



Suppression surrénalienne

Investigatrices principales

Alexandra Ahmet, MD, FRCPC, division de l'endocrinologie et du métabolisme, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Ottawa (Ontario) K1H L81; tél. : 613-737-7600, poste 3357; téléc. : 613-738-4236; aahmet@cheo.on.ca

Ellen Goldbloom, MD, FRCPC, R-5, division de l'endocrinologie et du métabolisme, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Ottawa (Ontario) K1H L81; tél. : 613-737-7600, poste 3357; téléc. : 613-738-4236; egoldbloom@cheo.on.ca

Co-investigateurs

Sharon Abish, MD, FRCPC, université McGill
Susanne Benseler, MD, FRCPC, université de Toronto
Elizabeth Cummings, MD, FRCPC, université Dalhousie
Hien Huynh, MD, FRACP, université de l'Alberta
Catherine McCourt, MD, FRCPC, Agence de la santé publique
Arati Mokashi, MD, FRCPC, université Dalhousie
Wade Watson, MD, FRCPC, université Dalhousie

Historique

Les glucocorticoïdes (GC) sont utilisés dans le traitement de divers troubles en raison de leurs effets anti-inflammatoires et de leur activité immunosuppressive. Ces troubles incluent l'asthme, les tumeurs malignes, le syndrome néphrotique, les maladies inflammatoires de l'intestin, l'arthrite et la vasculite. L'efficacité des GC est bien établie, mais ses effets secondaires peuvent être graves. Parmi ces effets secondaires, la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) est clairement démontrée, mais sous-déclarée. L'incidence de suppression surrénalienne (SS) n'est pas établie. Le test de stimulation de l'ACTH à faible dose est considéré comme le meilleur test diagnostique, mais il est plus pratique d'obtenir le taux de cortisol au lever, que demandent souvent les médecins pour explorer la possibilité de SS. Malheureusement, ce test possède un pouvoir prédictif très limité pour distinguer une fonction normale de l'axe HHS d'une fonction altérée. La SS peut s'associer à une morbidité importante, y compris une poussée d'insuffisance corticosurrénalienne et même la mort. Plus de 60 cas récents de SS sont décrits dans les publications. Ils s'associent à des hospitalisations et à un séjour prolongé à l'unité de soins intensifs.

Les GC exercent un contrôle de rétroaction négatif dans l'hypophyse et l'hypothalamus, ce qui entraîne une diminution de la sécrétion de cortisol. Les facteurs qui influent sur l'apparition de la SS sont le type, la dose, le moment, la durée et le mode d'administration des GC ainsi que les différences de métabolisme des GC entre les individus.



Il est essentiel que la production de cortisol soit suffisante pendant un stress physiologique comme une maladie ou une intervention chirurgicale. Il se peut que la SS ne soit pas décelée tant que le stress n'a pas précipité une poussée d'insuffisance corticosurrénalienne. On peut la prévenir en dépistant les enfants vulnérables et en leur administrant de plus fortes doses de GC en période de stress. Une posologie dégressive peut également favoriser le rétablissement de l'axe surrénalien et la prévention des symptômes d'une personne ayant une SS.

Les constatations de SS s'observent surtout en cas de corticothérapie par aérosol (CTA) pour le traitement de l'asthme, le pilier de la thérapie de l'asthme. Une étude rétrospective auprès de pédiatres-conseils en soins tertiaires et d'endocrinologues pour adultes du Royaume-Uni a révélé que, d'après 2 912 questionnaires initiaux, 33 patients qui prenaient un CTA contre l'asthme respectaient les critères diagnostiques de poussée d'insuffisance corticosurrénalienne. Vingt-huit de ces patients étaient des enfants. L'asthme touche 15,5 % des enfants canadiens de quatre à 11 ans, ce qui rend une forte proportion d'enfants vulnérables à la SS à cause du traitement de l'asthme. Le risque de SS, en plus des autres effets secondaires souvent craints des CTA, peut inciter les parents et les médecins à hésiter à traiter convenablement l'asthme chez les enfants. Un asthme mal contrôlé peut provoquer une diminution de l'activité physique, finir par susciter une prise de poids, des morbidités connexes et un fardeau de santé publique. De même, les enfants traités pour l'asthme ayant une SS non décelée peuvent réduire leur activité en raison des symptômes de SS (p. ex., fatigue et malaise généralisé). Il sera utile de comprendre le risque de SS chez les enfants traités aux GC pour conseiller les familles quant au traitement par CTA. En bout de ligne, des lignes directrices sur le dépistage et le traitement de la SS devrait soulager les craintes liées à la maladie et favoriser une meilleure prise en charge de l'asthme.

La signification anticipée et les répercussions pour les patients

Étant donné la morbidité liée à la SS et le potentiel d'intervention et de traitement auprès des personnes atteintes, il est essentiel de comprendre quels enfants sont vulnérables à cette grave complication du traitement aux GC. Selon les résultats de cette étude de surveillance, on pourra rédiger des lignes directrices de dépistage afin de repérer et de traiter les enfants atteints de SS avant l'apparition des symptômes de poussée d'insuffisance corticosurrénalienne. Pour ce qui est de la prise en charge de l'asthme, une approche de dépistage et de traitement de la SS chez les enfants pourrait améliorer les issues et réduire les comorbidités liées à un asthme mal contrôlé. L'adoption de lignes directrices de dépistage préviendra la morbidité, la mortalité et des hospitalisations coûteuses au sein de la population pédiatrique. Le PCSP représente une formule idéale pour évaluer la fréquence et la morbidité de cette maladie au Canada.

Méthodologie

Grâce à la méthodologie établie du PCSP, plus de 2 500 pédiatres et pédiatres avec subsécialité recevront un sondage mensuel pour déclarer les nouveaux cas de SS symptomatique. Pour chaque rapport mensuel, les participants seront invités à remplir un questionnaire clinique détaillé afin de garantir le respect de la définition de cas.



Suppression surrénalienne (suite)

Objectifs

- 1) Évaluer l'incidence nationale de poussée d'insuffisance corticosurrénalienne et l'insuffisance surrénalienne symptomatique causée par la SS en association avec un traitement aux GC, diagnostiquées par des pédiatres canadiens.
- 2) Décrire les caractéristiques cliniques de la SS au diagnostic et documenter le fardeau de la maladie.
- 3) Déterminer les caractéristiques des enfants ayant une SS symptomatique.
- 4) Faire connaître aux pédiatres la fréquence de SS et la morbidité connexe chez les enfants prenant des GC.

Définition de cas

Déclarer tout nouveau patient de moins de 18 ans, recevant toute forme de traitement aux GC et ayant des manifestations de suppression surrénalienne (SS), définie comme suit :

- Poussée d'insuffisance corticosurrénalienne, une maladie aiguë dont la gravité est hors de proportion avec la maladie en cours et qui se manifeste par l'un ou l'autre des problèmes suivants :
 - hypotension ou état de choc
 - diminution du niveau de conscience ou léthargie
 - hypoglycémie ou hyponatrémie inexpiquée
 - convulsion
 - décès

OU

- Insuffisance surrénalienne symptomatique* étayée par des données biochimiques

* Les signes et symptômes incluent l'anorexie, la faiblesse, la fatigue, la léthargie, la fièvre, les symptômes gastro-intestinaux (les nausées, les vomissements, la constipation, la diarrhée, les douleurs abdominales), les céphalées matinales, l'hypoglycémie, la myalgie, l'arthralgie, les symptômes psychiatriques et le retard de croissance.

Critères d'exclusion

Insuffisance surrénalienne non liée à un traitement aux GC, y compris une carence de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) causée par des anomalies de l'hypothalamus ou de l'hypophyse, et des troubles surrénaliens primaires comme :

- l'hyperplasie surrénalienne congénitale,
- la surrénalite auto-immune ou les syndromes polyglandulaires,
- l'hypoplasie surrénalienne congénitale,
- les syndromes de résistance à l'ACTH,
- les troubles métaboliques (leucodystrophie avec insuffisance surrénalienne, troubles de la biogenèse du peroxisome, métabolisme du cholestérol, maladies mitochondriales),
- les troubles infectieux (sepsie, tuberculose, infections à champignons, infections virales),
- les causes infiltrantes ou destructrices (hémorragie, amyloïdose, sarcoïdose, métastases),
- les médicaments inhibant la biosynthèse des stéroïdes (p. ex., kétoconazole, étomidate, suramine, aminoglutéthimide, métyrapone).



Durée

Avril 2010 à mars 2012

Nombre prévu de cas

On prévoit un maximum de 30 cas par année.

Approbation déontologique

Comité d'éthique en recherche, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Université d'Ottawa

Analyse et publication

Les investigatrices analyseront les données rapidement et rendront compte de toute observation importante au PCSP. Des rapports trimestriels et un rapport annuel seront distribués à tous les participants. Les données seront présentées sous forme de résumé scientifique à des congrès nationaux et internationaux de pédiatrie ou d'endocrinologie et soumises en vue d'être publiées dans une revue pédiatrique ou endocrinologique révisée par des pairs.

Bibliographie

Todd GRG, Acerini CL, Ross-Russell R, et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002;87:457-61

Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, et al. Low-dose (1 microgram) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 microgram) test. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:633-40

(On peut obtenir une bibliographie complète des investigatrices principales ou du bureau du PCSP.)