

## Glucocorticoïdes systémiques : quoi de neuf en 2021 ?

*Systemic glucocorticoids: what's new in 2021 ?*

COGAN E.

Département de Médecine interne, Hôpital Delta (CHIREC), Université libre de Bruxelles (ULB)

### RÉSUMÉ

Malgré le développement des traitements immunosuppresseurs biologiques, l'administration de glucocorticoïdes (GC) reste la pierre angulaire de nombreuses maladies allergiques et des maladies inflammatoires immunomédiées, au prix d'effets secondaires toutefois mieux maîtrisés. Les effets secondaires des traitements prolongés aux GC dépendent de la dose administrée et de la durée du traitement. La survenue de certains effets secondaires est proportionnelle à la dose administrée (exemple la survenue d'ecchymoses) alors que pour d'autres, il existe un seuil d'apparition parfois très bas comme pour la survenue de cataracte présente pour une dose seuil de prednisone (PDN) inférieure à 5 mg par jour.

Lors du sevrage en GC chez des patients traités depuis plusieurs mois, il est indispensable de rechercher une insuffisance surrénalienne secondaire. La cortisolémie basale sera souvent insuffisante pour poser le diagnostic et le recours à un test de stimulation au Synacten® (tétracosactide) est recommandé. Le résultat du test pourra être prédictif d'une éventuelle absence définitive de la récupération de la fonction corticosurrénalienne. La dose de substitution en hydrocortisone a été revue à la baisse : une supplémentation de 15-20 mg d'hydrocortisone est actuellement recommandée au lieu d'une dose de 30 mg classiquement retenue mais qui trop souvent est à l'origine d'hypercorticisme symptomatique.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 288-294

### ABSTRACT

Despite the development of biological immunosuppressive therapies, the administration of glucocorticoids remains the cornerstone of many allergic and immune-mediated inflammatory diseases, albeit with better controlled side effects. The adverse effects of prolonged glucocorticoid treatment depend on the dose administered and the duration of treatment. The occurrence of some side effects is proportional to the dose administered (e.g., the occurrence of ecchymosis), whereas for others, there is a threshold of appearance that is sometimes very low, as in the case of the occurrence of cataract present for a threshold dose of prednisone (PDN) of less than 5 mg per day.

When weaning patients who have been treated with glucocorticoids for several months, it is essential to look for secondary adrenal insufficiency. Basal cortisol levels will often be insufficient to make the diagnosis and the use of a synacthen stimulation test is recommended. The result of the test may be predictive of a possible definitive absence of recovery of adrenal function. The substitution dose of hydrocortisone has been revised downwards: a supplementation of 15-20 mg of hydrocortisone is currently recommended instead of the 30 mg dose classically used but which too often causes symptomatic hypercorticism.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 288-294

**Key words :** glucocorticoids, systemic, adrenal insufficiency

### INTRODUCTION

Les effets secondaires de l'administration de glucocorticoïdes (GC) au long cours sont bien connus des médecins généralistes. Ils ont fait l'objet d'une revue détaillée à l'occasion des Journées d'Enseignement postuniversitaires de 2019<sup>1</sup> et plus récemment dans la Revue du Praticien<sup>2</sup>.

Les effets secondaires, encore plus redoutés chez des patients avec des comorbidités métaboliques comme l'obésité, le diabète, une dyslipidémie ou de l'hypertension artérielle justifient la recherche d'alternatives thérapeutiques.

Au cours de ces dernières années des traitements biologiques ciblant les cytokines Th2 ont révolutionné la prise

en charge des maladies allergiques et de nouvelles approches thérapeutiques ont permis de réduire la corticothérapie dans plusieurs maladies inflammatoires immunomédiées (IMID) cortico-sensibles comme la polyarthrite et le lupus érythémateux. Néanmoins, en dépit de ces progrès, l'administration de GC reste la pierre angulaire de nombreuses maladies allergiques et de la plupart des IMID.

Les besoins en cortisone en cas d'insuffisance surrénalienne ont été revus à la baisse et l'administration classique de 30 mg d'hydrocortisone est actuellement jugée excédentaire car induisant trop souvent un syndrome de Cushing.

La prévalence de l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison) est faible et donc peu diagnostiquée en médecine de première ligne. Par contre, l'insuffisance surrénalienne secondaire à une corticothérapie prolongée est plus régulièrement rencontrée. L'approche diagnostique de cette situation fréquente a été revue et les valeurs de la cortisolémie matinale permet soit d'en poser le diagnostic soit de proposer un test de stimulation au Synachten® (tétracosactide) dans des situations équivoques. Les conditions de réalisation de ces tests ont été revues et les normes redéfinies. Les modalités de suivi et le traitement substitutif en GC chez ces patients atteints de maladie inflammatoire lors du sevrage progressif de la corticothérapie sont maintenant mieux codifiés.

## EFFETS SECONDAIRES D'UNE CORTICOTHÉRAPIE AU LONG COURS

### L'équivalence des doses en question

L'EULAR (*European League Against Rheumatism*) a défini des recommandations concernant la prise en charge du traitement par GC en fonction notamment de la posologie de la corticothérapie<sup>3</sup>. La dose quotidienne est considérée comme faible si elle est restée inférieure à 7,5 mg de prednisone (PDN), intermédiaire entre 7,5 et 30 mg, forte entre 30 et 100 mg et très forte

au-delà de 100 mg. Ces considérations de doses sont basées sur de très anciennes études et font référence aux effets génomiques des GC, c'est-à-dire dépendant d'effets au niveau de récepteurs cytosoliques<sup>4</sup>. Selon cette classification, des équivalences de doses de PDN ont été définies pour différents GC (tableau 1). A titre d'exemple, les valeurs seuils en méthylprednisolone (mPDN), le glucocorticoïde oral de référence en Belgique sont respectivement 6 mg, 24 mg, 80 mg. Il est important de noter que pour des doses très fortes (au-delà de 100 mg de PDN (80 mg de mPDN), il existe des effets non génomiques dont l'action plus rapide est médiée par des récepteurs distincts. Les équivalences de doses ne respectent plus la même proportionnalité. Ainsi, par exemple, si pour les effets génomiques le rapport de puissance anti-inflammatoire mPDN/PDN est de 5/4, pour les effets non génomiques il est de 13,3/4. Ceci explique, entre autres, le choix de la mPDN comme molécule de référence pour obtenir des effets non génomiques lors de hautes doses administrées en perfusion intraveineuse de 500 mg ou 1 gr. Les effets non génomiques des GC impliquent des interactions non spécifiques avec la membrane cellulaire ou des interactions spécifiques avec les récepteurs au glucocorticoïdes cytosoliques (cGR) ou ceux liés à la membrane (mGR)<sup>5</sup>. Ces effets non génomiques rendent compte également des effets anti-inflammatoires des hautes doses de GC<sup>5</sup>.

Tableau 1

Équivalence de doses des glucocorticoïdes.

Molécule	Spécialité	Dose équivalente (mg)	Activité anti-inflammatoire relative	Activité minéralocorticoïde relative	Activité non génomique relative <sup>a</sup>	Durée d'action biologique (heures) <sup>b</sup>	Remarques
Hydrocortisone	Hydrocortisone (20 mg, sécable)	20	1	1	ND	8	Comprimés sécables ; préférence à la magistrale
Prednisone	Magistrale	5	4	0,8	4	16-36	
Méthylprednisolone	Médrol (4 mg, 16 mg, 32 mg)	4	5	0,5	13,3	16-36	Magistrale préférée pour doses impaires
Triamcinolone	Kénacort A (10 mg/ml)	4	5	0	ND	16-36	Kenacort uniquement injection intra-articulaire ; activité anti-inflammatoire équivalente à méthylprednisolone avec l'avantage d'aucun effet minéralocorticoïde
Dexaméthasone	Magistrale	0,60-0,75	25-30	0	20	36-72	Facteur de conversion variable selon les sources
Betaméthasone	Célestone (gouttes orales 0,5 mg/ml)	0,75	25	0	< 2,7	16-36	

<sup>(a)</sup> D'après la référence 4.

<sup>(b)</sup> La demi-vie courte de l'hydrocortisone nécessite obligatoirement plusieurs prises par jour pour couvrir l'entière du nyctémère ; les GC utilisés en pratique courante ont une demi-vie intermédiaire ; la concentration matinale résiduelle avant la prise suivante est très faible voire nulle ; seule la dexaméthasone a une demi-vie suffisante pour couvrir l'ensemble des 24 h. L'administration de cette molécule plusieurs fois par jour n'est pas justifiée par la pharmacocinétique.

ND : non déterminé.

Bien qu'utilisés en pratique depuis des dizaines d'années, la puissance relative des GC (tableau 1) ne repose que sur des preuves cliniques et expérimentales faibles.

Cette façon de concevoir ces seuils est très artificielle car elle ne tient compte ni du poids du patient ni de la sensibilité particulière du patient à la corticothérapie, celle-ci dépendant de facteurs non contrôlés tels que des différences individuelles d'absorption lors de traitement par voie orale et de la sensibilité variable des récepteurs aux GC. Néanmoins la dose seuil de 7,5 mg définissant « une faible dose de PDN » est aussi justifiée par :

- une occupation de < de 50 % des récepteurs ;
- la dose habituelle de maintenance pour plusieurs maladies inflammatoires rhumatismales ;
- le peu d'effets secondaires attendus même pour un traitement prolongé.

Compte tenu d'un effet variable de la même dose pour chaque individu, le clinicien doit rester attentif à la survenue d'effets secondaires lors de la prise prolongée de dose équivalentes à 7,5 mg (soit 6 mg de mPDN). En particulier, le risque d'aggravation d'une cataracte ou l'atrophie cutanée induite par les GC reste d'actualité même pour des doses considérées comme très faibles selon les critères repris ci-dessus.

La dose « idéale » de substitution en GC dans l'insuffisance surrénalienne correspond le plus souvent à 20 mg d'hydrocortisone par jour en deux prises plutôt que 30 mg qui a été pendant longtemps la recommandation de référence<sup>6</sup> ; il serait cohérent de reconsidérer le seuil de dose faible de PDN et de le fixer à 6 mg de PDN (4 mg de mPDN) plutôt que 7,5 mg. Cette proposition personnelle n'est actuellement pas reprise dans la littérature.

### Effets secondaires : de l'atteinte organique aux troubles métaboliques

Les effets secondaires d'une corticothérapie au long cours sont bien connus et ont été rappelés dans des revues récentes<sup>1,2</sup>. Le tableau 2 en fait l'inventaire.

**L'hyperglycémie** induite par les GC est multifactorielle et survient dans 25 % des cas dans une étude portant sur une population de patients atteints d'arthrite rhumatoïde<sup>7</sup>. La survenue d'un diabète cortico-induit est lié à la dose du glucocorticoïde et à l'existence de facteurs de risque associés : âge supérieur à 45 ans, antécédents de diabète familial, prédiabète, obésité, syndrome des ovaires polykystiques. Les patients à risque devront faire l'objet d'une surveillance particulière par tigelette urinaire avec une recherche de glucosurie post-prandiale ou dans les 7-8 h suivant la prise de PDN ou de mPDN. Les patients présentant déjà un diabète de type 2 traité par doses optimales de médicaments oraux sont à grand risque de devoir passer à une insulinothérapie même pour de faibles doses de PDN.

**L'hypokaliémie**, rarement sévère, est plus le reflet d'une majoration du transport du potassium du milieu extracellulaire vers le milieu intracellulaire que d'une

perte de potassium urinaire par effet minéralocorticoïde. De fait, l'effet minéralocorticoïde des molécules utilisées en clinique (PDN, méthylprednisolone, dexaméthasone) est particulièrement réduit et la correction par des apports externes de potassium est rarement nécessaire.

Les **tremblements** constituent une des manifestations secondaires à une majoration des effets adrénérgiques induits par les GC. Ils sont liés à la dose mais la survenue est très individuelle. Il s'agit de tremblements fins de repos aggravés par l'attitude qui peuvent s'avérer handicapants dans la vie quotidienne en particulier chez des patients dont l'activité professionnelle impose une gestuelle de précision. L'administration de petites doses de beta bloquants peut facilement contrôler cet effet indésirable (par exemple propranolol 20 mg, deux fois par jour)

La **myopathie** proximale constitue un des effets les plus handicapants d'une corticothérapie chronique. La montée des escaliers peut être gravement perturbée et les patients atteints peuvent voir leur mobilité réduite, ceci justifiant parfois l'utilisation de chaise roulante. L'examen clinique met en évidence une réduction parfois profonde de la masse musculaire quadricipitale. Si la musculature proximale est la plus fréquemment et la plus sévèrement atteinte, aucun groupe musculaire n'est épargné en particulier les muscles respiratoires. Le diagnostic différentiel de la dyspnée chez des patients traités au long cours par des GC à doses moyennes ou fortes doit comporter une insuffisance respiratoire restrictive associée à une atteinte des muscles respiratoires. La plupart des patients sont généralement épargnés de cet effet secondaire handicapant lorsque la dose de PDN est inférieure à 20 mg par jour. La myopathie cortisonique est réversible mais une fois installée, la récupération est souvent longue. L'existence d'une myopathie justifie la recherche d'alternatives thérapeutiques adaptés à chaque maladie.

**L'atteinte cutanée** est particulièrement fréquente et survient en particulier chez des patients âgés chez qui une atrophie cutanée liée à l'âge est déjà présente. La prise prolongée de doses même très faibles de GC (4 mg de mPDN) entraîne fréquemment des ecchymoses diffuses survenant pour des micro-traumatismes les plus insignifiants.

L'apparition d'une éruption acnéiforme concerne les patients jeunes et épargne les patients âgés.

Les **ruptures tendineuses** constituent une complication redoutable de la corticothérapie généralement prescrite à hautes doses. Elles surviennent sans signes prémonitoires. Il faut rester toutefois attentif à l'apparition de douleurs au niveau des tendons d'Achille, ceci justifiant une exploration échographique. Il convient de s'abstenir de la prescription d'autres médicaments impliqués dans des ruptures tendineuses, en particulier des quinolones.

**L'ostéoporose cortisonique** est un effet classique de l'administration prolongée (> 3 mois) de GC systémiques, en particulier les molécules à plus longue durée d'action. Une dose faible de l'ordre de 7,5 mg est suffisante pour induire le phénomène. L'âge supérieur

<p><b>Infections</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections bactériennes, virales, mycotiques</li> </ul> <p><b>Complications métaboliques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabète</li> <li>• Hypokaliémie</li> </ul> <p><b>Manifestations neuromusculaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tremblements</li> <li>• Myopathie</li> </ul> <p><b>Atteinte cutanée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecchymoses</li> <li>• Atrophie</li> <li>• Acné</li> </ul> <p><b>Atteintes osseuse et tendineuse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostéoporose</li> <li>• Ostéonécrose aseptique</li> <li>• Rupture tendineuse</li> </ul> <p><b>Atteinte cardiovasculaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertension artérielle</li> <li>• Angor aggravé</li> </ul>	<p><b>Complications gastroentérologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspepsie</li> <li>• Ulcère gastroduodéal hémorragique<sup>a</sup></li> <li>• Sigmöidite perforée</li> <li>• Stéatose hépatique</li> <li>• Pancréatite aiguë</li> </ul> <p><b>Atteinte oculaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cataracte</li> <li>• Glaucome</li> </ul> <p><b>Troubles du comportement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépression ou euphorie</li> <li>• Bouffées délirantes</li> <li>• Paranoïa</li> </ul> <p><b>Perturbations biologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypogammaglobulinémie</li> <li>• Hypokaliémie</li> <li>• Augmentation des LDH</li> <li>• Polynucléose</li> <li>• Lymphopénie</li> <li>• Hyperlymphocytose matinale</li> <li>• Eosinopénie</li> </ul>
---	--

<sup>(a)</sup>Le risque hémorragique n'est présent qu'en cas de facteur de risque complémentaire (voir texte).

à 55 ans, le sexe féminin, un antécédent de fracture constituent des facteurs de risque additionnel. Une supplémentation en vitamine D est recommandée à la dose de 800 UI par jour au minimum mais une dose plus élevée est souvent nécessaire en fonction du taux d'hydroxy-vitamine D de départ. En cas d'ostéopénie préexistante (T score < -1,5), il est recommandé d'instaurer un traitement par biphosphonates ou dénosumab. Les modalités de remboursement de ce traitement en Belgique ne permettent toutefois pas la prescription avant 3 mois de traitement, ce qui constitue une incohérence en clinique.

**L'ostéonécrose aseptique** est une complication redoutable de la corticothérapie. Elle survient sans signes prémonitoires et touche préférentiellement les hanches. Ces nécroses aseptiques peuvent être multifocales. Le clinicien doit être à l'écoute de la survenue de douleurs articulaires particulièrement sévères inhabituelles chez des patients sous GC dont l'effet anti-inflammatoire est souvent suffisant pour calmer les douleurs arthritiques. Une IRM est indiquée, les autres examens d'imagerie manquant de sensibilité.

Sur le plan cardiovasculaire, il s'agira de suivre la pression artérielle, les GC étant à l'origine d'**hypertension de novo** ou de déséquilibre d'une hypertension artérielle déjà traitée. Les causes sont multifactorielles. Il s'agira toutefois autant d'un problème de résistance artérielle que d'une rétention sodée. L'apparition de **douleurs thoraciques angoreuses** constitue une complication moins reconnue de l'administration de GC. Elle est probablement la conséquence d'une augmentation de l'activité adrénergique chez des patients atteints d'insuffisance coronaire éventuellement non

symptomatique.

Les **complications gastroentérologiques** méritent d'être signalées. De la dyspepsie survient dans environ 10 % des cas. Le surrisque d'hémorragie digestive ne survient que lors de co-prescription d'antiagrégants plaquettaires ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en particulier s'il existe des antécédents d'ulcère gastroduodéal. La prescription systématique d'inhibiteurs de la pompe à protons n'est donc pas justifiée. Elle sera discutée chez des patients aux antécédents ulcéreux ou présentant des comorbidités associées à des risques d'ulcérations gastro-duodénales. La prise de glucocorticoïdes est associée à un risque de pancréatite aiguë et de sigmöidite perforée. Plus rarement, elle peut être la cause ou l'aggravation d'une stéatose hépatique.

L'atteinte oculaire est fréquente et survient pour des seuils de dose assez bas. Le risque de **cataracte** existe déjà pour des doses de PDN de l'ordre de 5 mg et une augmentation de la pression oculaire avec survenue d'un **glaucome** survient pour des doses de PDN à peine supérieures à 7,5 mg<sup>8</sup>.

Les **troubles du comportement** induits par des doses moyennes ou élevées de PDN ne sont pas rares. Il s'agira soit de manifestations à tendance dépressive (troubles de concentration, léthargie, dépression, tendances suicidaires) ou au contraire de tableau euphorique allant jusqu'à des bouffées délirantes voire de psychose aiguë de type paranoïde.

La survenue de ces manifestations est imprévisible et survient même en l'absence de problématique psychiatrique préexistante. L'absence d'antécédents ne constitue donc pas une garantie quant à la survenue

de troubles du comportement induit par les GC.

Les GC induisent systématiquement des **anomalies biologiques** (tableau 2).

L'hypogammaglobulinémie, conséquence de la prise prolongée de doses élevées de GC, peut être très sévère contribuant au risque infectieux associé à la corticothérapie. Les effets sur les lignées sanguines divergent en fonction du moment du prélèvement sanguin en particulier pour des molécules comme la PDN ou la mPDN dont la prise unique matinale ne couvre pas la totalité du nycthémère.

Lorsque le prélèvement sanguin est réalisé dans les quelques heures suivant la prise du médicament, une augmentation des polynucléaires neutrophiles est classique dépassant régulièrement 10.000/ $\mu$ l. Cette polynucléose transitoire est surtout la conséquence d'une démarginisation à partir des parois vasculaires. Le compte lymphocytaire suit une évolution inverse, si bien que la conjugaison polynucléose neutrophile et lymphopénie peut suggérer l'existence d'une infection bactérienne d'autant plus que les GC provoquent aussi une chute drastique de l'éosinophilie. Par contre, et c'est moins connu, le prélèvement sanguin réalisé le matin, avant la prise de mPDN est caractérisé par une lymphocytose voire une hyperlymphocytose transitoire qui peut atteindre des valeurs de l'ordre de 8000/ $\mu$ l<sup>9</sup>.

#### Effet seuil ou effet dose

Selon les organes, la survenue d'un effet secondaire sera soit proportionnel à la dose du glucocorticoïde (effet linéaire) ou dépendra d'un seuil en-dessous duquel l'effet délétère de la corticothérapie ne se produira pas (effet seuil).

A titre d'exemple, la fragilité cutanée avec survenue d'ecchymoses spontanées survient dès l'administration d'une dose la plus faible (dès 5 mg de PDN) et son incidence augmente progressivement au prorata de la dose administrée<sup>8</sup>. Par contre, le risque d'augmentation de la pression oculaire ne surviendrait qu'à partir d'une dose de 7,5 mg/jour de PDN<sup>8</sup>.

Un effet linéaire caractérise la survenue du phénotype cushingoïde, des ecchymoses, de l'atrophie cutanée, de la dyspnée et des troubles du sommeil<sup>8</sup>.

Un seuil de 7,5 mg est requis pour l'apparition d'un glaucome, d'un état dépressif ou d'une augmentation de la pression artérielle. Des épistaxis peuvent déjà survenir pour une prise quotidienne de 5 mg de PDN. Enfin, le cristallin est probablement l'organe le plus sensible aux effets délétères de la prise de glucocorticoïde, le risque de cataracte apparaissant suite à la prise prolongée de très faibles doses de PDN inférieures à 5 mg<sup>8</sup>.

#### INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE SECONDAIRE À L'ADMINISTRATION DE GC

La prise prolongée de PDN est susceptible d'inhiber l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (axe HHS) dès lors qu'une dose supérieure à 20 mg par jour est prescrite pendant plus de 3 semaines. Par contre, des traitements courts, inférieurs à 3 semaines, ne vont

pas conduire à une inhibition de l'axe HHA quelle que soit la dose.

Toutefois, dans une revue systématique de 74 études portant sur près de 4.000 sujets, consacrée à l'insuffisance surrénalienne secondaire à l'administration de GC, les auteurs concluaient en ces termes : 1) l'insuffisance surrénalienne après l'arrêt d'un glucocorticoïde est fréquente ; 2) il n'y a pas de forme d'administration, de dosage, de durée de traitement ou de maladie sous-jacente pour lesquels l'insuffisance surrénalienne peut être exclue avec certitude, bien qu'une dose plus élevée et une utilisation plus longue présentent le risque le plus élevé ; 3) la dose seuil de PDN/mPDN justifiant un dépistage de l'insuffisance surrénalienne chez les utilisateurs de corticostéroïdes devrait se situer à 5/7,5 mg d'équivalent PDN dans la pratique clinique, en particulier pour les patients présentant des symptômes non spécifiques suggestifs d'une insuffisance surrénalienne<sup>10</sup>. Dans cette étude la prévalence d'une insuffisance surrénalienne pour une durée de traitement inférieure à 1 mois, de 1 mois à un an ou de plus d'un an était respectivement de 1,4 %, 11,9 % et 27,4 %. La définition de l'insuffisance surrénalienne s'appuyait sur une cortisolémie après test de stimulation supérieure à 500 nmol/L. Chez des sujets normaux, la cortisolémie matinale est comprise entre 275 et 555 nM/L (10 à 20  $\mu$ g/dl).

#### Considérations diagnostiques

Compte tenu de la prévalence élevée de l'insuffisance surrénalienne secondaire, il convient de se poser la question de son existence en particulier chez des patients exposés pendant plusieurs mois voire plus d'un an à un traitement glucocorticoïde oral. Cette préoccupation concerne tout particulièrement des patients atteints de polymyalgie rhumatismale, d'artérite à cellules géantes ou de lupus érythémateux lorsque le sevrage progressif en PDN ou mPDN atteint des valeurs respectivement de 5 mg et 4 mg. Des seuils légèrement plus élevés peuvent être pris en considération en cas de symptômes. En pratique, on réalisera une mesure de la cortisolémie basale et/ou un test de stimulation au Synachten<sup>®</sup> après 48 h de suspension du traitement.

Des normes basées sur le cortisol basal restent rarement utilisables en pratique. Dans une étude ancienne, mais qui fait toujours autorité, une cortisolémie matinale inférieure à 5  $\mu$ g/dL (138 nM/L) est diagnostique d'une insuffisance surrénalienne avec une spécificité de 100 % mais avec une sensibilité médiocre de seulement 36 %. L'utilisation d'un seuil plus élevé de 10  $\mu$ g/dL (275 nM/L) augmente la sensibilité à 62 % au détriment d'une réduction non acceptable en pratique de la spécificité à 77 %<sup>11</sup>. Une exclusion du diagnostic est généralement basée sur une cortisolémie basale supérieures à 15  $\mu$ g/dL.

En pratique, le diagnostic sera assuré pour une cortisolémie basale inférieure à 5  $\mu$ g/dL (140 nM/L) et sera exclu pour une cortisolémie basale supérieure à 15  $\mu$ g/dL (420 nM/L). Pour toutes les valeurs comprises entre ces deux seuils, un test de stimulation au Synachten<sup>®</sup> est recommandé. Le test classique consiste en l'ad-

ministration intraveineuse de 250 µg de Synachten® avec mesures du cortisol préalable et 30 et 60 minutes après l'injection. Un pic de cortisol inférieur à 18 µg/dL (500 nM/L) permet de diagnostiquer une insuffisance surrénalienne avec une excellente spécificité. Toutefois, une valeur supérieure ne permet pas d'exclure le diagnostic avec suffisamment d'assurance<sup>12</sup>. Comme dans beaucoup de situations médicales, l'interprétation du résultat du test devrait tenir compte de la probabilité *a priori* de se trouver face à une possible insuffisance surrénalienne. Cette probabilité *a priori* se basera sur la prévalence attendue compte tenu de la durée du traitement, de la dose chroniquement administrée et la présence d'éventuels symptômes ou de résultats biologiques pouvant évoquer une insuffisance surrénalienne.

Enfin, il est important de tenir compte des nouvelles techniques de dosage du cortisol. Pour réduire les tests de stimulation de l'ACTH faussement positifs, il est recommandé de fixer un seuil de cortisol sérique de 14 à 15 µg/dL selon le test utilisé (au lieu de la valeur historique de 18 µg/dL avec les anciens tests à anticorps polyclonaux). Les cliniciens doivent connaître les nouveaux seuils pour les tests à leur disposition lorsqu'ils évaluent les patients suspects d'insuffisance surrénalienne<sup>13</sup>.

### Récupération de la fonction corticosurrénalienne

La récupération d'une insuffisance surrénalienne secondaire à un traitement prolongé en GC est variable d'un sujet à l'autre.

Le test de stimulation au Synachten® permet de prédire l'évolution de la fonction surrénalienne au cours du temps<sup>14</sup>. C'est ainsi que la récupération de la fonction sera présente chez 99 % des patients dont la cortisolémie à 30 minutes est supérieure à 350 nM/L (12,5 µg/dL). Par contre, il n'y a aucun espoir de récupération chez des patients dont l'incrément de cortisolémie lors du test est inférieur à 100 nM/L (3,6 µg/dL) et chez qui le contrôle de la cortisolémie basale un an plus tard reste inférieur à 200 nM/L (7,3 µg/dL)<sup>14</sup>.

### Cortisol salivaire

La mesure du cortisol salivaire constitue une avancée intéressante pour le diagnostic d'une insuffisance surrénalienne avec l'avantage sur la cortisolémie sanguine d'être indépendant de la concentration variable des protéines porteuses.

Une concentration de cortisol salivaire à 8 h du matin supérieure à 5,8 ng/mL (16 nmol/L) exclut l'insuffisance surrénale, tandis qu'une valeur inférieure à environ 1,8 ng/mL (5 nmol/L) rend la probabilité d'insuffisance surrénale élevée. Le test a été utilisé pour dépister l'insuffisance surrénale, mais n'a pas été entièrement validé comme seul test de diagnostic. Les patients chez qui la suspicion clinique est plus forte ou qui présentent des valeurs faibles ou intermédiaires devront subir des tests supplémentaires.

### QUE FAIRE EN CAS D'INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE SECONDAIRE À L'ADMINISTRATION DE GC

Lorsque le diagnostic d'insuffisance surrénalienne est établi chez un patient en cours de sevrage en PDN/mPDN, il convient de s'abstenir de poursuivre la diminution de la dose en deçà de 4 mg de mPDN (5 mg de PDN).

Comme mentionné plus haut, le résultat du test au Synachten® peut être prédictif de la récupération de la fonction au cours du temps. Une possibilité sera donc de maintenir la dose seuil de 4 mg de mPDN ou 5 mg de PDN et de refaire un test au Synachten® après un an.

Une autre possibilité est de remplacer la mPDN par une dose équivalente d'hydrocortisone soit 20 mg en 2 prises, par exemple 15 mg le matin et 5 mg en fin d'après-midi. En effet, la dose de substitution recommandée en hydrocortisone a été revue à la baisse : une dose de 15-20 mg par jour apparaît comme suffisante chez la plupart des patients alors que la dose anciennement recommandée de 30 mg par jour est associée à la survenue de manifestations d'hypercorticisme.

Enfin, le patient devra être averti du diagnostic d'insuffisance surrénalienne de façon à majorer la dose de GC en cas de stress médical important. Ceci sera particulièrement déterminant lors d'un acte chirurgical programmé mais aussi dans la plupart des situations médicales urgentes nécessitant une hospitalisation.

## CONCLUSION

La meilleure connaissance de la survenue des effets secondaires d'une corticothérapie chronique devrait permettre de mieux les contrôler ou d'envisager des alternatives thérapeutiques permettant de réduire la dose de GC.

La recherche d'une insuffisance corticosurrénalienne est basée sur une interprétation correcte de la cortisolémie basale et par la réalisation appropriée d'un test simple consistant en l'administration de Synachten®. Cette approche est justifiée par la prévalence élevée mais insuffisamment connue en pratique de l'insuffisance surrénalienne secondaire à une corticothérapie prolongée.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Vandergheynst F. Le suivi des traitements immunosuppresseurs : l'essentiel pour le médecin généraliste. *Rev Med Brux.* 2019;40:258-64.
2. Doumeizel P, Robin F, Ballerie A, Moreau B, Le Bot A, Polard E *et al.* Effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours. *Rev Prat.* 2021;71:587-96.
3. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, Andrews T, Boers M, Buttgerit F *et al.* EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1905-13.
4. Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J *et al.* Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(8):718-22.
5. Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, Koziol-White C, Ostrom R, Tliba O. Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40(1):38-49.
6. Wichers M, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmuller D. The influence of hydrocortisone substitution on the quality of life and parameters of bone metabolism in patients with secondary hypocortisolism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(6):759-65.
7. Movahedi M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, Ray DW, Michaud K, Pedro S *et al.* Risk of Incident Diabetes Mellitus Associated With the Dosage and Duration of Oral Glucocorticoid Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1089-98.
8. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R *et al.* Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1119-24.
9. Bromberg L, Roufosse F, Pradier O, Delporte C, Van Antwerpen P, De Maertelaer V *et al.* Methylprednisolone-Induced Lymphocytosis in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Disorders. *Am J Med.* 2016;129(7):746-752.e3.
10. Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2171-80.
11. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(7):2350-4.
12. Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, Javed A, Benkhadra K, Kapoor E *et al.* ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):427-34.
13. Javorsky BR, Raff H, Carroll TB, Algeciras-Schimmich A, Singh RJ, Colón-Franco JM *et al.* New Cutoffs for the Biochemical Diagnosis of Adrenal Insufficiency after ACTH Stimulation using Specific Cortisol Assays. *J Endocr Soc.* 2021;5(4):bvab022.
14. Pofi R, Feliciano C, Sbardella E, Argese N, Woods CP, Grossman AB *et al.* The Short Synacthen (Corticotropin) Test Can Be Used to Predict Recovery of Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):3050-9.

*Travail reçu le 26 juillet 2021 ; accepté dans sa version définitive le 29 juillet 2021.*

### CORRESPONDANCE :

E. COGAN  
CHIREC - Hôpital Delta  
Service de Médecine interne  
Boulevard du Triomphe, 201 - 1060 Bruxelles  
Email : eliecogan@ulb.be