



HAL
open science

Insuffisance corticotrope secondaire à une corticothérapie : état des lieux des pratiques en pédiatrie au CHU de Nantes

Laurana Puech

► **To cite this version:**

Laurana Puech. Insuffisance corticotrope secondaire à une corticothérapie : état des lieux des pratiques en pédiatrie au CHU de Nantes. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04524328

HAL Id: dumas-04524328

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04524328>

Submitted on 28 Mar 2024

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

—

FACULTÉ DE MÉDECINE

—

Année : 2024

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Pédiatrie

par

Laurana PUECH

—

Présentée et soutenue publiquement le 22 janvier 2024

—

Insuffisance corticotrope secondaire à une corticothérapie : état des lieux des pratiques en pédiatrie au CHU de Nantes

—

Président : Monsieur le Professeur Régis COUTANT

Directeur de thèse : Madame la Docteure Sabine BARON

Membres du jury : Madame la Professeure Elise LAUNAY,
Madame la Docteure Vanessa MENUT



Remerciements

Au Professeur Régis COUTANT, pour avoir accepté la présidence de ce jury, et également pour vos enseignements lors de mon stage à Angers.

A ma directrice de thèse, Docteure Sabine BARON, pour m'avoir proposé ce sujet, merci pour ton accompagnement lors de l'écriture de ce travail, ton expertise, ton investissement et tes relectures attentives.

A la Professeure Elise Launay, merci d'avoir accepté de participer à ce jury, merci pour votre bienveillance et votre encadrement lors de mon stage en pédiatrie générale.

A la Docteure Vanessa MENUT, pour avoir accepté de participer à ce jury, merci pour l'accueil dans l'équipe d'endocrinologie pédiatrique, merci pour toutes les connaissances que tu m'as transmises et que tu vas encore me transmettre.

A tous les médecins qui ont répondu à mon questionnaire, merci !

A tous les pédiatres et toutes les équipes paramédicales de l'HME merci pour votre accueil, votre confiance et votre participation à ma formation tout au long de ces années d'internat.

A tous les internes de pédiatrie de Nantes merci pour ce soutien et ce partage que ce soit autour d'un stage ou autour d'un verre.

A toute l'équipe d'endocrinologie pédiatrique de Nantes, merci pour votre accueil et tout ce que vous m'avez appris et ce qu'il me reste encore à apprendre à vos côtés.

A l'équipe d'endocrinologie pédiatrique de Angers, merci pour vos enseignements pendant mon stage, j'ai beaucoup appris.

A mes parents, merci pour votre amour, votre confiance, et votre soutien moral indispensable pendant ce long parcours.

A mon Papy, je sais qu'avoir un médecin dans la famille est étrange pour toi mais ne t'inquiète pas je ne vois pas l'avenir pour autant comme parfois tu le laisses penser. Je resterai toujours avant tout ta petite fille.

A mes frères et sœurs Sébastien, Adeline, Florian et Coralie, merci pour votre soutien pendant ces longues années d'études, la petite dernière n'est plus si petite. Merci également aux valeurs ajoutées, Heike, Stéphane, Stéphanie et Josic merci pour votre présence dans la famille.



UNIVERSITÉ DE NANTES

A mes neveux et nièces, Thalie, Titouan, Elodie, Frederick et Maya, être avec vous me conforte chaque jour dans mon envie de travailler avec des enfants.

A Emilie et Raphaëlle, merci pour votre amitié sans faille depuis toutes ces années et pour celles à venir.

A Alicia et Ombeline, la colloc Guist'Hau je ne l'oublierai jamais. Vous me manquez.

A Simon, mon ami (et non seulement celui de Alicia), merci pour tout.

Aux ami-es de Nantes, dommage que la vie nous ait tous éparpillés, j'ai adoré ces années avec vous. Merci aux "survivants" que j'espère retrouver bientôt, François, Coralie, Manon, Thibaud, Pauline, Cyril et Geneviève.

Aux copains de l'externat de Paris, on a évolué ensemble depuis le début et nous voilà des grands maintenant, j'espère continuer à vous voir longtemps ! Un merci spécial aux Queens pour nos révisions endiablées du lundi soir pendant la D4 !

Merci Julien pour ces années d'amitiés, ces instants de partage, en médecine mais pas seulement.

A mes collègues mais surtout ami-es Alexiane, Julie, Marine, Elise, Sandra, Constance et Kevin, à vos côtés tout est plus facile, tout est plus beau, alors merci d'être là.

A mes co-internes de Angers, Pauline, Coline et Anthony, j'ai adoré ce stage et c'est en partie grâce à vous. Pauline j'espère de tout coeur que nos chemins professionnels se retrouveront un jour.

A Romain, merci pour ton amour, ton soutien, ta présence tout simplement. Après m'avoir soutenue pour ma thèse, tu auras encore plus de connaissances pour te faire passer pour un médecin. Maintenant que nous sommes deux Docteurs, à nous l'Asie !

A tous les enfants que j'ai eu l'occasion de rencontrer à l'hôpital et à leurs familles.

Merci à tous !



Table des matières

Introduction.....	8
1. Physiologie.....	8
2. Les corticoïdes en thérapeutique	8
2.1 Indications thérapeutiques.....	8
2.2 Nombre de prescriptions	9
2.3 Effets secondaires.....	9
3. Axe hypothalamo hypophysaire	9
4. Insuffisance surrénalienne	10
4.1 Insuffisance surrénalienne et insuffisance corticotrope.....	10
4.2 Les symptômes	11
4.3 Diagnostic	11
4.4 Le traitement	13
5. Pourquoi ce travail ?	14
5.1 Littérature	14
5.2 A Nantes	14
Matériel et méthode	19
1. Rédaction du questionnaire.....	19
2. Modalités de recueil du questionnaire	20
Résultats	22
1. Caractéristiques des praticiens répondant au questionnaire	22
2. Situations à risque d'insuffisance corticotrope.....	24
2.1 Posologie et mode d'administration du traitement par corticoïdes	24
2.2 Durée de prescription du traitement par corticoïdes.....	25
3. Conduite à tenir une fois les situations à risque identifiées.....	26
4. Parmi les praticiens ne demandant pas d'avis endocrinologique d'emblée (9 praticiens).....	26
4.1 Décroissance progressive de la corticothérapie.....	27
4.2 Après la décroissance de la corticothérapie	27
4.3 Quand arrêter la substitution par hydrocortisone ?	28
5. Parmi la totalité des personnes ayant répondu au questionnaire.....	29
5.1 Hydrocortisone en situation de stress.....	29
5.2 Hydrocortisone en situation d'insuffisance surrénalienne aiguë ou impossibilité prise per os	29
Discussion	29
1. Différentes spécialités représentées.....	30
2. Posologie de la corticothérapie	30
2.1 Corticothérapie per os	30
2.2 Corticothérapie inhalée.....	31
3. Durée de traitement	33
3.1 Corticothérapie per os	33



3.2 Corticothérapie inhalée.....	33
3.3 Corticothérapie intraveineuse	34
4. Remise en cause du lien entre dose de corticothérapie, durée de traitement et insuffisance surrénalienne.....	35
5. Autres facteurs influençant le risque d'insuffisance surrénalienne	37
5.1 Corticothérapie per os	37
5.2 Corticothérapie inhalée.....	39
6. Avis endocrinologique	40
7. Décroissance de la corticothérapie.....	40
7.1 Quel schéma de décroissance ?	41
7.2 Faut-il vraiment faire une décroissance ?	41
7.3 Syndrome de sevrage des glucocorticoïdes	43
8. Supplémentation en hydrocortisone	43
8.1 Les patients concernés.....	43
8.2 A quelle dose ?.....	44
8.3 Gestion des situations de stress	44
8.4 Gestion des situations d'urgence.....	45
9. Evaluation de la fonction surrénalienne.....	45
9.1 Quel bilan réaliser ?.....	45
9.2 Quand réaliser le premier bilan ?.....	48
9.3 Quand réaliser les bilans suivants en cas de premier bilan anormal ?.....	50
9.4 Proposition du consensus de la SFE/SFEDP	50
Proposition de protocole de prise en charge de l'insuffisance surrénale post corticothérapie.....	53
1. Symptomatologie d'insuffisance surrénale post corticothérapie.....	53
2. Situations à risque d'insuffisance surrénale post corticothérapie	54
3. Décroissance et traitement substitutif	54
4. Quand arrêter l'hydrocortisone ?	56
5. Situations particulières	57
Cas particulier de la corticothérapie inhalée :	58
Conclusion	62
Références bibliographiques	66



Table des annexes

Annexe 1 : Questionnaire à l'attention des pédiatres de Nantes concernant l'insuffisance surrénale secondaire à une corticothérapie

Annexe 2 : Tableau avec le niveau de risque de développer une insuffisance surrénale secondaire à une corticothérapie selon le mode d'administration, la durée, la dose et les symptômes. Issu de la méta analyse "Glucocorticoid induced adrenal insufficiency" de Prete et Bancos.

Table des illustrations

Figure 1 : Flow chart décrivant les modalités de recueil du questionnaire

Figure 2 : les spécialités représentées dans les réponses au questionnaire

Figure 3 : Les voies d'administration de la corticothérapie selon la spécialité

Figure 4 : La durée de traitement *per os* à partir de laquelle le risque d'insuffisance corticotrope est à considérer selon les réponses au questionnaire

Figure 5 : Durée de la supplémentation en hydrocortisone avant la réalisation d'un bilan sanguin

Figure 6 : "Fortes doses" de corticothérapie inhalée selon le GINA et les recommandations HAS de l'asthme chez l'enfant de moins de 36 mois

Figure 7 : Niveau de risque de développer une insuffisance surrénalienne après traitement par corticothérapie. Selon "Glucocorticoid induced adrenal insufficiency" Prete et Bancos (20)

Figure 8 : Autres facteurs de risque influençant le risque d'insuffisance surrénalienne

Figure 9 : Arbre décisionnel selon l'étude de Laulhé et al. " Glucocorticoid induced adrenal insufficiency in children : Morning cortisol values to avoid LDSST"

Figure 10 : Arbre décisionnel selon le consensus de la SFE/SFEDP (1ère partie)

Figure 11 : Arbre décisionnel selon le consensus de la SFE/SFEDP (2nd partie)

Figure 12 : Tableau d'équivalence des glucocorticoïdes

Figure 13 : Arbre décisionnel proposé pour la conduite à tenir devant une corticothérapie *per os*

Figure 14 : Courbe de correspondance Poids/surface corporelle selon la formule de Crawford

Figure 15 : Tableau de conversion du cortisol selon les différentes unités utilisées



UNIVERSITÉ DE NANTES

Lexique

HOC : hydrocortisone

CTC corticothérapie

PO : *per os*

IM : intra musculaire

SC : sous cutané

SFE : Société Française d'Endocrinologie

SFEDP : Société Française d'Endocrinologie et diabétologie Pédiatrique

ISA : Insuffisance surrénale aiguë

IDE : Infirmier/infirmière diplômé(e) d'état

PAI : Plan d'accueil individualisé

GINA : Global Initiative for Asthma

CSI : Corticostéroïde inhalé

ATCD : Antécédent

CRH : Corticotropin-releasing hormone

ACTH : Adréno Cortico Trophic Hormone ou adrénocorticotrophine ou corticotropine

SDHEA : sulfate de déhydroépiandrostérone

GVH : greffon versus hôte

IMC : Indice de masse corporelle



Introduction

1. Physiologie

Les surrénales sont deux glandes situées en position abdominale au-dessus des reins, elles permettent la fabrication de plusieurs hormones. Chaque surrénale est divisée en plusieurs parties : la médullosurrénale sécrète l'adrénaline et la noradrénaline tandis que la corticosurrénale sécrète les corticostéroïdes.

Les corticostéroïdes regroupent les minéralocorticoïdes (aldostérone) qui contrôlent la sécrétion de potassium et de sodium afin de maintenir une pression artérielle normale, les glucocorticoïdes (cortisol) et les androgènes.

Les glucocorticoïdes ont de multiples actions et régulent des processus physiologiques essentiels à la vie (1). Ils favorisent le catabolisme des protéides, augmentent les réserves lipidiques et à dose thérapeutique ont une action anti-inflammatoire sur tous les tissus de l'organisme. A travers leur stimulation de la néoglucogenèse, ils ont un effet hyperglycémiant.

2. Les corticoïdes en thérapeutique

2.1 Indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques des corticoïdes sont nombreuses et dans plusieurs domaines. Ils sont indiqués comme traitement dans les maladies auto-immunes pour leur rôle immunomodulateur, dans certains cancers pour leur rôle pro-apoptotique, dans les maladies inflammatoires (asthme, allergies....) pour leur effet anti-inflammatoire.

Ils peuvent être administrés *per os*, en inhalation, en intraveineux mais également en intranasal, topique ou intra-articulaire.

La connaissance de leurs effets thérapeutiques et en premier lieu de leur action anti-inflammatoire résulte de la réussite de la synthèse du cortisol réalisée par Kendall, Reichstein et Hench (prix Nobel 1950).



2.2 Nombre de prescriptions

En 2014 le solupred® tous dosages et toutes formes confondues, a fait l'objet de 5 300 543 prescriptions en France. 95% des prescriptions concernent la population adulte (15 ans et plus), 4% la population pédiatrique (entre 2 et 14 ans) et 1% les nourrissons (2). En 2018 le nombre de prescriptions de cortancyl® est estimé à environ 1 768 000 (3).

En raison de leur action immuno-modulatrice, les glucocorticoïdes sont l'un des médicaments les plus prescrits au monde (1). Une large étude menée en 1999 au Royaume Uni montre qu'à tout moment 1% de la population adulte est traitée par corticothérapie orale (4).

2.3 Effets secondaires

Administrés à fortes doses, ils ont une action minéralocorticoïde participant donc à la régulation de la pression artérielle, et pouvant entraîner une rétention hydro sodée et des hypokaliémies.

Lors d'une durée de traitement prolongée, les corticoïdes ont également un rôle dans le métabolisme protéique en augmentant le catabolisme, pouvant être responsable d'amyotrophie. Dans la population pédiatrique plus particulièrement leur action sur les chondrocytes peut entraîner un retard de croissance voir une diminution de la taille adulte finale si le traitement est très prolongé (5).

L'effet secondaire le moins connu de la population et pourtant le plus dangereux est l'insuffisance surrénale post corticothérapie (6).

3. Axe hypothalamo hypophysaire

Le signal pour la production de glucocorticoïdes est reçu par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. En réponse, ce dernier relargue une hormone appelée CRH (corticotropin-releasing hormone) qui va stimuler la fabrication d'ACTH (corticotropine) au niveau de l'anté hypophyse. C'est via l'action de l'ACTH sur les glandes surrénaliennes que la production de glucocorticoïdes est possible (5) et (7).

Les minéralocorticoïdes sont principalement sous le contrôle du système rénine-angiotensine-aldostérone qui est indépendant de l'hypophyse.

L'insuffisance surrénalienne est définie par une défaillance de sécrétion en glucocorticoïdes.



4. Insuffisance surrénalienne

4.1 Insuffisance surrénalienne et insuffisance corticotrope

Le premier diagnostic d'insuffisance surrénalienne a été réalisé par Thomas Addison en 1849 (8).

Il existe différents types d'insuffisance surrénalienne, elle peut être :

- Primaire (ou basse, périphérique) quand la surrénale elle-même est défaillante, comme dans la maladie d'Addison (auto-immun), la tuberculose, l'adrénoleucodystrophie ou l'hémorragie surrénale.
- Ou secondaire (ou haute, centrale) quand c'est la commande qui est défaillante, au niveau de l'hypothalamus ou de l'hypophyse et que la sécrétion d'ACTH est inadaptée à celle de cortisol. C'est dans cette situation que l'on retrouve l'insuffisance surrénalienne secondaire à une prise de corticoïdes prolongée.

Lors d'un traitement avec des doses supra physiologiques en corticoïdes il existe un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de CRH et d'ACTH et donc de cortisol par les surrénales. La diminution de sécrétion de surrénales peut, à terme, induire leur atrophie.

L'insuffisance corticotrope secondaire est bien plus fréquente que la primaire. La prévalence de l'insuffisance corticotrope secondaire toutes causes confondues est estimée à 150 à 280 pour 1 million (9).

Parmi les causes d'insuffisance surrénalienne secondaire, celle induite par la prise de corticoïdes est de loin la plus fréquente (10). La prévalence exacte est inconnue, car il y a peu d'études sur le sujet et leur comparaison est difficile (6).

Dans une méta analyse réalisée en 2015, 74 articles ont été inclus avec un total de 3753 patients adultes afin de déterminer le pourcentage de patients avec une insuffisance surrénale après une corticothérapie. Après stratification selon le mode d'administration cette étude retrouve un risque de 48.7% de développer une insuffisance surrénale après traitement per os, 52.2% après administration intra articulaire, 7.8% pour la voie inhalée, 4.2% en intra nasal et 4.7% en topique. (11).



4.2 Les symptômes

Les symptômes de l'insuffisance surrénalienne secondaire sont peu spécifiques ce qui rend le diagnostic difficile (12). Le sujet peut présenter une asthénie, anorexie, nausée, vomissement, diminution de l'appétit, perte de poids en encore des douleurs abdominales.

Lors des périodes de stress biologique (maladie, traumatisme, chirurgie) chez les individus sains le taux de cortisol augmente pour répondre à la demande. Cependant lors d'une insuffisance surrénalienne l'organisme n'est pas capable de s'adapter et il en résulte un déficit net en cortisol, on est alors en situation d'insuffisance surrénalienne aiguë. Les symptômes peuvent être : une léthargie, une hypoglycémie voire une hypotension (8,9). L'hypoglycémie est un signe particulièrement présent chez les enfants (9). C'est fréquemment à cette occasion que l'insuffisance surrénalienne est diagnostiquée.

L'insuffisance surrénale aiguë survient souvent après un élément déclencheur tel qu'une pathologie infectieuse surajoutée ou un stress hormonal. L'infection est le plus souvent d'origine gastro-intestinale (10).

Le tableau clinique est moins marqué que dans l'insuffisance surrénalienne primaire car l'axe minéralocorticoïde est maintenu donc l'hypotension (et l'hyponatrémie) est plus rare et le diagnostic d'autant plus difficile (13).

4.3 Diagnostic

Cortisol à 8h

Le diagnostic biologique repose sur le dosage du cortisol. La sécrétion de cortisol est cyclique sur une journée, le pic étant le matin vers 8h et le nadir à minuit. La présence d'un cycle nyctéméral pour la sécrétion de corticoïdes n'est cependant pas présente durant les 4 à 6 premiers mois de vie (10,14).

Un dosage de cortisol à 8h inférieur à un certain seuil permet de poser le diagnostic d'insuffisance surrénalienne. Le seuil dépend du kit de dosage utilisé et est donc propre à chaque laboratoire. Nous verrons dans la suite de ce travail les différents seuils utilisés.



Hypoglycémie insulinique

C'est le test de référence pour le diagnostic d'insuffisance surrénalienne depuis les années 1960. Le cortisol doit augmenter en réponse à l'hypoglycémie provoquée par l'injection d'insuline. Le test est dit normal si le cortisol monte au-dessus de 180 ng/mL.

Il existe des contre-indications à la réalisation de ce test comme un âge inférieur à 1 an, un poids inférieur à 10 kg ou un antécédent de convulsion.

Test au Synacthène

Le patient reçoit une dose synthétique d'ACTH (Synacthène®) qui va stimuler les surrénales à fabriquer du cortisol.

Le test est considéré comme normal si le pic de cortisol est supérieur ou égal à 180 ng/mL (SFE/SFEDP). Selon les études ce seuil est situé entre 400 nmol/L (145 ng/mL) et 500 nmol/L (180 ng/mL) (15).

Test à la Métyrapone (=Métopirone®)

La Métyrapone, en bloquant la fabrication endogène de cortisol, doit entraîner une augmentation de la sécrétion d'ACTH par rétrocontrôle. Une insuffisance surrénalienne centrale est suspectée si l'ACTH n'augmente pas suffisamment. Cependant, ce test peut provoquer une insuffisance surrénalienne aiguë chez les patients déjà atteints d'insuffisance surrénalienne. Par conséquent, sa réalisation nécessite une surveillance médicale constante. Actuellement, il n'est plus couramment pratiqué en raison de la disponibilité d'autres tests moins risqués.

Test au CRH

En réponse à l'administration de CRH exogène l'ACTH et le cortisol doivent augmenter, si ce n'est pas le cas on suspecte une insuffisance surrénalienne.

Dans le consensus de la SFE/SFEDP il est recommandé de réaliser un test à la Métyrapone ou un test au CRH en cas de nécessité de test d'hypoglycémie insulinique et que celui-ci est contre-indiqué.



Dosage du SDHEA

Le SDHEA est un androgène sécrété par le cortex surrénalien sous l'influence de l'ACTH. Sa concentration plasmatique est basse dans l'insuffisance surrénalienne, qu'elle soit primaire ou secondaire.

Une étude réalisée en 2012 a comparé les taux de SDHEA chez des patients avec et sans insuffisance corticotrope. Les taux de SDHEA étaient significativement plus bas chez les patients avec un diagnostic d'insuffisance corticotrope, ce taux était également plus sensible que le cortisol de base chez certains patients (16).

Les auteurs suggèrent d'inclure le dosage du SDHEA lors de l'évaluation de la fonction corticotrope, surtout dans les situations où le cortisol après stimulation se situerait dans les limites de la normale.

Une revue de la littérature datant de 2011 recommande également l'inclusion du dosage du SDHEA en association avec celui du cortisol. Un taux de SDHEA normal selon l'âge et le sexe exclurait le diagnostic d'insuffisance surrénalienne, tandis qu'un taux bas inciterait à réaliser un test de stimulation (17).

Une étude menée par les mêmes auteurs montre que la diminution du taux de SDHEA précède la perte de sécrétion de glucocorticoïdes (18).

4.4 Le traitement

Le traitement de l'insuffisance surrénale secondaire est la supplémentation en hydrocortisone qui est un corticoïde de synthèse avec une moindre action anti-inflammatoire, et surtout freinant moins l'axe hypothalamo- hypophysaire. Ce traitement permet de maintenir un taux de glucocorticoïdes suffisant tout en permettant à l'axe hypothalamo hypophysaire et aux surrénales de progressivement fabriquer à nouveau des corticoïdes.

L'hydrocortisone s'administre *per os* au quotidien. La dose substitutive est de 8 à 10 mg/m²/jour en deux à trois prises (10). Ce traitement est à prendre jusqu'au rétablissement de la fonction surrénalienne normale.

Toutes causes confondues l'insuffisance surrénalienne était toujours fatale jusqu'à 1949 ou les premiers glucocorticoïdes de synthèse ont été disponibles (19).

De nos jours, cette pathologie est accessible à un traitement curatif mais aussi à des mesures préventives.



5. Pourquoi ce travail ?

5.1 Littérature

Dans la littérature, de nombreuses études observationnelles et méta-analyses se sont intéressées au dépistage, diagnostic et traitement de l'insuffisance surrénalienne secondaire à une corticothérapie.

Cependant, en raison de la variabilité importante entre patients, peu de recommandations spécifiques sont établies, entraînant parfois des discordances entre les protocoles (8).

Dans la suite de ce travail nous examinerons certaines divergences entre les données de la littérature.

Face à l'absence de recommandations établies, la Société Française d'Endocrinologie (SFE) et la Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique (SFEDP) ont initié en 2017 la formation d'un groupe de travail regroupant 19 experts français. L'objectif de ce groupe était de parvenir à un consensus et d'établir des recommandations sur l'insuffisance surrénale, qu'elle soit primaire ou secondaire, tant chez l'adulte que chez l'enfant (10). Ces recommandations sont basées sur les données de la littérature et l'avis des experts.

Cependant ces recommandations traitent peu des cas d'insuffisance surrénalienne post corticothérapie et ne traitent pas des insuffisances surrénaliennes secondaires à la prise de corticostéroïdes inhalés.

5.2 A Nantes

L'équipe d'endocrinologie pédiatrique de Nantes est fréquemment sollicitée pour des conseils sur la gestion de la corticothérapie et le risque d'insuffisance surrénalienne secondaire. Cela inclut des questions spécifiques telles que la nécessité d'une supplémentation en hydrocortisone, les doses recommandées, la durée du traitement et l'évaluation de la fonction surrénalienne.

Afin d'établir un premier état des lieux de la gestion de l'insuffisance surrénalienne au CHU de Nantes, nous avons examiné les situations dans lesquelles un avis endocrinologique pédiatrique était sollicité.



Au CHU de Nantes chaque semaine, une réunion entre pédiatres endocrinologues est organisée pour discuter des cas complexes et des demandes d'avis. Toutes les informations relatives aux patients sont consignées manuellement dans un registre.

Ce registre comprend la plupart des demandes d'avis provenant d'autres médecins, y compris celles relatives à l'insuffisance surrénalienne. Il convient de noter que ce recueil n'est pas exhaustif, certaines situations pouvant ne pas y être consignées.

Les données des sept dernières années (entre 2016 et mars 2023) ont été analysées afin de récupérer les informations des patients dont le diagnostic d'insuffisance surrénalienne secondaire à une corticothérapie a été posé.

Dans ce recueil, nous avons identifié 28 patients présentant une insuffisance surrénalienne secondaire à une corticothérapie.

Parmi eux, 18 recevaient un traitement par corticothérapie inhalée pour une pathologie pulmonaire (64%) et 9 une corticothérapie *per os* (32%). Le dernier patient avait été exposé en anténatal à une corticothérapie *per os* dans un contexte de greffe pulmonaire maternelle.

Quatre des 28 patients ont eu un test d'hypoglycémie insulinique dans le contexte d'un retard statural. Ce test a fortuitement révélé l'insuffisance surrénalienne alors qu'elle n'était pas initialement suspectée.

La présence d'un retard de croissance constitue un bon indicateur de surdosage en corticoïdes et devrait inciter à envisager la possibilité d'une insuffisance surrénalienne concomitante et à la rechercher. Ces 4 patients étaient tous traités par corticostéroïdes inhalés.

Parmi les 28 patients, le diagnostic d'insuffisance surrénalienne a été établi chez deux d'entre eux lors d'un épisode d'hypoglycémie symptomatique.

Premier cas

Le premier patient est un enfant suivi pour un asthme sévère traité depuis ses 1 an par Sérétide® inhalé (combinaison de fluticasone de propionate et d'un bronchodilatateur de longue durée d'action) à 250 µg matin et soir et Montélukast.

Un matin alors qu'il était âgé de 6 ans, il s'est réveillé très asthénique avec des céphalées, une heure plus tard l'enfant est retrouvé inconscient dans son lit. A l'arrivée des pompiers la glycémie capillaire était indosable. Après resucrage l'état de conscience se normalise rapidement. Le bilan sanguin réalisé le lendemain à 8h retrouve un cortisol à 82 ng/mL, un ACTH à 27.4 pg/mL et un SHDEA indosable.



Ce taux de SDHEA indétectable associé à ce taux de cortisol a fait évoquer une insuffisance surrénalienne secondaire à la corticothérapie inhalée et a conduit à la réalisation d'un test au Synacthène.

Le test au Synacthène 1 µg a confirmé la présence d'une insuffisance surrénalienne puisque le cortisol de base était de 2.3 ng/mL avec un pic maximal à 34 ng/mL et un ACTH à 6 pg/mL. Suite à ces résultats un traitement par hydrocortisone à dose substitutive a été débuté. A noter que la dernière prise de corticoïdes per os pour exacerbation d'asthme datait de plusieurs années auparavant.

Trois ans et demi après le diagnostic, l'insuffisance surrénalienne persiste comme en témoignent les dosages réguliers de cortisol, ACTH et SDHEA à 8h. Le traitement par corticostéroïde inhalé n'a pas pu être diminué dans un contexte d'asthme sévère non contrôlé.

Second cas

Le deuxième patient était âgé de 5 ans lors du diagnostic d'insuffisance surrénalienne. Il était suivi pour un asthme sous Sérétide® inhalé 125 µg matin et soir. Il a été hospitalisé pour un épisode de convulsion tonico clonique généralisé concomitant à une hypoglycémie à 0.25 g/L lors d'un épisode de gastro-entérite aiguë.

Aux urgences pédiatriques un bilan en hypoglycémie a été réalisé et retrouve un cortisol à 69 ng/mL, ACTH 3.4 pg/mL en regard d'une hypoglycémie à 0.23 g/L. Ce taux de cortisol est donc inadapté à l'hypoglycémie et devrait être supérieur à 180 ng/mL.

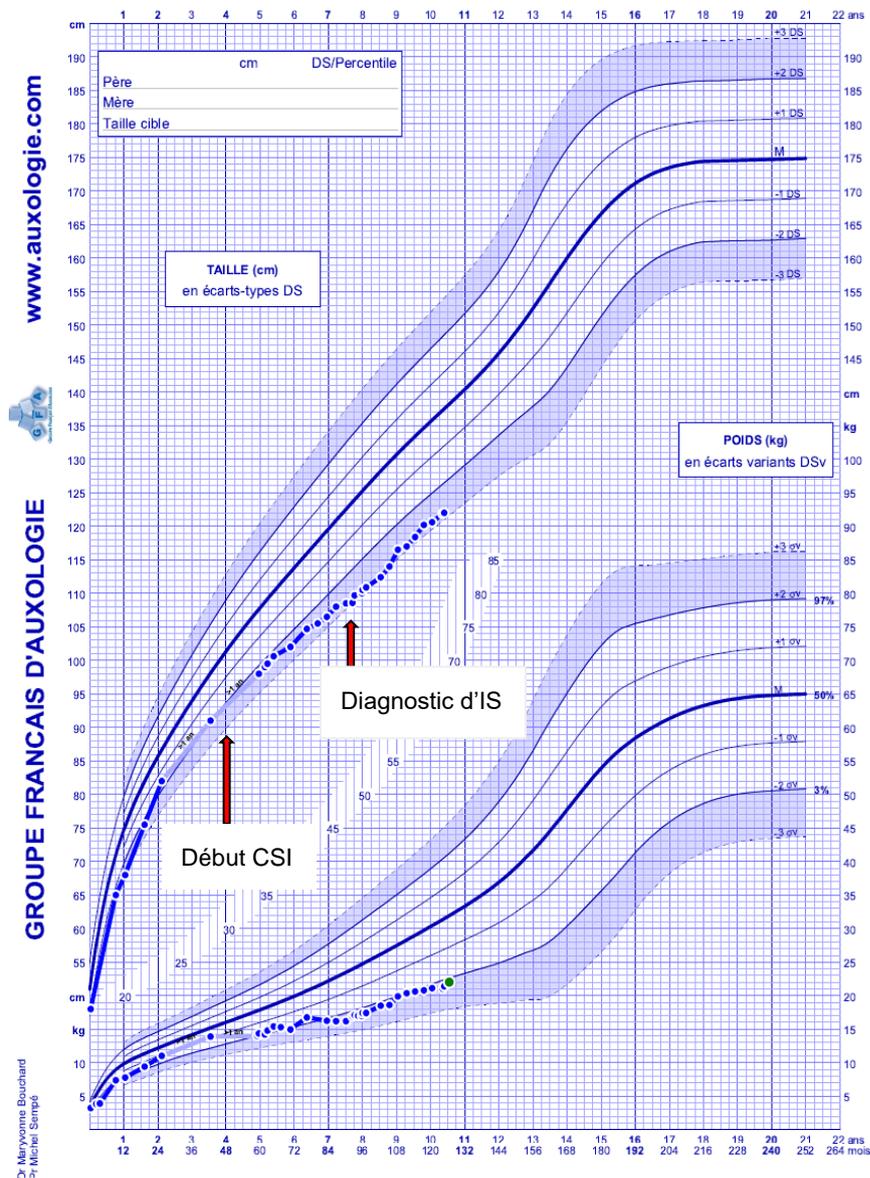
Le test au Synacthène réalisé mesure un cortisol de base à 103 ng/mL et qui atteint 158 ng/mL, un SDHEA < 2 ng/L. Dans cette situation il a été décidé de proposer l'hydrocortisone seulement dans les situations de stress tels qu'une maladie intercurrente ou une chirurgie.



Troisième cas

La courbe de croissance d'un autre enfant suivi au CHU de Nantes pour un asthme traité par Sérétide® et Budésonide depuis ses 4 ans est présentée ci-dessous. A l'âge de 7 ans et demi il consulte au CHU de Nantes pour un infléchissement statural jusqu'à - 3 DS. Lors du test d'hypoglycémie insulinique pratiqué pour le bilan de croissance un diagnostic d'insuffisance surrénalienne est posé devant un pic de cortisol à 55 ng/mL.

Itinéraires staturo-pondéraux de la naissance à 22 ans



Courbe de croissance d'un enfant traité par CSI depuis ses 4 ans



Ces cas soulignent l'importance de diagnostiquer l'insuffisance surrénalienne avant toute décompensation aiguë, telle qu'une hypoglycémie. Il est également essentiel de considérer la possibilité d'un surdosage en corticothérapie en cas d'infléchissement statural chez un patient traité, avec la perspective d'une insuffisance surrénalienne associée.

La première étape de cette thèse consiste à dresser un état des lieux des pratiques des pédiatres au CHU de Nantes. Dans la seconde étape nous comparerons ces données avec celles de la littérature. Enfin, en utilisant les données de la littérature, nous proposerons un protocole de dépistage, de diagnostic et de traitement de l'insuffisance surrénalienne secondaire à une corticothérapie. L'objectif est d'établir une conduite à tenir uniformisée.

Ce protocole, s'il est approuvé, sera ensuite diffusé à l'ensemble des pédiatres du CHU de Nantes via le logiciel "ennov".



Matériel et méthode

Ce travail a pour objectif d'établir un état des lieux des pratiques des pédiatres du CHU de Nantes concernant la prévention, le diagnostic et le traitement de l'insuffisance corticotrope secondaire à une corticothérapie.

En effet, il n'y a pas de protocole local facilement accessible aux pédiatres afin de les guider dans les démarches de prévention, de diagnostic et de traitement de l'insuffisance corticotrope secondaire à une corticothérapie.

Dans ce but, nous avons dans un premier temps rédigé un questionnaire à destination des pédiatres Nantais afin de connaître les pratiques actuelles.

1. Rédaction du questionnaire

Le questionnaire a été rédigé avec l'aide de l'équipe d'endocrinologie pédiatrique, en particulier celle du Dr Sabine Baron.

Tout d'abord nous nous sommes intéressés aux conditions de prescription d'une corticothérapie pour lesquelles les praticiens considéraient le risque d'insuffisance corticotrope.

Dans la suite de notre enquête, nous leur avons demandé leur point de vue sur la nécessité d'obtenir l'avis d'un endocrinologue pédiatre pour orienter la suite de la prise en charge, ou s'ils avaient connaissance d'une procédure recommandée dans cette situation.

Pour les praticiens qui ne consultent pas un endocrinologue, nous avons cherché à connaître leur schéma de décroissance de la corticothérapie ainsi que leur habitude de prescription d'un traitement substitutif par hydrocortisone.

Par ailleurs, nous avons interrogé les praticiens sur la manière dont ils évaluent la fonction corticotrope, ainsi que sur le moment précis auquel ils procédaient à cette évaluation.

Ce questionnaire est disponible en annexe 1.



2. Modalités de recueil du questionnaire

Les pédiatres concernés par notre enquête travaillaient au CHU de Nantes entre décembre 2022 et mai 2023.

Ils exerçaient une spécialité pédiatrique dans laquelle une corticothérapie prolongée peut être indiquée en pédiatrie. Nous avons exclu les pédiatres endocrinologues.

Les spécialités pédiatriques suivantes n'ont pas été inclus du fait d'une absence ou d'un faible taux de prescription de corticothérapie prolongée : infectiologues, urgentistes, cardiologues, réanimateurs, les néonatalogues les médecins pratiquant en soins palliatifs, en médecine de l'adolescence ou encore dans l'unité d'accueil d'enfant en danger.

Les premiers questionnaires ont été présentés auprès des soignants dans leur service ou bureau. Puis, devant des difficultés de disponibilité des praticiens, il a secondairement été envoyé par mail.

Nous avons arrêté l'enquête après avoir reçu 18 questionnaires remplis (sur une trentaine de spécialistes concernés). Un questionnaire a par la suite été exclu devant un nombre insuffisant de réponses aux questions.

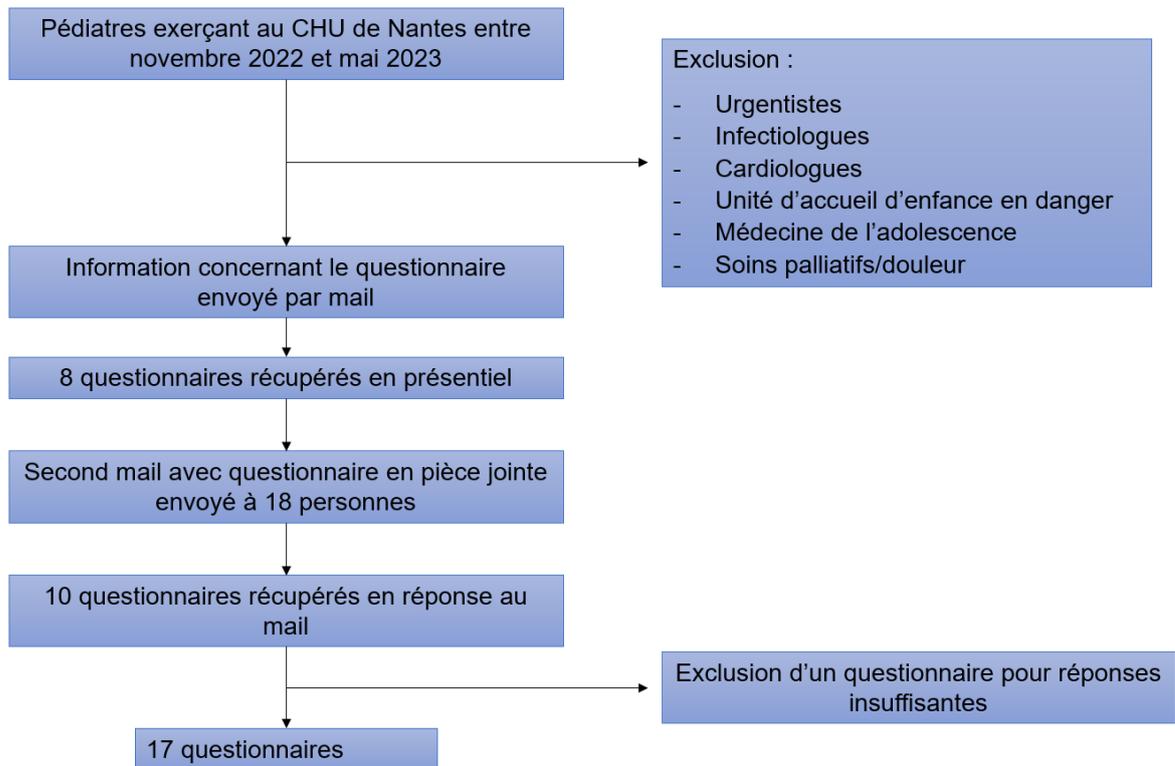


Figure 1 : Flow chart décrivant les modalités de recueil du questionnaire

Résultats

1. Caractéristiques des praticiens répondant au questionnaire

Les spécialistes pédiatres ayant répondu à ce questionnaire sont deux neurologues, trois néphrologues, trois pneumologues, quatre Hépatogastro-entérologue, quatre hémato-oncologues et un rhumatologue.

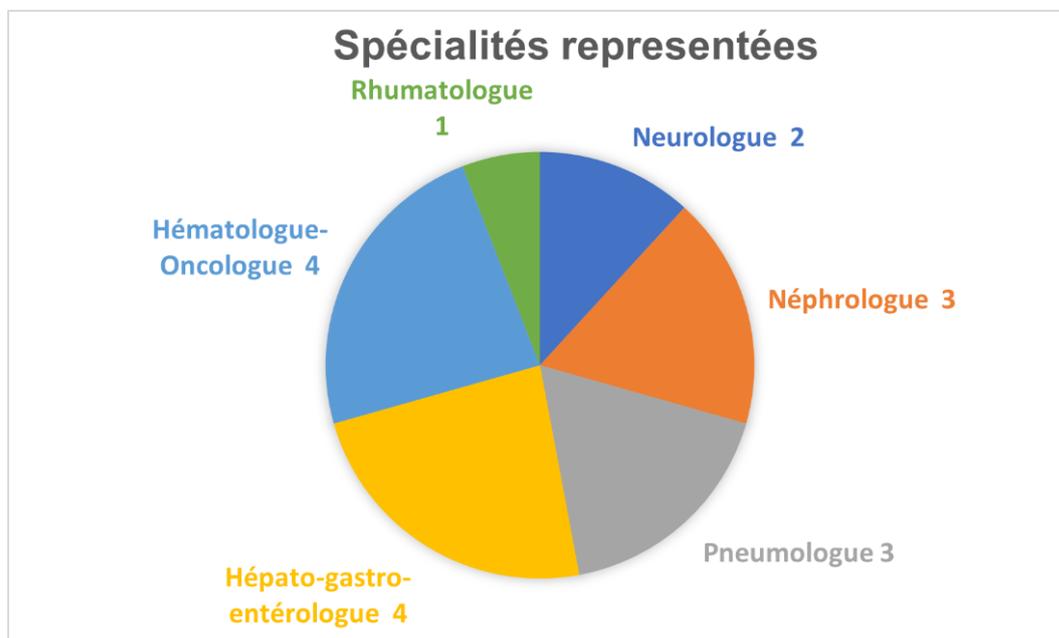


Figure 2 : les spécialités représentées dans les réponses au questionnaire

Les principales pathologies ayant nécessité une corticothérapie prolongée en fonction des spécialistes sont présentées ci-dessous.

Pour les neurologues : le syndrome de West et les maladies inflammatoires du système nerveux central.

Pour les néphrologues : la greffe rénale, les glomérulopathies, le syndrome néphrotique, la néphropathie à IgA, le purpura rhumatoïde, la sarcoïdose.



Pour les pneumologues : l'asthme sévère, les pneumopathies interstitielles diffuses, la mucoviscidose, l'aspergillose bronchopulmonaire aiguë, la bronchiolite oblitérante, la dysplasie broncho pulmonaire sévère, la trachéomalacie.

Pour les gastro-entérologues : les maladies inflammatoires auto-immunes, et l'hépatite auto-immune.

Pour les hémato-oncologues : la GVH post allogreffe de moelle osseuse (réaction du greffon contre l'hôte), le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques, l'anémie hémolytique auto-immune, et le purpura thrombopénique immunologique.

Pour le rhumatologue : la dermatomyosite, l'arthrite juvénile idiopathique systémique, les vascularites, le lupus, et les maladies de Kawasaki.

Les voies d'administration des corticoïdes prescrit étaient *per os* pour tous les spécialistes, intraveineux pour 10 (2 pneumologues, 3 gastro-entérologues, 3 hémato oncologues, un néphrologue et un rhumatologue), et inhalés pour 3 d'entre eux (les pneumologues).

Certains spécialistes prescrivent des corticoïdes par plusieurs voies d'administration.

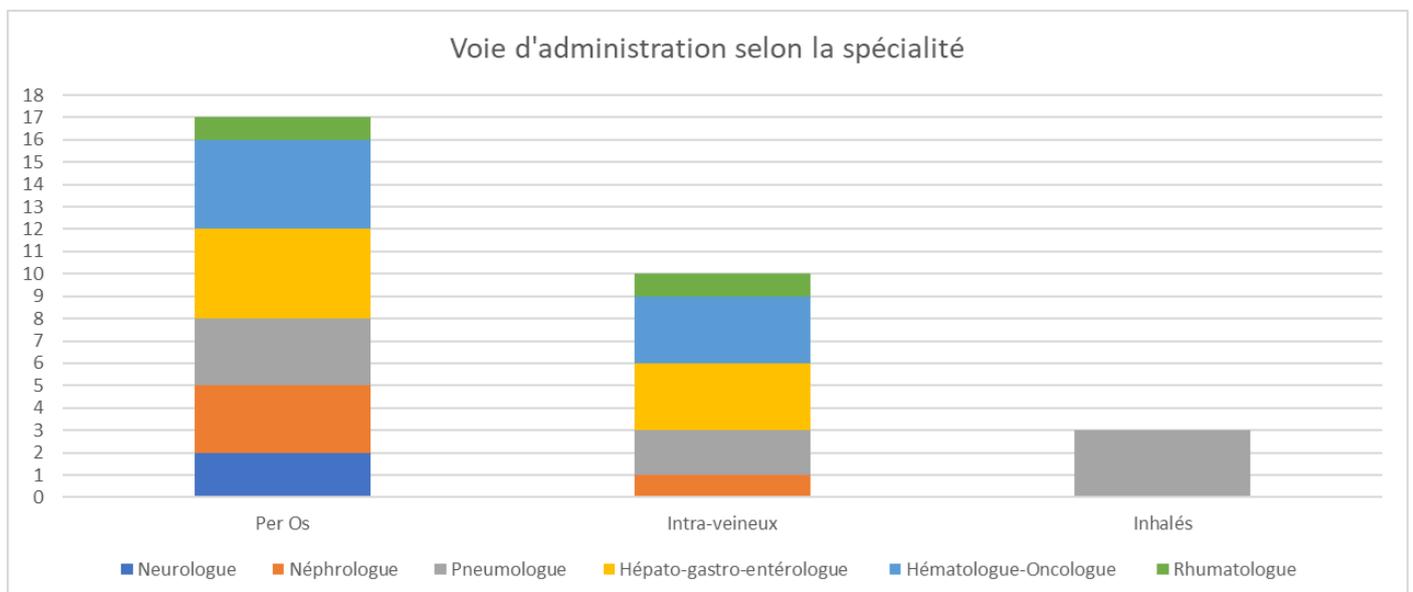


Figure 3 : Les voies d'administration de la corticothérapie selon la spécialité



2. Situations à risque d'insuffisance corticotrope

Nous avons ensuite demandé aux praticiens dans quelles conditions le risque d'insuffisance corticotrope était à considérer.

2.2 Posologie et mode d'administration du traitement par corticoïdes

Pour la prise d'une corticothérapie *per os* le seuil au-dessus duquel le risque d'insuffisance corticotrope est à considérer est de :

- 0.5 mg/kg/jour pour 1 praticien
- 1 mg/kg/jour pour 5 praticiens
- 2 mg/kg/jour pour 4 praticiens
- 1 à 2 mg/kg/jour pour 4 praticiens
- 10 à 15 mg/kg/jour pour 1 praticien
- 60 mg/m² pour 1 praticien
- Le dernier praticien a indiqué qu'il ne fixait pas de seuil spécifique, mais qu'il suivait la même démarche de prévention et de décroissance de la corticothérapie, indépendamment de la posologie

Pour la corticothérapie inhalée les 3 pneumologues donnent ces deux seuils suivants :

- Propionate de fluticasone (Flixotide® ou Sérétide® si associé à un bronchodilatateur de longue durée d'action) 500 µg par jour.
- Budésonide 1 à 2 mg par jour.

Enfin pour la corticothérapie intraveineuse en bolus, seul un pneumologue a répondu qu'il considèrerait le risque d'insuffisance surrénale dès le premier mois de traitement à la dose de 300 mg/m²/jour.

Le schéma classique de traitement en pneumologie est l'administration de 300 mg/m²/jour pendant 3 jours consécutifs toutes les 4 semaines, et ce pendant 3 à 6 mois.

Les autres spécialistes mentionnant la voie intraveineuse n'ont pas précisé de seuil. Il semble que certains utilisent la voie IV seulement quelques jours avant de faire un relai pour la voie *per os*.



2.2 Durée de prescription du traitement par corticoïdes

La seconde condition est la durée pendant laquelle la corticothérapie est administrée.

La question posée aux praticiens concerne la durée de traitement à partir de laquelle le risque d'insuffisance corticotrope est à considérer selon eux.

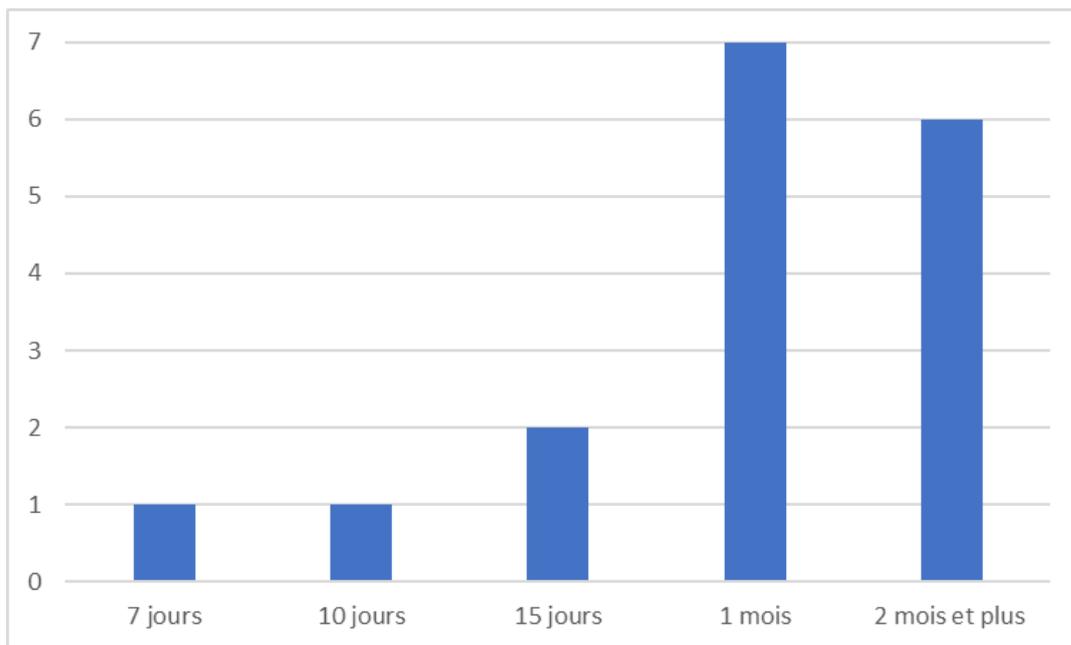


Figure 4 : La durée de traitement per os à partir de laquelle le risque d'insuffisance corticotrope est à considérer selon les réponses au questionnaire

La question a été posée sans différencier le mode d'administration de la corticothérapie, il semble cependant que la plupart des personnes ont répondu pour une corticothérapie *per os*.

Les seuils en termes de durée donnés sont de :

- 7 jours pour un praticien
- 10 jours pour un praticien
- 15 jours pour deux praticiens
- 1 mois pour 7 praticiens
- 2 mois et plus pour 6 praticiens (dont 6 mois pour un praticien)

Les pneumologues pédiatres, quant à eux, ont précisé pour le traitement inhalé que le risque était à considérer à partir d'une durée de traitement supérieure à 3 mois.



3. Conduite à tenir une fois les situations à risque identifiées

Nous nous sommes ensuite intéressés à la conduite à tenir proposée par le praticien une fois les conditions ci-dessus réunies, c'est-à-dire dans les situations où le risque d'insuffisance corticotrope est à considérer.

Huit personnes parmi les 17 (47%) ont répondu prendre un avis endocrinologique dès le moment où ils souhaitaient interrompre ou diminuer fortement la posologie de corticoïdes.

Neuf personnes parmi les 17 (53%) ont répondu ne pas prendre d'avis endocrinologique d'emblée.

4. Parmi les praticiens ne demandant pas d'avis endocrinologique d'emblée (9 praticiens).

Nous nous sommes intéressés au profil des praticiens ne demandant pas d'emblée un avis endocrinologique.

Il semble y avoir une bonne répartition selon les spécialités puisque 2 étaient neuropédiatres, 2 néphropédiatres, 1 pneumopédiatre, 2 gastropédiatres 1 hémato-oncologie pédiatrique et un rhumatopédiatre.

Nous n'avons pas mis en évidence non plus de différence entre les spécialistes plus expérimentés et les autres.

Pour ces praticiens qui ne demandaient pas d'avis endocrinologiques d'emblée nous leur avons demandé comment ils connaissaient la conduite à tenir.

Pour certaines pathologies il existe des protocoles régionaux ou nationaux voire européens guidant la conduite à tenir. Par exemple en neurologie pour la gestion de la corticothérapie dans le syndrome de West, un protocole régional a été rédigé par le groupe de travail des neuropédiatres de l'Ouest (Angers, Brest, Chateaubriant, Cholet, Le mans, Lorient, Nantes, Rennes, St Brieuc, St Malo, St Nazaire, Tours, Vannes).

Pour la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, il existe des recommandations européennes établies par l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation).



D'autres utilisent des supports de protocoles régionaux acquis lors de leur internat dans d'autres régions. Et enfin la plupart d'entre eux avaient appris auprès d'un endocrinologue pédiatre du CHU à l'occasion d'une demande d'avis antérieure.

4.1 Décroissance progressive de la corticothérapie

Parmi les médecins ne demandant pas d'avis d'emblée, tous procèdent dans un premier temps à une décroissance progressive de la corticothérapie.

Les schémas de décroissance décrits sont différents selon les pathologies et les durées de traitement.

Par exemple, un des praticiens diminue la posologie de 5 mg par semaine.

Un autre praticien diminue la dose par palier de 15 jours avec une baisse de 10 à 20 mg par prise, et surtout un passage en corticothérapie alternée un jour sur deux dès que possible (néphrologue).

Un dernier réalise une baisse de la posologie de 0.5 mg/kg/jour toutes les semaines puis quand la posologie est inférieure à 1 mg/kg/jour la diminution est plus progressive avec une baisse de 0.1 mg/kg/jour par semaine (hémato-oncologue).

La plupart des décroissances sont faites sur 2 à 6 mois selon la pathologie, la durée de traitement et la dose initiale.

4.2 Après la décroissance de la corticothérapie

Après la décroissance de la corticothérapie, 6 personnes prescrivent immédiatement une supplémentation en hydrocortisone contre 3 personnes qui réalisaient d'abord un dosage du cortisol à 8h.

Parmi les trois personnes réalisant d'abord un dosage du cortisol à 8h, le seuil de 100 ng/mL était choisi par une personne pour déterminer si une substitution par hydrocortisone était nécessaire ou non (substitution par hydrocortisone si cortisol < 100 ng/mL, sinon pas de substitution). Les autres praticiens n'ont pas précisé le seuil choisi.

La dose d'hydrocortisone prescrite était de 8 à 10 mg/m²/jour en 1 à 3 fois pour huit personnes et 10 à 20 mg/m²/jour en 1 fois pour une personne.



4.3 Quand arrêter la substitution par hydrocortisone ?

Pour déterminer la possibilité, ou non, d'interrompre le traitement par hydrocortisone, tous les participants (neuf) prescrivent un bilan sanguin.

Les pratiques diffèrent selon le délai entre l'initiation de l'hydrocortisone et la réalisation du bilan.

Pour cinq personnes, ce bilan était réalisé après 1 mois de substitution par hydrocortisone. Pour deux personnes, il fallait réaliser ce bilan à 3 mois et pour une personne 6 mois à 1 an après le début du traitement. Une personne n'a pas précisé le délai dans lequel elle demandait le bilan.

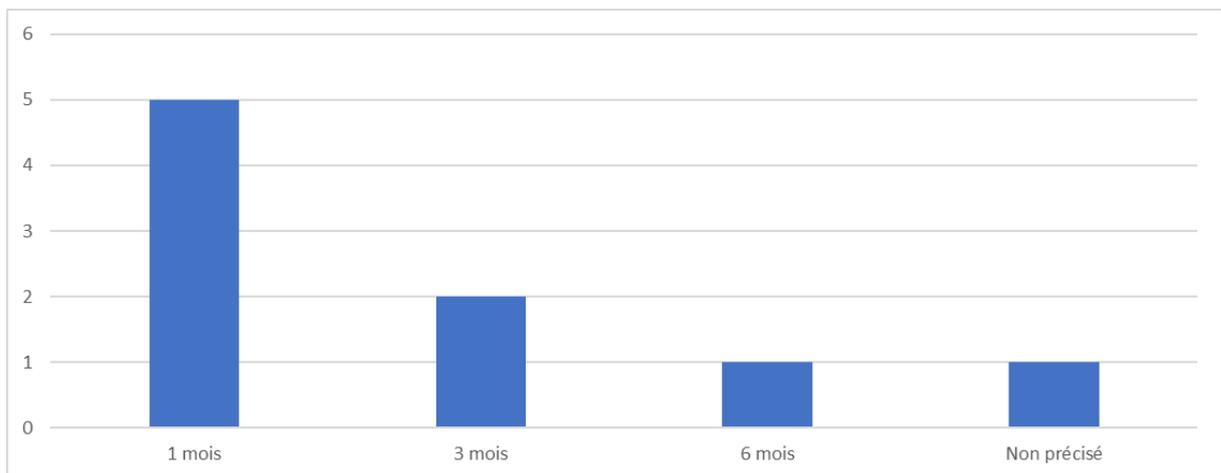


Figure 5 : Durée de la supplémentation en hydrocortisone avant la réalisation d'un bilan sanguin

Ce bilan était constitué d'un dosage de cortisol à 8h pour tous et parfois de l'ACTH et du SDHEA.

Selon les résultats du bilan, la conduite à tenir est propre à chacun.

A ce stade, deux praticiens prennent avis auprès d'un endocrinologue pédiatre afin d'interpréter le dosage.

Trois praticiens ne prennent pas d'avis :

- Deux d'entre eux décident d'interrompre l'hydrocortisone si le dosage du cortisol à 8h est supérieur à 100 ng/mL, et de poursuivre si le dosage est inférieur à 100 ng/mL.



- Le troisième praticien interrompt l'hydrocortisone si le dosage est supérieur à 115 ng/mL et le poursuit si le dosage est inférieur à 50 ng/mL. Si le dosage est entre 50 et 115 ng/mL, le praticien demande un avis endocrinologique afin de réaliser un test au Synacthène.

Quatre praticiens n'ont pas spécifié la conduite à tenir avec les résultats de la prise de sang.

5. Parmi la totalité des personnes ayant répondu au questionnaire.

5.1 Hydrocortisone en situation de stress

Presque l'intégralité des praticiens interrogés (16/17 personnes soit 94%) précisent sur l'ordonnance de doubler ou tripler les doses d'hydrocortisone en situation de stress (vomissement, fièvre, chirurgie...).

Parmi les 17 praticiens, 6 expliquent à leurs patients à risque les symptômes devant faire évoquer une insuffisance surrénalienne.

Une carte d'insuffisance surrénale stipulant que le patient est à risque de faire une insuffisance surrénale aiguë dans un contexte de stress n'était donné que par une seule personne sur les 17.

5.2 Hydrocortisone en situation d'insuffisance surrénalienne aiguë ou impossibilité prise *per os*

La prescription d'hémisuccinate d'hydrocortisone injectable en cas d'incapacité de prise du traitement *per os* n'a été faite qu'à une seule reprise par un praticien et après avis endocrinologique.



Discussion

1. Différentes spécialités représentées

Les spécialités pédiatriques concernées par le questionnaire sont représentées de manière équilibrée dans les réponses.

En effet, comme mentionné dans l'introduction, la corticothérapie est un médicament prescrit dans divers domaines médicaux.

La majorité des prescriptions de corticothérapie provient de spécialistes non endocrinologues, soulignant ainsi l'importance de sensibiliser l'ensemble des professionnels aux risques associés à l'insuffisance surrénalienne.

2. Posologie de la corticothérapie

2.1 Corticothérapie *per os*

À cette question, les praticiens semblent avoir principalement répondu en indiquant la dose à laquelle ils prescrivent la corticothérapie, plutôt que de considérer à partir de quelle dose ils devraient envisager l'insuffisance surrénalienne.

Les posologies *per os* pour la prednisolone données par les praticiens étaient entre 0,5 mg/kg/jour et 2 mg/kg/jour pour 14 d'entre eux, seul un praticien prescrit une corticothérapie à 10-15 mg/kg/jour.

Un des praticiens précisait qu'il avait la même conduite indépendamment de la posologie de corticothérapie.

Dans la littérature, le seuil à partir duquel il faut envisager le risque d'insuffisance surrénalienne n'est pas clairement défini. Cependant, la valeur qui revient le plus fréquemment pour un traitement *per os* est supérieure à 3 mg/m²/jour (7,10,20).

En effet une dose inférieure à 2 à 3 mg/m²/jour est considérée comme physiologique, et c'est à partir d'une dose supraphysiologique que le risque de rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire existe.

Dans une étude rétrospective réalisée à l'hôpital Sainte-Justine au Canada entre 2008 et 2020, les chercheurs ont tenté d'identifier les facteurs favorisant le risque d'insuffisance surrénalienne secondaire à la corticothérapie au sein d'un groupe d'enfants traités par corticothérapie (*per os* et inhalée). Parmi les 103 patients ayant subi un test au Synacthène



pendant cette période, l'insuffisance surrénalienne a été confirmée chez 41 d'entre eux. Une comparaison des caractéristiques des deux groupes a été effectuée et ne révèle aucune différence significative en termes d'âge, de sexe, de dose cumulée de glucocorticoïdes, ni de durée du traitement.

Tous les patients de cette étude étaient traités par une dose de corticoïdes supra physiologique cela semble donc être le seul seuil prouvé d'augmentation de risque de l'insuffisance surrénalienne (21).

Cependant certaines études ont remis en question le lien même entre dose cumulée de corticoïdes et risque de développer une insuffisance surrénalienne (cf section plus bas).

2.2 Corticothérapie inhalée

Pour la posologie inhalée, les trois pneumologues Nantais ont donné le même seuil soit 500 µg par jour pour le propionate de fluticasone.

Ils n'ont pas fait de distinction des posologies selon les âges des patients contrairement aux recommandations du GINA (Global Initiative for Asthma) (22) qui déterminent des seuils de "hautes doses" selon l'âge.

	Propionate de fluticasone inhalé	Budésonide
< 36 mois	≥ 200 µg/jour	≥ 1 à 2 mg/jour (nébulisation) ou ≥ 400 µg/jour (inhalation)
6-11 ans	≥ 250 µg/jour	
≥ 12 ans	≥ 500 µg/jour	≥ 800 µg/jour (inhalation)

Figure 6 : "Fortes doses" de corticothérapie inhalée selon le GINA et les recommandations HAS de l'asthme chez l'enfant de moins de 36 mois

Les praticiens de Nantes ont donc tous donné le seuil de fluticasone haute dose des plus de 12 ans comme seuil d'alerte pour l'insuffisance surrénalienne post corticothérapie. Il est donc essentiel en pédiatrie d'être vigilant et de prendre en compte le risque d'insuffisance surrénalienne même pour des doses plus faibles que chez les adultes.



Dans une méta analyse réalisée en 2015 chez des patients asthmatiques adultes et enfants, le risque d'insuffisance surrénale secondaire lors d'une corticothérapie inhalée était de 7.8%, et plus particulièrement de 1.5% lors des traitements avec des "doses faibles" de corticostéroïdes inhalés contre 18.5% avec des "doses fortes" (11).

Cette observation renforce le lien potentiel entre le risque d'insuffisance surrénalienne et la dose de corticostéroïdes inhalés, lien qui semble être moins contesté que pour la corticothérapie orale.

En effet, plusieurs autres études confirment la présence d'une relation entre la dose de corticothérapie inhalée et le risque d'insuffisance surrénalienne en particulier avec le fluticasone (23,24).

Le seuil de 400 µg par jour revient fréquemment dans la littérature, que ce soit dans une étude anglaise sans distinction entre adultes et enfants (25) ou encore dans une étude au Sri Lanka se concentrant uniquement sur une population pédiatrique de plus de 3 ans (24). Ces éléments étaient également retrouvés dans une revue de la littérature réalisée en 2021 par des chercheurs américains et anglais (20).

Pour les doses de budésonide en nébulisation les 3 pneumologues de Nantes ont donné le seuil de 1 à 2 mg par jour ce qui semble en accord avec les recommandations du GINA.

Il semblerait que si un traitement par budésonide est nécessaire après 12 ans il est administré en inhalation plutôt qu'en nébulisation.

Plusieurs études comparant le propionate de fluticasone et le budésonide inhalés ont suggéré que le propionate de fluticasone était plus susceptible d'induire des insuffisances surrénales secondaires du fait d'un passage systémique plus important (26).

Cependant pour la corticothérapie, qu'elle soit administrée par voie orale ou inhalée, il n'y a pas d'effet seuil clair, mais plutôt une relation graduelle avec l'augmentation de la dose. Bien que le risque puisse être plus important à des doses plus élevées, il est essentiel de reconnaître que le risque d'insuffisance surrénalienne n'est jamais nul, même à des doses faibles (6,27).



3. Durée de traitement

3.1 Corticothérapie *per os*

À Nantes, un praticien a indiqué considérer le risque à partir d'un traitement supérieur à 7 jours, trois personnes à partir de 15 jours, sept personnes à partir d'1 mois, et six personnes ont répondu à partir de 2 mois et plus, dont une personne à partir de 6 mois (figure 4).

Le praticien ayant répondu une durée supérieure à 6 mois pratique de la néphropédiatrie, et prescrit essentiellement dans un contexte de greffe rénale, syndrome néphrotique et en traitement des glomérulopathies qui peuvent être des traitements prolongés.

Dans la littérature un consensus semble exister pour un seuil de corticothérapie *per os* durant plus de 3 à 4 semaines (20).

Les recommandations 2017 de la SFE et SFEDP suggèrent également un seuil de 3 semaines (10).

Cependant il est difficile d'établir un seuil de durée au niveau individuel du fait de l'éventail de doses et de durée de traitement existant et de la sensibilité propre à chaque patient (7).

3.2 Corticothérapie inhalée

À Nantes, les pneumo-pédiatres ont précisé que, pour le traitement inhalé, le risque doit être pris en considération à partir d'une durée de traitement supérieure à 3 mois.

Dans une méta-analyse, il a été décrit une prévalence d'insuffisance surrénalienne de 1.3% chez les patients asthmatiques adultes traités par inhalation pendant moins de 1 mois, 9% chez ceux traités entre 1 mois et 1 an, et 20.3% pour une durée supérieure à 1 an (11). Les auteurs d'une autre méta-analyse ont finalement établi le seuil à plus de 6 à 12 mois de corticothérapie inhalée comme facteur de risque d'insuffisance surrénalienne (20).

Dans une autre étude c'est à partir de 18 mois de traitement qu'il semble y avoir plus d'insuffisance surrénalienne (24).

Comme mentionné précédemment, le risque augmente également en fonction de la dose de corticothérapie. Il est donc essentiel de mettre en relation ces deux facteurs afin d'établir un risque individuel.



Une étude au Royaume Uni réalisée en 2002 (25) s'est intéressée au risque d'insuffisance surrénalienne dans le contexte de corticostéroïdes inhalés pour l'asthme. Sur 2912 questionnaires envoyés à des endocrinologues adultes et pédiatriques 33 patients remplissaient les critères d'insuffisance surrénalienne. Au vu des résultats les auteurs recommandent la réalisation d'un test au Synacthène après 1 an de traitement pour tous les patients ayant une corticothérapie inhalée avec une dose ≥ 400 $\mu\text{g}/\text{jour}$ de fluticasone. Avant cette étude, le risque d'insuffisance surrénalienne lors d'un traitement par corticostéroïdes inhalés était considéré comme rare.

3.3 Corticothérapie intraveineuse

Pour la corticothérapie intraveineuse quotidienne en remplacement d'une corticothérapie par voie orale (aux mêmes doses), comme c'est souvent le cas lors de l'induction d'un traitement pour une leucémie aiguë lymphoblastique, il semble que le risque en termes de durée et de posologie soit comparable à celui d'une administration par voie orale. Dans ces conditions, les précautions et le suivi du risque d'insuffisance surrénalienne devraient être similaires, indépendamment de la voie d'administration (20).

Les conséquences d'une corticothérapie intraveineuse à forte dose en bolus, utilisée par exemple dans le traitement d'une pathologie pulmonaire avec le schéma vu précédemment (300 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{jour}$, administré pendant 3 jours consécutifs toutes les 4 semaines pendant 3 à 6 mois) sont différentes.

Un des praticiens pneumologue a souligné que le risque devrait être pris en considération dès le premier mois de traitement, c'est-à-dire après le troisième bolus.

Dans la littérature et notamment dans une méta analyse l'administration de très forte dose de corticoïde IV sur quelques jours est considérée comme à faible risque d'induire une insuffisance surrénalienne (28).

En effet, l'administration même à très haute dose de corticoïdes sur une courte durée a peu d'effet freinateur sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le schéma séquentiel d'administration diminue la probabilité d'atrophie des glandes surrénales.



4. Remise en cause du lien entre dose de corticothérapie, durée de traitement et insuffisance surrénalienne

Cependant certaines études ont remis en question le lien entre dose cumulée, durée de traitement et risque de développer une insuffisance surrénalienne.

Une étude publiée dans le New England Journal of Medicine (NEJM) en 1992 qui a comparé des patients adultes recevant une corticothérapie entre 5 et 30 mg n'a pas montré de corrélation entre la réponse au test au CRH, la durée de traitement et la dose cumulée. Cela suggère que d'autres facteurs peuvent influencer la réponse au test et que la relation entre la dose ou la durée de traitement et le risque d'insuffisance surrénalienne n'est ni linéaire ni directe (29). D'autres études réalisées chez des adultes vont dans le même sens (30).

A l'inverse d'autres études ont récemment réaffirmé le lien entre durée, dose et risque d'insuffisance surrénalienne notamment via une cohorte en 2019 en Angleterre qui retrouve une augmentation du Hazard ratio de 2.25 (95% IC : 2.15 à 2.35) pour 1000 mg de dose cumulée d'équivalent prednisone sur l'année passée (31).

Ou encore une étude rétrospective observationnelle menée par l'équipe de l'hôpital Bichat en 2012 qui compare 60 patients ayant reçu une corticothérapie et retrouve un lien significatif entre la dose cumulée ($p= 0.007$), la durée d'exposition ($p= 0.002$) et le risque d'insuffisance surrénalienne (32).

Au contraire, certaines études ont même démontré l'absence d'insuffisance surrénalienne chez certains patients exposés à une corticothérapie dépassant 25 mg par jour pendant plus de 100 semaines (29).

Ces différences sont à relier à la variabilité individuelle qui est importante et rend le risque d'insuffisance surrénalienne difficile à anticiper (6).

Enfin, pour la durée de traitement tout comme pour la dose, il n'existe pas réellement de seuil mais le risque semble plutôt augmenter progressivement.

Plutôt que d'établir un seuil unique de durée et de dose, l'idéal serait de proposer, comme dans la méta-analyse de Prete et Bancos, un niveau de risque en fonction du mode d'administration, de la durée, de la dose et de la clinique (20), comme montré sur la figure 7.



Niveau de risque de développer une insuffisance surrénale	Toute voie d'administration	Corticoïdes systémiques (PO, IV, IM)	Corticoïdes inhalés (CSI)
Très haut risque	Patient avec ATCD de corticothérapie et présentant une insuffisance surrénale aiguë		
	Patient avec ATCD de corticothérapie et avec une apparence cushingoïde		
Haut risque	Patient avec ATCD de corticothérapie et avec des signes/symptômes évoquant une insuffisance surrénale	Prednisolone > 2-3 mg/m ² /jour ET pendant > 4 semaines (enfant)	Traitement fortes doses pendant > 12 mois
	Traitement concomitant avec inhibiteur du CYP450	Administration le soir	Traitement concomitant avec d'autre CSI
Risque modéré	Patient sans symptôme qui a arrêté une corticothérapie depuis moins de 1 an	Prednisone > 2-3 mg/m ² /jour ET pendant 2 à 4 semaines (enfant) Prednisone < 2-3 mg/m ² /jour Plusieurs périodes de traitement durant chacune < 2 semaines Traitement au long cours un jour sur deux	Traitement doses moyennes à intermédiaires pendant 6 à 12 mois
Faible risque	Patient sans symptôme qui a arrêté une corticothérapie depuis plus de 1 an	Quel que soit la dose : - une période de traitement unique < 2 semaines - traitement par bolus	Traitement doses moyennes à intermédiaires pendant < 6 mois

Figure 7 : Niveau de risque de développer une insuffisance surrénalienne après traitement par corticothérapie. Selon "Glucocorticoid induced adrenal insufficiency" Prete et Bancos (20)
Les doses de traitement sont données en équivalent prednisone.
Tableau original en Annexe 2



5. Autres facteurs influençant le risque d'insuffisance surrénalienne

Dans une méta analyse (20) certains facteurs (autre que la dose et la durée de traitement) ont été classés comme à risque d'insuffisance surrénalienne ou protecteur.

Ils sont cités dans le tableau ci-après.

	Augmente le risque	Diminue le risque
Per os	<ul style="list-style-type: none">▪ Plusieurs doses dans la journée▪ Administration le soir▪ Traitement inhibiteur CYP450 concomitant	<ul style="list-style-type: none">▪ Administration un jour sur deux
Inhalée	<ul style="list-style-type: none">▪ IMC bas (enfants)▪ Haute observance au traitement (enfants)▪ Traitement per os concomitant▪ Traitement inhibiteur CYP450 concomitant	

Figure 8 : Autres facteurs de risque influençant le risque d'insuffisance surrénalienne

5.1 Corticothérapie per os

Corticothérapie en une ou plusieurs prises par jour

L'administration de corticothérapie par voie orale en plusieurs doses tout au long de la journée semble augmenter l'effet freinateur sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. En 1971, une étude prospective a comparé l'impact sur la fonction surrénalienne de la même dose de corticoïdes administrée en une seule prise ou en deux prises par jour. Les résultats ont montré une différence avec significativement moins d'insuffisance surrénalienne dans le groupe recevant une prise unique quotidienne (33).

Une revue de la littérature réalisée en 2013 retrouve la même conclusion (6).

Corticothérapie nocturne ou matinal

Administrer la corticothérapie *per os* le soir serait plus freinateur du fait du cycle nyctéméral de la production d'ACTH et de cortisol (20). En effet, un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion matinale d'ACTH serait exercé par ce biais et, par conséquent, sur la sécrétion de cortisol (6). Dans une étude menée en 1965, une dose identique de dexaméthasone a été administrée à trois groupes de patients, respectivement à 4h du matin, à 8h du matin et à minuit. Les résultats



ont révélé une suppression moins profonde et moins durable de la fonction surrénalienne lorsque le traitement était administré à 4h et 8h, comparativement à minuit (34).

Corticothérapie alternée un jour sur deux

À l'inverse, l'administration du traitement corticoïde un jour sur deux pourrait réduire le risque d'insuffisance surrénale en freinant moins l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cette approche pourrait permettre une récupération plus efficace de la fonction surrénalienne entre les doses (20,35,36).

Dans le questionnaire Nantais les 3 néphropédiatres proposent de passer à une corticothérapie alternée un jour sur deux dès que la dose physiologique (2 à 3 mg/m²/jour) est atteinte.

Cette pratique semble être mieux établie dans les recommandations de cette discipline plutôt que dans d'autres.

En effet depuis 2023 il existe de nouvelles recommandations pour le traitement du syndrome néphrotique. Celui-ci consiste en une corticothérapie à 60 mg/m²/jour de prednisone en une prise orale le matin pendant 4 semaines. Puis, si la rémission complète est obtenue, le traitement peut être diminué à 40 mg/m²/jour un jour sur deux pendant 4 semaines avant d'être arrêté (37).

Cette décroissance puis alternance est justifiée par une nécessité d'épargne cortisonique afin d'éviter l'ensemble des effets secondaires d'une corticothérapie, mais aussi afin de limiter les rechutes de la maladie et le risque d'insuffisance surrénalienne. Il est néanmoins spécifié qu'il n'y a pas de nécessité de mettre en place un relais par hydrocortisone ni d'évaluer les fonctions surrénaliennes car aucun cas n'a été décrit après le traitement d'une première poussée de syndrome néphrotique idiopathique.

C'est ainsi que dans la fiche Vidal du Solupred® accessible aux patients il est recommandé de prendre le traitement le matin, en une seule prise et si possible un jour sur deux dès que possible en particulier chez les enfants.

Cependant cet élément semble controversé dans la littérature, une étude suisse menée en 2010 s'est penchée sur les modalités de décroissance de la corticothérapie chez des enfants suivis pour des maladies rhumatologiques. Différentes approches de décroissance des corticoïdes par voie orale ont été testées, notamment une décroissance lente sur plus de 2 mois, une autre plus rapide, ainsi que la prise de corticoïdes en alternance un jour sur deux



ou non. Aucune de ces caractéristiques n'a eu d'influence sur la réponse au test au Synacthène (38).

Traitement cytochrome P 450 concomitant

Certains traitements, tels que les inhibiteurs du cytochrome P450, pourraient accroître le risque d'insuffisance surrénalienne s'ils sont pris simultanément avec une corticothérapie (Ritonavir, Kétoconazole, Itraconazole, Érythromycine, Clarithromycine) (39).

5.2 Corticothérapie inhalée

Propionate de fluticasone versus les autres corticostéroïdes inhalés

La méta-analyse citée précédemment (20) indique que le propionate de fluticasone est le corticostéroïde inhalé le plus fréquemment en cause dans l'insuffisance surrénalienne. En effet ce médicament a une durée de vie longue, de 14 heures, et une affinité importante pour le récepteur aux glucocorticoïdes (18 fois plus que la dexaméthasone) ce qui induit un rétrocontrôle négatif plus important sur l'axe hypothalamo hypophysaire. Il est également plus lipophile que les autres corticostéroïdes inhalés et a donc une accumulation tissulaire plus importante rendant le risque d'effet secondaire tel que l'insuffisance surrénalienne plus important (25).

D'autres études comparatives entre le budésonide inhalé et le propionate de fluticasone inhalé ont également conclu que ce dernier est plus susceptible d'induire une insuffisance surrénalienne (26). Or, le fluticasone est aussi le corticostéroïde inhalé de première intention dans le traitement de l'asthme en pédiatrie. Cette large utilisation rendant particulièrement importante la prise en compte de ces effets secondaires.

Faible IMC et haute observance

Une étude menée par Zöllner et al. (28) auprès de 143 enfants asthmatiques traités par corticostéroïdes inhalés a identifié comme facteurs favorisant de l'insuffisance surrénalienne secondaire le fait d'avoir un faible indice de masse corporelle (IMC) et de présenter une bonne observance au traitement.

En conclusion, ils suggèrent de proposer une exploration de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez tous les enfants traités par corticostéroïdes inhalés en association à un corticoïde intranasal, présentant un indice de masse corporelle (IMC) bas et une haute observance.



D'autres revues de la littérature ont également retrouvé une augmentation du risque de développement d'une insuffisance surrénale en pédiatrie (10), et en particulier chez les enfants de moins de 5 ans (7).

Traitement per os concomitant

La présence d'un traitement oral de glucocorticoïdes concomitant à un traitement inhalé est logiquement associée à une augmentation du risque d'insuffisance surrénale en raison de son action propre sur la freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Traitement cytochrome P 450 concomitant

De manière similaire à la corticothérapie orale, l'association d'un traitement inhibiteur du cytochrome P450 avec un corticostéroïde inhalé augmente le risque d'insuffisance surrénalienne (22).

6. Avis endocrinologique

Parmi les résultats du questionnaire réalisé à Nantes, nous avons examiné le profil des praticiens qui ne demandent pas d'emblée un avis endocrinologique.

Il semble y avoir une bonne répartition selon les spécialités, avec 2 neuropédiatres, 2 néphropédiatres, 1 pneumopédiatre, 2 gastropédiatres 1 hémato-oncologue pédiatre et un rhumatopédiatre.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les spécialistes plus expérimentés et les autres.

7. Décroissance de la corticothérapie

Parmi les praticiens ayant répondu à notre questionnaire, tous ceux ne demandant pas d'avis endocrinologique procèdent à une décroissance progressive de la corticothérapie.

Aucun d'entre eux n'a proposé le même schéma de décroissance.

Pour rappel l'un d'entre eux propose une décroissance de 5 mg par semaine, un autre met en place une diminution de 10 à 20 mg par prise tous les 15 jours, encore un autre réalise une diminution de 0.5 mg/kg/jour toutes les semaines puis de 0.1 mg/kg/jour à partir de 1 mg/kg/jour.



La plupart des décroissances proposées s'étendent sur 2 à 6 mois selon la pathologie, la durée de traitement et la dose initiale.

Ces données sont en accord avec la littérature dans laquelle on ne trouve pas de schéma type de décroissance de la corticothérapie.

7.1 Quel schéma de décroissance ?

Les données de la littérature révèlent l'utilisation de nombreux schémas différents, souvent choisis de manière arbitraire par les praticiens.

Par exemple, dans l'étude (21) une décroissance de moins 10 à moins 15% tous les 3 à 7 jours jusqu'à 5-15 mg/m² d'équivalent hydrocortisone est réalisée.

Une revue de la littérature en 2002 a recensé des études contrôlées randomisées avec différents schémas de décroissance de la corticothérapie. Aucune de ces études n'était significativement différente des autres en ce qui concerne la survenue d'effets secondaires (définis par le syndrome de sevrage des corticoïdes, l'insuffisance surrénalienne ou le rebond de la maladie) (40).

De même, dans le consensus de la SFE/SFEDP, il est indiqué qu'aucune modalité d'arrêt de la corticothérapie n'a démontré son efficacité dans la réduction de l'incidence de l'insuffisance surrénalienne (10).

Il serait donc pertinent de mener une étude randomisée en double aveugle comparant différents schémas de réduction afin de déterminer celui qui est le plus efficace pour limiter les effets secondaires de la corticothérapie.

L'intérêt fréquemment avancé d'une décroissance progressive est triple : prévenir l'effet rebond de la pathologie sous-jacente, prévenir le syndrome de sevrage et enfin, permettre aux surrénales de fonctionner à nouveau, prévenant ainsi l'insuffisance surrénalienne (6).

7.2 Faut-il vraiment faire une décroissance ?

S'il est généralement admis qu'une décroissance progressive de la corticothérapie permet une récupération plus efficace de la sécrétion d'ACTH, réduisant ainsi le risque d'insuffisance surrénalienne (41), l'intérêt même d'une décroissance du traitement dans la prévention de l'insuffisance surrénalienne est parfois remis en cause

A notre connaissance, aucun essai clinique n'a établi formellement l'intérêt de la décroissance.



Certaines équipes avancent même l'argument qu'une décroissance progressive prolonge la durée totale de la corticothérapie et donc la dose cumulée, facteur qui pourrait être associé à un risque accru d'insuffisance surrénale (36).

D'autres équipes ont démontré, au travers de plusieurs essais cliniques, que malgré une décroissance lente des corticoïdes jusqu'à une dose physiologique, certains patients présentaient toujours une insuffisance surrénalienne (38).

Dans l'étude citée précédemment, utilisant le schéma de décroissance de diminution de 10 à 15% tous les 3 à 7 jours jusqu'à une dose de 15 mg/m² d'équivalent hydrocortisone, une part importante (39%) des patients présentaient un taux de cortisol insuffisant lors du test au Synacthène réalisé après la décroissance (21).

Devant l'absence de preuve définitive de l'intérêt d'une décroissance sur l'insuffisance surrénalienne, une étude de non-infériorité de l'arrêt brutal de la corticothérapie versus une décroissance progressive sur un mois est en cours en Suisse depuis 2023.

Il s'agit d'un essai clinique multicentrique randomisé en triple aveugle de non-infériorité de l'arrêt brutal d'une corticothérapie versus un schéma de décroissance sur un mois (42).

Cette étude inclut 573 adultes traités par corticothérapie pour des pathologies différentes avec une dose supérieure ou égale à 7.5 mg d'équivalent prednisone par jour et pour une dose cumulée supérieure ou égale à 420 mg.

Le schéma de décroissance utilisé dans l'étude a été déterminé arbitrairement par le comité de l'étude comme avis d'expert devant l'absence de recommandation officielle.

Le schéma pour le groupe de décroissance était le suivant, sur une durée totale d'un mois : une diminution à 7.5 mg d'équivalent prednisone pendant 7 jours, puis à 5 mg pendant 7 jours, suivi de 2.5 mg jusqu'au jour 28, avant un arrêt complet. Le groupe contrôle a reçu un placebo avec une simulation de décroissance identique. Les résultats de cette étude fourniront un niveau de preuve intéressant concernant la pertinence de la mise en place d'une décroissance.

Enfin, en raison de la variabilité interindividuelle importante, l'idéal serait une adaptation au cas par cas de la décroissance ou non du traitement (6) en fonction des autres facteurs de risque de développer une insuffisance surrénalienne et du contrôle de la maladie sous-jacente.



7.3 Syndrome de sevrage des glucocorticoïdes

Le syndrome de sevrage des glucocorticoïdes est une réaction qui peut survenir pendant la décroissance de la corticothérapie en raison de la dépendance développée à l'égard de concentrations supraphysiologiques de glucocorticoïdes (20).

La physiopathologie de ce syndrome semble multifactorielle et serait médiée par la suppression de la CRH, du système noradrénergique et dopaminergique, ainsi que par une augmentation des cytokines et des prostaglandines.

Les symptômes apparaissent alors que le patient prend des doses supraphysiologiques de glucocorticoïdes, mais moins importantes que ses doses habituelles.

Les symptômes peuvent inclure : anorexie, nausées et vomissements, léthargie, somnolence, arthralgie, myalgie, fébricule, hypotension orthostatique et symptômes psychiatriques (principalement dépression, anxiété et attaques de panique).

Le syndrome peut durer plusieurs mois et impacte la qualité de vie des patients de manière importante.

Ce syndrome est rarement considéré comme une entité à part entière et est souvent confondu avec l'insuffisance surrénalienne de par la similarité des symptômes.

Dans la littérature, très peu de données concernant ce syndrome sont disponibles, ce dernier est cependant évoqué dans plusieurs articles (20,40).

Du fait de ce sous-diagnostic, l'incidence de ce syndrome est difficilement évaluable. Une étude rétrospective menée sur des patients ayant subi une chirurgie pour hypercortisolisme a cependant rapporté ce syndrome dans 67% des cas, corrélé au taux de cortisol préopératoire (20).

Ainsi, une revue de la littérature (20) recommande de prévenir les patients du risque de syndrome de sevrage et, en cas de survenue, de réaugmenter les corticoïdes à la dose où les symptômes étaient tolérables.



8. Supplémentation en hydrocortisone

8.1 Les patients concernés

Huit des neuf praticiens de Nantes ne demandant pas d'avis endocrinologique semblent proposer systématiquement le relais par l'hydrocortisone dans certaines conditions de dose et de durée de traitement.

Le neuvième praticien réalise d'abord un dosage de cortisol à l'arrêt de la corticothérapie, puis propose une substitution selon le résultat.

Si le cortisol à 8h est supérieur à 100 ng/mL, il ne propose pas de substitution. Dans le cas contraire, il propose une substitution par hydrocortisone et contrôle le cortisol à 8h un à deux mois après.

Plusieurs études ont montré une grande diversité des pratiques allant du relais systématique par hydrocortisone à l'absence totale de mesures préventives. Aucune étude n'a comparé ces approches. Une telle étude semble cependant difficilement réalisable du fait de l'hétérogénéité des patients, des pathologies, des posologies et des durées de traitement. De plus, une telle étude serait éthiquement questionnable en particulier pour les patients randomisés dans un groupe associé à moins de mesures préventives (10).

Nous verrons à la fin de cette partie les recommandations du consensus de la SFE/SFEDP.

8.2 A quelle dose ?

Dans notre questionnaire les doses d'hydrocortisone proposées en substitution sont de 8 à 10 mg/m²/jour en 1 à 3 fois pour huit personnes et 10 à 20 mg/m²/jour en 1 fois par jour pour une personne.

A l'exception d'un des praticiens proposant une dose importante d'hydrocortisone, les pratiques des autres semblent plutôt en accord avec la littérature.

Dans les recommandations établies par la SFE/SFEDP les doses recommandées d'hydrocortisone sont de 8 à 10 mg/m²/jour chez les enfants et 10 à 12 mg/m²/jour chez les bébés, répartis en 2 à 3 prises (10).



8.3 Gestion des situations de stress

A Nantes 8 personnes sur les 9 ne demandant pas d'avis précisent sur l'ordonnance de doubler ou tripler les doses en situation de stress (maladie, chirurgie).

Ces résultats sont concordants avec les recommandations de la SFE/SFEDP qui conseillent de doubler ou tripler les doses et de les répartir en trois fois.

Les situations suivantes sont communément admises comme "stress" : une température > 38°C, une chirurgie, un traumatisme, des troubles digestifs répétés (vomissements, diarrhées). D'autres situations sont moins unanimement acceptées en tant que situations de stress comme la vaccination, une infection virale non compliquée, une rhinite, une toux ou encore une otite. Certains auteurs suggèrent alors de ne pas augmenter les doses d'hydrocortisone dans ces situations à condition que le patient se sente bien (9).

D'autres considèrent les situations de stress mental comme nécessitant une augmentation de la dose (la veille d'un examen par exemple) (6).

En pédiatrie, nous conseillons aux parents d'augmenter les doses au moindre doute, en leur expliquant qu'il y a moins de risques à augmenter inutilement que l'inverse.

8.4 Gestion des situations d'urgence

Dans les situations où la prise d'hydrocortisone ne serait pas possible par voie orale, un seul praticien a déjà prescrit de l'hydrocortisone par voie intramusculaire, après un avis d'un endocrinologue pédiatre.

Le consensus de la SFE/SFEDP suggère une administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone IM dans les conditions suivantes : après le second épisode de vomissement ou de diarrhée en 12 heures, ou si altération de la conscience et pas de prise *per os* possible ou encore dans un contexte d'anesthésie générale, d'hospitalisation en soins intensifs etc...

La dose à administrer est de 4 mg/kg (39), ou à arrondir à 100 mg chez les adolescents, 50 mg chez les enfants en âge scolaire et 25 mg en âge préscolaire (43).



9. Evaluation de la fonction surrénalienne

9.1 Quel bilan réaliser ?

Comme mentionné durant l'introduction du présent travail, divers moyens biologiques sont utilisés pour évaluer le bon fonctionnement de l'axe corticotrope et des glandes surrénaliennes. Le test de référence pour diagnostiquer une insuffisance surrénalienne post-corticothérapie est l'hypoglycémie insulinique. Cependant, en raison de sa mauvaise tolérance dans certaines situations et de sa contre-indication chez les enfants en bas âge, le test au Synacthène est à pratiquer en première intention (44).

Limites du test au Synacthène

Le test au Synacthène présente cependant lui aussi des limites. Un des points importants est de réaliser ce test au moment opportun.

Si le test est réalisé précocement après l'arrêt de la corticothérapie (moins de 4 semaines) il existe un risque important de faux négatif. En effet le Synacthène évalue la réponse des surrénales à l'administration d'ACTH exogène. Dans l'insuffisance surrénalienne secondaire à une corticothérapie, c'est précisément l'ACTH qui fait défaut, et donc les glandes surrénales devraient répondre à l'administration exogène d'ACTH (45). Cependant, si l'absence d'ACTH persiste, les glandes surrénales s'atrophient et peuvent ne plus répondre à une injection d'ACTH exogène. Un test au Synacthène réalisé trop tôt peut également être faussement normal dans la situation d'une insuffisance partielle en ACTH (10) ou d'une insuffisance surrénale transitoire qui se normaliserait en quelques jours après l'arrêt de la corticothérapie (6).

Par ailleurs la corrélation entre une réponse insuffisante au Synacthène et l'occurrence d'un événement clinique n'a jamais réellement été établie (46).

Certaines études se sont intéressées à rechercher dans quelle mesure l'insuffisance surrénale biologique était associée à des symptômes cliniques. Deux études réalisées chez des enfants traités en phase d'induction d'une leucémie aiguë lymphoblastique B ont respectivement montré que 35% (47) à 100% (48) des patients ayant un diagnostic biologique d'insuffisance surrénale étaient effectivement symptomatiques. Il a ensuite été démontré une amélioration significative des symptômes après 1 à 2 semaines de supplémentation en hydrocortisone (6).

En raison de ces particularités, le test d'hypoglycémie insulinique demeure la référence et est à effectuer en cas de test au Synacthène normal malgré une forte suspicion d'insuffisance surrénale (10,45).



Test au Synacthène 1µg ou 250 µg

Le test au Synacthène 250 µg (dose standard) est réalisé depuis les années 1960, néanmoins à partir des années 1980 (49) il a été remis en question et le test au Synacthène 1 µg (dose faible) a été inventé.

La dose de 250 µg administrée par voie intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV) correspond en effet à une concentration sanguine d'ACTH très élevée. L'hypothèse a été émise que cette dose supraphysiologique pouvait induire des réponses faussement positives au cortisol. De plus, certaines études ont démontré qu'une réponse maximale pouvait être obtenue avec des doses d'ACTH beaucoup plus faibles. C'est ainsi qu'a émergé le principe du test utilisant une faible dose de Synacthène (44,45).

Une étude en 1995 a comparé les résultats du test de référence (hypoglycémie insulinique) avec ceux du Synacthène 250 µg et du Synacthène 1 µg. Les résultats indiquent que les résultats du Synacthène 1 µg se rapprochent davantage de ceux de l'hypoglycémie insulinique (44).

Certaines études ont démontré la non infériorité du test Synacthène 1µg envers le 250µg. Malgré ce résultat parfois controversé (10), il est généralement accepté que le test 1 µg est plus sensible (27).

Cependant le Synacthène immédiat n'est commercialisé qu'en ampoule de 250 µg/mL. La réalisation du test au Synacthène 1 µg requiert donc une dilution par les IDE avant l'injection et cette manipulation peut être source d'erreur (10).

À Nantes, actuellement, c'est le test au Synacthène 1µg qui est effectué en cas de suspicion d'insuffisance surrénale, les IDE ont donc l'habitude de cette procédure. Il semble judicieux de continuer à l'utiliser au sein de notre hôpital.

Néanmoins la réalisation de ces tests (hypoglycémie insulinique et Synacthène) nécessitent tous une hospitalisation de jour, des prélèvements sanguins multiples et la disponibilité d'un/une IDE. Il semble nécessaire de proposer une alternative plus accessible au test au Synacthène pour le dépistage de l'insuffisance surrénale, comme le cortisol plasmatique réalisé à 8h.

Cortisol à 8h

L'équipe de Robert Debré à Paris a publié en 2022 une étude visant à établir s'il existait un seuil de cortisol à 8 heures permettant de prédire la réponse au Synacthène afin de se dispenser de la réalisation de certains tests (12).



Cette étude rétrospective observationnelle s'appuie sur les patients ayant effectué un test au Synacthène 1µg entre 2016 et 2020 à Robert Debré à la recherche d'une insuffisance surrénalienne secondaire à une corticothérapie. Ces personnes avaient reçu au préalable un traitement par corticothérapie à la dose minimale de 3 mg/m²/jour pendant au moins 3 semaines et ce dernier était interrompu au moins 4 semaines avant la réalisation du test au Synacthène.

Le critère obtenu pour confirmer l'insuffisance surrénalienne était un pic de cortisol lors du test au Synacthène inférieur à 500 nmol/L (= 180 ng/mL).

Au total 91 patients ont été analysés. Les analyses statistiques n'ont pas trouvé de lien entre le taux d'ACTH de base et le pic de cortisol du test au Synacthène. Cependant un lien significatif a été mis en évidence entre le cortisol de base et le pic de cortisol lors du test ($p < 0.0001$).

Un cortisol plasmatique à 8h inférieur à 144 nmol/L (= 50 ng/mL) prédisait une insuffisance surrénalienne avec une spécificité de 94%, entraînant une classification erronée de 2% des patients dans la catégorie insuffisance surrénalienne alors qu'ils étaient catégorisés sains d'après le test au Synacthène.

Un cortisol plasmatique à 8h supérieur à 317 nmol/L (= 115 ng/mL) prédisait l'absence d'insuffisance surrénalienne avec une sensibilité de 95%. Il a été retrouvé une classification erronée de 3% des patients comme sains alors que le test au Synacthène mesurait un pic de cortisol < 500 nmol/L (= 180 ng/mL).

En utilisant ces seuils, environ 50% (= 49) des tests au Synacthène auraient pu être évités.

La conduite à tenir proposée dans cette étude est de poursuivre la supplémentation en hydrocortisone chez les patients avec un cortisol à 8h inférieur à 144 nmol/L (= 50 ng/mL) et tant qu'il n'est pas supérieur à 317 nmol/L (= 115 ng/mL).

Pour les patients présentant un cortisol à 8h entre 144 et 317 nmol/L (entre 50 ng/mL et 115 ng/mL) deux alternatives sont proposées : soit la réalisation d'un test au Synacthène soit une substitution par hydrocortisone jusqu'à un nouveau dosage de cortisol à 8h quelques semaines après (cf figure 9).

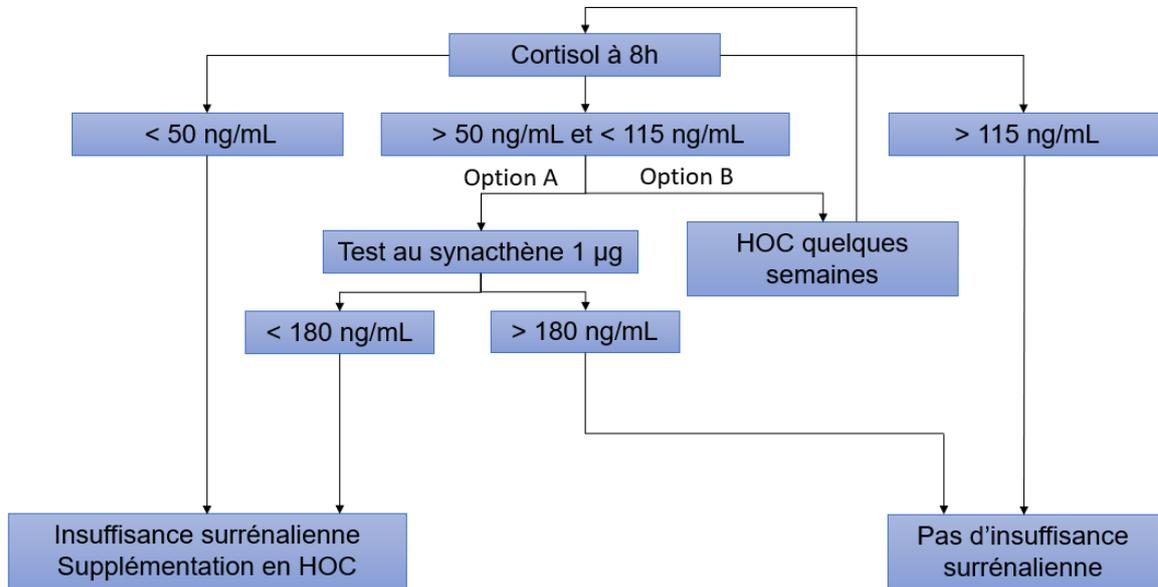


Figure 9 : Arbre décisionnel selon l'étude de Laulhé et al. " Glucocorticoid induced adrenal insufficiency in children : Morning cortisol values to avoid LDSST"



9.2 Quand réaliser le premier bilan ?

À Nantes, les 9 praticiens qui ne demandent pas d'avis endocrinologique prescrivent tous un bilan sanguin afin de décider de la possibilité d'arrêter le traitement par hydrocortisone. Leur schéma thérapeutique diffère par le délai entre l'initiation de l'hydrocortisone et le bilan sanguin.

Pour cinq de ces neuf médecins, ce bilan est à réaliser après 1 mois de substitution par hydrocortisone, pour deux personnes il faut réaliser ce bilan à 3 mois et pour une personne 6 mois à 1 an après le début du traitement. Un praticien n'a pas précisé le délai dans lequel il demandait le bilan.

Il n'est pas surprenant que les réponses soient différentes du fait de la diversité de spécialités des médecins interrogés et de pathologies traitées. En effet, certaines pathologies nécessitent une durée de corticothérapie plus longue et donc parfois un temps de récupération de la fonction surrénalienne plus long.

Compte tenu de la fréquence importante de l'insuffisance surrénalienne dans les premiers jours à semaines après l'arrêt du traitement, il semblerait judicieux d'attendre plusieurs semaines entre l'interruption des corticoïdes et la réalisation d'un cortisol à 8h ou d'un test au Synacthène. Ne pas respecter ce délai, en effet, pourrait conduire à un sur-diagnostic de l'insuffisance surrénalienne et à un traitement par hydrocortisone prolongé injustifié.

Dans une revue de la littérature, cinq études ont réalisé un test au Synacthène dans les 24 heures suivant l'arrêt d'une corticothérapie, retrouvant alors un taux d'insuffisance surrénalienne compris entre 46% et 100%. Parmi ces études, deux d'entre elles ont effectué un contrôle du test après une semaine de substitution par hydrocortisone, et le taux d'insuffisance surrénalienne était déjà redescendu respectivement à 26% et 49% (6).

Ainsi il est souvent suggéré d'attendre quelques semaines (souvent 4) avant la réalisation de ce bilan.

Dans le protocole de l'étude réalisée à Robert Debré citée plus haut (12) il est prévu un délai de 4 semaines après l'interruption du traitement et le premier bilan sanguin.



9.3 Quand réaliser les bilans suivants en cas de premier bilan anormal ?

La durée avant la récupération d'une fonction surrénalienne normale est variable dans les études, allant de quelques mois à plusieurs années (20).

Le consensus de la SFE/SFEDP évoque une récupération en plusieurs mois avec d'abord une normalisation biologique de la sécrétion d'ACTH puis du cortisol à 8h et enfin du pic de cortisol lors du test au Synacthène 250 µg (50).

Une autre revue de la littérature évoque que 40% des patients ont une insuffisance surrénalienne lors du test au Synacthène réalisé entre 10 semaines et 1 an après la fin du traitement (51).

Certaines conditions sont avancées comme susceptibles d'allonger le temps de récupération de la fonction surrénalienne. Par exemple, dans une des revues de la littérature, les patients prenant des hautes doses de corticoïdes inhalés pendant une longue durée, ceux avec un IMC plus bas et ceux présentant des symptômes de Cushing sont évoqués comme plus susceptibles de prendre du temps à récupérer (20).

Le consensus de la SFE/SFEDP conseil d'effectuer une exploration de la récupération de l'axe hypothalamo hypophysaire tous les 3 à 6 mois.

Une revue de la littérature (20) propose d'espacer les bilans de la fonction surrénalienne tous les 6 à 12 mois si l'insuffisance surrénalienne dure plus de 1 à 2 ans.

9.4 Proposition du consensus de la SFE/SFEDP

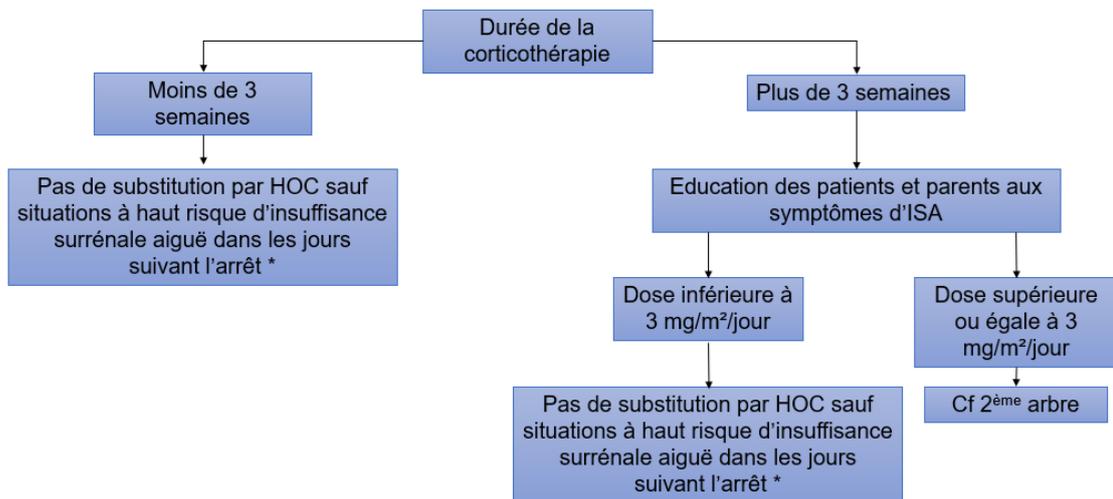
Dans ce consensus il est mentionné que les données publiées ne fournissent pas un niveau d'évidence suffisant pour établir des recommandations dans la gestion de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie. Cependant certaines pistes sont proposées (figure 9 et 10) :

- Si le traitement par corticothérapie dure moins de 3 semaines, il n'est pas nécessaire de prescrire une substitution par hydrocortisone sauf en cas de très haut risque d'insuffisance surrénale aiguë (infection sévère, chirurgie) dans les jours suivants l'arrêt de la corticothérapie.
- Si le traitement par corticothérapie dure plus de 3 semaines, une éducation du patient et des parents aux signes d'insuffisance surrénale aiguë doit être réalisée. Puis dès que la dose de corticothérapie atteint 3 mg/ m² /jour, deux options :

- Arrêt de la corticothérapie et relais systématique par hydrocortisone (8-10 mg/m²/jour chez les enfants et 10 à 12 mg/m²/jour chez les bébés en 2 prises par jour) jusqu'à la prochaine réévaluation de l'axe corticotrope (cortisol à 8h puis Synacthène seulement si besoin).

OU

- Réalisation d'un dosage de cortisol à 8h dans un premier temps et selon les résultats :
 - En cas de cortisol à 8h est inférieur à 50 ng/mL débuter HOC quotidien
 - En cas de cortisol à 8h est supérieur à 50 ng/mL mais inférieur à 180 ng/mL proposer HOC seulement en cas de stress et réaliser un test au Synacthène.
 - Si le pic est inférieur à 180 ng/mL, le patient doit être considéré comme en insuffisance surrénale et il faut alors poursuivre l'hydrocortisone en situation de stress.
 - Si le pic est supérieur à 180 ng/mL : pas d'insuffisance surrénale.
 - En cas de cortisol à 8h > 180 ng/mL d'emblée, arrêter l'hydrocortisone.



*infection sévère, chirurgie dans les jours suivants l'arrêt de la corticothérapie.

Figure 10 : Arbre décisionnel selon le consensus de la SFE/SFEDP (1ère partie)

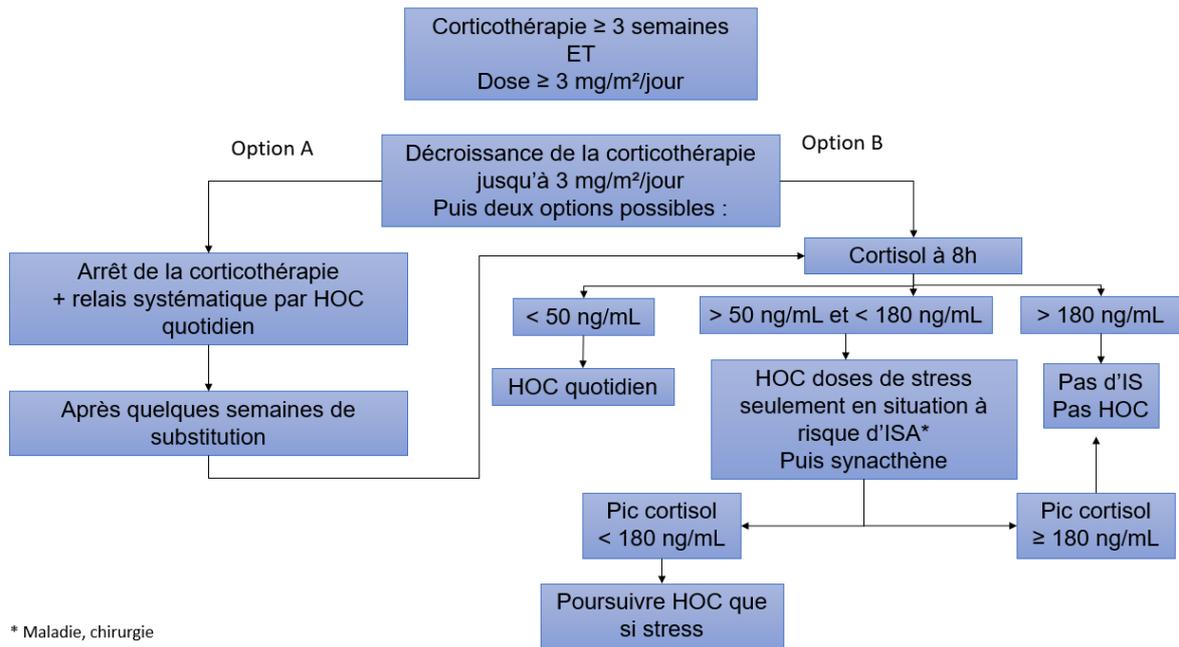


Figure 11 : Arbre décisionnel selon le consensus de la SFE/SFEDP (seconde partie)



Proposition de protocole de prise en charge de l'insuffisance surrénale post corticothérapie

Notre travail permet donc d'établir que le dépistage, le diagnostic et le traitement de l'insuffisance surrénale ne sont pas consensuels à Nantes.

L'objectif de ce travail est de proposer un protocole de prise en charge standardisé afin d'uniformiser nos pratiques et d'éviter de négliger des situations à risque.

En aucun cas ce protocole a pour but de se substituer aux recommandations existantes pour certaines pathologies. Ce travail n'a pas non plus pour vocation de limiter le nombre d'avis auprès des endocrinologues qui peuvent toujours être sollicités.

Comme nous l'avons vu précédemment les symptômes de l'insuffisance surrénale étant très peu spécifiques nous débuterons le protocole par un rappel de ces derniers.

1. Symptomatologie d'insuffisance surrénale post corticothérapie

Les symptômes sont peu spécifiques rendant le diagnostic difficile :

- Anorexie
- Asthénie
- Perte de poids/ diminution de l'appétit
- Douleurs abdominales
- Nausées, vomissements
- Hypoglycémie principalement pour l'insuffisance surrénale aiguë



2. Situations à risque d'insuffisance surrénale post corticothérapie

Toutes les formes d'administration de corticoïdes (IV, PO, inhalés...).

Pour la corticothérapie PO, les patients considérés à risque sont dans les conditions suivantes :

- Durée de traitement \geq à 3 semaines

ET

- Dose \geq à 2 mg/m²/jour d'équivalent prednisone

Glucocorticoïde	Equivalent prednisone
Prednisone (cortancyl®) et Prednisolone (solupred®)	5 mg
Hydrocortisone	20 mg
Méthylprednisolone (solumedrol®)	4 mg
Betaméthasone (celestène®) et Dexaméthasone (dectancyl®)	0,75 mg

Figure 12 : Tableau d'équivalence des glucocorticoïdes

3. Décroissance et traitement substitutif

Pour les patients à risque mentionnés précédemment, il est recommandé de réaliser une décroissance de la corticothérapie pour atteindre une dose de 2 mg/m²/jour d'équivalent prednisone à 1 mois.

Si le contrôle de la maladie sous-jacente le permet, il est possible d'administrer une corticothérapie alternée, un jour sur deux.

Puis quand la dose est inférieure ou égale à **2 mg/m²/jour** d'équivalent prednisone, il est recommandé d'arrêter le traitement et de mettre en place un relai par Hydrocortisone.

Hydrocortisone à la dose de **8 à 10 mg/m²/jour (max 20 mg/jour) en 2 prises** (2/3 le matin et 1/3 le midi), si le total est supérieur à 15 mg il est possible de l'administrer en 3 prises (matin, midi et goûter).



Exemple : pour un patient de 30 kg, sa surface corporelle est de 1 m². Quand la corticothérapie PO atteint 2 mg d'équivalent prednisone (= 2 mg/m²) il faut arrêter le traitement et faire un relai par hydrocortisone 7.5 mg le matin, 2.5 mg le midi (=10 mg/m²).

Pour une estimation rapide de la surface corporelle en fonction du poids, une courbe est disponible à la fin de ce protocole (Figure 13 : Courbe de correspondance Poids/surface corporelle avec la formule de Crawford).

Modalités du traitement par Hydrocortisone : Comprimé de 10 mg, sécable en 4 via un coupe-comprimé à acheter en pharmacie.

Situations de stress

Si l'enfant est malade (fièvre, vomissement, douleurs importantes, diarrhées) tripler les doses et les répartir en 3 fois : matin midi et soir jusqu'à 24h après l'arrêt des symptômes. Préciser la dose et la répartition quotidienne sur l'ordonnance

Pour les vaccinations, possibilité de tripler les doses en prévention le jour de la vaccination et le lendemain.

Il n'y a pas de risque à tripler les doses transitoirement.

Si l'enfant vomit dans les 30 minutes après la prise du traitement : redonner la dose entière.

Si échec de la prise *per os* : appeler le 15 ou venir aux urgences pour injection sous-cutanée IM, ou IV.

La prescription d'hydrocortisone sous-cutanée doit être faite pour tous les patients sous hydrocortisone (à injecter par un IDE ou aux urgences en l'absence d'éducation thérapeutique des parents).

L'éducation thérapeutique des parents à l'injection doit être réalisée uniquement pour les patients avec insuffisance surrénalienne persistante.

Pour la prescription d'hydrocortisone injectable il faut indiquer sur l'ordonnance :

- Ampoule d'hydrocortisone de 100 mg injectable
- Aiguilles IV pour reconstituer le produit et Aiguilles SC pour injection SC
- Posologie 25 mg si âge < 6 ans, 50 mg si 6-10 ans, 100 mg si > 10 ans

4. Quand arrêter l'hydrocortisone ?

A partir de 1 mois du début de la substitution par hydrocortisone faire un bilan biologique le matin entre 8h et 9h : Cortisol + ACTH + SDHA (sans avoir pris l'hydrocortisone la veille au goûter ni le matin même).

La conduite à tenir selon les résultats est disponible dans l'arbre décisionnel ci-dessous (figure 13).

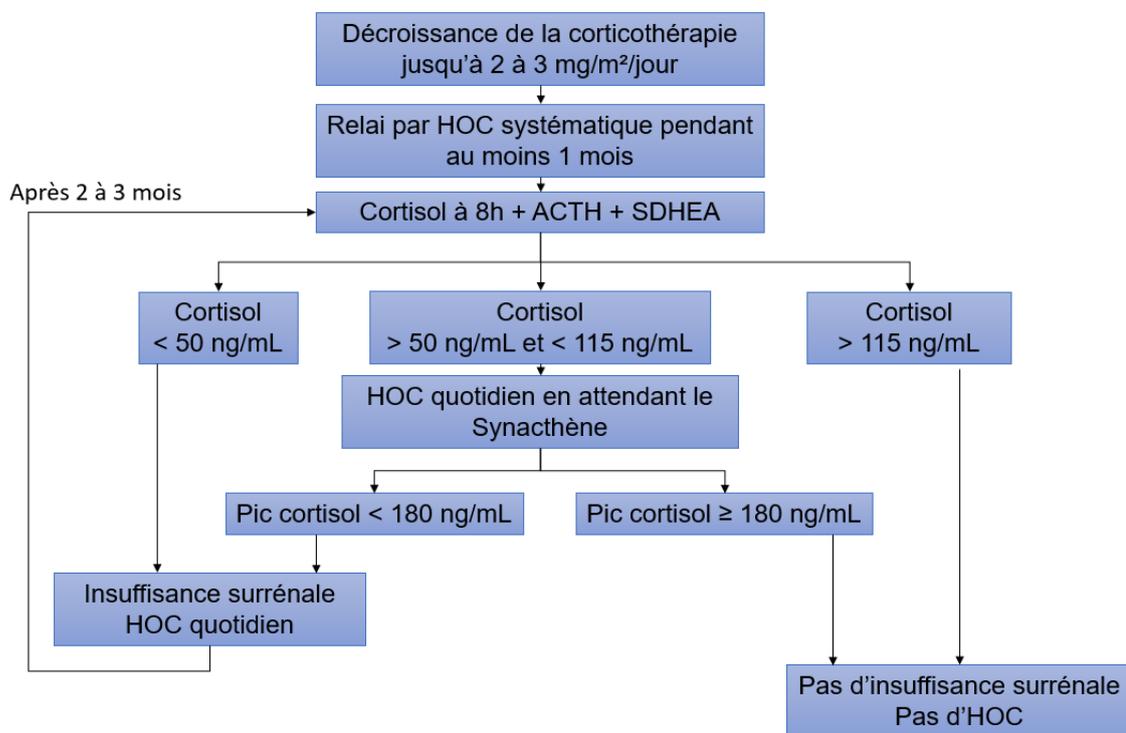


Figure 13 : Arbre décisionnel proposé pour la conduite à tenir devant une corticothérapie per os

L'ordre de normalisation biologique est le suivant : d'abord l'ACTH puis le cortisol à 8h et enfin le pic de cortisol lors du test au Synacthène (50).

La surveillance clinique et biologique est à poursuivre tous les 3 mois. Si l'insuffisance surrénalienne se prolonge plus de 1 an il est possible d'espacer les examens biologiques tous les 6 à 12 mois.

En cas de test au Synacthène normal malgré une forte suspicion d'insuffisance surrénale il faut réaliser un test d'hypoglycémie insulinique.



Le SDHEA doit être dosé avec le cortisol de 8h, comme vu dans l'introduction il peut être utile au diagnostic et parfois plus sensible que le cortisol de 8h. Nous recommandons de réaliser un test au Synacthène en cas de SDHEA inférieur aux normes en fonction de l'âge et du sexe.

5. Situations particulières

En cas de traitement quotidien par Hydrocortisone :

- Si un traitement court par prednisone est prescrit (décompensation respiratoire, bolus de corticoïde...) : Ne pas suspendre l'hydrocortisone car il existe un risque d'oubli de reprise.
- En cas de corticoïde haute dose en hospitalisation, suspendre l'hydrocortisone, mais ne pas oublier de reprendre le traitement ensuite.
- Interrompre le traitement par hydrocortisone la veille au goûter d'un test au synacthène et jusqu'à la réalisation de celui-ci (pas d'administration le matin même). Puis reprendre le traitement dès la fin du test et poursuivre jusqu'à l'appel du médecin avec les résultats.
- En cas de corticothérapie inhalée, ne pas arrêter le traitement pendant la réalisation du test (risque de décompensation de la maladie sous-jacente).
- Réalisation d'un PAI par le médecin si la prise d'hydrocortisone est sur le temps scolaire.
- Être d'autant plus vigilant en cas de traitement concomitant avec un inhibiteur du cytochrome P450 (Ritonavir, Kétoconazole, Itraconazole, Érythromycine, Clarithromycine).



Cas particulier de la corticothérapie inhalée :

Les situations les plus à risque d'insuffisance surrénale :

- Durée de traitement ≥ 6 à 12 mois
- Posologies « fortes » selon l'âge
- Signe de surdosage (tel que l'infléchissement statural ou un faciès cushingoïde)

Posologies "Fortes" :

	Propionate de fluticasone inhalé	Budésonide
< 36 mois	$\geq 200 \mu\text{g}/\text{jour}$	≥ 1 à $2 \text{ mg}/\text{jour}$ (nébulisation) ou $\geq 400 \mu\text{g}/\text{jour}$ (inhalation)
6-11 ans	$\geq 250 \mu\text{g}/\text{jour}$	
≥ 12 ans	$\geq 500 \mu\text{g}/\text{jour}$	$\geq 800 \mu\text{g}/\text{jour}$ (inhalation)

Figure 6 : "Fortes doses" de corticothérapie inhalée selon le GINA et les recommandations HAS de l'asthme chez l'enfant de moins de 36 mois

Conseils pour les praticiens et les patients :

- Traiter à la plus petite dose efficace de corticothérapie inhalée selon le contrôle de la maladie sous-jacente.
- Ne pas interrompre le traitement brutalement
- Etre d'autant plus vigilant en cas de traitement concomitant avec un inhibiteur du cytochrome P450 (Ritonavir, Kétoconazole, Itraconazole, Érythromycine, Clarithromycine).
- Surveiller la croissance et réaliser un bilan de la fonction surrénalienne en cas d'infléchissement.



UNIVERSITÉ DE NANTES

Il n'existe pas de consensus sur la conduite à tenir mais nous proposons de faire un dosage du cortisol à 8h annuellement chez les patients cités plus haut (doses fortes, traitement prolongé, infléchissement statural) même en l'absence de symptômes.

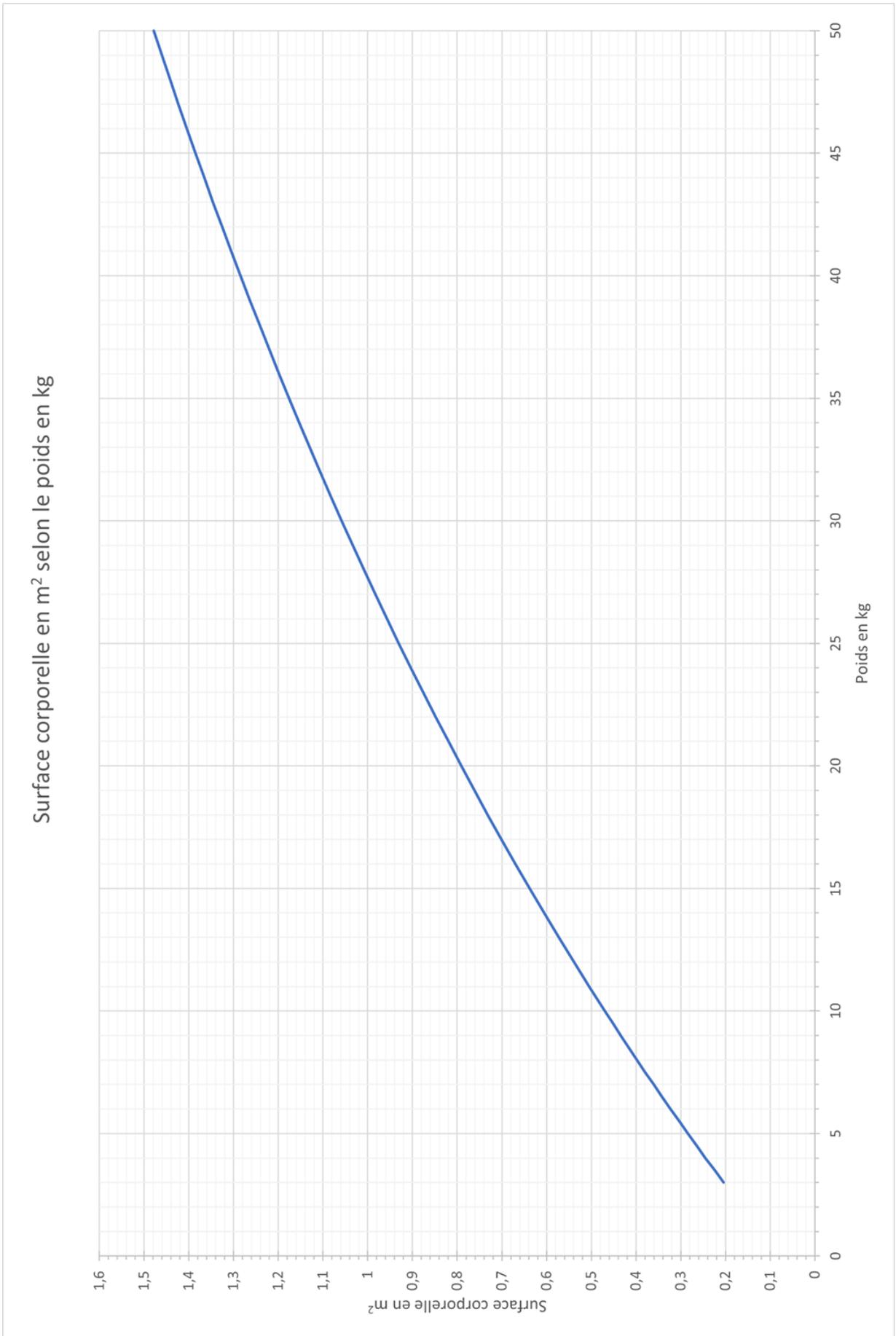


Figure 13 : Courbe de correspondance Poids/surface corporelle avec la formule de Crawford $\frac{4 \times \text{Poids } kg + 7}{90 + \text{Poids } kg}$



Correspondance unité de cortisol

Au CHU de Nantes l'unité du cortisol utilisée est en ng/mL.

Cortisol $\mu\text{g/dL}$	Cortisol ng/mL (= $\mu\text{g/L}$)	Cortisol nmol/L
5	50	138
10	100	275
11,5	115	317
18	180	500

Figure 14 : Tableau de conversion du cortisol selon les différentes unités utilisées



Conclusion

Ce travail avait pour but de faire un état des lieux des pratiques des pédiatres au CHU de Nantes dans la prévention, le diagnostic et le traitement d'une insuffisance surrénalienne secondaire à une corticothérapie.

Les résultats sont cohérents avec les données disponibles dans la littérature dont nous avons relevé l'hétérogénéité en l'absence de recommandations claires.

Nous avons mis en avant certaines situations requérant une attention toute particulière quant au risque d'insuffisance surrénalienne, et tout particulièrement lors d'un traitement *per os* d'une durée de plus de 3 semaines et à une dose supérieure à 2-3 mg/m²/jour. Certaines modalités de traitement permettent de limiter le risque d'insuffisance surrénalienne comme la prise du traitement le matin, en une seule prise par jour ou encore l'administration d'une corticothérapie alternée un jour sur deux.

Pour la prise de corticoïdes inhalés il est important de rester vigilant à la possibilité d'une insuffisance surrénalienne lors d'un traitement prolongé et en particulier lors ce que des signes de surdosage apparaissent, tel qu'un infléchissement statural.

Ce travail a certaines limites. Dans l'élaboration du questionnaire, les questions ouvertes ont par exemple engendré un large éventail de réponses non standardisées rendant parfois leur interprétation et classification difficile. Afin d'améliorer cette enquête et de permettre de la généraliser à plus grande échelle il serait préférable de réaliser un questionnaire informatisé avec des questions fermées et s'adaptant aux réponses précédentes.

De plus, la revue de la littérature ne peut pas être exhaustive sur un sujet si vaste et il est possible que certaines études pertinentes sur l'insuffisance surrénalienne post corticothérapie n'aient pas été mentionnées dans ce travail.

Nous ne nous sommes pas intéressées aux corticoïdes intranasaux, intra articulaire ni aux dermocorticoïdes, ceux-ci n'ayant pas été mentionnés dans les réponses au présent questionnaire.

Cependant ces voies d'administration ne sont pas sans risque d'insuffisance surrénalienne.

Le domaine de recherche de l'insuffisance surrénale secondaire à une corticothérapie est vaste et manque d'études standardisées avec des protocoles bien établis permettant de comparer les différentes approches à large échelle.

Le consensus de la SFE et SFEDP réalisé en 2017 nécessite d'être diffusé à large échelle et notamment auprès des pédiatres non endocrinologues.



Annexe 1 : Questionnaire à l'attention des pédiatres de Nantes concernant l'insuffisance surrénale secondaire à une corticothérapie

Devant l'absence de protocole bien établi notamment à Nantes concernant l'insuffisance corticotrope post corticothérapie nous faisons une enquête de pratique sur les habitudes de chacun.

Ce questionnaire n'a en aucun cas l'objectif d'évaluer les connaissances de chacun mais bien d'évaluer la pratique.

NOM :

SPÉCIALITÉ :

- Pour commencer, pensez-vous à la prévention de l'insuffisance corticotrope quand vous prescrivez une corticothérapie ?

Si oui,

- Pour quelle pathologie ?
- Pour quelle(s) voie(s) d'administration des corticoïdes ?
- Pour quelle posologie de corticoïdes ? (En dose/jour et dose/kg/jour)
- A partir de quelle durée d'administration ?
- Si vous y pensez, que faites-vous ?
 - Je prends un avis endocrinologue
 - Je diminue progressivement la dose de corticoïdes (si oui sur quel schéma de décroissance) :
- Avez-vous déjà prescrit :
 - Un traitement substitutif sans avis endocrinologue ?
 - Si oui qu'avez-vous fait ? et comment connaissiez-vous la conduite à tenir ? (avis endocrinologue antérieur, publication, DU... ?)
 - Avez-vous déjà instauré un traitement par hydrocortisone, si oui à partir de quelle dose de corticoïdes ? Quelle dose d'hydrocortisone ? (mg/j, mg/m²/j, mg/kg/j) en combien de prise ?
- En cas de symptômes (fièvre, selles liquides...) modifiez-vous la dose prescrite ?
- Prescrivez-vous de l'hydrocortisone en injectable si besoin ? et si oui pour quelle situation ?



- Avez-vous déjà donné une carte d'urgence Insuffisance surrénale ?
- Afin d'évaluer la fonction de la surrénale prescrivez-vous sans avis endocrinologue :
 - Une évaluation de la sécrétion de corticoïdes ?
 - Si oui quel dosage avez-vous fait ? A quel délai ?
 - Un bilan de base ? ou un test au Synacthène ? si oui dans quel délai de l'arrêt de la corticothérapie

- Si pas de traitement expliquez-vous les symptômes de l'insuffisance corticotrope aux parents/à l'enfant : oui/non



Annexe 2 : Tableau avec le niveau de risque de développer une insuffisance surrénale secondaire à une corticothérapie selon le mode d'administration, la durée, la dose et les symptômes. Issu de la méta analyse *“Glucocorticoid induced adrenal insufficiency”* de Prete et Bancos.

Tableau traduit en français dans le travail (figure 7).

Table 1 Likelihood of clinically relevant adrenal suppression by exogenous glucocorticoids (GCs). Doses are reported as prednisolone equivalent doses (PED)				
Risk	Any administration route	Systemic GCs (including oral, intravenous, and intramuscular administration)	Inhaled GCs	Intra-articular GCs
Very high risk of GI-AI	Patients with history of exogenous GC use presenting with adrenal crisis			
	Patients with history of exogenous GC use presenting with cushingoid appearance			
High risk of GI-AI	Patients with current or recent history of exogenous GC use presenting with signs and symptoms suggestive of adrenal insufficiency (excluding adrenal crisis and cushingoid appearance)	Daily treatment with PED ≥ 5 mg for >4 weeks (adults)	Use of high doses (regardless of treatment duration). Fluticasone propionate carries particularly high risk	Robust evidence is lacking. HPAA suppression is common up to 2 months after injection [†]
		Daily treatment with PED $\geq 2-3$ mg/m ² (=hydrocortisone 8-10 mg/m ²) for >4 weeks (children)	Continuous treatment for >12 months (regardless of dose used)	
		Concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors	Concomitant use of other GCs	
Moderate risk of GI-AI	Patients without symptoms who have discontinued long term GC therapy for <1 year (especially if further short courses of GCs are prescribed)	Daily treatment with PED ≥ 5 mg for 2-4 weeks (adults)	Use of low/intermediate doses for 6-12 months	
		Daily treatment with PED $\geq 2-3$ (=hydrocortisone 8-12 mg/m ²) for 2-4 weeks (children)		
		Daily treatment with PED <5 mg (adults)		
		Daily treatment with PED $<2-3$ mg/m ² (children)		
		Multiple courses with daily administration, each lasting <2 weeks		
Low risk of GI-AI	Patients without symptoms who have discontinued long term GC therapy for >1 year	Long term treatment on alternate days		
		Single course with daily administration lasting <2 weeks (any dose)	Use of low/intermediate doses for less than 6 months	
		Pulse therapy (any dose)		

CYP3A4=cytochrome P450 3A4; HED=hydrocortisone equivalent dose; HPAA=hypothalamic-pituitary-adrenal axis; GI-AI=glucocorticoid induced adrenal insufficiency.
 *Excluding modified release formulations (eg, modified release prednisone).
 †Clinical discretion should be used to determine risk on individual basis. Patients receiving multiple or simultaneous injections have higher risk of GI-AI. Patients should be monitored for signs and symptoms of adrenal insufficiency, especially during first 2 months after injection. Low threshold for testing advised if clinical suspicion of adrenal insufficiency exists.

Tableau issu de la méta analyse *“Glucocorticoid induced adrenal insufficiency”* de Prete et Bancos (20)



Références bibliographiques

1. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* févr 2016;42(1):15-31, vii.
2. Commission de la transparence Solupred HAS 2015.pdf.
3. Commission de la transparence Cortancyl HAS 2018.pdf.
4. Van Staa TP. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM.* 1 févr 2000;93(2):105-11.
5. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *New England Journal of Medicine.* 20 oct 2005;353(16):1711-23.
6. Dinsen S, Baslund B, Klose M, Rasmussen AK, Friis-Hansen L, Hilsted L, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *European Journal of Internal Medicine.* déc 2013;24(8):714-20.
7. Monge Chacón AG, Wang C, Waqar D, Syeda SA, Kumar R, Meghana DR. Long-Term Usage of Oral Glucocorticoids Leading to Adrenal Insufficiency: A Comprehensive Review of the Literature. *Cureus.* mai 2023;15(5):e38948.
8. Oprea A, Bonnet NCG, Pollé O, Lysy PA. Novel insights into glucocorticoid replacement therapy for pediatric and adult adrenal insufficiency. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019;10:2042018818821294.
9. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF, Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics.* févr 2007;119(2):e484-494.
10. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Annales d'Endocrinologie.* févr 2018;79(1):1-22.
11. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 juin 2015;100(6):2171-80.
12. Laulhé M, Dumaine C, Chevenne D, Leye F, Faye A, Dozières B, et al. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency in children: Morning cortisol values to avoid LDSST. *Front Pediatr.* 15 déc 2022;10:981765.
13. Zöllner EW. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids: Part 1. Which test should be used? *Pediatr Allergy Immunol.* août 2007;18(5):401-9.
14. Bulan A, Pyle-Eilola AL, Mamilly L, Chaudhari M, Henry RK. The utility of a random cortisol level in determining neonatal central adrenal insufficiency. *Clinical Endocrinology.* juin 2023;98(6):779-87.
15. Abdu TAM. Comparison of the Low Dose Short Synacthen Test (1 g), the Conventional Dose Short Synacthen Test (250 g), and the Insulin Tolerance Test for Assessment of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Patients with Pituitary Disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 mars 1999;84(3):838-43.
16. Sayyed Kassem L, El Sibai K, Chaiban J, Abdelmannan D, Arafah BM. Measurements of Serum DHEA and DHEA Sulphate Levels Improve the Accuracy of the Low-Dose Cosyntropin Test in the Diagnosis of Central Adrenal Insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* oct 2012;97(10):3655-62.
17. Al-Aridi R, Abdelmannan D, Arafah BM. Biochemical Diagnosis of Adrenal Insufficiency: the Added Value of Dehydroepiandrosterone Sulfate Measurements. *Endocrine Practice.* mars 2011;17(2):261-70.
18. Nasrallah MP, Arafah BM. The Value of Dehydroepiandrosterone Sulfate Measurements in the Assessment of Adrenal Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 nov 2003;88(11):5293-8.
19. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *The Lancet.* 21 juin 2014;383(9935):2152-67.
20. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ.* 12 juill 2021;n1380.
21. Wildi-Runge S, Deladoëy J, Bélanger C, Deal CL, Van Vliet G, Alos N, et al. A Search for Variables Predicting Cortisol Response to Low-Dose Corticotropin Stimulation Following Supraphysiological Doses of Glucocorticoids. *The Journal of Pediatrics.* août 2013;163(2):484-488.e1.
22. GINA-2023.pdf.
23. Lipworth BJ. Systemic Adverse Effects of Inhaled Corticosteroid Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Internal Medicine.* 10 mai 1999;159(9):941-55.
24. Kwda A, Gldc P, Bauj B, Kasr K, Us H, S W, et al. Effect of long term inhaled corticosteroid therapy on adrenal suppression, growth and bone health in children with asthma. *BMC Pediatr.* déc 2019;19(1):411.
25. Todd GRG, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom.
26. Boorsma M, Andersson N, Larsson P, Ullman A. Assessment of the relative systemic potency of inhaled



- fluticasone and budesonide. *European Respiratory Journal*. 1 juin 1996;9(7):1427-32.
27. Kapadia CR, Nebesio TD, Myers SE, Willi S, Miller BS, Allen DB, et al. Endocrine Effects of Inhaled Corticosteroids in Children. *JAMA Pediatr*. 1 févr 2016;170(2):163.
 28. The influence of Graves' orbitopathy treatment.pdf.
 29. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone.pdf.
 30. Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *The Lancet*. févr 2000;355(9203):542-5.
 31. Mebrahtu TF, Morgan AW, Keeley A, Baxter PD, Stewart PM, Pujades-Rodriguez M. Dose Dependency of Iatrogenic Glucocorticoid Excess and Adrenal Insufficiency and Mortality: A Cohort Study in England. *J Clin Endocrinol Metab*. 22 avr 2019;104(9):3757-67.
 32. Sacre K, Dehoux M, Chauveheid MP, Chauchard M, Lidove O, Roussel R, et al. Pituitary-Adrenal Function After Prolonged Glucocorticoid Therapy for Systemic Inflammatory Disorders: An Observational Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. août 2013;98(8):3199-205.
 33. Myles AB, Bacon PA, Daly JR. Single daily dose corticosteroid treatment.
 34. Nichols T, Nugent CA, Tyler FH. Diurnal Variation in Suppression of Adrenal Function by Glucocorticoids. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. mars 1965;25(3):343-9.
 35. Carter ME, James VH. Effect of alternate-day, single-dose, corticosteroid therapy on pituitary-adrenal function. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 sept 1972;31(5):379-83.
 36. Ahmet A, Mokashi A, Goldbloom EB, Huot C, Jurencak R, Krishnamoorthy P, et al. Adrenal suppression from glucocorticoids: preventing an iatrogenic cause of morbidity and mortality in children. *bmjpo*. oct 2019;3(1):e000569.
 37. Boyer O, Trautmann A, Haffner D, Vivarelli M. Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children.
 38. Huber BM, Bolt IB, Sauvain M, Flück CE. Adrenal insufficiency after glucocorticoid withdrawal in children with rheumatic diseases. *Acta Paediatrica*. déc 2010;99(12):1889-93.
 39. Patti G, Guzzeti C, Di Iorgi N, Maria Allegri AE, Napoli F, Loche S, et al. Central adrenal insufficiency in children and adolescents. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. août 2018;32(4):425-44.
 40. Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders A systematic review. 2002;
 41. Pelewicz K, Miśkiewicz P. Glucocorticoid Withdrawal—An Overview on When and How to Diagnose Adrenal Insufficiency in Clinical Practice. *Diagnostics*. 20 avr 2021;11(4):728.
 42. Komminoth M, Donath MY, Hepprich M, Schuetz P, Blum CA, Mueller B, et al. Glucocorticoid withdrawal and glucocorticoid-induced adrenal insufficiency: Study protocol of the randomized controlled «TOASST» (Taper Or Abrupt Steroid STop) multicenter trial. Ummarino D, éditeur. *PLoS ONE*. 5 avr 2023;18(4):e0281585.
 43. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. févr 2016;101(2):364-89.
 44. Rasmuson S, Olsson T, Hägg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Clinical Endocrinology*. févr 1996;44(2):151-6.
 45. Agwu JC, Spoudeas H, Hindmarsh PC, Pringle PJ, Brook CGD. Tests of adrenal insufficiency.
 46. Kehlet H, Binder C. Value of an ACTH Test in Assessing Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Function in Glucocorticoid-treated Patients. *BMJ*. 21 avr 1973;2(5859):147-9.
 47. Einaudi S, Bertorello N, Masera N, Farinasso L, Barisone E, Rizzari C, et al. Adrenal axis function after high-dose steroid therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. mars 2008;50(3):537-41.
 48. Felner EI, Thompson MT, Ratliff AF, White PC, Dickson BA. Time course of recovery of adrenal function in children treated for leukemia. *J Pediatr*. juill 2000;137(1):21-4.
 49. Discordant cortisol response to exogenous ACTH and insulin-induced hypoglycemia in patients with pituitary disease.pdf.
 50. Graber AL, Ney RL, Nicholson WE, Island DP, Liddle GW. Natural History of Pituitary-Adrenal Recovery Following Long-Term Suppression with Corticosteroids I. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. janv 1965;25(1):11-6.
 51. Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, Dixon WG. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. août 2016;46(1):133-41.



UNIVERSITÉ DE NANTES

NOM : PUECH

PRÉNOM : Laurana

Titre de Thèse : Insuffisance corticotrope secondaire à une corticothérapie : état des lieux des pratiques en pédiatrie au CHU de Nantes

RÉSUMÉ

Cette thèse s'intéresse à l'insuffisance corticotrope résultant d'une corticothérapie, en se concentrant sur les pratiques pédiatriques au CHU de Nantes. Face à l'absence de recommandations facilement accessibles dans la littérature sur la prévention, le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie, ce travail vise à établir un état des lieux des pratiques des pédiatres du CHU de Nantes. La comparaison de leurs pratiques avec la littérature met en avant la grande hétérogénéité des approches menant à une prise en charge très disparate en fonction du praticien.

Afin de pallier ce manque et d'uniformiser les prises en charges des patients, nous proposons un protocole basé sur l'état de l'art actuellement disponible dans la littérature, le protocole ainsi mis au point ayant vocation à guider les praticiens.

MOTS-CLÉS

INSUFFISANCE CORTICOTROPE, CORTICOTHERAPIE, INSUFFISANCE SURRENALE SECONDAIRE A UNE CORTICOTHERAPIE,