

USAGE DES CORTICOÏDES EN PERI OPERATOIRE

PARTIE 1 : GESTION DES PATIENTS INSUFFISANTS SURRENALIENS

*Biblio des internes, Octobre 2024, par Solène FORVEILLE et Guillaume URIEN.
Résumé de biblio par Dr Nicolas COURTIN, Anesthésiste-Réanimateur, CH Saint-Nazaire.*

INTRODUCTION

Le cortisol est un glucocorticoïde endogène impliqué dans de nombreuses réactions métaboliques et immunologiques de l'organisme. Il permet, entre autres, la médiation de la réponse au stress, la régulation de l'inflammation et de l'immunité, la régulation de l'équilibre électrolytique... ce qui justifie son emploi dans de très nombreux domaines cliniques : traitement des manifestations allergiques, de l'asthme, des maladies auto-immunes, des hémopathies malignes, substitution d'un déficit endocrinien, prévention du rejet de greffe d'organes solides, etc.

L'usage des corticoïdes en médecine périopératoire est de plus en plus fréquente. Leurs indications multiples, telles la prévention des nausées et vomissements, la prévention de l'insuffisance surrénalienne, le traitement des manifestations allergique, l'épargne morphinique, etc. en font un des médicaments les plus utilisés dans la pratique courante. Cependant, ils ne sont pas dépourvus d'effets indésirables, ce qui justifie de leur utilisation à bon escient.

L'objectif de cette bibliographie, réalisée en deux parties, est de détailler l'ensemble des usages possibles au sein du bloc opératoire en se basant sur les données actuelles de la littérature.

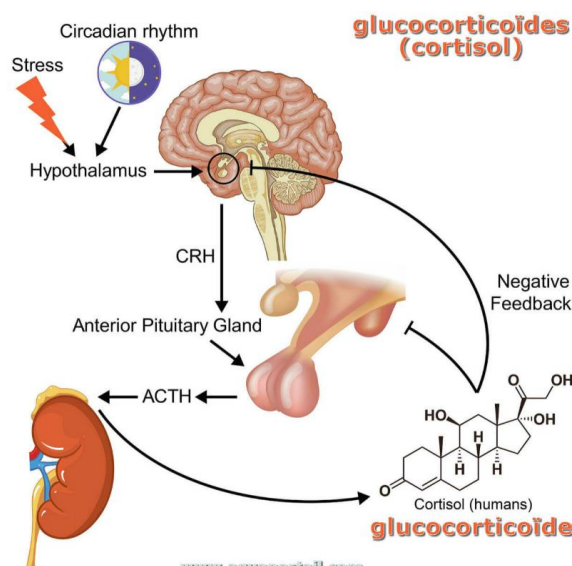
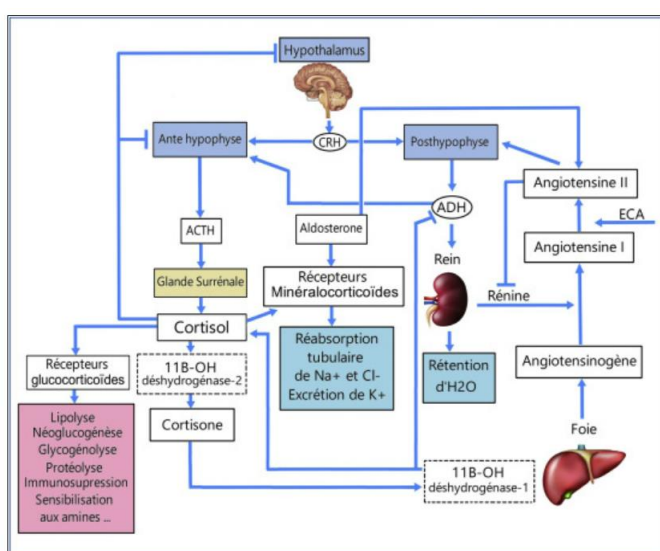
Cette première partie se focalisera sur la prise en charge périopératoire des patients atteint d'insuffisance surrénalienne, et en particulier les patients sous corticothérapie au long cours. En effet, ces derniers sont régulièrement rencontrés au bloc opératoire et beaucoup plus fréquemment que les insuffisants surrénaux. Ces deux entités, souvent confondues dans les recommandations, ne présentent pourtant pas les mêmes risques et ne nécessitent pas la même stratégie de supplémentation. Néanmoins, de nombreux patients reçoivent de l'hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC) pour tenter de reproduire l'hypercorticisme normalement induit par un « stress chirurgical ». Or, il est légitime de se demander si une telle attitude fait sens, et ce d'autant plus que les corticoïdes ne sont pas dénués d'effets indésirables pouvant perturber le parcours périopératoire ou favoriser la survenue de certaines complications (hyperglycémie, rétention hydrosodée, troubles psychiatriques, cicatrisation altérée...). C'est pourquoi, certaines études suggèrent qu'une majoration du traitement de fond ou que l'utilisation d'une dose de stress additionnelle ne se sont peut-être pas nécessaires pour répondre aux exigences du stress périopératoire. Or, les sociétés savantes ne s'accordent pas toutes sur ces données et de très nombreux schémas de substitution sont proposés, avec pour la plupart des niveaux de preuve très faible (avis d'experts).

Après un rappel physiopathologique et pharmacologique des glucocorticoïdes, nous verrons quelle est la prise en charge proposée dans la littérature concernant les patients insuffisants surrénaux, et nous tenterons d'élaborer un protocole local basé sur l'ensemble de ces données.

I. RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES DU CORTISOL

A. Métabolisme du cortisol

Le cortisol, principal glucocorticoïde (GC) chez l'homme, est produit par les glandes surrénales. Sa synthèse se fait à partir du cholestérol dans la zone fasciculée du cortex surrénalien, via plusieurs étapes enzymatiques [1]. La sécrétion de cortisol suit un rythme circadien, avec un pic matinal et une baisse nocturne. Sa production est régulée par l'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien (HSS) : l'hypothalamus sécrète l'hormone de libération de la corticotropine (CRH), en réponse à des facteurs de stress physique ou émotionnel, qui va stimuler la production et la libération de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) [1]. Cette dernière va ensuite agir sur le cortex surrénalien et stimuler la production de cortisol. Enfin, il existe un rétrocontrôle négatif sur l'axe HSS lorsque les concentrations plasmatiques de cortisol augmentent, avec une inhibition de la libération de CRH et d'ACTH, réduisant ainsi la stimulation de la glande surrénale.



Normalement, la glande surrénale sécrète environ 10 à 20 mg de cortisol par jour [1]. Des augmentations transitoires de la sécrétion de cortisol sont observées en réponse au stress, comme une maladie ou une intervention chirurgicale (cf. infra).

Une fois sécrété, environ 90 % du cortisol circule dans le sang où il est fortement lié aux protéines plasmatiques (60-80% à la corticostéroïd-binding globulin (CBG), 15-35% à l'albumine), tandis que moins de 5% est sous forme libre et biologiquement active [1]. Le cortisol pénètre dans les cellules par diffusion passive et se lie aux récepteurs intracellulaires des glucocorticoïdes (GR), modulant ainsi la transcription de gènes cibles pour favoriser la néoglucogénèse, le catabolisme protéique et la mobilisation des acides gras [1]. Une fois dans les tissus périphériques, le cortisol est inactivé en cortisone par l'enzyme 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11β-HSD2), principalement retrouvée au niveau rénal (tubules contournés distaux). Ce processus permet de limiter les effets excessifs du cortisol (dont les concentrations plasmatiques sont 1 000 fois plus importantes que celles de l'aldostérone), permettant ainsi la régulation du récepteur des minéralocorticoïdes, qui reste disponible pour l'aldostérone [1]. En effet, par analogie de structure, le cortisol endogène est capable de lier les récepteurs à l'aldostérone (minéralocorticoïde) avec autant d'affinité que celle-ci pour produire des effets similaires. Ainsi, lorsque ce mécanisme de protection est altéré (génétique ou acquise via notamment la consommation excessive de réglisse), le cortisol acquiert un effet minéralocorticoïde et peut entraîner un tableau d'hyperminéralocorticisme (rétention hydrosodée, hypertension, hypokaliémie, etc) plus ou moins transitoire [2]. A noter, la cortisone inactive peut être réactivée en cortisol par l'enzyme 11β-HSD1, retrouvée principalement au niveau hépatique, adipeux

et du système nerveux central (SNC). Cette réactivation permet une modulation locale des effets glucocorticoïdes, adaptée aux besoins métaboliques des tissus concernés. Lorsqu'elle n'est pas réactivée, la cortisone suit un métabolisme similaire à celui du cortisol. Enfin, le foie joue un rôle clé dans le métabolisme du cortisol, où il subit des réactions de réduction par les 5 α - et 5 β -réductases, suivies d'une glucuroconjugaison pour faciliter son élimination [1]. Les métabolites conjugués sont ensuite excrétés par les reins dans les urines [1].

B. Réponse du cortisol face au stress chirurgical

Après une intervention chirurgicale majeure non compliquée, la sécrétion de cortisol peut augmenter de manière significative, atteignant jusqu'à 200 mg/jour, soit une multiplication par cinq par rapport à la production de base [3]. Cette augmentation est proportionnelle à l'activation des réponses inflammatoires et hormonales, notamment la CRH, l'ACTH et les cytokines [3]. Il est d'autant plus important que la chirurgie est invasive et prolongée. Ces données proviennent notamment d'une méta-analyse publiée en 2018 (71 études, 2953 patients) qui évaluait la réponse au cortisol en fonction de la sévérité de la chirurgie [4]. Dans cette étude, le caractère invasif de la chirurgie a été divisé en trois stades de grade 1 à 3 selon les critères chirurgicaux modifiés de Johns Hopkins (cf. **tableau 1**) [5].

Tableau 1 : Stress chirurgical associé aux interventions chirurgicales courantes, selon les critères chirurgicaux modifiés de Johns Hopkins [6].

Grade	Caractéristiques générales	Opérations caractéristiques
Niveau I (mineur)	Risque minimal à léger, indépendamment de l'anesthésie Procédure minimale à modérément invasive Perte de sang potentielle < 500 mL	Interventions chirurgicales générales mineures (interventions sur la peau/les tissus sous-cutanés, réparation de la hernie inguinale, biopsie mammaire) Endoscopie (y compris cystoscopie, hystérocopie, bronchoscopie, laparoscopie mineure, arthroscopie) Interventions gynécologiques mineures (ligature des trompes, dilatation et curetage) Interventions oto-rhino-laryngologiques mineures (tubes de myringotomie, amygdalectomie/rhinoplastie)
Niveau II (Modéré)	Risque modéré indépendant de l'anesthésie Procédures modérément à significativement invasives Perte de sang potentielle de 500 à 1 500 ml	Résection/reconstruction ouverte ou laparoscopique du tube digestif ; cholécystectomie Thyroïdectomie Cystectomie, néphrectomie Hystérectomie ou myomectomie Laminectomie Remplacement articulaire
Niveau III (Majeur)	Risque majeur à critique indépendant de l'anesthésie Procédure hautement invasive Perte de sang potentielle > 1 500 ml Séjour habituel en unité de soins intensifs postopératoire avec surveillance invasive	Toute réparation ou reconstruction orthopédique-rachidienne, oropharyngée ou génito-urinaire majeure Toute intervention intracrânienne, vasculaire majeure ou cardiothoracique

Lors des interventions de grade I (mini-invasive), aucun pic de cortisol intraopératoire n'avait été observé. Les mesures de cortisol intraopératoire étaient même plus faibles par rapport aux valeurs préopératoires, puis revenaient aux valeurs de base dans les 6 heures suivant l'intervention. Cependant, comparativement aux données publiées concernant des adultes sains et non stressés [6], la production moyenne de cortisol pendant les 24 premières heures après une chirurgie de grade I était environ 2 fois plus élevée. En revanche, les patients ayant subi une chirurgie de grade II (modérément invasif) et III (hautement invasif) avaient présenté une production de cortisol 1,7 à 1.9 fois plus élevée pendant la première période de 24 heures que ceux ayant subi une chirurgie de grade I, et 3.5 à 4 fois plus élevée que celle observée chez des individus sains et non stressés. Le pic de cortisol sérique avait eu lieu au moment de l'extubation (pour les chirurgies de grade II) et entre 6 et 18 heures après la fin de la chirurgie (pour les chirurgies de grade III). De plus, les valeurs moyennes de cortisol revenaient aux valeurs de base entre le 5^e et le 7^e jour postopératoire.

En reprenant ces données [4] et celles d'études plus anciennes [3, 7, 8], il donc est possible de conclure que le taux de sécrétion de cortisol atteint généralement **50 mg/jour** pour les interventions mineures et **75 à 150 mg/jour** pour les interventions plus complexes, dépassant rarement 200 mg/jour. Ces taux varient néanmoins selon les individus.

C. Pathologie : l'Insuffisance Surrénale

L'insuffisance surrénale (IS) est une pathologie caractérisée par un déficit en production de GC, et parfois de minéralocorticoïdes, en raison d'un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS). Elle est classée en trois catégories principales selon l'origine de la perturbation : primaire, secondaire et tertiaire [9, 10].

L'IS **primaire** résulte d'une atteinte directe des glandes surrénales, entraînant un déficit combiné en glucocorticoïdes (cortisol) et en minéralocorticoïdes (aldostérone). Dans les pays occidentaux, la cause la plus fréquente est la maladie d'Addison, d'étiologie auto-immune. Les autres causes incluent les infections (comme la tuberculose ou le VIH), les infiltrations métastatiques, certains médicaments (étomidate, kétoconazole), ainsi que des anomalies congénitales telles l'hypoplasie surrénalienne ou les déficits enzymatiques responsables d'hyperplasie surrénalienne congénitale [9, 10]. Cliniquement, l'IS primaire se manifeste par une fatigue chronique, une anorexie, une perte de poids, une hypotension, une déshydratation, et des anomalies électrolytiques telles qu'une hyponatrémie et une hyperkaliémie. Un signe distinctif est l'hyperpigmentation cutanée, secondaire à l'élévation de l'ACTH [9, 10].

L'IS **secondaire** ou **corticotrope** est due à une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HH), à l'origine d'un déficit isolé en GC [9, 10]. L'interruption d'une corticothérapie prolongée est de loin la cause la plus fréquente. Parfois appelée IS **tertiaire**, elle résulte d'une inhibition prolongée de la sécrétion de CRH (Corticotropin-Releasing Hormone) par l'hypothalamus. Cette suppression de l'axe HHS provoque une réduction de la production d'ACTH et une atrophie secondaire des glandes surrénales. Elle fait suite à une prise prolongée en corticoïdes, quel que soit le mode d'administration, même si le degré de dysfonctionnement surrénalien est variable et parfois réversible [11] (cf. infra). Elle est également observée en cas de consommation chronique d'opioïdes [12], généralement chez des patients prenant > 20 mg/j d'équivalent morphine pendant plus de 5 ans [13]. Les autres causes d'IS secondaire incluent les adénomes hypophysaires, les séquelles post-chirurgicales ou post-radiothérapeutiques, le syndrome de Sheehan (nécrose hypophysaire post-partum), ou encore les hypophysites auto-immunes. Elles sont à l'origine d'un dysfonctionnement de l'hypophyse (la différenciant ainsi de l'IS tertiaire), qui réduit sa sécrétion d'ACTH, devenant insuffisante pour stimuler la production de cortisol par les glandes surrénales. Quelle que soit l'étiologie, les manifestations cliniques sont similaires à celles de l'IS primaire, bien que l'hyperpigmentation soit absente et les troubles hydroélectrolytiques moins marqués du fait d'une préservation de la production d'aldostérone grâce au système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) [14].

Ces deux pathologies ont en commun l'hypocortisolisme mais sont deux entités distinctes, la sévérité clinique d'une insuffisance surrénale et corticotrope n'ont rien à voir : l'IS primaire peut plus facilement menacer le pronostic vital en provoquant un état de choc hypovolémique et des troubles électrolytiques sévères car la carence en hormones stéroïdiennes est totale et concerne à la fois les GC et minéralocorticoïdes (40 fois plus de décès dans l'IS primaire que l'insuffisance corticotrope) [15]. Outre le risque de décès par insuffisance surrénale aiguë (cf. chapitre dédié), les insuffisants surrénaux sont, par rapport à la population générale, à plus haut risque de décès de cause cardiovasculaire, oncologique, et infectieuse (respiratoire principalement) [15].

Enfin, les tests diagnostiques peuvent aider à différencier ces deux tableaux. Le diagnostic de certitude repose sur les dosages des hormones surrénales et de l'ACTH [16]. Dans l'IS primaire, les niveaux de cortisol sont bas et les niveaux d'ACTH sont élevés, tandis que dans l'insuffisance corticotrope, les niveaux de cortisol sont bas et d'ACTH sont normaux ou bas. Si ces examens ne sont

pas concluants, un test au Synacthène® doit être réalisé [16]. Il consiste en la mesure de la concentration de cortisol sérique 30 min après l'administration d'ACTH synthétique (0,25 mg de Synacthène®) et permet de déterminer si la fonction surrénalienne est inhibée par celle-ci. L'absence de réponse lors du test est caractéristique de l'IS primaire, la corticosurrénale étant déjà stimulée de manière maximale par l'ACTH endogène. En revanche, le test explore de manière indirecte la possibilité d'insuffisance corticotrope. Lorsque celle-ci est installée depuis plusieurs mois, elle entraîne une atrophie du cortex surrénalien qui répondra mais de manière insuffisante lors du test (pic < 500 nmol/l). Ainsi, le résultat au test peut être faussement normal dans les insuffisances corticotropes récentes ou partielles (10 % des insuffisances corticotropes). Dans ce cas, il faut compléter l'exploration par une hypoglycémie insulinique ou par un test à la Métopirone® [16].

II. RAPPELS PHARMACOLOGIQUES DES CORTICOIDES

A. Comparatifs des Glucocorticoïdes de synthèse

Du fait des modifications structurelles de la molécule stéroïdienne, les corticoïdes de synthèse, dérivés du cortisol, diffèrent par leurs effets anti-inflammatoires, leur activité minéralocorticoïde et leur pharmacocinétique (cf. **tableau 2**) [17, 18]. Leur biodisponibilité orale est généralement excellente (> 80 %). Après administration, ils se lient fortement à la transcortine (CBG) et à l'albumine, bien que seule leur fraction libre soit pharmacologiquement active. Ils sont métabolisés principalement au niveau hépatique via les enzymes du cytochrome P450 (notamment CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 et CYP2C19) par des réactions d'oxydation, de réduction et de conjugaison, produisant des métabolites inactifs ou faiblement actifs [19]. Ces enzymes peuvent être induites ou inhibées par d'autres médicaments, ce qui peut affecter le métabolisme des GC et modifier leurs effets thérapeutiques ou leurs effets secondaires [19]. Ces métabolites sont ensuite éliminés principalement par voie rénale.

Tableau 2 : Comparatifs des corticoïdes de synthèse, d'après [18].

	Activité minéralocorticoïde	Activité anti-inflammatoire	Dose équivalente à 20 mg d'hydrocortisone	Durée d'action	Exemples d'utilisation
Hydrocortisone	1	1	20mg	4-7h Dépendant de la voie PO>M>IV	Traitement de l'insuffisance surrénalienne PO/M/IV
Prednisone CORTANCYL®	0.8	3.5	5mg	12-36h	Traitement de nombreuses maladies auto immunes PO
Prednisolone SOLUPRED®	0.8	4	5mg	12-36h	Traitement de nombreuses maladies auto immunes PO
Méthyprednisolone SOLUMEDROL®	0.5	5	4mg	12-36h	Bolus IV pour Sclérose en plaque en poussée
Bétaméthasone CELESTONE®	0	30	0.6mg	36-72h	Maturation pulmonaire in utéro IM
Dexaméthasone DECTANCYL®	0	30	0.75mg	36-72h	Test de freinage PO Prévention NVPO IV
Fludrocortisone FLUCORTAC®	250	10	2mg	<24h	Traitement de l'insuffisance surrénalienne PO
Aldostérone	3000	0		Courte	Hormone endogène non utilisée en thérapeutique

Certaines molécules, comme la prednisone, agissent comme prodrugs. Elle nécessite une activation hépatique (en prednisolone) via l'enzyme 11β-HSD1 [19].

Pendant la grossesse, la 11β-HSD2 placentaire joue un rôle de barrière en métabolisant le cortisol en cortisone [20], mais les GC fluorés lipophiles (dexaméthasone, bétaméthasone) échappent à cette inactivation, expliquant leur utilisation pour la maturation pulmonaire fœtale en cas de menace d'accouchement prématuré [21].

Le délai d'action des corticostéroïdes systémiques est souvent retardé de 3 à 8 heures, quelle que soit la voie d'administration [17]. Leur mécanisme d'action repose sur la modulation des gènes inflammatoires et immunitaires via le récepteur aux GC, permettant une suppression rapide et efficace des réponses inflammatoires ou immunitaires excessives ou inappropriées [17]. Ils traversent facilement les membranes cellulaires grâce à leur lipophilie, ce qui explique la persistance de leur action même après leur élimination plasmatique [19]. Par conséquent, la durée d'action de certains corticostéroïdes est souvent basée sur la durée pendant laquelle les effets sur l'axe HHS persistent, alors que l'action thérapeutique réelle est plus longue.

Bien que les corticostéroïdes systémiques soient souvent justifiés en cas de poussées aiguës ou d'exacerbations de maladies graves, ils ne sont pas considérés comme un traitement de première intention pour la prise en charge chronique en raison des conséquences indésirables courantes et importantes [17]. Ils nécessitent alors une surveillance étroite et une décroissance progressive en cas d'arrêt des traitements en raison de la suppression de l'axe HHS (cf. ci-dessous). Par ailleurs, un traitement de substitution physiologique du cortisol peut être nécessaire en cas de suppression ou de défaillance de l'axe HHS. L'objectif de ce traitement est de reproduire les taux de cortisol sériques présents dans des situations normales et non stressantes ainsi que pendant un stress physiologique ou mental afin de prévenir les signes et symptômes d'insuffisance surrénalienne [17]. L'hydrocortisone est l'agent de choix dans ce contexte (cf. chapitre dédié).

Enfin, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques varient (cf. **tableau 2**) [18]: la dexaméthasone (DXM) est 25 fois plus puissante que l'hydrocortisone et la prednisone 4 fois plus. Leur durée d'action diffère également, allant de 8 à 12 heures pour l'hydrocortisone à plus de 36 heures pour la DXM [17]. À doses équivalentes, la DXM exerce une suppression plus marquée de l'axe HHS, bien que la suppression entre prednisone et DXM reste comparable [17]. Ces distinctions sont essentielles pour ajuster le choix du GC selon les indications cliniques.

B. Contre-indications et effets indésirables

1. Impact des glucocorticoïdes de synthèse sur l'axe HHS

Comme vu précédemment, l'administration des GC, ce d'autant qu'elle est prolongée et prescrite à des doses importantes, freine, par rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse, la sécrétion de CRH et d'ACTH [1]. Si cet effet est prolongé (quelques semaines), il en découle une insuffisance corticotrope (haute), puis une insuffisance surrénalienne (insuffisance corticotrope basse), dite secondaire, à l'origine d'une atrophie de la zone fasciculée des glandes surrénales, responsable d'une diminution exclusive de la sécrétion de GC [1, 22]. Le SRAA demeure intact, préservant la production des minéralocorticoïdes, ce qui distingue cette condition de l'IS primaire [23].

Tant que la substitution par les GC est maintenue, les signes cliniques de cette insuffisance restent masqués. En revanche, un arrêt brutal de la corticothérapie expose à des manifestations aiguës d'insuffisance corticotrope, incluant hypotension et vasodilatation, particulièrement en période de stress physiologique. Ce phénomène, dénommé crise surrénalienne, illustre la diminution de la capacité de réponse au stress induite par l'atrophie surrénalienne. Ainsi, les patients sous stéroïdes chroniques sont traditionnellement considérés comme à risque de crise surrénalienne pendant les périodes de stress en raison de leur capacité atténuée à déclencher une réponse au cortisol.

Souvent citée comme la cause la plus fréquente d'IS, son incidence est en réalité mal connue. Dans une méta analyse de 73 études, la prévalence médiane de l'IS induite par les GC était de 37 % chez les patients recevant une forme quelconque de stéroïdes [24]. Dans une autre méta-analyse, la prévalence médiane était de 48,7 % chez les patients recevant des GC oraux et de 52,2 % chez ceux recevant des injections intra-articulaires [25]. Ce taux était nettement supérieur à celui observé avec d'autres voies (topique, inhalée, nasale).

Il est estimé que des doses > 20 mg/j de prednisone (ou équivalent 80 mg d'hydrocortisone) pendant plus de 2 semaines ou des doses > 5 mg/j (ou équivalent 80 mg d'hydrocortisone) pendant 3 à 4 semaines suffisent à induire une suppression de l'axe HHS. Chez l'enfant, le seuil est de 2-3 mg/m²/j pendant plus de 4 semaines. Néanmoins, certaines études ont montré que même des doses faibles (< 5 mg/jour d'équivalent prednisone) ou des traitements courts (< 4 semaines) pouvaient aussi induire une suppression de l'axe HHS [26, 27].

Néanmoins, l'IS cortico-induite est désormais une expérience très rare pour les cliniciens et survient presque exclusivement sous forme de crise surrénalienne résultant d'une insuffisance surrénalienne latente ou non diagnostiquée et d'un stress supplémentaire (chirurgie, infection). Cette rareté contraste avec la très haute fréquence de l'utilisation des GC, qui restent la classe de médicaments la plus prescrite. En effet, environ 1% de la population suit un traitement par GC, incluant des formes orales, inhalées, topiques ou intraveineuses [23].

2. Autres impact endocrinologiques

L'utilisation des GC à des doses importantes et de façon prolongée entraîne des manifestations cliniques d'hypercorticisme (syndrome de Cushing iatrogène) [28]. Les symptômes incluent, entre autres, une obésité facio-tronculaire, une atrophie musculaire, une fragilité cutanée, une ostéoporose, une hypertension et une hyperglycémie pouvant évoluer vers un diabète. Un retard de croissance peut aussi être observé chez les enfants. Le diagnostic repose sur la reconnaissance de ces signes cliniques et l'historique d'exposition aux GC. Si des tests diagnostiques sont nécessaires, le profil biologique d'insuffisance corticotrope le diffère complètement du syndrome du Cushing endogène [1].

De plus, ils modifient l'homéostasie glucidique en favorisant l'hyperglycémie. En effet, plusieurs mécanismes y sont impliqués : une augmentation de la production par néoglucogénèse hépatique, lipolyse et protéolyse ; une insulino-résistance par diminution de l'absorption du glucose par les adipocytes et les rhabdomyocytes ; et une modulation des fonctions des cellules α et β du pancréas [29]. Cependant le diabète n'est pas une contre-indication à l'usage des corticoïdes en période périopératoire (cf. chapitre dédié).

3. Impact immunologique

Outre leurs effets endocrinologiques, les GC ont un impact immunologique majeur en raison de leurs puissants effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. En effet, ils agissent en inhibant l'expression de cytokines pro-inflammatoires (telles que l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α), en réduisant la migration des leucocytes (lymphocytes T, macrophages, éosinophiles) vers les sites d'inflammation et en stabilisant les membranes des lysosomes, empêchant ainsi la libération d'enzymes protéolytiques qui pourraient endommager les tissus environnants [30]. Ils diminuent également la prolifération des lymphocytes T et B, réduisent la production d'anticorps et favorisent la mort cellulaire programmée (apoptose) des lymphocytes T, ce qui entraîne une suppression de l'immunité adaptative [30]. Ces effets, à la fois sur l'immunité cellulaire et humorale, sont bénéfiques pour contrôler les maladies auto-immunes, les allergies sévères et les rejets de greffes, mais ils augmentent également le risque d'infections opportunistes et de réactivation d'infections latentes, telles que la tuberculose, l'herpès (HSV/VZV) ou les infections fongiques (candida, aspergillose, cryptococcose, pneumocystis). Ainsi chez les patients traités par ≥ 60 mg hydrocortisone/jour ou équivalent pendant ≥ 4 semaines, il est nécessaire d'instaurer une prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole (BACTRIM®) [31].

Néanmoins, en dépit de leurs propriétés immunosuppressives, ils sont parfois utilisés en situation septique (choc septique [32], pneumopathie à COVID19 hypoxémiant [33], méningite bactérienne [34], etc.), notamment quand la réponse immunitaire est « plus délétère » en termes de répercussions que l'infection en elle-même (cf. chapitre dédié).

III. INSUFFISANCE SURRÉNALE AIGUE

A. Incidence et morbi-mortalité

L'insuffisance surrénalienne aiguë (ISA), ou crise surrénalienne, est une urgence médicale grave et une complication grave de l'IS chronique primaire ou secondaire, pouvant rapidement conduire au décès en l'absence de traitement. Elle survient lorsque l'imprégnation par les hormones corticosurrénales n'est pas suffisante pour couvrir les besoins de l'organisme en réponse à une situation de stress aiguë. Sa fréquence est estimée à 6 à 8 cas pour 100 patients/an chez l'adulte [35-37] et 4,27 pour 100 patients/an chez l'enfant [38]. L'infection (bactérienne ou virale) est le facteur déclenchant le plus fréquemment rapporté chez l'adulte et l'enfant, car elle va être à l'origine d'un stress inflammatoire [37]. La gastro-entérite est particulièrement redoutée car les vomissements et la diarrhée compromettent l'absorption des médicaments par voie orale et peuvent aggraver la déshydratation entraînée par la carence en minéralocorticoïdes. Les autres facteurs déclenchants sont représentés par les chirurgies, les traumatismes, le stress émotionnel, l'exercice physique intense, les interruptions du traitement substitutif, ou encore les déséquilibres électrolytiques, etc. [36, 37, 39]. Enfin, la prise de médicaments interférant avec la synthèse et le métabolisme des stéroïdes ou antagonisant leurs récepteurs peut être responsable d'une telle crise.

Le taux de mortalité lié à une ISA varie selon les études et les contextes cliniques. Une étude prospective a estimé ce taux à 0,5% par an parmi les patients atteints d'IS chronique, avec des risques accrus lors de crises répétées ou de retard dans la prise en charge [37]. Chez les enfants, l'incidence et la mortalité de l'ISA sont similaires à celles des patients adultes [40]. Dans certains cas graves, la mortalité peut atteindre jusqu'à 15 %, principalement dans des contextes d'IS primaire ou lors de complications telles que le choc septique [41]. Cette variation dépend de différents facteurs tels que la rapidité du diagnostic, l'accès aux soins d'urgence et les comorbidités des patients. De même, les retards dans l'administration des GC augmentent significativement ce risque.

B. Diagnostic

Les signes cliniques d'une crise surrénalienne sont peu spécifiques et certains peuvent se confondre avec le facteur déclenchant. Ils incluent des troubles digestifs (douleurs abdominales intenses, nausées, vomissements, anorexie), une asthénie majeure, une somnolence voire des troubles de la conscience, une hyperthermie, une déshydratation globale, une hypotension artérielle voire un état de choc hypovolémique [42]. Des troubles ioniques y sont associés (hyperkaliémie, hyponatrémie, hypoglycémie, etc.), même si l'hypoglycémie est rarement au premier plan chez l'adulte, contrairement aux jeunes enfants.

La crise surrénalienne périopératoire constitue un diagnostic d'exclusion en raison de l'absence fréquente de symptômes spécifiques chez le patient anesthésié ou en post-opératoire immédiat. Le tableau clinique typique inclut une hypotension artérielle sévère et persistante, souvent réfractaire au remplissage et aux vasopresseurs [43]. D'autres symptômes plus subtils peuvent passer inaperçus en raison de leur similitude avec des plaintes postopératoires fréquentes, telles que l'anorexie, l'asthénie, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, les crampes musculaires, la faiblesse et les vertiges. De plus, l'apparition simultanée des anomalies biologiques citées ci-dessus peuvent orienter le diagnostic, même si elles s'avèrent non spécifiques. Toutefois, étant donné la nature potentiellement fatale de la crise surrénalienne, il est crucial de maintenir un haut indice de suspicion chez les patients à risque, et de reconnaître rapidement les signes cliniques afin de débiter un traitement approprié. Des prélèvements sanguins pour doser le cortisol (anormalement bas) et l'ACTH sont aussi recommandés à visée diagnostique, bien que le traitement doit être initié sans attendre les résultats [44]. Il convient néanmoins d'éliminer d'autres diagnostics différentiels (choc septique principalement) en particulier dans le contexte périopératoire.

C. Thérapeutiques

L'administration de GC à des doses supraphysiologiques (ou dose de stress) est le seul traitement efficace. L'HSHC est à privilégier en première intention [45]. Cependant, en urgence et en l'absence d'hydrocortisone immédiatement disponible, n'importe quel autre corticoïde fera l'affaire à dose équivalente d'hydrocortisone car le déficit en GC est prioritaire à traiter par rapport au déficit minéralocorticoïde. Ainsi, la DXM peut être utilisée, d'autant qu'elle n'interfère pas avec le dosage du cortisol sérique. Néanmoins, la DXM ayant une faible activité minéralocorticoïde, un apport en liquides et en électrolytes est essentiel, et un relais par de l'HSHC est préconisé.

Des lignes directrices de la Société britannique d'endocrinologie sur la gestion d'urgence de la crise surrénalienne ont été publiées en 2016 [44]. Elles ont été reprises l'année suivante par la Société Française d'Endocrinologie (SFE) et la Société Française d'Endocrinologie et de Diabétologie Pédiatrique (SFEDP) [43]. Elles sont résumées dans le **tableau 3**.

En cas de fièvre, la dose de GC est généralement prise par voie orale, au double ou au triple de la dose quotidienne habituelle, jusqu'à la guérison, généralement sur une durée de 2 à 3 jours [42]. Si le patient ne tolère pas le traitement par voie orale en raison de vomissements ou d'un traumatisme, une injection parentérale précoce d'hydrocortisone est indiquée. Cette voie est aussi à privilégier en cas d'ISA avérée. Les doses utilisées varient de 100 à 300 mg/24 h selon les auteurs, mais il est actuellement recommandé de réaliser un bolus de **100mg IVD** (ou IM), suivie d'une perfusion IV continue de 200 mg/24h (alternativement, 50 mg/6h d'HSHC par voie IV ou IM) [43, 44]. Chez l'enfant, une dose de 2 mg/kg est administrée toutes les 6 à 8 heures, à ajuster selon l'état clinique [43]. A noter, la substitution par un minéralocorticoïde n'est pas nécessaire si la dose d'hydrocortisone dépasse 50 mg/24 heures [42]. La prise en charge inclut également la correction de l'hypovolémie (1L de soluté salé isotonique (SSI) sur 1h puis 4 à 6L/24h), de l'hypoglycémie (par perfusion de G5% ou G10%, en particulier chez l'enfant), et des désordres électrolytiques [43, 44]. Enfin, la recherche approfondie de la cause déclenchante et son traitement y sont associés.

L'amélioration clinique après administration d'hydrocortisone est le meilleur critère diagnostique. Il est alors conseillé de faire un relais par voie orale en triplant la dose habituelle (au moins 60mg/24h) fractionnée en trois prises au cours de la journée [43]. Le retour aux posologies habituelles sera obtenu après diminution progressive en quelques jours et sous la supervision d'un endocrinologue [44].

Tableau 3 : Recommandations de la prise en charge de l'ISA d'après [43, 44].

	Traitement par corticoïdes	Mesures associées
En cas de fièvre	Voie orale possible : doubler ou tripler la dose quotidienne habituelle sur 2 à 3 jours.	Hyperhydratation orale
En cas de vomissements, traumatisme ou ISA avérée	<ul style="list-style-type: none"> • Bolus de 100 mg d'HSHC en IVD (ou IM) • Relais par 200 mg/24h IVSE (ou 50mg/6h IV/IM) • Relais par voie orale dès que possible : tripler la dose habituelle (en 3 prises/j) • Diminution progressive • Avis endocrinologue <p><i>Pas de substitution par fludrocortisone si HSHC ≥ 50mg/24h.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Correction de l'hypovolémie : 1L de SSI sur 1h, puis 4 à 6L/24h. • +/- Perfusion de G5% ou G10% • Correction des désordres électrolytiques • Recherche et traitement de la cause
Spécificités pédiatriques	Bolus d'HSHC 2 mg/kg/6-8h	<ul style="list-style-type: none"> • Correction de l'hypovolémie : 20ml/kg de SSI • Perfusion de G5% ou G10%

Enfin, l'éducation des patients et/ou de leurs parents pour la prévention de la crise surrénalienne et l'utilisation de GC d'urgence est grandement nécessaire [45]. Cependant, il a été démontré qu'un pourcentage élevé de patients (46 %) n'était pas suffisamment compétent dans la gestion des stéroïdes en cas de stress physique [46]. Par conséquent, des efforts d'éducation répétés devraient faire partie des visites ambulatoires.

IV. PRISE EN CHARGE PERI OPERATOIRE

A. Risques d'ISA périopératoire chez le patient insuffisant surrénalien

L'ISA induite par le stress chirurgical chez les patients sous *corticothérapie chronique* reste un sujet de débat. En raison de questions éthiques, seules quelques études ont examiné la modification de la concentration de cortisol et l'incidence de l'ISA après l'arrêt des stéroïdes chez les patients sous GC au long cours. Une ancienne étude (1973) menée par Kehlet et Binder avait suggéré que ce phénomène était rare, même lorsque les GC étaient temporairement suspendus avant et après une chirurgie [47]. L'étude avait inclus des patients recevant des doses variées de prednisone (5 à 80 mg/jour) et subissant des interventions chirurgicales de gravité variable. Parmi ceux ayant présenté une hypotension périopératoire (10%), seuls 3 d'entre eux avaient des niveaux bas de cortisol. De plus, ces patients ne répondaient pas systématiquement à l'administration de stéroïdes en sauvetage. Ces résultats avaient remis en question l'idée selon laquelle l'IS aiguë serait une cause fréquente d'hypotension en contexte périopératoire. Cependant, des limites méthodologiques affectent ces conclusions, comme le fait que les tests de cortisol utilisés (méthode fluorométrique) ne sont plus standards, et que les définitions de niveaux "bas" de cortisol sous stress manquent de consensus.

De même, les études au cours des dernières décennies ont montré que l'administration d'une dose de stress supplémentaire n'est, pour la plupart des cas, pas nécessaire, voire excessive et potentiellement nocive. En effet, les données disponibles sous formes de méta-analyses ou revues systématiques [48-50], et issues de 3 essais contrôlés randomisés, de plusieurs études de cohortes et d'une étude rétrospective, indiquent que chez les patients sous traitement chronique par GC, poursuivre la dose quotidienne habituelle est suffisant pour prévenir les crises surrénaliennes en période périopératoire. Les essais cliniques, bien que limités en taille (17 à 92 patients), n'ont pas montré de réduction des complications hémodynamiques ou des crises surrénaliennes avec l'ajout de doses de stress, que ce soit pour des interventions mineures ou majeures [51, 52]. Les études observationnelles corroborent ces résultats, notamment chez les patients transplantés ou atteints de MICI, où les doses de stress n'ont pas amélioré les résultats, mais ont augmenté les risques d'effets indésirables tels que l'hyperglycémie [53, 54]. Par ailleurs, les rares crises surrénaliennes rapportées sont survenues lorsque des doses supraphysiologiques de GC ont été interrompues brutalement avant l'intervention [55].

Ainsi, la littérature actuelle et certaines sociétés savantes (Royal College of Anaesthetists, Endocrinology Society of the United Kingdom), soutiennent le concept selon lequel la poursuite de la dose quotidienne de GC chez les patients suspectés d'une IS induite par les GC est suffisante pour prévenir les crises surrénaliennes périopératoires [8, 48, 56].

En revanche, il n'existe pas d'études contrôlées randomisées évaluant les besoins en GC chez les patients atteints d'IS *primaire* pendant les périodes de besoin accru en cortisol (anesthésie, chirurgie, traumatisme, pathologies graves, etc.) et les études ont démontré une très grande variation interindividuelle dans l'augmentation endogène du cortisol dans ce contexte [57, 58]. La dose de GC est généralement basée sur la gravité et la durée du facteur de stress. Or, les lignes directrices de l'Endocrine Society sur le traitement de l'IS primaire reconnaissent le manque d'études contrôlées [42]. C'est pourquoi, la dose recommandée reste empirique et le schéma thérapeutique proposé accorde plus d'importance à la prévention du sous-dosage qu'à la réduction des effets négatifs potentiels d'un surdosage à court terme (cf. infra).

B. Prévention de l'ISA périopératoire : quel traitement et à quelle dose ?

Lors de la sélection d'un médicament à utiliser comme dose de stress périopératoire, il est important de se rappeler que dans l'IS *secondaire*, le problème est un déficit en GC (par opposition à un déficit en minéralocorticoïdes). Par conséquent, l'activité glucocorticoïde et minéralocorticoïde relative du médicament choisi doit être prise en considération. En effet, l'administration de médicaments ayant une activité minéralocorticoïde peut provoquer des effets secondaires tels qu'un œdème dose-dépendant, une rétention hydrique et une hypokaliémie [8].

L'hydrocortisone est souvent recommandée pour la substitution périopératoire des GC [8, 16, 56]. En raison de sa courte demi-vie et de sa similarité physiologique avec le cortisol, elle permet en effet un meilleur contrôle et un meilleur ajustement du dosage [59]. La méthylprednisolone (40-60 mg IV) est une alternative envisageable. Elle possède une activité glucocorticoïde environ 4-5 fois supérieure à celle de l'hydrocortisone, une activité minéralocorticoïde négligeable et sa demi-vie (12-36 h) est plus longue que celle de l'hydrocortisone, ce qui peut être bénéfique pour maintenir des niveaux stables de GC. Or, elle n'est que très peu étudiée dans ce contexte (niveau de preuve très faible). De même, la DXM, fréquemment utilisée en périopératoire pour la prévention des NVPO, pourrait être une option envisageable. La puissance glucocorticoïde 30 fois supérieure à celle de l'hydrocortisone, l'absence d'activité minéralocorticoïde et la demi-vie plus longue (36-72h) semblent en faire un agent adéquate pour la supplémentation périopératoire pour couvrir la plupart des situations pendant 24h, et ce quel que soit le niveau de stress [60]. En effet, la dose antiémétique recommandée de DXM (4 mg) a au moins la même équivalence glucocorticoïde que la dose de stress périopératoire recommandée d'hydrocortisone (100 mg) pour les patients à risque d'insuffisance surrénalienne subissant une intervention chirurgicale majeure (cf. infra) [61]. La littérature disponible sur la supplémentation en stéroïdes périopératoire fournit des recommandations de dosage basées sur l'hydrocortisone, qui a une demi-vie plus courte et plus prévisible que la DXM et est donc plus facilement réduite à la dose quotidienne habituelle chez les patients nécessitant une supplémentation postopératoire continue en raison du stress chirurgical. Cependant, la littérature sur les patients atteints d'IS *secondaire* ne fait aucune recommandation spécifique quant à la « meilleure » dose de stéroïde à administrer en cas de stress.

En revanche, la DXM n'est pas appropriée pour les patients atteints d'IS *primaire* ou les patients gravement malades, qui nécessitent tous deux une supplémentation en minéralocorticoïdes (cf. supra). C'est pourquoi, dans ce contexte, l'HSHC est préconisée en première intention en per et en postopératoire [42].

C. Recommandations et protocoles de substitutions

1. Patient avec une IS primaire

Comme vu précédemment, les études randomisées dans le contexte périopératoire évaluant les besoins en GC chez les patients atteints d'IS *primaire* manquent [42]. De même, bien que des doses plus faibles d'hydrocortisone (HC) (25-75 mg/24 h) pour le stress chirurgical aient été préconisées dans l'IS *secondaire* (cf. infra), cela n'a pas été étudié chez les patients atteints d'IS *primaire*. C'est pourquoi, la dose recommandée reste empirique et les différents schémas thérapeutiques proposés accordent plus d'importance à la prévention du sous-dosage qu'à la réduction des effets négatifs potentiels d'un surdosage à court terme.

Ainsi, l'Endocrine Society (2016) [42], la Society Hypopituitarism Guidelines (2016) [62] et le Royal College of Anaesthetists (2020) [56] ont proposé des lignes directrices comparables dans le contexte périopératoire en cas d'IS *primaire* (cf. **tableau 4** et **5**) : réalisation d'un bolus systématique d'HSHC, dont la dose sera adaptée au stress chirurgical (25-75 mg si chirurgie mineure ou modérée, 100 mg si chirurgie majeure), suivi d'une perfusion IV continue de 200 mg/j (ou 50 mg/6h) en cas de chirurgie majeure. Un relais par voie orale sera débuté dès que possible. La dose sera alors doublée

pendant 24h en cas de chirurgie mineure, pendant 48h en cas de chirurgie intermédiaire ou majeure, et jusqu'à 7 jours en cas de chirurgie majeure. En l'absence de prise orale rapide, un relais IVSE sera effectué.

Minor to moderate surgical stress	Hydrocortisone, 25–75 mg/24 h (usually 1 to 2 d)
	Children, im hydrocortisone 50 mg/m ² or hydrocortisone replacement doses doubled or tripled
Major surgery with general anesthesia, trauma, delivery, or disease that requires intensive care	Hydrocortisone, 100 mg per iv injection followed by continuous iv infusion of 200 mg hydrocortisone/24h (alternatively 50 mg every 6 h iv or im)
	Children, hydrocortisone 50 mg/m ² iv followed by hydrocortisone 50–100 mg/m ² /d divided q 6 h
	Weight-appropriate continuous iv fluids with 5% dextrose and 0.2 or 0.45% NaCl
	Rapid tapering and switch to oral regimen depending on clinical state

Tableau 4 (ci-contre) : Recommandations sur la substitution périopératoire des patients avec une IS primaire, d'après l'Endocrine Society (2016) [42].

Tableau 5 (ci-dessous) : Recommandations sur la substitution périopératoire des patients avec une IS primaire et secondaire, d'après le Royal College of Anaesthetists (2020) [56].

	Intra-operative steroid replacement	Postoperative steroid replacement
Surgery under anaesthesia (general or regional), including joint reduction, endoscopy, IVF egg extraction	Hydrocortisone 100 mg intravenously on induction, followed by immediate initiation of a continuous infusion of hydrocortisone 200 mg.24 h ⁻¹	Hydrocortisone 200 mg.24 h ⁻¹ by i.v. infusion while nil by mouth or for patients with postoperative vomiting (alternatively, hydrocortisone 50 mg every 6 h by i.m. injection) Resume enteral – double hydrocortisone doses for 48 h or for up to a week following major surgery.
Bowel procedures requiring laxatives/enema.	Bowel prep under clinical supervision. Consider i.v. fluids and injected glucocorticoid during preparation, especially for fludrocortisone or vasopressin-dependent patients. Hydrocortisone 100 mg intravenously or intramuscularly at the start of procedure	With rapid recovery Resume enteral – double hydrocortisone doses for 24 h Resume enteral – double hydrocortisone doses for 24 h

En France, la SFE et la SFEDP préconisent une injection IV de 100 mg d'HSHC quelle que soit le type de chirurgie, suivi d'une perfusion de 100 mg/24h en cas de chirurgie majeure (Faible recommandation. Avis d'expert) [16]. Elle sera poursuivie jusqu'à la reprise de l'alimentation orale, où la dose sera alors triplée (au moins 60 mg/j en 3 prises), avant une réduction progressive sur quelques jours (2 à 6 jours) pour revenir à la dose habituelle. Le traitement par fludrocortisone ne sera transitoirement interrompu qu'en cas d'impossibilité de prise per os et pourra être repris lorsque la dose d'HSHC sera < 50 mg/jour. En revanche, le schéma en cas de procédures endoscopiques (coloscopie) diffère : une dose supplémentaire [au traitement habituel] de 20mg d'HC est préconisée la veille et le matin de l'examen, complétée par une dose de 100 mg d'HSHC IV (ou IM) immédiatement avant l'intervention (Faible recommandation. Avis d'expert) [16]. Le patient pourra ensuite reprendre l'hydrocortisone orale à la dose habituelle le lendemain.

Dans tous les cas, il convient de **ne jamais arrêter son traitement substitutif**, y compris le jour de l'intervention, voire de doubler les doses dès la veille du geste programmé [16]. Le geste devra être organisé le matin de préférence. L'HSHC est préconisé en première intention en per et en postopératoire. La prednisolone pourra être utilisée comme alternative. En revanche, la DXM ne doit théoriquement pas être employée (absence d'effet minéralocorticoïde) et ne doit être administrée que si aucun autre GC n'est disponible [42]. De plus, il est préférable de ne pas administrer de la DXM à visée antiémétique en complément du traitement par HSHC de par l'absence d'étude sur le sujet et du fait de la présence de stratégies alternatives : AIVOC propofol, dropéridol, ondansétron... [18].

Enfin, toutes les sociétés savantes s'accordent sur le fait qu'il est nécessaire de consulter son endocrinologue en amont d'une intervention afin qu'il puisse conseiller l'équipe médico-chirurgicale, notamment en ce qui concerne la majoration du traitement de fond par hydrocortisone [16, 42, 56].

2. Patients sous corticothérapie au long cours

Bien qu'une supplémentation en GC n'est pas systématique, il est recommandé d'avoir une approche individualisée, en tenant compte du type d'intervention et des comorbidités du patient. Un grand nombre de protocoles de supplémentation périopératoire ont été proposés au cours des dernières décennies. Or, la plupart restent controversés, souvent empiriques, et manquent de consensus clairs, notamment en raison de l'insuffisance de données rigoureuses.

Une première approche, proposée par le Royal College of Anaesthetists (UK) [56] et largement utilisée dans la pratique courante, consiste à réaliser une dose unique d'hydrocortisone (100 mg) à l'induction quelle que soit la pathologie initiale (IS primaire ou secondaire) et le degré de stress chirurgical (cf. **tableau 5** et **6**). Les doses orales postopératoires sont par la suite doublées pendant 48h, pour ensuite revenir aux doses habituelles en l'absence de complication. Ces doses se justifient en raison de sa « sécurité accrue » avec un très faible risque de danger dû à une supplémentation à court terme. De plus, les auteurs insistent sur le fait de « collaborer autant que possible avec l'endocrinologue du patient lors de la planification de la chirurgie programmée et lors de la prise en charge des cas postopératoires, en particulier pour les patients présentant de multiples facteurs de risque (âge, comorbidités) » [56].

	Intra-operative steroid replacement	Postoperative steroid replacement
Major surgery	Hydrocortisone 100 mg intravenously at induction, followed by immediate initiation of a continuous infusion of hydrocortisone at 200 mg.24 h ⁻¹ ; Alternatively, dexamethasone 6-8 mg intravenously, if used, will suffice for 24 h	Hydrocortisone 200 mg.24 h ⁻¹ by i.v. infusion while nil by mouth (alternatively, hydrocortisone 50 mg every 6 h by i.m. injection) Resume enteral glucocorticoid at double the pre-surgical therapeutic dose for 48 h if recovery is uncomplicated. Otherwise continue double oral dose for up to a week
Body surface and intermediate surgery	Hydrocortisone 100 mg, intravenously at induction, followed by immediate initiation of a continuous infusion of hydrocortisone 200 mg.24 h ⁻¹ Alternatively, dexamethasone 6-8 mg intravenously, if used, will suffice for 24 h	Double regular glucocorticoid dose for 48 h, then continue usual treatment dose if uncomplicated
Bowel procedures requiring laxatives/enema	Continue normal glucocorticoid dose. Equivalent i.v. dose if prolonged nil by mouth Treat as per primary adrenal insufficiency if concerned about hypothalamo-pituitary-adrenal axis function, and risk of adrenal insufficiency	

Tableau 6 : Recommandations sur la substitution périopératoire des patients sous corticothérapie au long cours (équivalent prednisolone ≥ 5 mg pendant ≥ 4 semaines), d'après le Royal College of Anaesthetists (2020) [56].

Une seconde approche, proposée par Liu et al. (American Society of Anesthesiologists) [8], consiste à classer les patients selon leur risque de suppression de l'axe HHS (cf. **tableau 7**). Par exemple, les patients à faible risque de suppression de l'axe HHS, traités par prednisone ≤ 5 mg/jour (équivalent 20 mg d'hydrocortisone) ou à dose quelconque pendant ≤ 3 semaines, ne nécessitent pas de supplémentation périopératoire. En revanche, les patients à risque élevé, sous prednisone ≥ 20 mg/jour (équivalent 80 mg d'hydrocortisone) pendant > 3 semaines ou présentant des signes cliniques de syndrome de Cushing, doivent recevoir une couverture par des doses de stress sans nécessiter de tests préopératoires. Pour les patients à risque intermédiaire, une évaluation au cas par cas est nécessaire. A partir de là, une évaluation du stress chirurgical doit être réalisé afin de déterminer la dose de stress périopératoire appropriée [5]. En effet, la dose administrée doit correspondre au niveau de la réponse physiologique normale attendue face au stress chirurgical. Néanmoins, si le besoin estimé ne dépasse pas la dose d'entretien de stéroïdes exogènes, l'administration de stéroïdes à dose de stress n'est pas justifiée pendant la période périopératoire, sauf si le patient présente des signes de suppression surrénalienne (par exemple, une vasoplégie d'origine incertaine). Ces propositions rejoignent celles de l'European Society of Endocrinology publiée récemment (2024) [63] : les patients subissant une chirurgie intermédiaire ou majeure, mais prenant déjà de l'hydrocortisone ≥ 200 mg par

jour, de la prednisonne ≥ 50 mg par jour ou de la dexaméthasone $\geq 6-8$ mg par jour, il n'est généralement pas nécessaire d'augmenter la dose.

Surgery Type	Endogenous Cortisol Secretion Rate	Examples	Recommended Steroid Dosing
Superficial	8–10 mg per day (baseline)	Dental surgery	Usual daily dose
	50 mg per day	Biopsy Inguinal hernia repair Colonoscopy Uterine curettage Hand surgery	Usual daily dose <i>plus</i> Hydrocortisone 50 mg IV before incision Hydrocortisone 25 mg IV every 8 h x 24 h Then usual daily dose
Moderate	75–150 mg per day	Lower extremity revascularization Total joint replacement Cholecystectomy Colon resection Abdominal hysterectomy	Usual daily dose <i>plus</i> Hydrocortisone 50 mg IV before incision Hydrocortisone 25 mg IV every 8 h x 24 h Then usual daily dose
Major	75–150 mg per day	Esophagectomy Total proctocolectomy Major cardiac/vascular Hepaticojejunostomy Delivery Trauma	Usual daily dose <i>plus</i> Hydrocortisone 100 mg IV before incision Followed by continuous IV infusion of 200 mg of hydrocortisone more than 24 h <i>or</i> Hydrocortisone 50 mg IV every 8 h x 24 h Taper dose by half per day until usual daily dose reached <i>plus</i> Continuous IV fluids with 5% dextrose and 0.2–0.45% NaCl (based on degree of hypoglycemia)

Data from Axelrod,⁴ Salem et al.,¹³ and Bornstein et al.⁶
IV = intravenous

Tableau 7 : Recommandations sur la substitution périopératoire des patients sous corticothérapie au long cours, d'après American Society of Anesthesiologists (2017) [8].

En France, les dernières recommandations publiées par la SFE/SFEDP (2018) [16] reflètent l'approche de la Royal College of Anaesthetists. Néanmoins, elles se basent sur un faible niveau de preuve et ne différencient pas les types d'IS (primaire, secondaire) (cf. **tableau 8**).

R5-4: in adults we suggest on the day of surgery or intervention, an IM or IV injection of a 100 mg bolus of hydrocortisone hemisuccinate, followed in the case of major surgery, by continuous infusion of hydrocortisone hemisuccinate, 100 mg/24 h (or alternatively 25 mg IM or IV every 6 h), to be continued until patients return to eating. On return to oral treatment, normal dose should be tripled (at least 60 mg/day), taken three times per day (morning, midday and evening) before gradual reduction of the dose over a few days to the normal dose. In primary adrenal insufficiency, treatment with fludrocortisone should be recommended when the hydrocortisone dose has been reduced to <50 mg/day.
Weak recommendation. Expert opinion.

Tableau 8 : Recommandations sur la substitution périopératoire des patients insuffisants surrénaliens (primaire ou secondaire), d'après la SFE/SFEDP (2018) [16].

Enfin, une récente étude publiée par Alfrad et al., et non prise en compte par Lui et al., est venue consolider cette approche [64]. L'étude consistait à examiner les dynamiques du cortisol chez des patients avec une IS et chez des volontaires sains, en contexte chirurgical. Chez les sujets sains, après suppression du cortisol endogène, la demi-vie sérique de l'hydrocortisone (HC) était courte (1,8-2,4 h), mais s'allongeait après des doses répétées, indiquant un effet cumulatif. Chez les patients IS, la demi-vie du cortisol était prolongée, le volume de distribution accru et la clairance réduite par rapport aux individus sains, suggérant une altération des dynamiques du cortisol en période de stress. Un protocole de 20 mg de HSHC orale 2 à 4 heures avant la chirurgie, suivi de 25 mg IV toutes les 6 heures pendant 24 heures, puis 15 mg toutes les 6 heures les 24 heures suivantes, a maintenu des taux sériques de cortisol stable, prévenant toute crise surrénalienne. Ces résultats, bien que n'incluant pas les patients avec une IS induite par GC, ni ceux subissant une chirurgie cardiaque, semblent montrer que des doses plus faibles d'HSHC (15 à 25 mg) toutes les 6 heures (soit 60-100 mg/jour) pourrait suffire à couvrir le risque périopératoire, même dans des interventions modérées à majeures. Ces observations concordent avec la tendance selon laquelle nos pratiques actuelles fournissent des doses périopératoires de GC plus élevées que nécessaire [65]. C'est la raison pour laquelle, l'Endocrine Society of United Kingdom soutient que la poursuite de la dose quotidienne de GC ainsi qu'une courte cure de GC IV périopératoire en fonction du niveau de stress chirurgical anticipé est adéquate [48] (cf. **tableau 9**). De même, l'administration d'HSHC ≤ 100 mg/jour avec une diminution rapide de la dose de GC préopératoire semble suffisante et appropriée pour la plupart des interventions chirurgicales.

Tableau 9 : Recommandations sur la substitution périopératoire des patients sous corticothérapie au long cours, d'après l'Endocrine Society of United Kingdom (2022) [48].

Regimen	Degree of Surgical Stress	Glucocorticoid Regimen
Patients currently on glucocorticoids	Garde I Minor	<ul style="list-style-type: none"> Continue daily dose of glucocorticoid 25 mg of IV hydrocortisone at induction if not able to tolerate PO Resume oral daily preoperative glucocorticoid regimen
	Grade II Moderate	<ul style="list-style-type: none"> Continue daily dose of glucocorticoid 25-50 mg of hydrocortisone IV at induction 15-25 mg hydrocortisone every 6 hours, until PO is tolerated and hemodynamically stable^d Resume oral daily preoperative glucocorticoid regimen
	Grade III Major	<ul style="list-style-type: none"> Continue daily dose of glucocorticoid 50 mg of hydrocortisone IV at induction 25 mg of hydrocortisone IV every 6 hours on day 1 and until hemodynamically stable, then 15 mg IV every 6 hours until PO is tolerated^d Resume oral daily preoperative glucocorticoid regimen

D. Autres précautions périopératoires

Certains médicaments sont contre-indiqués pendant la période périopératoire chez les insuffisants surrénaliens *primaires* [66] :

- Les diurétiques et laxatifs, car ils induisent une déplétion hydrosodée qui viendrait s'ajouter à celle induite par la carence en minéralocorticoïde en cas de crise surrénalienne [41] ;
- Les inducteurs enzymatiques des CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 et CYP2C19 car ils vont accélérer l'élimination du traitement hormonal substitutif, et peuvent conduire à une crise surrénalienne ;
- Les anti-épileptiques (Carbamazépine Oxcarbazépine Phénobarbital Primidone Phénytoïne Fosphénytoïne), antituberculeux (Rifabutine Rifampicine), antirétroviraux (Efavirenz Névirapine), millepertuis... car ils sont susceptibles de diminuer l'efficacité du traitement par HSHC [67] ;
- Les inhibiteurs de certaines voies métaboliques des hormones stéroïdiennes : ketoconazole (blocage 17 α -hydroxylase ou la 11 β -hydroxylase), metopirone (inhibe 11 β -hydroxylase enzyme clé de la synthèse cortisol et aldostérone) ;
- La spironolactone, car c'est un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes [41] ;
- La mifepristone, car c'est un antagoniste des récepteurs à la progestérone et aux GC [68].

Concernant l'étomidate (HYPNOMIDATE®), son utilisation chez les patients atteints d'IS est fortement déconseillée en raison de son mécanisme d'action. En effet, l'étomidate déprime la stéroïdogénèse par la corticosurrénale en inhibant de façon dose-dépendante, mais réversible, les deux enzymes surrénaliennes responsables : la *cholesterol side chain cleavage enzyme* (enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol) et la 11- β -hydroxylase [69]. Il entraîne une réduction marquée et rapide de la production de cortisol, d'autant plus s'il est injecté de façon continue. En effet, il a été remarqué une importante élévation de la mortalité chez des patients polytraumatisés recevant l'étomidate comme agent d'entretien de l'anesthésie ou comme agent de sédation en réanimation [70, 71]. C'est la raison pour laquelle, il est aujourd'hui formellement contre-indiqué d'utiliser l'étomidate en perfusion continue. En revanche, un débat se poursuit concernant l'utilisation d'une dose unique d'étomidate en bolus pour l'induction anesthésique. Même si de nombreuses études ont montré que ces bolus suppriment la fonction corticosurrénalienne, les taux plasmatiques de cortisol et d'aldostérone reviennent généralement au niveau initial dans les 24 heures [72], et il n'existe pas de consensus général concernant l'effet d'une telle suppression sur l'évolution du patient. Une méta-analyse de la Cochrane publiée en 2015, reprenant les études s'intéressant aux conséquences cliniques et biologiques d'une injection unique d'étomidate pour l'intubation de patients en état critique, ne retrouvait pas d'augmentation de la mortalité après induction par étomidate comparé aux autres agents d'induction [73]. En revanche, les auteurs confirmaient la diminution transitoire de la réponse au test au Synacthène®, plus prononcée entre quatre et six heures qu'à 12 heures postopératoire. La morbidité n'était pas non plus augmentée (score SOFA, durées de ventilation mécanique, de

vasopresseurs, de séjour, etc.). Des résultats similaires ont été par la suite confirmés par 2 autres méta-analyses, chez des patients atteints de sepsis sévère (18 essais, 5552 patients) [74] ou hospitalisés en soins intensifs (29 essais, 8584 patients) [75]. Dans le contexte périopératoire, une récente méta-analyse (18 essais, 1241 patients) a évalué l'effet de l'étomidate sur la morbidité et la mortalité chez les patients subissant une chirurgie cardiaque [76]. Les auteurs ont conclu que, malgré sa capacité à produire une suppression corticosurrénalienne, avec des concentrations plasmatiques en cortisol significativement plus faibles mais durant < 24 heures, l'utilisation d'étomidate n'était pas associée à une morbidité plus élevée par rapport à d'autres agents d'induction. Ces mêmes conclusions ont été retrouvées en chirurgie non cardiaque [77, 78]. A noter, les patients atteints d'IS ou de dysfonctionnement préexistant de l'axe HHS n'avaient pas été spécifiquement identifiés, mais les patients ayant reçu des prescriptions de stéroïdes avec une possible IS secondaire avaient pu être intégrés à l'analyse [80]. De même, l'idée d'une supplémentation en corticostéroïdes après une exposition à l'étomidate n'a pas été retenue, car aucun bénéfice en terme de mortalité et de morbidité cardiovasculaire n'a été observé comparé au placebo [79]. Cependant, aucune étude n'a pu formellement montrer que l'utilisation de cette molécule en dose unique d'induction était délétère chez les patients insuffisants surrénaux. Les précautions d'emploi restent donc applicables (ANSM) : « l'étomidate doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance corticosurrénalienne sous-jacente ». Des études supplémentaires sur le sujet s'avèrent nécessaires.

A noter enfin, pour un traitement corticoïde court (inférieur à 3-4 semaines, quelle que soit la dose), aucune décroissance n'est nécessaire [80].

E. Spécificités obstétricales

L'activité de l'axe corticotrope est physiologiquement modifiée de façon importante durant la grossesse [81, 82]. Ces modifications sont secondaires à la sécrétion en quantité importante de stéroïdes mais aussi d'hormones peptidiques par l'unité fœto-placentaire. Les taux de CRH (d'origine placentaire) et de la pro-opio-mélanocortine (POMC, précurseur de l'ACTH) sont augmentés dès la 8^e semaine de gestation [81]. L'activité du cortex surrénalien augmente lui aussi au cours de la grossesse : le cortisol plasmatique double dès le début de la grossesse, essentiellement par augmentation de sa protéine de transport la CBG (corticostéroïde-binding globulin), sous l'effet des œstrogènes [81].

L'insuffisance surrénalienne est rarement observée pour la première fois au cours de la grossesse. En l'absence de traitement, la morbi-mortalité materno-fœtale est élevée [82]. De même, il existe peu de données sur la prise en charge périopératoire des patientes enceintes traitées par GC au long cours. Le risque principal de ces situations est l'insuffisance surrénale aiguë. Elle peut être provoquée par une hypertension gravidique, une infection, l'accouchement, ou par manque d'ajustement adéquat des doses de traitement substitutif en réponse à ces situations de stress ou à la grossesse en elle-même [84]. Néanmoins, avec une substitution hormonale correctement adaptée durant la grossesse, l'évolution est favorable.

Si le traitement substitutif peut être poursuivi aux doses habituelles dans une majorité de cas, des adaptations occasionnelles à la hausse (20 à 40%) peuvent s'avérer nécessaires au cours du premier trimestre, du fait des troubles digestifs fréquents, et au cours du troisième trimestre [42]. L'hydrocortisone est recommandée en première intention de par l'absence de passage à travers la barrière placentaire [42]. En revanche, la DXM est déconseillée en dehors de la menace d'accouchement prématuré [21]. En effet, comme vu précédemment, la 11 β -HSD2 placentaire joue un rôle de barrière en métabolisant le cortisol en cortisone [20], mais les GC fluorés lipophiles (DXM, bétaméthasone) échappent à cette inactivation. De même, la progestérone exerçant une activité antiminéralocorticoïde, la dose de 9-fluorohydrocortisone devrait également être majorée au cours de la grossesse [9]. Néanmoins, l'augmentation de la dose d'hydrocortisone (légère activité minéralocorticoïde) peut permettre d'éviter l'augmentation de la dose de fludrocortisone, et il est

plutôt recommandé d'adapter le traitement minéralocorticoïde selon les données cliniques (tension artérielle) et biologiques (ionogramme, dosage de la rénine plasmatique) [81]. Par exemple, en cas d'hypertension essentielle, il est proposé de réduire la dose de fludrocortisone avant l'introduction d'un antihypertenseur en utilisation les IEC ou les ARA II en première intention [9]. En revanche, en cas de toxémie gravidique avérée, il est recommandé d'arrêter la fludrocortisone et d'adapter les doses d'hydrocortisone (données ANSM) [85].

Lors de l'accouchement, il est observé une augmentation des taux maternels de CRH, ACTH et cortisol [81], avec une diminution et une normalisation progressive à partir du quatrième jour post-partum. C'est pourquoi, une substitution hormonale est recommandée dès lors que le travail obstétrical a débuté. Plusieurs protocoles sont proposés par les diverses sociétés savantes, mais toutes d'accordent sur le fait que l'accouchement, par voie basse ou par césarienne, impose des précautions identiques à celles d'une chirurgie majeure. Ainsi, la SFE/SFEDP [16], le Royal College of Anaesthetists [56] et l'European Society of Endocrinology [63] suggèrent l'administration d'une perfusion de 100 à 200 mg/24h d'HSHC (ou 25-50 mg/6h) pendant la période du travail, plus ou moins précédée d'un bolus de 100 mg d'HSHC IV en début de travail [56, 63]. En postpartum et en l'absence de complication, l'administration orale peut être reprise en doublant [56] ou en triplant [16] les doses sur 2 à 3 jours. En cas de césarienne, les recommandations sont les mêmes que pour une chirurgie majeure (cf. chapitre dédié).

CONCLUSION

Les insuffisants surrénaliens et corticotropes sont un groupe de patients vulnérables en période périopératoire de par leur incapacité d'adaptation endocrinologique au stress chirurgical. Leur prise en charge périopératoire est un sujet de discussion majeur depuis plusieurs décennies et malgré les progrès dans notre compréhension de la réponse au stress et du comportement hormonal en périopératoire, il existe une hétérogénéité significative dans la pratique clinique.

Dès lors, plusieurs recommandations sont parues mais toutes restent de faible niveau de preuve. De plus, la plupart ne font pas la distinction entre un insuffisant surrénalien primaire et secondaire, alors qu'ils ne présentent pourtant pas les mêmes risques et ne nécessitent pas la même stratégie de supplémentation. Ainsi, certains patients reçoivent des doses de GC en excès, alors qu'ils n'en ont pas forcément l'utilité. C'est le cas notamment des patients sous corticothérapie au long cours. En effet, la littérature actuelle soutient que, chez ces patients subissant une intervention chirurgicale, la poursuite de la dose quotidienne de GC ainsi qu'une courte cure de GC IV périopératoire en fonction du niveau de stress chirurgical anticipé est adéquate. Dans la plupart des scénarios périopératoires, l'administration d'HSHC ≤ 100 mg/jour avec une diminution rapide de la dose de GC préopératoire est suffisante. La DXM à dose antiémétique semble être une alternative adaptée, en dehors des patients surrénaliens primaires.

Enfin, il est nécessaire de réaliser des études prospectives à grande échelle pour optimiser la prise en charge périopératoire de ces patients afin d'éviter tout événement cliniquement significatif lié à l'ISA.

Pour conclure, au regard de l'ensemble de ces études, de la récente littérature, et des diverses recommandations des sociétés savantes, il est proposé un protocole local pour palier à la substitution des patients sous GC au long cours (**tableau 10**).

Tableau 10 : Protocole local de substitution périopératoire des patients sous corticothérapie au long cours et les patients insuffisants surrénaliens primaires.

Risque patient de suppression de l'axe HPA		Risque Chirurgical	Grade I (50 mg/j de cortisol)	Grade II (75-150 mg/j cortisol)	Grade III (75-150 mg/j cortisol)
			Peau/tissus mous, endoscopie/bronchoscopie, hystéroscopie, laparoscopie mineures (HI, LT), arthroscopie, ORL/stomato mineures, tumorectomie, etc.	Cholécystectomie, colectomie (cœlio/laparo), sleeve/bypass, thyroïdectomie, cystectomie, néphrectomie, hystérectomie/myomectomie, mastectomie, reconstruction mammaire, laminectomie, arthroplastie hanche/genou, thoracoscopie, etc.	Bricker, amputation abdomino-périnéale, œsophagectomie, hépatectomie, chir vasculaire majeure (AAA), lobectomie, bodylift, chir ORL/stomato majeure, etc. Césarienne
Insuffisance surrénale corticotrope	Faible risque - Prednisone ≤ 5 mg/jour Et/ou - GC ≤ 3 semaines <small>(quelle que soit la dose)</small>		Dose habituelle J0 Aucune substitution	Dose habituelle J0 Aucune substitution	Dose habituelle J0 Aucune substitution
	Risque intermédiaire - Prednisone 5-20 mg/jour - GC > 3 semaines		Dose habituelle J0 Substitution cas par cas	Dose habituelle J0 Substitution au cas par cas	Dose habituelle J0 Substitution au cas par cas
	Risque élevé - Prednisone ≥ 20 mg/jour - GC > 3 semaines - Syndrome de Cushing iatrogène		Dose habituelle J0 Aucune substitution	Dose habituelle J0 50 mg IV d'HSHC à l'induction Puis 50 mg/6h pendant 24h <i>Alternative : DXM 4 ou 8mg (1 dose couvre 24h)</i> Poursuite 50mg/6h IV jusqu'à la reprise de l'alimentation orale normale (max 7 jours) Dès voie orale possible : reprise GC à dose habituelle <i>Pas de décroissance nécessaire</i>	Dose habituelle J0 100 mg d'HSHC à l'induction Puis 50 mg/6h pendant 24h <i>Alternative : DXM 6 ou 8mg (1 dose couvre 24h)</i> Poursuite 50mg/6h IV jusqu'à la reprise de l'alimentation orale normale (max 7 jours) Dès voie orale possible : reprise GC à dose habituelle <i>Pas de décroissance nécessaire</i>
Insuffisance surrénale primaire (Risque élevé)			Dose habituelle J0 (gluco et minéralocorticoïdes) 25 mg d'HSHC à l'induction Dès reprise orale possible : - Doublet les doses de GC pendant 24h - Fludrocortisone dose habituelle	Dose habituelle J0 (gluco et minéralocorticoïdes) 50 mg d'HSHC à l'induction Dès reprise orale possible : - Doublet les doses de GC pendant 48h - Fludrocortisone dose habituelle	Dose habituelle J0 (gluco et minéralocorticoïdes) 100 mg d'HSHC à l'induction Puis 200 mg/j IVSE pendant 2 à 7 j (ou 50 mg/6h) Dès reprise orale possible : - Doublet les doses de GC pendant 2 à 7 j <i>Pas de décroissance nécessaire</i> - Fludrocortisone dose habituelle
<i>Ne pas administrer de la DXM à visée antiémétique</i>					
Grossesse Accouchement voie basse			-	-	Dose habituelle J0 100 mg d'HSHC en début de travail Puis 200 mg/j IVSE pendant toute la durée du travail (ou 50 mg/6h) Reprise orale en postpartum : doubler les doses pendant 2 à 3 j <i>Pas de décroissance nécessaire</i>

REFERENCES

1. B. Oudet, J. Rigabert, J. Young, M.-L. Raffin-Sanson. Physiologie et exploration des sécrétions de cortisol et d'androgènes par la surrénale. EMC Endocrinologie - Nutrition, Volume 21, Numéro 2, Page 1-16. 2010
2. White P.C., Mune T., Agarwal A.K.: 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess . Endocr. Rev. 1997; 18: pp. 135-156.
3. H Kehlet. A rational approach to dosage and preparation of parenteral glucocorticoid substitution therapy during surgical procedures. A short review Acta Anaesthesiol Scand. 1975;19(4):260-4.
4. Prete A., Yan Q., Al-Tarrah K., et al. The cortisol stress response induced by surgery: a systematic review and meta-analysis Clin Endocrinol (Oxf) 2018 ; 89 (5) : 554-567
5. Donati A, Ruzzi M, Adrario E, Pelaia P, Coluzzi F, Gabbanelli V, et al. A new and feasible model for predicting operative risk. Br J Anaesth. 2004;93:393–9
6. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, et al. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(5): 1548-1554.
7. B Chernow, H R Alexander, R C Smallridge, W R Thompson, D Cook, D Beardsley, M P Fink, C R Lake, J R Fletcher. Hormonal responses to graded surgical stress. Arch Intern Med. 1987 Jul;147(7):1273-8.
8. Liu M.M., Reidy A.B., Saatee S., Collard C.D. Perioperative steroid management: approaches based on current evidence Anesthesiology 2017 ; 127 (1) : 166-172
9. A.-G. Lopez, S. Menon, J.-M. Kuhn, H. Lefebvre. Insuffisance surrénale. EMC - Endocrinologie-Nutrition 1 Volume 16, Numéro 3, juillet 2019
10. Husebye E.S., Pearce S.H., Krone N.P., Kämpe O. Adrenal insufficiency. The Lancet 2021 ; 397 (10274) : 613-629
11. MacKenzie CR, Goodman SM. Stress dose steroids: myths and perioperative medicine. Curr Rheumatol Rep. 2016;18:47
12. Donegan D., Bancos I. Opioid-induced adrenal insufficiency Mayo Clin Proc 2018 ; 93 (7) : 937-944
13. Li T, Cunningham JL, Gilliam WP, Loukianova L, Donegan DM, Bancos I. Prevalence of opioid-induced adrenal insufficiency in patients taking chronic opioids. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(10):e3766–e3775
14. Andrioli M., Pecori Giraldi F., Cavignini F. Isolated corticotrophin deficiency Pituitary 2006 ; 9 (4) : 289-295
15. Ngaosuwan K., Johnston D.G., Godsland I.F., et al. Increased mortality risk in patients with primary and secondary adrenal insufficiency J Clin Endocrinol Metab 2021 ; 106 (7)
16. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, Chanson P, Cortet C, Delemer B, Goichot B, Gruson D, Guignat L, Proust-Lemoine E, Sanson MR, Reynaud R, Boustani DS, Simon D, Tabarin A, Zenaty D. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. Ann Endocrinol (Paris). 2018 Feb;79(1):1-22
17. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. Respir Care 2018; 63(6):655–670
18. O. Imauven, F. Marty, C. Courtillot. Guidelines for using steroids in the operating room. Le praticien en anesthésie réanimation. Vol 27, numéro 5, pages 289-300 (octobre 2023)
19. Czock D., Keller F., Rasche F.M., Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids Clin Pharmacokinet 2005 ; 44 (1) : 61-98
20. Burton P.J., Waddell B.J. Dual function of 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase in placenta: modulating placental glucocorticoid passage and local steroid action1 Biol Reprod 1999 ; 60 (2) : 234-240
21. McGoldrick E., Stewart F., Parker R., Dalziel S.R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth Cochrane Database Syst Rev 2020
22. Pelewicz K., Miśkiewicz P. Glucocorticoid withdrawal—an overview on when and how to diagnose adrenal insufficiency in clinical practice Diagnostics 2021 ; 11 (4) : 728

23. AG Monge Chacón, C Wang, D Waqar, SA Syeda, R Kumar, DR Meghana. Long-Term Usage of Oral Glucocorticoids Leading to Adrenal Insufficiency: A Comprehensive Review of the Literature. *Cureus*. 2023 May 12;15(5):e38948
24. RM Joseph, AL Hunter, DW Ray, W G Dixon. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review *Semin Arthritis Rheum* 2016 ; 46 (1): 133 – 141
25. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(6):2171–2180.
26. Pokrzywa A., Ambroziak U., Foronczewicz B., Macech M., Pączek L., Florczak M., Mucha K., Bednarczyk T. Detecting adrenal insufficiency in patients with immunoglobulin A nephropathy, lupus nephritis, and transplant recipients qualified for glucocorticoid withdrawal. *Polish Arch. Intern. Med.* 2019;129:874–882.
27. Henzen C., Suter A., Lerch E., Urbinelli R., Schorno X.H., Briner V.A. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet*. 2000;355:542–545
28. A. Tabarin, M.L. Nunes. Syndrome de Cushing. *EMC Endocrinologie - Nutrition*, Volume 33, Numéro 3, Page 1-17
29. McMahon M., Gerich J., Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism *Diabetes Metab Rev* 1988 ; 4 (1) : 17-3010
30. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond)*. 1998 Jun;94(6):557-72
31. Gonzalez Santiago T.M., Wetter D.A., Kalaaji A.N., Limper A.H., Lehman J.S. Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients treated with systemic immunosuppressive agents for dermatologic conditions: a systematic review with recommendations for prophylaxis *Int J Dermatol* 2016 ; 55 (8) : 823-830
32. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 3;(12):CD002243
33. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330–1341
34. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art
35. White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:115-20
36. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:597-602
37. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:407-16
38. Hosokawa M, Ichihashi Y, Sato Y, et al. Incidence and Risk Factors for Adrenal Crisis in Pediatric-onset Adrenal Insufficiency: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Dec 21.
39. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol* . 2015;172(3):R115–R124
40. Miller BS, Spencer SP, Geffner ME, Gourgari E, Lahoti A, Kamboj MK, et al. Emergency management of adrenal insufficiency in children: advocating for treatment options in outpatient and field settings. *J Investig Med* . 2020;68(1):16–25
41. Lousada LM, Mendonca BB, Bachega TASS. Adrenal crisis and mortality rate in adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. *Arch Endocrinol Metab*. 2021 Nov 3;65(4):488-494.
42. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ: Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:364–89
43. Cortet C., Barat P., Zenaty D., Guignat L., Chanson P. SFE/SFEDP adrenal insufficiency consensus. Group 5: Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients *Ann Endocrinol* 2017 ; 78 : 535-543

44. Arlt W, Society for Endocrinology Clinical Committee. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients. *Endocr Connect*. 2016 Sep. 5 (5):G1-G3
45. Repping-Wuys HJ, Stikkelbroeck NM, Noordzij A, Kerstens M, Hermus AR. A glucocorticoid education group meeting: an effective strategy for improving self-management to prevent adrenal crisis. *Eur J Endocrinol*. 2013;169:17–22.
46. Harsch IA, Schuller A, Hahn EG, Hensen J. Cortisone replacement therapy in endocrine disorders - quality of self-care. *J Eval Clin Pract*. 2010;16:492–498
47. Kehlet H, Binder C. Adrenocortical function and clinical course during and after surgery in unsupplemented glucocorticoid-treated patients. *Br J Anaesth*. 1973;45:1043–8.
48. Chen Cardenas S.M., Santhanam P., Morris-Wiseman L., Salvatori R., Hamrahian A.H. Perioperative evaluation and management of patients on glucocorticoids. *J Endocr Soc* 2022 ; 7(2) : bvac185
49. De Lange DW, Kars M. Perioperative glucocorticosteroid supplementation is not supported by evidence. *Eur J Intern Med*. 2008;19:461–7
50. Khazen BF, El-Hussuna A. The use of a perioperative supra-physiological dose of glucocorticoid is not supported by evidence - a systematic review. *Dan Med J*. 2018;65:A5488
51. Glowniak JV, Loriaux DL. A double-blind study of perioperative steroid requirements in secondary adrenal insufficiency. *Surgery*. 1997;121(2):123–129
52. Zaghyan K, Melmed GY, Berel D, Ovsepyan G, Murrell Z, Fleshner P. A prospective, randomized, noninferiority trial of steroid dosing after major colorectal surgery. *Ann Surg*. 2014;259(1):32–37
53. Mathis AS, Shah NK, Mulgaonkar S. Stress dose steroids in renal transplant patients undergoing lymphocele surgery. *Transplant Proc*. 2004;36(10):3042–3045.
54. Zaghyan KN, Murrell Z, et al. High-dose perioperative corticosteroids in steroid-treated patients undergoing major colorectal surgery: necessary or overkill? *Am J Surg*. 2012;204(4):481–486
55. Salem M, Tainsh RE, Bromberg J, Loriaux DL, Chernow B. Perioperative glucocorticoid coverage: a reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg*. 1994;219(4):416–425
56. Woodcock T., Barker P., Daniel S., et al. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency *Anaesthesia* 2020 ; 75 (5) : 654-663
57. Udelsman R, Norton JA, Jelenich SE, et al. . Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64:986–994.
58. Hsu AA, von Elten K, Chan D, et al. . Characterization of the cortisol stress response to sedation and anesthesia in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E1830–E1835
59. Chilkoti GT, Singh A, Mohta M, Saxena AK. Perioperative "stress dose" of corticosteroid: Pharmacological and clinical perspective. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019 Apr-Jun;35(2):147-152
60. David B. Wax. One Size Fits All for Stress-dose Steroids. *Anesthesiology* 2018; 128:680–681
61. Liu M.M., Reidy A.B., Saatee S., Collard C.D. In Reply. *Anesthesiology* 2018; 128:681
62. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*.2016;101(11):3888–3921
63. F. Beuschlein, T. Else, I. Bancos, S. Hahner, and al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and Therapy of Glucocorticoid-induced Adrenal Insufficiency, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 109, Issue 7, July 2024, Pages 1657–1683
64. Arafah BM. Perioperative glucocorticoid therapy for patients with adrenal insufficiency: dosing based on pharmacokinetic data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):753–761
65. Salvatori R. Perioperative glucocorticoid therapy in adrenal insufficiency: what is the correct dose? *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):2078–2079
66. J. Bertherat, L. Guignat, C. Bouvattier. Insuffisance surrénalienne aiguë. *Orphanet Urgences* 2019. http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/InsuffisanceSurrenalienneAigue_FR_fr_EMG_ORP_HA95409.pdf

67. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 2014;275:104-15
68. Molitch M.E. Glucocorticoid receptor blockers *Pituitary* 2022 ; 25 (5) : 733-736
69. Lambert A., Frost J., Mitchell R., Robertson W.R.: On the assessment of the in vitro biopotency and site(s) of action of drugs affecting adrenal steroidogenesis . *Ann Clin Biochem* 1986; 23 (Pt3): pp. 225-229
70. Wagner R.L., White P.F.: Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients . *Anesthesiology* 1984; 61: pp. 647-651.
71. Fellows I.W., Bastow M.D., Byrne A.J., Allison S.P.: Adrenocortical suppression in multiply injured patients: a complication of etomidate treatment . *Br Med J Clin Res Ed* 1983; 287: pp. 1835-1837
72. Vinclair M, Broux C, Faure P, Brun J, Genty C, Jacquot C, et al. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008 Apr;34(4):714–9
73. Bruder E.A., Ball I.M., Ridi S., Pickett W., Hohl C.: Single induction dose of etomidate versus other induction agents for endotracheal intubation in critically ill patients . *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8: pp. 1
74. Gu, Wan-Jie et al. Single-Dose Etomidate Does Not Increase Mortality in Patients With Sepsis. *CHEST*, Volume 147, Issue 2, 335 – 346
75. Albert SG, Sitaula S. Etomidate, Adrenal Insufficiency and Mortality Associated With Severity of Illness: A Meta-Analysis. *J Intensive Care Med.* 2021 Oct;36(10):1124-1129
76. Yao, Yun-tai et al. Anesthetic Induction With Etomidate in Cardiac Surgical Patients: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Volume 35, Issue 4, 1073 – 1085
77. Chung M, Santer P, Raub D, et al. Use of etomidate in patients with heart failure undergoing noncardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2020;125(6):943-952
78. Lu Z, Zheng H, Chen Z, Xu S, Chen S, et al. Effect of Etomidate vs Propofol for Total Intravenous Anesthesia on Major Postoperative Complications in Older Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2022 Oct 1;157(10):888-895
79. R. Komatsu, J. You, S. Rajan, Y. Kasuya, D.I. Sessler, A. Turan. Steroid administration after anaesthetic induction with etomidate does not reduce in-hospital mortality or cardiovascular morbidity after non-cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*. Volume 120, Issue 3. 2018
80. Collège National des Enseignants de Médecine Interne (CEMI). Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant : anti-inflammatoires non stéroïdiens et corticoïdes. Référentiel Collège de Médecine interne R2C. 2021
81. J. Bertherat, L. Billaud, B. Guilhaume. Pathologie de l'axe corticotrope et grossesse. *Annales d'Endocrinologie*. Vol 63, N° 5 - octobre 2002 ; 452-456
82. Calina D, Docea AO, Golokhvast KS, Sifakis S, Tsatsakis A, Makrigiannakis A. Management of Endocrinopathies in Pregnancy: A Review of Current Evidence. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Mar 4;16(5):781
83. Brent F. Addison's disease and pregnancy. *Am J Surg* 1950 ; 79 : 645
84. Anand G, Beuschlein F. Management of endocrine disease: fertility, pregnancy and lactation in women with adrenal insufficiency. *European Journal of Endocrinology* 2018. 178 R45–R53.
85. ANSM 2022, Notice Fludrocortisone. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64199305&typedoc=N>