

Substituer ou pas l'insuffisance corticotrope post-corticothérapie ?

X. Bertagna

Service d'Endocrinologie, Hôpital Cochin.
Centre de Référence des Maladies Rares de la Surrénale.
Faculté de Médecine Paris Descartes. Université Paris 5, Paris. France
xavier.bertagna@gmail.com

Sous le terme de corticothérapie on entend l'administration prolongée de molécules à action glucocorticoïde à des doses pharmacologiques (supra-physiologiques). Le plus souvent, il s'agit de molécules de synthèse dont l'action glucocorticoïde est conservée voir amplifiée (par rapport à la molécule naturelle de référence, le cortisol), alors que leur action minéralocorticoïde est atténuée voire abolie. Ces molécules ont des propriétés particulières :

- ▶ Dans ces conditions, données à doses pharmacologiques, elles ont un puissant pouvoir anti-inflammatoire et immunosuppresseur, ce qui leur confère une remarquable efficacité thérapeutique dans nombre de maladies.
- ▶ Elles ont une action dissociée, l'effet glucocorticoïde étant renforcé en regard de l'effet minéralocorticoïde.
- ▶ En revanche les effets anti-inflammatoires et immuno-suppresseurs, bénéfiques, ne peuvent être séparés des effets délétères (métaboliques, osseux, musculaires, ... et sur l'axe hypophysio-surrénalien), qui passent tous par le même récepteur nucléaire.

C'est le problème particulier de la suppression de l'axe hypophysio-surrénalien qui est spécifiquement abordé ici.

Les déterminants de l'insuffisance corticotrope post-corticothérapie

La dose

La sécrétion d'ACTH cesse immédiatement, dès que l'hypothalamus et l'hypophyse "voient" circuler des concentrations plasmatiques "excessives" (supra-physiologiques) de glucocorticoïdes, c'est-à-dire dès que l'organisme est exposé à une quantité quotidienne de glucocorticoïdes supérieure à la quantité physiologiquement produite par les surrénales (de l'ordre de 15 à 20 mg de cortisol pour un adulte). Il est important de connaître les équivalences entre le cortisol (glucocorticoïde naturel sécrété par les surrénales) et les différents glucocorticoïdes de synthèse. Grossièrement, le risque de cesser toute sécrétion d'ACTH apparaît chez l'adulte pour des doses quotidiennes de l'ordre de 15 à 20 mg de cortisol, 4 à 5 mg de prednisone, 1 mg de dexaméthasone, ...

La durée

Alors que la sécrétion d'ACTH est immédiatement interrompue, l'atrophie surrénalienne s'installe progressivement, en quelques semaines. Elle sera d'autant plus

profonde et plus durable, à l'arrêt du traitement, que le temps de la corticothérapie aura été plus long (Figure 1).

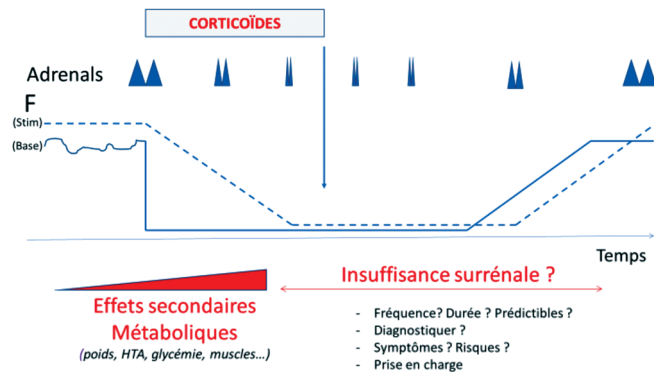


Figure 1 : Dynamique de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie

Le mode d'administration

D'une maladie à l'autre les glucocorticoïdes peuvent être administrés de façon très variable : per-os, en percutané, en intra-articulaire, par inhalation, ... Pour des raisons évidentes, les administrations per-os et intra-articulaire sont les plus susceptibles d'induire une insuffisance corticotrope ; mais aucun mode d'administration ne met formellement à l'abri de l'insuffisance corticotrope.

La sensibilité individuelle

La dose et la durée ne sont que des éléments indicatifs grossiers. Chaque individu a une sensibilité personnelle propre (métabolisme des stéroïdes, récepteur glucocorticoïde ?) à l'action des glucocorticoïdes. En cas de besoin, on ne pourra donc se passer d'avoir recours à des tests d'exploration hormonaux pour tester, patient par patient, l'occurrence d'une insuffisance surrénale, sa profondeur, son évolution et sa récupération (voir plus loin).

La prévalence de l'insuffisance corticotrope post-corticothérapie

La corticothérapie chronique est, de loin, la principale cause d'insuffisance corticotrope. Les études sont peu nombreuses, mais une méta-analyse récente sur 3753 patients montre une incidence globale de l'insuffisance corticotrope d'environ un tiers des patients, variant de 4,2 à 52 % pour les administrations en spray nasal et intra-articulaires [1].

Les risques de l'insuffisance corticotrope post-corticothérapie

L'insuffisance surrénale chronique symptomatique

Elle peut naturellement reproduire toutes les manifestations classiques de l'insuffisance surrénale, au premier rang desquelles, l'asthénie. Elle est toutefois plus difficile à reconnaître, cliniquement, que l'insuffisance surrénale primaire, car la mélanodermie, bien évidemment est absente, privant le clinicien d'un signe sensible et spécifique.

Devant des manifestations aussi peu spécifiques que l'asthénie, des troubles digestifs vagues, une sensation de "mal-être", l'existence de signes objectifs comme l'hypotension et/ou l'hyponatrémie apporte des arguments utiles.

Les manifestations cliniques sont parfois difficiles à distinguer de celles d'un rebond de la maladie initiale, ou d'un hypothétique "steroid withdrawal syndrome"... situation d'autant plus complexe que toutes ces manifestations peuvent coexister avec des signes francs d'hypercortisolisme qui n'ont pas encore eu le temps de régresser (obésité, vergetures...) ! Des études récentes montrent que, contrairement aux données d'exploration hormonales dynamiques, les scores cliniques les plus subtils sont pris en défaut pour distinguer cliniquement les patients en insuffisance surrénale ou non [2].

L'insuffisance surrénale aiguë

"We wish to present the record of a patient who, while receiving a prolonged course of cortisone therapy, underwent a major operation, cup arthroplasty of the hip, and died of immediate postoperative shock, in spite of normally adequate, aggressive antishock therapy. Postmortem examination revealed marked bilateral adrenal atrophy and other conditions consistent with shock." [3].

Ainsi, l'insuffisance surrénale aiguë n'est pas l'apanage de la seule insuffisance surrénale primaire. Elle peut survenir aussi bien dans l'insuffisance surrénale secondaire avec le même risque vital. L'insuffisance surrénale secondaire est même une cause d'insuffisance surrénale aiguë plus fréquente que l'insuffisance surrénale primaire [4].

C'est probablement là l'enjeu essentiel : comment reconnaître le patient à risque d'insuffisance surrénale aiguë ?

Le diagnostic biologique d'insuffisance corticotrope

La clinique étant le plus souvent prise à défaut, la biologie hormonale devient indispensable pour :

- ▶ Poser le diagnostic devant des manifestations cliniques non spécifiques, ou des déterminants évocateurs
- ▶ Détecter le risque d'insuffisance surrénale aiguë
- ▶ Suivre la récupération d'une fonction corticotrope normale.

Il est généralement admis qu'une cortisolémie normale le matin (supérieur à 100 ng/ml) met à l'abri de l'insuffisance surrénale en situation basale.

Il est également admis que pour éliminer le risque d'insuffisance surrénale aiguë, dans une situation de stress sévère ou à l'occasion d'une affection intercurrente, on doit passer par des tests dynamiques montrant des réponses normales :

- ▶ L'hypoglycémie insulinique est le *gold standard*. Sa réalisation est toutefois inconfortable, en particulier pour le patient, et même risquée et contre-indiquée chez les sujets âgés et/ou avec co-morbidité, en particulier cardiaque et/ou neurologique.
- ▶ Les tests à la métopirone est une alternative ; mais il est également inconfortable et doit se pratiquer le plus souvent en hospitalisation en raison de son schéma d'administration (à 24h) et de prélèvement sanguin (à 08h).
- ▶ Reste le test au Synacthène Immédiat. Appréciant la riposte surrénalienne "aiguë" à une stimulation directe par l'analogue de l'ACTH, ce test mesure certes la capacité sécrétoire de la glande, mais aussi sa trophicité générale qui est également un déterminant de la hauteur de la réponse : en cas d'atrophie surrénalienne, comme provoquée par l'absence chronique d'ACTH, la réponse aiguë est amoindrie. Plusieurs études ont montré l'étroite corrélation entre les réponses du cortisol sous l'effet du stress chirurgical, du test à la métopirone et du test au Synacthène Immédiat [5, 6]. Ce test, très commode et parfaitement confortable, sans aucun risque et donc sans contre-indication, a une très bonne sensibilité, d'environ 95 %, même si elle n'est pas parfaite (une insuffisance corticotrope récente peut être présente, qui n'a pas encore eu le temps de créer une atrophie significative de la glande).

En pratique une réponse cortisolémique supérieure à 210 ng/ml, habituellement reconnue comme le seuil de normalité, laisserait échapper 5 % d'insuffisances corticotropes ; une réponse "supra" normale, supérieur à 250 ng/ml éviterait cet écueil.

Rechercher systématiquement l'insuffisance surrénale par des tests dynamiques ?

Deux tendances s'opposent, chacune soutenue par un argumentaire crédible.

En faveur de la recherche systématique

- ▶ La prévalence élevée de l'insuffisance corticotrope, le plus souvent méconnue, si l'on tient compte des millions de patients sous corticothérapie.
- ▶ Son caractère en réalité peu prédictible, dépendant avant tout de la réceptivité personnelle de chaque patient à l'action des glucocorticoïdes.
- ▶ Ses conséquences potentiellement sévères, allant de l'insuffisance surrénale symptomatique au risque léthal de l'insuffisance surrénale aiguë.
- ▶ L'inefficacité du dépistage par la seule clinique.

Contre la recherche systématique

- ▶ La prévalence élevée est surtout mentionnée par les "endocrinologues"... Elle est beaucoup moins "apparente" pour les autres spécialistes (rhumatologues, pneumologues, internistes...).
- ▶ Le dépistage systématique d'un très grand nombre de patients créera beaucoup de faux-positifs, entraînant beaucoup de traitement glucocorticoïdes inutiles, pour des coûts importants.
- ▶ Dans la crainte d'événements cliniques en réalité très rares.
- ▶ La plupart des patients recouvrant spontanément une fonction corticotrope normale en quelques semaines ou mois.
- ▶ Le seul vrai problème étant celui du risque de l'insuffisance surrénale aiguë pendant cette période.

En pratique... et en conclusion

La prise en charge endocrinologique de tous les patients est impossible ... et sûrement inutile pour la grande majorité.

En revanche, l'information et l'éducation de tous les patients est hautement souhaitable, étant assumé que celle des médecins est en principe acquise ...

La recherche biologique de l'insuffisance surrénale sera réservée à certains cas :

- ▶ Lorsque les déterminants classiques sont évocateurs (dose, durée et mode d'administration) ;
- ▶ Lorsque des manifestations cliniques évocatrices sont observées.

La démarche suivante peut- alors être proposée, illustrée schématiquement dans la figure 2.

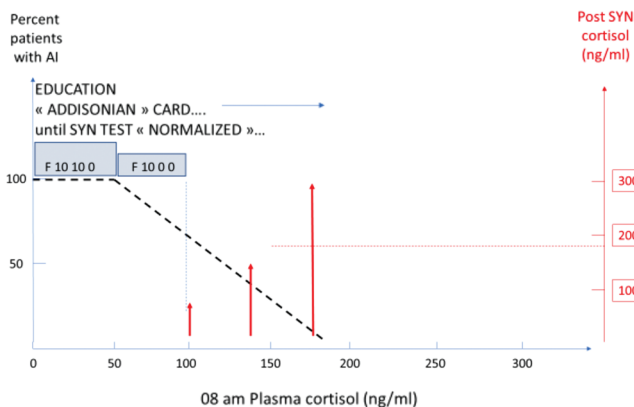


Figure 2 : Prise en charge de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie

- ▶ Une cortisolémie de base inférieure à 50 ng/ml signe l'insuffisance surrénale, sans nécessité de test dynamique.
- ▶ Une substitution est engagée (10 mg de cortisol matin et midi ; puis 10 mg le matin selon l'efficacité clinique). Le patient doit être éduqué comme un véritable "Addisonien", et doit porter sur lui une carte d'insuffisant surrénalien.
- ▶ Le suivi se fait toujours sur la seule cortisolémie de base. Dès qu'elle atteint le seuil de 100 ng/ml, la prise de cortisol peut être interrompue en situation de base. Le patient n'est pas encore considéré comme pouvant répondre à toutes les situations de stress, d'affection intercurrente, ...

▶ En effet, c'est seulement la normalisation du test au Synacthène (si possible même au-dessus du seuil classique de 210 ng/ml, vers 250 ng/ml) qui sera considérée comme signant un retour à la normale de la fonction corticotrope, y compris dans les situations de stress.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

1. Broersen LH et al. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2171-80.
2. Schuetz P et al. Effect of a 14-day course of systemic corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2008;8:1.
3. Fraser CG, Preuss FS. Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. *JAMA.* 1952;149:1542-3.
4. Smans LC et al. Incidence of adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(1):17-22.
5. Kehlet H, Binder C. Value of an ACTH test in assaising hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in glucocorticoid-treated patients. *BMJ.* 1973;2:147-9.
6. Blichert-Toft M et al. 30 Min ACTH stimulation test as predictor of hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. Comparison with metyrapone test. *Acta Med Scand.* 1980;207(1-2):115-7.