RIIP

RENCONTRES EN IMMUNOLOGIE & IMMUNOTHERAPIE PRATIQUES

29 et 30 SEPTEMBRE 2022

UIC-P - Espaces Congrès
16, rue Jean Rey - 75015 Paris

IMAGE FREEPIK

Sous l'égide de :

AI2R Filière · aviesan alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé · CeRéMAIA · GRI · European Reference Network for rare or low prevalence complex diseases · Fédération Immunologie · Imidiate · RITA Rare Immunodeficiency AutoInflammatory AutoImmune · Société Française de Dermatologie et de Pathologie Sexuellement Transmissible · Société Française d'Immunologie · SFR société française de rhumatologie · SOFREMIP Rhumatologie & maladies inflammatoires pédiatriques · SNFEM

RENCONTRES EN IMMUNOLOGIE & IMMUNOTHERAPIE PRATIQUES

Glucocorticoïdes: comment les utiliser en pratique en 2022

Prof. Elie COGAN

Hôpital DELTA & Hôpital Erasme (ULB)

Bruxelles

29 et 30 SEPTEMBRE 2022

UIC-P - Espaces Congrès

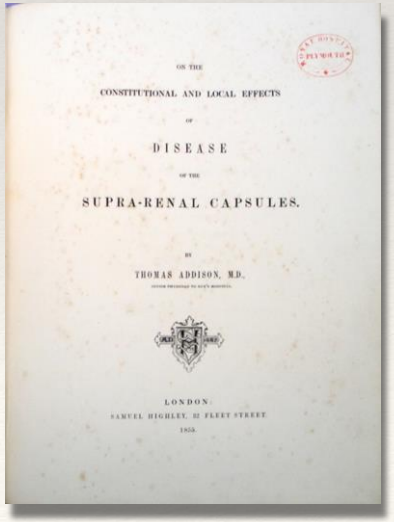
16, rue Jean Rey - 75015 Paris

Sous l'égide de :

Aucun conflit d'intérêt avec la présentation

1855

Thomas ADDISON



ON THE

CONSTITUTIONAL AND LOCAL EFFECTS

OF

DISEASE

OF THE

SUPRA-RENAL CAPSULES.

BY

THOMAS ADDISON, M.D.

LONDON:

SAMUEL HIGHLEY, 32 FLEET STREET

1855.

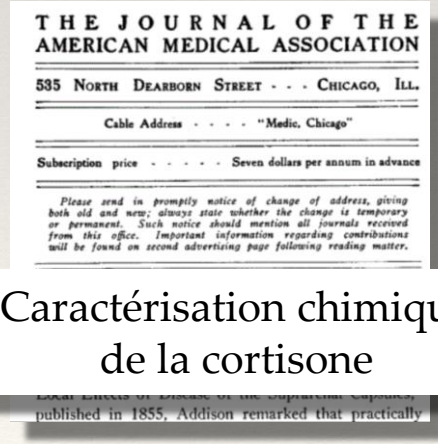
1896

William OSLER

Osler W. On six cases of Addison's disease with the report of a case greatly benefited by the use of the suprarenal cortical extract. Int Med Magazine. 1896

1934

Celvin KENDALL



THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION

535 North Dearborn Street - - - Chicago, Ill.

Cable Address - - - - "Medic, Chicago"

Subscription price - - - - - Seven dollars per annum in advance

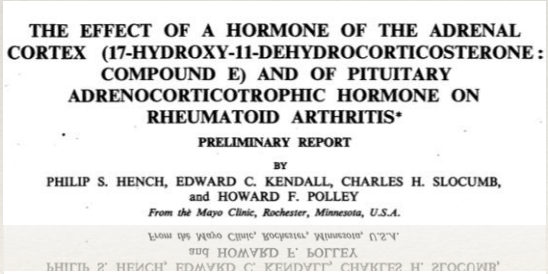
Please send in promptly notice of change of address, giving both old and new; always state whether the change is temporary or permanent. Such notice should mention all journals received from this office. Important information regarding contributions will be found on second advertising page following reading matter.

published in 1855, Addison remarked that practically

Caractérisation chimique de la cortisone

1949

Philip HENCH



THE EFFECT OF A HORMONE OF THE ADRENAL CORTEX (17-HYDROXY-11-DEHYDROCORTICOSTERONE: COMPOUND E) AND OF PITUITARY ADRENOCORTICOTROPHIC HORMONE ON RHEUMATOID ARTHRITIS*

PRELIMINARY REPORT

BY

PHILIP S. HENCH, EDWARD C. KENDALL, CHARLES H. SLOCUMB, and HOWARD F. POLLEY

From the Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, U.S.A.

Administration dans l'arthrite rhumatoïde

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950

Edward Calvin Kendall

Prize share: 1/3

Tadeus Reichstein

Prize share: 1/3

Philip Showalter Hench

Prize share: 1/3

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950 was awarded jointly to Edward Calvin Kendall, Tadeus Reichstein and Philip Showalter Hench *"for their discoveries relating to the hormones of the adrenal cortex, their structure and biological effects"*.

Les doses de glucocorticoïdes

EXTENDED REPORT

2002

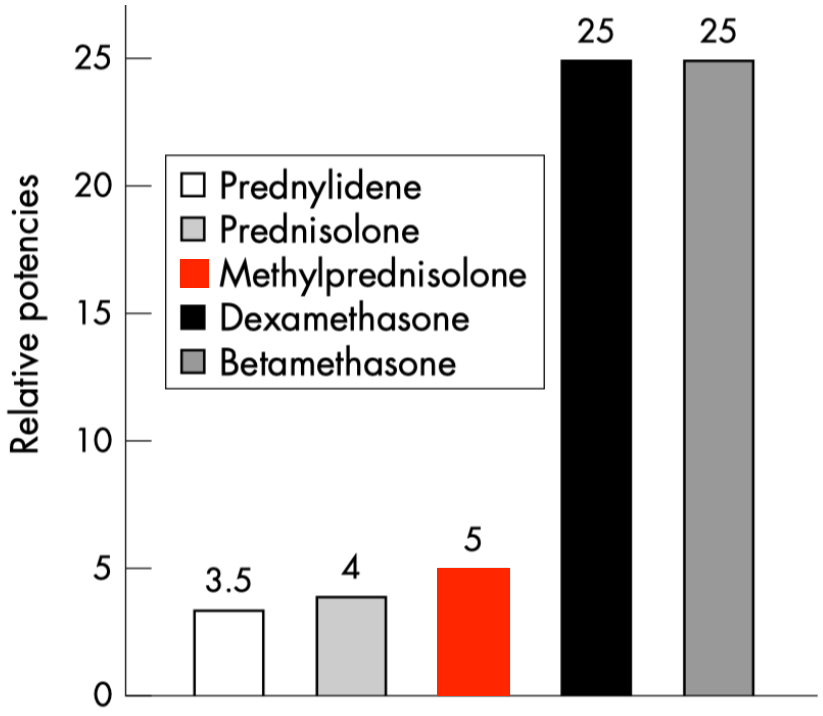
Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology

F Buttgereit, J A P da Silva, M Boers, G-R Burmester, M Cutolo, J Jacobs, J Kirwan, L Köhler, P van Riel, T Vischer, J W J Bijlsma

Ann Rheum Dis 2002;**61**:718–722

Effets génomiques

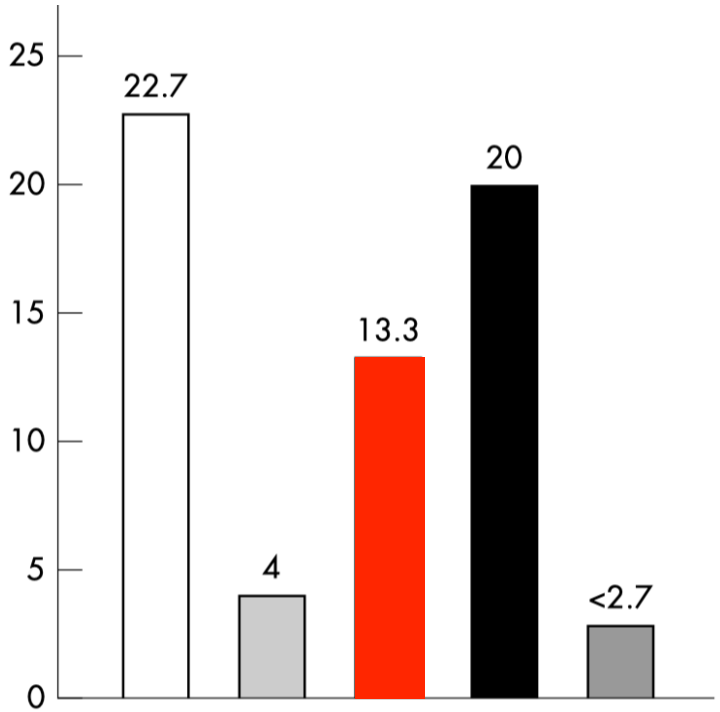
- Récepteurs cytosoliques
- effet non immédiat



* from Hardman JG 1998

Effets non génomiques

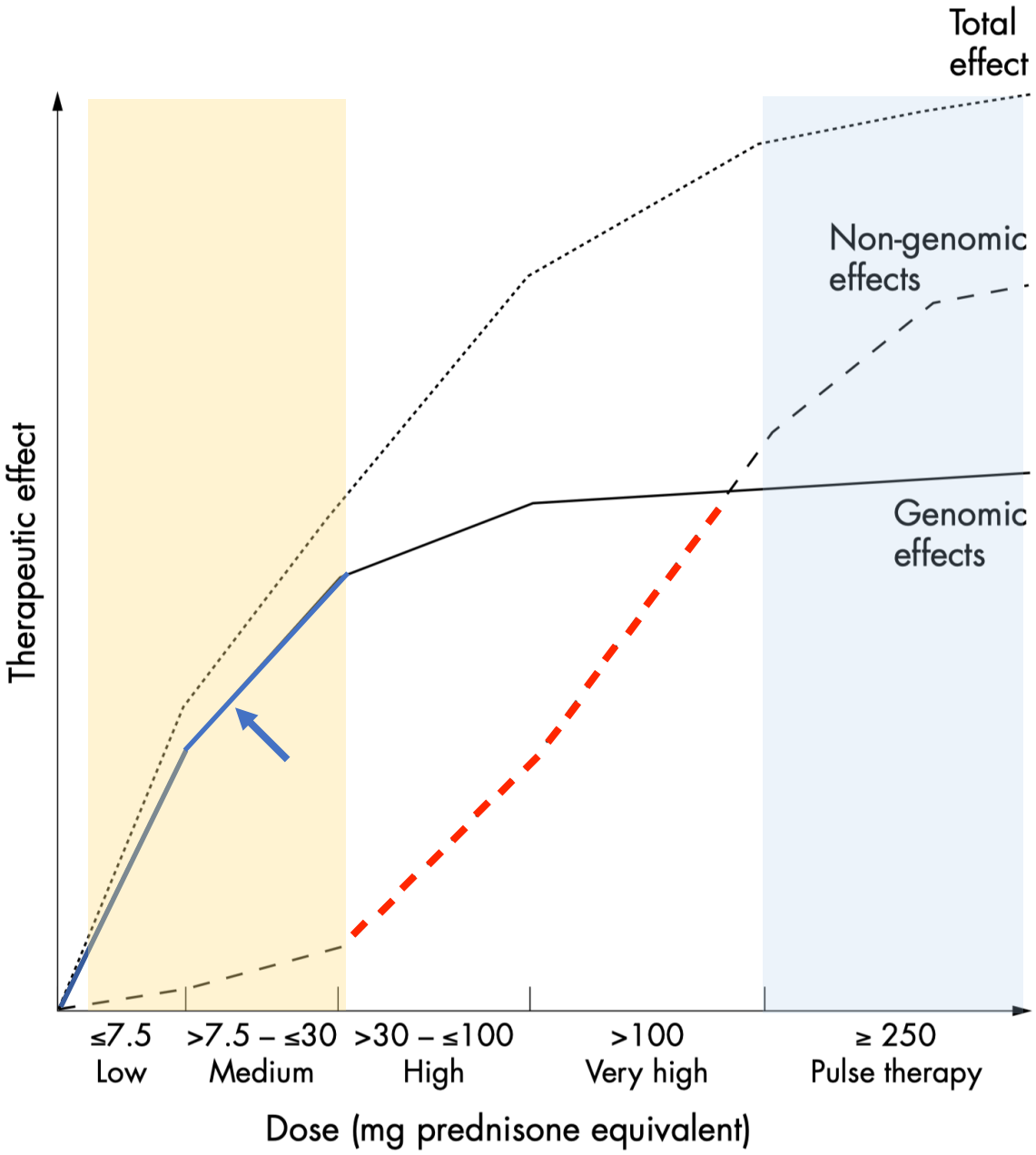
- Récepteurs membranaires
- effet en quelques minutes



* from Schmid et al 2000

Ann Rheum Dis 2002;**61**:718–722

2002



Terminologie	Dose (mg PDN/j)
Faible	≤ 7,5
Moyenne	> 7,5 mais ≤ 30
Forte	> 30 mais ≤ 100
Très forte	> 100
Pulses	> 250 mg

Ann Rheum Dis 2002;**61**:718–722

Equivalences des doses de glucocorticoides

Molécule	Spécialité	Dose équivalente (mg)	Activité antiinflam.	Activité minéralo	Activité non génomique relative [a]	Durée d'action biologique (heures) [b]
hydrocortisone	Hydrocortisone (20 mg, sécable)	20	1	1	ND	8
prednisone	Cortancyl (1,5,20 mg)	5	4	0,8	4	16-36
méthylprednisolone	Médrol (4,16,32 mg)	4	5	0,5	13,3	16-36
triamcinolone	Kénacort A (10 mg/ml)	4	5	0	ND	16-36
dexaméthasone	magistrale	0,60-0,75	25-30	0	20	36-72

Terminologie conventionnelle pour les doses de glucocorticoides

Terminologie	Dose PDN (mg)	Dose mPDN (mg)
Faible	≤ 7,5	≤ 6
Moyenne	> 7,5 mais ≤ 30	> 6 mais ≤ 24
Forte	> 30 mais ≤ 100	> 24 mais ≤ 100
Très forte	> 100	> 80
Pulses	> 250 mg	> 200 mg

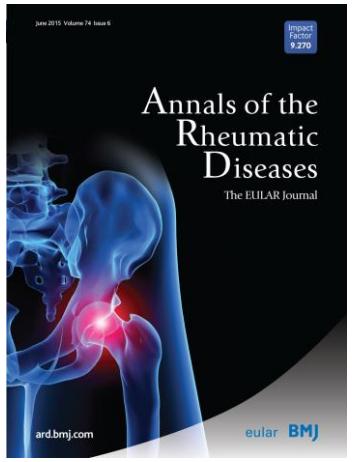
TABLEAU I

Classification et comparaison des différents corticoïdes utilisés par voie systémique

Glucocorticoïdes	Molécules	Équivalent posologique (mg)	Activité anti-inflammatoire	Rétention sodée	Pouvoir freinateur
Naturels	Hydrocortisone	20	1	1	1
	Cortisone	25	0,8	0,8	1
Δ1 dérivés	Prednisolone	5	3–4	0,8	1
	Prednisone	5	3–4	0,8	1
Substitués fluorés 9α	Triamcinolone	4	5–10	0	5
	Dexaméthasone	0,75	20–40	0	50
	Bétaméthasone	0,75	25–40	0	50
Substitués non fluorés	Méthylprednisolone	4	4–5	0,2–0,5	4–5
	Cortivazol	0,3	40–50	0,05	50

Le Jeunne.C . Pharmacologie des glucocorticoïdes Presse Med. 2012; 41: 370–377

Les effets secondaires



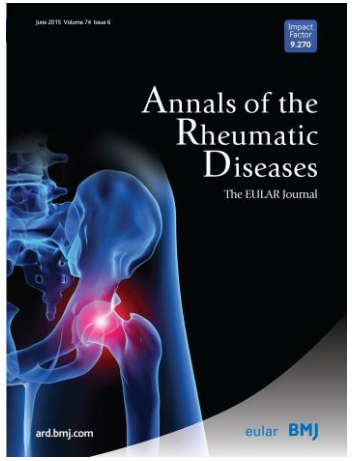
Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects

D Huscher,[1] K Thiele,[1] E Gromnica-Ihle,[2] G Hein,[3] W Demary,[4] R Dreher,[5] A Zink,[1,6] F Buttgereit[6]

Identifier les problèmes de santé autodéclarés liés à la dose et à la durée de la prise de glucocorticoïdes chez des patients non sélectionnés souffrant de polyarthrite rhumatoïde

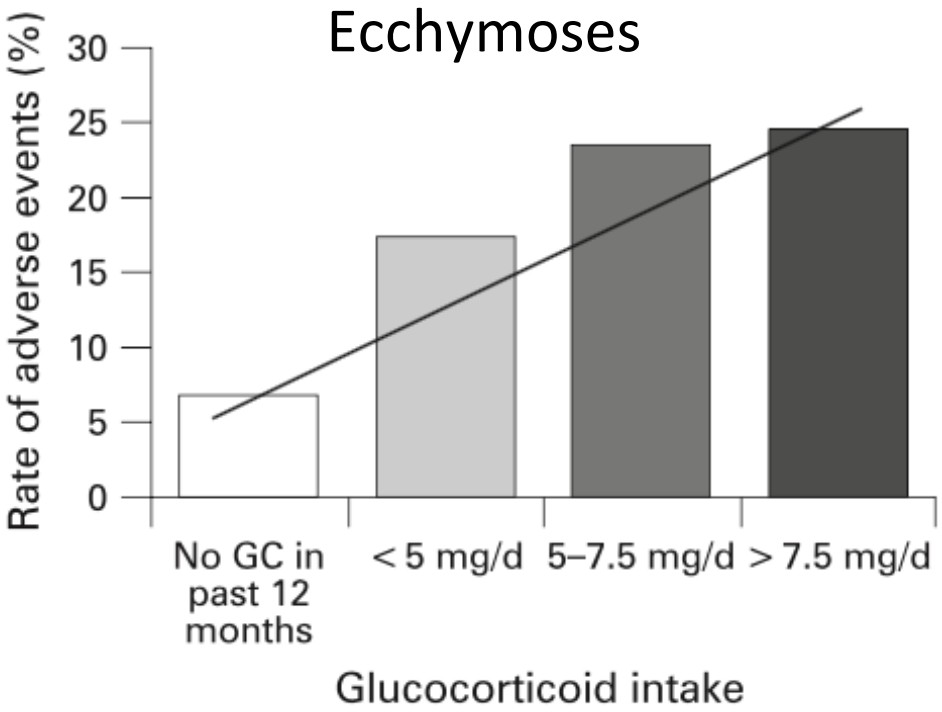
- 1066 patients
- Clinique et traitement rapportés par le médecin
- Symptômes au cours des 6 mois rapportés par le patient
- Dose de corticoïdes au cours des 6 derniers mois
  - < 5 mg PDN, 5-7,5 mg > 7,5 mg
  - Groupe témoin: 0 PDN depuis 12 mois

Ann Rheum Dis 2009;68:1119–1124. doi:10.1136/ard.2008.092163



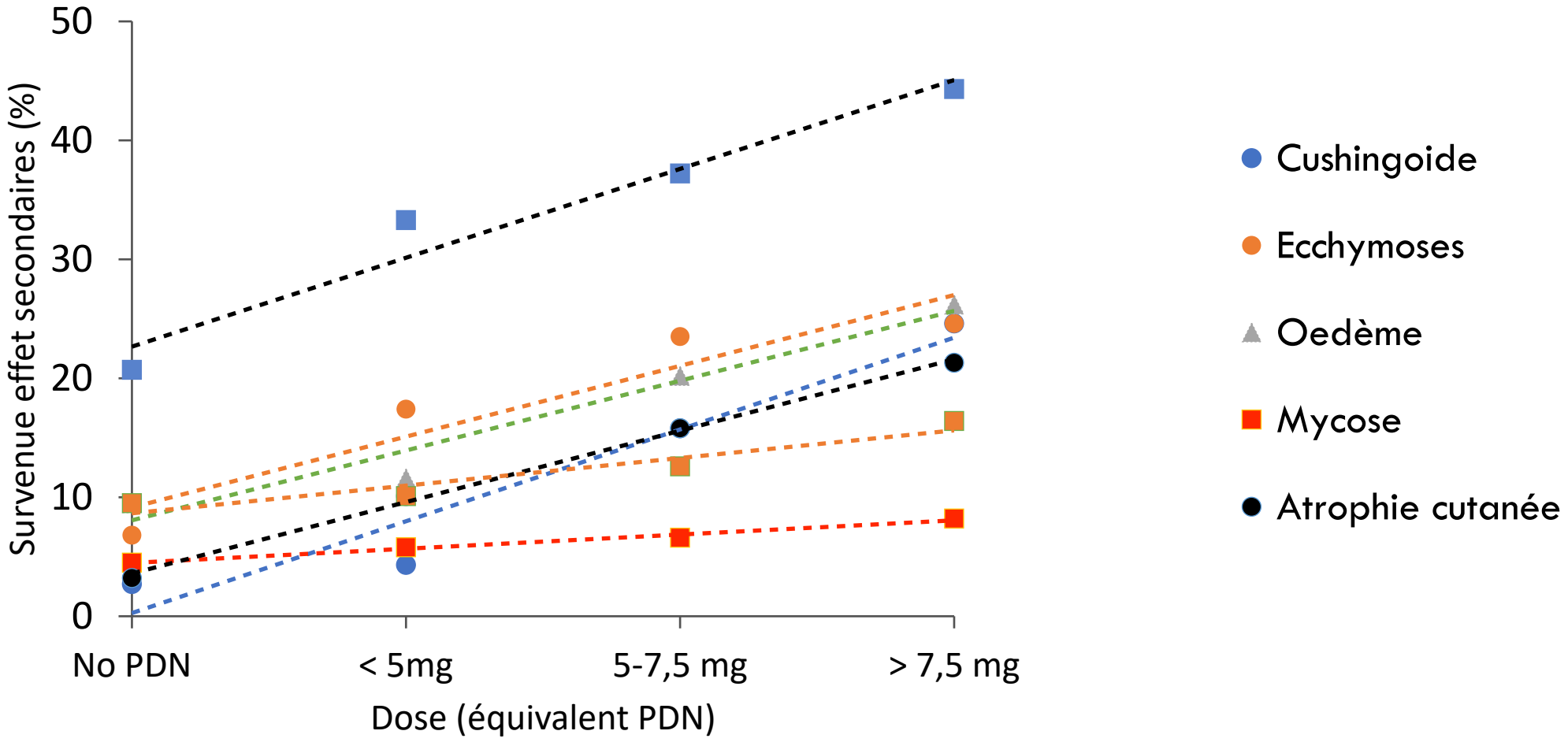
Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects

D Huscher,[1] K Thiele,[1] E Gromnica-Ihle,[2] G Hein,[3] W Demary,[4] R Dreher,[5] A Zink,[1,6] F Buttgereit[6]



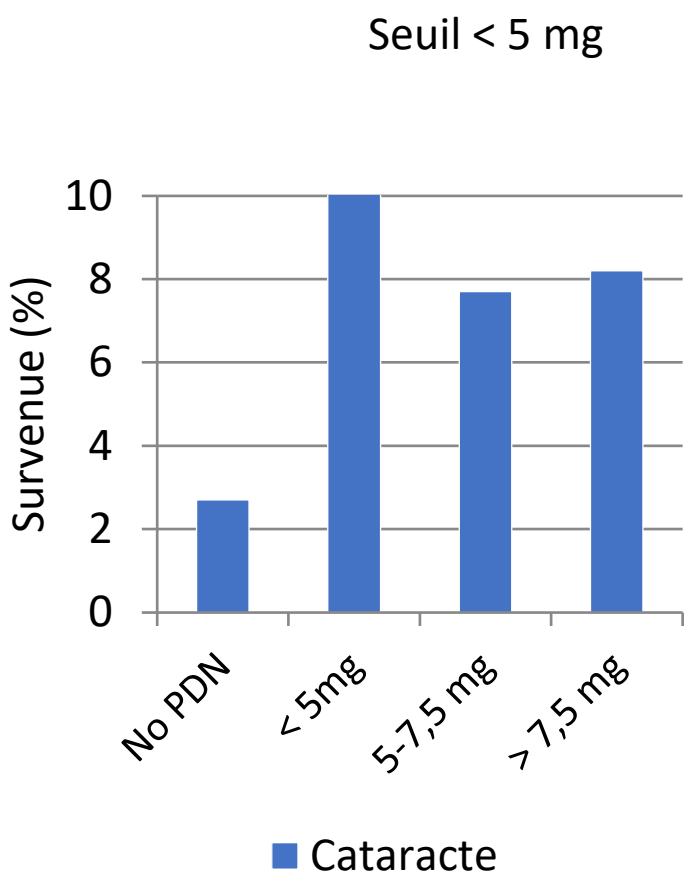
Ann Rheum Dis 2009;68:1119–1124. doi:10.1136/ard.2008.092163

Effets secondaires de type « linéaire »



D'après tableau 2 de Ann Rheum Dis 2009;68:1119–1124. doi:10.1136/ard.2008.092163

Effets secondaires de type « seuil »



D'après tableau 2 de Ann Rheum Dis 2009;68:1119–1124. doi:10.1136/ard.2008.092163

Effets secondaires des glucocorticoïdes

- Infections
- Complications métaboliques
  - Diabète
  - Hypokaliémie
- Manifestations neuromusculaires
- Atteinte cutanée
- Atteinte osseuse et tendineuses
- Atteinte cardiovasculaire
- Complications gastro-entérologiques
- Atteinte oculaire
- Troubles du comportement
- Perturbations biologiques

World Journal of Diabetes

Submit a Manuscript: http://www.wjgnet.com/esps/
Help Desk: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.4239/wjd.v6.i8.1073

World J Diabetes 2015 July 25; 6(8): 1073-1081
ISSN 1948-9358 (online)
© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

MINIREVIEWS

Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review

Héctor Eloy Tamez-Pérez, Dania Lizet Quintanilla-Flores, René Rodríguez-Gutiérrez, José Gerardo González-González, Alejandra Lorena Tamez-Peña

Diabète cortico-induit: facteurs favorisants et groupes à risque

Facteurs de risque principaux

- Dose et type de corticoïdes
- Durée du traitement
- Corticothérapie continue
- Age
- Surpoids

Groupes à risque

- Historique de diabète gestationnel
- Diabète familial
- Glycémie à jeun supra normale
- Intolérance glucidique
- Traitements associés
  - Mycophénolate mofétyl
  - Inhibiteurs calcineurine

Diabète cortico induit

Glycémie à jeun 126 mg/dl ou > 200 mg/dl any time

G à jeun< 200 mg/dl

- Absence de diabète préalable
- Faible dose de corticoïdes
- Régime et traitement calqué sur diabète de type 2

- Metformine
- Sulfonylurées
- Incretomimétiques (DPP-4, GLP-1)
- SGLT2 inhibiteur (glifozin)
- Glinide (Novonorm)

G ≥ 200 mg/dl

G à jeun ≥ 200 mg/dl

Insuline

Schema prandial

0,1 U/kg / repas Rapide (Novorapid, Humalog,…

Hyperglycémie pré-prandiale > 200

Augmenter de 0,04 à 0,08 U/kg par repas

Modalité corticothérapie

PDN matin

0,4 U/kg Lente NPH (Insulatard, Humuline,..)

PDN multiples

0,4 U/kg 30 % NPH 70% Rapide prandial

Hyperglycémie persistante G > 200

+ 20% tous les 2-3 jours

D'après Tamez-Pérez HE et al . World J Diabetes 2015; 6(8): 1073-81

Effets secondaires des glucocorticoïdes

- Infections
- Complications métaboliques
- Manifestations neuromusculaires
- Atteinte cutanée
  - Ecchymoses
  - Atrophie
  - Acné
- Atteinte osseuse et tendineuses
- Atteinte cardiovasculaire
- Complications gastro-entérologiques
- Atteinte oculaire
- Troubles du comportement
- Perturbations biologiques

GeroScience (2019) 41:861–869
https://doi.org/10.1007/s11357-019-00113-y

ORIGINAL ARTICLE

Topical rapamycin reduces markers of senescence and aging in human skin: an exploratory, prospective, randomized trial

Christina Lee Chung · Ibiyonu Lawrence · Melissa Hoffman · Dareen Elgindi · Kumar Nadhan · Manali Potnis · Annie Jin · Catlin Sershon · Rhonda Binnebose · Antonello Lorenzini · Christian Sell

Chung CL, et al. Geroscience 2019;41(6):861-9

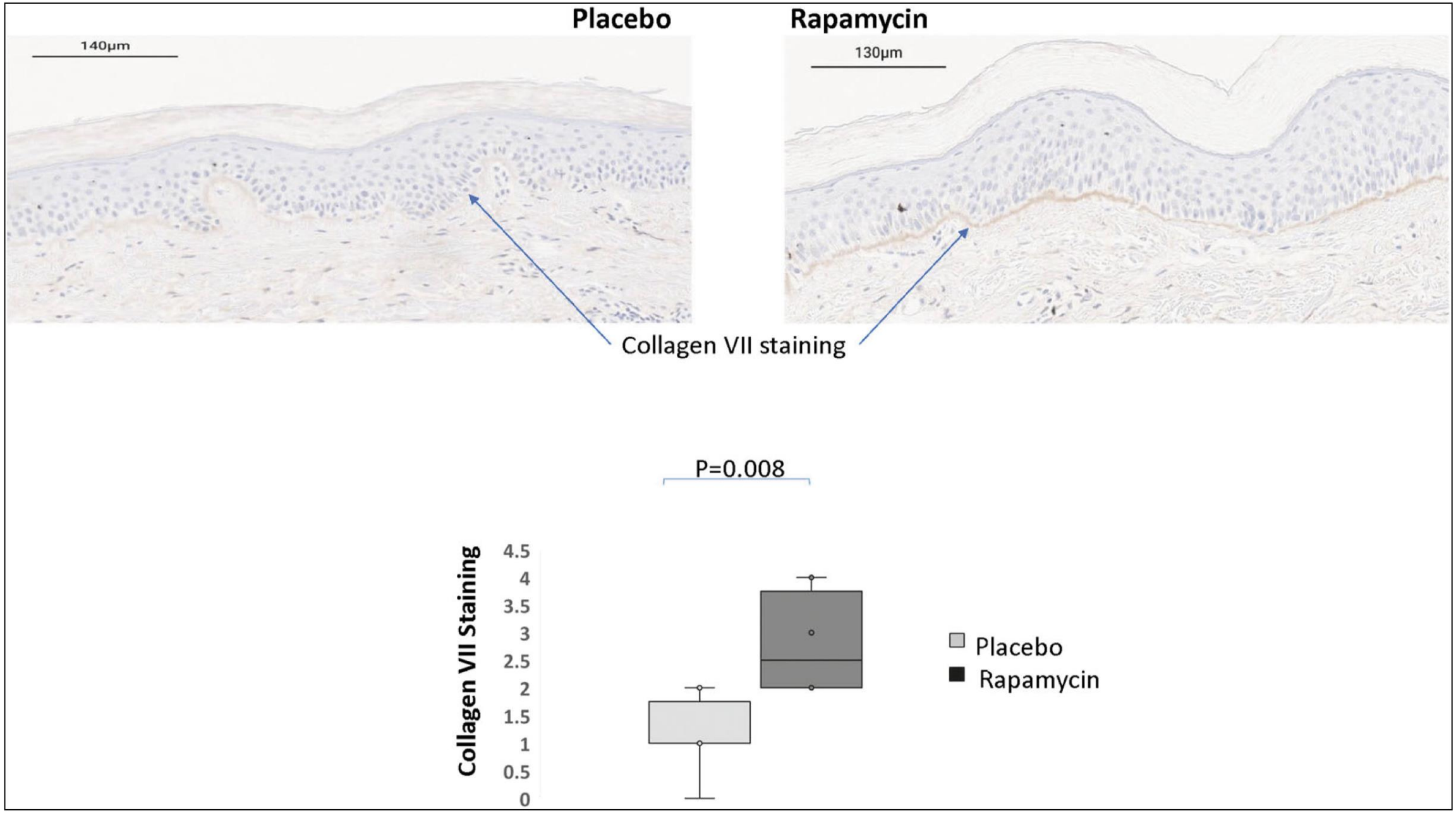


Fig. 2 Topical rapamycin increases collagen VII in the basement membrane of human skin. Biopsies from patients (n = 6), placebo- and rapamycin-treated skin were processed for immunohistochemistry and stained using antibodies specific for the collagen VII protein

Placebo cream for 6–8 months

10 μM rapamycin cream for 6–8 months

Rapamycin Modulates Glucocorticoid Receptor Function, Blocks Atrophogene *REDD1*, and Protects Skin from Steroid Atrophy

Ekaterina Lesovaya[1,2,8], **Shivani Agarwal**[3,8], **Ben Readhead**[4,5], **Elena Vinokour**[3], **Gleb Baida**[3], **Pankaj Bhalla**[3], **Kirill Kirsanov**[1], **Marianna Yakubovskaya**[1], **Leonidas C. Platanias**[6,7], **Joel T. Dudley**[4,5], and **Irina Budunova**[3]

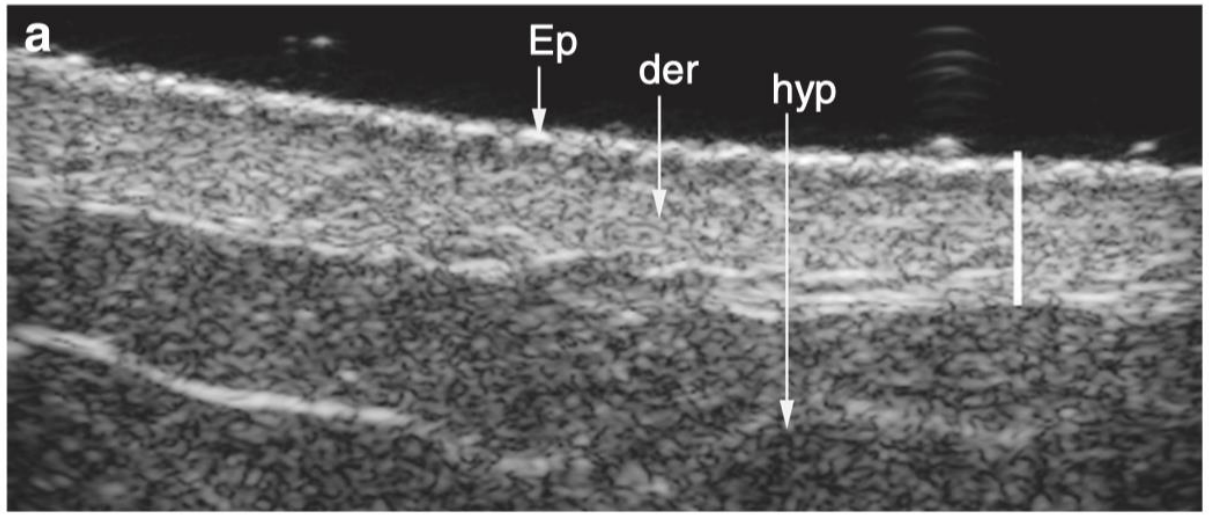
J Invest Dermatol. 2018 September ; 138(9): 1935–1944. doi:10.1016/j.jid.2018.02.045

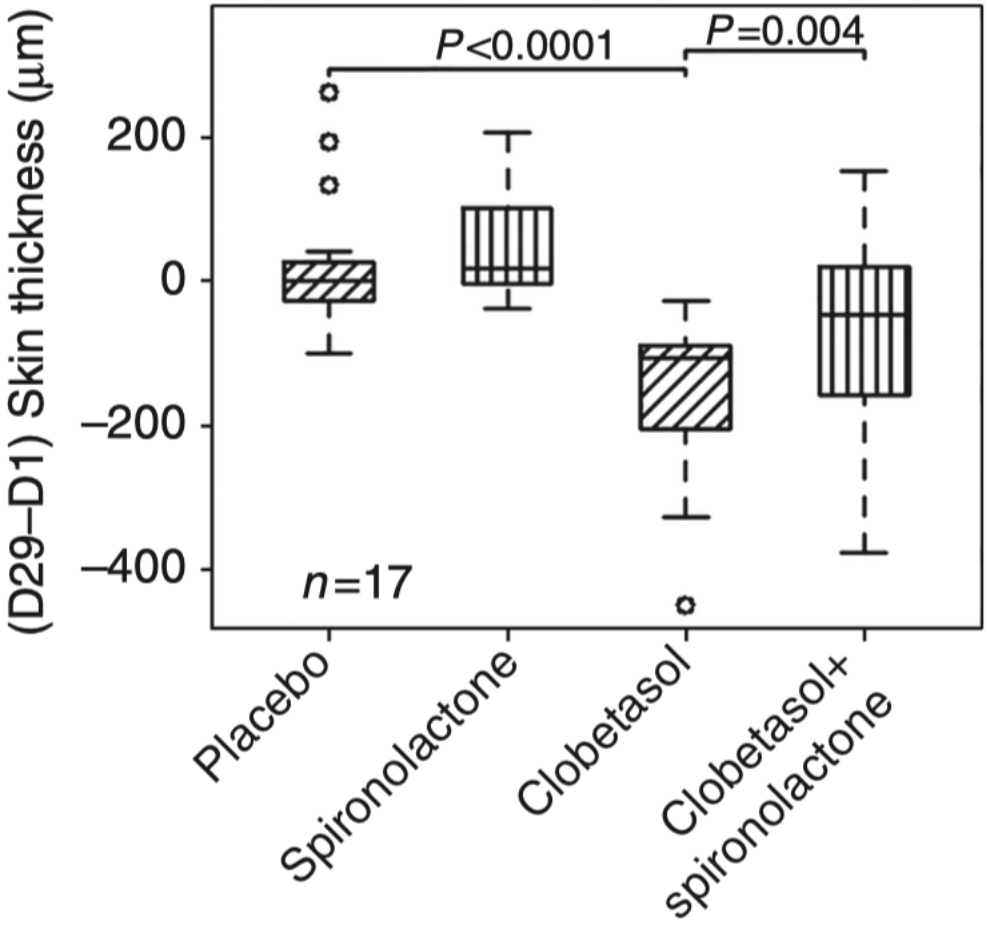
Topical Mineralocorticoid Receptor Blockade Limits Glucocorticoid-Induced Epidermal Atrophy in Human Skin

Eve Maubec[1,2], Cédric Laouénan[2,3,4,19], Lydia Deschamps[5,19], Van Tuan Nguyen[6,7,19], Isabelle Scheer-Senyarich[1,19], Anne-Catherine Wackenheim-Jacobs[8], Maud Steff[1,2], Stéphanie Duhamel[7,9], Sarah Tubiana[2,3,10], Nesrine Brahimi[1], Stéphanie Leclerc-Mercier[11], Béatrice Crickx[1,2], Claudine Perret[7,9], Selim Aractingi[12,13], Brigitte Escoubet[2,9,14], Xavier Duval[2,3,10], Philippe Arnaud[15,16,17,18], Frederic Jaisser[7,9], France Mentré[2,3,4] and Nicolette Farman[7,9]

Journal of Investigative Dermatology (2015) 135, 1781–1789

Figure 4. SPIREPI trial: ultrasound measurement of whole-skin thickness in healthy volunteers according to treatment.





Journal of Investigative Dermatology (2015) 135, 1781–1789

Cas clinique #1

Arthropathie inflammatoire corticosensible

Histoire clinique

- Douleurs articulaires inflammatoires
- Grosses articulations
- Biarthrite des chevilles
- Pas de sacroiléite
- Syndrome inflammatoire
- Bilan immuno négatif. HLA B27 neg
- Pas de confirmation éventuelle sarcoidose

Antécédents personnels

- Discarthrose cervicale
- Hyperthyroïdie subclinique
- Diverticulose sigmoïdienne
- Gastrite érosive
- Hypercholestérolémie
- Hypotension artérielle

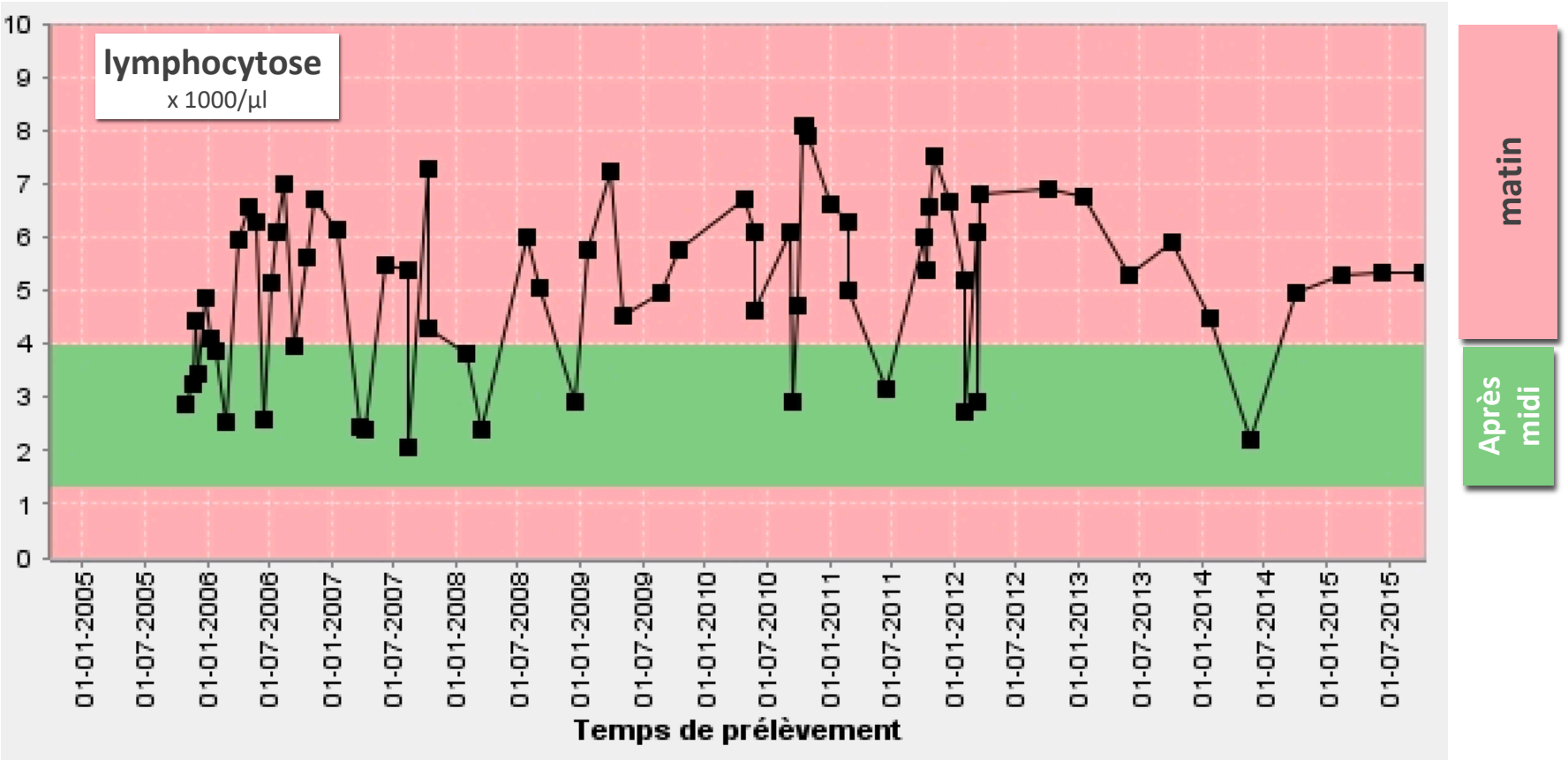
- Nodule thyroïdien
- Exerese adénome parathyroïdien
- Hernie discale (intervention 1987)
- Cholécystectomie 2003
- Hystérectomie
- Correction cystocèle vésicale

Evolution clinique

- mPDN 16 mg puis 8 mg
- Evolution favorable

Temps de prélèvement	Identifiant de demande	Prescripteur	Etat
09/06/2015 08:22	MF7744	COGAN Elie	Partiel

		Valeurs	Unité
Examen hématologique			
Numération			
Leucocytes	8.5	4.2-11.4	x10^3/mm³
Globules rouges	4.28	3.8-5.2	x10^6/mm³
Hémoglobine	12.6	11.8-15.5	g/dL
Hématocrite	38.7	35.3-46.1	%
MCV	90.3	80.8-99.2	µm³
MCH	29.4	26.4-34.2	pg
MCHC	32.6	32-35.4	g/dL
RDW	15.5 ↑	10.9-13.4	%
Ind. de distr.des GR	45.1		
Plaquettes	268	155-346	x10^3/mm³
MPV	8.0	6.4-10	µm³
PCT	0.213	0.115-0.4	%
PDW	16.6	15-18	
Formule leucocytaire			
Polyneutrophiles	27.19 ↓	38-73.4	%
Polyneutrophiles absolus	2.31	1.89-7.2	x10^3/mm³
Lymphocytes	62.8 ↑	19-49.3	%
Lymphocytes absolus	5.34 ↑↑	1.34-3.95	x10^3/mm³
Monocytes	6.3	4-11.9	%
Monocytes absolus	0.5	0.26-0.9	x10^3/mm³
Eosinophiles	2.9	0.4-8.1	%
Eosinophiles absolus	0.2	0.03-0.54	x10^3/mm³
Basophiles	0.5	<1.4	%
Basophiles absolus	0.0	<0.1	x10^3/mm³
Blastes	0.00	0	%
Morphologie des globules rouges	ANISOCYTOSE 1+		


lymphocytose
x 1000/µl
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
01-01-2005
01-07-2005
01-01-2006
01-07-2006
01-01-2007
01-07-2007
01-01-2008
01-07-2008
01-01-2009
01-07-2009
01-01-2010
01-07-2010
01-01-2011
01-07-2011
01-01-2012
01-07-2012
01-01-2013
01-07-2013
01-01-2014
01-07-2014
01-01-2015
01-07-2015
Temps de prélèvement
matin
Après midi

Methylprednisolone-Induced Lymphocytosis in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Disorders

Laura Bromberg, MD,[a] Florence Roufosse, MD, PhD,[a] Olivier Pradier, MD, PhD,[b] Cédric Delporte, P
Pierre Van Antwerpen, PhD,[c] Viviane De Maertelaer, PhD,[d] Elie Cogan, MD, PhD[a]

Departments of [a]Internal Medicine and [b]Clinical Biology, Hôpital Erasme, Brussels, Belgium; [c]Laboratoire de Chimie Pharmaceutique Organique et Plateforme Analytique, Brussels, Belgium; [d]Service de Biostatistique et Informatique Médicale, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium.

The American Journal of Medicine, Vol 129, No 7, July 2016

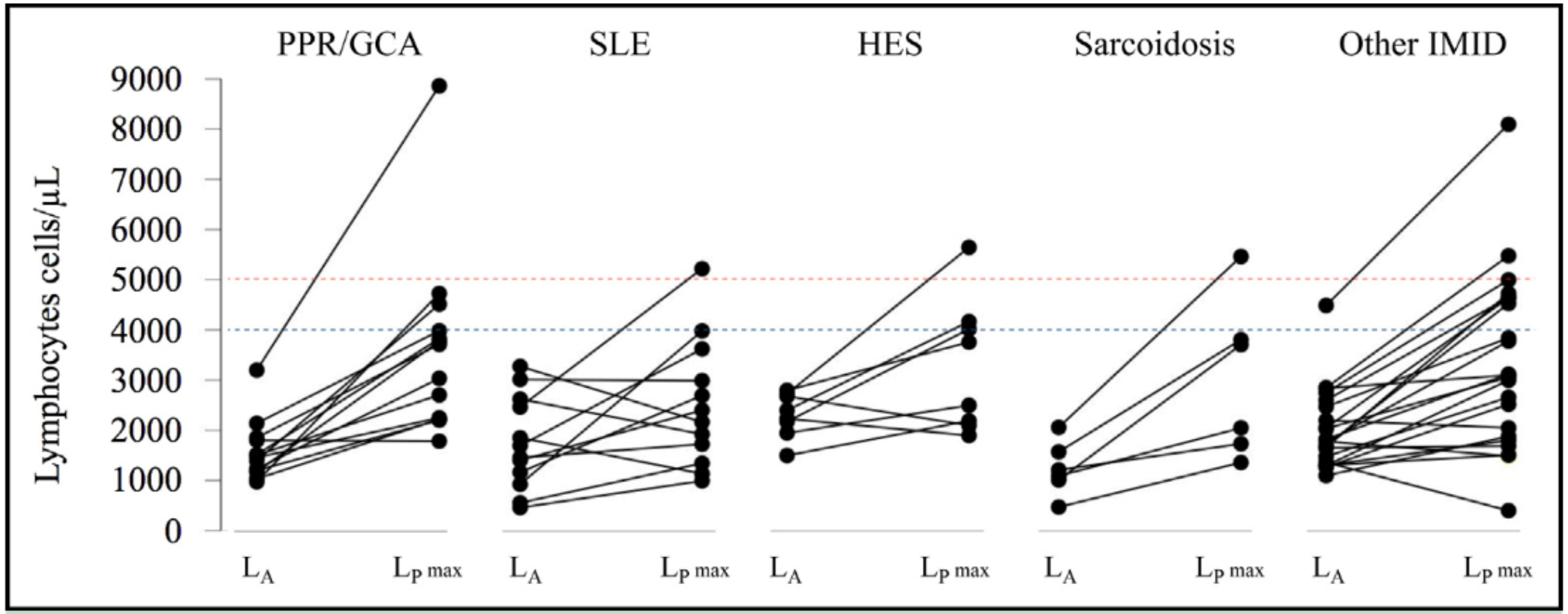


Figure 1 Effect of chronic oral methylprednisolone (mPDN) administration on lymphocyte count. Data were obtained prospectively in 43 patients. The median mPDN dosage was 5 mg (25%-75% percentile range, 4-8 mg), range 2-16 mg. L_A represents the lymphocyte count before mPDN administration and L_P max the highest morning lymphocyte count during treatment. GCA = giant cell arteritis; HES = hypereosinophilic syndrome; IMID = immune-mediated inflammatory disorders; PPR = polymyalgia rheumatica; SLE = systemic lupus erythematosus.

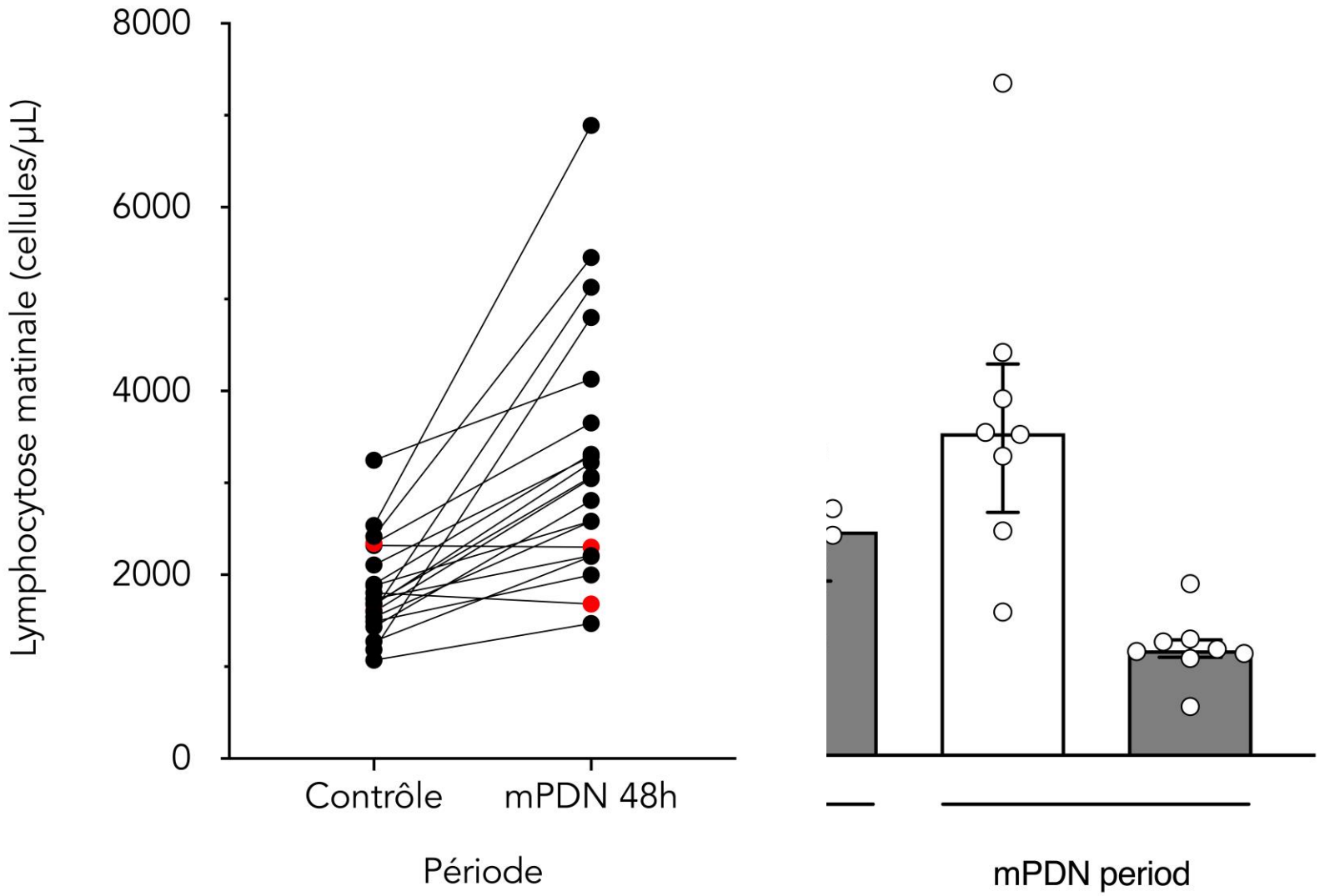
Glucocorticoid induced lymphocytosis: a prospective study in 20 patients with immune mediated inflammatory disorders

Camille Beniada[1], Bruno Couturier [1], Florence Reye[2], Cédric Delporte [2], Pierre Van Antwerpen [2] , Viviane De Maertelaer [3] and Elie Cogan [1*]

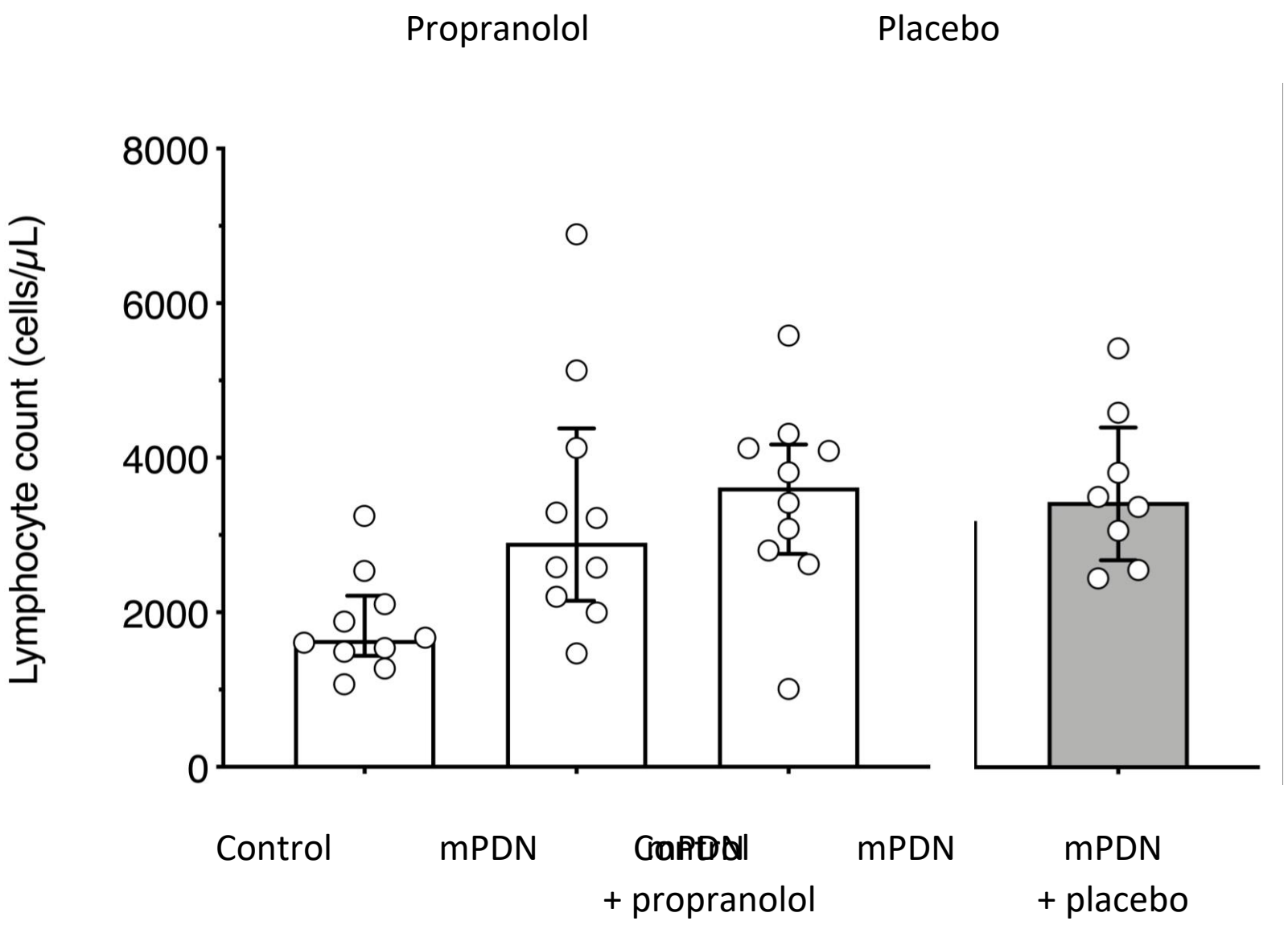
[1] *Department of Internal Medicine, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles, Brussels, Belgium;*
[2] *RD3-Pharmacognosy, bioanalysis and drug discovery and Analytical Platform of the Faculty of Pharmacy, Université libre de Bruxelles, Brussels, Belgium.*
[3] *Service de Biostatistique et Informatique Médicale, Université libre de Bruxelles, Brussels, Belgium*

- 20 patients avec maladies inflammatoires immunomédiées
- Administration de mPDN 32-48 mg
- Lymphocytose avant et 24-72 heures après début traitement
- Détermination des sous populations lymphocytaires et dosage mPDN et cortisol
- Après une semaine adjonction propranolol vs placebo

(submitted)


8000
6000
4000
2000
0
Lymphocytose matinale (cellules/µL)
Contrôle
mPDN 48h
Période
mPDN period

(submitted)


Propranolol
Placebo
Lymphocyte count (cells/μL)
8000
6000
4000
2000
0
Control
mPDN
Control
+ propranolol
mPDN
mPDN
+ placebo

(submitted)

Lymphocytose matinale induite par corticoïdes

- Plus de 90% des patients; même pour des doses faibles de mPDN
- Concerne également prednisone et prednisolone (pas dexamethasone?)
- Concerne toutes les sous populations lymphocytaires
- Monocytose associée
- Dès les premiers jours du traitement
- Ne pas proposer d'examens complémentaires
- En cas de doute, évaluer compte lymphocytaire PM

Si absence de lymphocytose matinale sous glucocorticoides

- Doute de compliance
- Doses élevées de PDN (≥ 80mg) ou mPDN (≥ 64 mg)
- Interactions médicamenteuses

Cas clinique #2

Uvéite granulomateuse

38 ans

Histoire clinique

- Depuis plusieurs semaines, troubles visuels avec chute de l'acuité visuelle
- Pas de fièvre, perte appétit modérée
- Discret syndrome inflammatoire
- Bilan générale : négatif
- IDR: positif
- Ophtalmologie: uvéite granulomateuse

Antécédents personnels

- Notion de tuberculose dans l'enfance
- Reflux gastro oesophagien
- Surpoids
- Goitre multinodulaire

Evolution clinique

- Quadrithérapie anti tuberculeuse (INH Rifampicine Myambutol Pyrazinamide
- Pas d'amélioration, adjonction mPDN 16 mg
- Après 1 semaine, aucune amélioration

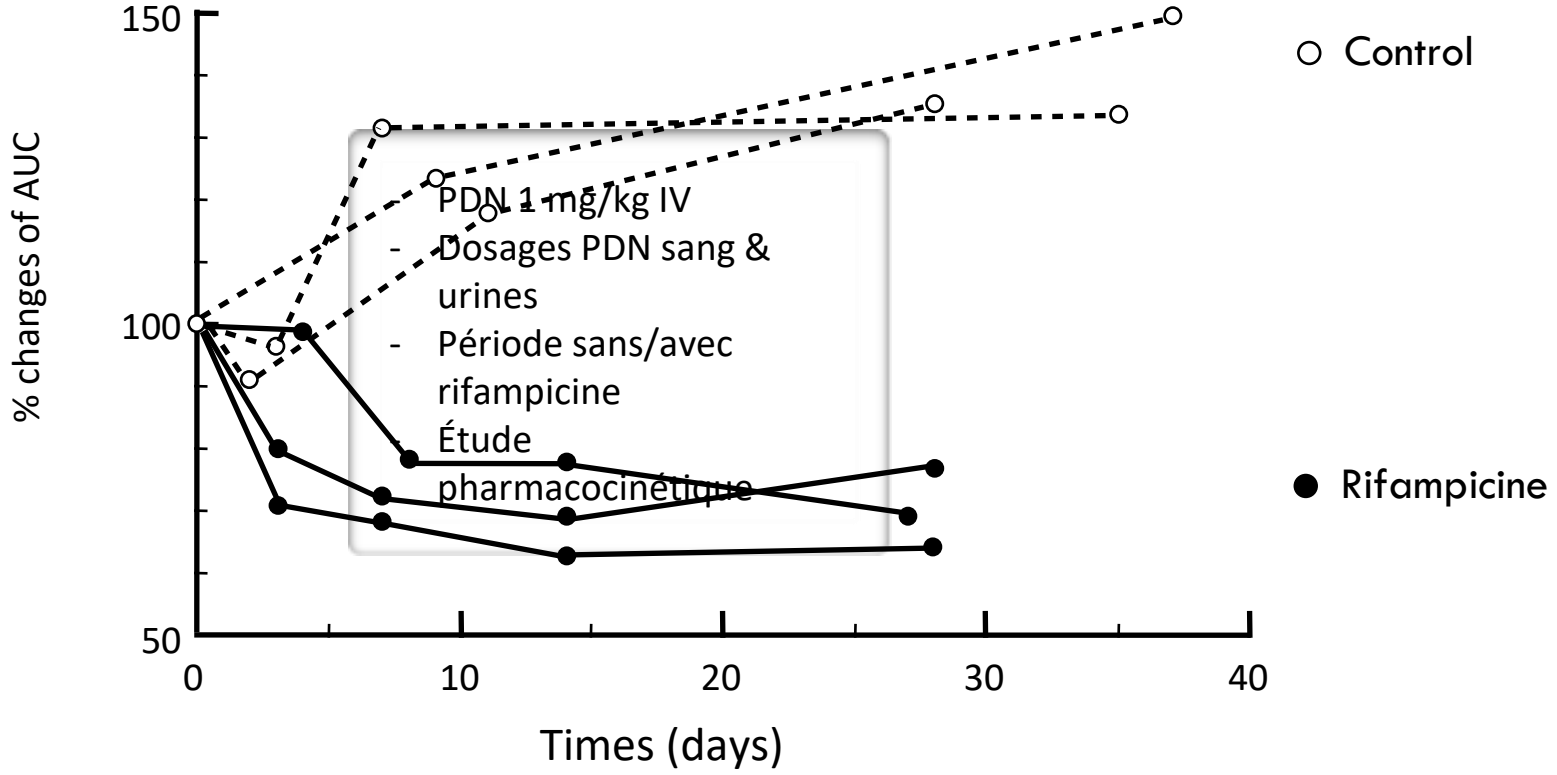
Mme A.B. Evolution biologique

Jours	J0	J10	J12	J17
INH RIF MYA PYZ	x	x	x	x
mPDN 16 mg		x	x	x

Time course of the changes in prednisolone pharmacokinetics after co-administration or discontinuation of rifampin

K. H. Lee[1], J. G. Shin[2], W. S. Chong[1], S. Kim[3], J. S. Lee[3], I. J. Jang[1], and S. G. Shin[1]

Departments of [1] Pharmacology, Clinical Pharmacology and [3] Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
[2] Department of Pharmacology, Inje University College of Medicine, Pusan, Korea



Eur J Clin Pharmacol 1993 Vol. 45 Issue 3 Pages 287-9

CASE REPORT

Tuberculous Addison's disease with increased hydrocortisone requirements due to administration of rifampicin

Kazuhisa Kusuki, Satoshi Watanabe, Yuzo Mizuno

Traitement antituberculeux	Dose hydrocortisone (mg)		
	matin	midi	après midi
non	10	0	5
oui	10	10	10

Kusuki K, et al. BMJ Case Rep 2019;12:e228293. doi:10.1136/bcr-2018-228293

REVIEW ARTICLE

Rifampin and Rifabutin Drug Interactions

An Update

Christopher K. Finch, PharmD; Cary R. Chrisman, PharmD; Anne M. Baciewicz, PharmD, MBA; Timothy H. Self, PharmD

Table 1. Rifampin Drug Interactions of Major Clinical Significance*

Type of Drug	Comments
Oral anticoagulants	Monitor international normalized ratio; increased anticoagulant dose will likely be needed
Oral contraceptives	Use alternative form(s) of birth control; counsel patient and document in medical record
Cyclosporine	Monitor serum cyclosporine concentrations; increased dosage will likely be needed
Digitoxin	Monitor arrhythmia control, signs and symptoms of heart failure, and serum digitoxin concentrations
Glucocorticoides: augmenter la dose de 2 à 3 fois	
Itraconazole	Prefer to avoid use with rifampin; if must use, increase dose and monitor response
Ketoconazole	Avoid concomitant use if possible; if must use, increase dose and monitor response; space ketoconazole and rifampin doses by 12 h
Methadone hydrochloride	Increase methadone dose with concomitant rifampin therapy; monitor and control withdrawal symptoms
Midazolam or triazolam	Prefer to avoid use with rifampin; use another agent if possible
Phenytoin	Monitor serum phenytoin concentrations and seizure activity; increase dosage if needed
Quinidine	Monitor serum quinidine concentrations and arrhythmia control; increase dosage if needed
Theophylline	Monitor serum theophylline concentrations; increase dosage if needed
Verapamil	Use an alternative agent to verapamil because large oral verapamil doses may not be adequate; monitor patient for clinical response†

Arch Intern Med 2002 Vol. 162 Issue 9 Pages 985-92

Glucocorticoides et interactions médicamenteuses

Influence de la corticothérapie sur l'effet du princeps		Influence du princeps sur l'effet de la corticothérapie	
Augmenté	**Diminué**	**Augmenté**	**Diminué**
Warfarine		Ciclosporine	Phénobarbital
Lithium	Rilpivirine	Kétoconazole	Carbamazépine
	Inhibiteur de protéase		Rifampicine
	Caspofungine		
	Praziquantel		
	Isoniazide		
	Mifamurtide		
	Aspirine		

Tableau 2. Adapté de : Corticoïde voie orale en traitement de courte durée : bétaméthasone - méthylprednisolone - prednisolone - prednisone. Messages-clés médicaments. Rev Prescrire 2020;40.

Cas clinique #3

EGPA

Histoire clinique

- EGPA diagnostiquée en 20 5. ANCA neg
- Atteinte pulmonaire majeu e
- mPDN 48 mg
- Evolution favorable mais re idive 2017
- Rémission prolongée dose égressive mPDN
- mPDN 2 mg/2j depuis 2/20 0

Anté édents personnels

1. Diathèse allergique avec éosinophilie
   - rhinite allergique (désensibilisation ORL)
   - asthme bronchique. HP 1990
   - urticaire en 2010
   - allergie poussière, poils chats, moisissures
2. Migraines
3. Arthrose cervicale
4. Spondylose lombaire pluri étagée
5. Dépression éactionnelle récidivante 2015-2016

Admission urgences 20/3/2020

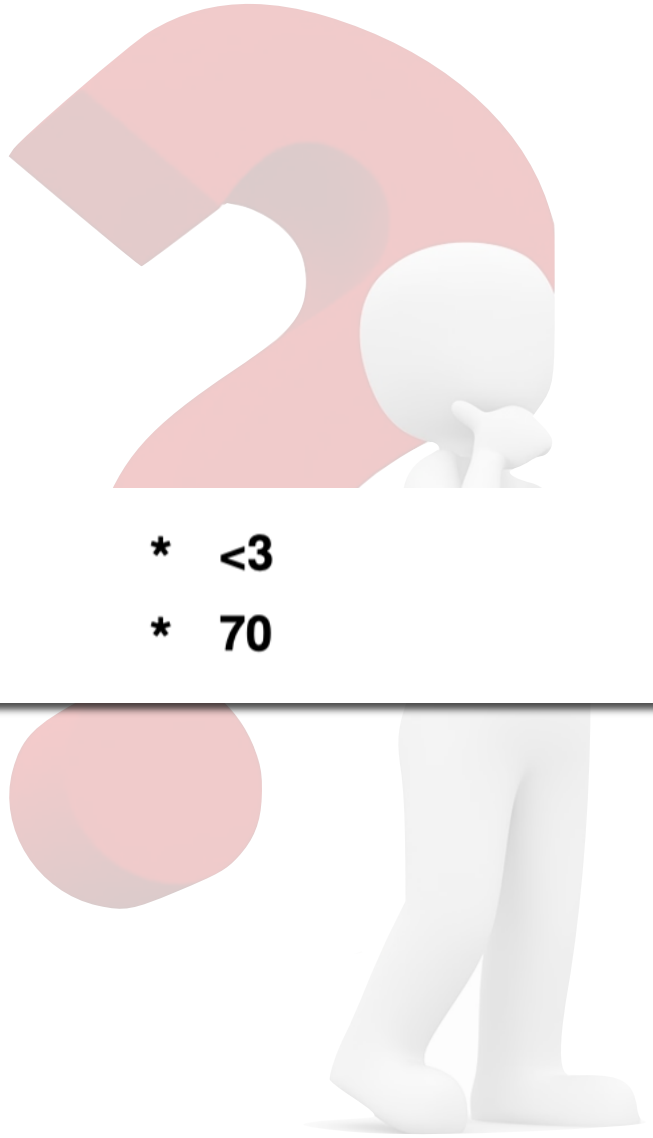
- Depuis 3 jours, faiblesse, malaises
- Lipothymies orthostatiques
- Sensations de frissons
- Pas de fièvre, Absence de signes d'appel

EGPA (2)

Globules Rouges	4,341	1.000.000/mm3
Hémoglobine	13,1	g/dL
Hématocrite	39,1	%
Plaquettes	252	1000/mm3
Globules Blancs	7,8	1000/mm3
Neutrophiles	2,95	1000/mm3
Lymphocytes	3,84	1000/mm3
Monocytes	0,61	1000/mm3
Eosinophiles	0,30	1000/mm3
Basophiles	0,10	1000/mm3

Bilirubine totale	0,5	mg/dL
Bilirubine directe	0,3	mg/dL
CK	149	U/L
LDH	149	U/L
ASAT (GOT)	17	U/L
ALAT (GPT)	14	U/L
Phosphatases alcalines	56	U/L
Gamma GT	7	U/L
Lipase	38	U/L
CRP	0,7	mg/L

glycémie	108	mg/dL
Sodium	132	mmol/L
Potassium	4,5	mmol/L
Chlore	96	mmol/L
Bicarbonate	24	mmol/L
Glycémie	108	mg/dL
Urée	21	mg/dL
Créatinine	0,8	mg/dL



ACTH	*	**<3**	pg/mL	7.2	63.3
Cortisol 8H	*	**70**	nmol/L	133	537

- Insuffisance surrénale secondaire
  - Comment l’identifier
  - Comment la substituer

Diagnostic de l'insuffisance surrénale

Cas particulier des patients sous corticothérapie

- Patients sous corticothérapie systémique prolongée
- ≥ 3 mois
- En cours de diminution de dose
- Dose entretien de l'ordre de 4 mg mPDN/ 5 mg de PDN

Ne pas prendre de corticoïdes la veille et le matin de la prise de sang et/ou test stimulation

J-3	J-2	J-1	J0
PDN	PDN	~~PDN~~	~~PDN~~

Diagnostic de l'insuffisance surrénalienne

Cortisol basal matinal

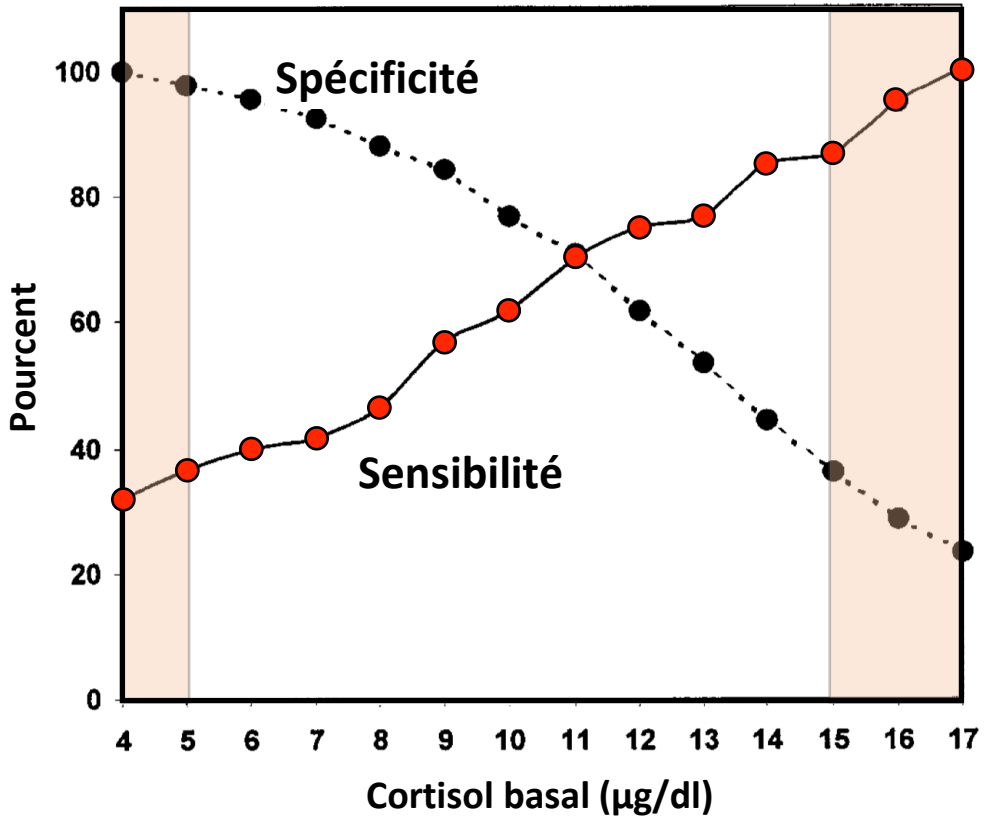


FIG. 5. Predictive power of different basal cortisol concentrations in assessing the dynamic integrity of the HPA axis.

Cortisol basal µg/dl	Cortisol basal nmol/L	Insuffisance?	Sensibilité	Spécificité
<5	<140	**OUI**	36	100
>15	>420	« Non »	87	40
>18	>500	**NON**	100	20

Incertitude entre 5 µg/dl (140 nmol/L) et 15-18 µg/dl (500 nmoL)

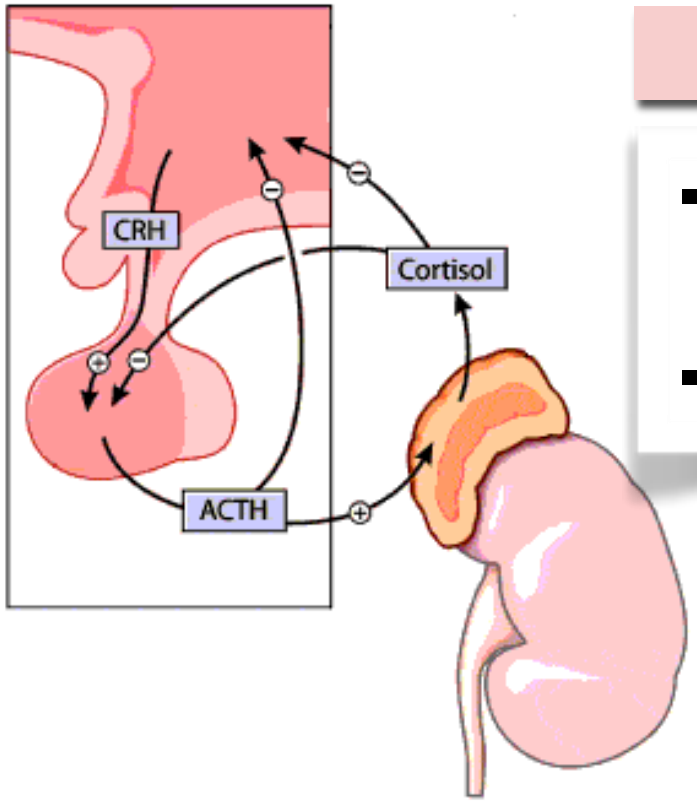
Erturk E & al. J Clin Endocrinol Metab 1998;83(7):2350-4

Evaluation de la fonction surrénale

Tests dynamiques

Test au Synachten

- Stimulation par ACTH
  - Faible dose (1µg)
  - Haute dose (250 µg)



Test intégré

- Hypoglycémie induite par l'insuline
- Test metapyrone (non dispo)

Stimulation de la sécrétion de cortisol par l'ACTH

Test au Synachten

Faible dose (1µg IV)

Classique (250 µg IV/IM))

Pic [cortisol] > 18 µg/dL (500 nmol/L)

[cortisol,ACTH]

[cortisol]

[cortisol]

Table 2. ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Secondary Adrenal Insufficiency Based on Cortisol Cutoff

Classique (250 µg IV/IM))

Seuil cortisol (nmol/l)	LR+	LR-	Nombre d'études
500 - 30 min	6,3	0,32	6
500-pic	12,4	0,48	14
550-pic	6,4	0,36	8

Faible dose (1µg IV)

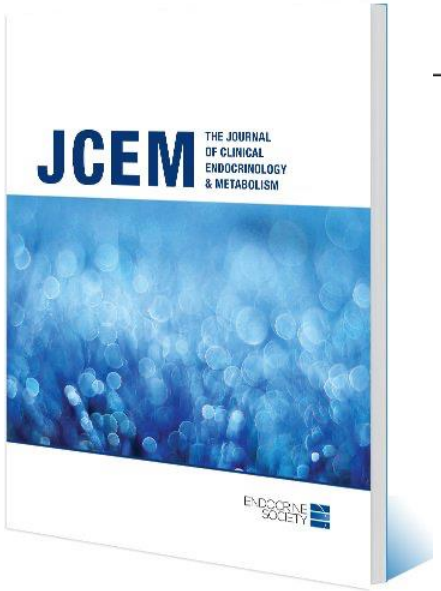
Seuil cortisol (nmol/l)	LR+	LR-	Nombre d'études
500 - 30 min	NR	NR	NR
500-pic	7,1	0,21	11
550-pic	3,8	0,23	6

Recommandations of the Endocrine Society 2016

Bornstein SR, et al. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(2):364-89

Test Synachten 250 µg : Pic de cortisol < 500 nmol/L (18 µg/dl) permet le diagnostic d'insuffisance surrénalienne

Ospina NS, et al. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(2):427-34



SPECIAL FEATURE

Review

Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis

Leonie H. A. Broersen, Alberto M. Pereira, Jens Otto L. Jørgensen, and Olaf M. Dekkers

- 74 articles; 3753 patients
- 30% insuffisance surrénale
- Différents modes d'administration des glucocorticoides
- Oral, nasal, inhalation, intra-articulaire
- Cut off pour diagnostiquer insuffisance surrénalienne: cortisol après un test de stimulation < 500 nm/L

- Durée de traitement
  - < 1 mois: court
  - 1 mois à 1an: moyen
  - > 1an: long
- Définition de la dose en fonction des recommandations (faible, moyenne, forte)
- Analyses de sensibilité uniquement pour les articles reprenant test au Synachten 250

Broersen LH et al. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(6):2171-80.

Mode d'administration et risque d'insuffisance surrénalienne secondaire

Administration	Etudes	Patients	Risque absolu
Oral	38	1419	48.7 (36.9, 60.6)
Inhalation	60	1418	7.8 (4.2, 13.9)
Topical	15	320	4.7 (1.1, 18.5)
Nasal	8	173	4.2 (0.5, 28.9)
Intra–articular	4	69	52.2 (40.5, 63.6)
Multiple forms	11	354	42.7 (28.6, 58.0)

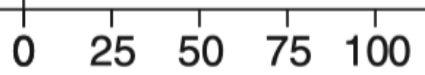


Figure 1. Meta-analysis, adrenal insufficiency after corticosteroids use by administration form.

Broersen LH et al. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(6):2171-80.

Durée/dose et risque d'insuffisance surrénalienne secondaire

Durée/Dose	Etudes	Patients	Risque absolu
Short term	20	420	1.4 (0.3, 7.4)
Medium term	28	738	11.9 (5.8, 23.1)
Long term	17	483	27.4 (17.7, 39.8)
Low dose	9	248	2.4 (0.6, 9.3)
Medium dose	33	900	8.5 (4.2, 16.8)
High dose	23	464	21.5 (12.0, 35.5)

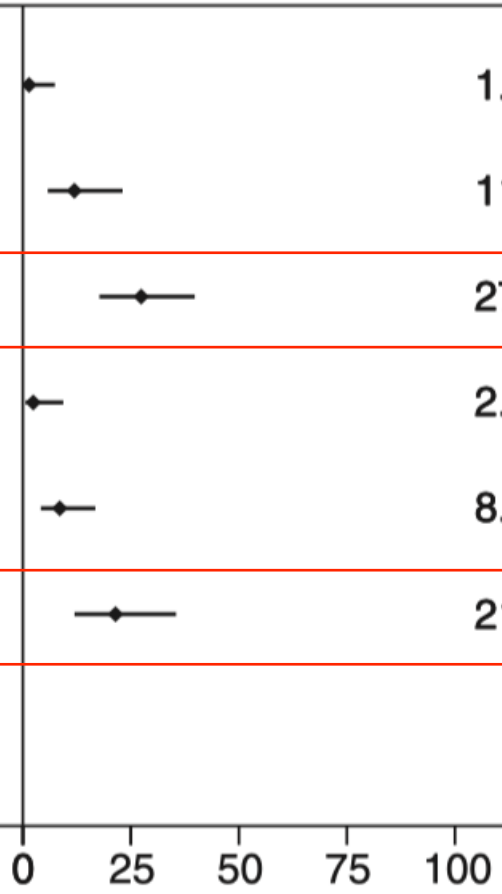
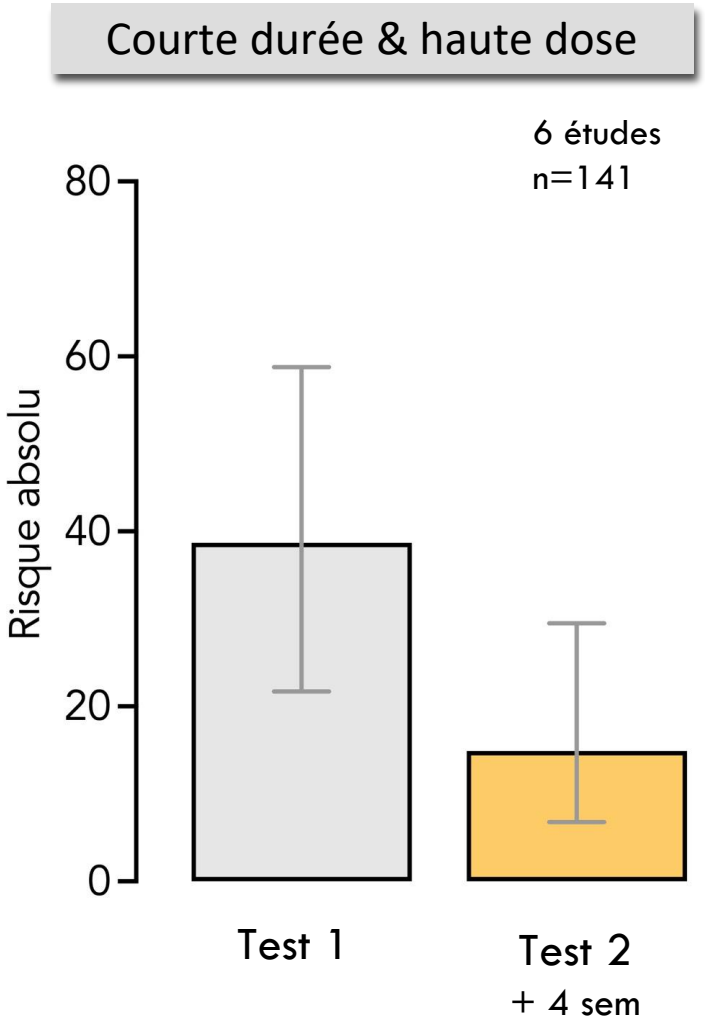
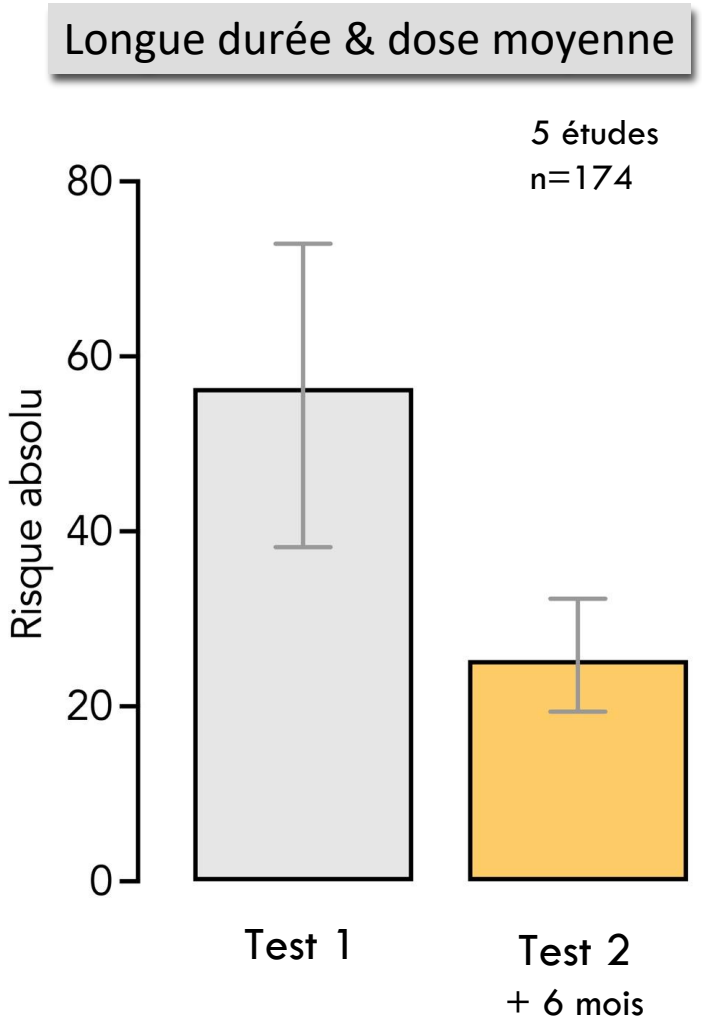


Figure 2. Meta-analysis, adrenal insufficiency after corticosteroids use per condition.

Broersen LH et al. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(6):2171-80.

Evolution du risque d'insuffisance surrénale





Adaptation de la figure 4 de Broersen LH et al. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(6):2171-80.

RHEUMATOLOGY

Original article

Adrenal insufficiency in prednisolone-treated patients with polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis—prevalence and clinical approach

- 47 patients atteints de PMR (n = 1) ou des deux (n = 9)
- Traités par prednisolone depuis 5,4 mois
- dose actuelle 2,5-10 mg/jour
- Test Synachten après suspension de 48h
  - Insuffisance si cortisol < 420 nmol/L à 30 min (cf nouveau test)
- Suivi de 2 ans

- 7/47 insuffisance surrénale (15%)
- Doses de 2,5 à 10 mg PDN
- Risques d'insuffisance
- Dose cumulée (12,7 gr vs 4,3 gr p.< 0,05)
- Récupération dans 71%

Borresen SW, et al. Rheumatology (Oxford) 2020;59(10):2764-73

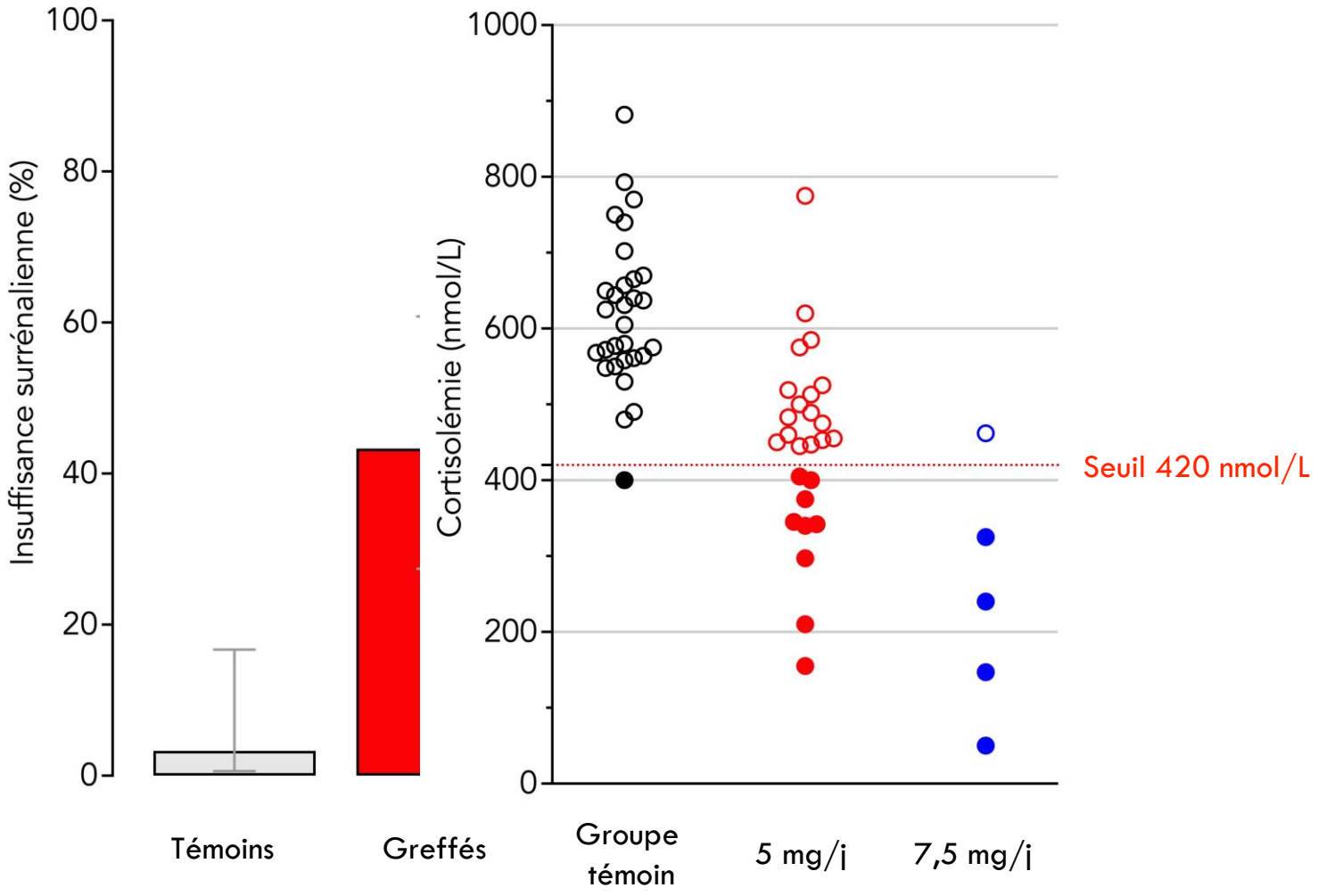
Adrenal insufficiency in kidney transplant patients during low-dose prednisolone therapy: a cross-sectional case–control study

ndt
Nephrology Dialysis Transplantation

- 30 patients transplantés > 11 mois
- Prednisolone: 5 à 7,5 mg depuis ≥6 mois
- Traités par prednisolone depuis ≥ 5,4 mois
- Test Synachten après suspension PDN de 48h
  - Insuffisance si cortisol < 420 nmol/L à 30 min (cf nouveau test)
- Groupe témoin: 30 patients dialysés

Valentin A, Borresen SW, Rix M, Elung-Jensen T, Sorensen SS, Feldt-Rasmussen U. Nephrol Dial Transplant 2020;35(12):2191-7

Cortisolémie 30 min après Synachten



Adapté de Valentin A, Borresen SW, Rix M, Elung-Jensen T, Sorensen SS, Feldt-Rasmussen U. Nephrol Dial Transplant 2020;35(12):2191-7

Adrenal insufficiency in kidney transplant patients during low-dose prednisolone therapy: a cross-sectional case–control study

- Evaluation systématique de la fonction surrénale chez des patients transplantés rénaux: absence de recommandations actuelles dans la pratique clinique
- Absence d'information systématique aux patients recevant des GC à faible dose du risque de développer des symptômes d'insuffisance surrénale dans des situations de stress.
- Recommandation:
  - attirer l'attention sur le risque de crise surrénale aiguë chez des patients recevant des GC à long terme
  - encourager une sensibilisation accrue de cette situation potentiellement mortelle.

Adapté de Valentin A, Borresen SW, Rix M, Elung-Jensen T, Sorensen SS, Feldt-Rasmussen U. Nephrol Dial Transplant 2020;35(12):2191-7

The Short Synacthen (Corticotropin) Test Can Be Used to Predict Recovery of Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Function

Riccardo Pofi,[1,2]* Chona Feliciano,[3]* Emilia Sbardella,[2] Nicola Argese,[4] Conor P. Woods,[5] Ashley B. Grossman,[1] Bahram Jafar-Mohammadi,[1] Helena Gleeson,[3] Andrea Lenzi,[2] Andrea M. Isidori,[2] and Jeremy W. Tomlinson[1]

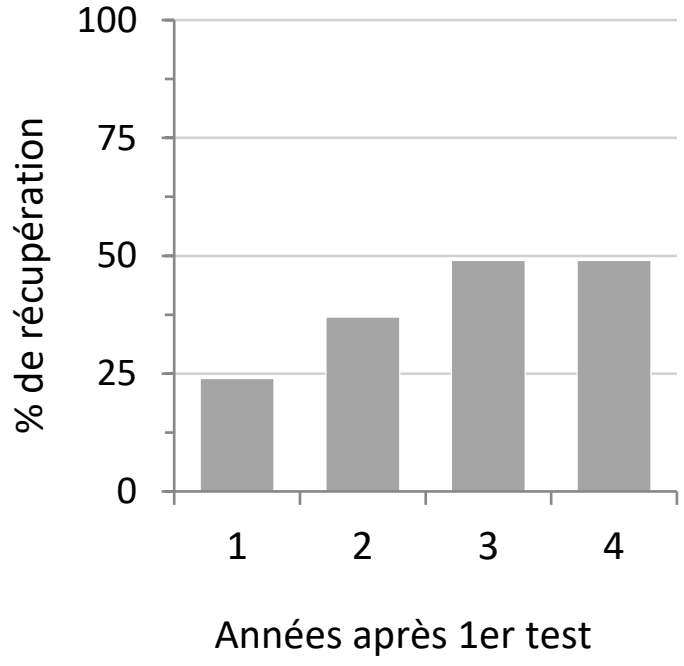
- 776 patients avec cause réversible d'insuffisance surrénale; 110 avec insuffisance secondaire à corticothérapie

Pofi R, et al. J Clin Endocrinol Metab 2018;103(8):3050-9

Premier test synachten < 500 nmol/L (18 µg/dl)

30-min cortisol < 350 nmol/L (12,7 µg/dl)

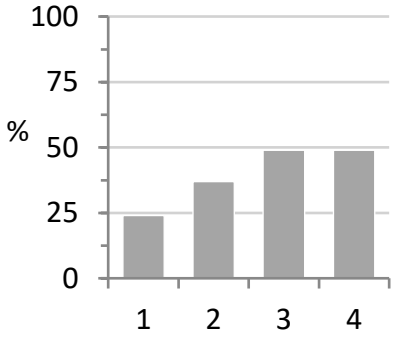
(Instauration traitement hydrocortisone de substitution)



30-min cortisol > 350 nmol/L (12,7 µg/dl)

(Instauration traitement hydrocortisone de substitution)

D'après figure 2 de Pofi R, et al. J Clin Endocrinol Metab 2018;103(8):3050-9



Premier test synachten < 500 nmol/L (18 µg/dl)

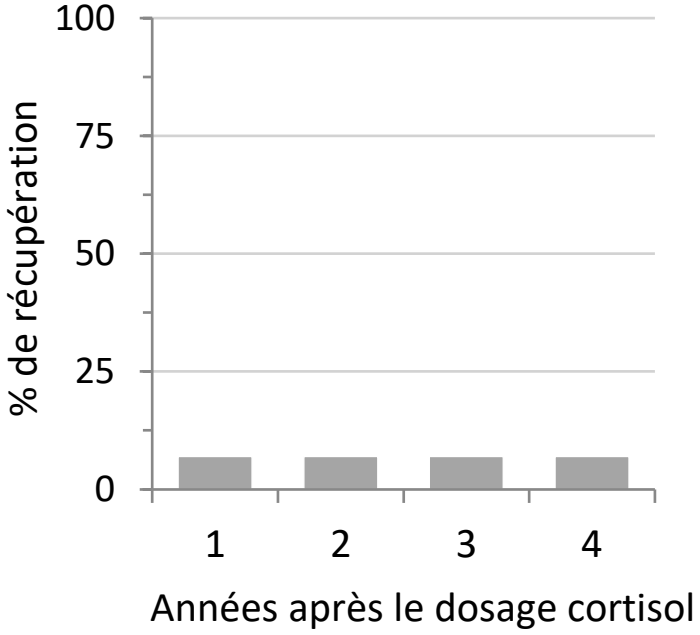
30-min cortisol < 350 nmol/L (12,7 µg/dl)

(Instauration traitement hydrocortisone de substitution)

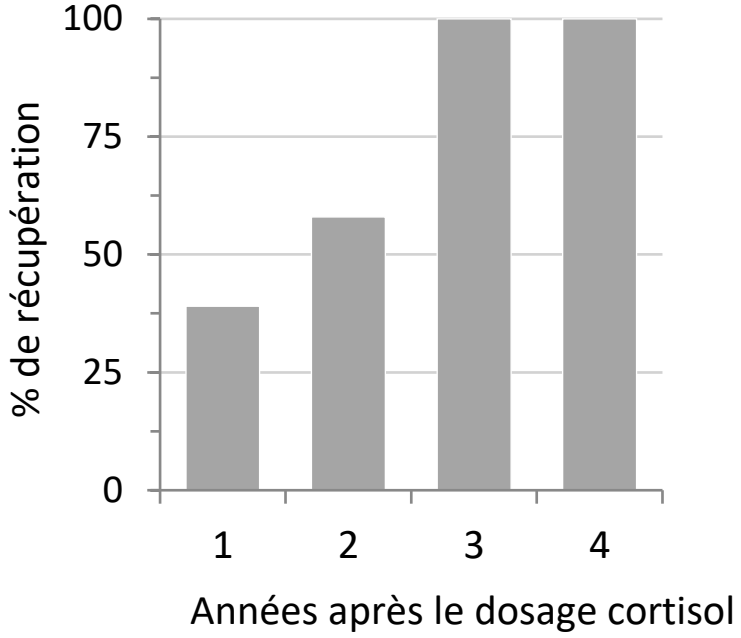
Cortisol matinal après 1 an

(18h après la dernière dose d'hydrocortisone)

Cortisol < 200 nmol/L (7,3 µg/dl)



Cortisol > 200 nmol/L (7,3 µg/dl)



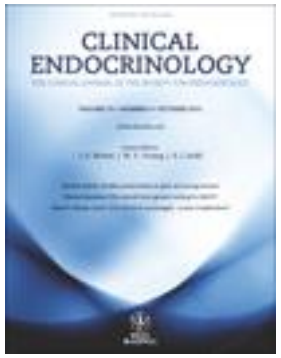
- Insuffisance surrénale secondaire
  - Comment l'identifier
  - Comment la substituer

Revisiter le traitement substitutif en hydrocortisone

- Dose « classique » de 30 mg d'hydrocortisone
  - 20 mg le matin & 10 mg fin après midi

- Ostéoporose
- Diminution de la qualité de vie
- Prise de poids
- Troubles métaboliques
  - Augmentation Hb glyquée
  - Hyperlipidémie

Clinical Endocrinology (2011) **75**, 505–513



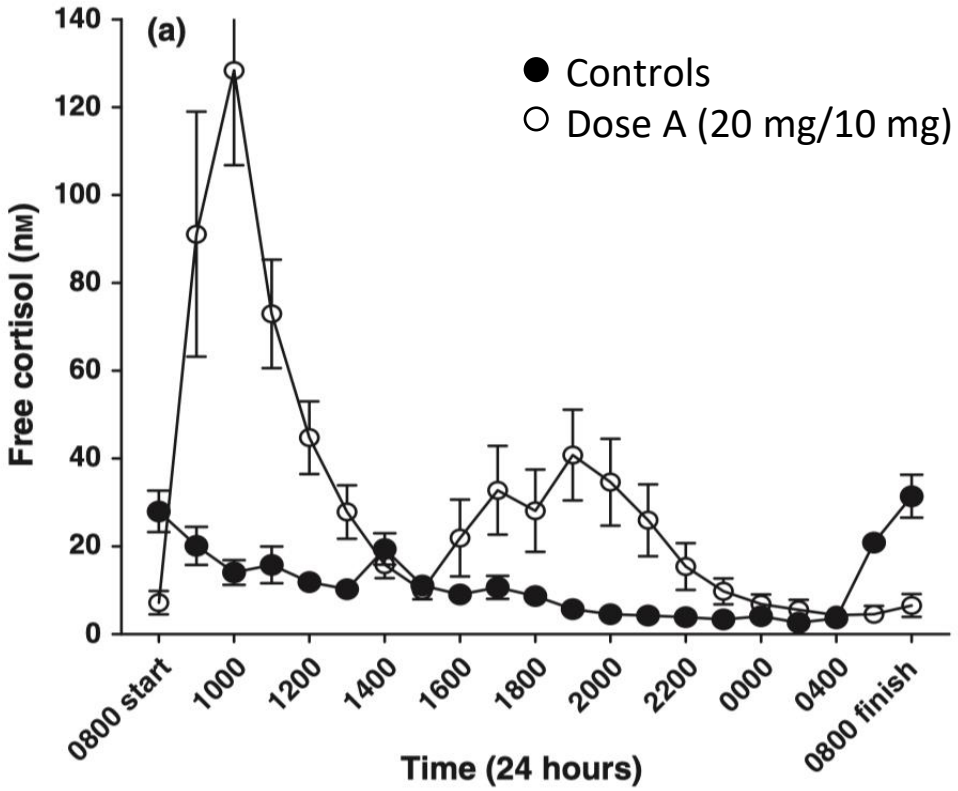
ORIGINAL ARTICLE

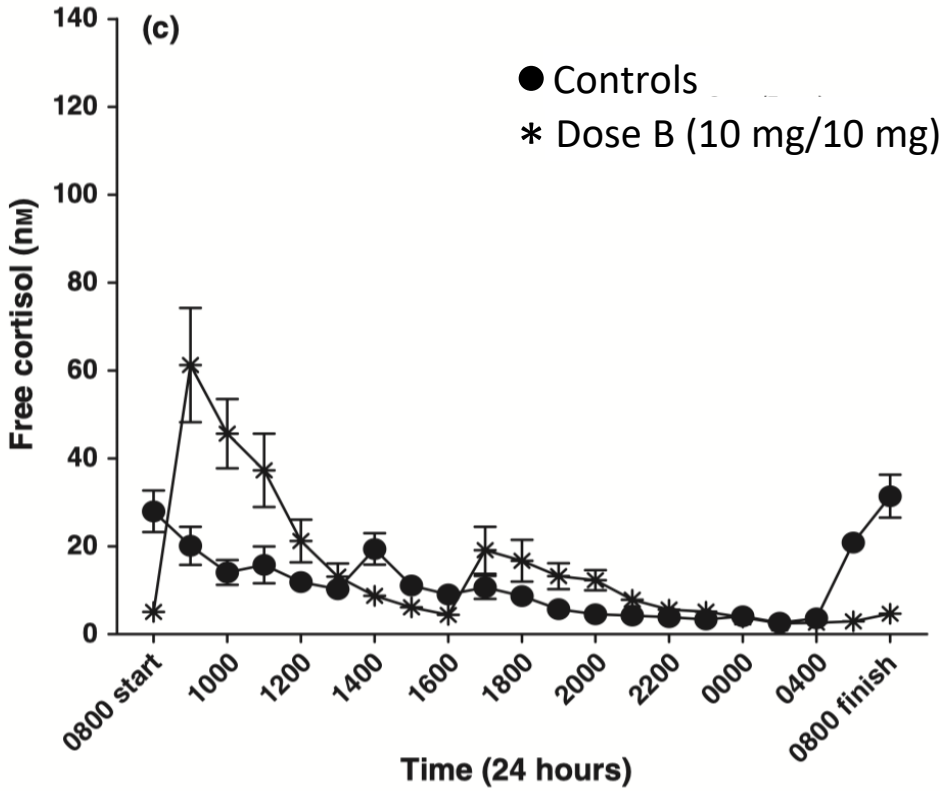
Optimizing glucocorticoid replacement therapy in severely adrenocorticotropin-deficient hypopituitary male patients

Lucy-Ann Behan*, Bairbre Rogers*, Mark J. Hannon*, Patrick O'Kelly†, William Tormey‡, Diarmuid Smith*, Christopher J. Thompson* and Amar Agha*

- Individus avec insuffisance hypophysaire sévère
- Comparaison de plusieurs modalités de substitution en hydrocortisone
  - 20 mg/10 mg
  - 10 mg/10 mg
  - 10 mg/5 mg
- Doses administrées à 8h et 16h

Behan LA, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2011;75(4):505-13





Behan LA, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2011;75(4):505-13

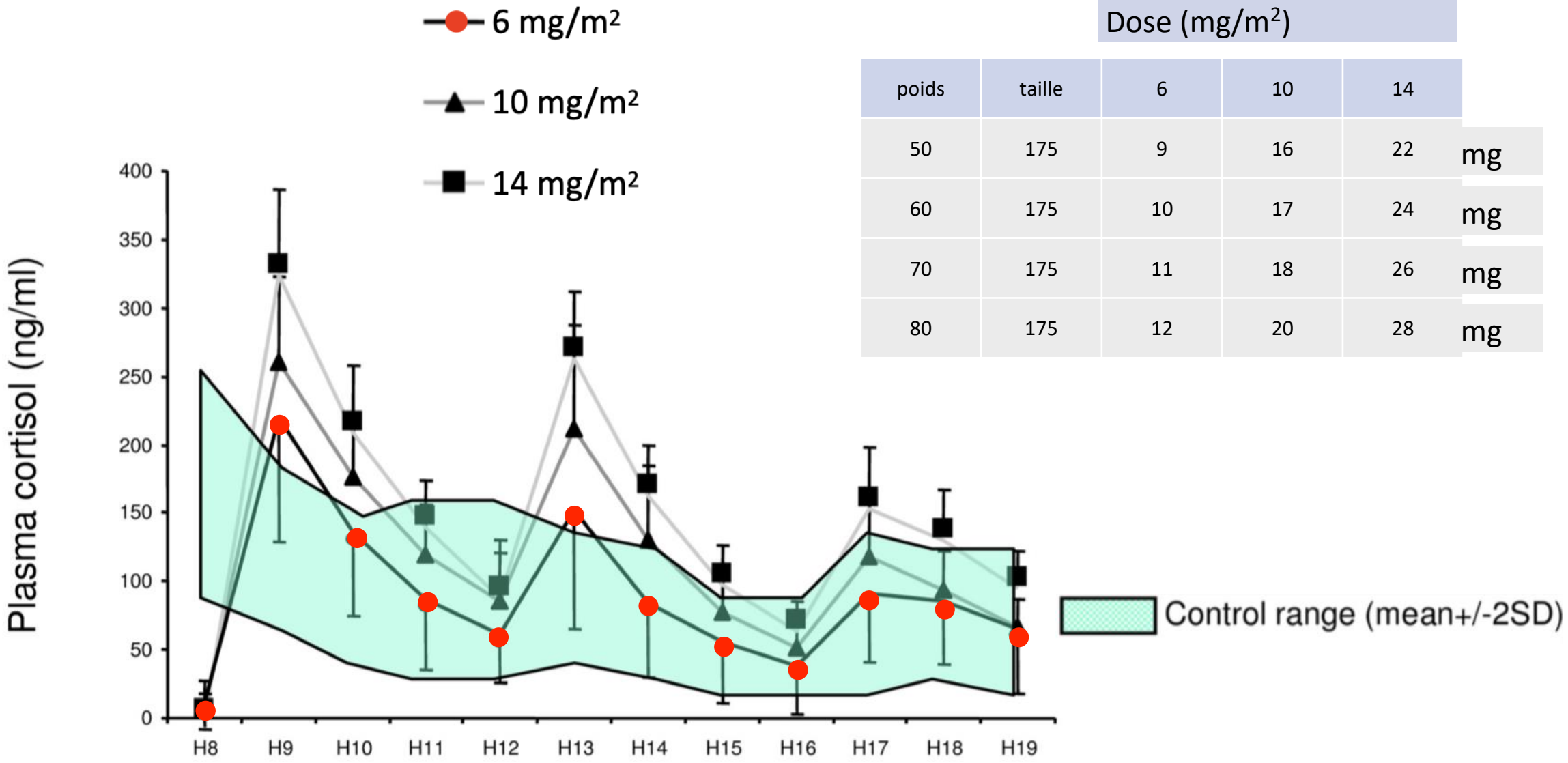
PLOS | ONE

RESEARCH ARTICLE

Usefulness of Time-Point Serum Cortisol and ACTH Measurements for the Adjustment of Glucocorticoid Replacement in Adrenal Insufficiency

Elise Rousseau[1☯], Michael Joubert[1☯], Géraldine Trzepla[1], Jean Jacques Parienti[2,8], Thomas Freret[3,8], Marie Christine Vanthygem[4], Rachel Desailloud[5], Hervé Lefebvre[6], Antoine Coquerel[7,8], Yves Reznik[1,8]*, PHAD Study Group[¶]

The rate of endogenous cortisol production has been accurately determined in humans to be in the range of 6 to 11mg/m2 /d [4–6]. These findings have led some authors to recommend decreasing the HC daily dose to approximately 20 mg per day, optimally divided into three times per day [7,8].



		Dose (mg/m²)			
poids	taille	6	10	14	
50	175	9	16	22	mg
60	175	10	17	24	mg
70	175	11	18	26	mg
80	175	12	20	28	mg

Table 3. Quality of HC replacement dose adjustment in AI patients who underwent three different HC regimens (6, 10 and 14 mg/ m2/d).

HC replacement dose (mg/m^2/d)	6	10	14
Under-replaced n (%)	0	0	0
Adequately replaced n (%)	22 (81.5)	5 (18.5)	1 (3.7)
Over-replaced n (%)	5 (18.5)	22 (81.5)	26 (96.3)

AI: adrenal insufficient. HC: hydrocortisone.

Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial

Andrea M Isidori, Mary Anna Venneri*, Chiara Graziadio, Chiara Simeoli, Daniela Fiore, Valeria Hasenmajer, Emilia Sbardella, Daniele Gianfrilli, Carlotta Pozza, Patrizio Pasqualetti, Stefania Morrone, Angela Santoni, Fabio Naro, Annamaria Colao, Rosario Pivonello, Andrea Lenzi*

Isidori AM, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6(3):173-85

Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial

Andrea M Isidori*, Mary Anna Venneri*, Chiara Graziadio, Chiara Simeoli, Daniela Fiore, Valeria Hasenmajer, Emilia Sbardella, Daniele Gianfrilli, Carlotta Pozza, Patrizio Pasqualetti, Stefania Morrone, Angela Santoni, Fabio Naro, Annamaria Colao, Rosario Pivonello, Andrea Lenzi

- Cher
- Indisponible

- Augmentation de la qualité de vie
- Réduction des infections récurrentes
  - Respiratoires
  - Gastrointestinales
- Diminution du poids
- Réduction des troubles métaboliques glucidiques
- Effet favorable sur l'immunité innée

Isidori AM, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6(3):173-85

Insuffisance surrénale secondaire en pratique

- Prévalence importante en cas de corticothérapie prolongée
- Dosage cortisol et/ou test synachten dès que dose entretien PDN 5 mg
- Substitution en hydrocortisone recommandée ou maintien de la dose de PDN de l'ordre de 4-5 mg
- Schéma hydrocortisone 30 mg en 2 prises excessif et dépassé
- Idéalement 10 à 20 mg en 3 prises (8-12-16h)
- Eventuellement 2 prises (compliance!)
- Adapter en fonction de la clinique