

ANNEE 2021

N°

**Diagnostic par test au SYNACTHENE® de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie
chez les patients atteints de maladies dysimmunitaires chroniques
au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon**

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 26/03/2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Quentin BESSET

né le 29/10/1993

à CLERMONT-FERRAND

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2021

N°

**Diagnostic par test au SYNACTHENE® de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie
chez les patients atteints de maladies dysimmunitaires chroniques
au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon**

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 26/03/2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par BESSET Quentin

Né le 29/10/1993

à CLERMONT-FERRAND

Année Universitaire 2020-2021
au 1^{er} Septembre 2020

Doyen :

Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - Transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANNE	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - Virologie ; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie - Obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie - Radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie - Virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie - Obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie

M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastro-entérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-François	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastro-entérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie - Transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie - Obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie - Obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	CHAVANET (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie et mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEUGRAND	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX-WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoît	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

PRESIDENT : Monsieur le Professeur Hervé DEVILLIERS

MEMBRES : Monsieur le Professeur Jean-Francis MAILLEFERT
Monsieur le Professeur Jean-Michel PETIT
Madame le Docteur Sabine BERTHIER
Madame le Docteur Suzanne MOURIES-MARTIN

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Hervé DEVILLIERS : je te remercie de m'avoir accompagné dans la rédaction de ce travail, qui a débuté par « j'aimerais que tu sois mon directeur de thèse » et s'est terminé par l'intensité des dernières semaines. C'est un plaisir de travailler avec toi et de profiter de tes connaissances, tout en feignant comprendre chacune des références inspirant tes blagues. J'espère que ton sens de la pédagogie et ta bonne humeur continueront à guider nombre de futurs médecins.

A Monsieur le Professeur Jean-Francis MAILLEFERT : je vous remercie pour votre humanité, envers vos patients, vos collègues et vos étudiants. Votre souci du détail, notamment dans la prise en charge de la douleur, m'a encouragé à ne pas sous-évaluer les doléances des patients. Je suis honoré que vous ayez accepté de juger mon travail, car vous êtes le premier médecin à m'avoir sensibilisé aux problématiques de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie.

A Monsieur le Professeur Jean-Michel PETIT : je vous remercie de me faire l'honneur d'être membre de ce jury de thèse. J'espère que mon travail saura être à la hauteur de l'expérimenté endocrinologue que vous êtes.

A Madame le Docteur Sabine BERTHIER : je te remercie de m'avoir accueilli lors de mes premiers pas à Dijon et de m'avoir enseigné les fondements de la Médecine interne. Sans ta vision de la médecine clinique, mon parcours aurait pu être tout autre. J'espère pouvoir rendre hommage à ta rigueur, ainsi qu'à ta patience envers tes patients et tes collègues.

A Madame le Docteur Suzanne MOURIES-MARTIN : je te remercie pour ta bienveillance, simple et désintéressée. J'ai adoré faire ta connaissance, alors que tu débutais ton clinicat. Tu étais déjà attentionnée, prête à épauler tes internes et à partager tes connaissances avec calme et modestie, tout en ponctuant tes visites de subtiles boutades. Je suis touché que tu aies accepté de faire partie de ce jury.

A ma famille :

A Léana, ma Petite Catin : je te remercie pour ton amour et ton admiration inconditionnels. Ce travail t'est dédié, car l'une des raisons qui m'a poussé à poursuivre ces études était l'envie de ne pas te décevoir. Je suis fier de ce que tu es devenue et deviens encore, jour après jour. Je serai toujours à tes côtés.

Au Stratego revisité, à la Bonne Paye et au Dobble, parmi nos milliers de souvenirs d'enfance, à Bulle et à Princesse, à nos Noël et ses photos (consenties lors du repas et non consenties après l'ouverture des cadeaux), à tes essais en cuisine, à notre toute première découverte de Dijon, à Milano et à Luxembourg, aux planches et aux rooftops, à la différence entre l'art moderne et l'art contemporain, aux French pisse, à tous ces moments que nous allons encore partager.

A Maman : je te remercie d'être celle qui a toujours été et sera toujours là. Celle qui adore mes défauts et s'extasie devant mes qualités. Celle qui m'a fait découvrir chacune de mes passions (parfois contre mon gré). Celle qui a inspiré mon amour des lettres. Celle qui m'a appris à aimer la ville et respecter la montagne. Celle qui reste mon canot de sauvetage.

L'aboutissement de ces études est le fruit de tes encouragements et de ton soutien.

Merci.

A Mémé et Pépé : je vous remercie d'avoir embelli mon enfance. Entre la grange et la scierie, les jardins et les bois, les jours passés à la Servilie auront été source de liberté et de légèreté. Vous m'avez couvé d'un amour simple, que je chéris chaque jour. J'espère vous rendre fier.

A Mémé Vovonne : je te remercie de m'avoir prouvé depuis mon plus jeune âge qu'il était possible de n'en faire qu'à sa tête et de s'en tirer comme ça. Tu incarnes la volonté. J'espère te rendre fier.

A Géraldine, Gégé, ou encore Docteur Fraîcheur Femme Médecin : je te remercie de me connaître par coeur et d'en redemander quand même. Oh toi ! Ma petite femme ! Ma Muse ! Celle pour qui je fais les mille et une farces ! Les émotions que m'évoquent les dernières années à tes côtés se passent de mots. A notre inébranlable volonté, aux soirées improvisées passées et à venir, aux tacos, aux factures que tu aimes lancer au visage des gens, à Bellatrix Lestranger qui ne tremble pas, au tamtam du Barberousse et aux autres danses exotiques, au petit ange parti trop tôt et à Georges, à ton sommeil inébranlable, aux canaris, à tes mains que tu ne veux pas mettre autour, au Pancho, aux Pressés et à toutes nos aventures que nous n'énumérerons pas, aux supers souvenirs du concert de N'TO et à Pluggy (et ses cousins), à la canicule de Bordouse et à la Dolce Roma, au Click & Collect, au fait qu'il est important de bien manger le matin et de bien boire, au fait que c'est dur dur et que c'est assez frais, aux punchlines à n'en plus finir ... et surtout, à la Vie.

A Dounia, Doudou, ou encore Dounié et Dounio : je te remercie pour ton écoute, ta douceur et de me rappeler chaque jour qu'une belle rencontre ne se prévoit jamais, car tu en es le parfait exemple. A cette toute première discussion qui n'en finissait pas en bas des escaliers et à celles qui ont suivies, à tes touchants états d'âme, à ta facette SDF en pantoufles, à Olaf, à Bondoufle et aux tomates cerises, aux pâtes au pesto, au « c'est quand sous peu ? », au savon des mains qui pue de Géraldine, au mystère des travaux sous le pot de brosses à dents, au tatouage « est-ce qu'il le traverse ? », au fait que ce n'est pas d'une photo de moi dont tu as besoin ... et surtout, aux Quatre Collines.

A vous deux, à notre bienheureuse cohabitation, au plaisir de voir vos frimousses au quotidien, aux amis simples, à Christiane, Croquette la Coquette et aux clefs sur la cheminée, à la Saint-Marcellin du Gril'Laure, au Flan' et aux soirées fromage, aux cocktails maison et autres abus, aux crémaillères parfaites et moins parfaites, au festival des plages, à DJ Snake, aux casquettes à hélice et à « c'est mon anniversaire ! » avec les hommes-bananes, à Plaisir, Joie et toute la Pirogue. Aux amis, la famille qu'on choisit.

A mes amis :

A Anne-Claire ou ACB, *la Co-Interniste* : je te remercie d'avoir enduré ce long internat à mes côtés. A la roulotte des débuts, à la canule de Guedel et ton âme de réanimatrice-née, à notre gestion alternée des urgentistes en Médecine interne 2, à nos ronchonements parce que « rien ne va à l'hôpital », à ton féminisme révolté, à ta passion pour les sports d'hiver et les sapins, à ton écran géant adoré et aux regards entendus lors des cours de D.E.S.

A Aurélia, *la Cagole de passage à Dijon* : je te remercie pour nos fous rires en Médecine interne 1. A nos débats scandalisant nos co-internes, à la brioche Pralus du SOC 1, à notre bébé Julie qui a bien grandi, aux soirées déguisées et celles qui se terminent au lit un peu trop tôt.

A Caroline ou Caro la Darafe aux 3 clitos, *le Pilier de la D4* : je te remercie pour ta rafraîchissante franchise (ce qui n'est pas la même chose que « l'honnêteté ») et pour nos fous rires pendant l'externat. Aux dubsmales, à ton démenagement de l'extrême, à la salle verte pas si verte et à notre petite salle cosy, au high five sur WhatsApp, aux dauphins dressés pour buter tes anciens voisins, aux Majors que nous avons failli être, à mon abonnement Nett, à la poitrine photogénique de Clémence, au parfait jour de l'an en D4, à la motivation Seven, à la R.D.D., aux ananas et à nos week-ends de décompression pendant l'internat.

A Clémence, ou Ba(m)byClemy, *la Crème de la Crème* : je te remercie d'avoir toujours été présente, parfois au quotidien, parfois pas. A nous les Bébés Chats, à notre tentative et aux conclusions tirées, à ton âme d'artiste de rue, aux débats sans fin en contre-soirée ou à l'arrière d'une voiture, aux soirées folles rue du 11 Novembre, aux Arrosages dentaires, à ce qui s'est passé à Barcelone et est resté à Barcelone, aux Indestructibles, au Sphinx, aux goûters à base de pain, à la R.D.D. et aux sous-colles avec ton futur interniste préféré qui t'a tout expliqué de l'immunohistochimie.

A Diane ou Oh-Diadia, *la Périgourdine Exhilée* : je te remercie pour la pureté et la simplicité de notre amitié. A Zotero l'étalon, à ta première fois tout en haut de la tour Eiffel, à la Dordogne qu'on ne cesse de citer, aux mauvais montages sur les murs de la Gériatrie, à notre manque de volonté, à ton humour subtil.

A Jacques ou Jacquou, *le (Très) Vieux Sage* : je te remercie d'être resté un ami pertinent et bienveillant depuis le début de mes études. A tes prestations sur Mylène en grim pant au plateau de Gergovie, à nos galas et WEI (auxquels tu n'étais peut-être pas censé être et tant pis !), aux doux jours à Biscarosse, aux après-midi plaintifs sur le balcon de la rue Poncillon, à tes débuts avec Mathieu qui nous semblent bien loin désormais, aux balbutiements de Santé'âtre que tu as su forger à ton image : em plie de passion et de chaleur (mais surtout de chaleur).

A Jean ou Jeannot, *le Bisontin Fou* : je te remercie pour ton authenticité. Ne change jamais. A nos débuts de bébés internes, à ton premier oubli d'ionogramme sérique, à notre Noël en tête-à-tête, au « plaisir non boudé », au « déso pas déso » et au fait que « c'est meilleur quand c'est gratuit », à cette soirée qu'on n'oubliera jamais, à ta planche de surf à repasser, aux tableaux d'Emmaüs qui attirent les demoiselles dans ta chambre, à Folfox.

A Juliette ou Jeanne, *l'Insaisissable Cassos du Nord* : je te remercie pour la véracité de ton enivrante folie. Au Vieux Léon, au « Eh Oh du bateau ! », aux discussions qui partent de rien et finissent par tout questionner, aux fausses justifications, à ton frère Nicolas, à tes élégants goûts musicaux, à ta brillante chorégraphie sur *Toxic*.

A Louise, *l'Amie depuis toujours* : je te remercie d'être encore là, alors que tu étais déjà là quand rien n'était. A nos week-ends avec Julien, Émilie et Delphine, aux films et autres projets jamais terminés, aux « soirées-tentes », aux ateliers cuisine, aux brocantes, aux diverses escapades, au Brainstorm, aux hésitations et moult remises en question, au passé que nous avons partagé et au futur que nous partagerons.

A Lucile, *la Passionnée* : je te remercie pour la jolie amitié que nous avons intensément partagée au lycée. Au nuits philosophiques à la belle étoile, à l'option musique, aux fêtes des term, à Vendredi, aux cours de physique et à ce cher Mr Gourbeyre, au Bar des Négociants, aux après-midis de printemps sur les tables en bois au lycée avec Amaury et Paul, à la bataille corse et à nos meilleurs conflits en Corse, à Lulu -*ton surnom préféré*-, à Mélissa et les Minikeums, à cet après-midi hors du temps à Lyon, à notre capacité à refaire le monde.

A Marianne ou Ma Rianne, *la plus Champêtre des Parisiennes* : je te remercie pour ta bonne humeur et ta subtilité en toute circonstance. Aux 400 coups au lycée, aux soirées pâtes carbo & rosé pamp' à Clermont-Ferrand, aux FaceTime depuis le Chine, à mon initiation aux cafés-théâtre, à nos origines bien bien rurales et à notre affinité pour la vie bien bien citadine.

A Marie-Caroline ou MCC, *la plus Dijonnaise des Parisiennes* : je te remercie pour nos parfaits week-ends et vacances. A #teamchalon et à la course effrénée avec un sapin dans le coffre, à la Corse et à la finale 2018, au ski de descente et aux douces folies, aux soeurs ciseaux, à Gevrey-Chambertin et autres aventures que nous tairons, aux Secret Santa, à la banane.

A Marine ou Ririne, *mon Bébé Interne* : je te remercie de m'avoir supporté au quotidien pendant un an d'affilé, sans sourciller. Aux petites crêpes-surprise d'anniversaire, à ta passion pour le gel d'échographie, à ton statut de Référente Virus Hivernaux, au fait que l'élève ait dépassé le maître, à tes expressions mythiques *-parce que ça ne mange pas de pain et ça ne fait pas de miettes-* et à ton accent rustique quand tu t'emballes.

A Martin ou Martine, *le Lyonnais Déchu* : je te remercie pour nos longues discussions philosophiques à chaque congrès. Aux cinémas du dimanche matin auxquels nous ne serons finalement jamais allés ensemble, à ton rôle de Super Chef des Internes Internistes, à la Winterschool et aux speed-dating autour d'un café.

A Nicolas, *le Redécouvert* : je te remercie pour ta paisible capacité d'écoute et la pertinence de tes arguments. A Clermont-Ferrand notre citée préférée, à la belle Vichy aux mille séniors, aux débats qui se terminent juste avant que le jour se lève, aux dégustations arrosées et brunchs passés, à ton goût pour l'exotisme, à cette cloison que nous avons partagée et qui nous a (trop ?) rapproché.

A Pierre ou Pierrot, *le plus Canadien des Normands* : je te remercie de m'avoir offert des parenthèses de *FUN* pendant ces années d'études. A Spiderman, au tabarnak, aux restaurants japonais systématiquement fermés, au Choixpeau de Maman Fredot qui a traversé la France, à ma vie de Punk à chien sur la route, aux samedis soirs en province et autres divertissements du lendemain, au « donnez-moi un bâton ! », aux Forestières et aux feux de brouette.

A Thomas R., *le Grand frère de la Médecine interne* : je te remercie pour ton soutien sans faille et ton assurance communicative. A nos 6 mois en Médecine interne 1 et à ma première BOM, à nos urgentistes adorés (mention spéciale pour TS), aux secondes tournées de fondue savoyarde, à ta passion, qu'elle prenne la forme de débats endiablés, de grosses gueulantes ou de fous rires, à Junior et à la fabuleuse nounou que je serai pour lui.

A Thomas T., *le Co-Interniste* : je te remercie pour ta loyauté depuis les premiers instants de notre internat. A nos débuts en tant que chimiothérapeutes, au petit Ricard dans un verre à ballon, aux verres de trop et aux bouteilles-traquenard, aux Pensières d'Annecy, à ton empathie calme et sereine, à ton canapé si confortable, aux coups de foudre et à la fantastique Jeanne.

Aux médecins qui ont influencé mon parcours :

Au Dr. Juliette BOUTELOUP : je te remercie de m'avoir enseigné les rudiments de la prescription médicale et de m'avoir inculqué les règles de conception d'un diaporama.

Au Dr. Vanessa LEGUY-SEGUIN : je te remercie pour ta gentillesse. Tes conseils sauront trouver leur place quand des patients suspects de maladie métabolique héréditaire croiseront ma route.

Au Dr. Capucine MARTINS : je te remercie pour ton soutien en milieu hostile, tes fiches antibiotiques et ton inspirante férocité face à l'adversité.

Au Pr. Paul ORNETTI : je vous remercie pour votre pédagogie, de m'avoir permis d'apprendre à allumer un appareil d'échographie et à pratiquer mes premières coupes.

Au Dr. Christine PIROTH : je vous remercie pour votre dynamisme et votre humanité, qui m'ont encouragés à ne jamais vouloir vous décevoir.

Au Dr. Philip BIELEFELD : je te remercie pour ta patience et ta tranquillité, quelles que soient les circonstances. Je suis admiratif du soutien dont tu as fait preuve envers ton équipe.

Au Dr. Géraldine MULLER : je te remercie pour ta spontanéité sans limite et tes astuces médicales « de vieille sage ». Je te remercie d'avoir développé ma capacité aux doubles-tâches : te donner la réplique tout en dictant un courrier.

Au Dr. Alin TURCU : je te remercie pour ton calme olympien au milieu du chaos et tes histoires rocambolesques impromptues.

Au Dr. Mélanie DIPANDA : je te remercie de m'avoir sensibilisé à ta vision de l'éthique médicale, ainsi que pour toutes tes astuces dans la prise en charge du sujet âgé.

Au Dr. Jérémie VOVELLE : je te remercie pour ton amour des « petits vieux », que tu auras *presque* réussi à me transmettre. Je n'oublierai jamais ta dévotion envers les malvoyants.

Au Dr. Gwendoline DUPONT : je te remercie pour ta bonne humeur quotidienne, ton engouement pour les tremblements en tout genre et les festivals. Grâce à toi, je pratique le « doigt-nez » avec plus de dextérité que jamais.

Au Dr. Agnès FROMONT : je te remercie de m'avoir enseigné l'examen neurologique dans ses moindres détails, ainsi que le rigoureux raisonnement auquel tu t'astreins pour chaque patient.

Au Dr. Caroline ABDULMALAK : je te remercie d'avoir su écouter et comprendre.

Au Dr. Paul-Simon PUGLIESI : je te remercie d'avoir adouci nos longues nuits de garde à l'aide de débats sans fin. L'alcool et la malbouffe n'ont qu'à bien se tenir !

Au Dr. Pierre-Henri BONNOT : je te remercie pour ton efficace sens de la pédagogie, ton parfait cynisme et tes petites croquettes des soins intensifs de Néphrologie.

A ceux que je n'évoque pas ici, mais que je n'oublie pas.

TABLE DES MATIERES

I- INTRODUCTION	19
1) Glucocorticoïdes naturels.....	19
2) Glucocorticoïdes synthétiques	20
3) Insuffisance surrénale post-corticothérapie.....	21
a. Généralités.....	21
b. Diagnostic	22
c. Traitement.....	25
4) Justificatif de l'étude.....	26
II- MATERIELS & METHODES	27
1) Type et objectifs de l'étude	27
2) Test rapide au SYNACTHENE® standard.....	28
3) Recueil de données	28
4) Analyses statistiques	29
III- RESULTATS	30
1) Diagramme de flux	30
2) Caractéristiques de la population.....	31
3) Résultats de l'objectif principal	34
4) Résultats de l'objectif secondaire.....	35
IV- DISCUSSION	37
CONCLUSIONS	43
BIBLIOGRAPHIE	44
ANNEXES	51

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1. Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien [1]	19
Figure 2. Physiopathologie de l'insuffisance corticotrope [1]	21
Figure 3. Stratégie diagnostique de l'insuffisance surrénale [27]	23
Figure 4. Tests hormonaux dynamiques dans l'insuffisance surrénale [30]	24
Figure 5. Diagramme de flux	30
Figure 6. Courbe receiver operating characteristic pour la cortisolémie t0	35
Tableau 1. Caractéristiques de la population et résultats du test au SYNACTHENE®	33
Tableau 2. Résultats de la courbe receiver operating characteristic analysant les performances diagnostiques extrinsèques et intrinsèques de la cortisolémie t0 à prédire une insuffisance surrénale post-corticothérapie, avec comme examen de référence la cortisolémie t1	36

LISTE DES SIGLES ET DES ABREVIATIONS

ACTH : *adrenocorticotropic hormone* (corticotrophine ou hormone adrénocorticotrope)

BMI : *body mass index* (indice de masse corporelle)

CBG : *corticosteroid binding globulin* (transcortine)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRH : *corticotropin-releasing hormone*

CRP : *C-reactive protein* (protéine C réactive)

IQR : écart interquartile

ISPC : insuffisance surrénale post-corticothérapie

ROC : *receiver operating characteristic*

RR : risque relatif

SFE : Société Française d'Endocrinologie

SIADH : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique

TNF : *tumor necrosis factor*

TSH : *thyroid-stimulating hormone* (thyroestimuline)

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

I- INTRODUCTION

1) Glucocorticoïdes naturels

Les glucocorticoïdes sont des hormones dont le chef de file est le cortisol qui est produit chez l'homme au niveau de la zone fasciculée du cortex surrénalien, sous l'influence de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Figure 1).

Physiological situation

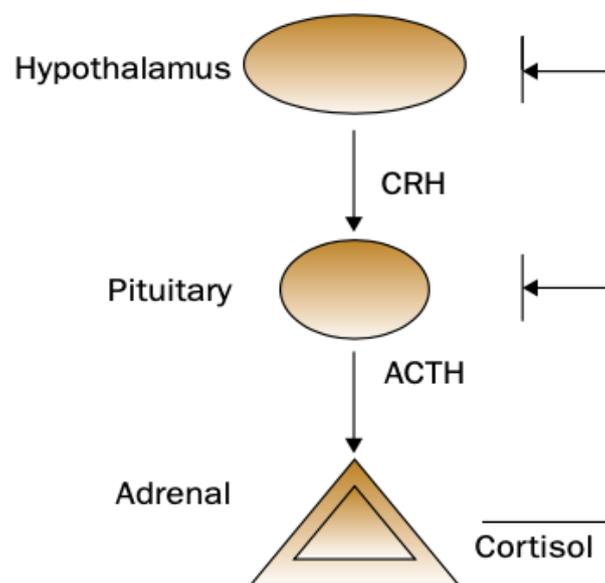


Figure 1. Axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien [1]

Au niveau des glandes surrénales, suite à la liaison de l'*adrenocorticotropique hormone* (ACTH) sur ses récepteurs, une cascade enzymatique permet la biosynthèse de cortisol à partir du cholestérol, qu'il soit circulant ou élaboré *de novo* dans les surrénales [2].

Le cortisol est mis en évidence dans le sang sous forme libre (5 à 10 %), qui est la forme active, ou lié à des protéines : la *corticosteroid binding globulin* (CBG) principalement (environ 80 %) et l'albumine (10 à 15 %) [3]. En raison d'une biosynthèse de rythme circadien, l'acmé est dosée le matin aux alentours de 8 heures et la concentration la plus basse est mesurée le soir vers 23 heures.

Le cortisol libre possède de multiples fonctions dans l'organisme, particulièrement en ce qui concerne :

- le métabolisme glucidique : néogluco-genèse hépatique et diminution de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques, à l'origine d'une hyperglycémie
- le métabolisme lipidique : majoration de l'adipogenèse et lipolyse, à l'origine d'une hypercholestérolémie (favorisant la biosynthèse du cortisol) et d'une hypertriglycéridémie
- le métabolisme protidique : catabolisme des protéines

De plus, le cortisol libre joue un rôle dans la régulation hormonale et agit sur le système immunitaire, le système nerveux central, le système cardiovasculaire, les os, les récepteurs minéralocorticoïdes...

In fine, le cortisol sera métabolisé au niveau hépatique et rénal (essentiellement par inactivation en cortisone via une enzyme, la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2), puis ses métabolites seront éliminés dans les urines [4].

2) Glucocorticoïdes synthétiques

Les glucocorticoïdes de synthèse représentent l'une des classes thérapeutiques les plus prescrites. Nous pouvons considérer qu'à un moment donné, environ 1 % de la population adulte est traitée par corticothérapie per os, quelle que soit la dose, la durée ou l'indication de la prescription [5, 6, 7]. D'autre part, la fréquence des prescriptions de glucocorticoïdes sur plus de 3 mois augmente au fil des ans [8].

Du fait des actions métaboliques sus-citées du cortisol, les glucocorticoïdes de synthèse ont de nombreuses indications. Leur rôle inhibiteur du système immunitaire leur confère une place de choix dans la prise en charge des maladies dysimmunitaires de l'adulte. En effet, ils sont responsables d'une régulation de l'inflammation, ainsi que des réponses cellulaires et humorales [9, 10].

Cependant, ce traitement est pourvoyeur d'effets indésirables, notamment au long cours. Parmi ceux-ci, nous pouvons citer le risque accru d'événements cardiovasculaires de par une athérosclérose précoce, le diabète et l'ostéoporose cortico-induits [11]. La poursuite des glucocorticoïdes à faible posologie ne permet pas de s'affranchir totalement de ces complications [12].

D'autres thérapeutiques immunosuppressives ont été développées à visée « d'épargne cortisonique », dans le but de diminuer ou d'arrêter la corticothérapie sans craindre un rebond d'activité de la maladie inflammatoire sous-jacente. Lorsqu'une interruption des glucocorticoïdes est décidée, une décroissance progressive est organisée. C'est au cours de cette décroissance ou à l'arrêt définitif de la corticothérapie qu'il peut survenir une insuffisance surrénale post-corticothérapie (ISPC).

3) Insuffisance surrénale post-corticothérapie

a. *Généralités*

L'insuffisance surrénale post-corticothérapie se définit comme une insuffisance corticotrope liée à l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire par un apport de glucocorticoïdes exogènes, entraînant secondairement une atrophie réversible du cortex surrénalien et une diminution des récepteurs de l'ACTH à ce niveau (Figure 2) [13]. Elle est décrite pour plusieurs types de dérivés glucocorticoïdes et pour plusieurs voies d'administration [14, 15, 16, 17, 18].

Suite à l'arrêt d'une corticothérapie de plus de 3 mois, dite « prolongée », la levée du rétrocontrôle négatif induit par les glucocorticoïdes empêche la reprise immédiate de l'activité hypothalamo-hypophysaire. Progressivement, son fonctionnement est de nouveau efficient et une ascension de la concentration sérique d'ACTH est observée. Dans un second temps, jusqu'à plusieurs années, l'atrophie surrénalienne va régresser et rendre possible la biosynthèse de cortisol [19]. La reprise d'activité hypothalamo-hypophysaire est possible pour des doses quotidiennes inférieures à 5 à 10 mg d'équivalent prednisone [20, 21, 22].

Secondary adrenal insufficiency

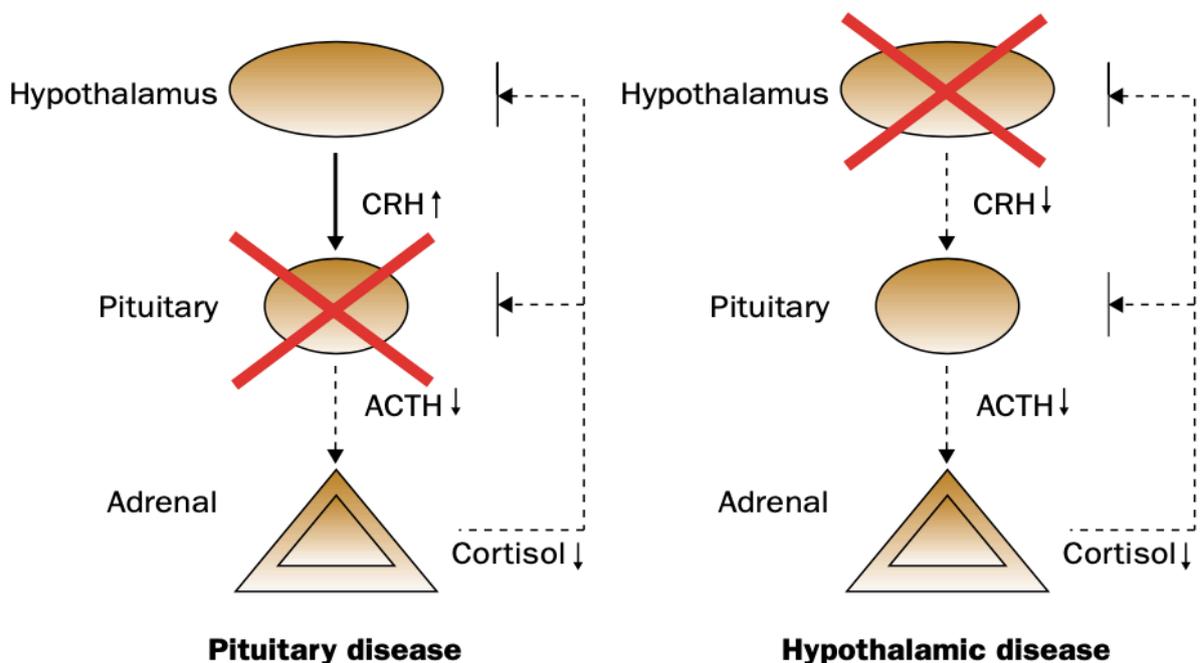


Figure 2. Physiopathologie de l'insuffisance corticotrope [1]

Les glucocorticoïdes exogènes sont considérés comme la première cause d'insuffisance surrénalienne secondaire, sans que soit connue l'épidémiologie exacte de l'ISPC au sein de ces insuffisances corticotropes [23]. Quant à la fréquence de l'ISPC, elle est estimée de 1,4 à 60 % des patients sous corticothérapie, variable en fonction de la définition utilisée, de l'indication de la prescription, de la voie d'administration, de l'intervalle entre l'arrêt du traitement et le diagnostic d'ISPC, de la durée d'exposition et de la dose cumulée de glucocorticoïdes [24].

b. *Diagnostic*

Les événements cliniques d'ISPC sont rares, prenant volontiers la forme d'une décompensation aiguë d'une insuffisance corticotrope asymptomatique non diagnostiquée, lors d'un stress pour l'organisme : infections (principalement d'origine digestive), stress psychique, chirurgie, douleur aiguë, grossesse, chaleur ambiante, vol long-courrier.... Parfois, aucun facteur déclenchant n'est mis en évidence [25]. La fréquence de l'insuffisance surrénale aiguë en lien avec une corticothérapie « prolongée » n'est pas connue [24]. Le diagnostic est d'autant plus complexe qu'il ne doit pas être confondu avec un rebond d'activité de la maladie inflammatoire sous-jacente ou avec un syndrome de sevrage en glucocorticoïdes, et que certains patients présentent des signes d'hypercorticisme associés liés à la corticothérapie « prolongée » [26].

Les manifestations cliniques de l'ISPC sont celles d'une insuffisance corticotrope, se différenciant de l'insuffisance surrénale périphérique par l'absence de signes en lien avec le déficit en minéralocorticoïdes, en gonadocorticoïdes et avec l'accumulation d'ACTH. Nous pouvons observer une asthénie physique et psychique, des signes fonctionnels digestifs tels que des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements, des arthromyalgies, une hypotension artérielle, voire un tableau d'insuffisance surrénale aiguë jusqu'au choc hypovolémique. Sur le plan biologique, une hyponatrémie secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH) et une hypoglycémie sont principalement décrites [1, 3].

Dans un premier temps, le diagnostic de l'ISPC est indirect, car il repose sur le dosage de la cortisolémie et un test dynamique : le test rapide au tétracosactide SYNACTHENE® standard (Figure 3). Or, ces deux outils explorent le fonctionnement des glandes surrénales et non directement l'axe hypothalamo-hypophysaire, *primum movens* physiopathologique de l'ISPC.

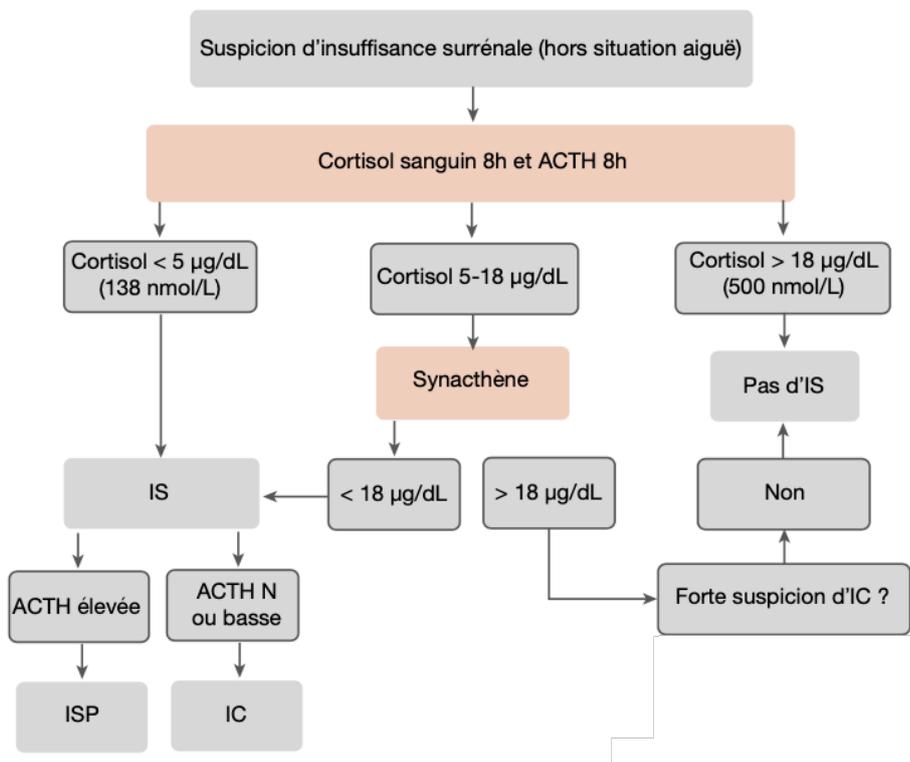


Figure 3. Stratégie diagnostique de l'insuffisance surrénale [27]

Pour une cortisolémie mesurée le matin à jeun entre 7 et 8 heures, les recommandations de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) proposent de retenir :

- un diagnostic d'insuffisance surrénale improbable si cortisolémie > 18 µg/dL (> 500 nmol/L)
- un diagnostic d'insuffisance surrénale incertain si cortisolémie entre 5 et 18 µg/dL, définissant une « zone d'ombre » qui nécessite de réaliser un test dynamique
- un diagnostic d'insuffisance surrénale certain si cortisolémie < 5 µg/dL (< 138 nmol/L)

Le tétracosactide SYNACTHENE® est une ACTH de synthèse. Le test rapide au SYNACTHENE® jauge donc la capacité des glandes surrénales à produire du cortisol, en réponse à une stimulation « ACTH-like ». S'il existe une ISPC, ce test ne peut mettre en évidence de biosynthèse significative du cortisol par les surrénales, relativement à l'atrophie de celles-ci secondaire à toute insuffisance corticotrope profonde ou ancienne [28]. Pour une spécificité de 95 %, la sensibilité de ce test a été évaluée à 57 % [29].

Ce test dynamique se déroule selon les modalités suivantes :

- arrêt des glucocorticoïdes de synthèse depuis au moins 24 heures, *a minima* la veille à midi pour l'hydrocortisone, idéalement plus d'un mois pour les molécules autres que l'hydrocortisone
- injection intramusculaire ou intraveineuse de 250 µg de SYNACTHENE®
- dosage de la cortisolémie 30 et/ou 60 minutes (t1) suivant l'injection, quel que soit le moment de la journée

Les recommandations de la SFE décrivent un diagnostic improbable d'insuffisance surrénale si la cortisolémie après l'injection (t1) est supérieure à 18 µg/dL (> 500 nmol/L). En deçà de ce seuil, le diagnostic d'ISPC est considéré comme suffisamment probable pour être affirmé [27]. En cas de négativité du test, c'est-à-dire en cas de diagnostic d'ISPC, il pourra être renouvelé 3 à 6 mois après, pour une nouvelle appréciation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. En cas de positivité du test, mais de suspicion d'ISPC forte (patients avec signes cliniques compatibles avec une ISPC), il est possible de proposer un test à la METOPIRONE® ou un test insulinique (Figure 4).

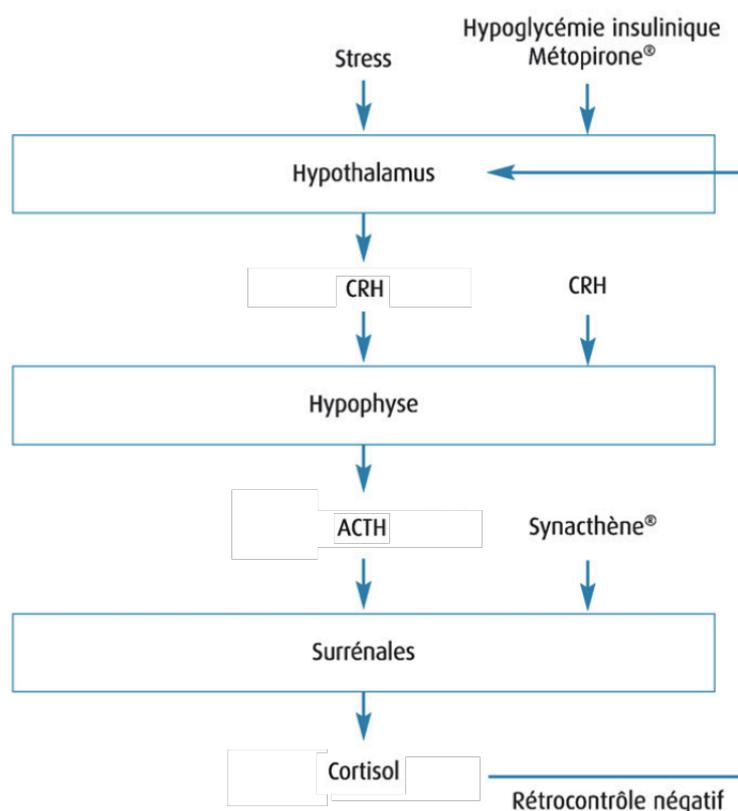


Figure 4. Tests hormonaux dynamiques dans l'insuffisance surrénale [30]

Il existe un test rapide au SYNACTHENE® faible dose, soit un dosage de cortisolémie 30 minutes après injection intraveineuse de 1 µg de tétracosactide. Ce test a montré une sensibilité statistiquement supérieure au test habituel à 250 µg de SYNACTHENE®. Toutefois, il n'est pas utilisé en pratique du fait de contraintes matérielles : la dilution est difficile à partir d'une ampoule de 250 µg de tétracosactide et le risque de volume mort est important du fait de la faible quantité de produit perfusé [31, 32, 33].

Pour l'ensemble de ces tests hormonaux, la cortisolémie mesurée peut être influencée par différents facteurs :

- surestimation de la cortisolémie : grossesse et contraception orale, mitotane [3, 34]
- sous-estimation de la cortisolémie : syndrome néphrotique, dénutrition, syndrome inflammatoire biologique, cirrhose hépatique, hyperthyroïdie, rifampicine, chirurgie lourde récente, mutation du gène codant pour CBG [35, 36, 37]

Par ailleurs, en fonction des techniques de dosage, certains médicaments peuvent interagir avec l'analyse du cortisol [4]. En premier lieu, nous pouvons citer les glucocorticoïdes de synthèse (en dehors de l'hydrocortisone), mais aussi : digoxine, certains traitements antiépileptiques, vitamine B8..

c. *Traitement*

A l'arrêt d'une corticothérapie ou lors de sa décroissance à faible posologie, un traitement substitutif par hydrocortisone peut être envisagé [27]. Les recommandations de la SFE laissent ce choix au prescripteur et proposent deux alternatives :

- ordonnance d'hydrocortisone à prendre en cas de situation à risque d'insuffisance surrénale aiguë
- ordonnance d'hydrocortisone à prendre de façon systématique jusqu'à évaluation de l'axe corticotrope à l'aide des tests précédemment décrits

Lorsqu'une ISPC est diagnostiquée, un traitement substitutif doit être débuté ou poursuivi. La dose recommandée correspond à 10 à 20 mg d'hydrocortisone per os en deux à trois prises par jour. La première dose est administrée au réveil et est la plus élevée. La dernière dose est prise maximum 4 à 6 heures avant le coucher. L'objectif du prescripteur est de cibler la posologie minimale considérée efficace [38, 39]. Le suivi est clinique [40]. En cas de situation de stress, il peut être proposé au patient de doubler ou tripler sa dose habituelle jusqu'à la fin de l'événement intercurrent [41]. D'autres stratégies ont été proposées par la littérature, en fonction de la sévérité de l'infection ou de la complexité de la chirurgie [30, 42].

Enfin, d'autres modalités de supplémentation existent, mais leur utilisation n'est pas recommandée en pratique clinique : molécule à libération modifiée (composante à libération immédiate et composante à libération prolongée) et glucocorticoïdes par voie sous-cutanée via une pompe [43].

Pour conclure, il est primordial d'axer la prise en charge de l'ISPC sur l'éducation thérapeutique du patient (Annexe 1).

4) Justificatif de l'étude

Les données de la littérature ne définissent pas de critère consensuel permettant de prédire l'absence de réponse au test au SYNACTHENE®, lors du dépistage d'une insuffisance surrénale post-corticothérapie. De ce fait, les recommandations actuelles de la SFE ne retiennent pas de population dans laquelle la recherche d'une ISPC devrait être menée avec plus de rigueur.

Néanmoins, il serait intéressant d'identifier cette population, car le diagnostic de l'ISPC porté par excès fait craindre une altération de la qualité de vie des patients et sa supplémentation est la cause d'une iatrogénie certaine. En outre, les glucocorticoïdes représentent une classe thérapeutique bien trop prescrite pour méconnaître les complications qu'ils induisent.

La caractérisation de tels facteurs de risque doit être prudente, car il n'est pas envisageable de sous-estimer la possibilité d'une ISPC et de la survenue d'une insuffisance surrénalienne aiguë lors d'une situation de stress pour l'organisme, source de morbi-mortalité.

Ce travail a été conçu afin d'apprécier les facteurs prédisposants à une non-réponse au test au SYNACTHENE® chez des patients bénéficiant d'une corticothérapie « prolongée » pour une maladie dysimmunitaire chronique. En parallèle, nous décrivons les performances diagnostiques de la cortisolémie matinale pour l'ISPC.

II- MATERIELS & METHODES

1) Type et objectifs de l'étude

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective monocentrique au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Dijon.

Notre objectif principal était de décrire les caractéristiques associées à l'absence de réponse au test rapide au SYNACTHENE® standard dans le cadre du dépistage d'une insuffisance surrénale post-corticothérapie. La non-réponse au test au SYNACTHENE® était définie par les recommandations de la SFE [44]. Notre objectif secondaire était d'évaluer la performance de la cortisolémie matinale pour le diagnostic d'ISPC avec le test au SYNACTHENE® comme examen de référence.

Les critères d'inclusion étaient :

- patient ayant bénéficié d'un test au SYNACTHENE® réalisé au CHU de Dijon entre janvier 2015 et décembre 2019
- patient ayant bénéficié d'un test au SYNACTHENE® réalisé pour un dépistage d'ISPC après plus de 3 mois de corticothérapie, instaurée pour traiter une maladie inflammatoire chronique, dans les 9 semaines suivant son arrêt (en comprenant l'hydrocortisone)

Les critères d'exclusion étaient :

- patient mineur
- patient hospitalisé en réanimation
- patient ayant bénéficié d'un test au SYNACTHENE® réalisé dans une indication différente :
 1. dépistage d'insuffisance surrénale autre : suite à un choc septique, bilan d'hyponatrémie, d'hirsutisme, d'hypoglycémie récidivante, d'altération de l'état général, d'algies diffuses, bilan systématique de diverses maladies telles que le syndrome de Prader-Willi
 2. maladie d'allure dysimmunitaire non étiquetée ou ne remplissant pas les critères diagnostiques internationaux
 3. patient dont les données sur le schéma thérapeutique des glucocorticoïdes n'étaient pas documentées dans le dossier médical
- patient ayant bénéficié d'un autre test hormonal dynamique, mais informatiquement référencé comme test au SYNACTHENE® : tests au DECTANCYL®, test à la METOPIRONE®, test à la CRH et test insulinique
- patient avec dossier en double, type de test dynamique non répertorié dans le dossier médical, test fait ou prescrit par erreur, test non réalisé du fait d'une mauvaise tolérance au SYNACTHENE®, test non réalisé du fait de difficultés organisationnelles, erreur dans la procédure du test

2) Test rapide au SYNACTHENE® standard

Les patients ont reçu une ampoule de 250 µg de tétracosactide SYNACTHENE® (Alfasigma) par voie intraveineuse ou intramusculaire. Une première cortisolémie était dosée à jeun avant ce test (t0), à environ 8 heures le matin, puis une seconde était réalisée 30 ou 60 minutes après l'ampoule de SYNACTHENE® (t1). Une ACTH sérique était dosée à t0. Les patients avaient interrompu leur traitement par glucocorticoïdes de synthèse depuis au moins 24 heures.

Les cortisolémies ont été analysées au CHU de Dijon par technique d'immunodosage compétitif sur sérum, à l'aide du système d'immunoanalyse automatisé IMMULITE® 2000 XPI (Siemens Healthineers).

3) Recueil de données

Notre étude rétrospective monocentrique a été conduite en dehors du cadre de la loi Jardé. La législation n'imposait pas l'obtention de l'accord d'un Comité de protection des personnes. Les données des patients ont été anonymisées et le traitement des données a été réalisé en conformité avec la méthodologie de référence MR-004 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés. La liste des patients ayant bénéficié d'un test au SYNACTHENE® a été obtenue par la consultation de la base de données du laboratoire de biochimie du CHU de Dijon. Les dossiers médicaux des patients ont été consultés avec l'accord écrit du responsable médical de l'unité dans laquelle le test avait été réalisé.

Nous avons recueilli les caractéristiques suivantes chez les patients inclus dans les dossiers médicaux : sexe, âge, poids, taille, statut des consommations tabagique et alcoolique, maladie systémique à l'origine de la corticothérapie, prise d'immunosuppresseurs lors de la réalisation du test au SYNACTHENE®, service prescripteur du test et signes compatibles avec une ISPC au moment du test. Par ailleurs, nous avons recueilli les principaux facteurs pouvant influencer le test au SYNACTHENE® : albuminémie (normes selon laboratoire entre 34 et 50 g/L), protéine C réactive (CRP ; considérée comme nulle par laboratoire si inférieure à 3,2 mg/L), thyroïdostimuline (TSH ; normes selon laboratoire entre 0,360 et 3,740 mUI/L), grossesse en cours et contraception orale. Les données biologiques retenues étaient dosées le jour du test (voire dans la semaine avant ou après le jour du test, si non mesurées le jour même). La grossesse en cours et la contraception orale étaient considérées comme absentes pour les femmes de plus de 55 ans. Au décours du test, nous nous sommes intéressés à son interprétation par le clinicien du service prescripteur.

Quant aux données concernant la prise de glucocorticoïdes exogènes per os, quelle que soit la molécule (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone ou budésonide), nous avons recueilli :

- la dose initiale, en milligrammes d'équivalent prednisone
- la durée totale d'exposition : en cas d'incertitude au sujet des dates nous permettant de calculer cette période, nous avons retenu la date qui exposait le patient à la plus longue durée de corticothérapie, afin de ne pas la sous-estimer
- la dose cumulée totale : cette donnée étant difficile à déterminer avec précision, nous avons séparé notre population en 3 groupes et obtenu une variable qualitative (dose cumulée < 10 g ; entre 10 et 20 g ; > 20 g)
- la planification de la décroissance : définie comme une diminution organisée et progressive de la posologie des glucocorticoïdes, dont le choix du schéma était laissé au prescripteur, mais devait se terminer dans les 6 mois avant la réalisation du test

4) Analyses statistiques

Nous avons utilisé le logiciel Jamovi version 1.2.27 pour les analyses statistiques.

En ce qui concerne les caractéristiques des patients, les résultats sont présentés en proportion (%) pour les variables qualitatives et à l'aide des médianes (écart interquartile) pour les variables quantitatives.

L'étude de notre objectif principal reposait sur une comparaison bivariable des données : test de χ^2 pour les variables qualitatives et test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Les caractéristiques des patients étaient comparées entre les deux groupes déterminés par la présence ou non d'une ISPC, définie par l'absence de réponse ou par la réponse au test au SYNACTHENE® selon les recommandations de la SFE. La *p-value* obtenue était considérée comme significative si $p < 0,05$. Enfin, nous avons utilisé le test du coefficient de Spearman pour évaluer la corrélation entre les variables cliniquement pertinentes et la cortisolémie t1.

La description de l'objectif secondaire s'appuyait sur la réalisation d'une courbe receiver operating characteristic (ROC), pour tester la capacité de la cortisolémie t0 à prédire une absence de réponse au test au SYNACTHENE®, la cortisolémie t1 étant l'examen diagnostique de référence. Notre but était de proposer une valeur seuil en fonction des sensibilités, spécificités et index de Youden calculés.

III- RESULTATS

1) Diagramme de flux

Nous avons évalué pour éligibilité les dossiers de patients ayant fait l'objet de 1212 tests au SYNACTHENE® (Figure 5). Parmi eux, 1133 tests présentaient des critères d'exclusion. À propos des 79 tests restants, 14 concernaient des patients déjà inclus par le biais d'un autre test. Pour chacun de ces patients, nous avons choisi le test au SYNACTHENE® dont le résultat était le plus péjoratif, soit la cortisolémie t1 la plus basse.

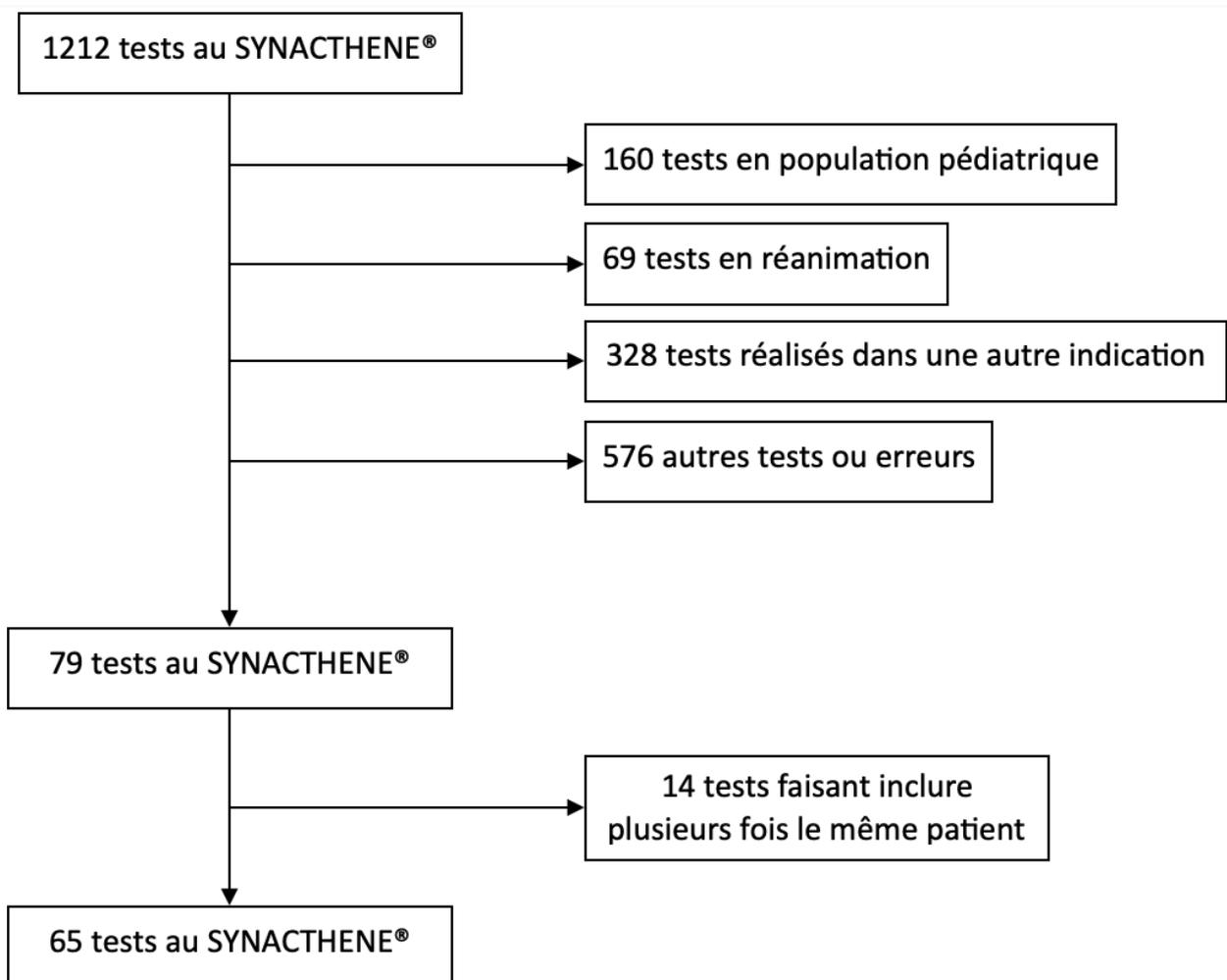


Figure 5. Diagramme de flux

2) Caractéristiques de la population

L'ensemble des caractéristiques de notre population sont résumées dans le tableau 1.

Elle se composait de 65 patients, 34 femmes et 31 hommes, âgés de 25 à 94 ans (âge médian de 67 ans). Leur poids médian était de 67,8 kg pour un body mass index (BMI) médian de 25,7 kg/m². Un antécédent de tabagisme concernait 18 patients (39,1 %) et 6 patients (9,1 %) étaient toujours fumeurs au moment du test au SYNACTHENE®. Nous avons pu recueillir le statut de consommation alcoolique chronique pour 26 patients (40 %) et aucun d'entre eux n'en décrivait.

Les glucocorticoïdes avaient été initiés en raison de maladies dysimmunitaires chroniques variées. Nous avons décrit 28 maladies auto-immunes (43,1 %) : 6 maladies de Crohn, 6 polyarthrites rhumatoïdes, 3 lupus érythémateux systémiques, 3 rectocolites hémorragiques, 2 syndromes de Sharp, 2 hépatites auto-immunes, 1 anémie hémolytique auto-immune, 1 syndrome de Guillain-Barré, 1 myopathie auto-immune, 1 pemphigus superficiel, 1 sclérodémie systémique et 1 scléromyosite ; mais aussi 16 vascularites (24,6 %) : 10 artérites à cellules géantes, 2 maladies de Behçet, 2 granulomatoses avec polyangéite, 1 polyangéite microscopique et 1 maladie de Takayasu. Il y avait 9 patients atteints de pseudopolyarthrite rhizomélisque (13,8 %), 7 avec une sarcoïdose (10,8 %), 2 avec une fasciite à éosinophiles (3 %), 1 avec une maladie d'Erdheim-Chester (1,5 %), 1 avec une maladie associée aux immunoglobulines G4 (1,5 %) et 1 avec une uvéite intermédiaire idiopathique (1,5 %).

Ces maladies étaient traitées par au moins un immunosuppresseur hors glucocorticoïdes pour 30 patients, soit dans 46,2 % des cas : 9 traités par méthotrexate seul, 5 par rituximab seul, 2 par azathioprine seule, 2 par hydroxychloroquine seule, 2 par anticorps anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) α seuls, 1 par mycophénolate mofétil seul, 1 par tocilizumab seul et 1 par ustékinumab seul. Une association d'immunosuppresseurs était retrouvée pour 7 patients : 4 par infliximab (anti-TNF α) et méthotrexate, 1 par ciclosporine et rituximab, 1 par méthotrexate et hydroxychloroquine, 1 par infliximab et azathioprine.

Les prescripteurs des tests au SYNACTHENE® étaient issus de différents services : 31 tests prescrits en Médecine interne, 11 en Gériatrie, 9 en Hépatogastro-entérologie, 6 en Endocrinologie, 2 en Maladies infectieuses et tropicales, 2 en Rhumatologie, 1 en Dermatologie, 1 en Neurologie, 1 en Pneumologie et 1 en Rééducation.

La dose initiale médiane de glucocorticoïdes per os était de 60 mg (0,78 mg/kg), pour une posologie allant de 15 à 120 mg. Pour la dose cumulée, les patients étaient répartis en 3 groupes : 22 patients (34,9 %) pour une dose estimée < 10 g ; 11 patients (17,5 %) pour une dose estimée entre 10 et 20 g ; 30 patients (47,6 %) pour une dose estimée > 20 g. La durée médiane entre le début et la fin de la corticothérapie était de 42,5 mois, de 3 mois minimum à 370 mois maximum. Un schéma de décroissance des glucocorticoïdes avait été réalisé pour 24 patients (36,9 %).

Au moment du test au SYNACTHENE®, 15 patients (23,1 %) présentaient des signes clinico-biologiques compatibles avec une ISPC. Nous avons relevé une asthénie pour 7 patients, des algies diffuses pour 5 patients, une altération de l'état général pour 3 patients, une hyponatrémie pour 2 patients, une fébricule pour 1 patient et des douleurs abdominales pour 1 patient. Plusieurs signes étaient décrits pour 3 de ces patients.

Le jour du test, nous avons pu observer une ACTH sérique à 19 ng/L en médiane, indosable au minimum et à 148 ng/L au maximum. La cortisolémie était à 11 µg/dL en médiane à t0 (valeurs entre 1 et 30 µg/dL) et à 21 µg/dL en médiane à t1 (valeurs entre 5 et 33 µg/dL). L'albuminémie était comprise entre 22 et 42 g/L, pour une médiane de 33 g/L. La CRP était au minimum inférieure à 3,2 mg/L et au maximum à 181 mg/L, pour une médiane à 11 mg/L. La TSH était comprise entre 0,012 et 4,370 mUI/L pour une médiane de 1,060 mUI/L. Une contraception orale était prise par 4 patientes, soit 15,4 % des 26 femmes pour lesquelles cette donnée a pu être recueillie. Une absence de grossesse en cours était relatée pour 29 patientes, soit toutes les femmes pour lesquelles cette donnée a pu être recueillie.

Au final, il existait une absence de réponse au test au SYNACTHENE®, selon les recommandations de la SFE, pour 27 des 65 patients inclus, soit dans 41,5 % des cas. Les cliniciens prescripteurs ont interprété 20 tests en faveur d'une ISPC et 13 tests n'ont pas été interprétés.

Tableau 1. Caractéristiques de la population et résultats du test au SYNACTHENE®

n (%) pour variables qualitatives ou médiane (IQR) pour variables quantitatives	Total	t1 > 18 µg/dL ^a	t1 ≤ 18 µg/dL ^a	p-value ^b
Nombre de patients	65 (100)	38 (58,5)	27 (41,5)	
Age, années	67 (48 - 82)	67,5 (50,3 - 81,8)	64 (46 - 81,5)	0,989
Sexe féminin	34 (52,3)	18 (53)	16 (47)	0,344
Poids, kg	67,8 (60,8 - 77)	67,7 (61 - 76,9)	67,8 (59,4 - 77)	0,678
BMI, kg/m ²	25,7 (22 - 30,1)	25,1 (22,2 - 30,1)	27,3 (21,2 - 29,6)	0,946
Tabac	18 (39,1)	9 (50)	9 (50)	0,284
Tabac actif	6 (9,2)	2 (33,3)	4 (66,7)	
Tabac sevré	12 (18,5)	7 (58,3)	5 (41,7)	
Pathologie dysimmunitaire				0,510
Maladie auto-immune ^c	28 (43,1)	14 (50)	14 (50)	
Vascularite ^d	16 (24,6)	9 (56,2)	7 (43,8)	
Sarcoïdose	7 (10,8)	5 (75)	2 (25)	
Autre ^e	14 (21,5)	10 (71,4)	4 (28,6)	
Immunosuppresseur associé ^f	30 (46,2)	18 (60)	12 (40)	0,828
Dose initiale de corticoïdes per os, mg	60 (40 - 70)	42,5 (30 - 62,5)	60 (45 - 70)	0,080
Dose cumulée de corticoïdes				0,037
< 10 g	22 (34,9)	18 (81,8)	4 (18,2)	
10 à 20 g	11 (17,5)	5 (45,5)	6 (54,5)	
> 20 g	30 (47,6)	15 (50)	15 (50)	
Durée d'exposition aux corticoïdes, mois ^g	42,5 (14,5 - 158)	37 (13 - 152)	54 (20 - 166)	0,514
Protocole de décroissance avant arrêt ^h	24 (36,9)	19 (79,2)	5 (20,8)	0,010
ACTH sérique t0, ng/L ^a	19 (13,5 - 39,5)	18,5 (13,8 - 32)	24 (13 - 44,5)	0,452
Cortisolémie t0, µg/dL ^a	11 (7 - 15)	14,5 (11,3 - 18,5)	7 (5 - 9)	< 0,001
Cortisolémie t1, µg/dL ^a	21 (15 - 25)	24,5 (22 - 27,8)	14 (12 - 16,5)	< 0,001
Signes d'ISPC ⁱ	15 (23,1)	7 (46,7)	8 (53,3)	0,291
Albuminémie, g/L ^j	33 (30 - 35,8)	33 (27,5 - 35,5)	33 (31,5 - 36)	0,694
CRP, mg/L ^j	11 (4 - 22)	12 (3,9 - 22,8)	11 (6 - 19,5)	0,744
TSH, mUI/L ^j	1,060 (0,725 - 1,310)	0,934 (0,725 - 1,390)	1,210 (1,020 - 1,310)	0,528
Contraception orale ^k	4 (6,2)	1 (25)	3 (75)	0,167
ISPC selon clinicien	20 (30,8)	2 (10)	18 (90)	< 0,001
ISPC selon recommandations	27 (41,5)			

^a t0 correspond au moment de la cortisolémie matinale et t1 à celui de la cortisolémie dosée 30 ou 60 minutes après l'injection de SYNACTHENE® 250 µg

^b comparaison par test de χ^2 pour les variables qualitatives et par test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables quantitatives

^c maladie de Crohn (n = 6), polyarthrite rhumatoïde (n = 6), lupus érythémateux systémique (n = 3), rectocolite hémorragique (n = 3), syndrome de Sharp (n = 2), hépatite auto-immune (n = 2), anémie hémolytique auto-immune (n = 1), syndrome de Guillain-Barré (n = 1), myopathie auto-immune (n = 1), pemphigus superficiel (n = 1), sclérodémie systémique (n = 1), scléromyosite (n = 1)

^d artérite à cellules géantes (n = 10), maladie de Behçet (n = 2), granulomatose avec polyangéite (n = 2), polyangéite microscopique (n = 1), maladie de Takayasu (n = 1)

^e pseudopolyarthrite rhizomélique (n = 9), fasciite à éosinophiles (n = 2), maladie d'Erdheim-Chester (n = 1), maladie associée aux immunoglobulines G4 (n = 1), uvéite intermédiaire idiopathique (n = 1)

^f méthotrexate (n = 9), association d'immunosuppresseurs (n = 7 ; dont infliximab et méthotrexate n = 4), rituximab (n = 5), azathioprine (n = 2), hydroxychloroquine (n = 2), anticorps anti-Tumor Necrosis Factor alpha (n = 2), mycophénolate mofétil (n = 1), tocilizumab (n = 1), ustékinumab (n = 1)

^g intervalle entre le jour de début et le jour d'arrêt des glucocorticoïdes, sans prendre en compte l'hydrocortisone. S'il existait des périodes d'arrêt, la durée sans corticothérapie n'était pas comptabilisée.

^h schéma de décroissance des glucocorticoïdes au choix du prescripteur, pris en compte s'il se terminait dans les 6 mois avant le test au SYNACTHENE®. Les patients avec une posologie stable de glucocorticoïdes depuis plus de 6 mois n'étaient donc pas concernés.

ⁱ plusieurs signes possibles par patient : asthénie (n = 7), algies diffuses (n = 5), altération de l'état général (n = 3), hyponatrémie (n = 2), fébricule (n = 1), douleurs abdominales (n = 1)

^j données obtenues le jour du test au SYNACTHENE® (dans la semaine avant ou après, le cas échéant)

^k contraception orale considérée absente pour les femmes de plus de 55 ans

3) Résultats de l'objectif principal

Nous avons stratifié notre échantillon en 2 groupes, en fonction de la réponse au test au SYNACTHENE®. Le groupe sans ISPC correspondait aux patients pour lesquels la cortisolémie t1 était supérieure à 18 µg/dL et le groupe avec ISPC comprenait les patients avec cortisolémie t1 inférieure ou égale à 18 µg/dL. Il y avait 38 patients (58,5 %) dans le groupe sans ISPC et 27 patients (41,5 %) dans le groupe avec ISPC.

Il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes pour le sexe, l'âge, le poids, le BMI, le tabagisme, la maladie dysimmunitaire chronique à l'origine de la corticothérapie et le type d'immunosuppression associée.

La dose initiale de glucocorticoïdes per os n'était pas significativement différente entre les deux groupes. Néanmoins, nous avons constaté une tendance à cette différence ($p = 0,080$, médianes à 42,5 mg dans le groupe sans ISPC et à 60 mg dans le groupe avec ISPC). Il n'existait pas de corrélation significative entre la cortisolémie t1 et la dose initiale de glucocorticoïdes ($R = -0,273$; $p = 0,119$), ni entre la cortisolémie t0 et la dose initiale de glucocorticoïdes ($R = -0,127$; $p = 0,473$). La dose cumulée de glucocorticoïdes était significativement différente entre les deux groupes ($p = 0,037$). Pour les 22 patients avec une dose cumulée < 10 g, 18 patients (81,8 %) étaient dans le groupe sans ISPC et 4 patients (18,2 %) étaient dans le groupe avec ISPC. Les effectifs des deux groupes étaient sensiblement similaires pour des doses cumulées entre 10 et 20 g (11 patients), et > 20 g (30 patients). En prenant la dose cumulée < 10 g comme catégorie de référence, le risque relatif (RR) pour une dose cumulée entre 10 et 20 g était de 1,8 et le RR pour une dose cumulée > 20 g était de 1,64. Parallèlement, l'existence d'un protocole de décroissance avant l'arrêt du traitement était significativement différente entre les deux groupes ($p = 0,010$) : 19 patients (79,2 %) dans le groupe sans ISPC et 5 patients (20,8 %) dans le groupe avec ISPC. En revanche, il n'y avait pas de différence significative en ce qui concernait la durée d'exposition aux glucocorticoïdes ($p = 0,514$).

Les cortisolémies t0 et t1 étaient significativement différentes entre les deux groupes ($p < 0,001$). La médiane de la cortisolémie t0 était de 14,5 µg/dL dans le groupe sans ISPC et de 7 µg/dL dans le groupe avec ISPC. La médiane de la cortisolémie t1 était de 24,5 µg/dL dans le groupe sans ISPC et de 14 µg/dL dans le groupe avec ISPC. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes quant aux dosages d'ACTH sérique à t0, de l'albuminémie, de la CRP, de la TSH, de la prise de contraception orale et de la présence de signes d'ISPC.

Enfin, l'interprétation par les cliniciens du test au SYNACTHENE® comme en faveur d'une ISPC était significativement différente entre les deux groupes ($p < 0,01$). Pour les 20 patients dont le diagnostic d'ISPC avait été posé par les cliniciens, 2 patients (10 %) appartenaient au groupe sans ISPC et 18 patients (90 %) appartenaient au groupe avec ISPC.

4) Résultats de l'objectif secondaire

Afin d'évaluer la capacité discriminante du dosage de cortisolémie matinale pour mettre en évidence une ISPC, nous avons réalisé une courbe ROC pour étudier la performance diagnostique de la cortisolémie t0, avec comme examen de référence la cortisolémie t1 du test au SYNACTHENE® (Figure 6).

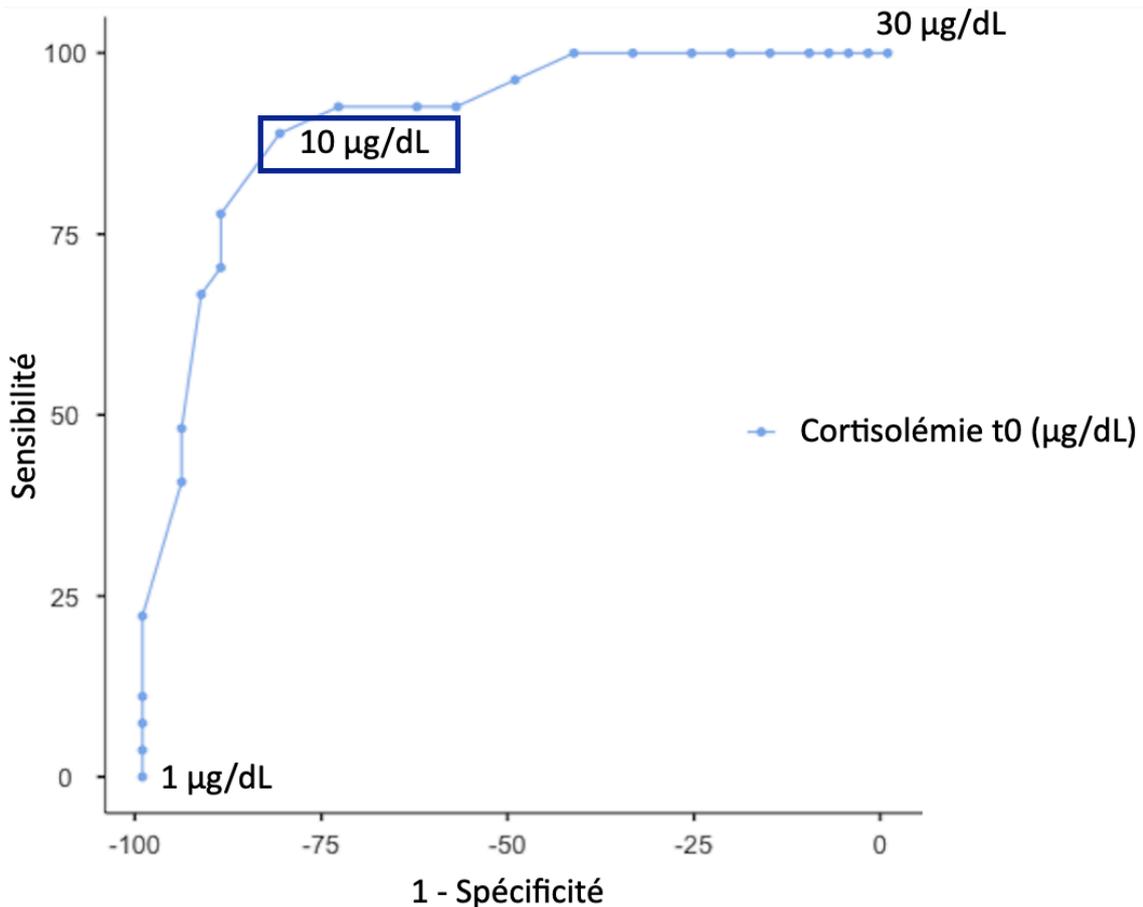


Figure 6. Courbe receiver operating characteristic pour la cortisolémie t0

Le seuil de cortisolémie t0 à 10 µg/dL est celui qui maximisait l'index de Youden (0,7047). Pour ce seuil, la sensibilité et la spécificité de cette cortisolémie t0 pour prédire une absence réponse au test au SYNACTHENE® était respectivement de 88,89 % et de 81,58 %. Pour une sensibilité de 100 % (seuil permettant d'éliminer avec certitude une ISPC), le seuil à proposer était une cortisolémie t0 > 15 µg/dL (spécificité = 42,11 %, index de Youden = 0,4211). Pour une spécificité de 100 % (seuil permettant d'affirmer avec certitude une ISPC), le seuil à proposer était une cortisolémie t0 ≤ 4 µg/dL (sensibilité = 22,22 %, index de Youden = 0,2222). Les données obtenues pour chaque seuil de cortisolémie t0 sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Résultats de la courbe receiver operating characteristic analysant les performances diagnostiques extrinsèques et intrinsèques de la cortisolémie t0 à prédire une insuffisance surrénale post-corticothérapie, avec comme examen de référence la cortisolémie t1

Cortisolémie t0 (µg/dL)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)	Index de Youden
1	3,70	100	100	59,38	0,0370
2	7,41	100	100	60,32	0,0741
3	11,11	100	100	61,29	0,1111
4	22,22	100	100	64,41	0,2222
5	40,74	94,74	84,62	69,23	0,3548
6	48,15	94,74	86,67	72	0,4288
7	66,67	92,11	85,71	79,55	0,5877
8	70,37	89,47	82,61	80,95	0,5984
9	77,78	89,47	84	85	0,6725
10	88,89	81,58	77,42	91,18	0,7047
11	92,59	73,68	71,43	93,33	0,6628
12	92,59	63,16	64,10	92,31	0,5575
13	92,59	57,89	60,98	91,67	0,5049
14	96,30	50	57,78	95	0,4630
15	100	42,11	55,10	100	0,4211
16	100	34,21	51,92	100	0,3421
17	100	26,32	49,09	100	0,2632
19	100	21,05	47,37	100	0,2105
20	100	15,79	45,76	100	0,1579
21	100	10,53	44,26	100	0,1053
22	100	7,89	43,55	100	0,0789
24	100	5,26	42,86	100	0,0526
28	100	2,63	42,19	100	0,0263
30	100	0	41,54		0,000

IV- DISCUSSION

Notre étude rétrospective nous a permis d'évaluer les caractéristiques des patients chez qui un dépistage de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie avait été réalisé au CHU de Dijon entre janvier 2015 et décembre 2019, dans le cadre des maladies dysimmunitaires chroniques.

Dans notre étude, la dose cumulée de glucocorticoïdes était le principal facteur permettant de prédire une absence de réponse au test au SYNACTHENE®, contrairement à la durée de la corticothérapie et à la dose initiale de glucocorticoïdes per os. En outre, la cortisolémie matinale semble être un critère intéressant et souvent suffisant pour affirmer ou infirmer une ISPC.

Dans notre population, la fréquence de l'ISPC correspondait à 41,5 % des tests au SYNACTHENE®. Une fréquence de 48,3 % a été décrite sur un échantillon de 60 patients issu d'une étude proche de la nôtre [45]. Les autres données épidémiologiques à notre disposition dans la littérature sont variées et ne correspondent pas à notre population de patients atteints de maladies dysimmunitaires chroniques [24].

Il est difficile d'affirmer la représentativité de notre population par rapport aux patients issus de la population générale suivis pour des maladies dysimmunitaires chroniques et traités par glucocorticoïdes. Dans 2 études se focalisant sur une population proche de la nôtre, il est retrouvé une moyenne d'âge à 55,8 ans et 61,5 ans, soit des patients plus jeunes par rapport à notre moyenne d'âge à 63,8 ans [45, 46]. De plus, 66,7 % et 71 % de leurs patients étaient des femmes, comparativement à 52,3 % de notre population. Dans notre travail, les pathologies recueillies étaient hétérogènes, de même que les traitements immunosuppresseurs associés à la corticothérapie, ce qui plaide en faveur de la représentativité de notre population à propos de ces variables. *In fine*, nous pouvons rappeler qu'il n'existe pas de différence significative entre nos deux groupes quant à ces données démographiques.

Du fait de la sélection de patients atteints de maladies dysimmunitaires chroniques, les tests au SYNACTHENE® réalisés étaient principalement prescrits par des services de Médecine interne. Cependant, les spécialités médicales concernées étaient nombreuses, ce qui renforce l'idée que les tenants et aboutissants de l'ISPC doivent être connus par les médecins amenés à suivre des patients souffrants de maladies systémiques. Or, la littérature suggère que l'ISPC est une problématique principalement connue des endocrinologues [47]. Au sein des dossiers médicaux parcourus lors du recueil de données, il y avait de nombreuses erreurs quant à la réalisation, la traçabilité et l'interprétation du test au SYNACTHENE®. Dans notre étude, le diagnostic d'ISPC a été posé à tort pour 2 patients, en regard des recommandations de la SFE. Le premier cas retrouvait une cortisolémie t0 à 5 µg/dL ayant poussé le clinicien à conclure à une ISPC malgré une cortisolémie t1 à 19 µg/dL. Le dossier médical du second cas ne fournissait pas d'explication évidente : cortisolémie t0 à 14 µg/dL et cortisolémie t1 à 23 µg/dL, mais supplémentation par hydrocortisone débutée.

La problématique de l'ISPC est triple. Premièrement, il s'agit de prévoir sa survenue afin de ne pas méconnaître la possibilité d'une insuffisance surrénale aiguë : identifier les patients à risque et estimer la durée pendant laquelle cette complication doit être redoutée. Deuxièmement, les principes du diagnostic clinique et du dépistage biologique de l'ISPC doivent nous questionner et être précisés. Enfin, il peut être discuté la pertinence de la stratégie de dépistage de l'ISPC, objet des recommandations de la SFE.

L'objectif principal de notre étude était d'identifier les caractéristiques associées à une absence de réponse au test au SYNACTHENE®. Nous avons retenu la dose cumulée de glucocorticoïdes comme principal facteur de risque de survenue d'une ISPC. Il est étonnant de remarquer qu'en prenant la dose cumulée < 10 g comme catégorie de référence, le RR pour une dose cumulée entre 10 et 20 g est plus élevé que le RR pour une dose cumulée > 20 g. Cette différence peut être due aux effectifs presque similaires de chaque sous-groupe, ne nous permettant pas de tirer de conclusion (54,5 % des patients avec une dose cumulée entre 10 et 20 g ne répondent pas au test au SYNACTHENE® ; 50 % des patients avec une dose cumulée > 20 g ne répondent pas à ce test). Dans la littérature, aucun facteur prédictif de l'ISPC ne fait l'objet de consensus, notamment la voie d'administration des glucocorticoïdes, l'indication de cette corticothérapie ou les cortisolémies itératives avant l'arrêt du traitement [24]. Certains auteurs suggèrent que la durée d'exposition et la dose cumulée de glucocorticoïdes seraient des caractéristiques associées à la survenue d'une ISPC [45, 46, 48]. Pourtant, ces mêmes variables sont réfutées par d'autres auteurs [19, 49, 50]. Nous pouvons suggérer que la durée de corticothérapie peut se révéler comme un facteur prédictif du fait de sa corrélation probable avec la dose cumulée de glucocorticoïdes. Elle n'est pas retenue dans notre étude, possiblement du fait d'une fluctuation d'échantillonnage. Parallèlement, les recommandations actuelles de la SFE considèrent que le risque d'ISPC est absent en deçà d'une semaine de traitement et à considérer comme négligeable avant la fin du troisième mois de traitement [27, 51]. Dans cette période, le test au SYNACTHENE® serait peu utile car l'atrophie surrénalienne ne serait pas encore constituée [52].

Dans notre étude, l'existence d'un protocole de décroissance des glucocorticoïdes était significativement plus importante dans le groupe des patients sans ISPC. Un biais réside probablement dans le fait que ces patients étaient concernés par des doses cumulées de glucocorticoïdes moins élevées que les patients dont la décroissance n'était pas planifiée. Actuellement, il n'existe pas de protocole consensuel de sevrage de la corticothérapie « prolongée » [53]. La seule étude évaluant l'ISPC dans le cadre des maladies dysimmunitaires chroniques se restreignait aux seuls patients dont la corticothérapie était arrêtée après un protocole de décroissance programmée, ne nous permettant pas de conclure quant à ce facteur isolé [45].

Dans notre étude, la dose initiale de glucocorticoïdes n'était pas significativement associée à une absence de réponse au test au SYNACTHENE®, mais il existe une tendance à la différence entre les deux groupes, avec des posologies médianes plus élevées dans le groupe ne répondant pas au test. Cette variable n'est pas étudiée dans la littérature.

Nous ne présentons pas de données sur le suivi postérieur aux tests au SYNACTHENE® inclus dans notre étude. Toutefois, nous remarquons que parmi les 8 patients qui avaient réalisé plusieurs tests avant la fin de l'étude, 2 patients ne répondaient pas (4 et 38 mois après le premier test) et 3 patients présentaient une réponse au test au SYNACTHENE® (4, 7 et 8 mois après le premier test). Dans la littérature, la période de rémission de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien au décours d'une corticothérapie « prolongée » varie de 1 à 51 mois. Il existe des cas d'atrophie surrénalienne définitive [20, 48, 54, 55]. Par ailleurs, il n'existe pas de données quant à la durée pendant laquelle les patients seraient plus à risque d'insuffisance surrénale aiguë suite à l'arrêt des glucocorticoïdes.

L'objectif secondaire de notre étude était d'évaluer la performance de la cortisolémie matinale pour le diagnostic d'ISPC, par rapport au test au SYNACTHENE®. Ce dépistage est nécessaire car le diagnostic clinique d'ISPC est complexe, de par ses signes rares et aspécifiques. Dans notre étude, parmi les 27 patients ne répondant pas au test au SYNACTHENE®, 8 présentaient des signes aspécifiques compatibles avec une ISPC, sans différence significative avec le groupe des patients répondant au test. Une fréquence de ces signes < 2 % est décrite par une méta-analyse récente, quelle que soit l'indication de la corticothérapie [24]. Il paraît donc difficile de diagnostiquer une ISPC sur des arguments cliniques seuls. De ce fait, des études définissent l'ISPC comme une insuffisance surrénalienne « biologique » et non « clinique » [47]. Nous pouvons noter que certaines études suggèrent un retentissement de l'ISPC sur la qualité de vie des patients, s'améliorant après instauration d'un traitement substitutif [16, 56]. Enfin, le clinicien doit se méfier de la présence de signes d'hypercorticisme, pouvant égarer la suspicion diagnostique, et ne pas oublier la possibilité de diagnostics différentiels : rebond d'activité de la maladie dysimmunitaire sous-jacente et syndrome de sevrage en glucocorticoïdes [26].

La principale limite du diagnostic biologique de l'ISPC est le fait que la cortisolémie matinale et les différents tests dynamiques ont principalement été étudiés pour l'insuffisance corticotrope, toutes étiologies confondues. La majorité de ces études ne comprend aucun cas d'ISPC. Cela renforce l'hypothèse que la fréquence de l'ISPC au sein des insuffisances corticotropes est surestimée. Au final, la stratégie de dépistage de l'ISPC est extrapolée des données connues de l'insuffisance corticotrope.

Actuellement, le test insulinique est considéré comme le « *gold standard* » du diagnostic d'insuffisance corticotrope. Néanmoins, les risques et la mauvaise tolérance qu'il induit, ainsi que son coût et la complexité de sa réalisation, nous orientent vers deux autres examens de dépistage : la cortisolémie matinale et le test rapide au SYNACTHENE® standard.

La cortisolémie matinale à jeun est l'examen biologique le plus simple d'utilisation et celui recommandé en première intention par la SFE. Dans notre étude, en prenant le test au SYNACTHENE® comme examen de référence, nous avons retenu un seuil strictement supérieur à 15 µg/dL pour éliminer avec certitude le diagnostic d'ISPC. Des valeurs similaires (de 14 à 19 µg/dL) sont soutenues par la littérature [48, 51, 57]. Nous proposons un seuil inférieur ou égal à 4 µg/dL pour affirmer le diagnostic d'ISPC. Un seuil strictement inférieur à 5 µg/dL est approuvé par les recommandations de la SFE [27]. Dans la littérature, la cortisolémie matinale semble corrélée au test insulinique et au test au SYNACTHENE® [58, 59, 60, 61, 62]. À l'opposé, certains auteurs concluent au manque de sensibilité de la cortisolémie matinale ou réfutent sa corrélation aux tests dynamiques [50, 55, 63, 64]. Deux autres limites peuvent être évoquées : cette mesure évalue la régression de l'atrophie surrénalienne, mais ne peut attester d'une guérison suffisante pour palier à un stress aigu, telle que mimée par un test dynamique [65] ; une variation de la cortisolémie en fonction des kits ou des techniques de dosage peut être observée [31, 66, 67].

Une méthode diagnostique séduisante repose sur l'observation de la cinétique du cortisol entre t0 et t1 lors des tests dynamiques. Cependant, de nombreux articles concluent à son manque de sensibilité et de spécificité, quel que soit le test dynamique de référence [58, 64, 66]. Cette cinétique du cortisol serait inversement associée à la valeur de la cortisolémie t0. Les patients avec des cortisolémies t0 élevées présenteraient une faible augmentation du cortisol à t1 après stimulation, ce qui induit le risque de diagnostiquer une ISPC à tort [51, 68].

Dans notre étude, nous éliminons le diagnostic d'ISPC à partir d'un seuil de cortisolémie t1 > 18 µg/dL (500 nmol/L) lors d'un test au SYNACTHENE®, comme défini par les recommandations de la SFE. Ce test est validé par plusieurs études pour éliminer le diagnostic d'insuffisance corticotrope et est décrit comme corrélé au test insulinique [69, 70]. Une étude conclut à une valeur prédictive négative (VPN) de 97 % de la cortisolémie réalisée 30 minutes après stimulation [57]. La valeur prédictive positive (VPP) ne paraît pas aussi intéressante [71]. Par ailleurs, le test au SYNACTHENE® fait l'objet de critiques dans la littérature et n'est pas le « *gold standard* » du diagnostic d'ISPC, bien qu'il soit le test dynamique le plus réalisé en pratique clinique dans cette indication :

- évaluation indirecte de l'axe corticotrope [57]
- manque de corrélation, de sensibilité et de spécificité par rapport au test insulinique et au test à la METOPIRONE® [72, 73, 74]
- effectifs faibles des études prouvant une corrélation du test aux examens de référence [62]
- absence de corrélation entre une non-réponse à ce test et la survenue d'insuffisance surrénale aiguë lors d'un stress, malgré la forte corrélation entre cette absence de réponse et la non-réponse des surrénales face à ce même stress. Le risque d'événement clinique lié à l'insuffisance corticotrope lors d'un stress, après qu'un patient ait présenté une réponse au test au SYNACTHENE®, est considéré comme négligeable [75, 76].

- seuils proposés par la littérature pour infirmer le diagnostic d'ISPC variés, principalement compris entre 17 et 22 µg/dL [29, 51, 68, 77, 78, 79]
- moment le plus efficient pour doser le cortisol après stimulation non parfaitement connu : certains auteurs arguent la cortisolémie 30 minutes après, d'autres 60 minutes après stimulation [80]

L'utilisation du test au SYNACTHENE® comme examen de référence pour le diagnostic d'ISPC est une des limites de notre étude.

La stratégie de dépistage de l'ISPC repose sur la crainte de survenue d'une insuffisance surrénale aiguë. Or, la fréquence de l'insuffisance surrénale aiguë n'est connue que pour l'insuffisance surrénale, centrale ou périphérique, quelle que soit sa cause. Dans une étude excluant les patients sous glucocorticoïdes au long cours, elle est estimée à 8,3 événements pour 100 patients par an, associée à une mortalité d'environ 1 % des cas [81]. Aucun cas d'insuffisance surrénale aiguë n'était notifié lors du test au SYNACTHENE® dans notre étude. De surcroît, la plupart des cas publiés laissent place à une certaine ambiguïté quant au diagnostic [42, 82]. Ce diagnostic pourrait être porté du fait d'une réponse clinique à une supplémentation, sans qu'il ne soit biologiquement prouvé [83]. D'autre part, les principaux facteurs déclenchants de l'insuffisance surrénale aiguë sont connus [25]. Même si le diagnostic clinico-biologique de l'ISPC est complexe, il est possible pour le prescripteur d'anticiper la survenue d'une insuffisance surrénale aiguë. Sa prévention repose donc *a minima* sur l'éducation thérapeutique et la prescription d'hydrocortisone en cas de situation à risque d'insuffisance surrénale aiguë.

Actuellement, la littérature ne nous permet pas de conclure avec certitude si l'arrêt d'une corticothérapie à partir d'une faible posologie doit être réalisée prudemment milligramme par milligramme, envisager une prescription systématique d'hydrocortisone ou délivrée en fonction des résultats aux tests de dépistage de l'ISPC. Nous pouvons proposer de dépister de façon systématique les patients présentant des signes cliniques évocateurs à l'arrêt de la corticothérapie, malgré leur manque de spécificité. Dans le cadre des maladies dysimmunitaires chroniques, l'arrêt brutal des glucocorticoïdes ne devrait pas être envisagé du fait du risque de rebond d'activité de la pathologie sous-jacente.

Ces différents faits sont les fondements des recommandations de la SFE. Le choix d'un dépistage de l'ISPC à l'arrêt de la corticothérapie par une cortisolémie matinale, voire par un test dynamique, est laissé au prescripteur. Dans le cas où ces deux examens seraient réalisés, leur interprétation pourrait être complémentaire. En effet, la cortisolémie t0 < 5 µg/dL est très spécifique de l'ISPC et la cortisolémie t1 > 18 µg/dL après injection de SYNACTHENE® permet d'éliminer une ISPC. La faible VPP de la cortisolémie t1 ≤ 18 µg/dL nous fait suggérer qu'un autre test dynamique pourrait être proposé dans ce cas, si la cortisolémie t0 est ≥ 5 µg/dL, afin de ne pas diagnostiquer une ISPC à tort.

Notre étude possède des limites. Elle est rétrospective et inclut un effectif modeste de tests au SYNACTHENE®. Ils ont été réalisés au CHU de Dijon, ce qui induit un biais de sélection. Le nombre de tests inclus par rapport à la fréquence de prescription « prolongée » de glucocorticoïdes nous laisse supposer que la plupart de ces tests sont réalisés en ville. La difficulté de catégorisation des données reposait plus sur les contraintes du recueil que sur la mise en défaut des tests statistiques. Les modalités de recueil nous exposaient à des données manquantes ou incertaines, notamment pour les doses ou les durées de corticothérapie. Pour chaque patient, nous avons retenu les données qui exposaient le plus aux glucocorticoïdes, ce qui pourrait conduire à la surestimation de l'ISPC.

Il existe de nombreux facteurs pouvant influencer le dosage du cortisol dans le sang. Dans cette étude, beaucoup de patients étaient concernés par ces facteurs : 61,9 % des 42 patients dont nous avons recueilli l'albuminémie lors du test avaient une albuminémie < 35 g/L ; 42,1 % des 57 patients dont nous avons recueilli la CRP lors du test avaient une CRP > 15 mg/L ; 2 patients avaient une TSH inférieure à la norme et 2 patients avaient une TSH supérieure à la norme ; 4 patientes prenaient une contraception orale, sans que nous sachions si ce traitement avait été interrompu avant le test. À notre connaissance, aucune patiente n'était enceinte.

En conclusion, nous ne sommes pas parvenus à décrire un profil clinique évident pour lequel il existerait une absence de réponse au test au SYNACTHENE® et qui serait en faveur d'une ISPC, chez les patients atteints d'une maladie dysimmunitaire chronique. Néanmoins, les patients pour lesquels la dose cumulée de glucocorticoïdes était supérieure à 10 g étaient plus à risque de présenter une non-réponse au test au SYNACTHENE®. La cortisolémie matinale semble pertinente en première intention pour dépister une ISPC, conformément aux recommandations actuelles de la SFE.

THESE SOUTENUE PAR MONSIEUR QUENTIN BESSET

CONCLUSIONS

Les données de la littérature ne définissent pas de critère consensuel qui permettrait de prédire l'absence de réponse au test au SYNACTHENE®, lors du dépistage de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie. Les recommandations actuelles de la Société Française d'Endocrinologie ne décrivent donc pas de population dans laquelle cette recherche devrait être réalisée de façon systématique.

Ce travail a été conçu afin d'apprécier les facteurs prédisposants à une non-réponse au test au SYNACTHENE®, pour les patients souffrants de pathologies inflammatoires chroniques traités par corticothérapie « prolongée » au centre hospitalier universitaire de Dijon. En parallèle, nous avons souhaité évaluer la performance diagnostique de la cortisolémie matinale par rapport au test au SYNACTHENE®, pour le dépistage de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie.

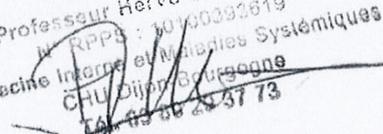
Nous ne sommes pas parvenus à décrire un profil clinique évident pour lequel il existerait une absence de réponse au test au SYNACTHENE® et qui serait en faveur d'une insuffisance surrénale post-corticothérapie, chez les patients atteints d'une maladie dysimmunitaire chronique. Cependant, les patients pour lesquels la dose cumulée de glucocorticoïdes était supérieure à 10 g étaient plus à risque de présenter une non-réponse au test au SYNACTHENE®. Dans notre population, en se basant sur une absence de réponse lors de ce test dynamique, la fréquence de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie était de 41,5 %. La cortisolémie matinale semble pertinente en première intention pour dépister une insuffisance surrénale post-corticothérapie, conformément aux recommandations actuelles de la Société Française d'Endocrinologie. En effet, l'étude des performances diagnostiques du dosage de la cortisolémie à 8h pour prédire l'absence de réponse au SYNACTHENE® a permis de montrer que l'utilisation d'un seuil > 15 µg/dL permettait d'éliminer avec certitude l'absence de réponse (sensibilité à 100 %) et qu'un seuil ≤ 4 µg/dL permettait d'affirmer l'absence de réponse (spécificité à 100 %). D'après la courbe ROC, le seuil optimal était 10 µg/dL (sensibilité à 89 %, spécificité à 82 %). Ces seuils sont proches des seuils décrits par les recommandations des sociétés savantes, sans que ces données ne soient détaillées par une littérature très abondante.

Il pourrait être utile de réaliser une étude prospective à l'arrêt d'une corticothérapie chez les patients atteints de maladies dysimmunitaires chroniques. Le suivi de ces malades, sans traitement substitutif systématique, permettrait d'établir le risque réel de l'insuffisance surrénale aiguë et d'établir une stratégie de prévention adaptée.

Le Président du jury,
Dijon, le 23 février 2021

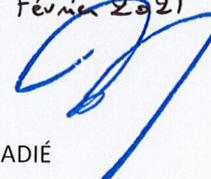
Pr. H. DEVILLIERS

Professeur Hervé DEVILLIERS
N° RPPS : 10100392619
Médecine Interne et Maladies Systémiques
CHU Dijon Bourgogne
Tél. 03 80 29 37 73



Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 24 février 2021
Le Doyen

Pr. M. MAYNADIÉ



BIBLIOGRAPHIE

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *The Lancet*. mai 2003;361(9372):1881–93.
2. Miller WL. Molecular Biology of Steroid Hormone Synthesis. *Endocrine Reviews*. août 1988;9(3):295–318.
3. Oelkers W. Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med*. 17 oct 1996;335(16):1206–12.
4. Oudet B, Rigabert J, Young J, Raffin-Sanson M-L. Physiologie et exploration des sécrétions de cortisol et d'androgènes par la surrénale. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*. janv 2010;7(2):1–16.
5. Couvaras L, Trijau S, Delamotte G, Pradel V, Pham T, Lafforgue P. Description épidémiologique de la corticothérapie orale prolongée: résultats issus de la base de données de l'assurance maladie. *La Revue de Médecine Interne*. oct 2018;39(10):777–81.
6. Overman RA, Yeh J-Y, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: A general population perspective. *Arthritis Care Res*. févr 2013;65(2):294–8.
7. van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM*. 1 févr 2000;93(2):105–11.
8. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology*. 1 nov 2011;50(11):1982–90.
9. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. avr 2017;17(4):233–47.
10. Papanicolaou DA, Tsigos C, Oldfield EH, Chrousos GP. Acute glucocorticoid deficiency is associated with plasma elevations of interleukin-6: does the latter participate in the symptomatology of the steroid withdrawal syndrome and adrenal insufficiency? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. juin 1996;81(6):2303–6.
11. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 déc 2007;66(12):1560–7.
12. van der Goes MC, Jacobs JWG, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkens MAM, Buttgerit F, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis*. nov 2010;69(11):1913–9.
13. Chabre O, Goichot B, Zenaty D, Bertherat J. Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Annales d'Endocrinologie*. déc 2017;78(6):490–4.

14. Gazis AG, Homer JJ, Henson DB, Page SR, Jones NS. The effect of six weeks topical nasal betamethasone drops on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and bone turnover in patients with nasal polyposis. *Clin Otolaryngol.* déc 1999;24(6):495-8.
15. Habib G, Artul S, Chernin M, Hakim G, Jabbour A. The Effect of Intra-articular Injection of Betamethasone Acetate/Betamethasone Sodium Phosphate at the Knee Joint on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: A Case-Controlled Study. *J Investig Med.* 1 oct 2013;61(7):1104-7.
16. Han H-S, Shim YK, Kim JE, Jeon H-J, Lim S, Oh T-K, et al. A pilot study of adrenal suppression after dexamethasone therapy as an antiemetic in cancer patients. *Support Care Cancer.* juill 2012;20(7):1565-72.
17. 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. *Archives of Disease in Childhood.* 1 déc 2002;87(6):457-61.
18. Visscher HW, Ebels JT, Jonkman JGH, Roders GA. Randomised crossover comparison of adrenal suppressive effects of dermal creams containing glucocorticosteroids. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;48(2):123-5.
19. 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.
20. Desramé J, Sabate JM, Agher R, Bremont C, Gaudric M, Couturier D, et al. Assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function after corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterology.* juill 2002;97(7):1785-91.
21. Kirwan JR, Hickey SH, Hällgren R, Mielants H, Björck E, Persson T, et al. The effect of therapeutic glucocorticoids on the adrenal response in a randomized controlled trial in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* mai 2006;54(5):1415-21.
22. LaRoche GE, LaRoche AG, Ratner RE, Borenstein DG. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone. *The American Journal of Medicine.* sept 1993;95(3):258-64.
23. Bornstein SR. Predisposing Factors for Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med.* 28 mai 2009;360(22):2328-39.
24. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* juin 2015;100(6):2171-80.
25. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *European Journal of Endocrinology.* mars 2010;162(3):597-602.

26. Amatruda TT, Hollingsworth DR, D'Esopo ND, Upton GV, Bondy PK. A study of the mechanism of the steroid withdrawal syndrome. Evidence for integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. mars 1960;20(3):339-54.
27. Chanson P, Guignat L, Goichot B, Chabre O, Boustani DS, Reynaud R, et al. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Annales d'Endocrinologie*. déc 2017;78(6):495-511.
28. Wood JB, James VHT, Frankland AW, Landon J. A rapid test of adrenocortical function. *The Lancet*. janv 1965;285(7379):243-5.
29. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of Adrenal Insufficiency. *Ann Intern Med*. 5 août 2003;139(3):194.
30. Goichot B, Vinzio S, Luca F, Schlienger J-L. Que reste-t-il de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie? *La Presse Médicale*. juill 2007;36(7-8):1065-71.
31. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TAM, Ambrosi B, Atkinson AB, et al. Corticotropin Tests for Hypothalamic-Pituitary- Adrenal Insufficiency: A Metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. nov 2008;93(11):4245-53.
32. 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.
33. Tordjman K, Jaffe A, Grazas N, Apter C, Stern N. The role of the low dose (1 microgram) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. avr 1995;80(4):1301-5.
34. Cortet C, Barat P, Zenaty D, Guignat L, Chanson P. Group 5: Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients. *Annales d'Endocrinologie*. déc 2017;78(6):535-43.
35. Maisey DN, Brown RC, Day JL. Rifampicin and cortisone replacement therapy. *The Lancet*. oct 1974;304(7885):896-7.
36. Peterson RE. The influence of the thyroid on adrenal cortical function. *J Clin Invest*. 1958;37(5):736-743.
37. le Roux CW, Chapman GA, Kong WM, Dhillo WS, Jones J, Alaghband-Zadeh J. Free Cortisol Index Is Better Than Serum Total Cortisol in Determining Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Status in Patients Undergoing Surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. mai 2003;88(5):2045-8.
38. Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C, Samara-Boustani D, Reznik Y. Group 4: Replacement therapy for adrenal insufficiency. *Annales d'Endocrinologie*. déc 2017;78(6):525-34.
39. Simon N, Castinetti F, Ouliac F, Lesavre N, Brue T, Oliver C. Pharmacokinetic Evidence for Suboptimal Treatment of Adrenal Insufficiency with Currently Available Hydrocortisone Tablets: Clinical Pharmacokinetics. *juill 2010;49(7):455-63*.

40. Guignat L, Proust-Lemoine E, Reznik Y, Zenaty D. Group 6. Modalities and frequency of monitoring of patients with adrenal insufficiency. Patient education. *Annales d'Endocrinologie*. déc 2017;78(6):544–58.
41. Baker E. Is there a safe and effective way to wean patients off long-term glucocorticoids? *Br J Clin Pharmacol*. janv 2021;87(1):12–22.
42. Salem M, Tainsh RE, Bromberg J, Loriaux DL, Chernow B. Perioperative Glucocorticoid Coverage A Reassessment 42 Years After Emergence of a Problem: *Annals of Surgery*. avr 1994;219(4):416–25.
43. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, Lennernas H, Hedner T, Skrtic S. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *European Journal of Endocrinology*. juill 2009;161(1):119–30.
44. 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.
45. 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.
46. Pugnet G, Sailler L, Astudillo L, Vernet J, Bennet A, Arlet P. Fréquence et déterminants de l'insuffisance surrénalienne biologique dépistée par le test au Synacthène® à 250µg lors du sevrage d'une corticothérapie prolongée. Étude chez 100 patients. *La Revue de Médecine Interne*. mai 2010;31(5):332–6.
47. Luca F, Taquet M-C, Goichot B. Insuffisance surrénalienne cortico-induite. *La Revue de Médecine Interne*. mai 2013;34(5):324–7.
48. Jamilloux Y, Liozon E, Pugnet G, Nadalon S, Heang Ly K, Dumonteil S, et al. Recovery of Adrenal Function after Long-Term Glucocorticoid Therapy for Giant Cell Arteritis: A Cohort Study. *PLoS ONE*. 24 juill 2013;8(7):e68713.
49. Krasner AS. Glucocorticoid-Induced Adrenal Insufficiency. *JAMA*. 18 août 1999;282(7):671.
50. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RTh, Ridderskamp P. The Effect of Long-Term Glucocorticoid Therapy on Pituitary–Adrenal Responses to Exogenous Corticotropin-Releasing Hormone. *N Engl J Med*. 23 janv 1992;326(4):226–30.
51. Carella MJ, Srivastava LS, Gossain VV, Rovner DR. Hypothalamic-pituitary-adrenal function one week after a short burst of steroid therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. mai 1993;76(5):1188–91.
52. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. oct 1994;79(4):923–931.

53. Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. sept 2002;31(3):751–78.
54. Graber AL, Ney RL, Nicholson WE, Island DP, Liddle GW. Natural History of Pituitary-Adrenal Recovery Following Long-Term Suppression with Corticosteroids¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. janv 1965;25(1):11–6.
55. Livanou T, Ferriman D, James VHT. Recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal function after corticosteroid therapy. *The Lancet*. oct 1967;290(7521):856–9.
56. Wichers M, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmüller D. The influence of hydrocortisone substitution on the quality of life and parameters of bone metabolism in patients with secondary hypocortisolism: Effects of hydrocortisone replacement. *Clinical Endocrinology*. juin 1999;50(6):759–65.
57. Gleeson HK, Walker BR, Seckl JR, Padfield PL. Ten Years on: Safety of Short Synacthen Tests in Assessing Adrenocorticotropin Deficiency in Clinical Practice. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 mai 2003;88(5):2106–11.
58. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the Integrity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Insulin Hypoglycemia Test. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. juill 1998;83(7):2350–4.
59. Hägg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol*. févr 1987;26(2):221–6.
60. Patel SR, Selby C, Jeffcoate WJ. The short Synacthen test in acute hospital admissions. *Clin Endocrinol*. sept 1991;35(3):259–61.
61. Schmidt IL, Lahner H, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Evaluation of the Corticotropin-Releasing Hormone Test and Basal Serum Cortisol in Comparison to the Insulin Tolerance Test in Patients with Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. sept 2003;88(9):4193–8.
62. Stewart PM, Seckl JR, Corrie J, Edwards CRW, Padfield PL. A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *The Lancet*. mai 1988;331(8596):1208–10.
63. Christy NP. Pituitary–Adrenal Function during Corticosteroid Therapy: Learning to Live with Uncertainty. *N Engl J Med*. 23 janv 1992;326(4):266–7.
64. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, Rosner I, Shen-Orr Z, Adawi F, et al. Adrenocorticotropin Stimulation Test: Effects of Basal Cortisol Level, Time of Day, and Suggested New Sensitive Low Dose Test*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. avr 1991;72(4):773–8.
65. Koch-Weser J, Byyny RL. Withdrawal from Glucocorticoid Therapy. *N Engl J Med*. juill 1976;295(1):30–2.

- 66.** Clark, Neylon, Raggatt, Sheppard, Stewart. Defining the normal cortisol response to the short Synacthen test: implications for the investigation of hypothalamic-pituitary disorders: The short Synacthen test. *Clinical Endocrinology*. sept 1998;49(3):287–92.
- 67.** Klose M, Lange M, Rasmussen AK, Skakkebaek NE, Hilsted L, Haug E, et al. Factors Influencing the Adrenocorticotropin Test: Role of Contemporary Cortisol Assays, Body Composition, and Oral Contraceptive Agents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 avr 2007;92(4):1326–33.
- 68.** Endert E, Ouwehand A, Fliers E, Prummel MF, Wiersinga WM. Establishment of reference values for endocrine tests. Part IV: Adrenal insufficiency. *Neth J Med*. déc 2005;63(11):435–43.
- 69.** Danowski TS, Hofmann K, Weigand FA, Sunder JH. Steroid Responses to ACTH-like Polypeptides. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. août 1968;28(8):1120–6.
- 70.** Lindholm J, Kehlet H. Re-evaluation of the clinical value of the 30 min ACTH test in assessing the hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *Clin Endocrinol*. janv 1987;26(1):53–9.
- 71.** Ferrante E, Morelli V, Giavoli C, Mantovani G, Verrua E, Sala E, et al. Is the 250 µg ACTH test a useful tool for the diagnosis of central hypoadrenalism in adult patients with pituitary disorders? *HJ*. 15 oct 2012;11(4):428–35.
- 72.** Borst GC, Michenfelder HJ, O'Brian JT. Discordant Cortisol Response to Exogenous ACTH and Insulin-Induced Hypoglycemia in Patients with Pituitary Disease. *N Engl J Med*. 17 juin 1982;306(24):1462–4.
- 73.** Cunningham SK. Normal Cortisol Response to Corticotropin in Patients With Secondary Adrenal Failure. *Arch Intern Med*. 1 déc 1983;143(12):2276.
- 74.** Streeten DHP, Anderson GH Jr, Bonaventura MM. The potential for serious consequences from misinterpreting normal responses to the rapid adrenocorticotropin test. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. janv 1996;81(1):285-90.
- 75.** Agha A, Tomlinson JW, Clark PM, Holder G, Stewart PM. The Long-Term Predictive Accuracy of the Short Synacthen (Corticotropin) Stimulation Test for Assessment of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. janv 2006;91(1):43–7.
- 76.** 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.
- 77.** Cho HY, Kim JH, Kim SW, Shin CS, Park KS, Kim SW, et al. Different cut-off values of the insulin tolerance test, the high-dose short Synacthen test (250 µg) and the low-dose short Synacthen test (1 µg) in assessing central adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol*. juill 2014;81(1):77–84.
- 78.** González, Villabona, Ramón, Navarro, Giménez, Ricart, et al. Establishment of reference values for standard dose short synacthen test (250 µg), low dose short synacthen test (1 µg) and insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in normal subjects: Reference values for HPA junction. *Clinical Endocrinology*. août 2000;53(2):199–204.

- 79.** May ME, Carey RM. Rapid adrenocorticotrophic hormone test in practice. Retrospective review. *The American Journal of Medicine*. déc 1985;79(6):679–84.
- 80.** Chitale A, Musonda P, McGregor AM, Dhatariya KK. Determining the utility of the 60 min cortisol measurement in the short synacthen test. *Clin Endocrinol*. juill 2013;79(1):14–9.
- 81.** Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, et al. High Incidence of Adrenal Crisis in Educated Patients With Chronic Adrenal Insufficiency: A Prospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. févr 2015;100(2):407–16.
- 82.** Fraser CG, Preuss FS, Bigford WD. Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. *JAMA*. 23 août 1952;149(17):1542.
- 83.** Robinson BHB, Mattingly D, Cope CL. Adrenal Function After Prolonged Corticosteroid Therapy. *BMJ*. 9 juin 1962;1(5292):1579–84.

ANNEXES

Annexe 1. Document informatif au sujet du sevrage en glucocorticoïdes à destination des patients, rédigé par le service d'Endocrinologie du CHU de Dijon.

Conseils pour les patients en cours d'arrêt ou ayant arrêté une corticothérapie

Vous êtes en train de diminuer une corticothérapie ou vous l'avez arrêtée.

Durant ce traitement, vos glandes surrénales ont été mises au repos et peuvent mettre du temps à fonctionner à nouveau.

Les glandes surrénales fabriquent une hormone nécessaire à la vie : le cortisol.

Cette hormone est nécessaire en permanence mais plus encore en cas de stress physique (infection, troubles digestifs, chirurgie, etc.).

Les symptômes qui indiquent un manque de cortisol sont : la fatigue, un manque d'appétit, des nausées, une tension artérielle basse, une sensation de malaise, une hypoglycémie, un manque de sodium dans le sang. Si vous ressentez de tels symptômes, prévenez votre médecin.

Si c'était nécessaire, votre médecin vous a prescrit de l'hydrocortisone à prendre chaque matin. C'est une hormone naturelle qui remplace le cortisol. Ne l'arrêtez pas sans son avis. Elle ne nécessite pas de faire de régime sans sel et ne fait pas mal à l'estomac.

Que vous preniez ou non de l'hydrocortisone de façon systématique, vous aurez besoin de ce produit en cas de fièvre supérieure à 38 °C ou de troubles digestifs (nausées, diarrhée, etc.). Il faut, dès le début des symptômes, prendre deux comprimés d'hydrocortisone, soit 20 mg, et répéter cette prise toutes les huit heures, jusqu'à disparition de la fièvre ou des troubles digestifs. Si la situation dure plus de 24 heures, contactez votre médecin. En cas de vomissements ou en cas de diarrhée importante, il faut que vous puissiez recevoir immédiatement de l'hydrocortisone à forte dose en injection. Votre médecin vous a prescrit une ampoule à cet effet et vous a indiqué comment l'utiliser. Si les symptômes ne régressent pas immédiatement, prévenez votre médecin ou rendez-vous aux urgences de l'hôpital le plus proche.

Les comprimés et l'ampoule d'hydrocortisone injectable doivent être en permanence à votre portée. Gardez aussi cette feuille de conseils sur vous.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, prévenez l'anesthésiste.

Votre médecin vous indiquera quand vos glandes surrénales auront repris leur fonctionnement normal, au besoin en s'aidant d'un dosage du cortisol dans le sang. Cela peut prendre quelques semaines à quelques mois, rarement plusieurs années.

Titre de la thèse : Diagnostic par test au SYNACTHENE® de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie chez les patients atteints de maladies dysimmunitaires chroniques au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon

Auteur : Quentin BESSET

Résumé

Introduction. Les glucocorticoïdes de synthèse sont la pierre angulaire du traitement des maladies dysimmunitaires chroniques. Lors de la décroissance ou de l'arrêt d'une corticothérapie de plus de 3 mois, une insuffisance surrénale post-corticothérapie, et donc une insuffisance surrénale aiguë lors d'un stress pour l'organisme, peuvent survenir. Les recommandations actuelles de la Société Française d'Endocrinologie proposent de dépister cette insuffisance surrénalienne par une cortisolémie matinale, voire un test au SYNACTHENE®. Notre travail s'est intéressé aux facteurs associés à une absence de réponse à ce test dynamique, ainsi qu'à la performance diagnostique de la cortisolémie matinale pour prédire cette non-réponse.

Matériels et méthodes. Les patients ayant bénéficié d'un test au SYNACTHENE® au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon entre janvier 2015 et décembre 2019 ont été inclus dans cette étude. Le prélèvement devait avoir été effectué au décours d'une corticothérapie chez des patients atteints d'une pathologie inflammatoire chronique. Les caractéristiques des patients avec une réponse satisfaisante au test (cortisolémie t1 > 18 µg/dL) ont été comparées à celles des patients présentant une réponse insuffisante (cortisolémie t1 ≤ 18 µg/dL).

Résultats. Nous avons inclus 65 patients (34 femmes et 31 hommes, âge médian de 67 ans). La fréquence de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie était estimée à 41,5 %. La dose cumulée de glucocorticoïdes était significativement différente entre les patients répondant au test dynamique et ceux ne répondant pas ($p = 0,037$). L'existence d'un protocole de décroissance avant l'arrêt de ce traitement était significativement différente entre ces deux groupes ($p = 0,010$). En prenant la réponse au test au SYNACTHENE® comme examen de référence, une cortisolémie matinale ≤ 4 µg/dL permettait d'éliminer une insuffisance surrénale post-corticothérapie et un seuil > 15 µg/dL permettait de l'affirmer.

Conclusion. Dans notre étude, les patients souffrants d'une maladie dysimmunitaire chronique pour lesquels la dose cumulée de glucocorticoïdes était supérieure à 10 g étaient plus à risque de présenter une absence de réponse au test au SYNACTHENE®. Le dosage de la cortisolémie matinale nous paraît pertinent en première intention pour dépister une insuffisance surrénale post-corticothérapie, conformément aux recommandations actuelles de la Société Française d'Endocrinologie.

Mots clefs : insuffisance surrénale, glucocorticoïdes, auto-immunité, dépistage, tétracosactide.