Ils ne sont en aucun cas recommandés pour le maintien de la rémission (1)(2).

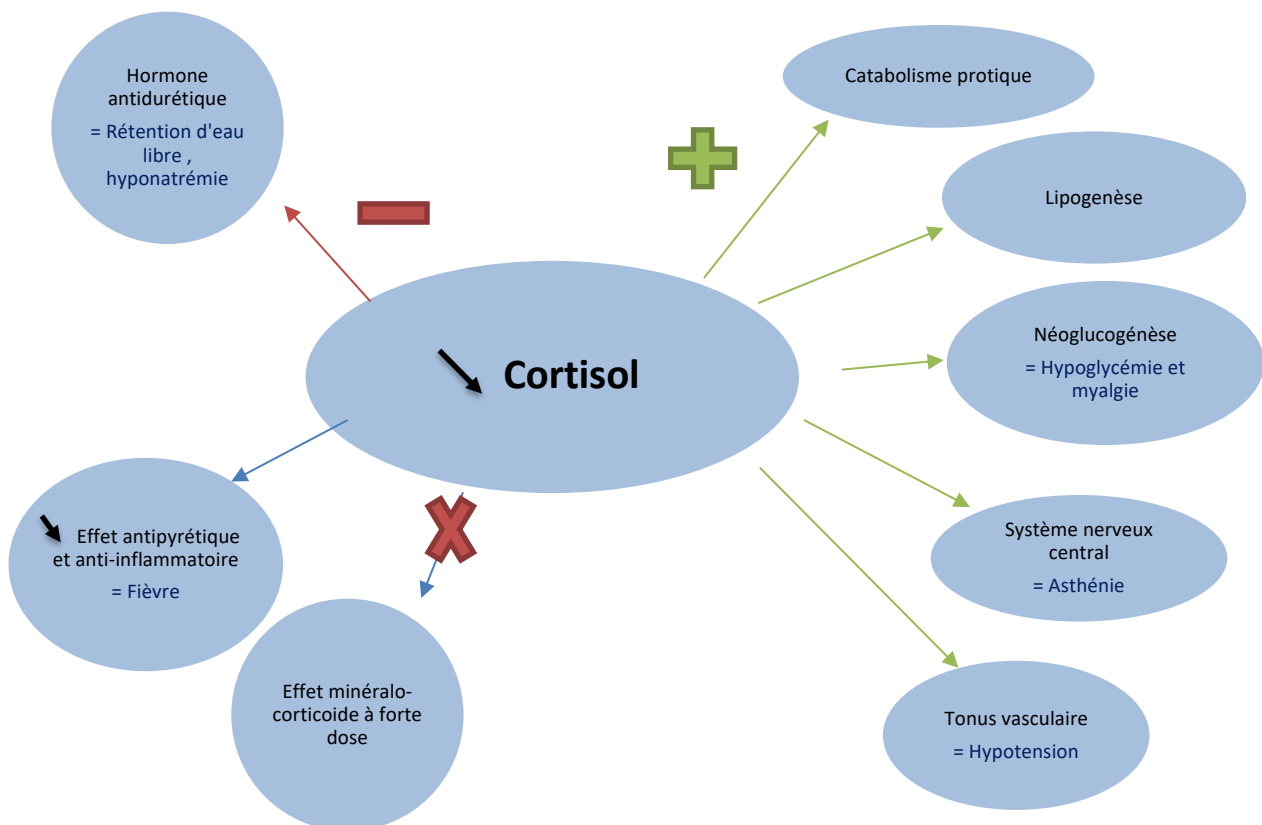
Lors d'un traitement prolongé par voie systémique, il existe alors un risque d'insuffisance surrénalienne (IS) transitoire à leur arrêt, lié au freinage de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, avec pour conséquence une inhibition de la sécrétion d'ACTH, entraînant une atrophie réversible du cortex surrénalien. L'ACTH a pour rôle la stimulation du cortisol qui a de multiples points d'impacts parmi lesquels : la stimulation de la néoglucogénèse, du catabolisme protéidique, de la lipogénèse, du tonus vasculaire, du système nerveux central ; l'inhibition de la sécrétion d'hormone antidiurétique ; l'effet anti-inflammatoire et antipyrétique ainsi que l'effet minéralo-corticoïde à forte dose. Dans l'IS secondaire à la corticothérapie, il n'y a pas de perte de sel puisque la sécrétion d'aldostérone est préservée, l'état de choc est donc rare(3).

Lorsqu'un syndrome de Cushing iatrogène est présent du fait de l'excès chronique en glucocorticoïde le risque d'insuffisance surrénalien est quasi certain. Ce syndrome se manifeste par des symptômes d'hyper catabolisme cutané (vergetures, fragilité cutanée...), musculaire (amyotrophie proximale), osseux et une répartition faciotronculaire des graisses. Chez l'enfant et l'adolescent, il débute par un ralentissement de la croissance staturale, associé à une prise pondérale parfois importante.

**Figure 1** : Physiologie de l'axe corticotrope



**Figure 2** : Physiopathologie et conséquence clinique de l'insuffisance surrénalienne



Souvent décrits comme la cause la plus fréquente d'insuffisance surrénalienne secondaire(4), les corticoïdes seraient responsables d'une cortisolémie basse chez 20 % des enfants atteints de MICI d'après une étude rétrospective menée par l'équipe de Sidoroff (5).

Les symptômes cliniques liés à cette insuffisance sont habituellement frustrés : fatigue, douleurs abdominales, amaigrissement, parfois fièvre. De plus, ils peuvent mimer une poussée de la maladie.

Le principal risque reste celui d'une décompensation aiguë, souvent à l'occasion d'un stress (chirurgie, infection), pouvant être mortelle. Malgré l'existence de mesures préventives (dépistage, traitement de substitution), une récente étude canadienne menée sur une période de 2 ans retrouvait une incidence d'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie symptomatique de 0.35/100 000 compliqué dans 13% des cas de décompensation aiguë(6).

Les facteurs influençant la survenue de cette complication ne sont pas encore bien connus et restent controversés. Cependant, dans nombreuses études, une posologie élevée de glucocorticoïdes ainsi qu'une longue durée de traitement semblent augmenter ce risque. Une étude rétrospective réalisée chez 63 patients adultes atteints de MICI montre également un lien entre la survenue d'une décompensation aiguë et un bas niveau d'activité de la maladie (7). Enfin, une méta-analyse réalisée par l'équipe de Broersen (8) décrit une augmentation du risque en lien avec la dose cumulative de traitement par corticoïdes ou en association à d'autres formes (tel que les corticoïdes inhalées).

Malgré la gravité de cette complication, il n'existe pas de recommandations de gastroentérologie pédiatrique claires concernant l'arrêt de la corticothérapie et le dépistage de cette insuffisance surrénalienne. Le consensus ECCO/ESPGHAN édité en 2014 sur la prise en charge de la maladie de Crohn pédiatrique, évoque brièvement le risque d'insuffisance surrénalienne en précisant qu'il peut survenir dès une semaine de traitement par corticoïdes. Il est conseillé d'éviter les corticoïdes en première intention du fait de leurs effets secondaires. Dans les recommandations de 2018 concernant de la prise en charge des RCH, l'insuffisance surrénalienne y est plus détaillée. Il n'est pas recommandé un dépistage de l'IS de façon systématique, mais seulement en cas de point d'appel clinique (fatigue, malaise, nausée, vomissements, céphalée, arthralgie et douleur abdominale) à l'aide du dosage du cortisol à 8 heures. L'indication d'un relais par hydrocortisone n'est pas précisée.

La société française d'endocrinologie recommande quant à elle, de prendre un traitement substitutif par hydrocortisone en dessous de 5mg/j de prednisone chez toutes personnes à risque, c'est-à-dire, tout patient ayant été traité pendant au moins 3 semaines par une dose supérieure ou égale à 20mg d'équivalent prednisone ou ayant un syndrome de Cushing iatrogène. Puis, après 2 à 4 semaines de substitution par hydrocortisone, de réaliser une cortisolémie de base à 8heures ou un test au Synacthène pour conclure à une fonction surrénalienne normale et arrêter l'hydrocortisone (9).

Devant les recommandations de gastroentérologie pédiatrique peu détaillées concernant le dépistage de l'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie, nous avons voulu observer de façon rétrospective les bonnes pratiques cliniques au CHU de Caen.

L'objectif principal de notre étude était d'observer les pratiques cliniques concernant le dépistage de l'IS post-corticothérapie au cours des quatorze dernières années au CHU de Caen chez les enfants et adolescents atteints de MICI.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer le nombre d'IS chez les enfants et adolescents atteints de MICI au cours des 14 dernières années, le retentissement de celle-ci ainsi qu'identifier les facteurs associés à son développement.

Le but final étant d'établir un protocole visant à prévenir l'IS et ses complications.



## II/MATERIEL ET METHODES

---

### 2.1/Description de l'étude

Nous avons réalisé une étude épidémiologique observationnelle, descriptive, rétrospective et unicentrique au CHU de Caen entre aout 2006 et janvier 2020.

### 2.2/Sélection des patients pour notre étude

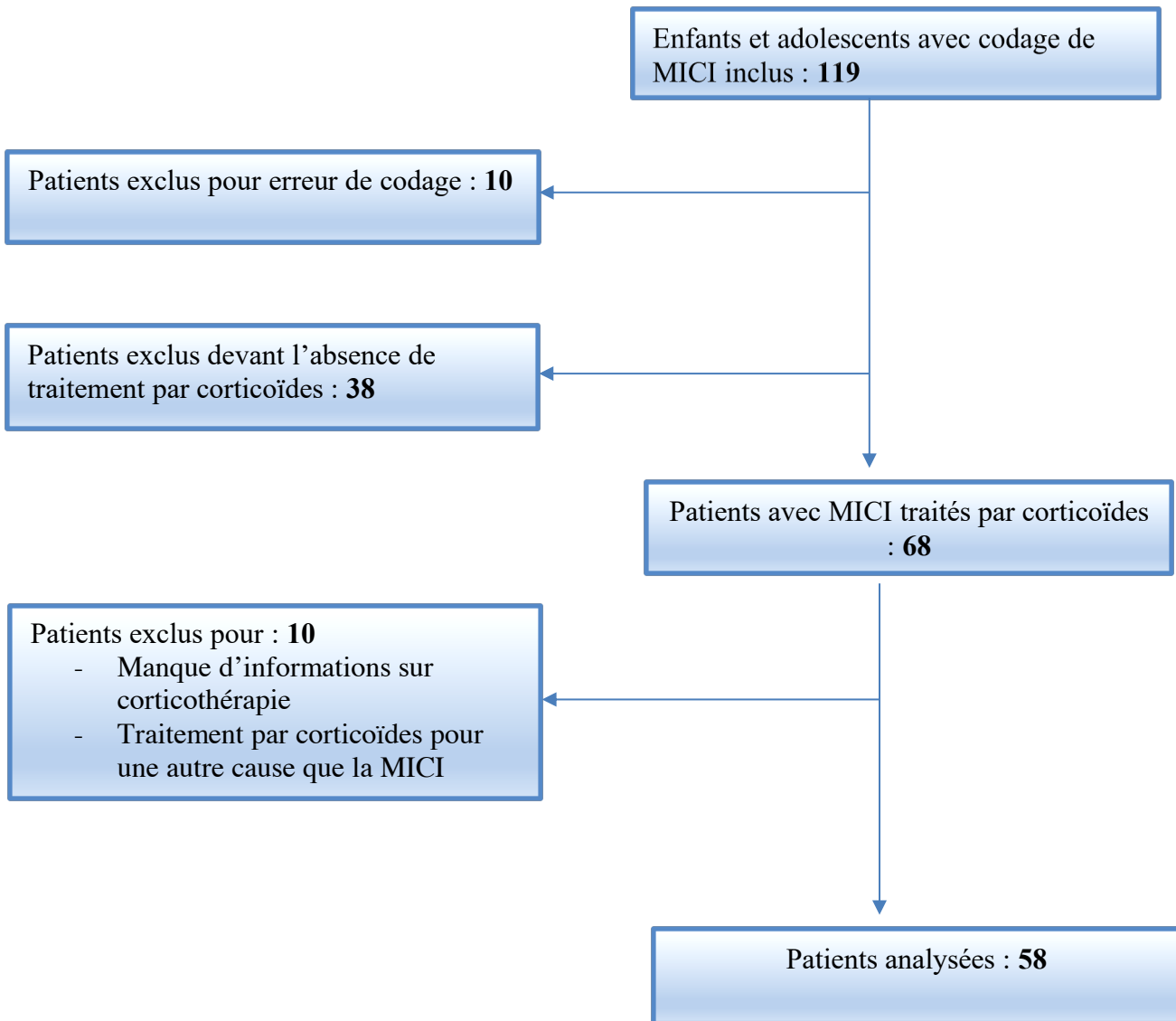
Ont été inclus :

- Tous les patients atteints de MICI
- Diagnostiqués depuis plus d'un an
- Suivi dans le service de Pédiatrie médicale au CHU de Caen
- Ayant reçu au moins une corticothérapie avant l'âge de 18 ans

Ont été exclus :

- Les patients avec une erreur de codage
- Les patients non traités par corticothérapie orale ou traités par corticothérapie orale pendant moins de 3 semaines avec une dose inférieure à 10 mg.
- Les patients traités uniquement par Budésonide
- Les patients dont la durée, les modalités de décroissance des corticoïdes et le dépistage de l'IS n'étaient pas détaillés
- Les patients traités par corticoïdes per os pour une autre raison que la MICI

**Figure 3** : Flow chart



### 2.3/Recueil de données

La liste des patients pédiatriques suivis au CHU de Caen au cours de la période d'étude et dont le libellé de codage comprenait : Maladie de Crohn, Rectocolite hémorragique, Rectite ulcéreuse, Colite non infectieuse indéterminée, Autres formes de maladie de Crohn, Pancolite ulcéreuse a été obtenue auprès du Département d'Information Médicale du CHU de Caen. Après exclusion manuelle des patients ne répondant pas aux critères d'inclusion, les données ont été recueillies dans les compte-rendus de consultation, d'hospitalisation, de consultation aux urgences pédiatriques, et les dossiers papier des patients suivis en HDJ.

## 2.4/Données recueillies

Plusieurs paramètres ont été étudiés tels que la dose cumulée totale de corticoïdes, le nombre de cures, la durée totale et le relais ou non par hydrocortisone ainsi que les modalités de décroissance.

### 2.4.a/ Définitions

**Cortico-dépendance :** Les patients sont dits cortico-dépendants lorsqu'ils sont incapables d'arrêter leur traitement par corticoïdes sans réactivité leur maladie, ou lorsqu'une rechute nécessite un traitement par corticoïdes dans les 3 mois suivant leur arrêt.

**Cortico-résistance :** Les patients sont dits cortico-résistants lorsque la maladie est toujours active malgré un traitement par corticoïdes à la dose d'au moins 0.75mg/kg/j pendant 4 semaines.

**Insuffisance surrénalienne « biologique » d'après la société française d'endocrinologie :**

- Un cortisol de 8h inférieur à 30 ng/mL (83 nmol/l) permet d'affirmer le diagnostic d'insuffisance surrénalienne et une valeur supérieure à 200 ng/ml (550 nmol/l) permet de l'exclure avec certaines réserves. Entre ces deux valeurs, la majorité des auteurs préconisent la réalisation d'un test au synacthène pour trancher.
- Test au synacthène (10% de faux positifs) 1µg/l : Ce test consiste à prélever à H0 un cortisol de 8H ainsi qu'une ACTH pour déterminer le niveau de base de cortisol. Une injection ACTH synthétique à la dose de 1µg/l est ensuite effectuée, suivie du dosage de cortisol et d'ACTH à 30 min puis à 1heure. Avec une fonction rénale surrénale saine, la concentration de cortisol doit doubler à 1heure. Le test est considéré comme normal (insuffisance surrénalienne exclue) si le taux de cortisol à H1 est supérieur à 210 ng/ml (600 nmol/l).
- Durant notre recueil de donnée, la cortisolémie de 8 heures était interprétée selon les normes du laboratoire : elle était considérée comme normale lorsqu'elle était comprise entre 70 et 500 µg/l

**Cure de corticothérapie :** Lors de notre travail, nous avons regroupé dans une cure tous les traitements par corticoïdes espacés de moins de 3 mois afin de faciliter le recueil des informations.

## **2.5/ Critères de jugement principal**

Le critère de jugement principal était :

- Présence d'un test de dépistage de l'insuffisance surrénalienne : cortisol de 8 heures ou test au synacthène

Les critères de jugement secondaire étaient :

- Modalité de décroissance de la corticothérapie
- Présence d'un relais par hydrocortisone
- Présence d'insuffisance surrénalienne biologique
- Présence de symptômes cliniques en cas d'insuffisance surrénalienne
- Présence d'insuffisance surrénalienne aiguë

## **2.6/ Analyse statistique des données**

La répartition des variables a été décrite en moyenne  $\pm$  écart-type pour les variables quantitatives et en pourcentage pour les variables qualitatives. Le logiciel Excel a été utilisé pour les calculs.

## **2.7/ Considération éthique**

Le format de l'étude ne rentrait pas dans le cadre des obligations de la loi Jardé (données recueillies de façon anonyme dans le cadre du suivi médical individuel des patients par des personnels assurant ce suivi et pour leur usage exclusif).

### III/RESULTATS

#### 3.1/ Description de la population analysée

Parmi les 58 patients analysés, il y avait 30 garçons (52%), l'âge moyen au moment du diagnostic était de  $11.9 \pm 3.18$  ans. Trente-deux (55%) avaient une maladie de Crohn, 24 (41%) une rectocolite hémorragique et 2 (3%) une Colite indéterminée. Quarante-cinq patients (77%) ont été traités par corticoïdes dès la première année de diagnostic.

**Tableau 1** : Description détaillée de la population étudiée

<b>Sexe</b>	
Féminin (n, %)	28 (48%)
Masculin (n, %)	30 (52%)

<b>Type de MICI</b>	
Crohn (n, %)	32(55%)
RCH (n, %)	24(41%)
Colite indéterminée (n, %)	2(3%)

<b>Age au diagnostic de MICI</b>	
0 à 9 ans (n, %)	14(24%)
10 à 17 ans (n, %)	44 (76%)

<b>Médicaments reçus (en cours ou passé)</b>	
Aminosalicylés(n, %)	31(53%)
Immunosuppresseurs (n, %)	42(72%)
Anti- TNF alpha (n, %)	37(64%)
Nutrition entérale (n, %)	28(48%)

### 3.2/ Corticothérapie

Quarante-huit (83%) patients ont été traités par Prednisone lors de leur première cure de corticoïdes et 8 (14%) par Prednisolone. L'information était manquante pour deux d'entre eux. Vingt-quatre (41%) ont bénéficié d'une corticothérapie intraveineuse avant leur corticothérapie orale.

La décroissance de la corticothérapie n'était pas homogène et pratiquement chaque patient avait son propre schéma de décroissance que ce soit pour la durée de la forte dose ou pour les modalités de décroissance avec parfois une décroissance de 10mg/semaine jusqu'à un tiers de la dose initiale puis de 5mg/semaine jusqu'à l'arrêt ou alors une décroissance de 10mg/semaine jusqu'à 20mg puis de 5mg/semaine jusqu'à l'arrêt, ou bien une décroissance hebdomadaire de 10 mg mais en donnant le traitement un jour sur deux (cf annexe 1).

Lors de la première cure de corticothérapie, seuls 8 (14%) patients ont eu un relais par hydrocortisone. Vingt-six (45%) patients étaient corticodépendants et 8 (14%) corticorésistants.

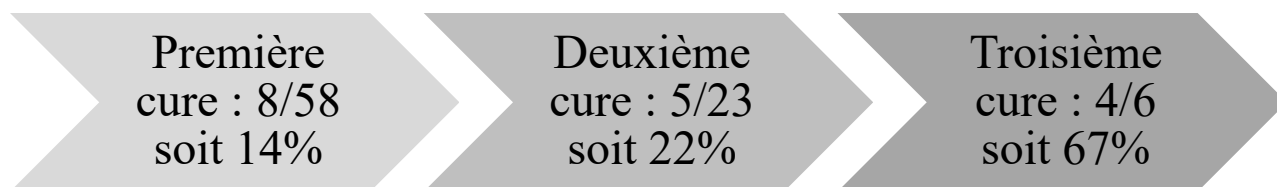
En tout, 24 patients ont reçu deux cures de corticoïdes et 9 trois cures.

**Tableau 2** : Dose cumulée totale et durée totale de la corticothérapie maximale et minimale (une cure peut comprendre plusieurs prescriptions de corticoïdes mais à des intervalles inférieurs à 3 mois)

	Première cure de corticoïdes	Deuxième cure de corticoïdes	Troisième cure de corticoïdes	Total des 3 cures
<u>Dose cumulée totale :</u>	<b>n=44</b>	<b>n=17</b>	<b>n=5</b>	<b>n*=39</b>
-Minimale (mg/kg)	6	6	25.4	21
-Maximale (mg/kg)	166	48	145.4	341.6
-Moyenne (écart type)	56.09 (35.61)	27.15 (13.98)	55.39 (50.07)	79.85 (60.61)
<u>Durée cumulée :</u>	<b>n=45</b>	<b>n=18</b>	<b>n=6</b>	<b>n*=41</b>
-Minimale (jour)	21	14	49	28
-Maximale (jour)	314	94	226	314
-Moyenne (écart type)	84.69 (61.28)	48.44 (23.57)	90.2 (67.47)	109.37 (65.32)

\*n= nombre de patient avec des informations complètes pour les trois cures

**Figure 4** : Relais par Hydrocortisone



### 3.3/ Dépistage

Lors de la première cure de corticoïdes, 12 (21%) patients ont été dépistés. Parmi eux, 7(58%) ont été dépistés du fait d'une corticodépendance. Les 5 autres ont été dépistés de façon systématique, c'est-à-dire avec une consigne d'arrêter les corticoïdes ou l'hydrocortisone après un dosage normal du cortisol sanguin des 8 heures ou lors d'un test au synacthène. Sept (54%) des patients dépistés avaient été relayés par hydrocortisone.

Quatre (23%) ont été dépistés par un test au synacthène seul, 7 (54%) par une cortisolémie de 8heures et 1 par les deux.

**Tableau 3** : Dépistage de l'insuffisance surrénalienne

	Première cure (n=12/58)	Deuxième cure (n=4/24)	Troisième cure (n=3/9)
Cortisol des 8 heures (n, %)	7 (54%)	0	2 (67%)
Test au Synacthène (n, %)	4 (23%)	2	0
Les deux examens (n, %)	1 (8%)	2	1 (33%)

### 3.4/ Insuffisance surrénalienne

Lors de la première cure, parmi les 12 patients dépistés, 7 avaient une insuffisance surrénalienne. La durée de l'insuffisance surrénalienne n'était pas toujours détaillée. Pour la première cure, elle était inférieure à 2 mois pour un patient, de 10 mois pour un second, et enfin de 12 et 24 mois pour d'autres.

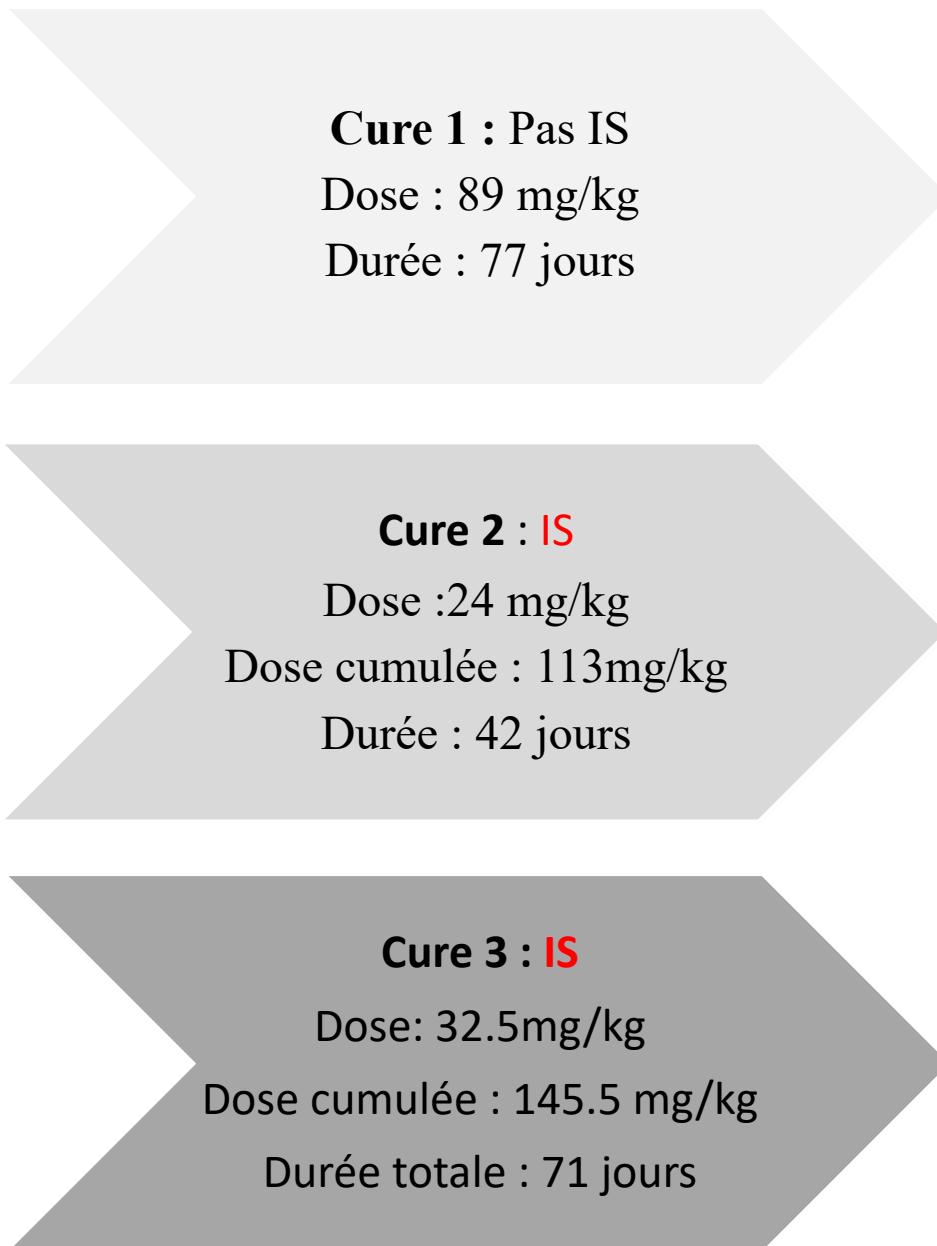
Aucune des durées d'insuffisance surrénalienne n'était détaillée pour la deuxième cure et une était de 3mois pour la troisième. Un patient avait une insuffisance surrénalienne persistante de la deuxième cure lors du début de la troisième.

**Tableau 4** : Comparaison des caractéristiques des patients ayant une insuffisance surrénalienne cortico-induite et ceux n'ayant pas d'insuffisance surrénalienne parmi 19 résultats de dépistage

	<b>Insuffisance surrénalienne biologique n=12</b>	<b>Fonction surrénalienne normale n=7</b>
- Numéro de la cure lors du diagnostic IS :		
* 1 <sup>ère</sup> cure	7(58%)	5(71%)
*2 <sup>ème</sup> cure	4(33%)	0
*3 <sup>ème</sup> cure	1(8%)	2(29%)
-Corticodépendance (n, %)	9 (75%)	4(57%)
-Corticorésistance (n, %)	3(23%)	2 (29%)
-Association à d'autres formes de corticoïdes :		
*Inhalée (n, %)	1(8%)	1(14%)
*lavements (n, %)	4 (33%)	1 (14%)
*Dermocorticoïde (n, %)	2(17%)	0
*Budésonide (n, %)	1(8%)	1(14%)
-Corticoïdes IV avant (n, %)	5 (42%)	4(57%)
-Relais Hydrocortisone (n, %)	9 (75%)	4 (57%)
-Moyenne dose cumulée en mg /kg (écart type)	68.3(49.8) avec n=11	73.1(58.3)
-Moyenne durée cumulée en jour (écart type)	98.6(86.9) avec n=11	119(93)
- Asthénie	3(25%)	0
- Décompensation aigu	0	0
- Chirurgie au décours (<1an)	3(25%)	2(29%)



**Figure 5** : Caractéristique du patient présentant une insuffisance surrénalienne persistante lors de la deuxième et troisième cure



## IV/DISCUSSION

Notre étude a permis de nous rendre compte de la grande diversité de modalités de décroissance de la corticothérapie et du changement des pratiques cliniques au cours des 14 dernières années au CHU de Caen, avec une augmentation des prescriptions d'Hydrocortisone en relais de la corticothérapie et des tests biologiques de dépistage.

Environ deux tiers de nos patients atteints de MICI ont reçu au moins une corticothérapie. Le point commun aux différentes prescriptions était une posologie de départ de 1mg/kg/j. La durée de la forte dose ainsi que les schémas de décroissances étaient hétérogènes. Cette posologie de départ s'appuie sur les recommandations ECCO/ESPGHAN de 2014 qui propose également un schéma de décroissance bien codifié avec une posologie maximale de corticothérapie de 40mg/j et la possibilité d'augmenter la posologie jusqu'à 1.5mg/kg/j avec un maximum de 60mg en cas de réponse insuffisante (1).

**Tableau 5:** Modalités de décroissance d'une corticothérapie s'appuyant sur les recommandations ESPGHAN 2018 (S = Semaine)

S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
60	50	40	35	30	25	20	15	10	5
50	45	40	35	30	25	20	15	10	5
45	40	40	35	30	25	20	15	10	5
40	40	40	35	30	25	20	15	10	5
35	35	30	30	25	20	15	15	10	5
30	30	30	25	20	15	15	10	10	5
25	25	25	20	20	15	15	10	5	5
20	20	20	15	15	12.5	10	7.5	5	2.5
15	15	15	12.5	10	10	7.5	7.5	5	2.5

Le relais par Hydrocortisone était plus fréquent lorsqu'un patient était traité plusieurs fois par corticoïdes, allant de 14% lors de la première cure versus 67% lors de la troisième. Ceci peut s'expliquer par un changement des pratiques cliniques suite aux recommandations ECCO/ESPGHAN de 2014, puisque toutes les troisièmes cures étaient prescrites après 2013 (1). Cependant, même si ce relais est préconisé par la Société Française d'Endocrinologie (3), il n'est pas clairement explicité dans les recommandations de la Société Européenne de Gastroentérologie pédiatrique où seul le risque d'insuffisance surrénalienne est rappelé. D'ailleurs, ce relais n'est pas non plus évoqué dans les recommandations de la société Française de Néphropédiatrie pour le traitement du syndrome néphrotique idiopathique (10) ni dans celle de Rhumatologie (11).

**Tableau 6 :** Recommandation pédiatriques concernant la prévention de l'insuffisance surrénalienne cortico-induite par spécialité

<b>Recommandation</b>	<b>Corticothérapie /Relais par Hydrocortisone</b>	<b>Dépistage</b>	<b>Conduite en cas IS</b>
<b>Endocrinologie</b>	En dessous de 5mg par jour de Prednisone introduire Hydrocortisone	Cortisol de 8h +/- test au Synacthène	Maintien Hydrocortisone + nouveau dépistage tous les 3 à 6 mois
<b>Gastroentérologie pédiatrique pour les MICI : (ESPGHAN 2018)</b>	Pas de précision sur l'Hydrocortisone	En cas de point d'appel clinique : cortisol 8h	Pas de précision
<b>Néphrologie : PNDS Syndrome néphrotique (2016)</b>	Corticothérapie prescrite à 60mg/m <sup>2</sup> /j avec un maximum de 60mg, pendant 30 jours puis 60mg/m <sup>2</sup> un jour sur deux le matin pendant 2 mois puis diminution de 15mg/m <sup>2</sup> tous les 15 jours	Aucune information	Aucune information n'est mentionnée dans les complications secondaires aux traitements par corticoïdes

<b>Rhumatologie :</b>  <b>PNDS Arthrites juvéniles idiopathiques</b>	Forme systémique : Décroissance vers le 15 <sup>ème</sup> jour avec objectif de dose inférieurs à 0,3mg/kg/j à 3 mois	*Aucune information *Recommandation adulte (12): Informer le patient du risque d'IS, Test de dépistage conseillé mais non obligatoire	Évoqué dans les complications. Pas de prise en charge détaillée.
<b>Pneumologie :</b>  <b>Asthme (2004)</b>	* <u>Forme systémique</u> : courte durée (<15j) si corticothérapie orale au long cours associée à corticothérapie inhalée : Diminution très progressive * <u>Forme inhalée</u> : diminution de 25-50%	En cas d'asthénie chez un patient recevant une corticothérapie inhalée au long cours, il est recommandé d'évoquer et de rechercher une insuffisance surrénalienne	Pas d'information

Nous avons pu observer que le dosage statique (cortisol de 8heures) était plus souvent réalisé que le test au Synacthène (test dynamique) comme le recommande l'ESPGHAN et la Société Française d'Endocrinologie. L'utilisation du cortisol de 8heures comme première étape de dépistage permet de réduire les coûts financiers et d'éviter une matinée d'hospitalisation. Une étude rétrospective portant sur 2773 patients en Angleterre dépités pour différentes raisons (arrêt corticothérapie, point d'appel clinique : Hyponatrémie, Hypotension ; post opératoire d'une chirurgie pituitaire...) a démontré qu'une concentration sérique de cortisol supérieur à 506 nmol/l était prédictif d'un test au Synacthène normal avec une spécificité de 100%, alors qu'une concentration inférieure à 107nmol/l était prédictif d'une insuffisance surrénalienne avec une sensibilité de 99% (13). Il faut cependant rappeler que le dosage du cortisol effectué dans les laboratoires est celui du cortisol total et que cette mesure peut être perturbée. En effet, le cortisol circulant est lié à la transcortine dans 80% des cas et à l'albumine dans 10 à 15%. Lors des phases d'inflammation, ces protéines de transport peuvent être abaissées et donc par conséquence également le cortisol lié à celles-ci et cela sans lien avec une insuffisance surrénalienne. La prise d'œstrogènes augmente au contraire la transcortine conduisant à des dosages faussement

rassurants. La prise de pilule oestroprogestative étant une information peu retrouvée lors notre étude, nous n'avons donc pas pu exploiter cette information (14).

Le seul test dynamique utilisé était le test au Synacthène. Son dosage n'était pas précisé mais actuellement, le test au Synacthène faiblement dosé (1µg) est utilisé en HDJ pédiatrique au CHU de Caen. Dans tous les cas, il n'y a pas de supériorité démontrée dans les études cliniques entre le test au Synacthène 1µg et 250 µg(15). Ce test n'explore que la réactivité surrénalienne et non pas l'ensemble de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et peut donc être faussement rassurant en cas d'insuffisance surrénalienne d'installation récente. Il est bien corrélé à la réponse surrénale à un stress chirurgicale mais pas à la survenue d'événements cliniques (16). D'autres tests peuvent être utilisés en cas de doute diagnostic, tels que le test d'hypoglycémie insulinique et le test à la Métopirone. Ces tests permettent d'explorer l'ensemble de l'axe hypothalamo-hypophysaire en stimulant la sécrétion de CRH mais ils ne sont pas sans risques.

Lors de la première cure de corticoïdes, 58% des patients dépistés avaient une insuffisance surrénalienne. Nos données diffèrent de celle de l'étude rétrospective de l'équipe de Sidoroff menée sur 59 enfants atteints de MICI dans le centre hospitalier d'Helsinki entre janvier 2008 et juillet 2011 qui retrouvait grâce au cortisol de 8heures, 20% d'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie (5). Mais, elles rejoignent celles d'une la méta-analyse réalisée en 2014 par l'équipe de Broersen dont l'objectif principal était de déterminer le pourcentage d'insuffisance surrénalienne en post-corticothérapie avec une incidence poolée de 48.7% (toutes galéniques confondus). De plus, une des études de cette méta-analyse réalisée chez 69 patients atteints de MICI retrouvait 52,2% d'IS (8)

Enfin, nous n'avons retrouvé aucun cas d'insuffisance surrénalienne aiguë et même si 29 des patients étaient suivis de façon conjointe dans des centres hospitaliers périphériques, aucune complication n'a été rapportée dans les CR de consultation et cela malgré des facteurs favorisants tels que la chirurgie chez 7 patients dont 2 avec une insuffisance surrénalienne confirmée. . De plus, le fait que la seule réanimation pédiatrique de la région soit celle du CHU de Caen limite la perte d'information concernant cette complication. Cela contraste avec une étude pédiatrique canadienne menée entre 2010 et 2012 dont le but était de recenser tous les enfants avec une insuffisance surrénalienne post-

corticothérapie symptomatique qui retrouvait 6 cas d'insuffisance surrénalienne aiguë dont un décédé trois mois plus tard d'une complication cardiaque dans le cadre de son syndrome de Cushing.

Notre travail ne nous a pas permis de mettre en évidence des facteurs de risques associés à la survenue d'une insuffisance surrénalienne post-corticothérapie du fait du faible effectif. Les données de la littérature nous montrent que ce risque est présent pour toutes formes de corticothérapie seule ou en association allant de 4.2% pour les formes nasales à 52.2% pour les formes intra-articulaires (8). L'étude de Sidoroff (50) mettait également en évidence une association entre un taux de cortisol bas et une haute dose journalière de corticoïdes ( $7.2\text{mg}/\text{m}^2$  vs  $3.0\text{mg}/\text{m}^2$  chez les patients avec un dosage de cortisol normal,  $p < 0.05$ ) ainsi qu'avec une longue durée de traitement (médiane de 11 mois versus 4 mois,  $p < 0.05$ ). L'absorption intestinale et les facteurs génétiques liés à la sensibilité aux glucocorticoïdes pourraient jouer un rôle supplémentaire(17).

Au contraire, une étude pédiatrique réalisée chez 48 patients avec une forme iléale de maladie de Crohn visant à comparer l'efficacité et la sécurité du Budésonide versus celle du Prednisolone, montrait moins d'insuffisance surrénalienne avec une concentration de cortisol de 8 heures beaucoup plus élevée (200 nmol/l) chez les enfants traités par Budésonide (versus 98 nmol/l pour ceux traités par Prednisolone) avec une efficacité clinique similaire. Pour rappel, le Budésonide est un médicament de la famille des corticoïdes à action essentiellement locale, limité à l'intestin, et donc avec peu d'effet systémique(18).

Nous n'avons pas évoqué l'éducation du patient et de l'entourage suite au sevrage de la corticothérapie que ce soit avec ou sans relais par Hydrocortisone. Cette information est généralement donnée à l'oral et n'a pas été retrouvée sur les CR. Seule une augmentation du traitement par Hydrocortisone lors du drainage d'une fistule anale au bloc opératoire a été retrouvée lors de notre recueil.

La principale limite de notre étude était le caractère rétrospectif ainsi que le suivi partagé avec d'autres centres entraînant une perte d'information. Le nombre de patients dépistés ainsi que ceux ayant reçu un traitement par hydrocortisone a pu être sous-estimé du fait d'un biais d'information. Une des autres limites était le manque de puissance du fait du faible effectif ne permettant pas de faire une

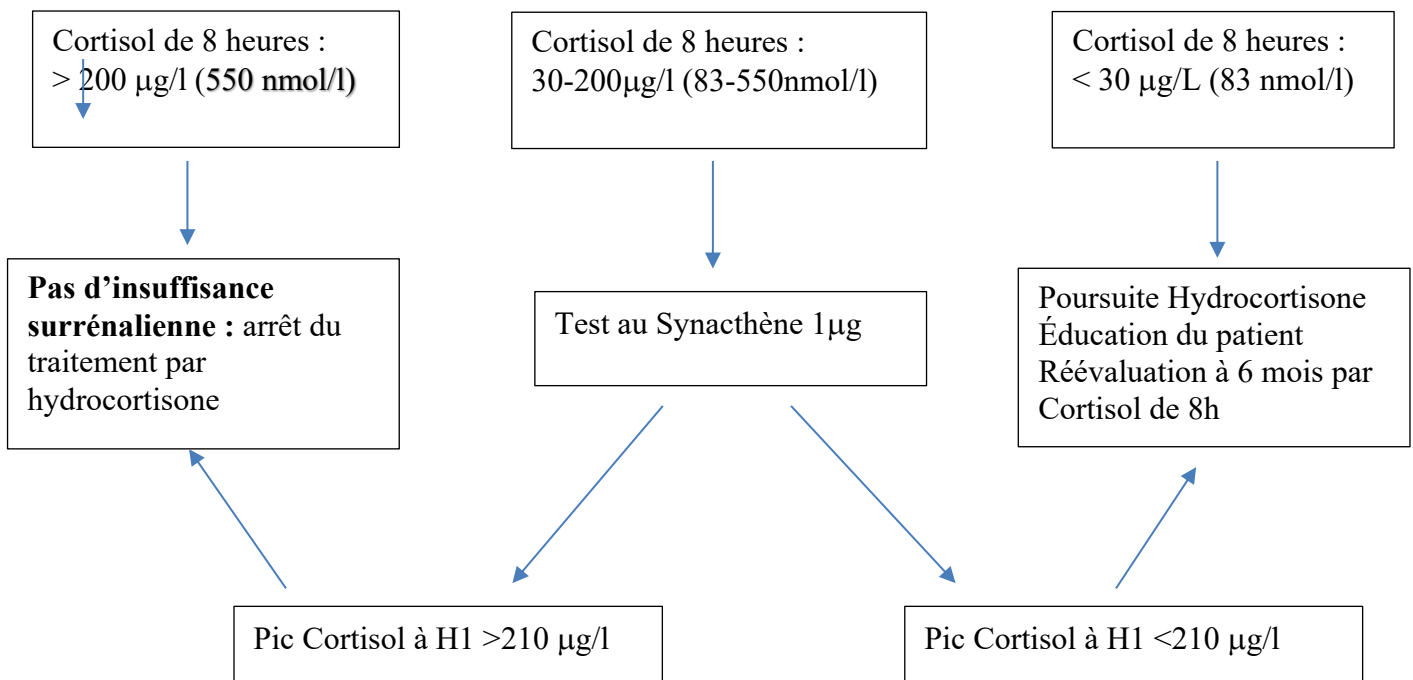
analyse multivariée afin de mettre en évidence les facteurs favorisant l'insuffisance surrénalienne ni d'estimer l'incidence de l'insuffisance surrénalienne dans notre population.

Les propositions thérapeutiques concernant la prévention et le dépistage de l'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie seraient tout d'abord de considérer les autres thérapeutiques pour le traitement des poussées aiguës des MICI tels que le MODULEN IBD<sup>®</sup> (nutrition entérale) ou le Budénoside pour les formes iléales de maladie de Crohn. En cas de traitement par corticoïdes, il faudrait suivre dans un premier temps le schéma de décroissance proposé par l'ESPGHAN avec une posologie initiale maximale de 40 mg puis dans un second temps de réaliser un dosage du cortisol de 8h après l'arrêt du corticoïde de synthèse, entre deux et quatre semaines après l'arrêt, en suivant le protocole proposé ci-dessous.

**PROTOCOLE DE PREVENTION ET DÉPISTAGE DE L'INSUFFISANCE**  
**SURRÉNALIENNE AU DECOURS D'UNE CORTICOTHÉRAPIE ORALE**

**Lors de la décroissance de la corticothérapie :** Introduction d'Hydrocortisone 8-10mg/m<sup>2</sup>/j répartie en deux par jour à partir de 5mg d'équivalent Prednisone.

Entre deux et quatre semaines après l'arrêt du corticoïde de synthèse : Dosage Cortisol de 8h (Dernière prise hydrocortisone datant de 16 heures la veille).



**Éducation :**

- Ne pas prendre de diurétiques ou laxatifs
- Le patient doit connaître les symptômes d'une IS aigüe : Fièvre, troubles digestifs, asthénie intense
- Adapter les doses d'hydrocortisone : Doubler la dose si température > 38°C, tripler la dose si température > 39°C, injecter IM ou IV si vomissements
- Bonne hydratation si chaleur importante
- Ne jamais interrompre le traitement sans avis médical
- Vaccination antigrippale



## IV/CONCLUSION

---

Nous ne pouvons pas conclure de façon précise sur les pratiques du dépistage de l'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie chez les enfants et adolescents atteints de MICI au CHU de Caen du fait du biais d'information. Même si aucun cas d'insuffisance surrénalienne aiguë n'a été constaté au cours des 14 dernières années, les données de la littérature nous incitent à être plus vigilants. Devant le manque de détails des recommandations de gastroentérologie pédiatrique et la grande diversité des pratiques cliniques observées, nous nous sommes appuyées sur les recommandations de la société française d'endocrinologie pour établir un protocole de dépistage de l'IS post-corticothérapie.

Il serait intéressant d'évaluer le changement des pratiques cliniques après la mise en place de ce protocole et de déterminer l'incidence de l'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie chez les enfants et adolescents atteints de MICI.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8:1179-1207
2. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2):257-291.
3. Jublanc C, Bruckert E. L'insuffisance surrénalienne chez l'adulte. *La Revue de Médecine Interne*. 2016 ;37(12),820-826.
4. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF. Adrenal Insufficiency: Still a Cause of Morbidity and Death in Childhood. *PEDIATRICS*. 119(2):484-94.
5. Sidoroff M, Kolho K-L. Screening for adrenal suppression in children with inflammatory bowel disease discontinuing glucocorticoid therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:51.
6. Goldbloom EB, Mokashi A, Cummings EA, et al. Symptomatic adrenal suppression among children in Canada. *Arch Dis Child*. 2017;102(4):338-9.
7. Ibrahim A, Dahlqvist P, Olsson T, et al. The clinical course after glucocorticoid treatment in patients with inflammatory bowel disease is linked to suppression of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis: a retrospective observational study. *Ther Adv Gastroenterol*. 2017;10(11):829-36.
8. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, et al. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2171-80.
9. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris)*, 79 (2018), pp. 1-22
10. Protocole National de Diagnostic et de Soins : Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. Centre de Référence Syndrome néphrotique idiopathique. Avril 2008, Actualisation Avril 2016.
11. Bader-Meunier B, Wouters C, Job-Deslandre C, et al. Recommandations pour la prise en charge de la forme systémique l'arthrite juvénile idiopathique (maladie de Still). *Arch Pédiatrie*. 2010 ;17(7):1090-4.
12. Dernis E, Ruyssen-Witrand A, Mouterde A, et al. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis – Practical modalities of glucocorticoid therapy: Recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2010 ; 77(5), 451–457.

13. Woods C, Argese N, Chapman M, et al. Adrenal suppression in patients taking inhaled glucocorticoids is highly prevalent and management can be guided by morning cortisol. *European Journal of Endocrinology*.2020,173(5),633-642.
14. Chanson P, Guignat L, Goichot B, et al. Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017,78(6):495-511
15. Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, et al. ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):427-34.
16. Goichot B, Vinzio S, Luca F, Schlienger J-L. Que reste-t-il de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie? *Presse Médicale*.2007;36(7-8):1065-71.
17. Quax RA, Manenschijn L, Koper JW, et al. Glucocorticoid sensitivity in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*.2013;9(11):670-86.
18. Escher JC, European Collaborative Research Group on Budesonide in Paediatric IBD. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(1):47-54.

## ANNEXE

**Annexe 1** : Exemple de schéma de décroissance détaillé pour la première cure de corticothérapie

(n=44, manque d'information pour 14 patients)

Patient	Schéma de décroissance de la corticothérapie : XxY (X= posologie en mg et Y le nombre de jour)	Année prescription
1	60x35+80x7+50x7+40x7+35x7+30x7+25x7+20x7+15x7+10x7+5x7+5x1j/2x7	2011
2	70x28+60x7+50x7+40x7+30x7+20x7+15x7+10x7+5x7+5x1j/2x7	2012
3	60x7+50x10+40x10+30x10+25x10+20x10+15x10+10x9+5X9+5 1j/2x7	2011
4	40x28+30x7+20x7+50x21+40x7+30x7+20x7+15x7+10x7+20x7+15x7+10x7+5x7+5 1j/2x7 + 20x28+15x7+10x7+5X7+5x1j/2x7	2011
5	20x112+15x28	2011
6	25X1J/2 X15+20X1J/2X28X6	2009
7	40X56+30X28+30X1J/2x28	2017
8	60X1J/2X15+40X1J/2 X15 +20X1J/2X15	2010
9	60X15+50X7+40X7+30X7+20X7+15X7+10X7+5X7	2014
10	45X28+20X15+10X15+5X15	2013
11	25X42+ 25X1J/2 X15+ 20X1J/2X15+ 15X1/2X15+10X1J/2X15+5X1J/2X15	2008
12	40X15+40X1/2JX15+30X1J/2X15+20X1J/2X15+10X1J/2X15	2013
13	50X6+50x13	2012
14	15x15+15x1/2Jx15	2008
15	40X7+40X1j/2X15+30x1j/2X15	2012
16	35X21+30X7+25x7+20x7+15X7+10x7+5X7+2.5X7	2012
17	30X7+60X7+30X7+10x8+20x7+10X5+5X21	2013
18	40x21+40x1j/2x20+20x1j/2x10+10x1j/2x10+5x1j/2x10	2013
19	28x40+20x14+10x14+10x7	2017
20	20X7+15X7+10X7+5X7	2017
21	40X3+30X7+20X7+15X7+10X7+5X7+5X1J/2X7	2016

22	60X21+40X7+20X7+40X7+30X15+25x7+20X7+15x7+10X7+5X7+2.5 X7	2018
23	25X14+20X7+15X7+10x7+5X7	2013
24	35X9+25X7+15X7+10X7+5X7+5X1J/2X7	2017
25	30X14+25X7+20X7+15X7+10X7+5X7	2018
26	25X 28+40X15+30X7+20X7+15X7+10X7+5X7+5x1j/2	2012
27	30x15+20x7+10x7+5x7 +0x21+40X14+40 1j/2X15+ 30x1j/2 x42+25 1j/2x15+20 1j/2 x15+10X28	2012
28	30X23+20X7+10X7+5X7	2012
29	40X21+30X7+20X7+15X7+10X7+5X7+5X1j/2	2018
30	35x21+25x7+20x7+15x7+10x7+5x7	2018
31	35X14+30X14+25X7+15X14+10X7+5X7	2018
32	30X7+25X7+30X8+25X7+20X7+15X7+10X7+5X7	2018
33	40x8+30X7+20x7+15x7+10x7+5x7	2018
34	60X42+50X7+40X7+30X7+20X7+10X7	2015
35	35X34+20X10+35X21+30X7+25X7+20X7+15X7+10X7+5X7	2018
36	25X21+20X7+15X7+10X7+5X7+5X1j/2X7+10X7+20X10+15X10+10X10+5X10	2018
37	15x 21+10X10+5X10+2.5X10 +2.5x1j/2X10	2017
38	40X21+30X7+20X7+15X7+10X7+5X7+5X1j/2+10X28+5X28+5X1j/2X28	2019
39	35X15+30X7+25X7+20X7+15X7+10X7+5x7+5x1J/2X7	2016
40	25X21+20X7+15X7+10X7+5X7	2018
41	25X14+20X7+15X7+10x7+5X7+5X1J/2x7	2016
42	20x36+ 20x1J/2X56+15X1j/2x15+10X1j/2X28+5X1J/2X84	2016
43	50X28+40x3+30x4+20x4+15x5+10x5+5X5	2017
44	20X28+20X7+15X7+10X7+7.5X7+5X7+5X1j/2+7.5X3+20X7+20X7+15X7+ 40X7+30X7+20X7+15X7+10X7+7.5X7+10X15+7.5X15+5X15+2.5X15+2.5x1j/x15 +10X15+7.5X15+5X28X3	2016

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN-NORMANDIE et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2019/2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : GRANDJEAN CAMILLE

**TITRE DE LA THESE EN FRANÇAIS :** Étude rétrospective sur l'insuffisance surrénale à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée chez les enfants et adolescents atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale suivis au CHU de Caen.

**RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :**

**Introduction :** L'insuffisance surrénalienne fait partie des complications de la corticothérapie au long cours lors des poussées des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Le principal risque restant la décompensation aigue pouvant être létale. Cependant les recommandations de gastroentérologie pédiatrique ne recommandent pas le relais par hydrocortisone ni le dépistage de l'insuffisance surrénalienne de façon systématique.

**Méthodes :** Nous avons réalisé une étude rétrospective de 2006 à 2020, afin d'évaluer les bonnes pratiques cliniques concernant le dépistage de l'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie chez les enfants et adolescents atteints de MICI.

**Résultats :** Parmi 119 patients suivis pour MICI, 58 ont reçu entre 1 et 3 cures de corticoïdes soit un total de 91 cures. Parmi les 58 patients, il y avait 30 garçons, l'âge au moment du diagnostic était de  $11.9 \pm 3.18$  ans et 55% avaient une maladie de Crohn. Au décours des 91 cures, il y a eu 19 dépistages d'IS, dont 12 montrant une IS biologique, soit un taux d'IS estimé de 63%. Un relais par Hydrocortisone avait été prescrit chez 13/91.

**Conclusion :** Notre étude a permis de constater une grande diversité des pratiques cliniques concernant la décroissance du traitement par corticoïdes et le dépistage de l'IS post-corticothérapie. Nous nous sommes donc appuyés sur les données de la littérature et les recommandations de la société française d'endocrinologie pour établir un protocole de dépistage afin d'uniformiser les pratiques cliniques.

**MOTS CLES :** Insuffisance surrénalienne, corticothérapie, Maladies inflammatoires intestinales, Enfant

**TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :** Retrospective study of adrenal insufficiency after glucocorticoid withdrawal in children with inflammatory bowel disease in Caen hospital.

**RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :**

**Introduction :** Adrenal insufficiency is one of the complications of long-term corticosteroid therapy during flare-ups of inflammatory bowel disease (IBD). The main risk is acute decompensation, which can be lethal. However, the recommendations of pediatric gastroenterology don't recommend Hydrocortisone or biological tests for systematic screening.

**Methods :** We conducted a retrospective study from 2006 to 2020 to evaluate the clinical practices about the screening of adrenal insufficiency after corticosteroid therapy in IBD children.

**Results :** Among 119 IBD patients, 58 received 1 to 3 courses of corticosteroids, with a total 91 courses. Among the 58 patients, there were 30 boys, age at diagnosis was  $11.9 \pm 3.18$  years and 55% had Crohn's disease. Only 19 screening results were found following the 91 courses, 12 of which showed adrenal insufficiency. The estimated adrenal insufficiency rate was 63%. Hydrocortisone relay was prescribed in 13 of 91 corticosteroid courses.

**Conclusion:** Our study found a wide variety of clinical practices about the decrease of corticosteroid treatment and the screening of adrenal insufficiency. We therefore used the data from the literature and the recommendations of the French Society of Endocrinology to establish a screening protocol in order to standardize clinical practices.

**KEY WORDS :** Adrenal insufficiency, glucocorticoid, inflammatory bowel disease, children