

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2004

THESE N° 114/1

INSUFFISANCE SURENALIENNE POST-CORTICOTHERAPIE
DANS LA MALADIE DE HORTON: ETUDE PROSPECTIVE DE 66 PATIENTS .

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 120679 1

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 28 mai 2004

PAR

Sandrine, Denise Gambier
Née le 19 juillet 1973 à Cognac

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme.le Professeur VIDAL Elisabeth
M.le Professeur BERTIN Philippe
Mme.le Professeur JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile
Mme.le Professeur TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
Mme le Docteur SORIA Pascale
M.le Docteur COQUILLAUD Bruno
M.le Docteur LIOZON Eric

-Présidente
-Juge
-Juge
-Juge
-Membre invité
-Membre invité
-Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS :
Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE- CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

C.S : Chef de service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPROLOGIE
ARCHAMBEAUD- MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUNOLOGIE
BONNETBLANC Jean Marie	DERMATOLOGI
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMOLOTOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand (surnombre)	STATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARRISOUX Jean-louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth.	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre.	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry.	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie Laure.(C.S)	PARASITLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionnel.(C.S)	PEDIATRIE
DENIS François.	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (surnombre)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LEROUX-ROBERT Claude (surnombre)	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
MAUBON Antoine (C.S)	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE

MENIER Robert (surnombre)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean- Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

PHYSIOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE D LA SANTE -PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS :

BUCHON Daniel MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE :

BUISSON Jean-Gabriel MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -PRATICIENS HOSPITALIERS :

<p> ALAIN Sophie ANTONINI Marie –Thérèse BOUTEILLE Bernard CHABLE Hélène DAVIET Jean- Christophe DRUET-CABANAC Michel DURAND- FONTANIER Sylvaine ESCLAIRE Françoise JULIA Annie LAPLAUD Paul MOUNIER Marcelle PETIT Barbara PLOY Marie-Cécile RONDELAUD Daniel VERGNE-SALLE Pascale YARDIN Catherine </p>	<p> BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE HOSPITALIERE EXPLORATIONS FONCTIONNELLES PHYSIOLOGIQUES PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE BIOCHIMIE ET GENETIQUE MOLECULAIRE, CHIMIE DES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES MEDECINE PHYSIQUE READAPTATION EPIDEMIOLOGIE ECONOMIE DE SANTE PREVENTION ANATOMIE LABORATOIRE D'HISTOLOGIE CYTOLOGIE CYTOGENETIQUE BIOLOGIE CELLULAIRE ET DE REPRODUCTION LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE BIOCHIMIE , GENETIQUE MOLECULAIRE, CHIMIE DES EXPLRATIONS FONCTIONNELLES BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE HOSPITALIERE ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE BACTERIOLOGIE VIRILOGIE HYGIENE HOSPITALIERE LABORATOIRE D'HISTOLOGIE CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE BIOLOGIE CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION RHUMATOLOGIE LABORATOIE D'HISTOLOGIE- CYTOLOGIE , CYTOGENETIQUE BIOLOGIE CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION </p>
--	--

A NOTRE PRESIDENTE DE THESE,

Madame le Professeur Vidal Elisabeth

Professeur des Universités de Médecine interne

Chef de service

Vous nous avez fait l'honneur de présider cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordé dans votre service.

A NOTRE DIRECTRICE DE THESE,

Madame le Docteur Soria Pascale

Praticien hospitalier de Médecine Interne

Merci de m'avoir confier le sujet de cette thèse.

Merci pour ton aide précieuse, ta disponibilité, tes conseils et ton soutien lors de ce travail et lors de mon passage dans le service de Médecine Interne.

A NOTRE JURY

Monsieur le Professeur Bertin Philippe

Docteur en Médecine

Docteur en Sciences

Rhumatologue des Hopitaux

Thérapeutique

Nous vous remercions de l'intérêt que vous porté à ce travail,
en acceptant de le juger.

Permettez nous à cette occasion de vous exprimer notre profonde
reconnaissance.

Madame le Professeur Jaubertau-Marchan Marie-Odile

Professeur des Universités

Médecin des Hopitaux

Immunologie Clinique

Vous avez accepté de siéger à notre jury.

Veillez trouver ici l'assurance de notre respectueuse considération.

Madame le Professeur Teissier-Clément Marie-Pierre

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Endocrinologie Diabétologie

Maladie Métabolique

Maladie de la Reproduction

Soyez remercié d'avoir voulu juger ce travail.

Recevez l'expression de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur Coquillaud Bruno

Médecin Généraliste

Grâce à ton enthousiasme, tes encouragements et tes conseils, j'ai fais mes premiers pas dans le monde de la Médecine Générale. Aujourd'hui, tu me fais l'honneur de faire parti de mon jury, je t'en remercie et je te prie de trouver ici l'expression de ma respectueuse amitié.

Monsieur le Docteur Liozon Eric

Praticien Hospitalier de Médecine Interne

Recevez mes remerciements sincères pour votre aide précieuse et
votre disponibilité au long de ce travail.

A Bruno,

Pour tout ce que nous avons partagé et tout ce que nous allons partagé
encore.

A mes parents,

Pour toute votre confiance et votre soutien.

A mes frères et leurs familles,

Pour votre présence et votre reconfort.

A Cathy, Bernard, Jean-Paul, André, Pierre et tous les autres,

Merci pour votre confiance

A Biloute, Bébé, les adhérentes du « club » et tous les autres,

Votre amitié m'est précieuse.

PLAN

PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION

DEUXIEME PARTIE : GENERALITES

I. LES CORTICOIDES

- A. LES DIFFERENTS TYPES DE CORTICOIDES
- B. LA PUISSANCE DES CORTICOIDES : EQUIVALENCE DES GLUCOCORTICOIDES
- C. LA DEMI-VIE PLASMATIQUE ET BIOLOGIQUE
- D. L'ACTION SUR L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSSO-SURRENALIEN

1. Rappels physiologiques

- a. rythme nyctéméral
- b. Le stress
- c. Le rétrocontrôle négatif

2. Action des corticoïdes sur l'axe hypothalamohypophyso-surrenalien

- a. La posologie utilisée
- b. L'horaire d'administration
- c. La voie d'administration
- d. La durée de traitement

3. La récupération de l'axe HHS*

E. EVALUATION DE LA FONCTION CORTICOTROPE

1. Dosage de base : la cortisolémie
2. Les tests dynamiques
 - a. hypoglycémie insulinique
 - b. test à la métopirone
 - c. test à la CRF
 - d. test au Synacthène®

II. LA PLACE DE LA CORTICOTHERAPIE DANS LA MALADIE DE HORTON

TROISIEME PARTIE : ETUDE DES CAS

I. BUT DE L'ETUDE

II. PATIENTS ET METHODES

A. PATIENTS

B. METHODES

III. RESULTATS GLOBAUX

A. POPULATION

1. La répartition selon le sexe
2. La répartition selon l'âge

B. CORTICOTHERAPIE

1. Répartition selon la durée de traitement au moment du test au Synacthène
2. Répartition selon la dose cumulée de prednisone au moment du test 1

C. HYPO REACTIVITE SURRENALIENNE

1. Fréquence d'absence de réactivité surrénalienne lors du premier test
2. Durée de l'insuffisance surrénalienne
3. Fréquence d'insuffisance surrénalienne définitive
4. Présence de manifestations cliniques

IV. ANALYSE STATISTIQUE

A. ASSOCIATION ENTRE INSUFFISANCE SURRENALIENNE ET L'AGE, LA DUREE DE LA CORTICOTHERAPIE ET DE LA DOSE CUMULEE DE LA CORTICOTHERAPIE

B. CONCLUSION

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

I. A PROPOS DU CHOIX DE L'ETUDE

II. A PROPOS DU CHOIX DU TEST

III. A PROPOS DE LA DOSE DE CORTISONE AU MOMENT DU TEST

IV. A PROPOS DE L'INSUFFISANCE SURRENALIENNE

V. A PROPOS DU DELAI DE RECUPERATION

VI. A PROPOS DES FACTEURS PREDICTIFS DE SURVENUE D'UNE
INSUFFISANCE SURRENALIENNE APRES UNE CORTICOTHERAPIE

VII. CONDUITE PRATIQUE DE SEVRAGE

CINQUIEME PARTIE : CONCLUSION

SIXIEME PARTIE : BIBLIOGRAPHIE

SEPTIEME PARTIE : ANNEXES

ANNEXE 1 : Protocole de traitement et de surveillance de la Maladie de
Horton.

ANNEXE 2 : Protocole de detection de l'insuffisance surrénalienne lors du
Sevrage de la corticothérapie dans la Maladie de Horton.

PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION

La Maladie de Horton : Artérite à cellules géantes également appelée artérite temporale est une vascularite des sujets âgés de plus de 55 ans atteignant les vaisseaux de moyen et gros calibre. Le risque le plus redouté est l'amaurose souvent irréversible, responsable de cécité parfois bilatérale. La corticothérapie est la seule thérapeutique démontrée et efficace sur la prévention des complications oculaires. Ce traitement est instauré dans cette étude, de façon protocolaire, et son sevrage expose le patient à un double risque : celui de la récurrence de la maladie et celui d'une insuffisance surrénalienne secondaire.

L'attitude thérapeutique devant une rechute dépend de sa sévérité, de sa date de survenue et des habitudes des différentes équipes.

A l'heure actuelle, malgré les différents travaux, de nombreuses incertitudes persistent concernant le risque d'insuffisance surrénalienne secondaire post corticothérapie : la fréquence, les facteurs de risque de cette complication, et les méthodes d'évaluation de la fonction surrénalienne avant l'arrêt de la corticothérapie restent discutées. Il persiste une discordance entre les explorations fonctionnelles et la réponse au stress.

Notre travail est donc d'essayer d'évaluer les données existantes de la fonction hypophyso-hypothalamo-surrénalienne chez ces patients sous corticothérapie prolongée et de les comparer à une série prospective, protocolaire unicentrique.

A ce jour, faut-il remettre en cause les recommandations consensuelles ?

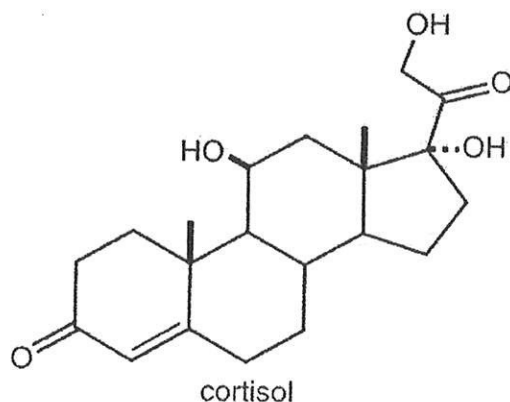
DEUXIEME PARTIE : GENERALITES

I. LES CORTICOÏDES

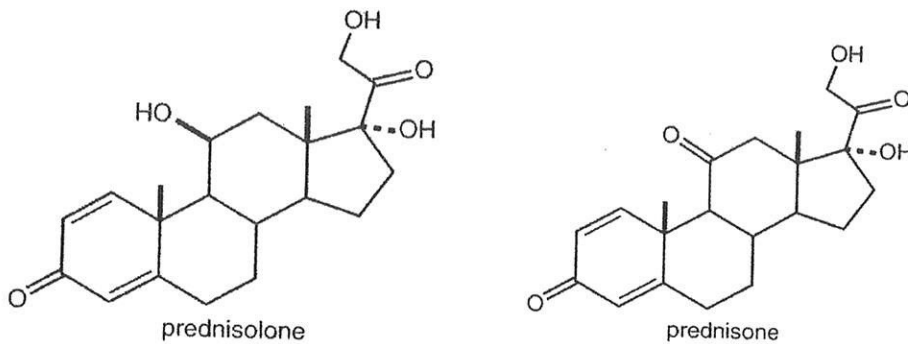
A. LES DIFFERENTS TYPES DE CORTICOÏDES :

La division des stéroïdes surrénaliens en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes est assez arbitraire puis que la plupart des glucocorticoïdes ont une activité minéralocorticoïdes et vice-versa. Le principal des glucocorticoïdes est le cortisol (hydrocortisone).

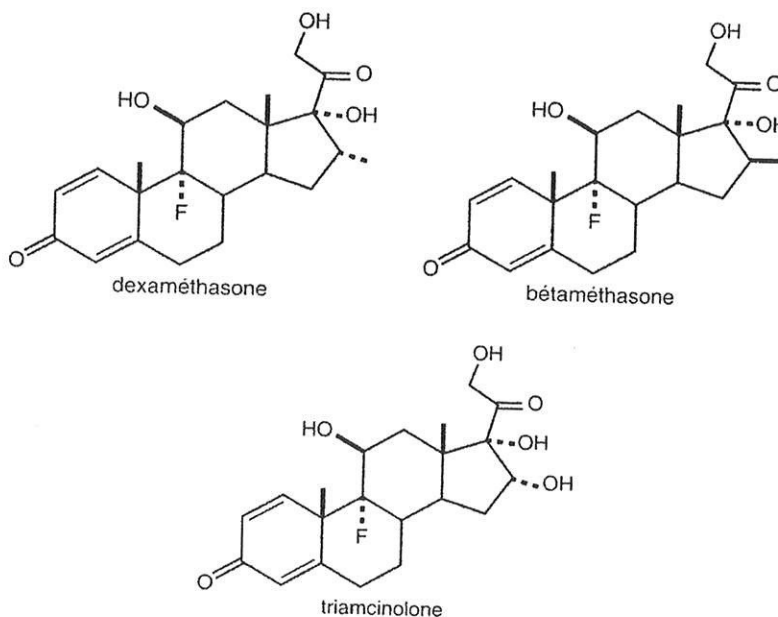
Les analogues de synthèse de hydrocortisone possèdent toutes les propriétés de l'hydrocortisone. Ils diffèrent principalement par le rapport de leurs propriétés minéralocorticoïdes et anti-inflammatoire mais aussi par la longue demi-vie des nombreux analogues de synthèse qui contribuent considérablement à augmenter leur puissance (1). Mais jusqu'à présent, en modifiant les molécules, on n'a pas pu dissocier l'activité anti-inflammatoire de l'activité glucocorticoïde et frénatrice de l'axe hypothalamohypophysaire alors qu'on a su diminuer l'activité minéralocorticoïde.



La déshydrogénation en position 1 et 2 de l'hydrocortisone et de la cortisone donne respectivement la prédnisolone et la prédnisone dont les propriétés anti-inflammatoires sont plus puissantes et induisent moins de rétention hydro sodée (2).



L'addition du groupe 16 alpha hydroxyle, 16 alpha méthyle et 16 bêta méthyle au substituant en 9 alpha un fluor donne respectivement la triamcinolone, la dexaméthasone et la bétaméthasone. Celle-ci réduit la propriété de rétention sodée des composés de départ et entraîne donc moins de rétention hydro sodée aux doses anti-inflammatoires efficaces (2).



La plupart des corticoïdes de synthèse ont une demi-vie plus longue mais sont moins étroitement liés aux protéines sériques que l'hydrocortisone.

B. LA PUISSANCE DES CORTICOIDES : EQUIVALENCE DES GLUCOCORTICOIDES :

Les tables d'équivalence d'action anti-inflammatoire établies pour les glucocorticoïdes sont données en terme d'équivalence in vitro. En effet, l'équivalence de l'action anti-inflammatoire de deux corticoïdes donnés déterminée in vitro peut être différente lorsque l'on prend en compte l'absorption, le système protéique de transport plasmatique et la biodisponibilité. Ceci pour rappeler que c'est bien in vivo que les équivalences devraient être données afin qu'elles aient toute leur signification clinique (3).

Tableau 1 : Tableau d'équivalences (activité anti-inflammatoire) des principaux corticoïdes (formes orales équivalentes pour 1 comprimé de 5 mg de Prednisone) (10).

DCI	DOSE D'EQUIVALENCE (mg)
Cortisone	25mg
Hydrocortisone	20mg
Prednisone	5mg
Prednisolone	5mg (peut être variable selon le sel utilisé)
Méthyl-prednisolone	4mg
Triamcinolone	4mg
Paraméthasone	2mg
Dexaméthasone	0,75mg
Bétaméthasone	0,75mg
Cortivazol	0,30mg

Tableau 2 : Activité comparée de divers glucocorticoïdes naturels et de synthèse (2) (4) (5) (10).

DCI	Nom de spécialité	Action anti-inflammatoire	Action rétention sodée	Effet freinateur l'ACTH
Cortisone	Cortisone®	0,8	0,8	1
Hydrocortisone	Hydrocortisone®	1	1	1,25
Prednisone	Cortancyl®	4	0,8	3-5
Prednisolone	Solupred®	4	0,8	3-5
Méthylprednisolone	Médrol®	5	0,2-0,5	
triamcinolone	Triamconolone® Kénacort® Tédarol®	5	0	
paraméthasone	Dilar®	10	0	
bétaméthasone	Célestène® Betnésol®	25	0	5-35
dexaméthasone	Décadron® Dectancyl®	30	0	5-35
Cortivazol	Altim®	50	0	

L'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien reste fortement corrélée à l'effet anti-inflammatoire de la molécule utilisée. Les dérivés naturels sont les moins freinateurs.

L'effet freinateur varie de façon grossièrement parallèle à la demi-vie.

La différence entre les résultats in vitro et in vivo est liée avant tout à la demi-vie plasmatique très longue de certains produits (3).

Par ailleurs, il existe une corrélation entre l'activité suppressive hypophysaire et l'affinité des différents stéroïdes agonistes pour le récepteur glucocorticoïde.

Les produits à forte affinité sont donc les plus freinateurs.

C. LA DEMI-VIE PLASMATIQUE ET BIOLOGIQUE :

Il convient de différencier la demi-vie plasmatique qui correspond au temps au bout duquel la concentration plasmatique a diminué de moitié, de la demi-vie biologique qui détermine la durée de l'inhibition de l'axe hypothalamohypophysurrénalien (3).

La demi-vie plasmatique est importante à considérer mais ne représente qu'un des éléments pouvant expliquer les différences d'effets pharmacologiques des glucocorticoïdes.

Tableau 3 : Demi-vie plasmatique et biologique des principaux corticoïdes (3)

L'activité frénatrice des glucocorticoïdes est d'autant plus importante que leur demi-vie est élevée.

Dénomination commune	Demi-vie plasmatique (mn)	Demi-vie biologique (heure)
Cortisol	90	8-12
Cortisone	30	8-12
Prednisone	60	12-36
Prednisolone	21-250	12-36
Méthylprednisolone	78-186	12-36
Dexaméthasone	280	36-54
Cortivazol	>300	>60

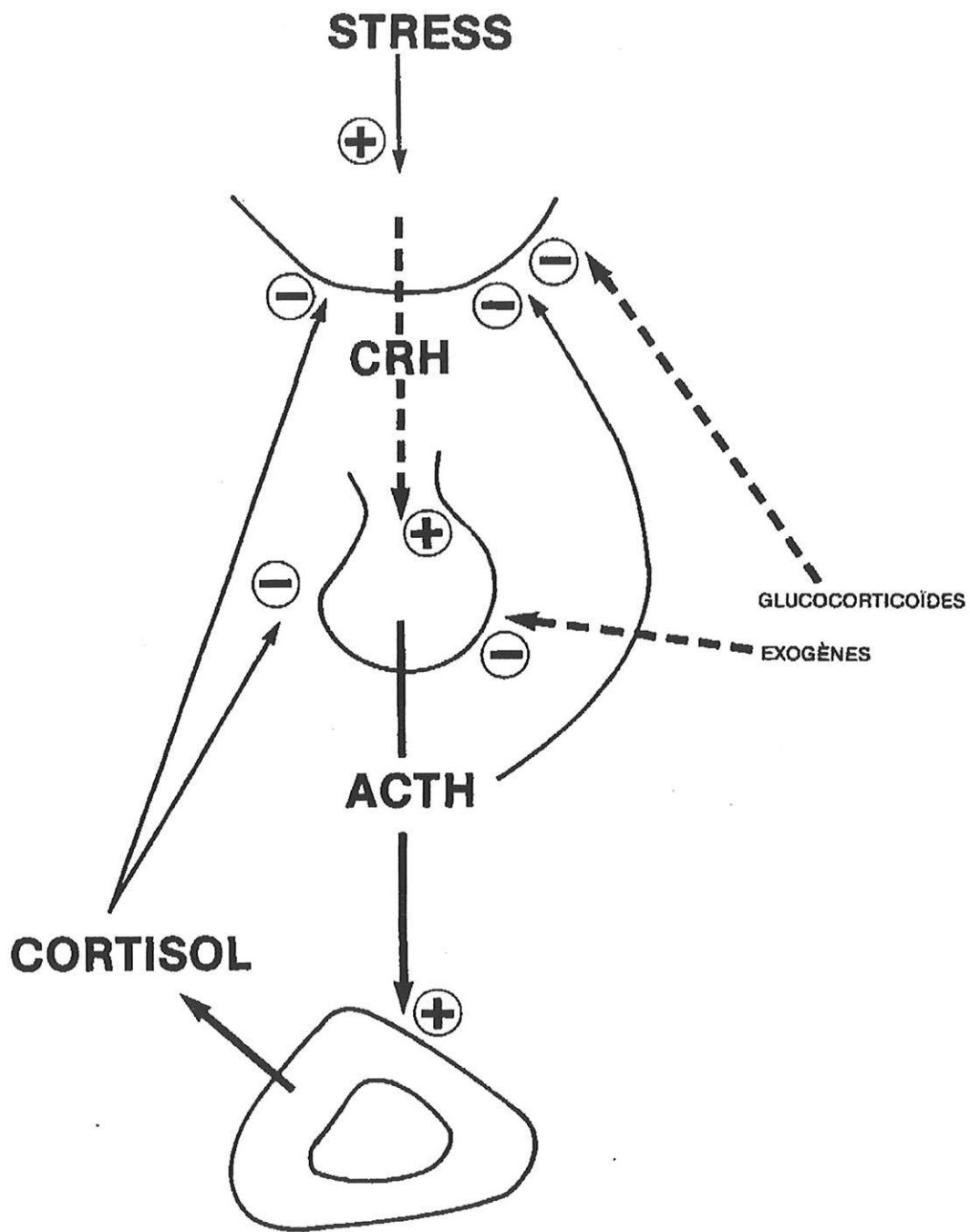
D. L'ACTION SUR L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE :

1. Rappels physiologiques :

L'hypothalamus, l'hypophyse et les corticosurrénales forment un axe qui fonctionne en cascade. Il possède la particularité de recevoir des informations du système nerveux central et de les transmettre soit directement à des cellules cibles de l'organisme soit à des glandes périphériques.

La corticolibérine ou CRF est sécrétée par les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus, dont les fibres se terminent dans les capillaires du système hypothalamo-hypophysaire. Il entraîne sur des cellules corticotropes de l'antéhypophyse une augmentation de la sécrétion et la biosynthèse de l'adreno corticotropique hormone ou ACTH indispensable au développement du cortex surrénalien et à la biosynthèse de glucocorticoïdes. Ceux-ci sont sécrétés essentiellement par les cellules de la zone fasciculée et plus faiblement par la zone réticulée de la corticosurrénale (6) (7).

Figure 1 : Le rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'axe hypothalamohypophysaire et l'effet freinateur des corticoïdes de synthèse sur ce même axe (5).

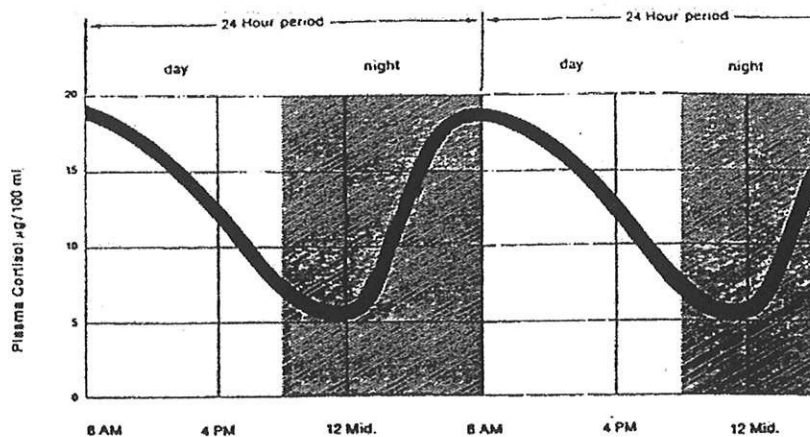


Cet axe hypothalamo-hypophysosurrénalien présente trois caractéristiques qui interviennent sur la sécrétion d' ACTH.

a. Un rythme nyctéméral :

La CRF stimule de façon pulsatile la sécrétion d'ACTH induit un rythme nyctéméral avec un pic élevé matinal avec un maximal vers 7-8 heures du matin et minimal en fin de journée, vers minuit. Ce rythme est indépendant des taux plasmatiques de glucocorticoïdes puisqu'il persiste même chez les patients présentant une insuffisance surrénalienne primaire (5) (6).

Le cortisol plasmatique suit les variations de l'ACTH.



b. Le stress :

Les agressions biologiques (émotion ; brûlures ; accidents ; actes chirurgicaux ; maladies fébriles ; hypoglycémie ; froid, etc...) stimulent la sécrétion d'ACTH par l'intermédiaire du CRF et par médiation neuronale (5) (6).

c. Le rétrocontrôle négatif :

Ce rétrocontrôle agit aussi bien au niveau hypophysaire qu'au niveau hypothalamique.

Les glucocorticoïdes exercent au niveau hypothalamique ainsi qu'au niveau des régions limbiques un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de CRF et de même façon au niveau hypophysaire sur la sécrétion d'ACTH.

Par ailleurs, l'ACTH est capable de réguler sa propre sécrétion en agissant au niveau hypothalamique sur la CRF (5) (6).

2. Action des corticoïdes sur l'axe :

Le degré de freination des corticoïdes de synthèse sur l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien dépend de différents facteurs : la posologie utilisée ; l'horaire d'administration ; le mode d'administration ; la durée de traitement ; la puissance des corticoïdes et leur demi-vie.

a. La posologie utilisée :

Les stéroïdes de synthèse ne freinent l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien que si les doses administrées sont inférieures ou équivalentes à la production surrénalienne physiologique.

Ainsi, l'administration d'une dose inférieure à 5mg/jour d'équivalent de prednisone n'entraîne pas d'inertie de l'axe corticotrope (5) (9). La dose supérieure à la production surrénalienne physiologique de cortisol entraîne une freination d'autant plus intense que les taux sont élevés au moment où la sécrétion hypophysaire d'ACTH initie sa phase ascendante (8) (23).

b .Horaire d'administration :

L'horaire de la prise du traitement est un facteur essentiel. En effet, la prise vespérale de corticoïdes déprimera davantage la sécrétion d'ACTH que la prise matinale. La prise matinale est alors recommandée car moins freinatrice sur la sécrétion corticotrope qui a déjà atteint son zénith.

De même, de façon à éviter une élévation permanente du taux sanguin de corticoïdes qui est plus frénatrice sur la sécrétion d'ACTH, il faudra dès que possible passer d'une prise pluriquotidienne à une administration en une seule prise matinale dans la mesure où la pathologie le permet voir à une double dose tous les deux jours (posologie dite « à jours alternés ») (8).

c.Voie d'administration :

La voie d'administration intervient également dans l'intensité de la dépression d'ACTH. Les corticoïdes administrés par voie orale et parentérale freinent l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien.

Les corticoïdes utilisés par voie locale peuvent avoir le même effet. Dans la littérature, on ne retrouve que très peu de cas, mais les dermocorticoïdes ont bien un effet freinateur sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec, à long terme, un risque d'insuffisance surrénalienne que l'on ne peut écarter, comme GILBERTSON et al l'ont décrit en 1998 (45).

La voie intra-articulaire, a elle aussi était étudiée, on a noté un abaissement de la cortisolémie qui persiste pendant 1 à 7 jours (46) après injection d'un corticoïde.

A propos de la voie inhalée, des explorations fonctionnelles fines de l'axe chez des sujets sains et chez des asthmatiques ont montré l'existence d'anomalies sur l'axe notamment pour les doses les plus fortes (26) de corticoïdes inhalés.

d. Durée du traitement :

C'est le facteur qui pourrait être le plus déterminant de l'importance de la freination corticotrope et surtout de son irréversibilité. La freination corticotrope est d'autant plus marquée que la corticothérapie est prolongée (8) (11) (12). Mais après beaucoup de certitudes, de nombreux travaux sont contradictoires.

L'effet à long terme d'un traitement par corticoïdes sur la réponse surrénalienne a été étudiée dans différents travaux (13) (9) qui démontraient qu'il n'existait aucune corrélation entre ces deux paramètres, mais ces études peuvent être discutées sur le plan de la méthode où les tests étaient souvent réalisés sous des posologies encore élevées de corticoïdes. L'insuffisance surrénalienne après une corticothérapie prolongée pourrait être remise en cause par ces études mais la qualité de ces travaux est discutable.

On admet en règle générale qu'il y a peut de risque d'insuffisance surrénalienne si la corticothérapie a été délivrée pendant moins de trois semaines quelle que soit la dose utilisée (5). Qu'une dose de moins de 5 mg /jour d'équivalent prednisone quelle que soit la durée du traitement et à condition que la dose ne soit pas administrée le soir n'entraînera pas d'inertie de l'axe corticotrope (8) (9). Par contre un traitement prolongé de plusieurs mois à une dose supérieure à 5 mg/jour d'équivalent prednisone entraînera une action frénatrice avec une possible insuffisance surrénalienne définitive (5) (8).

3. La récupération de l'axe hypothalamohypophysosurrénalien :

Pour un traitement court, la récupération est en générale immédiate ou moins d'une semaine. Des travaux (14) (15) ont prouvé qu'une prescription courte de corticoïdes pourrait avoir un effet sur l'axe identique à un traitement prolongé mais que cette inhibition induite disparaissait 3 jours seulement après l'arrêt du traitement. Par ailleurs, une cure prolongée de plusieurs semaines voir mois peut entraîner une freination avec des délais de récupération longs pouvant dépasser plusieurs mois sans qu'il soit possible de prévoir le délai, d'autant qu'il existe une susceptibilité individuelle (4).

Le mécanisme de la persistance de l'inertie malgré l'arrêt de traitement est mal connu : atrophie des cellules corticotropes ? Persistance de l'inhibition de la transcription du gène de la pro-opiomelanocortine ?...Le déficit corticotrope ne récupérant pas, l'atrophie surrénalienne se pérennise expliquant que les surrénales répondent mal à la stimulation aigue par l'ACTH exogène (synacthene® immédiat). Il est démontré que la première à récupérer soit la sécrétion hypothalamique en CRF puis secondairement la sécrétion en ACTH. La suite de la phase de récupération est mieux connue : progressivement les taux d'ACTH du matin se normalisent avec une sécrétion surrénalienne toujours basse pendant encore plusieurs semaines puis les taux d'ACTH sont supra normaux pour compenser le déficit périphérique. Secondairement, la sécrétion surrénalienne se normalise, le taux d'ACTH s'abaisse au taux physiologique et la réponse au stress est enfin restaurée (5) (12).

E. EVALUATION DE LA FONCTION CORTICOTROPE :

L'exploration hormonale de l'axe corticotrope à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée peut reposer sur des dosages de base mais surtout sur des tests dynamiques. Il est important de réaliser ces explorations dans les conditions adéquates pour éviter toute interférence avec l'apport de corticoïdes exogènes.

1. dosage de base : la cortisolémie

Le taux de cortisol plasmatique à 8 heures peut apporter des informations utiles mais n'est pas toujours suffisant pour affirmer ou infirmer l'insuffisance surrénalienne. Au décours d'une corticothérapie prolongée, l'inertie surrénalienne étant plus prolongée que l'inertie corticotrope, un taux de cortisol normal à 8 heures est déjà un élément en faveur de la récupération totale de l'axe.

Le problème du dosage du cortisol à 8 heures chez des patients sous hydrocortisone ou sous glucocorticoïdes pose le risque d'une majoration du dosage du fait de l'interférence avec l'apport exogène. Il semble suffisant de doser le cortisol juste après un arrêt de 12 heures de l'hydrocortisone. Par ailleurs pour les glucocorticoïdes exogènes, ceci dépend de leurs demi-vie et il semblerait qu'un arrêt de 24 à 48 heures soit nécessaire (24) pour ne doser que le cortisol endogène :

-si la cortisolémie à 8 heures est supérieure à 100 µg/dl soit 300 nmol/l, la fonction corticotrope statique paraît normale, élément rassurant mais qui n'exclut pas d'explorer la capacité de réponse à l'ACTH .

-si la cortisolémie à 8 heures est inférieure à 100µg /dl soit 300 nmol/l, ce résultat est en faveur d'un déficit cortico-surrénalien mais n'a pas une spécificité suffisante pour l'affirmer.

Toutefois, une cortisolémie basale normale ne préjuge pas de la réponse surrénalienne à une sollicitation maximale, et donc la possibilité clinique d'insuffisance surrénalienne aiguë, d'où la nécessité d'évaluer secondairement la réponse à des tests dynamiques (12) (16).

2. les tests dynamiques :

a. hypoglycémie insulinique :

Ce test reste le test de référence et consiste à induire une baisse de la glycémie au dessous de 2,2 mmol/l (soit 0,4 g/l) en injectant le matin par voie veineuse de 0,1 à 0,15 UI d'insuline ordinaire par kilo de poids. Le stress hypoglycémique déclenche au niveau cérébral la stimulation du CRH hypothalamique qui lui-même stimule la sécrétion d'ACTH. Normalement, le cortisol s'élève au dessus de 200µg/l entre 30 et 45 minutes après injection. Ce test permet de détecter presque toutes les insuffisances surrénaliennes, celui-ci est non dénué de dangers et doit être réalisé en milieu hospitalier. Il est contre-indiqué chez les personnes âgées et chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires et épileptiques (17). Les faux négatifs de ce test sont exceptionnels.

b. test à la métopirone :

La métopirone est un inhibiteur de la 11 beta-hydroxylase, enzyme de l'ultime étape de la voie de la biosynthèse du cortisol par transformation du 11 -désoxycortisol. La métopirone entraîne une chute de la cortisolémie et par conséquence une rupture du rétrocontrôle négatif avec élévation secondaire de la sécrétion d'ACTH. Celle-ci stimule la production du précurseur immédiat du cortisol le 11-désoxycortisol (composé S) qui peut être dosé dans le plasma. Ce composé éliminé dans les urines est dosé dans les 17-hydroxycorticostéroïdes (21).

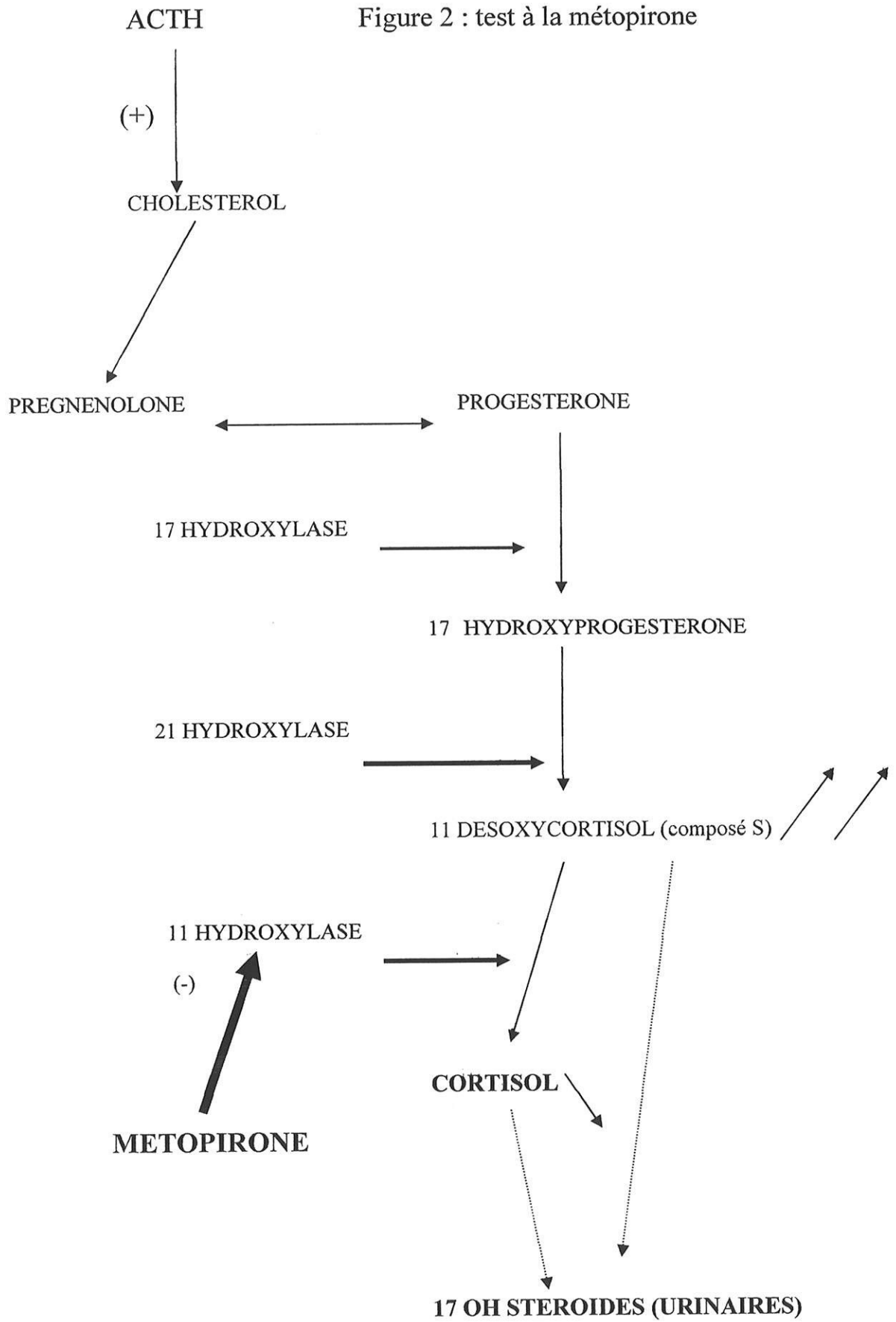
Le test à la métopirone peut s'effectuer selon deux modalités :

-le test dit « court » : administration per os de 30mg/kg de Métopirone® à minuit et doser à 8 heures le cortisol. L'interprétation porte sur l'élévation du composé S qui doit être supérieure à 70µg/l et de l'ACTH qui augmente de 200 à 1000pg/ml (18).

-le test dit « long » : administration per os de 250mg de Métopirone® en 6 prises espacées de 4 heures. Un recueil urinaire de 24 heures servant aux dosages des 17-hydroxystéroïdes urinaires est effectué la veille du test et les deux jours suivant le début de la prise de Métopirone®. Les concentrations hormonales plasmatiques mesurées le troisième jour du test dépassent les mêmes valeurs que dans le test dit « court ». Le chiffre d'élimination urinaire des 24 heures doit être multiplié par trois par rapport aux valeurs de bases.

Pour ce test, compte tenu de l'interruption de la voie de synthèse du cortisol, il y a un risque d'insuffisance surrénalienne et il ne peut être réalisé qu'en milieu hospitalier et est contre indiqué chez les insuffisants coronariens et sujets âgés.

Figure 2 : test à la métopirone



c. test au CRF :

Il explore directement les capacités de réponse en ACTH par l'anté-hypophyse et secondairement la réponse en cortisol. Il consiste à administrer par voie intraveineuse un bolus de CRF d'origine humaine à la dose de $1\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel, 24 heures après la dernière prise de corticoïde, et de doser l'ACTH et le cortisol toutes les 15 minutes pendant 60 à 90 minutes. Chez un sujet normal on note une augmentation rapide d'au moins 50% des taux plasmatique d'ACTH et de 30 % des taux de cortisol. Lors d'une prise d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, la réponse de l'ACTH et cortisol au CRF est inhibée (5) (17). Ce test reste coûteux du fait de l'utilisation de CRF humain.

d. test au Synacthène® :

Ce test repose sur une stimulation directe de la surrénale, dont la réponse reflète « l'imprégnation » par l'ACTH endogène. Il existe diverses variantes de ce test :

-le test au Synacthène® immédiat à 250 μg : il consiste à administrer une ampoule intraveineuse ou intramusculaire de 250 μg de Synacthène® (ACTH synthétique) et de mesurer la cortisolémie 30 et 60 minutes plus tard. Chez un sujet normal, la cortisolémie mesurée à 1 heure de l'injection doit être supérieure à 200 $\mu\text{g}/\text{l}$ - 210 $\mu\text{g}/\text{l}$ soit supérieure à 600 nmol/l. Dans le cas d'insuffisance corticotrope patente il n'y a pas ou peu d'élévation de la cortisolémie. Mais il faut noter que ce test peut être normal chez les patients dont l'insuffisance corticotrope est récente ou modérée (17). En dehors de la situation particulière du déficit partiel, le test au Synacthène® immédiat a une sensibilité suffisante pour explorer la grande majorité des patients lors du sevrage d'une corticothérapie (16).

Ce test présente un triple intérêt : simplicité, innocuité et possibilité de le réaliser à n'importe quel moment de la journée.

-le test au Synacthène® immédiat dit faible : des doses plus faibles de Synacthène® de l'ordre de 1 à 5 µg suffisent à stimuler de façon maximale le cortex surrénalien. Ce test offrirait l'avantage de détecter les insuffisances corticotropes modérées. Mais, l'expérience de ce test à faible dose est encore limitée et reste un problème de conditionnement en ampoule à faible dose.

Figure 3 : les différents points d'impact des tests pharmacologiques utilisés pour explorer la fonction corticotrope avant l'arrêt de la corticothérapie (17).

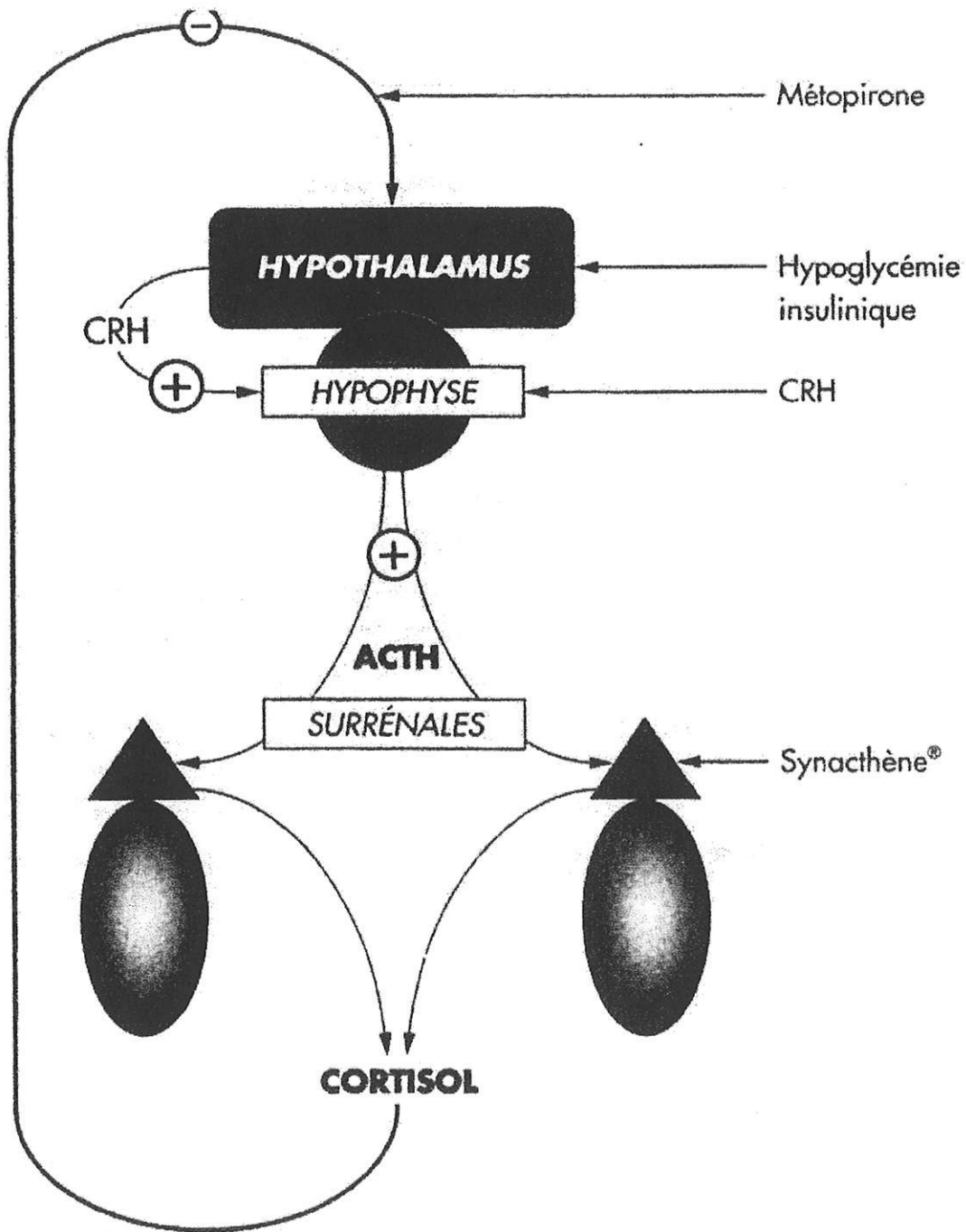


TABLEAU RECAPITULATIF DES DIFFERENTS TESTS

TESTS	METHODE	CRITERES	LIMITES
Hypoglycémie insulinique	0,1 à 0,15 U/kg insuline rapide voie intra-veineuse	Normal: Cortisol >200µg/l	CI: personnes âgées ; épileptiques ; affections cardiaques. Surveillance médicale+++ coûteux
Test à la Métopirone	Test dit « Long » : 250 mg de Métopirone per os en 6 prises. Test dit « court » : 30 mg/kg de Métopirone à minuit per os.	Normal : Composés >70µg/l ACTH >200pg/ml	CI: sujets âgés ; insuffisants coronariens. Surveillance médicale+++ Risque de précipiter une IS
Test au CRF	1µg /kg de CRF humaine IV. dosages Cortisol et ACTH toutes les 15 minutes.	Normal : Cortisol >180-200 µg/l	Coûteux+++ Flush, tachycardie
Test Synacthène Standard	250µg d'ACTH IV ou IM Cortisol toutes les 30 minutes.	Normal : Cortisol >200 µg/l	Limité dans les insuffisances corticotropes modérées et les IS centrales.
Test Synacthène Faible dose	1 à 5 µg d'ACTH IV	Normal : Cortisol >200µg/l	Problème de conditionnement

II. LA PLACE DE LA CORTICOTHERAPIE DANS LA MALADIE DE HORTON

La corticothérapie est le seul traitement efficace démontré de la maladie de Horton. Elle doit être débutée dès le diagnostic posé, avant même d'avoir le résultat de la biopsie temporale. Elle a pour but de prévenir des complications oculaires. Son efficacité clinique est spectaculaire avec une régression des signes cliniques en 12 à 24 heures. La Prednisone est le corticoïde le plus utilisé.

En traitement d'attaque, la posologie de 0,7 mg par kilo de poids et par jour d'équivalent Prednisone est communément admise (19).

Dans certaines formes compliquées la dose de Prednisone peut être de 1 mg par kilo et par jour (22).

Les bolus intraveineux de Méthyl-prednisolone (Solumédrol®) à raison de 250 à 500 mg par jour pendant 1 à 3 jours sont parfois utilisés afin de contrôler plus rapidement le syndrome inflammatoire, de diminuer la fréquence des cortico-resistances primaires et peut être de permettre une épargne cortisonique à long terme (20).

La durée du traitement d'attaque est fonction de la normalisation des signes cliniques et biologiques, bien que les signes cliniques peuvent régresser rapidement, l'inflammation biologique s'abaisse très progressivement pour revenir à une normalisation dans un délai variant entre 1 et 6 semaines (29).

La diminution de la corticothérapie doit se faire sous surveillance clinique et biologique stricte. Il existe une phase de dégression rapide dont le but est de raccourcir au maximum la période d'utilisation des fortes doses de corticoïdes afin de limiter les conséquences iatrogènes. La posologie initiale sera réduite de 50% par paliers successifs en l'espace de 4 à 6 semaines. Cette phase de dégression des doses n'est autorisée qu'en l'absence de signes cliniques. A partir d'une dose variant entre 10 et 20 mg par jour, la décroissance sera plus lente.

On peut alors soit maintenir un palier prolongé pendant plusieurs mois, soit chercher à poursuivre de façon régulière une diminution des doses de corticothérapie milligrammes par milligrammes par paliers de 15 à 30 jours jusqu'à son arrêt. La durée moyenne d'une corticothérapie est de 18 à 36 mois.

Les effets secondaires de la corticothérapie sont importants et surviennent chez plus de 50 % des malades, il s'agit surtout de l'ostéoporose cortisonique qu'il convient donc de prévenir par un apport calcique à la dose de 1 g par jour, de vitamine D de façon systématique et de diphosphonates.

Certains malades sont corticodépendants et rechutent régulièrement à l'arrêt du traitement ou lors de la diminution de la posologie, de plus il existe des formes chroniques (environ de 10 %).

L'importance morbidité secondaire à la corticothérapie ainsi que l'existence de formes chroniques souligne donc l'intérêt d'une adjonction thérapeutique qui rendrait le traitement plus efficace et moins risqué :

-la Dapsone® : elle a été proposée pour son action anti-inflammatoire. Elle est efficace, démontrée dans une étude multicentrique française (53) mais ses effets secondaires sont fréquents et peuvent être graves (agranulocytose). Ce traitement est à utiliser au cas par cas.

-Les immunodépresseurs : aucun à l'heure actuelle n'a fait sa preuve (Methotrexate ?...)

-Les antipaludéens de synthèse : études en cours, mais aucune donnée faible.

TROISIEME PARTIE : ETUDE DES CAS

I. BUT DE L'ETUDE

Le but de l'étude est d'évaluer la fréquence, la durée et les facteurs de risque de la survenue d'une insuffisance surrénalienne au cours d'une corticothérapie prolongée dans le cadre de la maladie de Horton.

II. PATIENTS ET METHODES

A. PATIENTS :

Tous les patients suivis pour une maladie de Horton, traités par corticothérapie dans le service de Médecine Interne A du CHU de Limoges entre août 1989 et décembre 2002, ont été inclus dans cette étude prospective.

Ces patients ont bénéficié d'une évaluation surrénalienne par un test au synacthène immédiat dit « faible », suite à une corticothérapie introduite de façon protocolaire selon le schéma ci-dessous :

- Un traitement d'attaque :

Celui-ci est adapté en fonction de l'existence ou non de signes ischémiques ophtalmiques:

-Si les signes ischémiques sont présents transitoires ou constitués, réalisation de bolus de prédnisolone intraveineuse à la dose de 100 mg trois fois par jour pendant trois jours associé à de la prednisone per os à la dose de 1mg / kg /j en deux prises matin et soir.

-Si absence de signe ischémique :

Prednisone à 0,7 mg /kg /j en deux prises matin et soir.

La durée du traitement d'attaque est d'une durée maximale de 1 mois avec surveillance clinique et biologique.

-Puis une phase de décroissance rapide de la corticothérapie :

Diminution progressive de la corticothérapie jusqu'à la dose de 0,35 mg/ kg/j en 4 à 6 semaines par paliers d'une semaine (administration en deux prises en répartissant la dose totale en 2/3 le matin et 1/3 le soir).

-Puis une phase de décroissance semi lente:

Diminution par palier de 10 à 15 jours de 0,35 à 0,20 mg/ kg/ j en 3 mois.

-Enfin une phase de décroissance lente :

Diminution de 0,20 mg/ kg /jour à 0,10 mg/ kg /j en 6 mois environ.

Cette décroissance nécessite toujours une surveillance clinique et biologique.

B .METHODES :

Lorsque ces patients sont arrivés à une dose inférieure ou égale à 5 mg de prednisone a été réalisé un test au synacthène immédiat dit « faible » selon les conditions suivantes :

1. arrêt de la corticothérapie la veille du test (soit 24 heures avant le test)
2. dosage d'un cortisol de base avant injection (T0)

3. injection intra veineuse de 1 à 5 μg de Synacthène®

4. dosage du cortisol une heure après injection (T1)

*Si T0 est inférieur à $10\mu\text{g}/100\text{ml}$ et /ou T1 est inférieur à $21\mu\text{g}/100\text{ml}$, le diagnostic d'insuffisance surrénalienne est posé et un traitement par Hydrocortisone est alors débuté.

5. on refait un test au Synacthène.

6. on confirme l'insuffisance surrénalienne par un test à la Métopirone.

Le diagnostic d'insuffisance surrénalienne définitive est posé sur une élévation insuffisante du composé S soit un taux inférieur à $70\mu\text{g}/\text{l}$ et un dosage d'ACTH inférieur à $200\text{pg}/\text{ml}$ lors du test à la métopirone.

*Si T0 est supérieur à $10\mu\text{g}/100\text{ml}$ et T1 supérieur à $21\mu\text{g}/100\text{ml}$, le diagnostic d'insuffisance surrénalienne est écarté.

III. RESULTATS GLOBAUX

A. POPULATION :

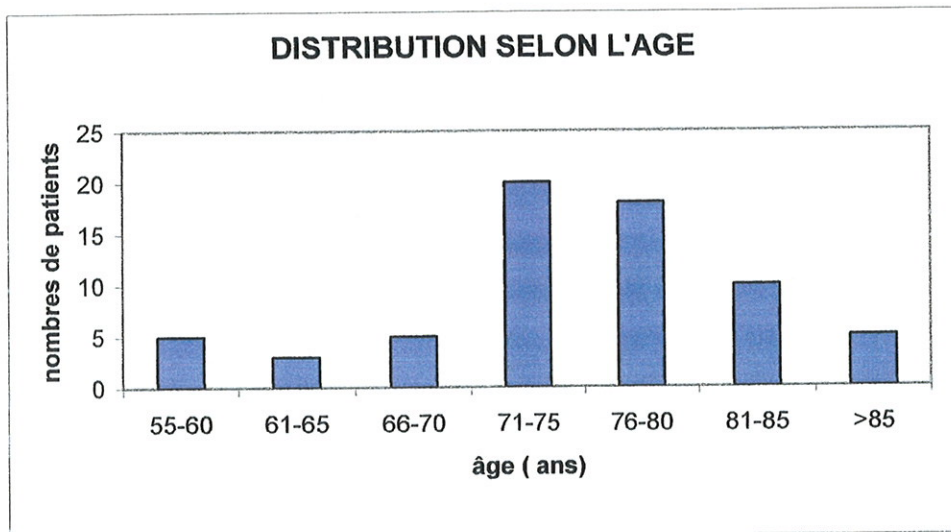
1. La répartition selon le sexe :

Dans cette population de 66 patients, tous sont porteurs d'une maladie de Horton dont 48 étaient prouvées histologiquement.

Il existe une prédominance féminine avec 43 femmes pour 23 hommes soit un sex-ratio de 0,5.

2. La répartition selon l'âge :

Il varie de 58 à 91 ans avec une moyenne de 75 ans

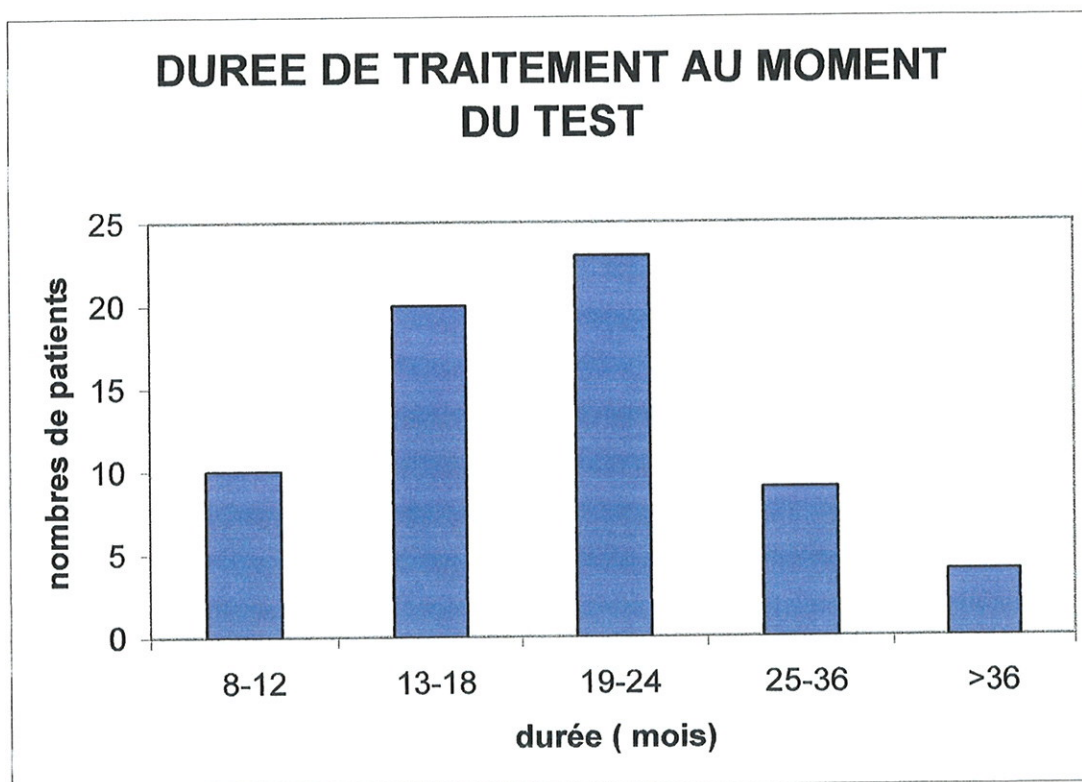


B.LA CORTICOTHERAPIE :

1. Répartition selon la durée de traitement au moment du test au

Synacthène :

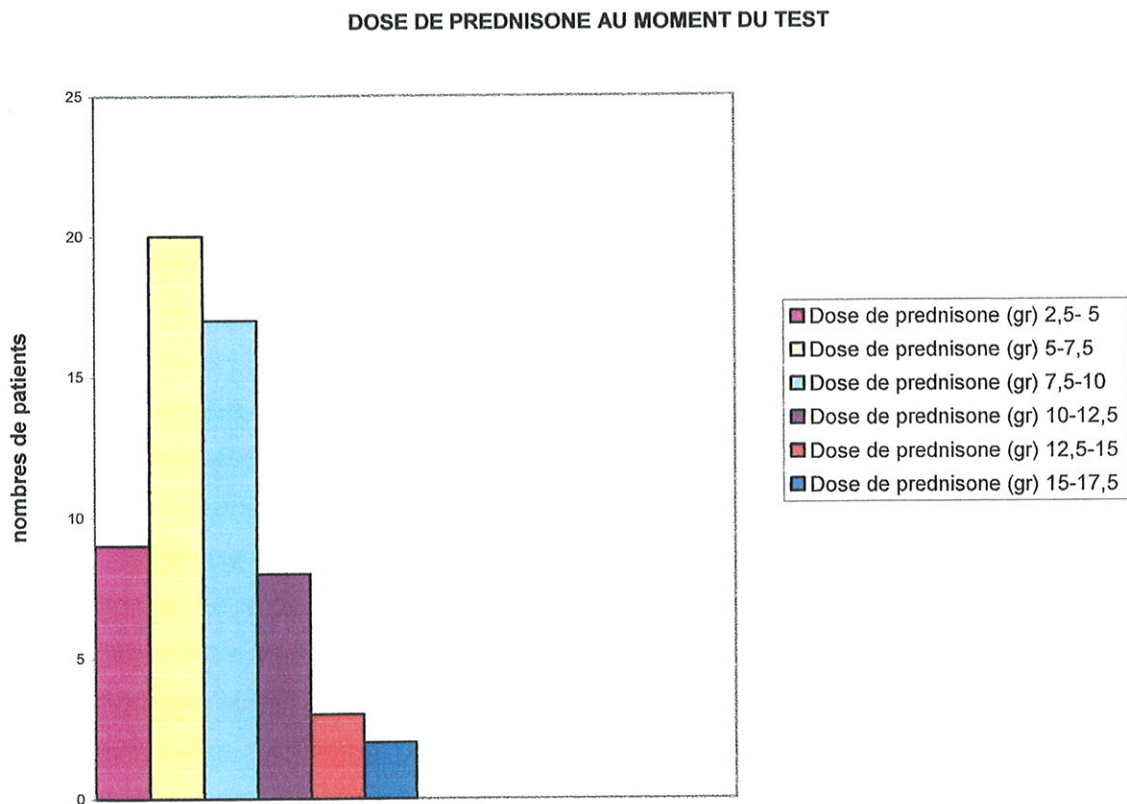
Au moment du test la durée moyenne de la corticothérapie est de 21 mois avec des extrêmes de 8 à 81 mois.



2. répartition selon la dose cumulée de prednisone au moment du

test 1 :

Cette dose cumulée a pu être estimée en milligrammes de prednisone et a des valeurs extrêmes variant entre 3 g et 17 g avec une moyenne de dose de 8 g par jour.



C. HYPO REACTIVITE SURRENALIENNE :

1. Fréquence d'absence de réactivité surrénalienne lors du premier test :

Le test au synacthène dit « faible » a été retrouvé pathologique soit hypo réactif chez 42 patients sur 66 ce qui fait un pourcentage de 63,6%.

2 Durée de l'insuffisance surrénalienne :

Sur ces 42 patients hyporéactifs au premier test, seulement 24 patients ont été réévalués. En effet 18 patients sont exclus de l'évaluation car 9 ont été perdus de vue, 1 patient est décédé, 6 ont repris une corticothérapie et 2 sont encore en cours d'évaluation.

La durée d'absence de réactivité surrénalienne a été évaluée à 3, 6, 9, 12 et supérieur à 12 mois :

A 3 mois : aucune récupération détectée.

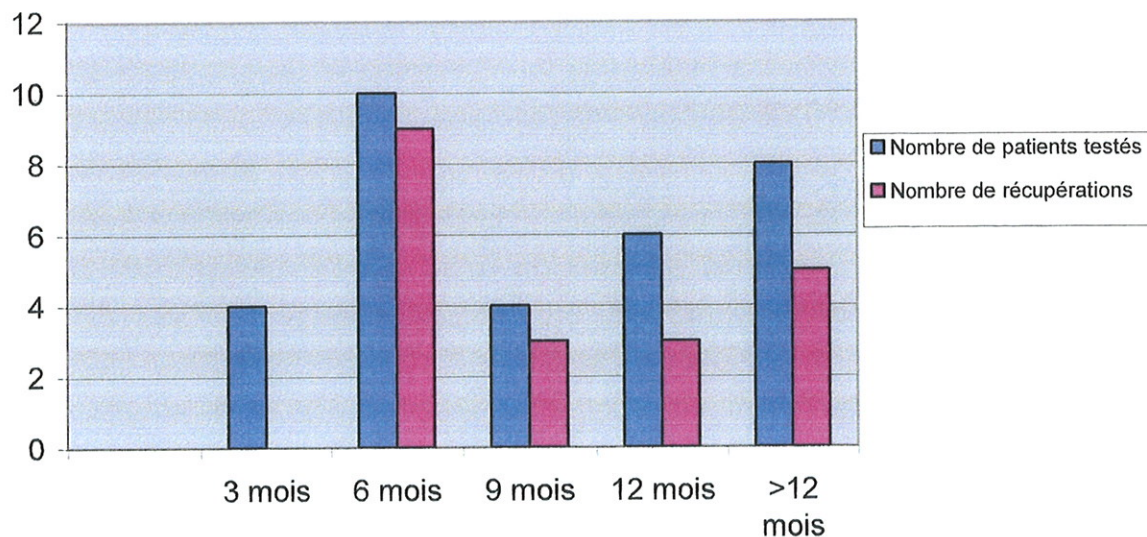
A 6 mois : 9 récupérations sur 10 tests réalisés.

A 9 mois : 3 récupérations sur 4 tests.

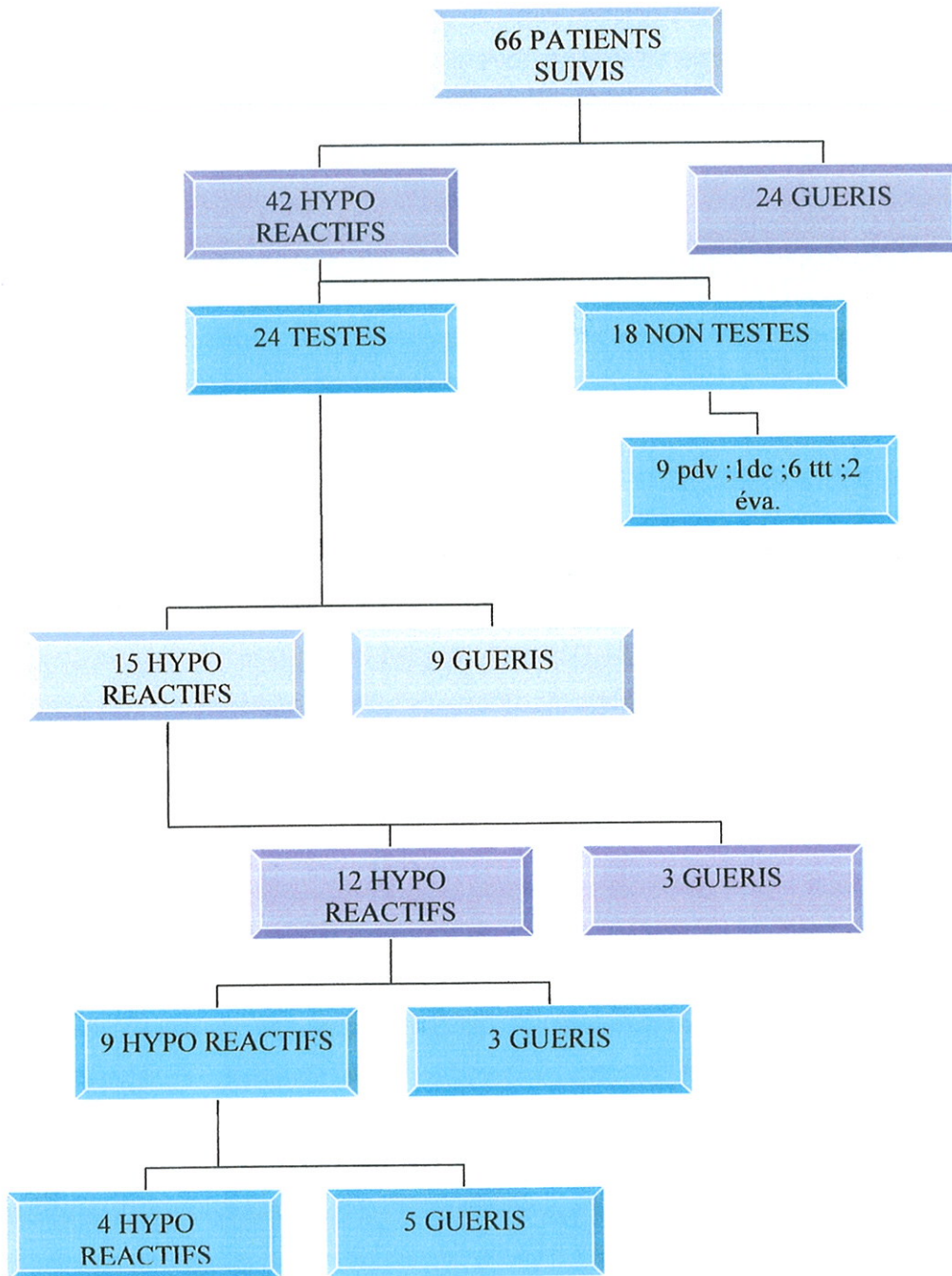
A 12 mois : 3 récupérations sur 6 tests.

> 12 mois : 5 récupérations sur 8 tests.

La durée maximale de récupération étant de 24 mois.



SUIVI DES PATIENTS DE L'ETUDE



NB : pdv : patients perdus de vue
Dc : patient décédé
Ttt : patient de nouveau sous traitement
Eva : patient en cours d'évaluation

3. Fréquence d'insuffisance surrénalienne définitive :

Dans notre groupe de 24 patients, 4 insuffisances surrénaliennes définitives ont été retrouvées soit 17 % des patients suivis au long cours.

4. Présence de manifestations cliniques d'insuffisance surrénalienne :

Sur ces 24 patients avec un premier test hypo réactif, 2 ont présenté des signes cliniques et ont nécessité une prise en charge spécifique.

IV. ANALYSE STATISTIQUE

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne écart-type et médiane et ceux des variables qualitatives exprimés en pourcentage. Les comparaisons des variables qualitatives sont réalisées par des tests du Chi-2. Les comparaisons de moyennes entre deux groupes de sujets sont réalisées par des tests de Mann-Whitney. La recherche des facteurs de risque a été faite par régression logistique multivariée. L'ensemble des variables significatives et celles dont le degré de significativité était inférieur à 0,25 ont été incluses dans un modèle multivarié pas à pas descendant. Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.

A. ASSOCIATION ENTRE INSUFFISANCE SURRENALIENNE ET L'AGE, LA DUREE DE LA CORTICOTHERAPIE ET LA DOSE CUMULEE DE CORTICOTHERAPIE :

Valeur de la variable p selon le test de Mann-Whitney (si $p < 0,05$, il a une valeur significative).

	VALEUR DE P	CONCLUSION
AGE	0,0344	ASSOCIATION SIGNIFICATIVE
DUREE DE LA CORTICOTHERAPIE	0,3547	ASSOCIATION NON SIGNIFICATIVE
DOSE CUMULEE DE LA CORTICOTHERAPIE	0,0996	ASSOCIATION NON SIGNIFICATIVE

B. CONCLUSION :

La seule association retrouvée étant l'âge ceci met en évidence qu'il y a un risque plus élevé d'insuffisance surrénalienne chez les patients sous corticothérapie les plus âgés.

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

I. A PROPOS DU CHOIX DE L' ETUDE

Nous avons décidé de réaliser cette étude prospective car peu d'études à ce jour ont été réalisées dans le cadre du suivi de patients au cours du sevrage de la corticothérapie notamment dans le contexte de la Maladie de Horton afin de déterminer la fréquence, la durée et les caractères des facteurs de risques d'insuffisance surrénalienne définitive ou transitoire.

A l'heure actuelle, une seule étude prospective existe, utilisant un échantillon de 22 patients traités par corticoïdes pour une Maladie de Horton (25).

II. A PROPOS DU CHOIX DU TEST

Dans notre étude, nous avons choisi de réaliser dans un premier temps, un test au Synacthène immédiat dit faible du fait de sa maniabilité, son coût et des faibles effets secondaires. Il est vrai que dans différentes études, le test au Synacthène immédiat dit standard est référencé comme un test de détection des insuffisances surrénaliennes secondaires (35). Les résultats de ces études démontraient aussi une corrélation avec d'autres tests comme l'hypoglycémie insulinique et le test à la Métopirone.

D'autres travaux, ont déterminé un niveau de sensibilité et de spécificité acceptables des tests au synacthène standard ou faible pour la détection des insuffisances surrénaliennes secondaires (42).

Mais d'autres études ont démontré que le diagnostic d'insuffisance surrénalienne partielle était masqué par la dose supra physiologique utilisée dans le test standard au Synacthène (36). La dose élevée du test pouvait potentiellement diminuer la sensibilité nécessaire pour détecter les insuffisances surrénaliennes secondaires (35) (37).

Donc théoriquement, si la dose de Synacthène était diminuée, on notait alors une augmentation de la sensibilité soit une meilleure détection des insuffisances corticotropes. Différentes études (38) (39) (40) ont donc comparé le test standard au test dit faible. Selon l'étude de Tordjman et al (39) où ont été testés des groupes de patients atteints d'une pathologie hypophysaire avec fonction surrénalienne normale et d'autres avec une fonction anormale par un test standard puis un test dit faible avec un test de référence à la Métopirone, on notait que le test à faible dose apparaissait plus performant à la détection de dysfonctionnement surrénalien car en effet, sur 10 patients avec fonction surrénalienne anormale au test à la Métopirone, 3 sont revenus anormaux au test dit faible alors que 1 seulement était anormal au test standard.

Donc, il est justifié de réaliser en première intention un test dit faible, du fait de sa bonne maniabilité en ambulatoire (et du peu de réaction allergiques au bout de 30 à 40 minutes d'injection de Synacthène), pour détecter les insuffisances surrénaliennes secondaires (41).

Mais, le test de référence de l'intégrité totale de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien reste le test à la Métopirone dit court (43).

Ce test est actuellement un test classique pour le diagnostic des insuffisances surrénaliennes totales (28), mais non dénués d'effets indésirables (malaise général ; vertiges ; céphalées). Le but du travail de Kuhn et al (28) était de comparer la réponse surrénalienne au test au Synacthène standard et au test à la Métopirone dit court (mieux supporté par le patient (34)). Cette étude confirme donc, le parallélisme des réponses surrénaliennes à la stimulation par la Métopirone et le Synacthène. Il existe en effet une excellente corrélation aux deux tests, mais le test à la Métopirone dit court peut être nécessaire au diagnostic d'une insuffisance corticotrope, s'il existe une lésion interrompant les connexions fonctionnelles hypothalamo-hypophysaire.

Le test dit court, de réalisation nocturne chez un patient alité, est bien supporté et nécessite une dose de Métopirone® nettement inférieure au test classique. Il n'est pas soumis aux aléas du recueil urinaire mais n'exclut pas la surveillance du malade pendant le test.

Il fournit les arguments indiscutables en faveur du diagnostic si un doute persiste.

Ce test est donc un test de dernier recours bien supporté et plus maniable que le test à la Métopirone classique.

Le test à la Métopirone est de très bonne sensibilité pour le diagnostic d'insuffisance corticotrope. Dans une étude (32) de 65 patients suivis pour une pathologie surrénalienne, ont été réalisés un test à la Métopirone puis un test au Synacthène dit « faible », 12 par mis ces patients ont eu un test Métopirone anormal alors que seulement 6 sont revenus par mis les 12 anormaux au Synacthène.

Le test à la Métopirone reste le test de référence pour le diagnostic d'insuffisance surrénalienne totale, il est le « gold standard » test (32).

Mais n'oublions pas que le test de référence pour évaluer la fonction corticotrope était le test dit l'hypoglycémie insulinique depuis les années 1960 (31).

Mais ce test est d'utilisation délicate et non dénuée de danger (24). Lors de certaines études (27), on a évalué 70 patients substitués par corticothérapie, suite à une chirurgie hypophysaire ou à une maladie endocrinienne, par un test d'hypoglycémie insulinique le matin et un Synacthène standard l'après-midi. Les réponses des 2 tests sont identiques. On conclue donc, lors de cette étude, qu'il y a moins de risques et plus de facilité à la réalisation du test au Synacthène. La même conclusion apparaît dans différents travaux où ces deux tests ont été comparés (33).

D'autres études, nous ont permis de comparer un test au Synacthène dit faible et ce test d'hypoglycémie insulinique.

Lors du travail de Kirnap et al (30), 16 patients substitués par corticoïdes dans le cadre d'une maladie rhumatismale, ont été testés par hypoglycémie insulinique, Synacthène standard et Synacthène dit faible. Les réponses des deux premiers tests sont identiques par contre lors du test dit faible 6 patients montraient une réponse anormale avec un taux de cortisol inférieur à 550 mmol/l alors qu'avec les deux autres tests le taux était supérieur à 555 mmol/l. On peut donc conclure à une sensibilité et une spécificité meilleure du test dit faible par rapport au test de l'Hypoglycémie insulinique. Ce test reste donc un test d'utilisation ultime.

En pratique, une première évaluation de l'axe peut être réalisé par un test au Synacthène dit faible et une confirmation du résultat peut être évalué par un test à la Métopirone si persistance d'hypo réactivité .

III. A PROPOS DE LA DOSE DE PREDNISONE AU MOMENT DU TEST

Notre choix de réaliser le premier test à 5 mg revient au fait que nous avons déterminé dans le chapitre précédent que la corticothérapie ne retentit pas sur l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien si les doses administrées étaient inférieures à la production surrénalienne.

Différentes études (9) (13) nous démontrent le rétablissement spontané de l'axe pour des patients prenant une dose inférieure ou égale à 5 mg de prednisone (9).

Cette étude de 44 patients traités par corticothérapie depuis plus de 2 ans, pour une pathologie rhumatismale, a montré qu'aucun patient recevant moins de 5 mg/jour équivalent prednisone n'avait pas d'inertie franche de l'axe cortico-surrénalien, seuls 3 patients avaient une réponse intermédiaire et les patients recevant plus de 5 mg avaient des réponses variables.

Si on compare les résultats d'une étude où 37 patients sous corticothérapie prolongée ont été testés à 5mg de prednisone, on note que 81% des premiers tests au Synacthène standard sont normaux (44) alors qu'une autre étude de 22 malades traités par prednisone pour une Maladie de Horton, testés à 7 mg retrouve des résultats au premier test au Synacthène de 68 % de positifs (25). Par ailleurs, une autre possibilité a été décrite dans différentes études, elle consistait à réaliser une substitution par hydrocortisone alors que le patient arrivait à une dose de corticothérapie inférieure à 10 mg/jour, et on poursuivait le sevrage et on réalisait le test à l'arrêt du traitement (25).

IV. A PROPOS DE L'INSUFFISANCE SURRENALIENNE

La fréquence réelle des insuffisances surrénaliennes est très difficile à déterminer.

Dans notre étude, 4 cas insuffisances surrénaliennes ont été détectés à 24 mois par les tests dynamiques soit 17% des cas suivis au long cours. En outre, seuls 2 patients ont eu une expression clinique.

Malgré la fréquence de l'utilisation de la corticothérapie dans différentes maladies et des nombreux travaux réalisés, il existe encore une incertitude concernant la fréquence réelle des insuffisances surrénaliennes. Christy (50) souligne que nous ne savons pas identifier de façon simple quels patients développeront une insuffisance surrénalienne secondaire à la corticothérapie.

Différents travaux montrent qu'il existe une discordance entre les anomalies fonctionnelles et la réponse clinique au stress (47) (48).

Glowniak a randomisé au cours d'une intervention chirurgicale deux groupes de patients traités par corticothérapie au long cours avec un test au Synacthène standard anormal recevant soit leur traitement corticoïde habituel avec un placebo soit une supplémentation cortisonée, sans observer de différence significative (49).

Le risque d'insuffisance surrénalienne existe mais est probablement surestimé par les explorations fonctionnelles.

Ceci, nous amènera à modifier notre attitude thérapeutique devant les stress médicaux afin d'éviter des apports excessifs en cortisone dont les effets secondaires ne sont pas anodins. Une surveillance clinique et biologique simple pour détecter de façon la plus précoce une éventuelle évolution vers une insuffisance surrénalienne réelle.

V. LE DELAI DE RECUPERATION

La récupération de la fonction surrénalienne après arrêt de la corticothérapie ne se fait que de façon progressive et sur un temps variable. D'après notre travail, il n'existe aucune récupération à moins de 3 mois. La plus grande partie de la récupération de la fonction surrénalienne se fait entre le sixième et le douzième mois.

Ces résultats sont identiques à ceux de la littérature (8). Dans l'étude de Desramé et al (51), 55 patients sont traités par corticothérapie au long cours pour des colites inflammatoires. A 7,5 mg/jour de prednisone a été réalisé un test au Synacthène immédiat standard, 65% des tests sont anormaux et la récupération de la fonction surrénalienne se situe vers $7,2 \pm 1,3$ mois.

Mais il est possible que chez certains patients aucune récupération ne soit possible et que l'inertie cortico-surrénalienne reste prolongée. C'est pourquoi les épreuves de stimulation devront se répéter dans le temps pour évaluer leur réponse face au stress. Peut-être serait-il licite de refaire une évaluation à 24 mois ?

VI. A PROPOS DES FACTEURS PREDICTIFS DE SURVENUE D'UNE INSUFFISANCE SURRENALIENNE APRES UNE CORTICOTHERAPIE

A l'heure actuelle, il n'existe pas de facteurs bien identifiés permettant de prédire la survenue d'insuffisance surrénalienne après corticothérapie.

Dans notre travail, après analyse statistique, il existe une association significative entre l'âge et le risque d'insuffisance surrénalienne ($p=0,0344$).

Soit, plus l'âge d'instauration de la corticothérapie est avancé plus le risque de survenue d'insuffisance surrénalienne est élevé.

Mais parmi les différentes études dans la littérature, ni la dose quotidienne ou cumulée, ni la durée du traitement, ni l'âge et ni le sexe n'étaient des facteurs prédictifs fiables de risque d'insuffisance surrénalienne (9) (13) (25) (47) (51). Mais toutes ces études sont discutables car peu prospectives et méthodes peu fiables.

VII. CONDUITE PRATIQUE DU SEVRAGE

L'arrêt du traitement par corticoïdes dans la Maladie de Horton expose à un double risque. Il est donc important de respecter quelques règles.

Il faut donc tenir compte de deux éléments :

- la corticodépendance de la Maladie de Horton.
- Le risque d'insuffisance surrénalienne secondaire et la gestion face au stress.

Différents arbres décisionnels ont été proposés dans la littérature, nous allons donc exposer les éléments qui pourraient plaider en faveur de quelques modifications en fonction de notre travail.

Première étape : Phase initiale du sevrage :

Pour prévenir le risque de rebond de la maladie, il faut vérifier l'absence de signes d'évolutivité de celle-ci sur le plan biologique et clinique.

La diminution des doses de Prednisone se fera de façon progressive, aussi rapidement que la maladie le permet, tout en surveillant les signes cliniques et biologiques de rebond.

La diminution se fait par paliers jusqu'à la dose de 5 mg de prednisone par jour.

En pratique, elle se réalise en trois phases :

*une phase de décroissance rapide : une diminution jusqu'à la dose de 0,35 mg/kg/j en 4 semaines par paliers d'une semaine.

*une phase de décroissance semi lente : une diminution jusqu'à la dose de 0,20 mg/kg/j en 3 mois par palier de 10 à 15 jours

*une phase de décroissance lente : une diminution jusqu'à la dose de 0,10 mg/kg/j en plusieurs mois.

En cas d'échec, dans le cadre d'une rechute de la maladie, il y a indication à réaugmenter la posologie jusqu'à la dose minimale efficace d'où des pertes de patients. A savoir que ces reprises évolutives sont fréquentes (19) (29) la première année surtout pour des doses inférieures à 10 mg/jour.

Deuxième étape : phase de dépistage de l'insuffisance surrénalienne potentielle :

A la dose de 5 mg/jour de prednisone, la poursuite de la décroissance expose au risque d'insuffisance surrénalienne, il convient donc d'explorer sur un plan statique et dynamique la fonction corticotrope et de débiter en attente des résultats un traitement substitutif à la dose de 10 mg d'Hydrocortisone par jour.

L'exploration consiste, à ce moment T0, de réaliser :

*la cortisolémie à 8 heures (24h après l'arrêt du traitement)

*un test au Synacthène immédiat dit faible

Notre conduite à tenir en fonction des résultats :

*Si la cortisolémie est supérieure à 10 µg/dL (280 nmol/L) et le test au Synacthène dit faible supérieur à 21 µg/dL (600 nmol/L) : La fonction corticotrope est restaurée, le risque d'insuffisance surrénalienne est écarté donc le traitement par hydrocortisone peut être stoppé.

*Si la cortisolémie est supérieure à 10 µg/dL et le test au Synacthène dit faible inférieur à 21 µg/dL : La sécrétion basale du patient est normale mais la fonction corticotrope ne répond pas face un stress. L'hydrocortisone peut être stoppé mais devra être réintroduit face à un stress prévisible ou non.

A ce stade, il est très important d'éduquer le patient, son entourage et son médecin traitant quant au risque de décompensation aiguë et la nécessité d'un traitement substitutif si besoin.

Cette attitude doit être maintenue jusqu'à la normalisation des explorations qui devront donc être répétées de façon régulière.

*Si la cortisolémie est inférieure à 10 µg/dL et le test au Synacthène dit faible inférieur à 22 µg/dL : L'inertie corticotrope est persistante. Le traitement substitutif doit être instauré. Le patient est donc considéré comme insuffisant surrénalien. Il doit être porteur d'une carte le mentionnant.

Tous les conseils de suivi doivent lui être donnés :

- Ne jamais arrêté son traitement.
- régime normo sodé.
- consulter le médecin en cas de fatigue, fièvre, troubles digestifs, altération de l'état général.
- préciser sa situation en cas anesthésie ou chirurgie.
- posséder une ampoule d'hydrocortisone au domicile.

Selon notre travail, les tests doivent être répétés de façon régulière mais nos habitudes devront être modifiées car nous avons donc démontré qu'un test à 3 mois n'avait peu d'intérêt car il n'y avait aucune récupération.

Il est donc plus logique actuellement de ne réaliser le test suivant qu'au bout du sixième mois puis de le répéter tous les trois mois jusqu'au douzième mois.

Un test à la Métopirone est réalisé pour confirmer le diagnostic à 12 mois. Il serait certainement logique de répéter ce test à 24 mois car plus de 80% de nos patients avaient récupéré une fonction corticotrope normale.

Si le déficit corticotrope est définitif, le traitement substitutif est alors continué à vie.

Troisième étape : conduite face à une situation de stress :

En ce qui concerne la gestion d'une situation de stress, plusieurs questions restent sans réponse encore, à l'heure actuelle. Mais certaines recommandations ont été révisées quant à la conduite à tenir face à un stress chirurgical. Elles concernent la progression des doses en fonction de la lourdeur de l'intervention. Elles ont été adaptées par SALEM et al (52) :

Situation	J0 (intervention)	J1/J2
Stress chirurgical « mineur » (hernie inguinale, coelioscopie...)	25 mg	Reprise dose habituelle
Stress chirurgical « intermédiaire » (cholécystectomie, prothèse de hanche...)	50-75 mg	Reprise dose habituelle
Stress chirurgical « majeur » (duodenopancreatectomie, circulation extracorporelle...)	100-150 mg	100-150 mg par jour puis décroissance progressive

Les doses sont indiquées en équivalent hydrocortisone et constituent la dose totale à atteindre en incluant le traitement habituel.

La gestion du stress face au problème des affections médicales aiguës est encore plus complexe car les critères de gravité sont encore plus difficiles à graduer. Mais si on se réfère aux situations chirurgicales, il est possible que les doses utilisées habituellement soient excessives.

CINQUIEME PARTIE : CONCLUSION

Le risque potentiel d'insuffisance surrénalienne existe lors d'une corticothérapie prolongée dans le cadre de la Maladie de Horton et est plus fréquent dans une population particulière : celle dont l'âge de début de traitement est le plus avancé.

Les différentes méthodes d'exploration de la fonction corticotrope, quelles que soient leurs spécificités et leurs sensibilités, peuvent mettre en évidence ces dysfonctionnements. L'utilisation, par ailleurs, d'un test au Synacthène dit faible maniable, peu cher, facile de réalisation en ambulatoire, avec une bonne sensibilité apparaît utile et pratique pour détecter les patients insuffisants surrénaliens transitoires ou définitifs. Mais les anomalies fonctionnelles misent en évidence (17% des cas dans l'étude) et les conséquences cliniques sont encore floues car peu d'insuffisances surrénaliennes détectées ont une réelle expression clinique (2 cas dans notre travail). Elles nous permettent de reconnaître dans un premier temps, les patients nécessitant d'un traitement substitutif.

Ces patients doivent être suivis dans le temps avec des tests répétés de façon régulière. D'après notre travail, nous avons déterminé qu'il n'y a pas d'indication à réaliser un test à 3 mois car aucune récupération de la fonction corticotrope avait été détectée mais il est licite de réaliser les explorations à 6 mois puis à renouveler tous les 3 mois jusqu'au douzième mois où la majeure partie des patients ont récupéré une fonction surrénalienne normale. Une exploration peut être réalisée au vingt-quatrième mois si besoin.

L'éducation du patient, de son médecin et de son entourage face à un stress quant au risque de décompensation aiguë est primordiale.

Des travaux ont permis de réévaluer le risque de survenue d'insuffisance surrénalienne chez ces patients face à un stress chirurgical et d'établir de nouvelles recommandations avec une modification des doses de traitement substitutif en fonction de la lourdeur de l'intervention.

Mais face au stress médical, l'attitude thérapeutique mériterait d'être réévaluée pour éviter des apports excessifs d'hydrocortisone dont les effets secondaires ne sont pas anodins.

Une substitution préventive systématique, face à certains stress n'est peut-être plus licite et pourrait être remplacée par une surveillance clinique et biologique rigoureuse afin de déterminer le plus précocement les signes réels d'insuffisance surrénalienne.

SIXIEME PARTIE : BIBLIOGRAPHIE

1. Gordon H.W. Robert G.

Biochimie et physiologie, physiologie des glandes.

In : Maladies du cortex surrénalien

Paris : *flammarion*, 5^e édition française, 1992 , p.1716-1717.(HARISSON).

2. Falcoz C.

Corticotropine et corticoïdes.

In : Pharmacologie clinique.

Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique 1e édition Française.

Paris : *Sidem-T.M.* 15e édition, 1987, p.2682-2685.

3. Brion N.

Les corticoïdes et la corticothérapie.

Deuxième édition, 1995-1996, 121p.

4. Conte-Devolx B., Dutour-Meyer A., Cataldi M., Doullay F., Oliver C.

Fonction corticotrope et corticothérapie.

Rev. Franç. Endocrinol. Clin., 1991, 32, p.509-515.

5. Mosnier-Pudar H., Bertagna X.

Arrêt de la corticothérapie. Quand ? Comment ?

Rev. Prat. (Médecine Générale)., 1993, 219, p.18-26.

6. Pirot S.

Récepteurs centraux

In : Corticoïdes et corticothérapie

Paris : Hermann, 1997, p.53-84.-(Science et pratique médicales).

7. Carraz JC.

Le sevrage de la corticothérapie au long cours : Protocole et fiches de conseils.

Th : Pharm. : Grenoble : 1999 ; 108 p.

8. Aubert H., Kuhn J.M.

Conséquences endocriniennes de la corticothérapie. Le sevrage d'une corticothérapie au long cours .

Rev. Prat., 1990, 40, p 544-548.

9. La Rochelle G.E., La Rochelle A.G., Ratner R.E., Borenstein D.G.

Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with Rheumatic diseases receiving low-dose prednisone.

Am. J. Med., 1993, 95, p 258-264.

10. Brion N., Guillevin L., Le Parc J.M.

La corticothérapie en pratique.

Paris : Masson , 1998 , 376p.

11. Lefebvre H., Kuhn J.M.

Comment interrompre une corticothérapie ? Un double risque : la reprise évolutive et l'insuffisance surrénalienne.

Rev. Prat. (Médecine Générale) ., 1989, 72, p 19-25.

12. Maréchaud R., Kharitonoff T.

Endocrinologie.

In : Corticoïdes et corticothérapie.

Paris : Hermann, 1997, p 195-231.- (Sciences et pratique médicales).

13. Schlaghecke R., Kornely E., Santen R.T., Ridderskamp P.

The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotrophin-releasing hormone.

N. Engl. J. Med., 1992, 326, p 226-230.

14. Spigel R.J., Vigersky R.A., Oliff A.I., Echelberger C.K., Bruton J., Poplack.D.G.

Adrenal suppression after short term corticosteroid therapy.

Lancet i., 1979, p 630-633.

15. Levic Z., Micic D., Nikolic J., Stojisavljevic N., Sokic D., Jankovic S., Kendereski A., Mavra M.

Short-term high dose steroid therapy does not affect the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in relapsing multiple sclerosis patients. Clinical assessment by insulin tolerance test.

J. Endocrin. Invest., 1996, 19, p 449-455.

16. Bertagna X.

Corticothérapie et fonction surrénalienne .

Encycl. Méd. Chir., Glandes endocrines-Nutrition, 100 15, 12, 1990, 5p.

17. Gonzalez K.N., Lefebvre H., Kuhn J.M.

Sevrage de la corticothérapie.

Méd. The. Endocrinologie., 1999, 1, 3, p 277-283.

18. Modigliani E.

Exploration fonctionnelle de l'antéhypophyse et de la posthypophyse.

In : *Traité de médecine* / ed. par Godeau P.(deuxième édition).

Paris : Flammarion, 1992, tome 2, p 2233-2247.

19. Liozon F.

La maladie de Horton.

Ann. Med. Interne., 1989, 140 (2), p 122-141.

20. Ly Heang K.

Facteurs prédictifs des complications céphaliques ischémiques irréversibles dans la Maladie de Horton (étude prospective sur 178 patients).

Th : Med : Limoges : 1999 ; 167p.

21. Bricaire H., Guillaume B., Luton J.P.

Le sevrage d'une corticothérapie prolongée.

Entretiens de bichat. Expansion Sci FR éd., 1980, p 189-192.

22. Barrier J.H., Magadur-Joly G.

Aspects actuels de la corticothérapie au long cours chez les personnes âgées.

Ann. Med. Interne., 1994, 145 (2), p 29-33.

23. Reznik Y., Mahoudeau J.

Corticothérapie au long cours : comment l'arrêter.

Rev. Prat. (Médecine Générale)., 2000, 490, p 389-392.

24. Krasner A.S.

Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency.

Jama., 1999, 282, 7, p 671-676.

25. Barrier J.H., Larrose C., Magadur/Joly G.,Hamidou M.

Les risques potentiels du sevrage en corticoïdes au cours de la maladie de Horton. Etude prospective de 22 malades.

Rev.Med.Interne.,1993, 14 (10), 976.

26. Broide J., Soferman R., Kivity S., Golander A., Dickstein G., Spier Z., Weisman Y.
Low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in Patients taking inhaled corticosteroids.
Journal of clinical endocrinology and met, 1995, 80, 4, p 1243-1246.
27. Lindholm J., Kehlet H., Blichert-toft M., Dinesen B., Rhishede J.
Reliability of the 30-minute ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary Adrenal function.
Journal of clinical endocrinology and metabolism, 1978, 47, 2, p 272-274.
28. Kuhn J-M., Balacheff-Carrara O., Laudat M-H., Legrand A., Houdent C., Luton J-P., Wolf L-M.
Exploration de la fonction corticotrope : valeurs respectives des tests courts à la métopyrone et à l'ACTH exogène quelle que soit l'heure de sa réalisation.
Annales d'endocrinologie(Paris), 1983, 44, p 361-365.
29. Liozon E.
Maladie de Horton : comment optimiser la corticothérapie ?
Rev.Prat. (Médecine Générale), 2003, 17, 611, p 591-595.
30. Kirnap M., Colakt R., Eser C., Ozsoy O., Tutust A., Kelestimurt F.
A comparaison between low-dose , standard-dose ACTH stimulation and insulin tolerance test in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in primary fibromyalgia syndrome.
Clinical endocrinology, 2001, 55, p 455-459.

- 31.** Jasani M.K., Boyle J.A., Greig W.R., Dalakos T.G., Browning M.C.K., Thompson A., Buchanan W.W.
Corticosteroid-induced suppression of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis : observations on patients given oral corticosteroids for rheumatoid arthritis.
Quarterly Journal of Medicine , 1967, 143, p 261-275.
- 32.** Soule S., Van Zyl Smit C., Parolis G., Attenborough S., Peter D., Kinvig S., Kinvig T., Coetzer E.
The low dose ACTH stimulation test is less sensitive than the overnight métyrapone test for the diagnosis of secondary hypoadrenalism.
Clinical endocrinology, 2000, 53, p 221-227.
- 33.** Kane K.F., Emery P., Sheppard M.C., Stewart P.M.
Assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients on long-term Glucocorticoid therapy: the short synacthen versus the insulin tolerance test.
Quaterly journal medicine, 1995, 88, p 263-267.
- 34.** Staub J.J., Noelpp B., Baumann J.B., Graf S., Ratcliffe J.G.
The short metyrapone test : comparaisn of the plasma ACTH response to Metyrapone and insulin-induced hypoglycaemia.
Clinical Endocrinology, 1979, 10, p 595-601.
- 35.** Lindholm J., Kehlet H.
Re-evaluation of the clinical value of the 30 min ACTH test in assessing the hypothalamic-pituitary-adrenocortical function.
Clinical Endocrinology, 1987, 26, p 53-59.

36. Oelkers W.

Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamic-Pituitary-adrenal axis and the low-dose adrenocorticotropin test.

European Journal of Endocrinology, 1996, 135, p 27-33.

37. Soule S.G., Fahie-Wilson Mickael., Tomlinson S.

Failure of the short ACTH test to unequivocally diagnose long-standing Symptomatic secondary hypoadrenalism.

Clinical Endocrinology, 1996, 44, p 137-140.

38. Dickstein G., Shechner C., Nicholson W.E., Rosner I., Shen-orr Z., Adawi F., Lahav M.

Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1991, 72, p 773-778.

39. Tordjman K., Jaffe A., Grazas N., Apter C., Stern N.

The role of the low-dose (1 µg) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary disease.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1995, 80, p 1301-1305.

40. Tordjman K., Jaffe A., Trostanetsky Y., Greenman Y., Limor R., Stern N.

Low-dose adrenocorticotrophin stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose test.

Clinical Endocrinology, 2000, 52, p 633-640.

41. Ramuson S., Olsson T., Hagg E.

A low-dose ACTH tests to assess the function of the hypothalamic-pituitary adrenal axis.

Clinical Endocrinology, 1996, 44, p 151-156.

42. Suliman A.M., Smith T.P., Labibt M., Fiadt T.M., Mckenna T.J.
The low-dose ACTH test does not provide a useful assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in secondary adrenal insufficiency.
Clinical Endocrinology, 2002, 56, p 533-539.
43. Dickstein G., Eldad Arad M.D., Carmela Shechner M.D.
Low-dose ACTH stimulation test.
The Endocrinologist, 1997, 7, p 285-293.
44. Delévaux I., Andre M., Marroun I., Thieblot P., Aumaitre O.
Résultats et intérêts du test au synacthène dans les corticothérapies prolongées : à propos de 37 cas.
Revue Médecine Interne, 2002, 23, suppl 2, p 705-706.
45. Gilbertson E.O., Spellman M.C., Piacquadio D.J., Mulford M.I.
Super potent topical corticosteroid use associated with adrenal suppression : Clinical considerations.
J. Am. Acad. Dermatol., 1998 Feb, 38, p 318-321.
46. Lazarevich M.B., Skosey J.L., Djordjevic-Denic G., Swedler W.I., Zgradic I., Lee Myones B.
Reduction of cortisol levels after single intra-articular and intra-muscular steroid injection.
Am. J. Med., 1995, 99, p 370-373.
47. Goichot B., Wicky C., Grunenberger F., Schlienger J.L.
Exploration de la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne au cours et au décours de la corticothérapie : revue critique et données récentes.
Annales d'Endocrinologie, 2000, 61, 5, p 452-458.

48. Friedmann R.J., Schiff C.F., Bromberg J.S.
Use of supplemental steroids in patients having orthopaedic operations.
J. Bone. Joint. Surgery, 1995, 77-A, p 1081-1086.
49. Glowniak S.K., Loriaux D.L.
A double-blind study of perioperative steroid requirements in secondary adrenal insufficiency.
Surgery, 1997, 121, p 123-129.
50. Christy N.P.
Pituitary-adrena function during corticosteroid therapy. Learning to live with uncertainty.
New England Journal of Medicine, 1992, 326, p 266-267
51. Desrame J., Sabate J.M., Agher R., Bremont C., Gaudric M., Couturier D., Chaussade.S.
Assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function after Corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease.
The American Journal of Gastroenterology, 2002, 97, 7, p 1785-1791.
52. Salem.M., Tainsh.R.E., Bromberg.J., Loriaux.D.L., Chernow.B.
Preoperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem.
Ann.Surg, 1994, 219, p 416-425.
53. Liozon.F., Vidal.E., Barrier.J.H.
Dapsone in giant cell arteritis treatment.
Eur.J.Intern.Med, 1993, 4, p 207-214.

SEPTIEME PARTIE : ANNEXES

PROTOCOLE DE TRAITEMENT ET DE SURVEILLANCE DE LA MALADIE DE HORTON

A TRAITEMENT D'ATTAQUE

I CORTICOTHERAPIE

Urgence thérapeutique, dès suspicion de HORTON, après réalisation du bilan prévu et sans attendre les résultats de la BAT. Elle est adaptée à l'existence ou non de signes ischémiques:

◆ Signes ischémiques présents transitoires ou constitués:

- Oculaires (en dehors d'une myodésopsie ou d'une baisse de l'acuité visuelle modérée non documentée)
- Neurologiques
- Coronariens
- Anomalies au doppler (à discuter)

→ **Bolus de Solumedrol 100 mg x 3 par jour pendant deux jours (à la seringue électrique sur 2 heures)**
Associé à Cortancyl 1 mg/kg/j en deux prises matin et soir à débiter en même temps que le bolus

◆ En l'absence de signe ischémique:

→ **Cortancyl 0.7 mg/kg/j en deux prises matin et soir**

Durée du traitement d'attaque :

- Jusqu'à disparition des signes cliniques et normalisation de la CRP
- Durée maximale: 1 mois

II ANTICOAGULANTS ET ANTI-AGREGANTS (en pesant les CI)

- ◆ Signes ischémiques présents transitoires ou constitués
 - Anticoagulation par **HBPM** à **dose efficace** pendant au moins une semaine et jusqu'à extinction du syndrome inflammatoire.
 - **Aspirine** à **100 mg/j** à débiter après BAT

- ◆ En l'absence de signe ischémique et en présence de signes prédictifs de menace ischémique (plaquettes > 500000/mm³):
 - **HBPM** à **dose préventive** pendant au moins une semaine et jusqu'à extinction du syndrome inflammatoire.
 - **Aspirine** à **100 mg/j** à débiter après BAT

- ◆ En l'absence de signe ischémique:
 - **Aspirine** à **100 mg/j** à débiter après BAT

III TRAITEMENT ADJUVANT

- Trithérapie anti-ostéoporose **Calcium + Vit D + Diphosphonate** (Considérer le statut ménopausique du ou de la patiente)
- Protecteur gastrique: **Ulcar ou cytotec ; Mopral si bolus**
- Régime : **Peu salé, pauvre en sucres d'absorption rapide + activité physique ou kiné**
- Potassium : **Fonction du régime sodé, à prescrire jusqu'à 20 mg de Cortancyl**

IV SURVEILLANCE PENDANT LE TRAITEMENT D'ATTAQUE

- Surveillance hebdomadaire : CRP, glycémie, ionogramme sanguin, NFS - plaquettes si HBPM
- Si atteinte oculaire : Redemander une consultation ophtalmo. au 3^{ème} 7^{ème} et 15^{ème} jour

V CONSULTATION

A la fin du traitement d'attaque avec contrôle systématique de la NFS, **du ionogramme sanguin, de la glycémie et de la CRP**

B PHASE DE DECROISSANCE RAPIDE DU CORTANCYL

- ◆ Diminution progressive de la corticothérapie **jusqu'à la dose de 0.35 mg/kg/j en 4 semaines par paliers d'une semaine.**
- ◆ Administration en **deux prises** (matin et soir) en répartissant la dose totale en 2/3 + 1/3
- ◆ Bilan biologique systématique à **J 15 (NFS, ionogramme sanguin, glycémie, CRP)**
- ◆ **Consultation** à la fin de cette phase de décroissance rapide
- ◆ Bilan à la fin de cette phase : **NFS, ionogramme sanguin, glycémie, CRP, ACL, Procalcitonine**

C PHASE DE DECROISSANCE SEMI-LENTE

- ◆ Diminution progressive de la corticothérapie par palier de 10 à 15 jours de **0.35 mg/kg/j à 0.20 mg/kg/j en 3 mois (par ex: 2 à 3 mg/mois)**
- ◆ **Diminution à moduler selon l'état du patient +++ : âge, tolérance, efficacité**
- ◆ **CRP, ACL, Procalcitonine systématique tous les 15 jours**
- ◆ **Consultation mensuelle**

D PHASE DE DECROISSANCE LENTE

- ◆ Diminution progressive de la corticothérapie de **0.20 mg/kg/j à 0.10 mg/kg/j en 6 mois à adapter éventuellement pour une durée de la corticothérapie d'au moins 1 an à la fin de la phase de décroissance lente.**
- ◆ **CRP, ACL, Procalcitonine systématique tous les mois**
- ◆ **Consultation tous les 3 mois**

E ATTITUDE DEVANT UNE RECHUTE

Elle dépendra de l'aspect de la rechute (clinique ou uniquement biologique) et de la date de sa survenue (selon les périodes de traitement), dans tous faire un dosage des ACL

- ◆ En cas de manifestations ischémiques oculaires ou autres :
 - Utiliser les **bolus de méthyl-prednisolone et prednisone per os à 1 MG /KG/J associé à une HBPM et de l'aspirine** selon le protocole décrit plus haut

- ◆ En cas de manifestations cliniques autres :
 - Durant la période de décroissance rapide, **revenir à la dose du palier antérieur**
 - Au cours de la décroissance semi-lente et lente, **augmenter la dose de 2 mg**

- ◆ En cas de reprise isolée et persistante du syndrome inflammatoire (sans autre cause décelable)
 - Lors de la décroissance rapide, **prolonger le palier en cours de 15 jours et en cas d'inefficacité revenir à la dose antérieure**
 - Lors de la décroissance semi-lente et lente, **prolonger le palier d'un mois et en cas d'inefficacité après un mois augmenter la dose de 2 mg**

- ◆ Si inefficacité du traitement quelque soit les modifications thérapeutiques :
Discussion collégiale +++ de la suite de la prise en charge

F ARRET DU TRAITEMENT

Au début de la phase de décroissance lente, **lorsque la dose de prednisone sera de 5 mg/jour, il sera effectué un test au synacthène** pour explorer l'axe surrénalien selon le protocole du service « Protocole de détection de l'insuffisance surrénalienne lors du sevrage de la corticothérapie dans la maladie de Horton. »

Au terme de la phase de décroissance lente, **l'arrêt de la corticothérapie ne peut être envisagé qu'en l'absence de signes cliniques et la disparition du syndrome inflammatoire biologique depuis au moins 2 mois.**

Il sera effectué une ostéodensitométrie et un bilan phospho-calcique.

Les rechutes de la MH surviennent le plus souvent dans les **6 premiers mois suivant l'arrêt de la corticothérapie.**

La surveillance du 1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} et 6^{ème} mois comportera CRP et ACL.

Dans le service pratiquer en sus au 1^{er} et 6^{ème} mois NFS, Oroso, Hapto, ACL.

Puis prévoir une consultation une fois par an.

**PROTOCOLE DE DETECTION DE
L'INSUFFISANCE SURRENALIENNE LORS DU
SEVRAGE DE LA CORTICOTHERAPIE DANS
LA MALADIE DE HORTON**

Dès que les patients sont à 5 mg/j de Cortancyl réaliser un test au Synacthène immédiat

En attendant les résultats instaurer 10 mg/j d'Hydrocortisone

Interprétation des résultats et CAT:

- ◆ Si cortisol T0 > 10µg/100 ml et si cortisol T1 > 21µg/100 ml =
pas d'IS, stop Hydrocortisone
- ◆ Si cortisol T0 < 10 µg/100 ml et/ou si cortisol T1 < 21 µg/ 100 ml=IS

Poursuite Hydrocortisone, éducation du patient et du médecin

Refaire un nouveau test au Synacthène à 6 et 12 mois s'il est toujours aréactif

Confirmer l'IS par un test à la métopirone si le test au Synacthène à 12 mois est toujours anormal

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes, et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

GAMBIER (Sandrine, Denise)._ Insuffisance surrénalienne post-corticothérapie : étude prospective de 66 patients : 83 f. ; ill. ; tabl. ; 30cm (Thèse : Médecine ; Limoges ; 2004)

Résumé :

Le traitement de la maladie de Horton repose sur une corticothérapie au long cours à dose élevée chez une population âgée, avec un risque d'insuffisance surrénalienne au sevrage.

Mais existe-t-il des facteurs de prédispositions à cette complication ? Quelle est sa fréquence ? Quelles sont les méthodes d'évaluation ?

Dans une étude prospective de 66 patients d'âge moyen de 75 ans et de sex ratio de 0,5, suivis pour une Maladie de Horton traités par Prednisone instaurée de façon protocolaire au long cours, un premier test au Synacthène® dit faible est réalisé à la dose de 5 mg par jour de Prednisone. Ce test est répété dans le temps et l'insuffisance corticotrope est confirmée par un test à la Métopirone®.

La durée moyenne de la corticothérapie est de 21 mois avec une dose cumulée de 8 g par jour. On retrouve 42 insuffisances surrénaliennes (IS) au premier test. Le seul facteur prédictif est un âge avancé. L'évolution connue pour 24 patients (9 perdus de vue, 1 décès, 6 en reprise de corticothérapie, 2 en cours d'évaluation) est de 20 récupérations dans un délai de 6 mois à plus d'un an. On retrouve une fréquence importante d'hypo-réactivité surrénalienne lors du sevrage avec 17% d'insuffisances surrénaliennes définitives, source potentielle d'IS aiguë (2 cas) lors d'un stress surajouté.

Ces résultats doivent conduire à une éducation des patients et des médecins face au stress et peut-être la prescription systématique d'hydrocortisone pour une dose inférieure à 5 mg de Prednisone. Ils soulignent aussi, l'importance de l'exploration endocrinienne au terme du suivi.

Titre en anglais: Adrenal insufficiency after steroid therapy in giant cell arteritis: prospective study of 66 patients.

Discipline: Doctorat en Médecine Générale.

Mots clés:

- corticothérapie
 - insuffisance surrénalienne
 - Maladie de Horton
-

JURY:

Mme le Professeur VIDAL Elisabeth	-Présidente
M le Professeur BERTIN Philippe	-Juge
Mme le Professeur JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	-Juge
Mme le Professeur TESSIER-CLEMENT Marie-Pierre	-Juge
Mme le Docteur SORIA Pascale	-Membre invité
M le Docteur COQUILLAUD Bruno	-Membre invité
M le Docteur LIOZON Eric	-Membre invité