

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
People's Democratic Republic of Algeria  
The Minister of Higher Education and Scientific Research  
ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY  
TLEMCEM  
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B.  
BENZERDJEB  
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان  
كلية الطب - د. ب. بن زرجب  
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :  
**INSUFFISANCE SURRENALIENNE CORTICO-INDUITE CHEZ L'ENFANT**

Présenté par :  
**BOUGUETTAR Imane  
BOUKENADEL Houria**

Soutenu le  
**13/07/2022**

**Jury**

**Président :**

Dr GRARI Riad

maitre de conférences en néphrologie

**Membres :**

Dr GUENDOZ Souad

maitre assistante en pharmacologie

Dr LOUDJDI Mouaden Ahmed

assistant en endocrinologie

**Encadrant :**

Dr BOURICHE Khadidja

maitre assistante en pédiatrie

**Année universitaire : 2021-2022**

# Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

A notre encadrante : Dr **BOURICHE Khadidja**

Nous tenons à remercier très chaleureusement notre encadrante pour la confiance et la patience dont elle a fait preuve à notre égard, son orientation, ses conseils judicieux et remarques constructives qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.

Au président de jury : Dr **GRARI Riad**

De nous avoir fait l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de siéger à notre mémoire comme président de jury.

Aux membres de notre jury : Dr **LOUDJDI Mouaden Ahmed** et Dr **GUENDOZ**

**Souad**

Nous vous adressons nos remerciements, d'avoir accepté de juger ce travail Veuillez accepter notre profond respect.

Nos sincères remerciements s'adressent à notre chère collègue Dr **ZENASNI Zineb** pour son orientation et ses précieux conseils tout au long de notre travail.

A l'ensemble d'équipes médicales et paramédicales

De service de pédiatrie B de la polyclinique Boudghen et surtout les médecins résidants qui nous ont donné tout le respect et l'appréciation et ont répondu à nos questions, veuillez accepter nos gratitude.

Pour conclure, nos remerciements s'adressent également à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

# Dédicace

Du profond de mon cœur, Je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

A mes chers parents

**BOUKENADEL Abdelouahab et BOUHMAMA Fatima**

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon Bien- être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, puisse Dieu, le très haut, vous accorde santé, bonheur et longue vie.

A mes grand mères **Zahra** et **Fatna** , mes chères sœurs **Nadjet**, **Hayat**, **Karima** et **Fatma**, mes chers frères **Abdellatif**, **Ismail** et **khaled**, mon Beau-frère **brahim**, mes adorables belles-sœurs **Zahia** et **Imane**, ma chère cousine **Sanaa** mes neveux et nièces **Hanane**, **Ilhame**, **Lilia**, **Riheb** et **Anes**

Je remercie mon binôme et mon amie **Bouguettar Imane** avec laquelle j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler.

A chères amies : **Djelad Nadjia**, **Hadjout Imane**

A tous mes amis : **Chiheb**, **wafaa**, **Latifa**

Et l'ensemble des membres de **المملكة الصيدلانية**

Merci de m'avoir accompagné tout au long de notre cursus.

Ainsi qu'à toute la promotion 2016.

A tous ceux que j'aime, ceux qui m'aiment et me respectent de près ou de loin.

A toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail.

**BOUKENADEL Houria**

## Dédicaces

Je dédie ce travail

**À mes chers parents**, les lumières de ma vie qui ont souffert sans me laisser souffrir, qui n'ont jamais dit non à mes exigences, qui n'ont épargné aucun effort pour me rendre heureuse et qui par leurs prières et leurs encouragements j'ai pu surmonter tous les obstacles.

**À mon petit frère**, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que dieu te garde pour moi.

**À l'homme de ma vie**, quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

**À mon binôme Dr BOUKENADEL Houria**, je te remercie pour ton soutien moral, ta patience, et ta compréhension tout au long de ce projet.

**BOUGUETTAR Imane**

## **Table des matières**

## Table des matières

---

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>I</b>
<b>DEDICACE.....</b>	<b>II</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>I</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>VI</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>VIII</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>X</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE THEORIQUE : REVUE DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>2</b>
<b>CHAPITRE I : LA GLANDE SURRENALE.....</b>	<b>3</b>
1. ANATOMIE ET HISTOLOGIE .....	4
2. LES MINERALOCORTICOÏDES .....	5
3. LES GLUCOCORTICOÏDES .....	6
3.1. Généralités .....	6
3.2. stéroïdogénese surrénalienne de GC.....	7
4. LA REGULATION DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE-SURRENALIENNE .....	8
5. LES EFFETS BIOLOGIQUES DES GLUCOCORTICOÏDES .....	9
5.1. Le métabolisme glucidique :.....	9
5.2. Le métabolisme protidique : .....	9
5.3. Le métabolisme lipidique :.....	10
<b>CHAPITRE II : LES GLUCOCORTICOÏDES.....</b>	<b>11</b>
1. GENERALITES.....	12
2. RELATION ENTRE LA STRUCTURE CHIMIQUE ET L'ACTIVITE DES CORTICOÏDES.....	12
3. MECANISME D'ACTION.....	13
3.1. Régulation génomiques.....	13
3.2. Régulation non génomique .....	14
4. LES EFFETS RECHERCHES DES GC .....	14

## Table des matières

---

4.1.	Activité anti-inflammatoire.....	14
4.2.	Activité immunomodulatrice .....	15
4.3.	Activité antiallergique.....	15
4.4.	Autres effets .....	15
5.	LES GC DE SYNTHESSES.....	15
5.1.	Les différentes molécules synthétiques .....	15
5.2.	Les équivalents.....	16
5.3.	Le Choix de la molécule .....	17
5.4.	Les Voies d'administration .....	17
5.5.	Les Posologies et les modes d'administration .....	18
5.6.	Effets secondaires des glucocorticoïdes.....	18
6.	PRÉVENTION DES COMPLICATIONS LIÉES À LA GLUCORTICOIDES .....	20
<b>CHAPITRE III : L'INSUFFISANCE SURRENALIENNE .....</b>		<b>21</b>
1.	GENERALITES.....	22
2.	PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE SURRENALIENNE.....	22
3.	PRESENTATION CLINIQUE DE L'INSUFFISANCE SURRENALIENNE SECONDAIRE.....	23
4.	LE DIAGNOSTIC .....	23
4.1.	Diagnostic positif .....	23
4.2.	Le diagnostic étiologique .....	27
5.	LA PRISE EN CHARGE .....	27
5.1.	Le traitement substitutif .....	27
6.	INSUFFISANCE SURRENALE AIGUE .....	28
7.	ARRET D'UNE CORTICOTHERAPIE .....	30
8.	CONDUITE A TENIR .....	31
<b>PARTIE PRATIQUE.....</b>		<b>34</b>
1.	PROBLEMATIQUE.....	35

## Table des matières

---

2. LES OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	35
2.1. Objectif principal .....	35
2.2. Objectifs secondaires .....	35
<b>CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>36</b>
1. TYPE, LIEU ET PERIODE DE L'ETUDE .....	37
2. POPULATION D'ETUDE.....	37
2.1. Critères d'inclusion .....	37
2.2. Critères de non inclusion .....	37
3. DEFINITIONS.....	37
4. RECUEIL DES DONNEES.....	38
5. CRITERES DE JUGEMENT .....	38
5.1. Les critères de jugement principal .....	38
5.2. Les critères de jugement secondaire .....	38
6. TRAITEMENT ET ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES.....	39
7. ASPECT ETHIQUE DE L'ETUDE.....	39
<b>CHAPITRE II : RESULTATS.....</b>	<b>40</b>
1. DESCRIPTION DE LA POPULATION ANALYSEE .....	41
1.1. Sexe et Âge .....	41
1.2. Type de la maladie chronique .....	42
1.3. Médicaments reçus.....	43
1.4. Corticothérapie ou corticoïdes de synthèse.....	45
1.5. Apport de suppléments .....	49
1.6. Les signes cliniques de l'IS corticotrope .....	49
1.7. Décompensation aigue .....	50
1.8. Le Dépistage .....	50
1.9. ACTH.....	51



## Table des matières

---

1.10. Insuffisance surrénalienne biologique .....	51
1.11. Relais par l'hydrocortisone .....	52
1.12. La Surveillance .....	53
1.13. Test au Synacthène® .....	53
1.14. Récupération de l'axe corticotrope .....	54
<b>CHAPITRE III : DISCUSSION .....</b>	<b>56</b>
2. POPULATION D'ETUDE.....	57
2.1. Sexe, âge et Type de MIC.....	57
2.2. Corticothérapie.....	58
2.3. Supplémentation .....	60
2.4. Signes cliniques de l'IS corticotrope .....	60
2.5. Décompensation aiguë .....	61
2.6. Dépistage.....	62
2.7. Relais par l'hydrocortisone .....	62
2.8. Test au Synacthène® : .....	63
2.9. Récupération de l'axe corticotrope .....	64
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>65</b>
<b>LES REFERENCES .....</b>	<b>67</b>
<b>LES ANNEXES .....</b>	<b>76</b>

## **Liste des figures**

## Liste des figures

---

FIGURE 1 : ANATOMIE ET HISTOLOGIE DE LA GLANDE SURRENALE HUMAINE (8) .....	4
FIGURE 2 : LA PHYSIOLOGIE DES GLANDES SURRENALIENNES (9) .....	5
FIGURE 3 : REGULATION DE LA SECRETION DES MINERALOCORTICOÏDES CHEZ L'HOMME (15)...	6
FIGURE 4 : ACTIVATION DE LA CORTISONE (10) .....	6
FIGURE 5 : SCHEMA DE LA STEROÏDOGENESE SURRENALIENNE CHEZ L'HOMME (23).....	8
FIGURE 6 : LA REGULATION DE LA SYNTHESE DU CORTISOL PAR L'AXE HYPOTHALAMO- HYPOPHYSSO-SURRENALIEN.....	9
FIGURE 7: LA STRUCTURE CHIMIQUE DU CORTISOL (40) .....	13
FIGURE 8: LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ISC (70).....	23
FIGURE 9 : POUVOIRS FRENATRICES DES GLUCOCORTICOÏDES .....	30
FIGURE 10 : SCHEMA DE LA CONDUITE A TENIR DE L'IS .....	33
FIGURE 11 : REPARTITION DE LA POPULATION SELON LE SEXE.....	41
FIGURE 12 : REPARTITION DE LA POPULATION SELON L'AGE.....	42
FIGURE 13 : REPARTITION DE LA POPULATION SELON LES MC.....	43
FIGURE 14 : REPRESENTATION GRAPHIQUE DES DIFFERENTES SPECIALITES DES CTC ORAUX UTILISEES. ....	45
FIGURE 15 : REPRESENTATION GRAPHIQUE DES CTC INJECTABLES UTILISES.....	46
FIGURE 16 : REPRESENTATION GRAPHIQUE DES DOSES MAXIMALES ATTEINTES DURANT LE TRAITEMENT PAR LES CTC.....	47
FIGURE 17 : REPRESENTATION GRAPHIQUE DES DUREES TOTALES DE TRAITEMENT PAR LES CTC ORAUX.....	48
FIGURE 18 : REPARTITION DE LA POPULATION SELON LES SIGNES CLINIQUE DE L'IS.....	49
FIGURE 19 : REPARTITION DE LA POPULATION SELON L'APPARITION D'UNE DECOMPENSATION AIGUE LORS D'UNE IS.....	50
FIGURE 20 : REPARTITION DE LA POPULATION SELON LE TAUX DU CORTISOL BASAL .....	51
FIGURE 21 : REPARTITION DE LA POPULATION SELON LA PRESENCE D'UNE IS BIOLOGIQUE. ....	52
FIGURE 22 : REPARTITION DE LA POPULATION SELON LE RELAIS PAR L'HYDROCORTISONE.....	53
FIGURE 23 : LA REPOSE AU TEST DE SYNACTHENE EN % DE PATIENTS.....	54

## **Liste des Tableaux**

## Liste des Tableaux

---

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES DES PRINCIPAUX GLUCOCORTICOÏDES (39) .....	13
TABLEAU 2 : LES GC DE SYNTHÈSE (24).....	16
TABLEAU 3 : EQUIVALENCE D'ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE DES PRINCIPAUX CORTICOÏDES (46) .....	17
TABLEAU 4 : SUBSTITUTION DE GC LORS D'UN STRESS. ....	30
TABLEAU 5: DESCRIPTION DETAILLEE DE LA POPULATION ETUDIEE.....	41
TABLEAU 6 : TYPE DE LA MALADIE CHRONIQUE (MC).....	42
TABLEAU 7 : LES DIFFERENTS TRAITEMENTS D'ENTRETIEN DES MC.....	43
TABLEAU 8 : LE POURCENTAGE (%) DES CTC INJECTABLES UTILISES. ....	45
TABLEAU 9 : REPARTITION DE LA POPULATION SELON LA DUREE TOTALE DE TRAITEMENT PAR LES CTC.....	47
TABLEAU 10: VALIDITE DES TESTS AU SYNACTHENE® EN FONCTION DES VALEURS DES CTC. .	63

## **Liste des abréviations**

## Liste des abréviations

---

**ACTH** : adrenocorticotopic hormone

**AJI** : arthrite juvénile idiopathique

**Ang II** : angiotensine II

**CTC** : corticoïdes

**CRH** : corticotropic releasing hormone

**DME** : dose minimale efficace

**GC** : glucocorticoïdes

**GR** : récepteurs au glucocorticoïde

**HHS** : hypothalamo-hypophyso-surrénale

**HC** : hydrocortisone

**IS** : insuffisance surrénalienne

**ISA** : insuffisance surrénalienne aiguë

**MC** : minéralo-corticoïdes

**MIC** : maladies chroniques

**P450<sub>scc</sub>** : P450 side -chaine-cleavage.

**SN** : syndrome néphrotique

**SRAA** : système rénine angiotensine aldostérone

**ZF** : zone fasciculée

**ZG** : zone glomérulée

**ZR** : zone réticulée

# **Introduction**



## Introduction

---

Le cortisol est le principal glucocorticoïde produit par l'homme. C'est une hormone stéroïdienne qui est synthétisée à partir du cholestérol dans la zone fasciculée de la corticosurrénale, glande périphérique dont le fonctionnement et la trophicité dépendent de l'intégrité des cellules hypophysaires sécrétant l'ACTH. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HHS) joue un rôle clé dans le contrôle du métabolisme glucidique, lipidique et protéique. L'intégrité de son fonctionnement est indispensable pour que l'organisme puisse répondre et s'adapter à toute situation stressante (1).

La corticothérapie est utilisable dans différents domaines de la médecine, elle couvre un très large panel d'indications. Elle peut être utilisée en traitement de courte ou de longue durée. Leur utilisation prolongée peut induire des effets secondaires parfois graves. Il existe alors un risque d'insuffisance surrénalienne transitoire à leur arrêt, lié au freinage de l'axe HHS avec pour conséquence une inhibition de la sécrétion d'ACTH, entraînant une atrophie réversible du cortex surrénalien (2).

Les symptômes cliniques liés à cette insuffisance sont habituellement frustes : fatigue, douleurs abdominales, amaigrissement, parfois fièvre. De plus, ils peuvent mimer une poussée de la maladie. Le principal risque reste celui d'une décompensation aigüe, souvent à l'occasion d'un stress (chirurgie, infection), pouvant être mortelle (3).

Les facteurs influençant la survenue de cette complication ne sont pas encore bien connus et restent controversés. Cependant, dans nombreuses études, une posologie élevée de GC ainsi qu'une longue durée de traitement semblent augmenter ce risque. Faire des dépistages et des réévaluations hormonales régulières ainsi une éducation des patients devraient représenter une étape obligatoire surtout concernant les accidents d'IS aigüe (4).

## **Partie théorique : Revue de la littérature**

# **Chapitre I : La glande surrénale**

## 1. Anatomie et histologie

Les glandes surrénales sont en nombre de deux, situées chacune sur le pôle supérieur de chaque rein (figure1). Elles ont une forme de pyramide aplatie et leur anatomie comprend deux grandes parties majeures : la zone médullaire ou la médullosurrénale qui représente 20% de l'organe total et la zone corticale ou la corticosurrénale qui correspond à 80% de la glande (5).

- la médullosurrénale synthétise et stocke différentes hormones qui seront libérées qu'en petite quantité. Les hormones sécrétées sont les catécholamines : adrénaline et noradrénaline. La sécrétion des catécholamines est sous la dépendance du système nerveux sympathique (6).
- la corticosurrénale sécrète trois groupes d'hormones stéroïdes : minéralocorticoïdes (MC), les glucocorticoïdes (GC) et les androgènes. Chacune de ces hormones est sécrétée préférentiellement dans l'une des trois zones de la corticosurrénale (Figure 2) (7) :
  - La zone glomérulée (ZG) est la partie externe, elle sécrète les MC, essentiellement l'aldostérone, responsables de l'équilibre hydro-électrolytique du sang ; elle est placée sous contrôle du système rénine-angiotensine aldostérone (SRAA).
  - La zone fasciculée (ZF) est la partie centrale, la plus développée, elle sécrète les GC.
  - La zone réticulée (ZR) est la partie interne, contiguë à la médulla, a en charge la synthèse des hormones sexuelles surrénaliennes (6, 7).

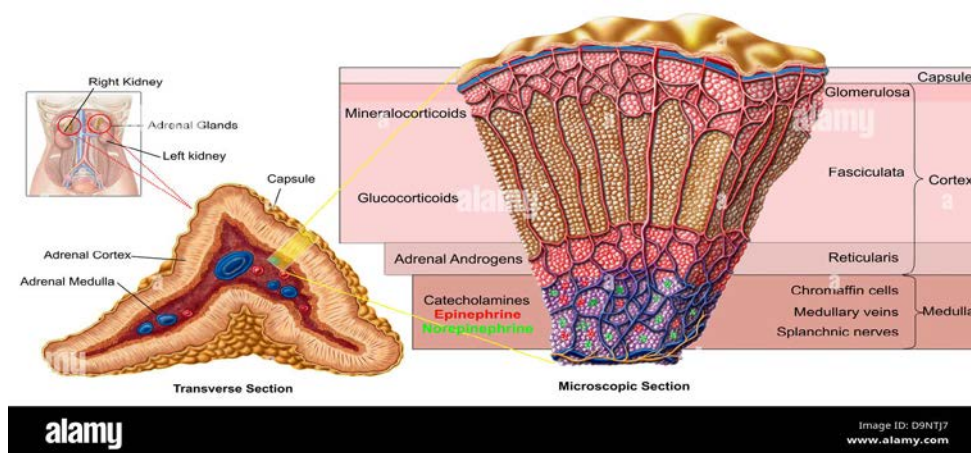


Figure 1 : Anatomie et histologie de la glande surrénale humaine (8)

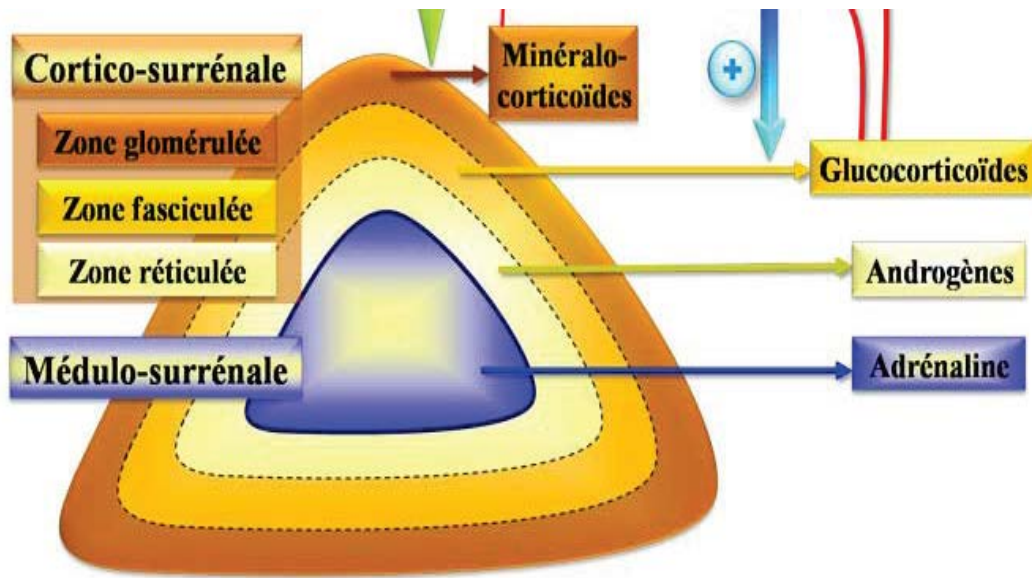


Figure 2 : La physiologie des glandes surrénaliennes (9)

## 2. Les minéralocorticoïdes

Alors que la plupart des hormones stéroïdiennes exercent une multitude d'actions sur une variété de tissus, les MC sont plutôt spécifiques à la régulation de l'équilibre hydro-électrolytique et de la pression artérielle (10). L'aldostérone est le MC le plus actif. Son rôle physiologique primordial implique la réabsorption des ions de  $\text{Na}^+$ , au niveau du tubule distal du néphron, en réponse à une diminution du volume sanguin. Il exerce donc un rôle crucial dans la réabsorption de  $\text{Na}^+$  et l'excrétion de  $\text{K}^+$  (11, 12).

Plusieurs facteurs peuvent influencer la sécrétion d'aldostérone, les plus importants étant l'angiotensine II (Ang II), (SRAA) et la kaliémie. La sécrétion d'aldostérone est principalement régulée par Ang II dont le précurseur est l'angiotensinogène produit par le foie. L'angiotensinogène est clivé par la rénine, produite par le rein, en angiotensine I elle-même transformée en Ang II grâce à l'enzyme de conversion de l'angiotensine produite par l'épithélium pulmonaire. L'Ang II agit sur 3 niveaux : elle favorise la vasoconstriction, stimule la libération d'aldostérone par la surrénale et AVP par l'hypophyse. En réponse, ces deux hormones agissent au niveau du rein pour stimuler la réabsorption de sodium et l'excrétion de potassium ainsi que la réabsorption d'eau (13) (figure3).

Un défaut dans la formation d'aldostérone cause un déséquilibre hydro-électrolytique, ce qui peut entraîner des conditions pathologiques tel que : l'hypertension, l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'hypokaliémie (14).

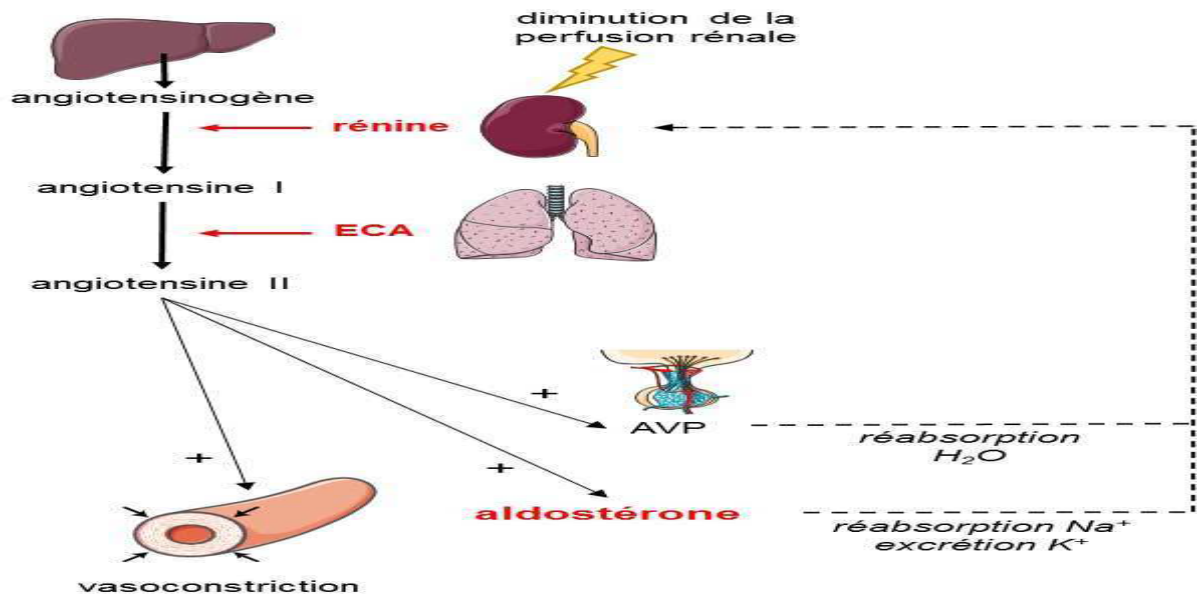


Figure 3 : Régulation de la sécrétion des minéralocorticoïdes chez l’Homme (15)

### 3. Les glucocorticoïdes

#### 3.1. Généralités

Les GC sont des hormones stéroïdiennes qui tirent leur nom de leur capacité à réguler le métabolisme du glucose, de leur synthèse dans le cortex surrénal et de leur structure stéroïdienne (16). L’hormone ainsi produite est le cortisol (figure4).

Les GC, hormones lipophiles, se retrouvent à 95% sous leur forme inactive dont 90 % sont liées à une protéine de transport corticosteroïd binding globulin «la CBG » appelée aussi «transcortine» et 5% à l’albumine. Une faible fraction de 5% se retrouve sous forme active et libre, ayant directement accès aux tissus cibles (6).

La dérégulation du niveau de GC aboutit à l’hypercorticisme et l’hypocorticisme, liées à une élévation et à une diminution des niveaux de GC respectivement (17-21).



Figure 4 : Activation de la cortisone (10)

### 3.2.stéroïdogénese surrénalienne de GC

La glande surrénale est le principal lieu de la synthèse des stéroïdes. Le cholestérol est le précurseur commun à tous les stéroïdes. Tous les tissus ayant la capacité de convertir le cholestérol en prégnénolone à l'aide de l'enzyme cytochrome P450<sub>scc</sub> (side-chain cleavage), ont la possibilité de produire des stéroïdes. Chez l'homme, de nombreux organes sont doués d'une activité stéroïdogénique en plus du cortex surrénalien, on peut citer les cellules de Leydig des testicules, les cellules de la granulosa et les cellules thécales des ovaires, et les syncytiotrophoblastes du placenta (6, 7, 22-24).

La première étape de la stéroïdogénèse fait intervenir l'enzyme P450<sub>scc</sub> qui permet la formation de prégnénolone ,elle est sous le contrôle de l'ACTH (adrenocorticotopic hormone), via le clivage de la chaîne latérale du cholestérol, conduisant au transfert de la molécule de l'espace inter-membranaire mitochondrial vers la membrane mitochondriale interne (8).

Dans la ZG, la prégnénolone est transformée en progestérone par la 3 $\beta$ -HSD2 pour aboutir finalement à l'aldostérone.

Dans la ZF, la prégnénolone suit une cascade qui conduit à la production du cortisol.

Dans la ZR, il y aura la transformation de la 17-hydroxy prégnénolone en DHEA majoritairement, seule une faible quantité de  $\Delta$ 4-androstènedione est produite (9, 15) (figure5).

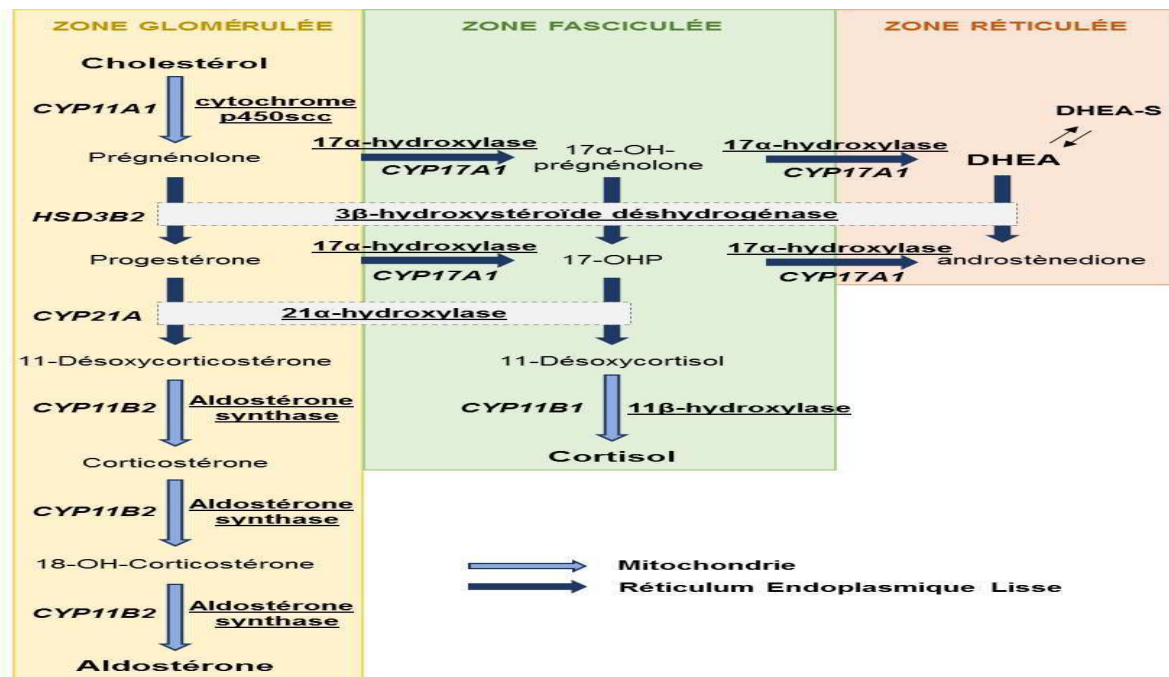


Figure 5 : Schéma de la stéroïdogénèse surrénalienne chez l'Homme (23)

#### 4. La régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalienne

L'organisme sécrète environ 15 -20 mg de cortisol par jour dans les conditions basales. Cette sécrétion suit un rythme circadien de sécrétion qui passe par un maximum entre 6h et 9h du matin et un minimum vers minuit (25). Cette sécrétion de cortisol est contrôlée par l'axe Hypothalamo-Hypophysaire-Surrénalien (HHS) (26).

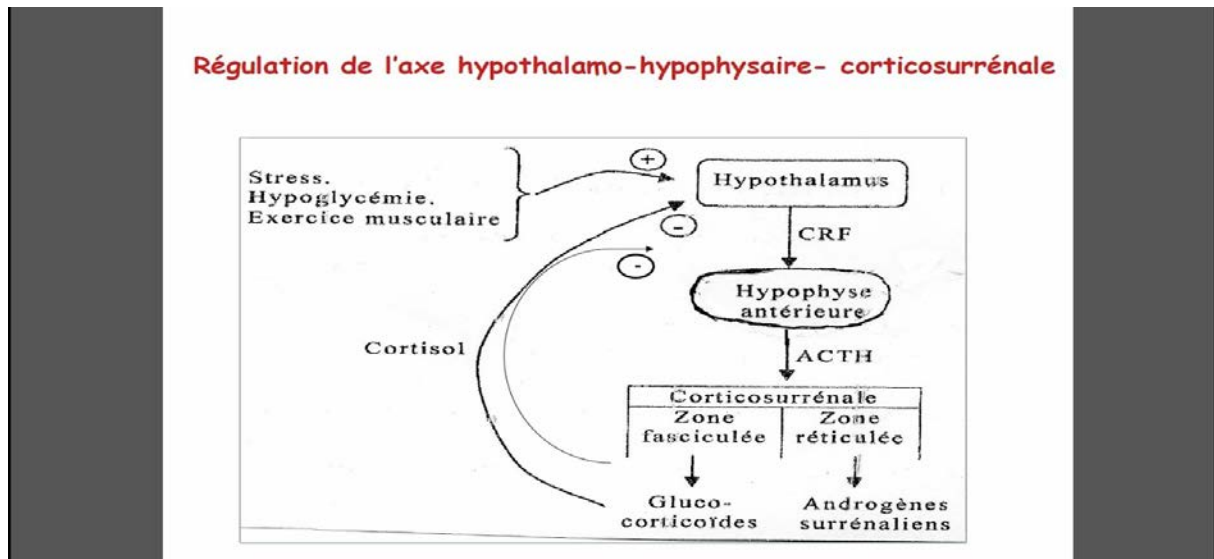
Ce sont les neurones de l'hypothalamus qui secrètent du Corticolibérine ou CRH (Corticotropin Releasing Hormone), qui une fois libérée dans le système porte hypophysaire va stimuler les cellules corticotropes de l'hypophyse en activant la sécrétion de l'hormone ACTH. L'ACTH agit sur les glandes surrénales en permettant la libération des GC (27, 28).

Ces GC interagissent avec leurs récepteurs nucléaires, situés dans de nombreux organes du corps, afin de réguler entre autres le métabolisme énergétique et l'activité circadienne de ces organes. En se fixant sur ces récepteurs au niveau de l'hypophyse et au niveau de l'hypothalamus. Les GC peuvent bloquer leur propre sécrétion en agissant sur la libération du CRH et de l'ACTH. Cette boucle de rétrocontrôle négatif permet à l'organisme de réguler le taux de cortisol circulant (29) (figure6).

Cet effet est également exercé par les GC de synthèse. Ainsi, l'arrêt de leur administration peut avoir des conséquences vitales lorsque les besoins en cortisol de l'organisme augmentent brutalement (infection, intervention chirurgicale, traumatisme sévère), le rétro contrôle inhibiteur



qu'ils exercent provoque une insuffisance surrénalienne hypothalamo-hypophysaire transitoire (30).



**Figure 6 : La régulation de la synthèse du cortisol par l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien**

## 5. Les effets biologiques des glucocorticoïdes

Le cortisol joue un rôle dans la régulation de plusieurs systèmes métaboliques tel que : le métabolisme des protéines, des lipides, et des glucides (31). Il agit sur de nombreux organes comme le foie, les muscles, le tissu adipeux, le cœur, les vaisseaux, le rein, le système nerveux et le système immunitaire avec des effets métaboliques multiples.

### 5.1. Le métabolisme glucidique :

Il sert à protéger le système nerveux central d'une carence en glucide, Le cortisol augmente la synthèse hépatique du glucose à partir des substrats non glucidiques comme les acides aminés par la néoglucogenèse et stimule la transformation du glycogène en glucose par la glycogénolyse (32). Ces actions permettent physiologiquement une normalisation de la glycémie, et une augmentation de son stockage.

### 5.2. Le métabolisme protidique :

Le cortisol favorise la libération sanguine des substrats énergétiques en augmentant la protéolyse et la dégradation des acides aminés (7).

### **5.3.Le métabolisme lipidique :**

Le cortisol stimule la libération des lipides au moment de la réponse au stress pour permettre au corps d'y faire face en lui fournissant l'énergie nécessaire (7).

Enfin, le cortisol joue un rôle essentiel durant la journée en augmentant la vigilance et la capacité d'adaptation après le réveil et suite au stress (33).

## **Chapitre II : Les glucocorticoïdes**

## 1. Généralités

Les corticostéroïdes comprennent les GC (cortisol) et les MC (aldostérone) (34). Les GC semi-synthétiques ou synthétiques sont composés de 21 carbones dérivés du cortisol endogène (7).

C'est en 1948 que les propriétés des GC sont utilisées pour la première fois en thérapeutique humaine (35) et actuellement de nombreux laboratoires pharmaceutiques visent à développer des nouvelles molécules pour répondre au compromis d'obtenir une efficacité thérapeutique, plus active, mieux tolérée et équivalente aux cortisol avec moins d'effets secondaires (6).

Les GC restent la pierre angulaire de nombreuses maladies chroniques du fait de leurs propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Les effets bénéfiques sont doses-dépendants et le choix de la molécule se base sur la répartition de ses pouvoirs glucocorticoïdes versus minéralocorticoïdes ainsi que sur sa durée d'action et sa voie d'administration avec moins des effets secondaires indésirables (36).

Les GC représente la classe médicamenteuse la plus prescrite par les internistes. La prednisone est souvent la plus prescrite que la prednisolone dans les corticothérapies prolongées car ce principe actif allie des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui assurent un meilleur rapport bénéfice (37).

## 2. Relation entre la structure chimique et l'activité des corticoïdes

A partir du cortisol, les chercheurs ont été synthétisés des dérivés des GC de durée d'action plus longue avec une activité anti inflammatoire plus importante et des propriétés minéralocorticoïdes moindres que la molécule mère (35).

La prednisone est considérée comme le GC de référence (38). Elle possède une structure très proche de celle de l'hormone naturelle puisque seule l'adjonction d'une double liaison en 1-2 les différencie. Cette double liaison provoque une augmentation de l'activité anti-inflammatoire et une réduction de l'effet minéralocorticoïde. Les structures chimiques de cortisol et de principales dérivés de synthèses sont présentées sur (la figure 7) et le tableau 1 (38).

Aucune manipulation n'a permis de dissocier totalement les effets anti-inflammatoires des effets sur le métabolisme et sur la freination de l'axe corticotrope (39).

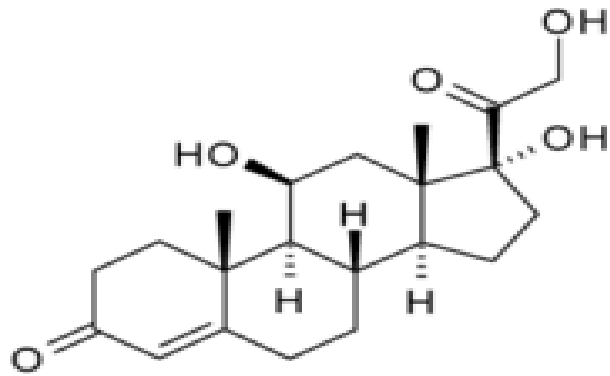


Figure 7: la structure chimique du cortisol (40)

Tableau 1 : Caractéristiques pharmacologiques des principaux glucocorticoïdes (39)

	½ vie biologique (h)	Activité glucocorticoïde	Activité mineralocorticoïde
Hydrocortisone	8-12	1	1
Prednisone	18-36	4	0.8
Prednisolone	18-36	4	0.8
Bétaméthasone	36-54	25-30	0
Dexaméthasone	36-54	25-30	0

### 3. Mécanisme d'action

Les GC, sont capables d'agir sur le métabolisme des Lipides, des glucides et des protides. Ils vont agir au niveau du SNC mais également au niveau des tissus et des organes.

Ils exècrent leurs actions par des effets essentiellement génomiques en agissant sur la transcription de l'ADN en ARN. Plus accessoirement, les GC peuvent également avoir des effets non génomiques, surtout quand ils sont utilisés à forte dose (41).

#### 3.1.Régulation génomiques

Les GC circulent dans le sang soit sous forme liés à des protéines de transport soit sous forme libre (cette fraction libre qui est responsable de l'activité du GC) (35).

Alors cette fraction libre va traverser la membrane cellulaire et aller se fixer sur des récepteurs cytosoliques spécifiques appelés récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) (41).

En se fixant sur les GR, les GC libèrent les HSP, ce qui va permettre aux complexes corticoïdes-récepteurs de migrer vers le noyau. Après cette translocation nucléaire, les complexes vont se fixer sur l'ADN pour y exercer soit une activation soit une inhibition selon le gène cible (41).

### **3.2. Régulation non génomique**

La régulation non génomique explique le caractère quasi- instantané (de l'ordre de la seconde à la minute) et plus rapide des GC dans certains cas (35).

Les GC sont des dérivés du cholestérol. Ce caractère lipophile leur permettrait d'occuper les interstices de la membrane cellulaire phospholipidique ce qui provoque un effet stabilisateur de membrane et donc une action sur la perméabilité membranaire aux ions qui s'observe essentiellement avec de fortes dose du GC (41).

## **4. Les effets recherchés des GC**

Les GC ont diverses propriétés qu'ils exercent sur l'ensemble des tissus de l'organisme (13). ils sont utilisés à des doses thérapeutiques surtout pour leurs propriétés anti-inflammatoires (les plus puissants), leurs propriétés immunosuppresseurs et leurs propriétés allergiques (42).

### **4.1. Activité anti-inflammatoire**

Cet effet commence à la dose de 0,1mg/kg/jour d'équivalent de prednisone. Les GC sont très efficaces dans le traitement des maladies inflammatoires qu'elles soient aiguës ou chroniques (rhinite, asthme, polyarthrite rhumatoïde ...) (43).

Leur action anti- inflammatoire s'exerce sur les différents niveaux de la cascade inflammatoire, ils vont agir de façon à limiter la vasodilatation et s'opposer à l'augmentation de la perméabilité capillaire en provoquant une diminution de la rougeur, la fièvre, l'œdème et la douleur (7, 13).

En l'absence d'un processus inflammatoire, les corticoïdes (contrairement aux AINS) n'ont pas d'effet antalgique

## 4.2. Activité immunomodulatrice

Les GC sont aujourd'hui la référence absolue chez les patients greffés pour les traitements immunosuppresseurs afin de limiter les rejets. Ils ont été utilisés dans les maladies auto-immunes (maladie de Horton, lupus, érythémateux disséminés...) (38).

Les GC agissent sur la synthèse de plusieurs interleukines, qui aboutissent à une diminution de la production des immunoglobulines G (6).

Pour obtenir une immunosuppression, les posologies devront être plus élevées que pour obtenir une action anti-inflammatoire et la prescription sera obligatoirement de longue durée.

## 4.3. Activité antiallergique

Les mastocytes et les polynucléaires basophiles expriment à leur surface des récepteurs où vont se fixer les IgE activées par l'allergène : c'est la réaction allergique (6, 13).

Les GC agissent par le blocage des médiateurs et l'inhibition de la cascade d'activation due à la fixation des IgE, cet effet est puissant et très rapide (7).

## 4.4. Autres effets

Les corticoïdes agissent également sur les métabolismes glucidiques, lipidiques et protéiques. Ils vont également agir sur le tissu osseux, le métabolisme phosphocalcique, le métabolisme de l'eau et des électrolytes, sur les éléments figurés du sang et sur l'axe HHS (13).

Ces activités correspondent aux effets indésirables. En effet, elles ne sont pas utilisées en thérapeutique mais sont considérées comme des effets néfastes sur l'organisme lors d'une utilisation plus ou moins prolongée des corticoïdes (13).

## 5. Les GC de synthèses

### 5.1. Les différentes molécules synthétiques

De nombreuses spécialités de corticoïdes ont vu le jour depuis le début de la corticothérapie. Voici la liste des GC de synthèse présents sur le marché (13) (tableau 2).

Tableau 2 : les GC de synthèse (24)

Principe actif	Forme galénique	Dosage
Hydrocortisone	Comprime	10 25
	Solution injectable	25mg/ml
Prednisone	Comprime	5mg
Prednisolone	Comprime	5mg 20mg
Methylprednisolone	Comprime	4mg 16mg
	Solution injectable	20 mg 40mg 120mg
Triamcinolone	solution injectable	40mg/ml 80mg/2ml
Betamethasone	Comprime	2mg
	Suspension buvable	0.05%
	Solution injectable	4mg/ml
	Solution injectable	8mg/ml
Dexamethasone	Comprime	0.5mg

## 5.2. Les équivalents

Une égalité entre les doses de différentes molécules de GC existe, cependant ces équivalences posent un problème car elles sont évaluées in vitro et non in vivo. En cas de changement de GC, les praticiens utilisent cette équivalence pour calculer les nouvelles posologies. Et reste la prednisone CORTANCYL® le GC de référence pour calculer ces doses (44).

Grossièrement, le risque de cesser toute sécrétion d'ACTH apparaît chez l'adulte pour des doses quotidiennes de l'ordre de 15 à 20 mg de cortisol, 4 à 5 mg de prednisone, 1 mg de dexaméthasone, ... donc Il est important de connaître les équivalences entre le cortisol et les différents GC de synthèse (45) (tableau 3).



Tableau 3 : équivalence d'activité anti-inflammatoire des principaux corticoïdes (46)

<b>Forme orale équivalente à 1 comprimé de prednisone 5mg</b>	
Hydrocortisone	20mg
Prednisolone	5mg
Méthylprednisolone	4mg
Triamcinolone	4mg
Dexaméthasone	0.75mg
Betaméthasone	0.75mg

### 5.3. Le Choix de la molécule

Il faut obtenir dans un premier temps une efficacité rapide, donc l'utilisation de fortes doses de produits à durée d'action longue semble être la meilleure des solutions, mais parallèlement pour obtenir la dose minimale efficace (DME) et pour limiter le risque d'apparition des complications (39).

Pour cela les produits à faible durée d'action avec, la plus petite dose possible pendant le moins longtemps possible, seront donc les plus indiqués. La molécule de choix lors de traitement de longue durée devra avoir une demi-vie courte (24)

La prednisone est un bon compromis entre une activité anti-inflammatoire suffisante et un effet freinateur des surrénales acceptable.

### 5.4. Les Voies d'administration

D'une maladie à l'autre les GC peuvent être administrés de façon très variable : per-os, percutané : sous différentes formes galéniques (crème, lotion, pommade, gel, émulsion), intra-articulaire, inhalation, rectale, nasale, oculaire et auriculaire etc.....(13).

Mais généralement La corticothérapie fait essentiellement appel à la voie orale (38), qui assure le plus souvent une bonne biodisponibilité du médicament car l'absorption digestive est rapide et complète (39). En cas de récurrence, le passage aux solutions d'esters hydrosolubles et les suspensions microcristallines qui sont destinées à l'administration parentérale et aux injections locales est indispensable (39).

Pour des raisons évidentes, les administrations per-os et parentérale sont les plus susceptibles d'induire une insuffisance corticotrope, mais aucun mode d'administration ne met formellement à l'abri de cette insuffisance (45).

### **5.5. Les Posologies et les modes d'administration**

Lors de la corticothérapie prolongée, la posologie de départ sera celle du traitement d'attaque jusqu'au contrôle de l'inflammation ou la disparition des signes biologiques et cliniques de la pathologie. L'administration du traitement d'attaque se fera en deux ou trois prises quotidiennes pour mieux couvrir le nyctémère. Dans un second temps la posologie devra être diminuée progressivement jusqu'au seuil de la réapparition de ces signes pour pouvoir adapter le traitement d'entretien (DME). Lorsque la DME de la phase d'entretien est atteinte, l'administration se fera préférentiellement 8 heures du matin pendant le petit déjeuner (24, 47).

Cette administration matinale permet une meilleure superposition du cycle nyctéméral de la synthèse physiologique de cortisol, et puisque l'horaire de l'administration des GC de synthèse a une influence primordiale sur leur activité frénatrice de la sécrétion hypophysaire donc une freination de l'axe HHS est moins importante que si la prise se faisait à un autre moment de la journée. La prise nocturne entraîne une freination beaucoup plus importante car elle inhibe la sécrétion d'ACTH nocturne, cependant lors du traitement d'attaque cette prise est possible pour un meilleur contrôle de l'inflammation (24, 39).

Cependant la prise unique quotidienne n'est pas toujours recommandée, en effet elle peut dans certains cas conduire à des doses trop élevées (ex : AJI) qui peuvent être réduites donc l'administration est fractionnée en deux ou trois prises quotidiennes.

### **5.6. Effets secondaires des glucocorticoïdes**

Comme tous les médicaments, les GC ont des effets non désirés et ceux-ci sont nombreux (48).

#### **5.6.1. Effets sur le métabolisme glucidique**

Les GC sont hyperglycémisants et diabétogènes (49). A l'exposition prolongée à de fortes doses, les GC provoquent l'apparition d'une glycémie élevée à jeûne, une résistance à l'insuline augmentée, une tolérance au glucose diminuée et une glycosurie avec une stimulation de l'appétit pouvant laisser apparaître un diabète dit cortisonique (32).

### **5.6.2. Effets sur le métabolisme protidique**

Les GC conduisent à l'atrophie musculaire en augmentant la protéolyse et diminuant la synthèse protéique. Le reflet clinique est la réduction de la masse musculaire. Ces effets secondaires sont les plus fréquents, néanmoins ils sont à considérer uniquement lors de corticothérapie dépassant 3 mois. Un régime alimentaire riche en protéines est donc conseillé lors d'un traitement par les GC (50, 51).

### **5.6.3. Effets sur le métabolisme lipidique**

Les GC ont deux effets principaux, la redistribution de la graisse d'une part et un effet lipolytique avec la libération des triglycérides d'autre part. Par conséquent, la concentration des acides gras libres et de glycérol augmente alors rapidement et entraîne une obésité viscérale, d'une hypertriglycéridémie et une hypercholestérolémie (52-54).

### **5.6.4. Effets minéralcorticoïdes**

Les GC a une action minéralocorticoïde moins puissante que celle de l'aldostérone (55). Il en résulte une tendance à l'expansion de la volémie et à une diminution du pool potassique.

Ainsi, l'administration prolongée de GC peut entraîner une hypertension artérielle et une hypokaliémie responsable de troubles sévères du rythme cardiaque (56, 57).

L'utilisation de GC est fréquente en cas de risque d'accouchement prématuré afin d'accélérer la maturation des poumons (58).

### **5.6.5. Effet sur la croissance**

Bien que la corticothérapie concerne le plus souvent les personnes âgées, certains enfants doivent être traités dès le plus jeune âge. Le risque de retard de croissance est l'effet indésirable le plus redouté chez les enfants, les corticoïdes diminuant la sécrétion de l'hormone de croissance ; ce qui provoque un retard de maturation osseuse et sexuelle (6). En cas d'arrêt du traitement avant la puberté, la croissance peut reprendre normalement (6).

### **5.6.6. Effet sur l'immunité**

Les deux activités anti-inflammatoires et immunomodulatrices, souvent recherchées par les médecins lors de la prescription de corticoïdes, présentent un effet indésirable majeur : l'augmentation du risque infectieux. L'immunité étant affaiblie par le médicament, elle n'est donc plus en mesure de protéger correctement le patient contre les agents infectieux.

### 5.6.7. Suppression de l'axe HHS

La suppression de l'axe HHS est l'un des effets secondaires les plus importants et les moins prévisibles parmi les nombreux effets secondaires dus aux traitements aux GC (59).

Après un traitement bref et à hautes doses de GC, c'est-à-dire entre 5 et 30 jours d'un traitement de plus de 25 mg de prednisone/jr, la production surrénalienne de cortisone est supprimée environ 2 semaines chez environ 40% des patients (59).

Chez une partie de ces patients et surtout chez les patients ayant reçu un traitement stéroïdien au long cours, le temps de récupération de l'axe HHS peut durer plus de 12 mois, délai qui n'est pas raccourci par la réduction progressive des doses de GC (59).

### 5.6.8. Autres effets

- la cataracte et le glaucome à angle ouvert (59).
- inhibition de la formation osseuse(ostéoporose) par l' Inhibition de la prolifération des ostéoblastes et stimulation de l'activité ostéoclastes (60).
- les infections.
- les éruptions cutanées

## 6. PRÉVENTION DES COMPLICATIONS LIÉES À LA GLUCORTICOIDES

Le meilleur traitement préventif reste de ne pas donner de GC ou d'en donner le moins possible et surtout le moins longtemps possible. Quand le traitement est inévitable, quelques mesures simples permettent de limiter la toxicité:

- L'exercice physique régulier est très utile pour limiter la perte musculaire, la prise de poids et la perte osseuse.
- Le régime sera enrichi en protéines, en calcium et en vitamine D.
- Les bisphosphonates ont bien démontré leur efficacité dans l'ostéoporose cortisonique.
- Si un AINS ou de l'aspirine doivent être donnés conjointement, il faut prévoir un traitement préventif des ulcères gastro-duodénaux (47).

## **Chapitre III : L'insuffisance surrénalienne**

## 1. Généralités

L'insuffisance surrénale (IS), qu'elle soit primitive ou secondaire, est une maladie rare dont la prévalence est estimée à 1/10.000. En endocrinologie, la corticothérapie est considérée de longue date comme « la cause la plus fréquente d'IS secondaire » même s'il n'y a pas dans la littérature de données permettant d'apprécier sa fréquence réelle (61, 62). Par ailleurs, l'administration des GC dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, maladies systémiques) en monothérapie ou bithérapie est quasi-constante (63). De ce fait, le risque IS post-corticothérapie reste une préoccupation importante pour l'endocrinologue et le rhumatologue. La question de l'IS après corticothérapie se pose également sous deux angles distincts d'un point de vue clinique : soit l'apparition progressive d'une IS corticotrope lente après l'arrêt des corticoïdes ; soit le risque d'IS corticotrope aiguë lors d'un stress (infection, chirurgie) à distance ou durant le traitement par corticoïdes (64).

La possibilité de survenue d'une IS secondaire aiguë chez des malades ayant arrêtés récemment un traitement par corticoïdes (CTC) a été rapporté dès le début de leur utilisation dans les années 1950. Les cas déclarés restent néanmoins très rares, malgré des modalités de sevrage de la corticothérapie très hétérogènes (65, 66).

## 2. Physiopathologie de l'insuffisance surrénalienne

L'IS post-corticothérapie est une insuffisance corticotrope hypophysaire ou surrénalienne haute ou « secondaire », les GC exercent un rétrocontrôle négatif au niveau hypothalamo-hypophysaire avec inhibition de la sécrétion d'ACTH est lui-même secondairement responsable d'une atrophie surrénalienne (67) (figure8).

Après l'arrêt d'une corticothérapie, le premier paramètre qui se normalise est l'ACTH, plusieurs mois avant le cortisol basal. Même après la normalisation de ces paramètres, les tests de stimulation peuvent montrer une hypo-réactivité de l'axe HHS jusqu'à un an à 18 mois après l'arrêt du traitement (68, 69).

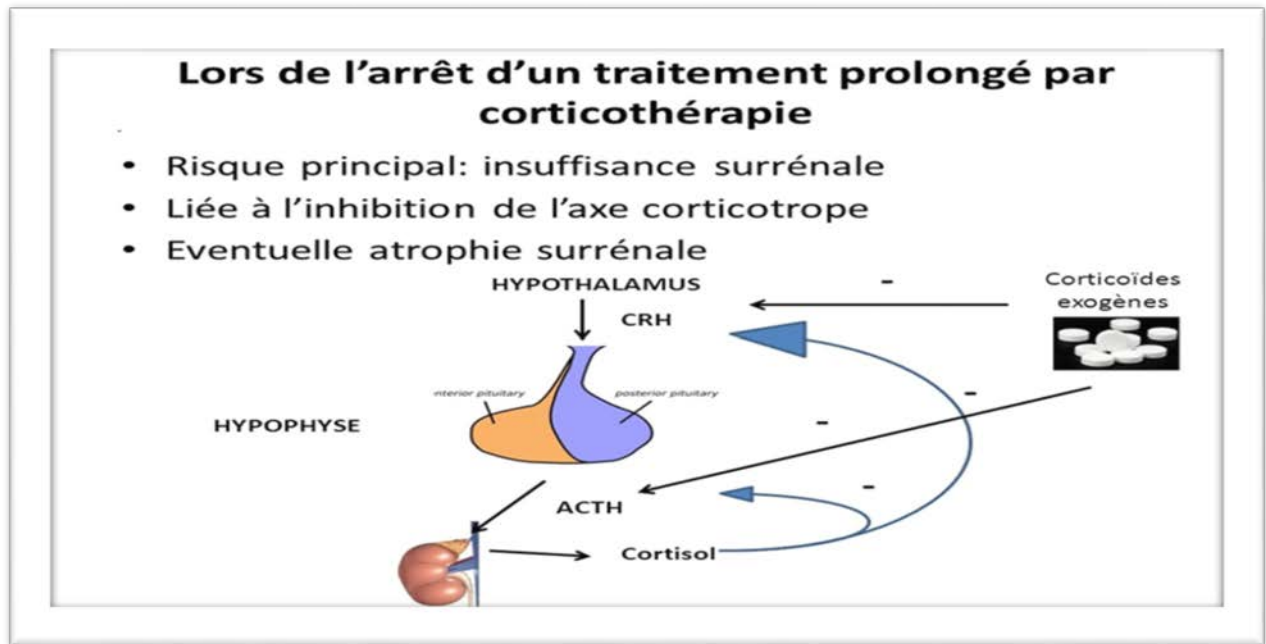


Figure 8: la Physiopathologie de l'ISC (70)

### 3. Présentation clinique de l'insuffisance surrénalienne secondaire

La présentation clinique de l'IS secondaire est aspécifique et souvent paucisymptomatique. Elle diffère de l'IS primaire par l'absence de la mélanodermie et des signes dus au déficit en minéralo-corticoïdes. La sécrétion de l'aldostérone étant ici conservée Bien que le SRAA soit préservé, on observe fréquemment une hyponatrémie ainsi qu'une tendance à l'hypotension sans hyperkaliémie associée. Les manifestations d'appel peuvent être trompeuses et prises à tort pour une rechute de la maladie inflammatoire de base imposant la corticothérapie : fatigue, anorexie, nausées, myalgies, arthralgies, pâleur, etc..... (71).

Lors d'une décompensation aiguë à l'occasion d'un stress .Le diagnostic peut être difficile et peut mettre en jeu le pronostic vital : abdomen "pseudo-chirurgical", vomissements, fièvre, hypotension, hypoglycémie, déshydratation. Enfin ces manifestations doivent être distinguées du syndrome de sevrage aux CTC (72, 73).

## 4. Le diagnostic

### 4.1.Diagnostic positif

Le diagnostic de certitude repose sur les dosages des hormones surrénaliennes et de l'ACTH. Toutefois, il ne faut en aucun cas attendre les résultats pour débuter le traitement lorsque l'on suspecte une IS.

#### 4.1.1. Cortisolémie

Le dosage du cortisol basal en première intention, peut être mesuré entre 8 et 9 h, au moment où la concentration est la plus haute de la journée.

Le diagnostic est certain si le taux est inférieur à 3µg/dl (80 nmol/l) et pratiquement exclu si le taux dépasse 15µg/dl (415 nmol/l). Dans tous les autres cas les tests dynamiques sont indispensables (61, 74).

Il n'y a aucun intérêt du dosage de la cortisolurie dès 24 h.

#### 4.1.2. Mesure de l'ACTH

Dans le cas de l'IS corticotrope ou secondaire, le taux d'ACTH peut être normal ou bas. En revanche, un taux normal d'ACTH n'élimine pas une insuffisance corticotrope.

Le taux d'ACTH est un excellent moyen de différencier une IS primaire (ACTH élevée) d'une IS corticotrope (ACTH normale ou basse) (75).

#### 4.1.3. Test au Synacthène® low-dose 1 µg

- Il représente la meilleure alternative dans l'exploration de l'IS.
- Injection en IM ou IV de 1µg de Synacthène (analogue de l'ACTH) (76).
- Dosage de la cortisolémie après 1h : le test est positif si le taux du cortisol augmente de 7 µg/dl entre deux temps( T30 et T60 ).Une réponse insuffisante lors du test au Synacthène affirme l'IS (77).

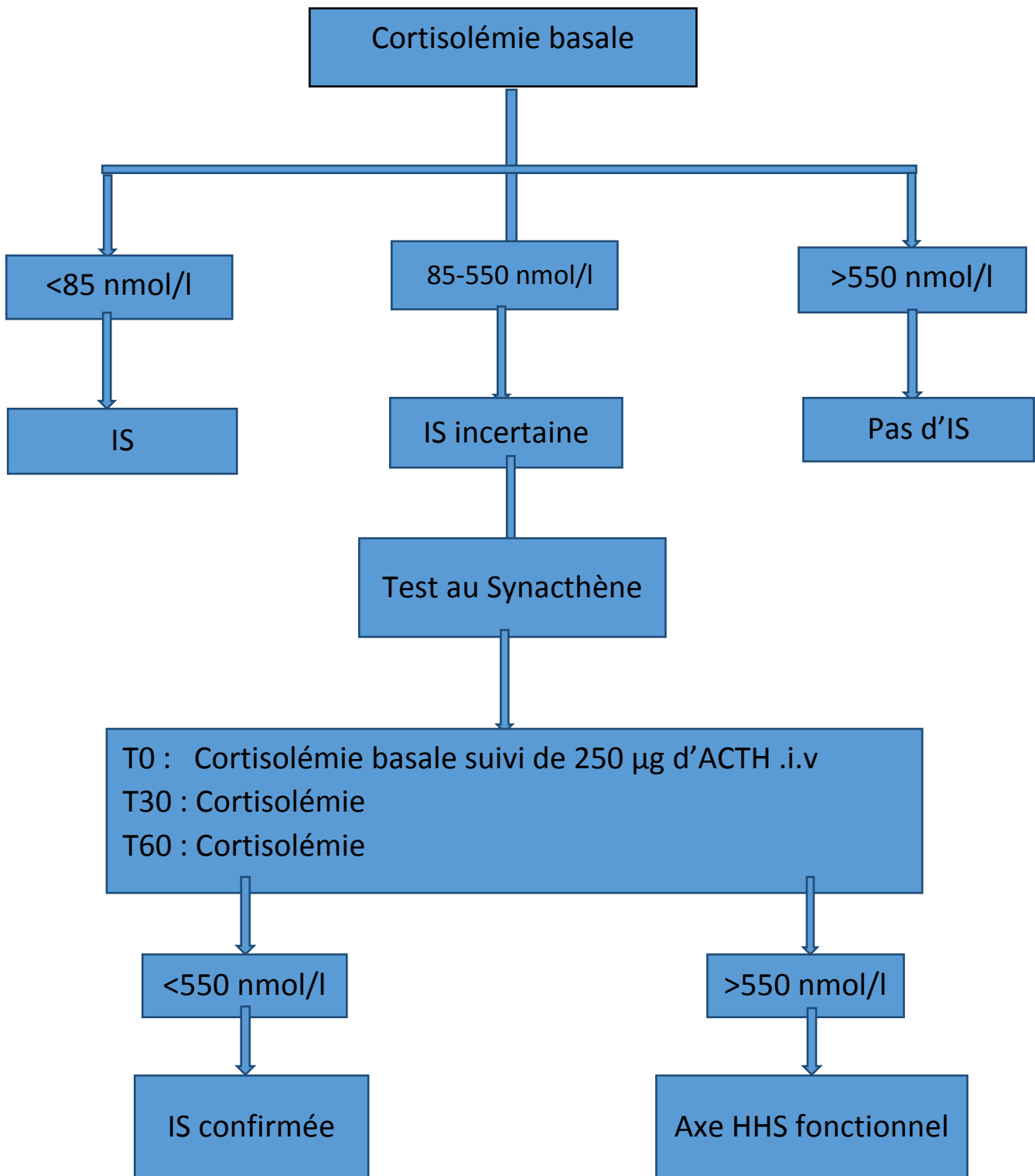
En revanche, lorsque l'on évoque une insuffisance corticotrope, il faut savoir que le test au Synacthène peut être faussement normal (10 % des insuffisances corticotropes). Lorsque la suspicion clinique est forte, il faut alors compléter l'exploration par un test à la Métopirone ou par une hypoglycémie insulinique. La réalisation de ces deux tests ne peut être effectuée qu'en milieu hospitalier spécialisé (75, 78).

#### 4.1.4. Test à la Métopirone :

Le test à la Métopirone permet l'exploration diagnostique d'une IS corticotrope. La métopirone bloque la dernière étape de synthèse du cortisol, la 11β hydroxylase qui transforme le 11 désoxycortisol (composé S) en cortisol (composé F), cela conduit à une diminution du cortisol et une augmentation du 11 désoxycortisol. Le rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH par le cortisol est ainsi annulé (le 11 désoxycortisol n'exerce pas de



rétrocontrôle sur l'ACTH). En présence d'anomalie, une diminution de l'ACTH conduit à une diminution suffisante du 11 désoxycortisol. (81, 84).



## 4.2. Le diagnostic étiologique

La cause la plus fréquente est l'interruption d'une corticothérapie prolongée (habituellement une dose supra-physiologique pendant 3 à 4 semaines) (79).

Les antécédents de corticothérapie doivent être recherchés à l'interrogatoire en sachant que d'autres voies d'administration, autres que la voie orale, peuvent être en cause : corticothérapie percutanée, intramusculaire (formes retard +++), intra-articulaire et forme inhalée (80).

Au cours d'une corticothérapie, l'axe HHS est constamment freiné. Une décompensation peut survenir en cas de pathologie intercurrente ou en cas de dose < 5 mg d'équivalent prednisone (correspondant à 20 mg d'hydrocortisone) (81).

## 5. La prise en charge

Rappelons que le traitement doit avoir débuté sans attendre le résultat des dosages hormonaux ou la confirmation clinique. Il est du reste parfaitement possible de débiter le traitement et de faire dans un deuxième temps le test au Synacthène® ainsi que le dosage d'ACTH. Compte tenu de la durée de vie très courte de l'hydrocortisone, il suffit de faire les prélèvements avant la prise du matin (82).

La prise en charge comporte 3 volets :

### 5.1. Le traitement substitutif

Dans l'insuffisance corticotrope, seule l'hydrocortisone est nécessaire, 10 à 15 mg par jour deux tiers de la prise le matin un tiers à midi (83).

#### 5.1.1. L'éducation thérapeutique du patient

L'éducation du patient concerne les points suivants :

- Régime normo-sodé.
- Pas d'automédication (laxatifs et diurétiques en particulier).
- Doubler la dose d'hydrocortisone en cas de fièvre ou de pathologie intercurrente.
- Ne jamais arrêter le traitement sans avis de médecin.
- Connaître les signes d'IS.

- Avoir chez soi une ampoule d'hydrocortisone injectable de 100 mg à injecter en IM en cas de vomissements ou de malaise, ou en cas d'autre signe de décompensation surrénalienne (éduquer l'entourage).
- Porter sur soi une carte de traitement.
- Prévenir tout nouveau médecin consulté de la pathologie surrénalienne et de son traitement (84).

### 5.1.2. La surveillance

Elle est surtout clinique. Pour adapter les doses, on se fonde sur la sensation ou non de fatigue (mais non spécifique), sur le poids, et sur la Tension artérielle (couché et debout). On recherche des signes de surdosage en hydrocortisone (gonflement et rougeur du visage, prise de poids, HTA, etc.) et de sous-dosage (hypotension orthostatique, fatigue, nausées, etc.).

En revanche, il est inutile de mesurer la cortisolémie ou l'ACTH pour adapter la dose d'hydrocortisone, mais il faut vérifier la normalité de l'ionogramme (82).

## 6. Insuffisance surrénale aiguë

Cette ISA peut être inaugurale ou bien survenir chez un patient ayant déjà une IS lente. Les facteurs déclenchant les plus fréquents (85) sont principalement: interruption du traitement substitutif, pathologies intercurrentes (infection, troubles digestifs, hyperthyroïdie, traumatisme, chirurgie, , forte émotion...etc.). Parfois, aucun facteur déclenchant évident n'est retrouvé. La cause la plus fréquente des ISA secondaires est l'arrêt brutal d'une corticothérapie au long cours (86).

Le tableau clinique est souvent d'emblée très aigu :

- Déshydratation extracellulaire avec pli cutané, hypotension pouvant aller jusqu'au collapsus.
- Confusion, crises convulsives secondaires à l'hyponatrémie et à l'hypoglycémie, voire coma.
- Troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhée.
- Douleurs diffuses, en particulier douleurs musculaires, céphalées.
- Fièvre, à laquelle peut participer une infection ayant précipité la décompensation (62, 87).

Il s'agit d'une urgence thérapeutique extrême dont le traitement ne souffre aucun retard. Il faut donc traiter de façon urgente, même sans certitude diagnostique. Le traitement est débuté dès que le diagnostic est évoqué.

**Traitement au domicile du patient** : Administration de 100 mg d'hydrocortisone IM ou IV (un patient dont l'IS est connue doit disposer chez lui de plusieurs ampoules (gardées à 4 °C) après l'appel en urgence d'un médecin (86, 88).

**Traitement à l'hôpital** : Transfert en urgence en réanimation , la rééquilibration hydro-électrolytique et la correction de l'hypotension (85).

L'hormonothérapie est la suivante :

- hydrocortisone par voie IV : après une dose initiale de 100 à 200 mg, on poursuit par 50 à 100 mg IV toutes les 6 à 8 heures, ou 200 mg en IV continue sur 24 h à la seringue électrique auto-pousseuse (SAP).
- le lendemain, la dose est réduite de moitié et la décroissance est poursuivie pour arriver en 4 à 5 jours à la dose de 20 mg per os (85).

**Traitement préventif** : Il consiste à éduquer le patient à augmenter lui-même ses doses en cas présence l'un des facteurs de décompensation potentiels.

En cas de chirurgie, on peut proposer 50 à 100 mg initialement en fonction du type de chirurgie, puis 50 à 100 mg/6 h en IM ou IV, en fonction de la lourdeur de l'acte. Puis, proposer un retour progressif aux doses habituelles en diminuant par exemple la posologie de moitié chaque jour (87-89).

Tableau 4 : Substitution de GC lors d'un stress.

Intensité du stress	Modalités de supplémentation
Minime : Infection mineure sans fièvre	Pas de supplémentation – traitement habituel.
Minime : chirurgie des hernies, des yeux, traumatisme.	Dose totale équivalente à 25 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone le jour de l'intervention.
Modéré : procédures orthopédiques, cholécystectomie, maladies sévères.	Hémisuccinate d'hydrocortisone 50-75 mg pendant 2 jours.
Majeure : chirurgie digestive lourde, chirurgie cardiovasculaire.	Hémisuccinate d'hydrocortisone 50 mg/6h, débutée 2h avant l'intervention, poursuivie pendant 72h.

## 7. Arrêt d'une corticothérapie

Compte tenu de sa fréquence, cette situation nous paraît mériter une mention particulière.

L'axe cortico-surrénalien est constamment freiné durant une corticothérapie à doses supra-physiologiques.

Corticoïdes	Demi-vie (heures)	Puissance frénatrice
Cortisone	8-12	1
Cortisol	8-12	1,25
Prednisone	12-36	3-5
Prednisolone	12-36	3-5
Triamcinolone	12-36	3-5
Dexaméthasone	36-54	5-35
9 $\alpha$ -fluorohydrocortisone	8-12	10-15

Figure 9 : pouvoirs frénatrices des glucocorticoïdes

La récupération se fait selon la chronologie suivante : CRH hypothalamique d'abord, ensuite ACTH hypophysaire puis cortisol surrénalien (65).

L'interruption abrupte ou trop rapide d'une corticothérapie de longue durée peut toutefois provoquer les 3 importants problèmes cliniques suivants (90) :

- La maladie cause de la corticothérapie peut faire une nouvelle flambée.
- une suppression de l'axe HHS.
- un syndrome de sevrage des corticoïdes (84).

Certains patients peuvent présenter une dépendance psychogène à la corticothérapie qui se manifeste par un tableau voisin : fatigue, troubles de l'humeur,...etc., sans insuffisance corticotrope c'est le syndrome de sevrage (62, 87).

## 8. Conduite à tenir

En cas de stress majeur, le traitement pourra transitoirement être majoré, ou une substitution par hydrocortisone ajoutée, pour avoir une posologie de GC en moyenne équivalente à 40 à 60 mg d'hydrocortisone (10 à 15 mg de prednisone, à adapter en fonction du poids et des données cliniques).

En dessous de 5 mg/j de prednisone, un traitement substitutif par hydrocortisone est introduit. La posologie est alors de 20 mg d'hydrocortisone en une prise le matin pour favoriser la stimulation de l'axe corticotrope. Le patient doit à ce stade être considéré comme étant en insuffisance surrénalienne (91).

Après 2 à 4 semaines de substitution par hydrocortisone, une évaluation hormonale peut être proposée (il est préférable de ne pas évaluer l'axe corticotrope immédiatement après l'arrêt de la corticothérapie car la majorité des patients va récupérer rapidement). Le test au Synacthène® immédiat est l'examen de choix.

Une cortisolémie de base à 8 h ou un pic après Synacthène®  $> 20 \mu\text{g/dl}$  ( $550 \text{ nmol/L}$ ) permettent de conclure à une fonction surrénalienne normale et d'arrêter l'hydrocortisone. Si la cortisolémie après Synacthène® est  $< 20 \mu\text{g/dl}$ , le patient est en IS et le traitement substitutif doit être maintenu.

Un dosage du cortisol à 8 h (avant la prise d'hydrocortisone du matin), suivi éventuellement d'un test au Synacthène®, pourra être de nouveau réalisé tous les 6 mois pour

évaluer la récupération à distance. Après 6 à 12 mois, la plupart des sujets récupéreront une fonction surrénalienne normale (92, 93).

Dans le cas où l'hydrocortisone a été arrêtée après un test au Synacthène® normal, la survenue de signes cliniques évocateurs IS chronique doit faire discuter un test à la métopirone ou une hypoglycémie insulinique. Rappelons qu'un certain nombre d'insuffisances corticotropes ont une réponse faussement normale au Synacthène. Toutefois, compte tenu de sa bonne tolérance et de sa simplicité, ce test doit rester l'évaluation de première ligne (92).

Un petit nombre de patients ayant reçu une corticothérapie prolongée à forte dose peuvent rester longtemps en IS ; cette situation est parfois définitive (93).



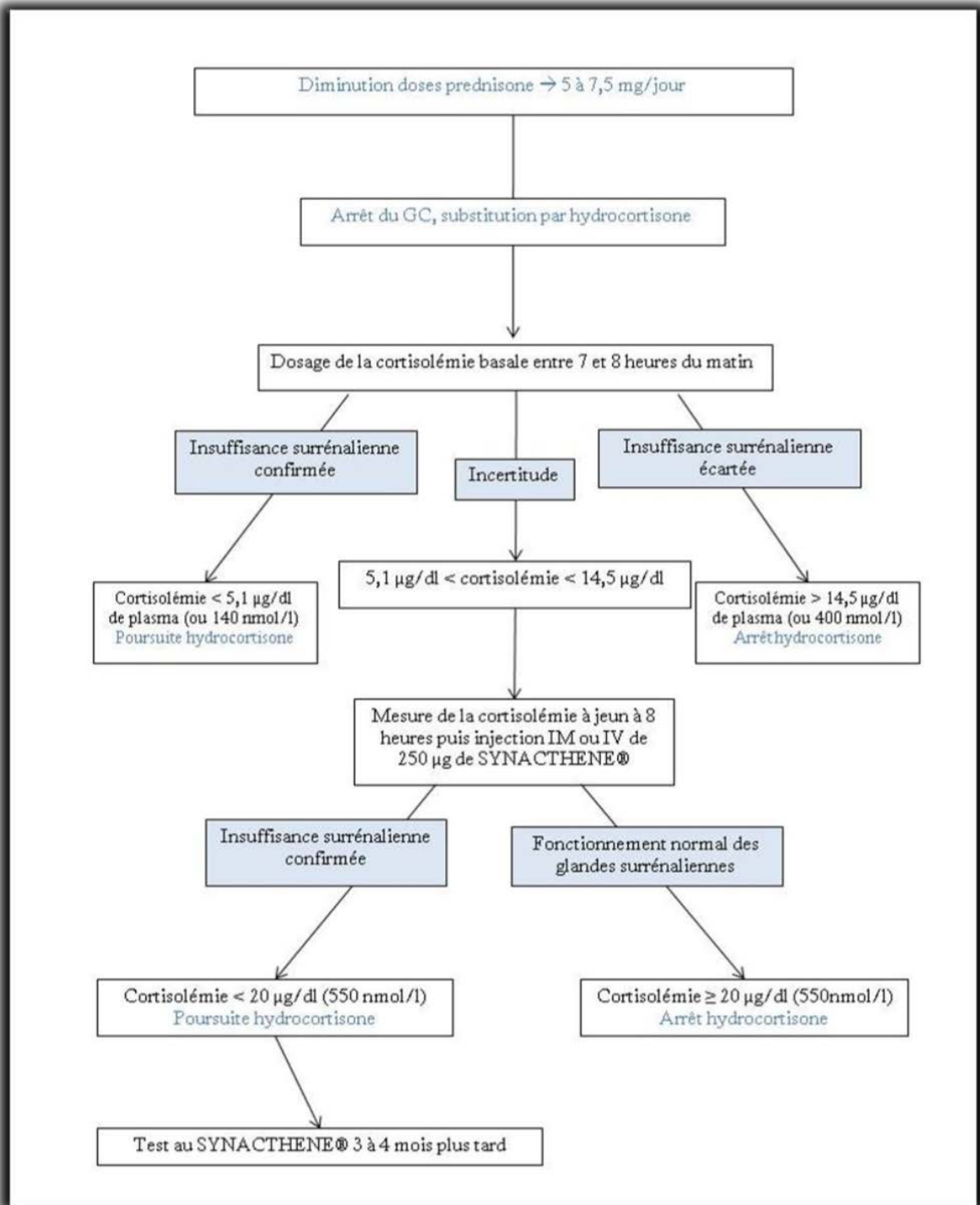


Figure 10 : schéma de la conduite à tenir de l'IS

## **Partie pratique**

### 1. Problématique

Les corticostéroïdes font partie du traitement de première intention des poussées modérées à sévères des maladies chroniques tels que : arthrite juvénile idiopathique (AJI) et syndrome néphrotique (SN)...etc. Normalement utilisés en cures courtes, ils peuvent parfois être prolongés.

Lors d'un traitement prolongé, il existe alors un risque d'IS transitoire à leur arrêt, lié au freinage de l'axe HHS, avec pour conséquence une inhibition de la sécrétion d'ACTH, entraînant une atrophie réversible du cortex surrénalien.

La corticothérapie prolongée est donc considérée comme la cause la plus fréquente d'IS secondaire, l'incidence de l'IS post-corticothérapie reste inconnue et semble sous-estimée.

### 2. Les Objectifs de l'étude

#### 2.1.Objectif principal

- 1- Estimer la prévalence de l'insuffisance surrénalienne corticotrope post-corticothérapie.

#### 2.2.Objectifs secondaires

- 1- Evaluer le risque réel d'une corticothérapie prolongée.
- 2- Sensibiliser les patients et les parents en particulier sur les effets secondaires des corticoïdes pris à long terme.
- 3- Attirer l'attention des professionnels de santé (médecins, pharmaciens et infirmiers) sur l'importance du dépistage systématique chez les enfants traités par les corticoïdes à long cours.
- 4- Rappeler les risques majeurs de l'usage abusif ainsi que l'arrêt brutal des corticoïdes.

# **Chapitre I : Matériels et méthodes**

## 1. Type, lieu et période de l'étude

Nous avons réalisé une étude épidémiologique, descriptive, transversale et uni-centrique au niveau du Service de pédiatrie "B" - CHU- Tlemcen, sur une période de Octobre 2014 à Octobre 2021.

## 2. Population d'étude

Notre étude a porté sur 310 enfants de différents âges présentant des maladies chroniques (AJI, SN, Uvéite) et traités par les CTC pendant une longue durée.

Lors de l'analyse statistique des données, 250 patients ont été exclus car ils étaient toujours sous corticoïdes mais ils n'ont pas encore atteint le seuil de décroissance du fait d'une cortico-dépendance.

Donc, nous nous sommes intéressées uniquement aux patients qui ont déjà subi une décroissance de leur corticothérapie et qui sont en nombre de 60 enfants.

### 2.1. Critères d'inclusion

- Tous les enfants atteints de pathologies ou maladies chroniques, traités par les corticoïdes pendant une durée supérieure ou égale à 03 mois.
- Les enfants atteints le seuil de décroissance de leur corticothérapie.

### 2.2. Critères de non inclusion

- Les enfants non atteints de maladies chroniques et non traités par les corticoïdes ou traités pendant moins de 03 mois.
- Les enfants dont la durée, les modalités de décroissance des corticoïdes et le dépistage de l'IS n'étaient pas détaillé

## 3. Définitions

- Cortico-dépendance :** Les patients sont dits cortico-dépendants lorsqu'ils sont incapables d'arrêter leur traitement par CTC sans réactivité de leur maladie, ou lorsqu'une rechute nécessite un traitement par CTC dans les 3 mois suivant leur arrêt.
- Cortico-résistance :** Les patients sont dits cortico-résistants lorsque la maladie est toujours active malgré un traitement par CTC à la dose d'au moins 0.75 mg/kg/j.
- Insuffisance surrénalienne biologique** Un cortisol de 8h inférieur à 30 ng/ml (83 nmol/l) permet d'affirmer le diagnostic d'IS et une valeur à 200 ng/ml (550 nmol/l)

permet d'exclure avec certaines réserves. Entre ces deux valeurs, la majorité des auteurs préconisent la réalisation d'un test au synacthène pour trancher.

- Test au synacthène (10% de faux positifs) 1µg/l : Ce test consiste à prélever à H0 un cortisol de 8h ainsi qu'une ACTH pour déterminer le niveau de base de cortisol. Une injection ACTH synthétique à la dose de 1 µg/l est ensuite effectuée, suivie du dosage de cortisol et d'ACTH à 30 min puis à 1 heure. Avec une fonction surrénale saine, la concentration de cortisol doit doubler à 1 heure. Le test est considéré comme normal (IS exclue) si le taux de cortisol à H1 est supérieur à 210 ng/ml (600 nmol/l).
- Durant notre recueil de données, la cortisolémie de 8 h était interprétée selon les normes du Service de la médecine nucléaire (101.20 – 535.70 nmol/l).

#### **4. Recueil des données**

Les informations complètes ont été obtenues et recueillies à partir des fiches d'enquête élaborées en fonction des différentes variables étudiées :

- Age.
- Sexe.
- Maladie inflammatoire chronique.
- Médicaments reçus.
- Corticothérapie : dose maximale, durée totale, effets II, modalités de décroissance.
- Insuffisance surrénalienne : signes cliniques, décompensation aiguë.
- Dépistage : cortisol de 8h, ACTH, test au Synacthène.
- Relais par hydrocortisone.

#### **5. Critères de jugement**

##### **5.1. Les critères de jugement principal**

- Présence d'un test de dépistage de l'IS : cortisol de 8h et/ou test au Synacthène.

##### **5.2. Les critères de jugement secondaire**

- Modalités de décroissance de la corticothérapie.
- Présence ou non d'un relais par l'hydrocortisone.
- Présence d'IS biologique.
- Présence des symptômes cliniques en cas d'IS.
- Présence d'IS aiguë (décompensation aiguë).

## 6. Traitement et analyse statistique des données

Le traitement des données était à la fois manuel et informatisé. Les étapes suivantes étaient suivies :

- La vérification des données et la correction des éventuelles erreurs d'enregistrement sur les fiches de collecte de données.
- Le codage des données.
- Les données étaient saisies sur le logiciel SPSS pour l'analyse.
- La saisie, le traitement de texte, des tableaux, des graphiques et des figures étaient effectués à l'aide des logiciels Word et SPSS et EXCEL.
- Le dépouillement manuel des données qualitatives.

## 7. Aspect éthique de l'étude

L'anonymat et la confidentialité des dossiers des patients colligés étaient respectés conformément aux règles d'éthique médicale et la législation sur la recherche biomédicale et scientifique.

L'étude s'est déroulée sous la responsabilité éthique et scientifique de notre médecin encadrant Dr Bouriche.

## **Chapitre II : Résultats**



## 1. Description de la population analysée

### 1.1. Sexe et Âge

- Parmi les 60 patients qui ont déjà subi une décroissance de leur corticothérapie, il y'avait 36 garçons soit 60% et 24 filles soit 40% ; l'âge moyen était 7.62 ans +/- 3.81 avec des extrêmes allant de 2 ans à 15 ans.

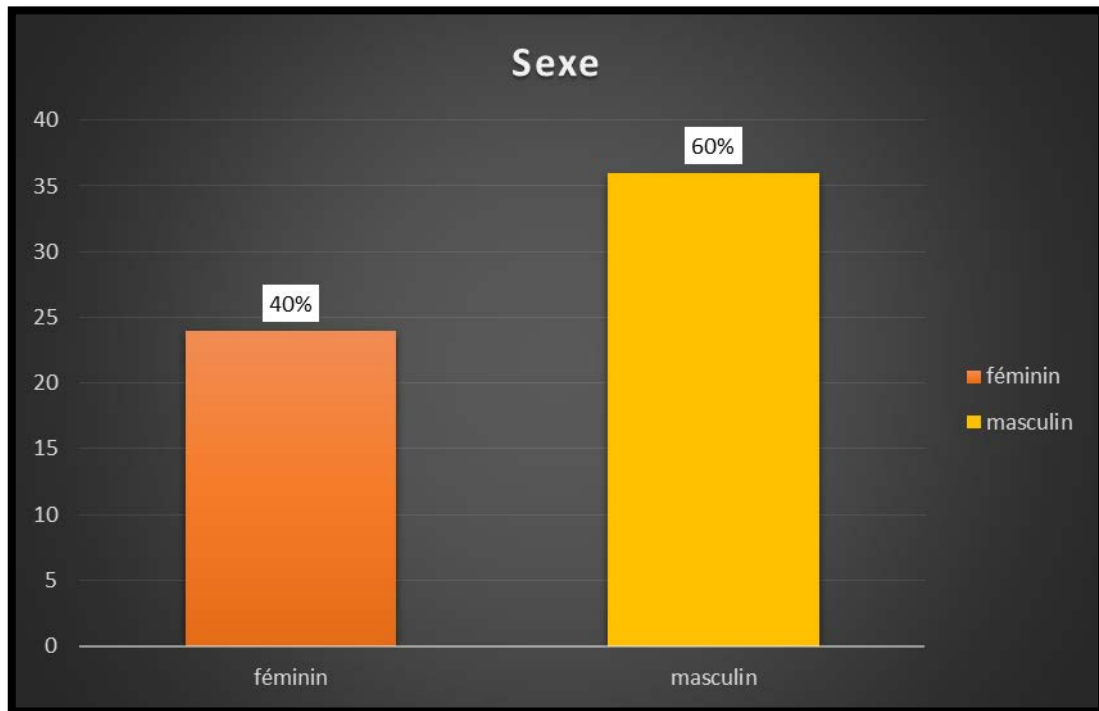


Figure 11 : Répartition de la population selon le sexe.

Tableau 5: Description détaillée de la population étudiée.

<b>Sexe :</b>	
Féminin	24 (40%)
Masculin	36 (60%)
<b>Age :</b>	
De 2 à 9 ans	41 (68.33%)
De 10 à 15 ans	19 (31.66%)

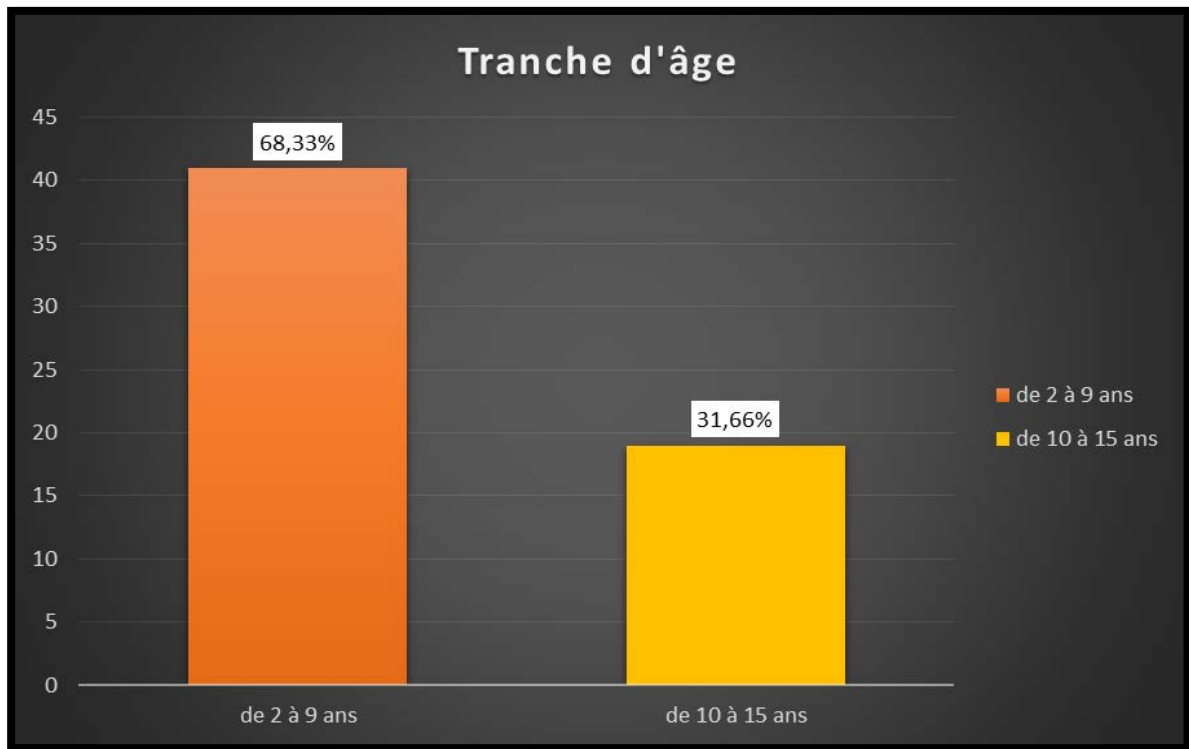


Figure 12 : Répartition de la population selon l'âge.

### 1.2. Type de la maladie chronique

- 24 (40%) enfants avaient une arthrite juvénile idiopathique, 32 (53.33%) un syndrome néphrotique et 4 (6.67%) une uvéite. Tous ont été traités par les CTC dès leur présentation au niveau du service de pédiatrie.

Tableau 6 : Type de la maladie chronique (MC)

Type de la MIC :	
Arthrite juvénile idiopathique	24 (40%)
Syndrome néphrotique	32 (53.33%)
Uvéite	4 (6.67%)

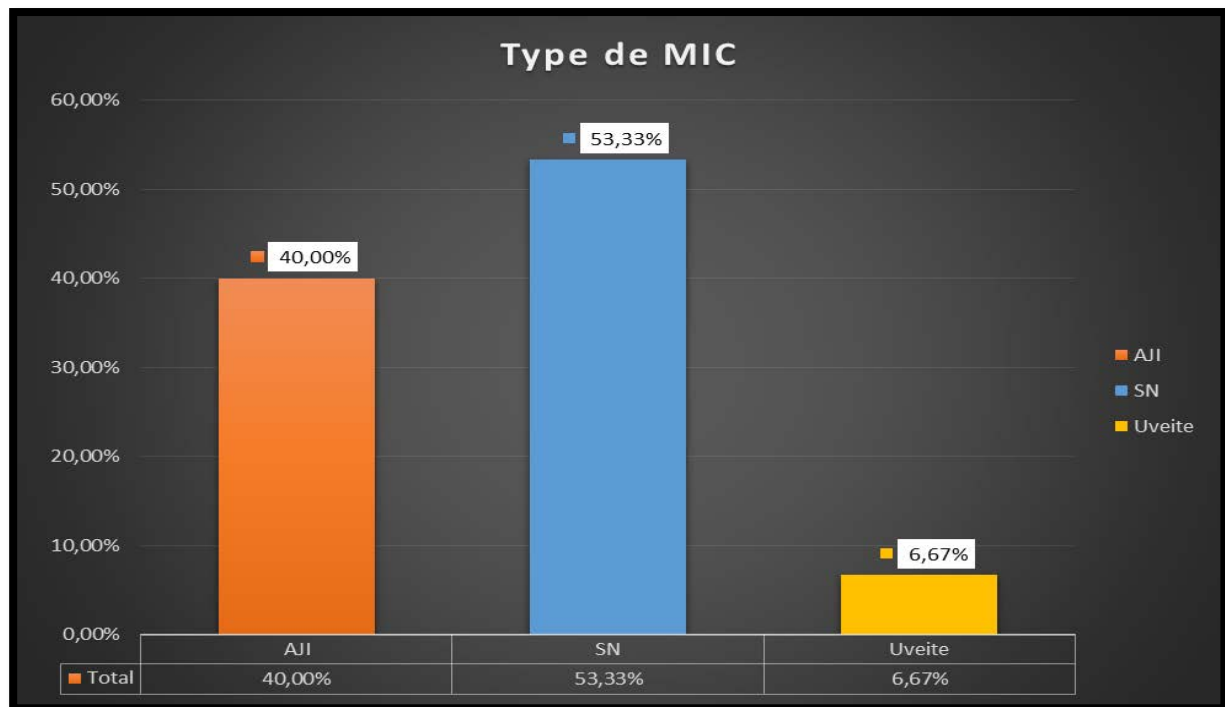


Figure 13 : Répartition de la population selon les MC.

### 1.3.Médicaments reçus

Plusieurs médicaments ont été prescrits durant toutes les durées de traitement des enfants tels que : les inhibiteurs du TNF-alpha (etanercept "Enbrel®"), anticorps monoclonaux (adalimumab "Humira®"), immunosuppresseurs (mycophénolate mofétil MMF et ciclosporine), méthotrexate, hormones de croissance (norditropine "Nordiflex®") permettant principalement de stimuler la croissance chez l'enfant et diverses autres molécules médicamenteuses désignées selon la pathologie présente.

Tableau 7 : Les différents traitements d'entretien des MC.

Mdts reçus :	
Méthotrexate	27 (45%)
Etanercept	15 (25%)
Adalimumab	12(20%)
MMF	20 (33.33%)
Ciclosporine	4 (6.67%)
Cyclophosphamide	1 (1.67%)
Norditropine	11 (18.33%)

Antibiotiques	47 (78.33%)
Antifongiques	5 (8.33%)
Antiviraux (Aciclovir)	1 (1.67%)
Antiinflammatoires non stéroïdiens	8 (13.33%)
Antihistaminiques	10 (16.67%)
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	13 (21.67%)
Diurétiques	1 (1.67%)
Biphosphonates	3 (5%)
Salbutamol	4 (6.67%)

Après analyse des dossiers médicaux, on a remarqué que les médicaments suivants : méthotrexate, etanercept, adalimumab, mycophénolate mofétil et ciclosporine étaient des molécules d'entretien de la maladie inflammatoire en cause, elles ont été prescrites principalement dès le début de traitement afin d'arrêter l'administration des corticoïdes.

La méthotrexate a été prescrite chez tous les patients atteints d'AJI. Le MMF et la ciclosporine ont été destinées pour les patients souffrant d'un SD.

Par contre, tous les autres médicaments comme : les antibiotiques, antifongiques, biphosphonates et hormone de croissance... ont été délivrés en deuxième lieu après apparition des effets indésirables des corticoïdes tels que : les infections fréquentes, modification de la densité minérale osseuse, maladies cardiovasculaires, perturbation de l'axe HHS et retard de croissance, ce qui explique l'utilisation de ces derniers.

## 1.4. Corticothérapie ou corticoïdes de synthèse

### 1.4.1. CTC oraux

- 20 patients soit 33% ont été traités par Prednisolone "Solupred®" 5mg, 33 patients soit 55% par Prednisone "Precortyl®" 5mg, 06 patients soit 10% par les deux Prednisolone/Prednisone et un patient soit 2% traité par Bétaméthasone "Celestene®" 2 mg.

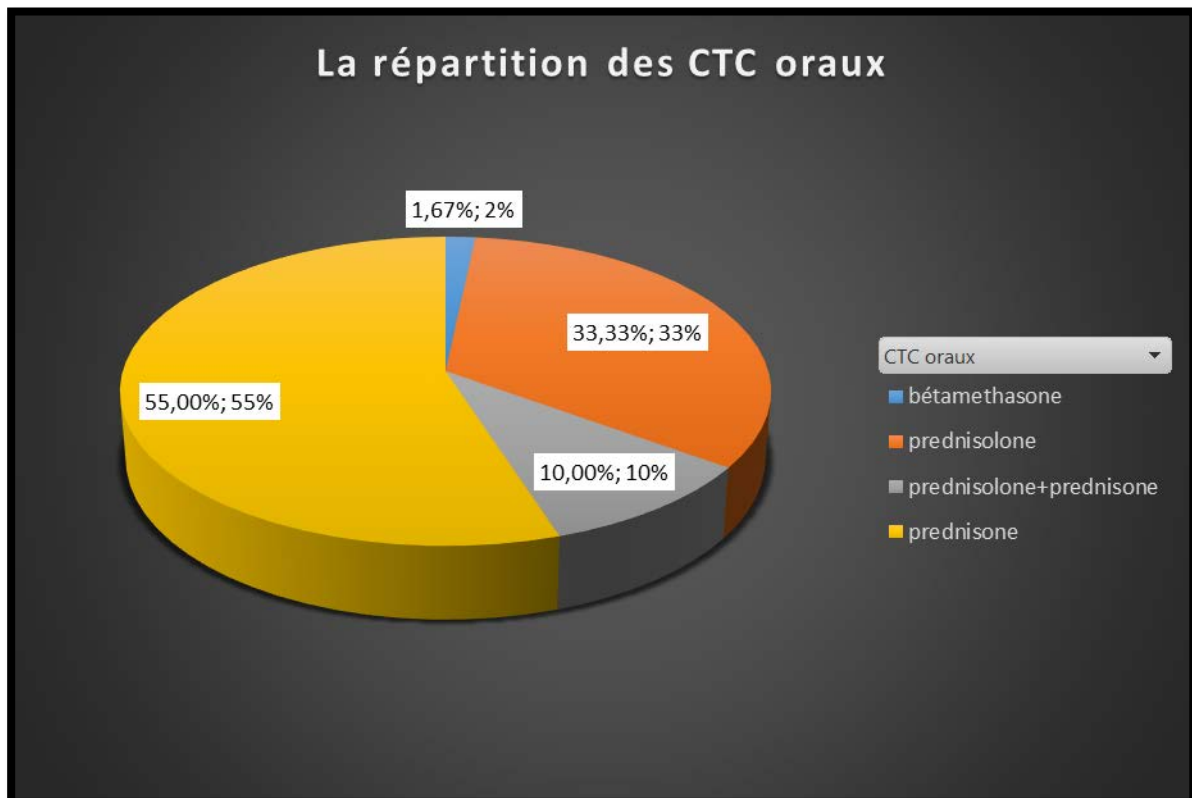


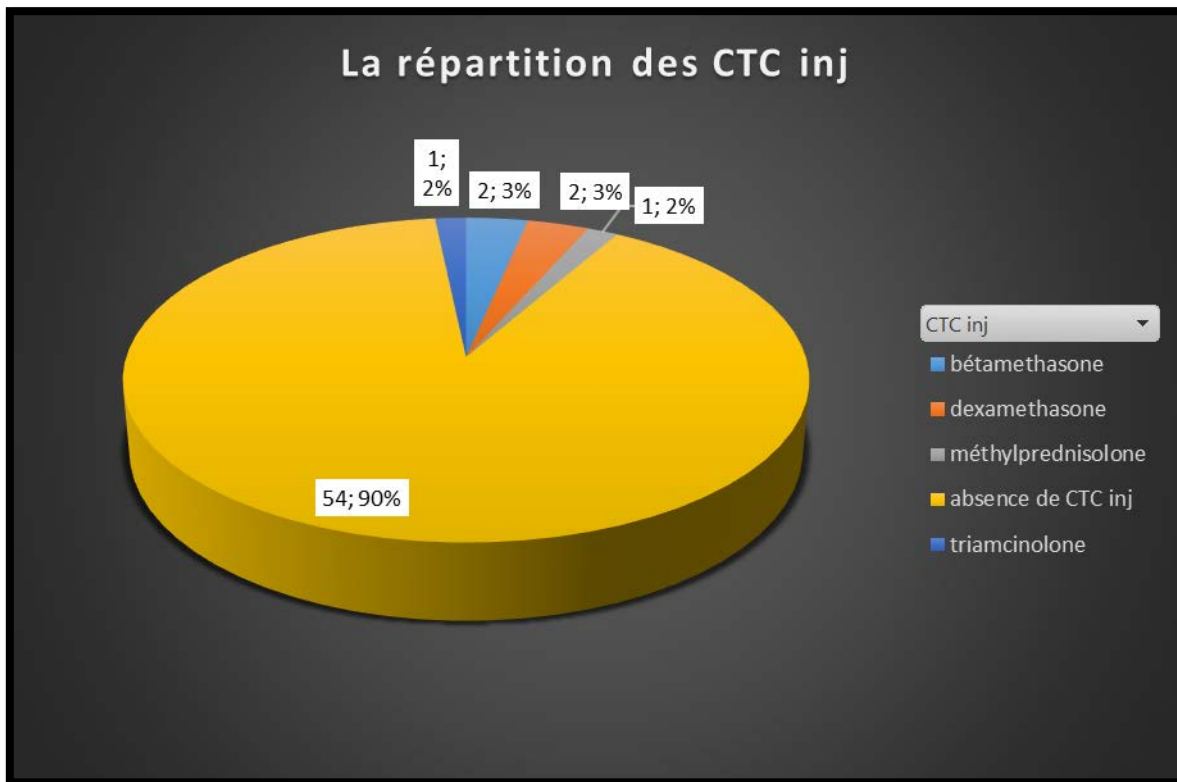
Figure 14 : Représentation graphique des différentes spécialités des CTC oraux utilisées.

### 1.4.2. CTC injectables

Tableau 8 : Le pourcentage (%) des CTC injectables utilisés.

CTC injectables :	%
Bétaméthasone	2 (3.33%)
Dexaméthasone	2 (3.33%)
Triamcinolone	1 (1.67%)
Méthylprednisolone	1 (1.67%)

- 6 patients parmi eux ont bénéficié aussi d'une corticothérapie par voie générale en parallèle avec la corticothérapie orale, suite à une rechute brutale de leur maladie inflammatoire ou un état de stress exemple : fièvre, infection, traumatisme...etc.



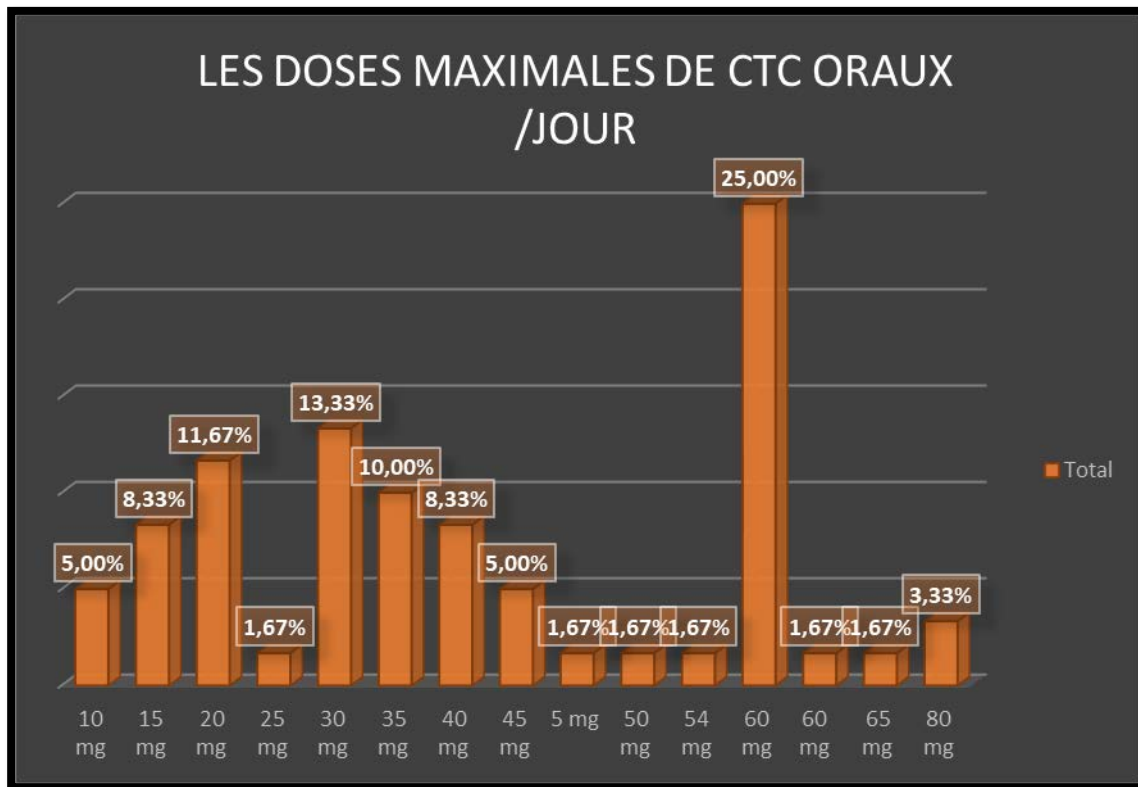
**Figure 15 : Représentation graphique des CTC injectables utilisés.**

#### 1.4.3. Autres formes de CTC

- Un seul patient a reçu en plus, un GC par voie d'inhalation FLIXOTIDE® "propionate de fluticasone" en aérosol. C'est un médicament prophylactique destiné à soulager les crises d'asthme.

#### 1.4.4. Doses maximales et durées totales de traitement

- Les doses maximales des corticoïdes de synthèse étaient différentes d'un enfant à l'autre, allant de 5 mg/j jusqu'à 80 mg/j avec une dose moyenne de 39 mg/j. Le choix de la dose maximale dépendait de la situation médicale et le suivi.

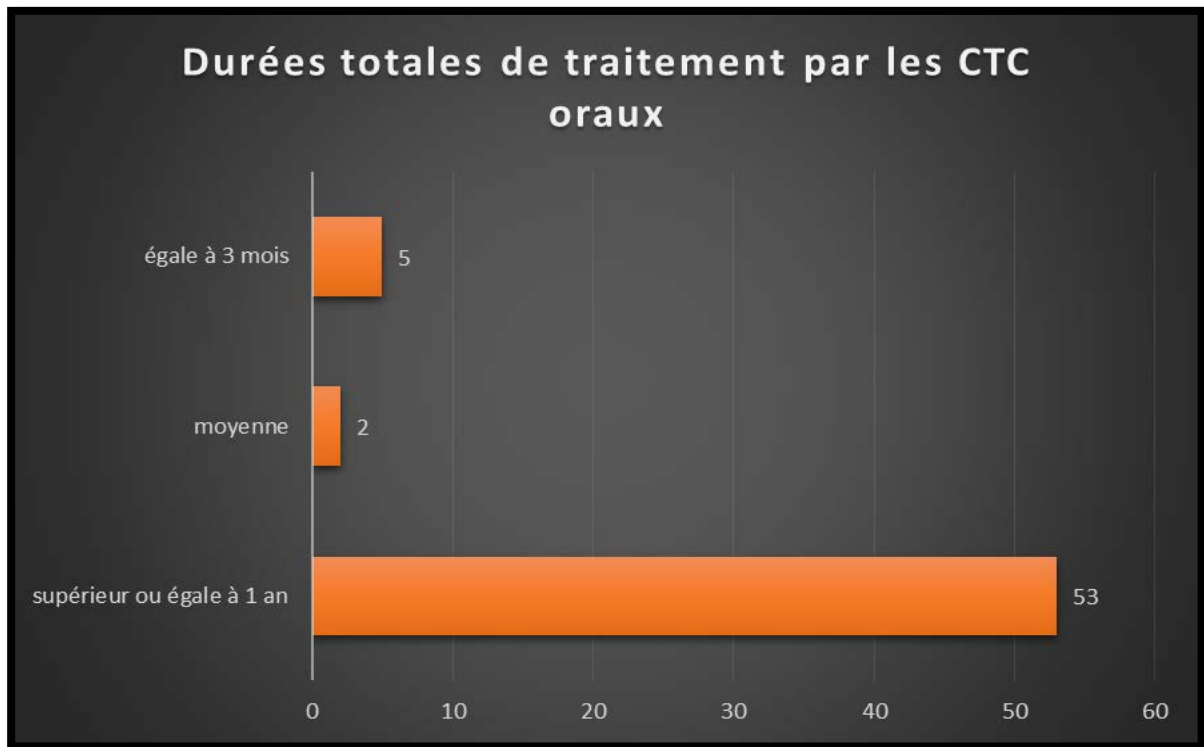


**Figure 16 : Représentation graphique des doses maximales atteintes durant le traitement par les CTC.**

**Tableau 9 : Répartition de la population selon la durée totale de traitement par les CTC.**

Durée :	
Maximale > ou = 1an	53 (88.33%)
Moyenne	2 (3.33%)
Minimale = 3 mois	5 (8.33%)

- Tous les patients ont pris les corticoïdes pendant de longues durées.
- Il y avait 53 patients qui ont été traités par les CTC pendant 1 an ou plus, Une durée suffisante pour avoir des effets secondaires graves et intenses .



**Figure 17 : Représentation graphique des durées totales de traitement par les CTC oraux**

#### **1.4.5. Effets secondaires des CTC**

Durant notre stage de mémoire, on a remarqué que les effets secondaires des CTC ont été apparus chez tous ces patients même ceux qui ont été traités pendant des durées plus ou moins faibles de 3 à 4 mois.

Les effets secondaires les plus fréquents étaient : des modifications physiques ou syndrome de cushing (arrondissement du visage, hirsutisme et redistribution de graisse, des fontes musculaires au niveau des jambes et des bras...), des érythèmes et lésions cutanées, des infections récurrentes, l'ostéoporose, le retard de croissance, la cataracte, l'hypertension, l'hyperglycémie/diabète et la perturbation de l'axe HHS.

#### **1.4.6. La décroissance de la corticothérapie**

La décroissance de la corticothérapie n'était pas homogène et pratiquement chaque patient avait son propre schéma de décroissance que ce soit pour la durée de la forte dose ou pour les modalités de décroissance. Elle dépendait de la maladie causale et du médecin traitant.



Cette décroissance a été effectuée par paliers afin d'éviter les rechutes des maladies et le risque dû au sevrage des corticoïdes.

### 1.5. Apport de suppléments

Toute la population traitée par les CTC (60 patients) a été bénéficiée d'une supplémentation phosphocalcique et vitaminique D afin de prévenir la déminéralisation osseuse et les fractures.

### 1.6. Les signes cliniques de l'IS corticotrope

Les signes cliniques d'une IS corticotrope sont : fatigue, anorexie, nausées, arthralgies, myalgies et pâleur.

Les 23 patients qui avaient déjà une cortisolémie basse, ont tous présenté des signes cliniques de l'IS corticotrope. Mais ces manifestations cliniques peuvent être souvent trompeuses et prises à tort pour une rechute de la maladie inflammatoire de base imposant la corticothérapie.

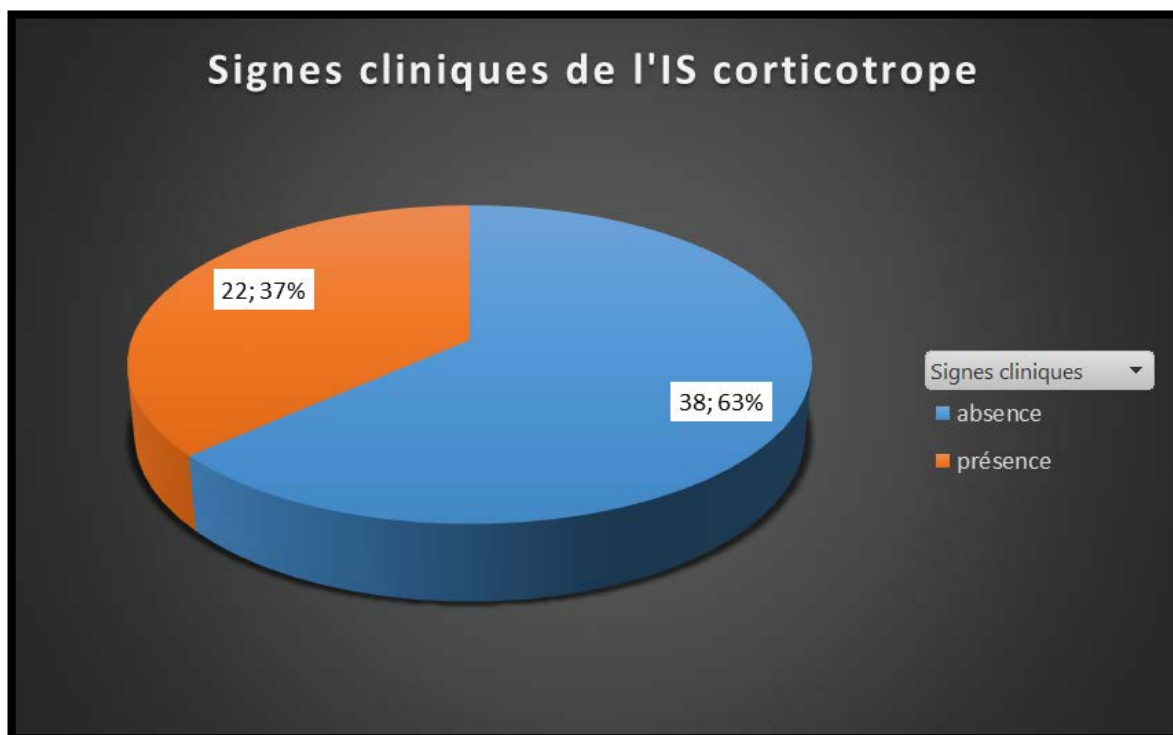


Figure 18 : Répartition de la population selon les signes clinique de l'IS.

### 1.7. Décompensation aigue

- Parmi les 23 patients diagnostiqués d'une IS corticotrope par une cortisolémie de 8h, 5 patients soit 8% ont subi une décompensation aigue.

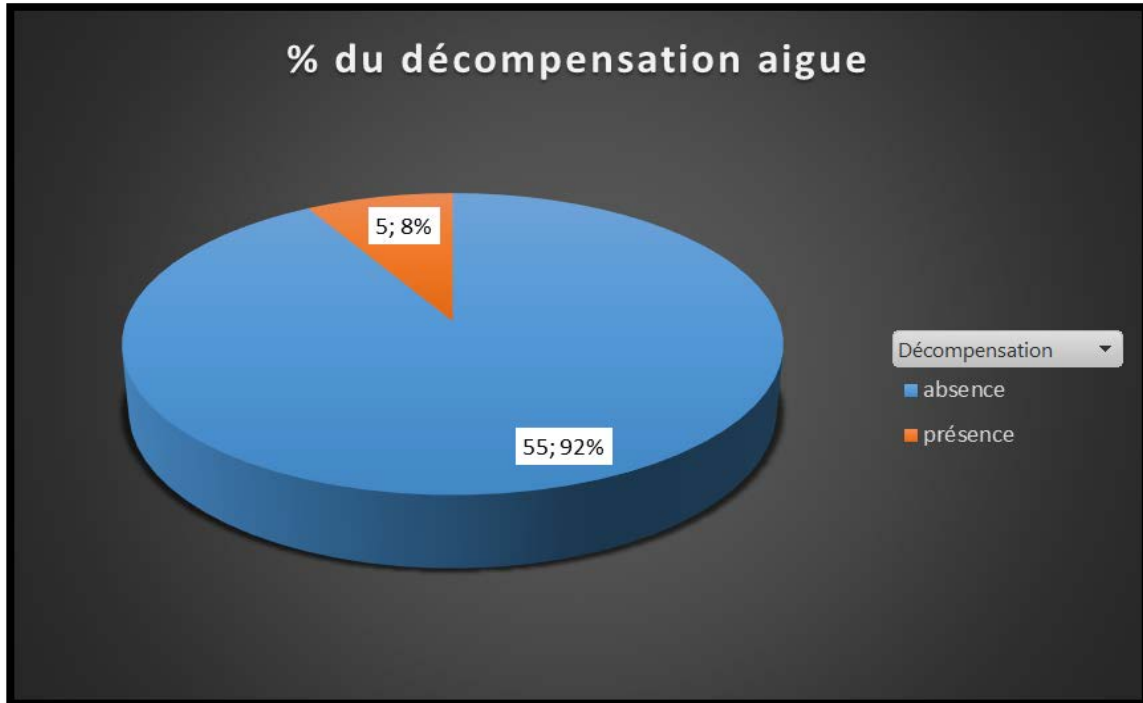


Figure 19 : Répartition de la population selon l'apparition d'une décompensation aigue lors d'une IS.

### 1.8. Le Dépistage

#### 1.8.1. Cortisolémie de 8h

- 60 patients soit 100 % ont été dépistés par une cortisolémie de 8h, 36 patients soit 61.7 % avaient une cortisolémie de 8h normale et 23 patients soit 38.3% avaient une cortisolémie de 8h basse < à 101.20 nmol/l.

Tableau X : Les résultats de la cortisolémie de 8h.

Examen de dépistage :	Cortisolémie de 8h (en % de patients)
Cortisol normal	36 (61.7 %)
Cortisol bas < à 101 nmol/l	23 (38.3 %)

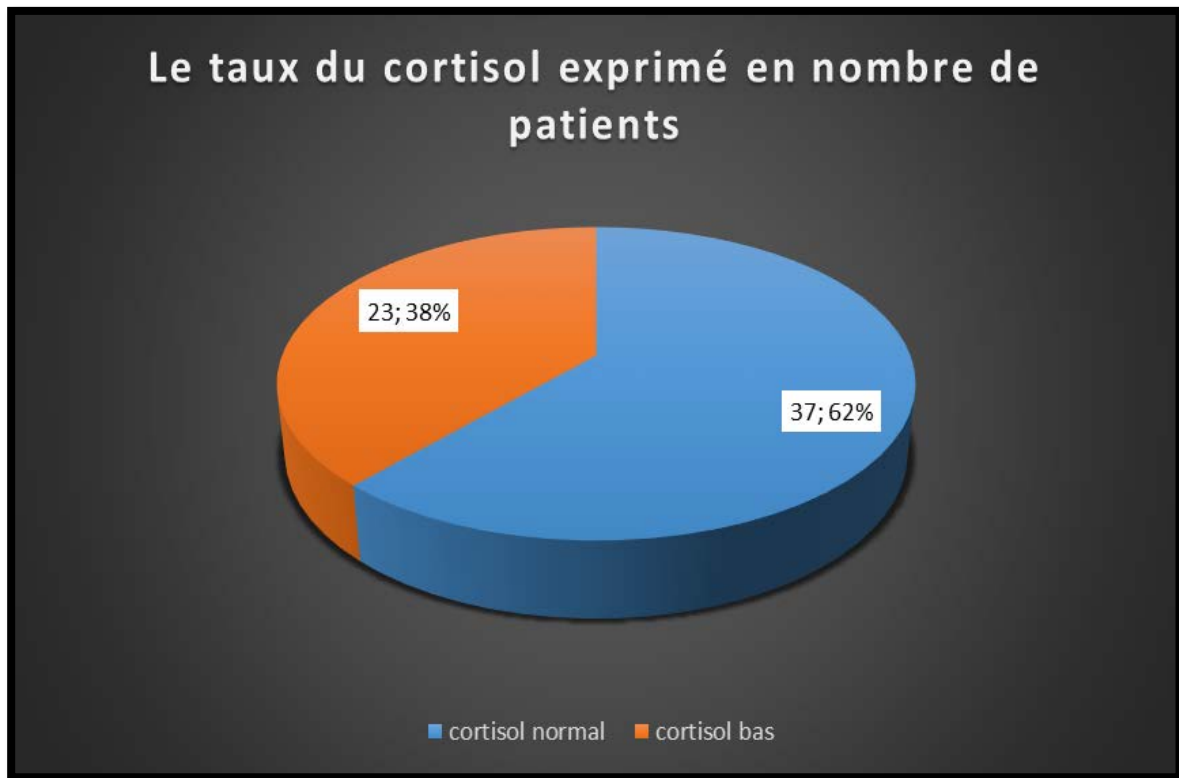


Figure 20 : Répartition de la population selon le taux du cortisol basal

### 1.9.ACTH

- Le dosage de l'ACTH a été effectué que pour 14 patients qui ont déjà montré une cortisolémie basse dont 04 patients soit 6.67 % avaient un ACTH bas et 10 soit 16.67 % avaient un ACTH normal.

### 1.10. Insuffisance surrénalienne biologique

- Selon les résultats biologiques obtenus, les 23 patients qui ont démontré un taux de cortisol basal bas (en dessous des normes), ont été considérés comme étant des insuffisants surrénaliens.

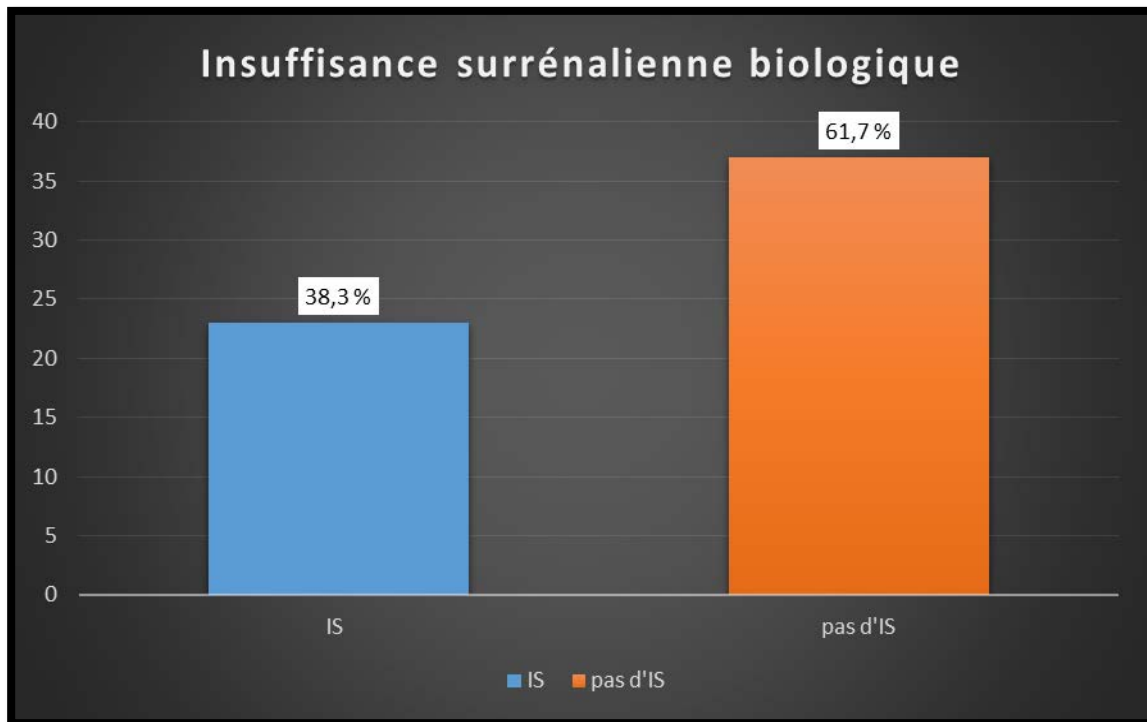


Figure 21 : Répartition de la population selon la présence d'une IS biologique.

### 1.11. Relais par l'hydrocortisone

- Parmi les 23 patients ayant une cortisolémie basse, 22 soit 37% ont été relayés par l'hydrocortisone. Le 23ème patient a gardé sa dose élevée de GC de synthèse qu'elle était largement couvrante.
- La durée de l'hydrocortisone c'est-à-dire la durée de l'IS corticotrope a été différente d'un patient à l'autre allant de 1 mois et demi jusqu'à plus de 2 ans.

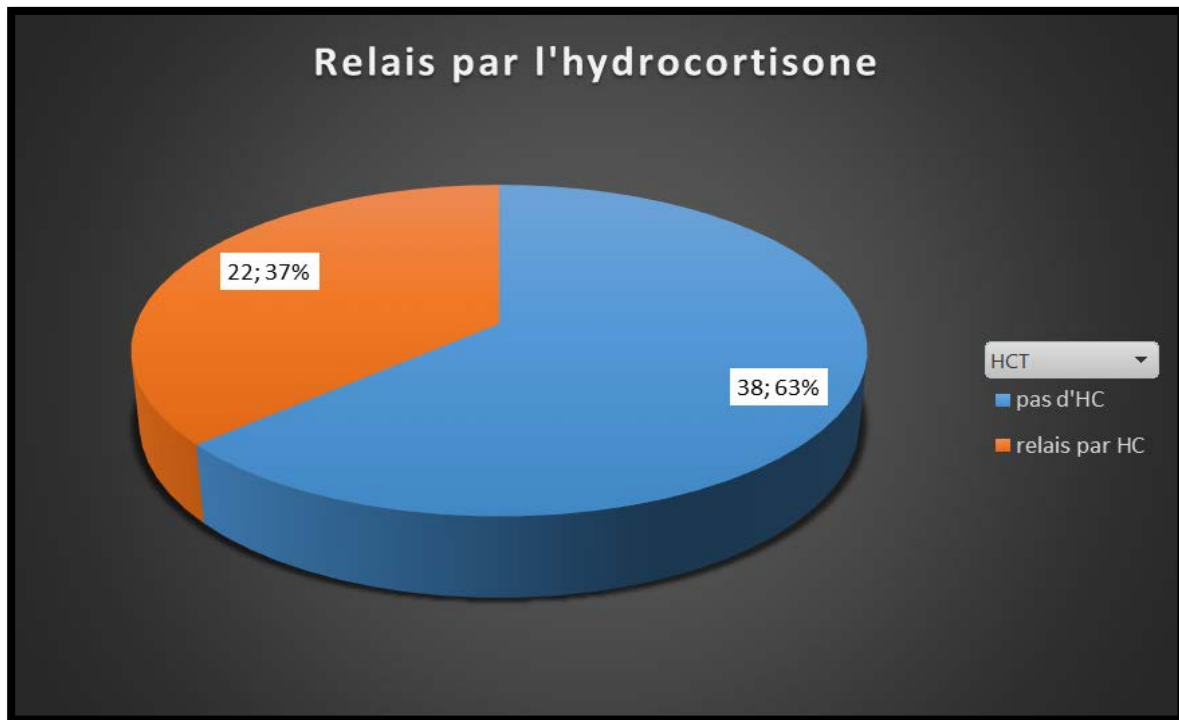


Figure 22 : Répartition de la population selon le relais par l'hydrocortisone.

### 1.12. La Surveillance

- La surveillance des patients surtout les insuffisants surrénaliens se fait par une cortisolémie de 8h tous les 3 mois afin d'arrêter l'HC, en attendant le test au Synacthène.

### 1.13. Test au Synacthène®

Le test au Synacthène a été effectué chez uniquement 9 patients dont 07 patients soit 11.67% avaient une réponse négative ce qui signifie la présence d'une atrophie de la glande surrénale par absence prolongée de la stimulation hypophysaire et 02 patients soit 3.33% avaient une réponse positive c'est à dire l'obtention d'un taux de cortisol dépassant 550 nmol/l et récupération de l'activité surrénalienne.

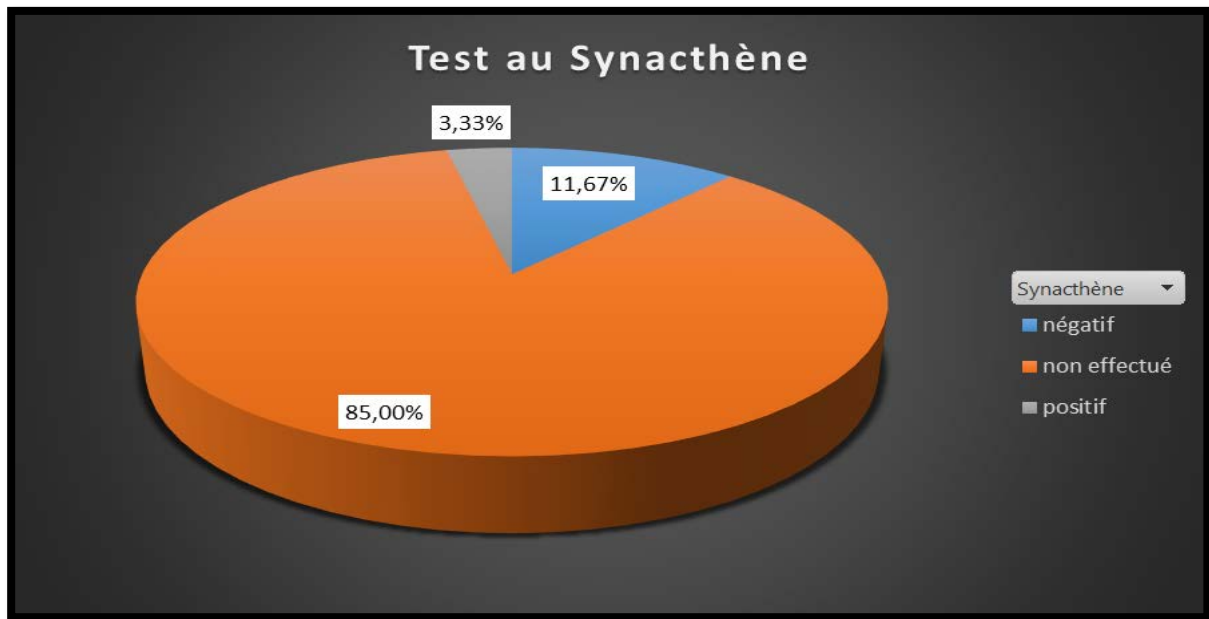


Figure 23 : La réponse au test de Synacthène en % de patients.

#### 1.14. Récupération de l'axe corticotrope

Parmi les 23 (38.3%) patients insuffisants surrénaliens, 16 (69.57 %) ont récupéré une fonction surrénalienne normale.

Pour les 09 sujets testés par le Synacthène : 02 patients ont récupéré leur axe corticotrope après réalisation du test de Synacthène (un patient a donné un taux de cortisol normal directement après le test de stimulation, une autre patiente a récupéré sa fonction surrénale 3 mois et demi plus tard). Sur les 7 pathologiques qui avaient une réponse négative au Synacthène : 04 ont récupéré leur axe corticotrope sachant que le délai de récupération était très variable avec des extrêmes allant de 6 mois à 1an.03 patients ont été restés pathologiques et toujours sous traitement de l'IS (l'hydrocortisone).

Pour les 14 autres sujets, on a remarqué chez 10 patients une normalisation du taux de cortisol autour de 200 nmol/l allant jusqu'à 300 nmol/l après une exploration de contrôle par une cortisolémie de 8 h tandis que 04 sujets ont démontré un taux de cortisol très bas ce qui signifie la non récupération de leur axe corticotrope.

---

Synacthène ( 09 sujets)	Cortisolémie de 8h ( 14 sujets)
06 ont récupéré leur axe corticotrope	10 patients ont récupéré une fonction surrénalienne normale après normalisation du taux de cortisol
03 ont restés pathologiques et sous HC	04 sujets ont démontré un taux très bas

Résultat final : 07 cas d'ISC post-corticothérapie non récupérés

## **Chapitre III : Discussion**



Nous avons mené une étude transversale afin d'estimer la prévalence d'une insuffisance surrénalienne cortico-induite.

Les CTC sont des molécules très largement utilisées en pratique clinique, en raison de leurs effets miraculeux sur la douleur et l'inflammation. La puissance relative du GC utilisé, la dose quotidienne administrée et la durée du traitement, la voie et le moment de l'administration, ainsi que des facteurs individuels tels que : l'âge, des facteurs génétiques, déterminant le délai de survenue de complications potentiellement graves, incluant la suppression de l'axe corticotrope.

Le thème adopté par notre médecin encadrant Dr Bouriche et par nous, s'agit d'un sujet très intéressant et très étonnant qui doit être discuté et pris en considération par toutes les spécialités médicales et surtout les médecins libéraux.

Malheureusement, à l'heure actuelle il n'existe pas assez d'études concernant l'IS cortico-induite chez l'enfant et en particulier sur les AJI et SN.

## **2. Population d'étude**

### **2.1. Sexe, âge et Type de MIC**

Les 60 patients inclus dans cette étude, ont reçu une corticothérapie au long cours (allant de 3 mois jusqu'à plus d'un an) et ont subi par la suite une dégression de ces corticoïdes après disparition des signes cliniques en rapport avec la maladie causale.

Parmi eux, il y'avait 36 garçons soit 60% et 24 filles soit 40% avec un âge moyen de 7.62 ans, souffraient tous des maladies chroniques (AJI 40%, SN 53.33%, Uvéite 6.67%).

Une étude rétrospective qui a été faite en 2020 par Grandjean Camille sur l'IS à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée chez les enfants et adolescents atteints de MICI (maladie inflammatoire chronique intestinale) suivis au CHU de Caen. Cette dernière a inclus 58 patients dont 52% garçons et 48% filles avec un âge moyen au moment du diagnostic de 11.9 ans. 55% avaient une maladie de Crohn, 41% une rectocolite hémorragique et 3% une colite indéterminée (94).

Nous observons donc une prédominance masculine dans les deux études.

## 2.2. Corticothérapie

### 2.2.1. Formes, doses et durées de traitement par CTC

D'après nos résultats, les GC oraux étaient les formes les plus utilisées.

Sachant qu'une dose plus élevée et une utilisation plus longue présentent le risque le plus élevé, d'autre part une faible dose d'un GC de synthèse prise de manière chronique ne met pas le patient à l'abri d'une insuffisance surrénalienne.

Durant l'analyse des dossiers médicaux, on a rencontré un cas très étonnant où une patiente avec une uvéite traitée par la prednisolone à une dose faible de 5 mg/j pendant une durée de 3 mois seulement. Après avoir effectué une cortisolémie de 8h, ils ont trouvé un taux très bas égal à 28 nmol/l, ce qui signifie la présence d'une insuffisance surrénalienne.

Par ailleurs, un autre cas d'un petit garçon âgé de 5ans qui souffrait d'une AJI et traité pendant une très longue durée (2 ans) par la bétaméthasone par voie orale à une dose de 12 mg/j et prescrite par un médecin libéral, cela lui a induisait une suppression de l'axe corticotrope. Ensuite, il s'est présenté au niveau du service pédiatrie avec les signes d'une décompensation aigue.

Nous pouvons donc conclure qu'il n'y a plus de forme d'administration, de posologie, de durée de traitement ou de maladie sous-jacente pour laquelle une insuffisance surrénalienne peut être exclue avec certitude.

Une seule étude en double aveugle a comparé les GC oraux et injectés dans la rhinite allergique (RA). Laursen et ses collègues ont administré à 36 patients allergiques au pollen de bouleau soit une injection intramusculaire (IM) de propionate de bétaméthasone 5 mg, plus phosphate de bétaméthasone 2 mg, soit de la prednisolone orale 7.5 mg tous les jours pendant 3 semaines. Les deux traitements ne différaient pas dans leur effet sur les symptômes du nez ou des yeux, mais réduisaient significativement les niveaux de cortisol plasmatique mesurés après 3 semaines de traitement dans le groupe prednisolone orale et non dans le groupe traité par IM. Le choix entre les GC par voie orale et par voie IM ne peut cependant pas être basé sur une seule étude. De plus l'administration de corticostéroïdes par voie IM peut provoquer une atrophie locale des tissus, alors que les GC oraux sont généralement moins coûteux et présentant l'avantage de pouvoir adapter la dose de traitement aux besoins changeants. La dose de traitement peut être ajustée en fonction de l'évolution des besoins (95).

### 2.2.2. Les effets secondaires des glucocorticoïdes

La fréquence de la gêne ressentie par les patients a été évaluée dans une étude. Le but était de rapporter les effets indésirables ressenties précocement par 77 patients traités par des corticoïdes (dose initiale  $\geq$  à 20 mg/j) pendant plus de 3 mois. Un examen clinique ainsi qu'un questionnaire standardisé étaient réalisés avant le début du traitement et après les 3 mois pour pouvoir différencier les symptômes liés à la pathologie et ceux liés à la prise de corticoïdes. 74 % de ces patients ont rapporté l'apparition d'effets indésirables précoces liés à la prise de corticoïdes. Les effets indésirables décrits étaient en % de patients : lipodystrophies (63%), insomnies (55%), troubles neuropsychiatriques (54%), hyperphagie (49%) et désordres cutanés (47%). Les épigastralgies et la rétention hydrosodée étaient rarement décrits par les patients. Les effets indésirables considérés comme les plus gênants par les patients étaient : la lipodystrophie (39%), les troubles de l'humeur (16%), les crampes (11%) et les insomnies (5%) (96).

Les complications de la corticothérapie orale au long cours peuvent entraîner une inobservance du traitement. Une autre étude a été effectuée en 2006 sur la qualité de vie de 44 patients traités par des CTC par voie orale au long cours.

Les plaintes concernaient (en % de patients) des modifications physiques (77.3% surtout rondeurs de visage), des problèmes cutanés (56.8%), des faiblesses musculaires des membres inférieurs (31.8%), des douleurs dorsales (25%) et des douleurs épigastriques (6.8%). Concernant l'alimentation et l'activité physique, 36.4% des patients ont eu des fringales, 43.2% ont vu leur appétit augmenter, 41% ont eu des envies de sucres rapides, 43% ont eu du mal à réfréner ces envies, 38% ont eu des envies de sel (fromage et pain) et 18% des patients avaient augmenté leur activité physique. Concernant la forme, le moral et le psychisme, 50% des patients se sont sentis « heureux et pleins », 2.3% se sont sentis déprimés et 16% épuisés (97).

Les effets secondaires osseux d'une corticothérapie prolongée ont été décrits pour la première fois en 1932 par Cushing. Il s'agit d'une des complications les plus fréquentes survenant lors de la prise de GC pendant une longue durée, son incidence est de 30% à 50%(98). D'après une étude menée par Van Staa et ses collaborateurs en 2000, le risque de fracture de la hanche est deux fois plus élevé pour les patients sous corticothérapie à des doses  $>$  à 7.5 mg/j d'équivalent prednisone par jour par rapport aux patients ne prenant pas de GC. Le risque de fracture vertébrale est quant à lui cinq fois plus élevé dans les mêmes conditions.

En effet le risque est particulièrement élevé lorsque la dose dépasse 15 mg d'équivalent prednisone par jour pendant au moins 06 mois(2).

Toutes ces études soutiennent la nôtre concernant l'apparition des effets secondaires lors d'une corticothérapie prolongée. Ces effets ont été apparus chez toute la population étudiée, plus précisément « les infections récurrentes » car les corticoïdes sont des immunosuppresseurs et cela a été confirmé par un pourcentage élevé d'antibiotiques utilisés (78.33%).

### **2.2.3. Décroissance de la corticothérapie prolongée**

Les modalités de décroissance d'une corticothérapie prolongée diffèrent d'un patient à l'autre dépendant de la pathologie traitée et du médecin traitant.

## **2.3. Supplémentation**

Dans notre étude, tous les patients sous corticothérapie prolongée ont reçu des suppléments calciques et vitaminique D de façon systématique.

De nombreuses études randomisées contrôlées contre placebo démontrent que la vitamine D (400 à 800 UI/j) et le calcium (1g/j) préviennent la perte osseuse chez les patients traités par des corticoïdes. De même l'utilisation de métabolites de la vitamine D (alfacalcidol à la dose de 1 mg/j et le calcitriol à 05-1 mg/j) était supérieure au calcium et au placebo (99).

Une méta-analyse récente regroupant l'ensemble des études sur le sujet confirme l'efficacité du calcium et la vitamine D dans la prévention de la perte osseuse cortico-induite. Le calcium seul ne prévient pas cette perte car son absorption intestinale dépend de la disponibilité de la vitamine D (99).

Il ressort donc qu'une supplémentation en vitamine D (quelle qu'en soit la forme) et en calcium doit être démarrée systématiquement avec un traitement corticoïde au long cours.

## **2.4. Signes cliniques de l'IS corticotrope**

Les signes cliniques de l'IS corticotrope chronique sont : fatigue, anorexie, nausées, myalgies, arthralgies et pâleur. Ces manifestations cliniques ont été présentes chez tous les patients diagnostiqués d'une IS corticotrope c'est-à-dire chez les 23 sujets. Ils se plaignaient tous de fatigue et de faiblesse musculaire. Il existe une étude faite par Marie-

Pierrette en 2018 chez une patiente âgée de 66 ans qui souffrait d'une fatigue chronique depuis plus de 2 ans, allant de médecin en médecin et considérée à tort comme dépressive, alors qu'elle présentait en fait une IS corticotrope, la cause de cette insuffisance était des infiltrations locales de Kenacort® (triamcinolone) faites par son dermatologue une fois par mois pour faire disparaître des cicatrices chéloïdiennes (100).

Mais l'apparition de ces signes cliniques ne peut pas confirmer la présence d'une insuffisance surrénalienne corticotrope car ils peuvent être confondus avec les signes de la maladie inflammatoire causale. Seule la biologie qui le confirme.

### **2.5. Décompensation aigue**

L'étude de Grandjean Camille 2020 n'a signalé aucun cas de décompensation aigue parmi les 58 patients durant toute leur corticothérapie prolongée (100).

Par contre, dans notre étude nous avons pu trouver 05cas (8.33%) de décompensation aigue. À partir d'une enquête auprès de médecins généralistes au Royaume Uni, la survenue de crises d'IS aigue a été rapportée chez 4% de patients (enfants et adultes) encours de corticothérapie inhalée pour asthme. Les manifestations cliniques étaient des hypoglycémies éventuellement associées à des crises convulsives, ou des troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma ou des signes plus frustes (léthargie, nausées) (87).

D'après nos données, une patiente qui suite à une autre maladie, son médecin libéral lui a prescrit Céléstène chronodose® "Bétaméthasone injectable" par voie intramusculaire. L'arrêt brutal de CTC injectable lui a provoqué une insuffisance surrénalienne aigue. Ensuite, la fille s'est présentée au niveau du service avec un tableau clinique évocateur : une déshydratation, vomissement et hypoglycémie.

Un second patient qui était un garçon âgé de 5 ans traité par la bétaméthasone par voie orale, prescrite par son médecin libéral pendant une très longue durée ce qui lui a causé une IS. En se présentant au niveau du service, l'enfant a développé les signes d'une décompensation aigue à l'occasion d'un stress.

Lors d'une décompensation aigue à l'occasion d'un stress, le diagnostic peut être difficile et peut mettre en jeu le pronostic vital : abdomen "pseudo-chirurgical", vomissements, fièvre, hypotension, hypoglycémie, déshydratation, et le patient doit être pris en charge immédiatement. Ces manifestations cliniques sont spécifiques à la décompensation aigue lors d'une IS.

## 2.6. Dépistage

### 2.6.1. Cortisolémie de 8 h

C'est l'examen de dépistage le plus effectué qui sert à estimer l'activité surrénalienne. Durant notre recueil de données, la cortisolémie de 8h était interprétée selon les normes du service "Médecine nucléaire" (101.2-535.7 nmol/l).

Toute la population étudiée (100 %) a été dépistée par la cortisolémie de 8h et selon les résultats obtenus, les médecins pouvaient déterminer l'arrêt des corticoïdes ou bien la substitution par l'HC en cas de déficit en hormone de stress "le cortisol". 23 patients soit 38.3 % ont démontré un taux de cortisol bas donc sont dits "insuffisants surrénaux".

La découverte d'un cortisol plasmatique bas est donc un signe biologique qui évoque la freination de l'axe corticotrope due à l'administration de GC.

Ensuite, une exploration de contrôle par la cortisolémie de 8h a été proposée tous les 03 mois afin d'arrêter la corticothérapie ou l'HC.

### 2.6.2. ACTH

Il a été proposé à plusieurs reprises par les prescripteurs du service pédiatrie surtout quand l'IS était plutôt redoutable. Son but est de reconnaître l'origine de l'IS corticotrope (centrale ou périphérique).

Il a été effectué chez 14 patients dont 04 patients (6.67 %) avaient un ACTH bas et 10 (16.67 %) avaient un taux normal, ce qui rend le dosage du taux d'ACTH non recommandé dans le cas d'une IS corticotrope et cela concorde avec littérature.

## 2.7. Relais par l'hydrocortisone

L'hydrocortisone est le traitement substitutif de l'IS corticotrope.

Dans notre étude, il y avait 22 patients soit (37%) qui ont été relayés par l'HC. La dose initiale de l'HC dans la majorité des cas était 20 mg/j. La diminution du corticoïde de synthèse a été continuée simultanément à la prise d'HC et lorsqu'il n'y avait plus de prise de molécule de synthèse, l'hydrocortisone a été poursuivie pendant un mois. Les médecins avaient tendance à augmenter la dose d'HC dans l'état de stress (fièvre, infection, intervention chirurgicale...etc.).

Ces patients relayés avaient une durée d'HC différente d'un sujet à l'autre allant d'environ 1 mois jusqu'à plus de 2 ans.

### 2.8. Test au Synacthène® :

C'est un test de stimulation réalisé au niveau du service de pédiatrie, par injection IV de 1 µg de Synacthène immédiat (un analogue d'ACTH) puis prélèvement du cortisol sanguin à T0, T30, T60. Le taux du cortisol doit être augmenté de 7 µg/dl entre deux temps.

Il a été effectué uniquement chez 09 (15%) patients car il s'agit d'une molécule qui n'est pas toujours disponible. Seulement 08 sujets avaient la chance de subir les deux examens de dépistage (le cortisol et le Synacthène), ces 08 sujets avaient déjà un cortisol bas et ont été explorés par le Synacthène afin d'éliminer l'IS.

Une étude rétrospective a porté sur les résultats des tests au Synacthène® 250µg en injection IM à 30 et à 60 minutes chez des patients prenant 5 mg ou moins d'équivalent prednisone. Dans cette étude, sera considéré comme pathologique toutes valeurs de cortisolémie inférieures ou égales à 18 µg/100ml. Entre 18 et 21 µg/100ml, le test sera peu discriminant. Au-delà de 21 µg/100ml on considérera le test comme normal(101).

Résultats :

- 45 patients, durée moyenne de traitement de 33.9 mois.
- 37.7% de tests normaux.
- 13% de tests indéterminés.

**Tableau 10:** validité des tests au Synacthène® en fonction des valeurs des CTC.

<Ou égal à 18µg/100ml	48.8%	22 tests pathologiques
Entre 18 et 21µg/100ml	13%	6 tests indéterminés
>21µg/100ml	37.7%	17 tests normaux

- Sur les 22 pathologiques :

- 6 patients n'ont pas eu d'autre test.
- 10 se sont normalisés ente le 2ème et 20ème jour.
- 1 est indéterminé au 9ème jour

- 4 sont restés pathologiques (traitement pour insuffisance surrénalienne définitive).

Dans la conclusion de cette étude, les auteurs (Pugnet et al en décembre 2006 "La revue de Médecine interne") confirment que lorsque la dose de prednisone (ou d'équivalent) est de 5 mg, le test au Synacthène est souvent anormal.

La plupart du temps il se normalise à un an. Il reste dans cette étude 04 cas d'insuffisances surrénaliennes définitives sur 45 patients, un chiffre non négligeable qui devrait inciter malgré les imperfections du test, à effectuer plus souvent le test au Synacthène® au moment d'un sevrage de corticoïdes (101).

D'après cette étude de Pugnet 2006, l'incidence de l'IS post-corticothérapie est non négligeable et elle est représentée par un pourcentage de 9 % (04 cas d'IS dans 45 patients).

### **2.9.Récupération de l'axe corticotrope**

On a colligé 23 cas soit 38.3 % d'IS biologique qui ont été explorés par une cortisolémie de 8h dont 16 (69.57 %) ont montré une récupération de la fonction surrénalienne avec un délai de récupération très variable. Les 07 cas d'IS non récupéré sont continué le traitement de l'IS (HC).

Selon l'étude précédente de Pugnet, l'incidence de l'IS post-corticothérapie est représentée par un pourcentage de 9 % (04 cas dans 45 patients), cela concorde avec notre étude qui a noté un pourcentage voisin égal à 12 % (07 cas d'IS dans 60 patients).

Une étude a été menée par Ahmed et al en 2011 sur 31 patients âgés de moins de 16 ans atteints de maladies rhumatismales et prêts à arrêter les GC après plus de 4 semaines de traitement. Les GC ont ensuite été arrêtés et un test de stimulation hormonale adénocorticotrope à faible dose a été réalisé. 17 patients (54.8%) avaient une suppression surrénalienne. Parmi les patients atteints de suppression surrénalienne, 50% ont montré une récupération au bout de 7 mois. 02 patients avaient une suppression surrénalienne persistante à 12 mois et 01 patient à 2 ans. Donc plus de 50% de patients ont eu une suppression surrénalienne malgré une diminution progressive du GC (102).



## **Conclusion**

## Conclusion

---

Malgré la littérature qui exprime une prévalence sous-estimée et une faible fréquence de l'insuffisance surrénalienne secondaire post-corticothérapie, notre étude a prouvé le contraire par une prévalence de 12 % (07 cas non récupérés dans 60 patients) qui est un nombre non négligeable.

L'administration de GC à long cours a pu freiner l'axe corticotrope de 23 patients malgré une décroissance progressive de leur corticothérapie, c'est pour cela qu'il est donc nécessaire de dépister cette IS et de la prendre en charge puis de faire des réévaluations hormonales régulières et une exploration de contrôle tous les trois mois peut être proposée ensuite jusqu'à récupération.

Nous avons constaté qu'il n'y a plus de forme d'administration, de posologie, de durée de traitement ou de maladie sous-jacente pour laquelle une insuffisance surrénalienne peut être exclue avec certitude, bien qu'une dose plus élevée et une utilisation plus longue présentent le risque le plus élevé. Il serait intéressant de mener une étude prospective pour mieux caractériser l'influence de la dose journalière de corticoïde.

Plusieurs autres effets secondaires parfois graves pouvant apparaître durant l'utilisation prolongée des GC. Il faudra donc poursuivre de précautions d'emploi pour réduire le risque d'apparition de ces effets en cours et à l'arrêt du traitement. La crainte des patients de développer des effets secondaires peut entraîner une mauvaise observance de la thérapeutique. Il sera donc d'une importance capitale, tant pour les médecins prescripteurs que pour les pharmaciens d'éduquer les patients sur l'intérêt du suivi des mesures préventives médicamenteuses et/ou diététiques associées à la corticothérapie.

## **Les références**

## Les références

---

### Référence :

1. Borkowski AJ, Levin S, Delcroix C, Mahler A, Verhas V. Blood cholesterol and hydrocortisone production in man: quantitative aspects of the utilization of circulating cholesterol by the adrenals at rest and under adrenocorticotropin stimulation. *The Journal of Clinical Investigation*. 1967;46(5):797-811.
2. LES EFFETS INDÉSIRABLES DLC. Emilie BALDOMIR: UNIVERSITÉ DE LIMOGE; 1985.
3. Goldbloom EB, Mokashi A, Cummings EA, Abish S, Benseler SM, Huynh HQ, et al. Symptomatic adrenal suppression among children in Canada. *Archives of Disease in Childhood*. 2017;102(4):338-9.
4. Ibrahim A, Dahlqvist P, Olsson T, Lundgren D, Werner M, Suhr OB, et al. The clinical course after glucocorticoid treatment in patients with inflammatory bowel disease is linked to suppression of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis: a retrospective observational study. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2017;10(11):829-36.
5. Axelrod J, Reisine TD. Stress hormones: their interaction and regulation. *Science*. 1984;224(4648):452-9.
6. Ostermann M-P. Enquête sur la prise en charge officinale des patients traités par corticothérapie orale au long cours: Université de Lorraine; 2020.
7. El-Zaoui I. Etude de la toxicité et des mécanismes de mort cellulaire induits par les glucocorticoïdes sur les cellules endothéliales: Paris 5; 2013.
8. Elustondo P, Martin LA, Karten B. Mitochondrial cholesterol import. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2017;1862(1):90-101.
9. Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocrine reviews*. 2004;25(6):947-70.
10. Edelman I. Mechanism of action of aldosterone: energetic and permeability factors. *The Journal of endocrinology*. 1979;81(2):49P-53P.
11. Bartter FC, Liddle GW, Duncan LE, Barber JK, Delea C. The regulation of aldosterone secretion in man: the role of fluid volume. *The Journal of Clinical Investigation*. 1956;35(11):1306-15.
12. Tait J, Tait S. Recent perspectives on the history of the adrenal cortex. The Sir Henry Dale lecture for 1979. *The Journal of endocrinology*. 1979;83(1):3P-24P.
13. Bastian L. La corticothérapie: précautions d'emploi et conseils à l'officine. Etude sur la qualité de vie de patients sous corticothérapie prolongée: Université de Lorraine; 2015.

## Les références

---

14. Marver D, Kokko JP. Renal target sites and the mechanism of action of aldosterone. *Mineral and electrolyte metabolism*. 1983;9(1):1-18.
15. Rainey WE, Nakamura Y. Regulation of the adrenal androgen biosynthesis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2008;108(3-5):281-6.
16. Clark AR, Belvisi MG. Maps and legends: the quest for dissociated ligands of the glucocorticoid receptor. *Pharmacology & therapeutics*. 2012;134(1):54-67.
17. Biddie SC, Conway-Campbell BL, Lightman SL. Dynamic regulation of glucocorticoid signalling in health and disease. *Rheumatology*. 2012;51(3):403-12.
18. Klieber MA, Underhill C, Hammond GL, Muller YA. Corticosteroid-binding globulin, a structural basis for steroid transport and proteinase-triggered release. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(40):29594-603.
19. Baschant U, Lane NE, Tuckermann J. The multiple facets of glucocorticoid action in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8(11):645-55.
20. Buttgerit F. A Fresh Look at Glucocorticoids. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*. 2012;70.
21. Vilasco M, Communal L, Mourra N, Courtin A, Forgez P, Gompel A. Glucocorticoid receptor and breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2011;130(1):1-10.
22. Taves MD, Gomez-Sanchez CE, Soma KK. Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: evidence for local synthesis, regulation, and function. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2011;301(1):E11-24.
23. MacKenzie SM, Connell JM, Davies E. Non-adrenal synthesis of aldosterone: a reality check. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012;350(2):163-7.
24. Fokidis HB, Adomat HH, Kharmate G, Hosseini-Beheshti E, Guns ES, Soma KK. Regulation of local steroidogenesis in the brain and in prostate cancer: lessons learned from interdisciplinary collaboration. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2015;36:108-29.
25. Hadoke PW, Iqbal J, Walker BR. Therapeutic manipulation of glucocorticoid metabolism in cardiovascular disease. *British journal of pharmacology*. 2009;156(5):689-712.
26. de Kloet ER. Stress in the brain. *European journal of pharmacology*. 2000;405(1-3):187-98.
27. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of psychosomatic research*. 2002;53(4):865-71.
28. Gilroy DW, Lawrence T, Perretti M, Rossi AG. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. *Nature reviews Drug discovery*. 2004;3(5):401-16.

## Les références

---

29. Angeletti L. Revue de la littérature sur l'implication du cortisol dans l'origine chronobiologique de la dépression. 2017.
30. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(8):727-34.
31. BENHELAL O. CORTISOL CAPILLAIRE MATERNEL ET EFFETS DU STRESS PENDANT LA GROSSESSE SUR LES ISSUES DE GROSSESSE CHEZ LES FEMMES AUX CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES DIVERSES. 2022.
32. Darmon P, Dadoun F, Boullu-Ciocca S, Grino M, Alessi M-C, Dutour A. Insulin resistance induced by hydrocortisone is increased in patients with abdominal obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2006;291(5):E995-E1002.
33. Bakouni H. Événements stressants, expériences adverses durant l'enfance, activité du cortisol et anxiété chez les aînés: Département de médecine sociale et préventive, Université de Montréal; 2021.
34. Charbonneau C. Implication du système sérotoninergique sur l'expression du gène des récepteurs aux glucocorticoïdes dans le mode d'action de l'antidépresseur fluoxétine: National Library of Canada= Bibliothèque nationale du Canada, Ottawa; 2001.
35. Wechsler B, Chosidow O. Corticoïdes et corticothérapie: John Libbey Eurotext; 1997.
36. Schlienger JL. Corticothérapie prolongée chez une personne âgée et diabète. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2018;12(7):599-604.
37. Le Jeune C, Aslangul E. Corticothérapie prolongée et alimentation. *La Revue de Médecine Interne*. 2013;34(5):284-6.
38. Le Jeune C. Pharmacologie des glucocorticoïdes. *La Presse Médicale*. 2012;41(4):370-7.
39. Jacqz-Aigrain E, Burtin P, Azevedo I, Cavaillon J, Cezard J, Czernichow P, et al. Les corticoïdes: pharmacologie et indications des cures courtes en pédiatrie. *Archives de pédiatrie*. 1995;2(4):353-64.
40. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Cortisol#/media/Fichier:Cortisol.png>.
41. LES MÉCANISMES DA, CORTICOÏDES D. Les corticoïdes: mécanismes d'action.
42. LA I. D. MECANISMES D'ACTION DES GLUCOCORTICOÏDES. L'UNIVERSITE DE BORDEAUX I.14.
43. Dejean C, Richard D. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. *La Revue de Médecine Interne*. 2013;34(5):264-8.
44. COGAN E. Glucocorticoïdes systémiques: quoi de neuf en 2021? *Rev Med Brux*. 2021;42:288-94.

## Les références

---

45. Bertagna X. Substituer ou pas l'insuffisance corticotrope post-corticothérapie? *Journal Marocain d'Endocrinologie et de Diabétologie*. 2019;2(7):191-94.
46. Ardigo S, Genevay S, Vischer U. Quand et comment arrêter une corticothérapie au long cours chez la personne âgée? *Rev Med Suisse*. 2008;4:2374-81.
47. Maiter D. Usage des glucocorticoïdes synthétiques: effets secondaires en pratique clinique. *Louvain médical*. 2017;136(3):163.
48. Charbonneau S. Détection et identification de divers glucocorticoïdes par CLHP-SM: Université du Québec, Institut National de la Recherche Scientifique; 2004.
49. Rose AJ, Vegiopoulos A, Herzig S. Role of glucocorticoids and the glucocorticoid receptor in metabolism: insights from genetic manipulations. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2010;122(1-3):10-20.
50. Löfberg E, Gutierrez A, Wernerman J, Anderstam B, Mitch W, Price S, et al. Effects of high doses of glucocorticoids on free amino acids, ribosomes and protein turnover in human muscle. *European journal of clinical investigation*. 2002;32(5):345-53.
51. Schakman O, Gilson H, Thissen J-P. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *The Journal of endocrinology*. 2008;197(1):1-10.
52. Prossnitz ER, Richard DY. The N-formyl peptide receptor: a model for the study of chemoattractant receptor structure and function. *Pharmacology & therapeutics*. 1997;74(1):73-102.
53. Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G, Schoiswohl G, Birner-Gruenberger R, Riederer M, et al. Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science*. 2004;306(5700):1383-6.
54. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*. 2001;294(5549):2166-70.
55. Woods CP, Argese N, Chapman M, Boot C, Webster R, Dabhi V, et al. Adrenal suppression in patients taking inhaled glucocorticoids is highly prevalent and management can be guided by morning cortisol. *European journal of endocrinology*. 2015;173(5):633-42.
56. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine reviews*. 2000;21(1):55-89.
57. Pimenta E, Wolley M, Stowasser M. Adverse cardiovascular outcomes of corticosteroid excess. *Endocrinology*. 2012;153(11):5137-42.

## Les références

---

58. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane database of systematic reviews. 2017(3).
59. Henzen C, editor Traitement aux glucocorticoïdes: risques et effets secondaires. Forum Med Suisse; 2003.
60. Hirsch G. Les neutrophiles ne sont pas résistants aux glucocorticoïdes. 2013.
61. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. Annals of internal medicine. 2003;139(3):194-204.
62. Oelkers W. Adrenal insufficiency. New England Journal of Medicine. 1996;335(16):1206-12.
63. Thiele K, Buttgereit F, Huscher D, Zink A, Centres GCA. Current use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis in Germany. Arthritis Care & Research. 2005;53(5):740-7.
64. Goichot B. Peut-on prédire l'insuffisance surrénale secondaire à la corticothérapie ? La Revue de Médecine Interne. 2010;31(5):329-31.
65. Fraser CG, Preuss FS, Bigford WD. Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. Journal of the American Medical Association. 1952;149(17):1542-3.
66. Lewis L, ROBINSON RF, Yee J, HACKER LA, Eisen G. Fatal adrenal cortical insufficiency precipitated by surgery during prolonged continuous cortisone treatment. Annals of Internal Medicine. 1953;39(1):116-26.
67. Batzenschlager A, Weill-Bousson M, Feivez M. Atrophies surrénales. Étude anatomoclinique de 63 cas. Sem Hop. 1965;41:173-91.
68. GRABER AL, NEY RL, NICHOLSON WE, ISLAND DP, LIDDLE GW. Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1965;25(1):11-6.
69. Livanou T, Ferriman D, James V. Recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal function after corticosteroid therapy. The Lancet. 1967;290(7521):856-9.
70. <https://slideplayer.fr/slide/10955834/>.
71. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea B. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. Cochrane database of systematic reviews. 2007(1).
72. Van der Goes M, Jacobs J, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkens M, Buttgereit F, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(11):1913-9.
73. Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. Jama. 1999;282(7):671-6.



## Les références

---

74. Goichot B, Vinzio S, Luca F, Schlienger J-L. Que reste-t-il de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie? *La presse médicale*. 2007;36(7-8):1065-71.
75. Kazlauskaite R, Evans A, Villabona C, Abdu T, Ambrosi B, Atkinson A, et al. Consortium for Evaluation of Corticotropin Test in Hypothalamic-Pituitary Adrenal I. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: A metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4245-53.
76. Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(10):3725-45.
77. Grinspoon SK, Biller B. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994;79(4):923-31.
78. 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 S ynaethen test (250 µg) and the low-dose short S ynaethen test (1 µg) in assessing central adrenal insufficiency. *Clinical endocrinology*. 2014;81(1):77-84.
79. Böckle BC, Jara D, Nindl W, Aberer W, Sepp NT. Adrenal insufficiency as a result of long-term misuse of topical corticosteroids. *Dermatology*. 2014;228(4):289-93.
80. Micu MC, Fodor D. Comment on: Steroid injection for hip osteoarthritis: efficacy under ultrasound guidance: reply. *Rheumatology*. 2011;50(4):813-.
81. Todd G, Acerini C, Ross-Russell R, Zahra S, Warner J, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Archives of Disease in Childhood*. 2002;87(6):457-61.
82. Luca F, Taquet M, Goichot B. Secondary adrenal insufficiency due to exogenous glucocorticoid therapy. *La Revue de Medecine Interne*. 2013;34(5):324-7.
83. Boutin F, Lagorce J, Marquet P, Merle L, Archambeaud-Mouveroux F. Les glucocorticoïdes. II. *Lyon pharmaceutique*. 1995;46(5):281-312.
84. WECHSLER B. Corticothérapie: mode d'emploi. EMC: AKOS (traité de médecine). 1998(7-1200):4.
85. Jublanc C, Bruckert E. L'insuffisance surrénalienne chez l'adulte. *La Revue de Médecine Interne*. 2016;37(12):820-6.
86. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(2):364-89.

## Les références

---

87. Allolio B. Adrenal crisis. *European journal of endocrinology*. 2015;172(3):R115-24.
88. Husebye E, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *Journal of internal medicine*. 2014;275(2):104-15.
89. Cortet C, Barat P, Zenaty D, Guignat L, Chanson P, editors. Group 5: Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients. *Annales D'endocrinologie*; 2017.
90. Pavlicek V, editor Interrompre correctement les glucocorticoïdes: pourquoi, quand et comment? *Forum Médical Suisse*; 2014: EMH Media.
91. Sacre K, Dehoux M, Chauveheid M, 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*. 2013;98(8):3199-205.
92. Grossman AB. The diagnosis and management of central hypoadrenalism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(11):4855-63.
93. Hoes J, Jacobs J, 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*. 2007;66(12):1560-7.
94. Grandjean C. Étude rétrospective sur l'insuffisance surrénale à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée chez les enfants et adolescents atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale suivis au CHU de Caen 2020.
95. Laursen L, Faurschou P, Pals H, Svendsen U, Weeke B. Intramuscular betamethasone dipropionate vs. oral prednisolone in hay fever patients. *Allergy*. 1987;42(3):168-72.
96. Fardet L, Kettaneh A, Tiev K-P, Toledano C, Cabane J. Effets secondaires précoces des corticothérapies systémiques: fréquence et gêne ressentie par les patients. *La Revue de médecine interne*. 2006(27):S324.
97. Gil H, Méaux-Ruault N, Magy-Bertrand N, Hafsaoui C, Dupond J-L. Corticothérapie prolongée: impact sur la qualité de vie des patients. «la cortisone... est-ce vraiment l'enfer?». *La Revue de médecine interne*. 2006(27):S323-S4.
98. Bouvard B, Legrand E, Audran M, Chappard D. Ostéoporose secondaire à la corticothérapie systémique. *Revue du Rhumatisme monographies*. 2011;78(2):69-75.
99. Amin S, LaValley MP, Simms RW, Felson DT. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1999;42(8):1740-51.

## Les références

---

100. Ntyonga-Pono M-P. Chronic adrenal insufficiency: an underestimated cause of chronic fatigue. *The Pan African Medical Journal*. 2018;29:93-.
101. Pugnet G, Sailer L, Astudillo L, Carreiro M, Madaule S, Arlet P. Le test au synacthène au moment du sevrage cortisonique à propos d'une série de 45 patients. *La Revue de médecine interne*. 2006(27):S325-S6.
102. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clinical rheumatology*. 2009;28(7):749-56.

## **Les Annexes**

## Les références

---

### Fiche d'exploitation :

#### 1- Informations primaires :

- a. Nom et Prénom :
- b. Âge :
- c. Sexe :
- d. Diagnostic de la maladie chronique :

#### 2- Corticothérapie :

##### 2-a- La forme et la spécialité :

###### d. CTC oraux :

CTC oraux :		
Prednisone	PRECORTYL® 5 MG	
Prednisolone	SOLUPRED® 5 MG	
Bétaméthasone	CELESTENE® 2 MG	
Dexaméthasone	DESACROVIS® 0.5 MG	
Méthylprednisolone	MEDROL® 4 MG	

###### e. CTC injectables :

CTC injectables :		
Bétaméthasone	CELESTENE CHRONODOSE®	
Dexaméthasone	DEXASONE®	
Méthylprednisolone	SOLUMEDROL®	
Triamcinolone	KENACORT®	
Cortivazol	ALTIM®	

###### f. Autres formes de CTC :

##### 2-b- La dose maximale atteinte : en mg/j

## Les références

---

**2-c- La durée totale de traitement par les CTC :**

**2-d- Modalités de décroissance des CTC :**

**2-e- Principaux effets secondaires développés :**

<b>Effets secondaires indésirables :</b>	
Syndrome de Cushing : arrondissement du visage, hirsutisme, redistribution de graisse, fontes musculaires des jambes et bras...etc.	
Erythèmes et lésions cutanées	
Infections	
Ostéoporose	
Retard de croissance	
Cataracte	
Hypertension	
Hyperglycémie/Diabète	
Perturbation de l'axe HHS.	

**3- Supplémentation :**

- a. Vitamine D
- b. Calcium
- c. Autres

## Les références

---

### 4- Signes cliniques de l'insuffisance surrénalienne corticotrope :

Fatigue	
Anorexie	
Nausées	
Myalgies	
Arthralgies	
Pâleur	

### 5- Dépistage :

#### 5-a- Cortisolémie de 8h : faite au niveau du Service de Médecine nucléaire

- e. La date du dépistage :
- f. Le taux :

#### 5-b- ACTH : faite au niveau du Service de Médecine nucléaire

- g. La date du dépistage :
- h. Le taux :

### 6- Insuffisance surrénalienne biologique :

Oui	
Non	

## Les références

---

**7- Relais par l'hydrocortisone :** c'est le traitement substitutif de l'IS corticotrope.

Oui	
Non	

- i. Si oui quelle est la dose initiale en mg/j :
- j. La durée de l'HC :

**8- Surveillance :** tous les 03 mois par la cortisolémie de 8h.

- k. La date de l'examen :
- l. Le taux :

**9- Décompensation aigue :**

Oui	
Non	

- m. Si oui quels sont les symptômes observés :

Abdomen pseudo-chirurgical	
Vomissements	
Fièvre	
Hypotension	
Hypoglycémie	
Déshydratation	



## Les références

---

### 10- Test au Synacthène® : effectué au niveau du service pédiatrie.

n. La date de l'examen :

o. Les résultats :

-T0 :

-T30 :

-T60 :

p. La réponse :

Positive : > à 550 nmol/l	
Négative : < à 550 nmol/l	

### 11- Récupération de l'axe corticotrope :

Récupéré	
Non récupéré	

q. La date :

r. Récupération suite au test de Synacthène ou cortisolémie de 8h :

s. Le délai de récupération :

## Résumé :

Nous avons effectué une étude transversale sur 60 enfants ayant bénéficié d'une corticothérapie prolongée en rapport à des maladies chroniques et ayant atteint le seuil de décroissance de leur corticothérapie. L'objectif principal de cette étude consiste à estimer la prévalence de l'IS cortico-induite.

Le critère de jugement principal de l'IS reposait sur la présence d'un examen de dépistage : cortisolémie basale de 8h et/ou test de stimulation au Synacthène.

Nous avons colligés 60% de garçons et 40% de filles, l'âge moyen était de 7.62 ans, avec 53.33% syndrome néphrotique, 40% arthrite juvénile idiopathique et 6.67% uvéite. Le médicament le plus utilisé était la prednisone (55%) avec une longue durée de traitement allant de 3 mois jusqu'à plus d'un an.

Les délais de récupération de la fonction surrénale étaient très variables avec des extrêmes allant de 3 mois à un an. 07 sujets parmi 60 n'ont pas récupéré leur axe corticotrope.

Il ne semble pas y avoir d'influence du type de la maladie sous-jacente, de la posologie et de la durée des corticoïdes sur la survenue de l'IS corticotrope. Néanmoins Cette étude nous a permis de confirmer le risque réel d'une corticothérapie au long cours et la fréquence élevée de l'IS cortico-induite spécifiquement chez l'enfant.

## Abstract :

We conducted a cross-sectional study of 60 children who received prolonged corticosteroid therapy in relation to chronic diseases and who had reached the threshold of decreasing their corticosteroid therapy. The main objective of this study is to estimate the prevalence of cortico-induced IS.

The SI's main judging criterion was based on the presence of a screening examination: 8-hour basal cortisol and/or Synacthene stimulation test.

We collected 60% of boys and 40% of girls, the average age was 7.62 years, with 53.33% nephrotic syndrome, 40% juvenile idiopathic arthritis and 6.67% uveitis. The most commonly used drug was prednisone (55%) with a long duration of treatment ranging from 3 months to more than a year.

Recovery times for adrenal function were highly variable with extremes ranging from 3 months to one year. 07 of 60 subjects did not recover their corticotropic axis.

There does not appear to be any influence of the type of underlying disease, dosage and duration of corticosteroids on the occurrence of corticotropic IS. Nevertheless This study allowed us to confirm the real risk of long-course corticosteroid therapy and the high frequency of cortico-induced IS specifically in children.

## ملخص

أجرينا دراسة مقطعية على 60 طفلاً تلقوا علاجاً مطولاً بالكورتيكوستيرويدات فيما يتعلق بالأمراض المزمنة والذين وصلوا إلى عتبة تقليل العلاج بالكورتيكويديد. الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تقدير نسبة قصور الغدة الكظرية الناجم عن الكورتيكويديد. استند معيار التحكيم الرئيسي في قصور الغدة الكظرية إلى وجود فحص: اختبار تحفيز الكورتيزول القاعدي لمدة 8 ساعات و/أو سبناكتين.

جمعنا 60% من الأولاد و40% من الفتيات وكان متوسط العمر 7.62 عاماً مع 53.33% متلازمة الكلى و40% التهاب المفاصل مجهول السبب و6.67% التهاب العنبيّة. كان الدواء الأكثر استخداماً هو البريدنيزون (55%) مع مدة علاج طويلة تتراوح من 3 أشهر إلى أكثر من عام.

كانت أوقات الاسترداد لوظيفة الغدة الكظرية متغيرة للغاية مع فترات تتراوح من 3 أشهر إلى سنة واحدة. لم يسترد 07 أشخاص من أصل 60 محورهم القشري. لا يبدو أن هناك أي تأثير لنوع المرض الكامن وجرعة ومدة الكورتيكويديدات على حدوث قصور الكظرية القشري. ومع ذلك سمحت لنا هذه الدراسة بتأكيد الخطر الحقيقي للعلاج بالكورتيكويديدات طويلة الأمد والتواتر العالي لقصور الغدة الكظرية الناجم عن الكورتيكويديد عند الأطفال على وجه التحديد.