

■ Revues générales

Sevrage d'une corticothérapie prolongée : le risque d'insuffisance surrénalienne n'est-il pas sous-estimé ?

RÉSUMÉ : Les glucocorticoïdes sont largement utilisés en pédiatrie et leur utilisation prolongée à des doses supra-physiologiques exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope. À l'arrêt d'une corticothérapie prolongée, le risque est l'insuffisance surrénalienne et la décompensation aiguë lors de l'exposition à un stress. Cet événement est rare mais engage le pronostic vital. Le dépistage peut s'effectuer par le dosage du cortisol et de l'ACTH le matin à 8 h, plus ou moins associé à un test de stimulation au synacthène. Il est difficile de prédire le risque d'insuffisance surrénalienne, qui dépend de la susceptibilité individuelle du patient et du glucocorticoïde utilisé. Il est nécessaire d'éduquer le patient à ce risque et à la conduite à tenir en cas de stress.



A. PERRIÈRE
Service d'Endocrinologie,
Hôpital Amand-Trousseau, PARIS.

Les glucocorticoïdes sont un traitement incontournable dans la prise en charge de nombreuses pathologies et sont largement utilisés en pédiatrie. L'insuffisance post-corticothérapie reste rare mais constitue la cause la plus fréquente d'insuffisance surrénalienne [1, 2]. L'incidence réelle reste difficile à estimer, avec encore aujourd'hui un sous-diagnostic, mais aussi un défaut probable de déclaration des événements [1]. Il existe un débat de fond sur la pertinence clinique de rechercher cet événement rare mais qui pourtant engage le pronostic vital [2].

Dans la littérature, peu d'études sont spécifiques à l'enfant et sont principalement rétrospectives ; elles rapportent des prises en charge différentes selon les centres et sans consensus sur le protocole de décroissance d'une corticothérapie prolongée ou sur le dépistage de l'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie [3].

■ Physiologie de l'axe corticotrope et effets des glucocorticoïdes

La sécrétion du cortisol est réalisée par la zone fasciculée du cortex surrénalien, sous la stimulation de la corticotrophine (ACTH) hypophysaire, elle-même régulée par la corticotrophine-releasing hormone (CRH) hypothalamique. Le cortisol exerce à son tour un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH et de CRH (**fig. 1**). La sécrétion physiologique du cortisol est de 6 mg/m²/jour, selon un cycle nyctéméral qui permet le réveil et l'endormissement : le pic se situe entre 4 et 8 heures du matin et le nadir vers 23 heures. En cas de stimulation par un stress, la CRH va augmenter la sécrétion d'ACTH et de cortisol, proportionnellement à l'intensité de ce stress.

Les glucocorticoïdes exercent une action identique à celle du cortisol et les effets pharmacologiques recherchés sont

Revue générale

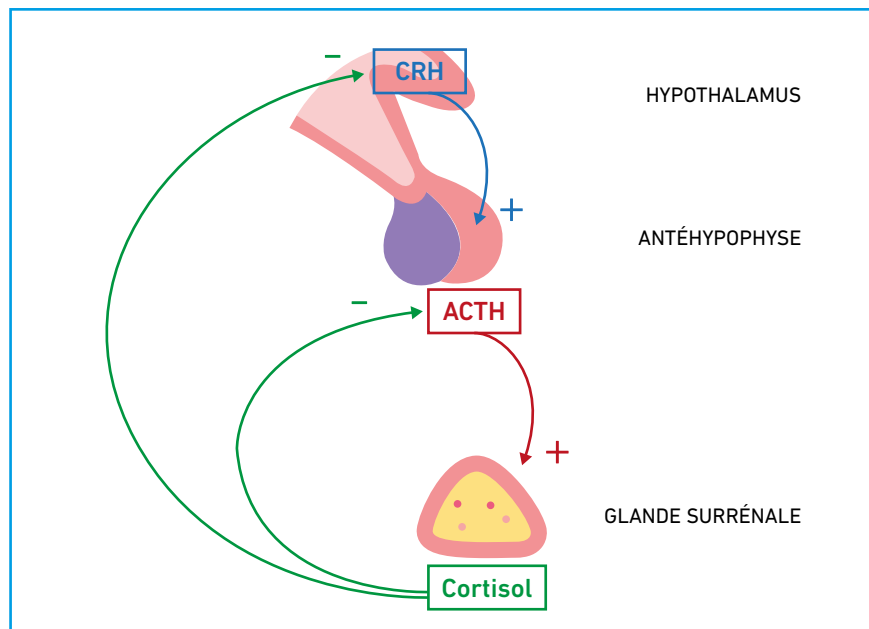


Fig. 1 : Axe corticotrope.

principalement anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. L'utilisation prolongée de doses supra-physiologiques (c'est-à-dire $> 3 \text{ mg/m}^2$ d'équivalent prednisone) va conduire à un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH et de CRH, et ainsi diminuer la sécrétion de cortisol endogène par les glandes surrénales, ce qui induit à terme une hypoplasie, voire une atrophie de la glande surrénale.

Risques lors de l'arrêt d'une corticothérapie prolongée

L'arrêt d'une corticothérapie prolongée présente trois risques : le syndrome de sevrage, la réactivation de la pathologie sous-jacente (c'est-à-dire l'indication de la corticothérapie) et l'insuffisance surrénalienne [1]. Le syndrome de sevrage correspond à une dépendance aux doses supra-physiologiques de glucocorticoïdes, dont les principales manifestations sont : l'anorexie, les myalgies, les nausées et vomissements et les céphalées. Dans l'insuffisance surrénalienne, les symptômes possibles sont : un trouble de la croissance, l'anorexie, les nausées

et vomissements, un malaise, l'asthénie, les douleurs abdominales, les myalgies ou arthralgies [4]. Ainsi, la clinique de l'insuffisance surrénalienne ressemble à celle du syndrome de sevrage et tous ces symptômes peuvent également être attribués à une récurrence de la pathologie sous-jacente. Ces présentations cliniques non spécifiques rendent le diagnostic difficile et expliquent les nombreux retards de diagnostics observés pour l'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie [3-5]. La prévalence est très variable selon les études, de 7 % dans une cohorte pédiatrique à 65 % dans certaines études et reste, le plus souvent, infraclinique [5-9].

À l'arrêt de la corticothérapie, l'axe corticotrope va progressivement récupérer avec d'abord une augmentation de la sécrétion de l'ACTH puis de celle du cortisol et enfin une reprise du cycle nyctéméral de sécrétion du cortisol. Cette phase de récupération de la fonction corticotrope est lente, de 6 mois jusqu'à 2 ou 3 ans selon les études [4, 5, 9] ; et il n'existe pas de facteurs prédictifs concernant sa durée. Le principal enjeu correspond à l'impossibilité pour l'orga-

nisme de répondre à un stress et donc de présenter une insuffisance surrénalienne aiguë, qui doit être évoquée devant : des nausées et vomissements, une altération de l'état général sévère, une hypotension artérielle, une hypoglycémie et/ou une convulsion, ou un état de choc. Un retard de prise en charge peut conduire au décès. Il faut donc systématiquement l'évoquer chez un patient recevant ou ayant reçu une corticothérapie prolongée et introduire un traitement rapide par hémisuccinate d'hydrocortisone dès la suspicion diagnostique [2, 10]. Les principaux facteurs favorisants rapportés sont : l'infection, la maladie aiguë, la chirurgie, le traumatisme physique et l'arrêt brutal d'une corticothérapie [1, 2]. La prévalence d'insuffisance surrénalienne aiguë est faible, estimée dans certaines études à 6 à 8 % de patients par an, mais pourrait être sous-estimée, par défaut de diagnostic ou défaut de déclaration [2, 3, 6]. Elle constitue cependant un surrisque de morbidité et de mortalité [4].

Dépistage de l'insuffisance surrénalienne

La fonction corticotrope peut s'évaluer grâce au dosage du cortisol de base, le matin à jeun entre 7 et 8 heures, idéalement 24 h après la dernière prise de glucocorticoïdes. Il est cependant difficile à interpréter en cas d'altération du cycle nyctéméral, ce qui peut s'observer, par exemple, chez les grands adolescents [4]. Il est également possible de dépister une insuffisance surrénalienne par la réalisation d'un test dynamique : soit par hypoglycémie insulinique, qui reste le *gold-standard* mais en pratique très peu utilisée en pédiatrie, soit par le test au synacthène 1 µg, le plus utilisé car simple et sans effets indésirables graves [3, 10, 11].

Les enjeux du dépistage sont multiples, notamment la difficulté d'établir un seuil, qui dépend de la technique de dosage utilisée [4, 12, 13]. Le seuil

souvent admis dans la littérature de 500 nmol/L ou 181 ng/mL a été obtenu selon une méthode immunologique de dosage ; or, une partie des laboratoires utilise maintenant le dosage par spectrométrie de masse, ce qui s'accompagne de nouveaux seuils : par exemple, pour le test au synacthène un dosage du cortisol à T30 à 412 nmol/L soit 149 ng/mL et à T60 à 485 nmol/L soit 175,8 ng/mL [9, 12, 13]. Un autre enjeu du dépistage est le délai de réalisation des dosages, pour lequel il n'existe pas de recommandation validée, mais il est conseillé de répéter ces dosages dans le temps [3].

En pratique, un dosage de cortisol de base associé à un dosage du taux d'ACTH est recommandé en première intention et, en fonction, il est discuté de réaliser un test au synacthène [2, 10, 11]. Le taux de cortisol de base prédit une fonction normale s'il est élevé et corrélé à la réponse au test au synacthène [4, 11].

Facteurs influençant le risque d'insuffisance surrénale post-corticothérapie

Il est difficile de prédire le risque, pour un patient, de présenter une insuffisance surrénalienne à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée [3, 9]. Certains facteurs sont cependant connus pour influencer ce risque et concernent à la fois la susceptibilité individuelle du patient, et les spécificités de son traitement par glucocorticoïde [3, 9]. Parmi les facteurs en lien avec le traitement, on retrouve notamment : le type de glucocorticoïde utilisé, la dose, la durée de traitement, la voie d'administration et le schéma d'administration [1, 14, 15]. Il est important de rappeler que toutes les voies d'administration peuvent entraîner une insuffisance surrénalienne, y compris la voie locale [1, 5]. La voie orale est cependant plus impliquée : une méta-analyse a évalué le risque selon la voie d'administration : une insuffisance surrénalienne était retrouvée dans 48,7 % des cas si corticothérapie orale, 7,8 % en cas

POINTS FORTS

- L'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie existe et doit être dépistée pour prévenir le risque d'une décompensation aiguë, qui est faible mais présent et surtout évitable.
- L'exposition au stress est, quant à elle, fréquente et impossible à prédire. L'insuffisance surrénalienne aiguë engage le pronostic vital et doit être évoquée chez le patient ayant reçu une corticothérapie prolongée.
- L'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie impacte également la qualité de vie et la croissance et doit donc être prise en charge, au même titre que la pathologie sous-jacente.

de corticothérapie inhalée et 4,2-4,7 % si corticothérapie topique ou intranasale [9]. L'association de plusieurs voies d'administration (orale et inhalée notamment) est à rechercher systématiquement car elle pourrait augmenter ce risque [6, 10]. Dans le cas de la corticothérapie inhalée, le dispositif d'administration influence ce risque car l'absorption systémique sera différente en fonction du mode de délivrance du glucocorticoïde (inhalateur vs nébulisation) [10, 14]. Le schéma d'administration est également important, surtout si une dose est prise le soir, affectant le cycle nyctéméral [1, 10]. L'adjonction d'un traitement qui potentialise les effets des glucocorticoïdes (par exemple les antirétroviraux ou les antifongiques) a déjà été rapportée dans des cas d'insuffisance surrénalienne aiguë post-corticothérapie [4]. L'existence d'une susceptibilité différente à l'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie explique en grande partie la difficulté à prédire le risque lors de l'arrêt de la corticothérapie ; certaines études ont recherché des variants génétiques permettant d'identifier les patients les plus à risque [4, 5, 7].

Une étude propose ainsi une classification en fonction du niveau de risque et définit : un très haut risque en cas d'antécédent d'insuffisance surrénalienne aiguë ou aspect cushingoïde ; un haut

risque en cas de corticothérapie $> 3 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pendant 1 mois si orale, 12 mois si inhalée ou de signes cliniques évocateurs ; un risque modéré si corticothérapie $> 3 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ pendant 2 à 4 semaines si orale ou 6 à 12 mois si inhalée [1]. Les recommandations françaises s'accordent également sur le seuil de $3 \text{ mg/m}^2/\text{j}$, avec une durée de 3 semaines [2].

Conduite à tenir lors de l'arrêt d'une corticothérapie prolongée

Il n'existe actuellement pas de consensus sur l'arrêt d'une corticothérapie prolongée et de nombreux protocoles différents selon les centres [4]. Néanmoins, l'arrêt brutal est déconseillé et la décroissance progressive de la corticothérapie généralement admise. Elle permettrait à la fois de prévenir le syndrome de sevrage, de diminuer le risque de réactivation de la pathologie sous-jacente, mais surtout de faciliter la récupération de la fonction sécrétoire de la glande surrénale. Les modalités de cette décroissance (durée, paliers, etc.) ne sont pas évaluées et ne permettent pas des recommandations avec un niveau de preuve suffisant [4].

À l'issue de cette décroissance, il est possible de réaliser un dosage du cortisol à 8 h et, en fonction, d'instaurer un

Revue générale

PERSONNE(S) À PRÉVENIR EN PRIORITÉ			
Mme/M.	Tél	Insuffisance surrénale (Pédiatrie) (Adrenal insufficiency)	
Médecin traitant	Tél	Nom :	
Spécialiste traitant	Tél	Prénom :	
Suivi(e) par le centre de	Tél	Date de naissance :	
 http://surrenales.aphp.fr		 orphanet	
 www.firendo.fr		 Risque d'insuffisance surrénale aiguë	
• Ne jamais arrêter le traitement • Risque d'insuffisance surrénale aiguë si le traitement (Hydrocortisone* +/- Flucortac*) est interrompu ou non adapté en cas de maladies intercurrentes aiguës/réanimation/chirurgie/anesthésie. • Si maladies aiguës ou fièvre : Doubler ou tripler les doses d'hydrocortisone (en 3 prises) et assurez-vous de l'amélioration clinique rapide.		<u>Si réanimation/chirurgie/anesthésie ou signes de gravité</u> (vomissements et/ou diarrhées répétés, déshydratation, malaise, troubles de la conscience et/ou de l'hémodynamique, traumatisme sévère) : injectez immédiatement de l'Hydrocortisone Upjohn® (hémisuccinate d'hydrocortisone) en IV, IM ou sous cutané Chez l'enfant : < 1 an : 25 mg 1 à 6 ans : 50 mg > 6 ans, adolescent : 100 mg Corriger l'hémodynamique, les troubles hydro-électrolytiques et le cas échéant l'hypoglycémie.	

Fig. 2 : Carte d'urgence insuffisance surrénale (pédiatrie).

traitement substitutif quotidien ou bien uniquement en cas de stress, ou encore de réaliser un test dynamique [3, 10, 12]. Les recommandations françaises proposent un traitement substitutif quotidien si la durée de la corticothérapie est supérieure à 3 semaines chez l'adulte [2]. Il s'agit de l'hydrocortisone en deux à trois prises par jour, avec la dose la plus importante le matin afin de mimer le pic de sécrétion physiologique [4]. Il est nécessaire de surveiller la tension artérielle, le poids, la taille et l'absence de symptôme évocateur d'insuffisance surrénalienne [3]. Un protocole en cas de stress, c'est-à-dire une substitution plus importante pour faire face au stress, doit également être mis en place [1, 2]. La définition du stress n'est pas toujours consensuelle, mais il est généralement admis qu'un protocole en cas de stress est nécessaire en cas d'infection, de chirurgie ou encore de traumatisme [1, 2, 4].

L'éducation thérapeutique du patient et de sa famille sur la possibilité de survenue d'une insuffisance surrénalienne, ses symptômes et la conduite à tenir, est indispensable [2, 3]. En cas d'insuffisance surrénalienne biologiquement

prouvée, il est recommandé de remettre au patient une carte d'urgence (fig. 2) [2, 3, 5, 12]. Il est également important de former les professionnels de santé et de les sensibiliser à évoquer l'insuffisance surrénalienne aiguë chez un patient recevant ou ayant reçu une corticothérapie prolongée [4].

BIBLIOGRAPHIE

- PRETE A, BANCOS I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ*, 2021;374:n1380.
- REZNIK Y, BARAT P, BERTHERAT J *et al.* SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol*, 2018;79:1-22.
- BORRESEN SW, KLOSE M, GLINTBORG D *et al.* Approach to the patient with glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022;107:2065-2076.
- AHMET A, MOKASHI A, GOLDBLOOM EB *et al.* Adrenal suppression from glucocorticoids: preventing an iatrogenic cause of morbidity and mortality in children. *BMJ Paediatr Open*, 2019;3:e000569.
- DINSEN S, BASLUND B, KLOSE M *et al.* Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med*, 2013;24:714-720.

- MEBRAHTU TF, MORGAN AW, KEELEY A *et al.* Dose dependency of iatrogenic glucocorticoid excess and adrenal insufficiency and mortality: a cohort study in England. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019;104:3757-3767.
- HAWCUTT DB, FRANCIS B, CARR DF *et al.* Susceptibility to corticosteroid-induced adrenal suppression: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med*, 2018;6:442-450.
- ABU BAKAR K, KHALIL K, LIM YN *et al.* Adrenal Insufficiency in Children With Nephrotic Syndrome on Corticosteroid Treatment. *Front Pediatr*, 2020;8:164.
- BROERSEN LHA, PEREIRA AM, JØRGENSEN JOL *et al.* Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:2171-2180.
- ALLEN DB. Inhaled corticosteroids and endocrine effects in childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2020;49:651-665.
- LAULHÉ M, DUMAINE C, CHEVENNE D *et al.* Glucocorticoid induced adrenal insufficiency in children: Morning cortisol values to avoid LDSST. *Front Pediatr*, 2022;10:981765.
- KUMAR R, WASSIF WS. Adrenal insufficiency. *J Clin Pathol*, 2022;75:435-442.
- UELAND GÅ, METHLIE P, ØKSNES M *et al.* The short cosyntropin test revisited: new normal reference range using LC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018;103:1696-1703.
- TODD G, ACERINI C, ROSS-RUSSELL R *et al.* Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child*, 2002;87:457-461.
- PARAGLIOLA RM, PAPI G, PONTECORVI A *et al.* Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Int J Mol Sci*, 2017;18:2201.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.