

# Consensus de la Société Française d'Endocrinologie sur l'insuffisance surrénale primaire

## Traitement substitutif de l'insuffisance surrénale \*

Frédéric Castinetti<sup>1</sup>, Laurence Guignat<sup>2</sup>, Claire Bouvattier<sup>3</sup>, Dinane Samara-Boustani<sup>4</sup>, Yves Reznik<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> Aix Marseille Université, Hôpital La Conception, AP-HM, et UMR7286, CNRS, CRN2M, Marseille

<sup>2</sup> Service d'endocrinologie et maladies métaboliques, CHU Paris Centre, Hôpital Cochin

<sup>3</sup> Service d'endocrinologie de l'enfant, GHU Paris Sud, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre

<sup>4</sup> Service d'endocrinologie, gynécologie et diabétologie pédiatrique, CHU Paris, Hôpital Necker

<sup>5</sup> Service d'endocrinologie diabète et maladies métaboliques, CHU de Caen

<sup>6</sup> Université de Caen Normandie

**Mots clés :** insuffisance surrénale, traitement substitutif, hydrocortisone, fludrocortisone, DHEA

\* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie* : Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C, Samara-Boustani D, Reznik Y. **Group 4: Replacement therapy for adrenal insufficiency.** *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Dec;78(6):525-534

### Résumé

L'objectif de cette section du consensus est de résumer les principales données concernant les traitements substitutifs de l'insuffisance surrénale chez l'adulte et l'enfant. La plupart de ces recommandations sont d'un niveau de preuve faible ou basées sur des avis d'experts. Concernant la substitution glucocorticoïde, elle est basée quasi-exclusivement en France sur la prise d'hydrocortisone idéalement à la dose la plus faible possible, répartie en 2 à 3 prises par jour, adaptée sur les signes cliniques de surdosage ou sous-dosage : l'utilisation de marqueurs biologiques n'est pas recommandée en pratique courante chez l'adulte. Concernant la substitution minéralocorticoïde, elle est basée sur la prise de fludrocortisone à une dose moyenne de 100 µg/jour chez l'adulte, 50-100 µg/j chez l'enfant, et d'une prise libérale de sodium alimentaire (supplémentation sodée systématique jusqu'à l'âge de 1 à 2 ans). La substitution minéralocorticoïde ne se justifie qu'en cas d'insuffisance surrénale primaire, elle n'a pas sa place dans la prise en charge du déficit corticotrope. L'adaptation se fait sur les signes cliniques de sous-dosage et surdosage et sur la valeur de rénine. Enfin, la substitution androgénique par DHEA peut être envisagée chez les patientes adultes présentant une altération de la qualité de vie malgré une substitution glucocorticoïde et minéralocorticoïde optimale, sous surveillance du dosage de DHEA et des bénéfices éventuels du traitement.

### La substitution glucocorticoïde

#### Problématique

Il existe très peu d'études à haut niveau de preuve sur le traitement glucocorticoïde substitutif de l'insuffisance surrénale chronique. Ceci explique pourquoi de multiples doses, schémas de répartition de dose et heures de prise peuvent être utilisés (13 schémas différents pour 50 patients avec insuffisance surrénale primaire ou secondaire dans l'étude de Simon et al.) [1].

### La molécule

#### Chez l'adulte

Une étude internationale de cohorte portant sur 1 245 patients porteurs d'insuffisance surrénale primaire (84%) ou secondaire a souligné l'utilisation majoritaire en pratique courante de l'hydrocortisone dans 75% des cas (prednisone/prednisolone 11%, cortisone acétate 6%, dexaméthasone 4%) (chiffres comparables dans l'insuffisance surrénale primaire

et secondaire) [2]. L'hydrocortisone est une molécule à demi-vie courte, avec une biodisponibilité de l'ordre de 95%, une demi-vie de 95 minutes, un pic plasmatique survenant 30 à 60 minutes après la prise et un nadir survenant 5 à 7 heures après la prise. L'hydrocortisone est éliminée sous forme de cortisol libre dans les urines. Les textes de consensus Nord-Américain et Européen proposent l'utilisation de l'hydrocortisone ou alternativement de l'acétate de cortisone qui

doit être métabolisé en cortisol au niveau hépatique par la 11 beta-HSD1, aucune étude n'ayant montré la supériorité d'un composé par rapport à l'autre [3, 4]. A noter que cette enzyme 11 beta-HSD1 est inhibée par le système GH/IGF1, et pourrait être théoriquement moins efficace chez les patients avec déficit en GH substitué, cependant cela n'a pas été mis en évidence par Ragnarsson et al. dans une étude rétrospective de cohorte [3]. L'acétate de cortisone est plus accessible que l'hydrocortisone dans certains pays européens comme l'Italie [4]. Les glucocorticoïdes de synthèse, prednisolone et dexaméthasone sont parfois utilisés en 2 prises journalières (prednisolone, 5 mg = 20 mg d'hydrocortisone) ou en 1 prise (dexaméthasone, 0,5 mg = 20 mg d'hydrocortisone) : ces molécules ont une demi-vie et une activité glucocorticoïde prolongée, mais ne respectent pas le cycle nycthéméral du cortisol et exposent à des effets secondaires à type de surdosage au long cours. Elles peuvent être utilisées dans de rares situations telles :

- les blocs enzymatiques surrénaliens pour l'obtention d'un freinage plus efficace de l'axe corticotrope et des androgènes surrénaliens, ou éventuellement,
- chez les patients ressentant une baisse d'activité de l'hydrocortisone du fait d'une pharmacocinétique trop brève sur le nyctémère.

#### En pédiatrie

La majorité des données disponibles sur le traitement de l'insuffisance surrénale concerne l'hyperplasie congénitale des surrénales. Il n'existe aucun essai randomisé et contrôlé des traitements de l'insuffisance surrénale primaire, ni de travaux ayant comparé les différentes formulations glucocorticoïdes. Le traitement glucocorticoïde a des conséquences potentielles sur la croissance et la puberté. Chez l'enfant, la biodisponibilité de l'hydrocortisone a été évaluée chez 16 enfants porteurs d'hyperplasie congénitale des surrénales : elle est de l'ordre de 94 %, un pic plasmatique survenant 1,2 heures après la prise et un nadir survenant 7 à 9 heures après la prise [5].

**R4-1 :** Chez l'adulte et chez l'enfant, nous recommandons l'utilisation d'hydrocortisone comme traitement de 1<sup>re</sup> ligne de l'insuffisance surrénale primaire ou secondaire. Le traitement est un traitement à vie (sauf cas particuliers tels que la récupération après chirurgie d'un hypercorticisme, ou après l'arrêt des glucocorticoïdes).

Recommandation : forte

**Niveau de preuve :** ++++

**R4-2 :** Chez l'adulte, les glucocorticoïdes de longue durée d'action de première génération (prednisolone, dexaméthasone) ne doivent être utilisés qu'en cas d'efficacité insuffisante de l'hydrocortisone liée à sa pharmacocinétique.

Chez l'enfant, ils ne doivent être utilisés qu'après avis d'expert.

Recommandation : faible

**Niveau de preuve :** ++

#### La posologie

##### Chez l'adulte

La dose substitutive recommandée en condition de base, évaluée initialement à 9-11 mg/m<sup>2</sup>/jour [6], est désormais considérée comme trop élevée : les estimations actuelles sont de l'ordre de 5,7-7,4 mg/m<sup>2</sup>/jour, aboutissant à une dose théorique d'hydrocortisone de 10 à 25 mg/jour [7-9]. La dose optimale doit être la plus faible possible, mais la façon de déterminer individuellement cette dose reste discutée [11]. Mah et al. ont proposé l'utilisation d'une dose corrélée au poids à partir d'une étude ouverte non comparative basée sur 20 patients, puis confirmée sur 40 patients supplémentaires : ils utilisaient pour adapter cette dose une division du comprimé d'hydrocortisone en 4 [10], mais l'absence de sécabilité du comprimé d'hydrocortisone à 10 mg rend cette approche difficile.

Quels sont les inconvénients de doses élevées d'hydrocortisone ? Les patients avec insuffisance surrénale présentent une sur-

mortalité provoquée par des pathologies cardio-vasculaires et infectieuses [11-13]. Zueger et al. ont montré dans une étude rétrospective portant sur 105 patients avec déficit corticotrope que la mortalité était positivement corrélée à la dose journalière d'hydrocortisone et à la dose rapportée au poids [14]. Une dose supra-physiologique d'hydrocortisone a un retentissement métabolique et cardiovasculaire : Filipsson et al. ont montré dans une large étude rétrospective de cohorte portant sur 2424 patients porteurs d'insuffisance surrénale secondaire qu'une dose d'hydrocortisone supérieure à 20 mg/jour était associée à un profil lipidique défavorable avec augmentation du LDL cholestérol et des triglycérides [14].

Sur le plan osseux, une étude ancienne portant sur un petit échantillon de patients (n=12) a montré qu'une diminution de la dose d'hydrocortisone de 30 à 20 mg/jour n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative de densité minérale osseuse même si certains (n=4) ont présenté une augmentation de leur densité osseuse vertébrale lombaire. Dans cette étude, une corrélation faible a été mise en évidence entre la diminution de la dose d'hydrocortisone et une augmentation significative des taux d'ostéocalcine [15]. A l'inverse, une récente étude allemande portant sur 57 patients a montré qu'une variation de 8-10 mg de la dose journalière d'hydrocortisone pendant 2 ans avait un impact significatif sur la densité minérale osseuse. Behan et al. ont montré dans une étude ouverte en cross over évaluant les marqueurs du turn-over osseux avec 3 doses différentes d'hydrocortisone (20-10/10-10/10-5 mg par jour) que la dose la plus faible était associée à une augmentation de l'ostéof ormation [16].

Sur le plan de la qualité de vie, Ragnarsson et al. ont montré dans une étude de cohorte rétrospective portant sur 2737 patients que les index de qualité de vie étaient les plus faibles chez les patients avec déficit corticotrope traités par plus de 25 mg/j d'hydrocortisone et plus élevés chez les patients avec 10 mg/j [3]. Cela confirme les données de qualité de vie rapportées

dans 2 études prospectives en cross-over portant sur un total de 200 patients [17, 18]. Par contre, Werumeus Buning et al. n'ont pas retrouvé d'altérations des fonctions cognitives chez les patients traités par 15-20 mg vs 30-40 mg d'hydrocortisone journalière lors d'une étude prospective randomisée en cross-over [19]. Enfin, Benson et al. ont évalué l'impact sur la qualité de vie de 3 schémas différents (hydrocortisone 10/0/5/0 vs hydrocortisone 10/5/0/5 versus prednisone 5 mg le matin) en cross-over randomisés en double aveugle chez 12 patients: après 4 semaines de traitement, il existait une amélioration des paramètres de qualité de vie, le 1<sup>er</sup> schéma couvrant mieux l'après-midi [20]. Par contre, Alonso et al. n'ont pas retrouvé de différence significative des paramètres de qualité de vie en comparant 2 schémas (20-0-20 vs 10-5-5) pendant 3 mois en cross-over prospectif chez 12 patients, mais les posologies d'hydrocortisone étaient élevées dans les 2 groupes traités [21].

Sur le plan des interactions médicamenteuses, l'utilisation d'hydrocortisone de façon concomitante avec les inducteurs de CYP3A4 nécessite une augmentation des doses de glucocorticoïdes. Il s'agit principalement de la rifampicine, du kétoconazole, de certains barbituriques, et de certains antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine). À l'inverse, certaines molécules inhibent CYP3A4, comme le ritonavir, la fluoxétine, le diltiazem et la cimétidine. Le jus de pamplemousse et la réglisse ont été décrits comme responsables d'une augmentation des taux de cortisol biodisponible [4].

Le mitotane est un inducteur puissant de CYP3A4, et il augmente la CBG: les doses d'hydrocortisone doivent donc être doublées ou triplées en cas d'utilisation au long cours. Les estrogènes augmentent la CBG [22], mais une adaptation de la posologie d'hydrocortisone n'est pas nécessaire. Enfin, le traitement par l'hormone de croissance pourrait nécessiter une augmentation de la dose d'hydrocortisone, alors que l'exenatide pourrait diminuer l'absorption intestinale de l'hydrocorti-

sonne [23]. Pour ces 3 derniers traitements, il n'existe pas de données claires sur la nécessité d'augmenter la dose d'hydrocortisone.

#### En pédiatrie

La sécrétion physiologique de cortisol en conditions de base a été évaluée chez l'enfant et l'adolescent sans modification pubertaire significative à 5-6 mg/m<sup>2</sup>/jour [28], aboutissant à une dose théorique d'hydrocortisone plus élevée de 9 à 12 mg/m<sup>2</sup>/jour dans l'insuffisance primaire et moindre dans l'insuffisance corticotrope (biodisponibilité diminuée par la dégradation intra-gastrique et le passage hépatique) [24]. Des doses plus élevées d'hydrocortisone sont souvent nécessaires pour freiner l'hyper-androgénie de l'hyperplasie congénitale des surrénales. Une dose supra-physiologique d'hydrocortisone peut altérer la croissance staturale: Bonfig et al. ont montré chez 125 enfants porteurs d'insuffisance surrénale primaire par hyperplasie congénitale des surrénales qu'une dose d'hydrocortisone supérieure à 20 mg/m<sup>2</sup>/jour était associée à une réduction du pic pubertaire [25].

**R4-3:** Chez l'adulte, nous recommandons la plus faible dose d'hydrocortisone tolérée pour substituer l'insuffisance surrénale, à savoir une dose de 15-25 mg par jour pour substituer l'insuffisance surrénale primaire (maladie d'Addison). Nous recommandons une dose plus faible (10-20 mg/j) pour substituer le déficit corticotrope.

Chez l'enfant, nous recommandons dans l'insuffisance surrénale primaire par HCS une dose d'hydrocortisone de 10-18 mg/m<sup>2</sup>/j, plus élevée en période néonatale (20-40 mg/m<sup>2</sup>/j pendant le premier mois), et dans les autres causes d'insuffisance surrénale primaire une dose de 8-15 mg/m<sup>2</sup>/j. Nous recommandons une dose plus faible (8-10 mg/m<sup>2</sup>/j) pour substituer le déficit corticotrope avec dose plus élevée chez le nourrisson.

Recommandation: forte

Niveau de preuve: +++

#### La répartition

Chez l'adulte

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement *per os* permettant de reproduire le rythme circadien du cortisol: pic au lever, nadir à minuit. Ce rythme circadien a un intérêt théorique de par le fait que le cortisol va induire l'activation de certains gènes horloge dans les tissus cibles (dans un rôle de messenger secondaire) [26]. La dose d'hydrocortisone doit être répartie en 2 à 3 prises par jour, la 1<sup>re</sup> prise au lever avec la dose la plus élevée, et la dernière (en cas de schéma à 3 prises) 4 à 6 heures avant le coucher. Une étude internationale de cohorte portant sur 1 245 patients porteurs d'insuffisance surrénale primaire (84%) ou secondaire a souligné la répartition majoritaire en 2 ou 3 prises (42 et 32%) (une prise, 10%: autres schémas 17%) [2]. Aucun de ces 2 schémas thérapeutiques n'a montré sa supériorité, mais le nombre d'études comparatives est faible [17, 27, 28]. Bleicken et al. n'ont pas retrouvé de différence de marqueurs de qualité de vie chez 334 patients porteurs d'insuffisance surrénale primaire ou secondaire en fonction de la répartition de l'hydrocortisone en 2 ou 3 prises: l'étude était cependant descriptive basée sur des réponses à plusieurs questionnaires sur la base du volontariat [17]. Kluger et al. n'ont pas identifié le type de répartition de l'hydrocortisone comme facteur influençant la qualité de vie des patients, dans le cadre d'une étude prospective vs contrôles visant à déterminer la qualité de vie de patients finlandais porteurs d'insuffisance surrénale: la comparaison des répartitions était cependant un objectif secondaire de l'étude [28].

#### Libération sous-cutanée continue

En 2007, une étude pilote avait décrit la restauration du rythme circadien avec l'utilisation d'hydrocortisone sous-cutanée délivrée à l'aide d'une pompe portable (comparable à celle utilisée pour le traitement du diabète de type 1) [29]. Cependant les données récentes d'efficacité en termes de qualité de vie pour les patients sont contradictoires: Gagliardi et al. ont rap-

porté une étude randomisée en cross-over chez 10 patients comparant un traitement *per os* par hydrocortisone à une libération sous-cutanée continue par pompe ; les données de pharmacocinétique mettent en évidence un pic physiologique de cortisol le matin avec la voie sous-cutanée, non obtenu avec la voie *per os* : cependant, il n'existe pas de modification des données subjectives de qualité de vie, et à la fin de cette étude à court terme (4 semaines), seulement 50 % des patients auraient souhaité poursuivre la voie sous-cutanée. Il faut également noter que 17 patients sélectionnés ont finalement refusé la mise sous hydrocortisone sous-cutanée [30]. À l'inverse, une étude randomisée ouverte en crossover portant sur 33 patients avec un suivi de 3 mois, comparant les mêmes modalités thérapeutiques, a retrouvé une nette amélioration de la qualité de vie (échelle AddiQoL) en faveur de la voie sous-cutanée : le niveau de preuve est cependant plus faible du fait de la nature ouverte de l'étude [31]. Aucune donnée sur les comorbidités au long cours avec la libération sous-cutanée prolongée n'est actuellement disponible, ce qui rend difficile en pratique l'interprétation de l'intérêt des données de restauration du cycle pour les patients.

### Nouvelles molécules

Une hydrocortisone à libération modifiée (Plenadren®) a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne dans l'indication insuffisance surrénale. Cette molécule assure un profil de libération plus physiologique dans la journée (2 composants, un à libération immédiate et un à libération prolongée sur 12 heures), mais ne permet pas d'obtenir le pic de sécrétion du cortisol au lever. L'étude princeps randomisée prospective en cross-over avait mis en évidence que la formulation à libération prolongée permettait d'obtenir un pic physiologique de cortisol 50 mn après la prise et une concentration supérieure à 200 nmol/L pendant 6 heures, mimant ainsi un profil plasmatique de cortisolémie physiologique [32]. Dans une étude ouverte prospective monocentrique portant sur 50 patients traités par hydrocortisone,

30 patients ont bénéficié de son remplacement par Plenadren®. Ils présentaient après une durée moyenne de 6 mois une diminution significative de l'IMC et de l'HbA1c en comparaison avec ceux ayant conservé l'hydrocortisone classique. Ce dernier groupe présentait également une diminution de qualité de vie, alors qu'elle restait stable chez les patients sous Plenadren® [33]. Ces résultats confirment ceux de l'étude prospective randomisée princeps publiée en 2012, portant sur 64 patients bénéficiant en cross-over d'un switch hydrocortisone/Plenadren® : cette étude avait pour la 1<sup>re</sup> fois validé le profil de libération de la molécule, et en critères secondaires, une différence significative en termes de perte de poids, tension artérielle et HbA1c après 12 semaines de Plenadren® en comparaison avec l'hydrocortisone classique [34].

Une autre hydrocortisone à libération modifiée (Chronocort®) est en cours d'évaluation dans l'indication « blocs enzymatiques surrénaliens ». Une prise le soir à 22h permet d'obtenir une augmentation physiologique du cortisol au cours de la nuit. Une étude pharmacocinétique de type preuve de concept a été publiée en 2007 chez 6 volontaires sains dont la sécrétion endogène de cortisol était bloquée par la prise de dexaméthasone : cette étude avait montré la possibilité d'obtenir avec cette molécule une montée physiologique des concentrations nocturnes et un pic de cortisol le matin au lever [35].

En pédiatrie

La dose d'hydrocortisone est répartie en 2 ou 3 prises par jour, la 1<sup>re</sup> prise au lever avec la dose la plus élevée, et la dernière au coucher. Dans l'hyperplasie congénitale des surrénales, aucun de ces deux schémas thérapeutiques ne permet de couvrir l'hyper-androgénie de la fin de nuit [36]. En 2011, la restauration du rythme circadien avec l'hydrocortisone sous-cutanée délivrée à l'aide d'une pompe a été rapportée chez un adolescent porteur d'une hyperplasie congénitale des surrénales [29]. L'utilisation d'hydrocortisone sous-cutanée à la pompe a ensuite été dé-

critée chez trois adolescents porteurs d'une hyperplasie congénitale des surrénales ayant une clairance rapide du cortisol. L'administration continue d'hydrocortisone, selon un rythme circadien physiologique, normalise les concentrations de 17-OH-progesterone et d'androstènedione. Des bolus d'hydrocortisone permettent de couvrir les épisodes de stress ou de fièvre. Les défauts techniques de la pompe ont été rares et se sont manifestés par des céphalées et des nausées chez le patient. La durée du traitement par pompe n'est pas précisée, mais une amélioration de l'absentéisme, de la qualité de vie et de la pratique du sport est notée par les auteurs [43]. Aucune donnée sur les bénéfices à long terme n'est actuellement disponible chez l'adolescent.

**R4-4 :** Chez l'adulte et l'enfant, nous suggérons que la dose d'hydrocortisone soit répartie en 2 à 3 prises par jour, la dose la plus élevée étant donnée le matin. Un schéma à 3 prises est recommandé chez le nourrisson et le jeune enfant.

Recommandation : faible

**Niveau de preuve : ++**

**R4-5 :** Chez l'adulte, nous ne recommandons pas l'utilisation des formes d'hydrocortisone à libération prolongée ou l'administration d'hydrocortisone par voie sous-cutanée continue par pompe.

Chez l'enfant, nous ne recommandons pas l'utilisation d'autre glucocorticoïde que l'hydrocortisone, ni l'hydrocortisone en suspension.

Recommandation d'experts

### La surveillance du traitement

Chez l'adulte

La surveillance du traitement est clinique à la recherche de signes de surdosage (prise de poids, fragilité cutanée, hypertension artérielle) ou de sous-dosage

(fatigue, nausées, myalgie, hypotension artérielle), d'altération des activités quotidiennes, de modification de la qualité du sommeil. L'évaluation de marqueurs de qualité de vie avec l'échelle AddiQoL pourrait permettre d'évaluer l'impact du traitement substitutif des patients addisoniens [44]. D'autres études ont évalué divers marqueurs biologiques dans une optique d'individualiser le traitement substitutif

- **Cortisol plasmatique :** il existe une grande variabilité des dosages pour un individu donné, et entre les individus, rendant difficile l'utilisation de valeurs de référence identiques pour tous les patients. De plus il existe des variations en fonction du sexe, et de l'âge. Arlt et al. ont comparé les courbes de cortisol plasmatique (3 prélèvements sur la journée) à l'évaluation clinique chez 46 patients porteurs d'insuffisance surrénale primaire ou secondaire, pour déterminer si le dosage en acétate de cortisone devait être ou non considéré comme optimal : alors que les dosages plasmatiques étaient considérés comme optimaux dans 37 cas, 5 patients présentaient des signes cliniques de surdosage, et 4 de sous-dosage. Les auteurs ne mettaient donc pas en évidence de supériorité des dosages biologiques sur l'évaluation clinique [37]. Peacey et al. utilisent dans une étude observationnelle prospective portant sur 32 patients porteurs d'insuffisance surrénale primaire ou secondaire les mesures de cortisol plasmatique sous traitement avec comme objectifs :
  - un pic de cortisol entre 9h et 12h < 650 nmol/L et entre 18 et 21h < 250 nmol/L,
  - une moyenne de cortisolémie plasmatique sur 6 points répartis sur la journée entre 150 et 300 nmol/L
  - un cortisol libre urinaire des 24h dans la zone normale [15].

De nouveaux kits de dosage ont rendu ces seuils difficiles à déterminer. Les valeurs présentées ici sont indicatives, à mettre en balance avec les valeurs seuils de chaque kit utilisé [38]. Certains au-

teurs proposent l'évaluation du pic plasmatique, d'un cycle sur 24 heures ou d'une aire sous la courbe [39]. Mah et al recommandent l'utilisation d'une mesure du cortisol plasmatique 4 heures après la prise du matin, permettant d'estimer un surdosage ou un sous-dosage à partir d'un nomogramme établi avec des sujets contrôles et basé sur une dose corrélée au poids [10]. Simon et al. ont proposé l'utilisation en preuve de concept d'un modèle pharmacocinétique simulé à partir de 500 patients pour individualiser le traitement par hydrocortisone (en se basant sur des objectifs de cortisol plasmatique à atteindre à 8h, 16h et minuit), mais les données sur l'amélioration des paramètres métaboliques et de qualité de vie des patients n'ont pas été publiées [1]. Une étude de Rousseau et al a montré une bonne corrélation entre la cortisolémie mesurée à 10h avec l'aire sous la courbe de cortisolémie entre 8h et 19h chez 27 addisoniens traités par hydrocortisone en 3 prises par jour. Ces auteurs ont montré que la cortisolémie à 10h permettait de prédire un profil physiologique de cortisolémie diurne par référence à des volontaires sains [49].

- **Cortisol libre urinaire des 24 heures :** il est impacté par la saturation de la CBG (forte augmentation du CLU dans ce cas, même si la cortisolémie est basse) et n'a pas d'intérêt dans l'adaptation de la dose d'hydrocortisone.
- **Cortisol salivaire :** il s'agit d'un test fiable, peu coûteux, facilement répétable. Ceccato et al. ont évalué son utilité dans l'adaptation du traitement par acétate de cortisone chez 28 patients avec déficit corticotrope, en comparaison avec 36 sujets contrôles sains : la détermination de cortisol salivaire 90 minutes après chaque prise, permet de définir une aire sous la courbe, qui, en comparaison avec des sujets contrôles, définit un éventuel surdosage ou sous-dosage. A noter, les patients qui avaient une aire sous la courbe supérieure au 97,5<sup>e</sup> percentile défini chez les contrôles n'avaient pas de signe évocateur de surdosage [40]. A

l'inverse, Thomson et al. avaient mis en évidence une très grande variabilité du cortisol salivaire en cross over chez 27 patients sous traitement par hydrocortisone (*per os* puis IV), et une absence de corrélation entre la mesure des taux plasmatiques et des taux salivaires, rendant difficile son utilisation en pratique courante [41].

- **Cortisol dans les cheveux :** la croissance du cheveu (1 cm par mois) et la corrélation entre le contenu en cortisol du cheveu et l'exposition aux glucocorticoïdes pourrait permettre de déterminer un surdosage ou sous dosage à l'échelle de mois chez les patients insuffisants surrénaliens. L'étude princeps n'a pas retrouvé de différence significative entre les patients et les sujets contrôles féminins, mais une différence entre les sujets masculins [42].
- **ACTH plasmatique :** il ne permet pas d'évaluer la qualité de la substitution glucocorticoïde par la formulation à libération immédiate de l'hydrocortisone classique car l'ACTH est systématiquement haut le matin au lever et diminue rapidement après la prise dans l'insuffisance surrénale primaire [43]. Dans l'étude de Rousseau et al, l'amplitude de la baisse de l'ACTH après la prise matinale d'hydrocortisone était moins bien corrélée à l'aire sous la courbe de cortisolémie que la cortisolémie mesurée au pic matinal de 10h [49].

En pédiatrie

La surveillance du traitement est clinique (croissance, puberté) et recherche des signes de surdosage (prise de poids, hypertension artérielle) ou de sous-dosage (fatigue, modification des activités quotidiennes). Dans l'hyperplasie congénitale des surrénales, la mesure de la 17-OH progestérone, de l'androstènedione et de la testostérone le matin peuvent aider à l'évaluation de l'équilibre thérapeutique [44]. La mesure de la 17-OH-progestérone et de l'androstènedione dans les cheveux est en cours d'évaluation dans l'hyperplasie congénitale des surrénales [45].

**R4-6 :** Chez l'adulte, nous recommandons une surveillance basée sur la recherche de signes cliniques de surdosage ou de sous-dosage. Nous ne recommandons pas l'utilisation en routine de marqueurs biologiques pour l'ajustement du traitement substitutif. Chez l'enfant, nous recommandons une surveillance clinique (croissance, puberté) et la recherche de signes cliniques de surdosage ou de sous-dosage. Nous ne recommandons pas l'utilisation en routine de marqueurs biologiques pour l'ajustement du traitement substitutif, sauf dans l'HCS, où nous recommandons le dosage régulier des marqueurs biologiques (cf PNDS sur l'hyperplasie congénitale des surrénales, 2011).  
Recommandation : forte  
**Niveau de preuve : +++**

#### Quelle prise en charge pendant la grossesse ?

Les taux de cortisol plasmatique augmentent pendant la grossesse du fait de l'augmentation de la CBG. Le cortisol libre augmente également au 3<sup>e</sup> trimestre (sécrétion de CRH placentaire, augmentation de la réponse à l'ACTH) [46]. Il n'existe pas de données validant la nécessité ou non d'augmenter les doses d'hydrocortisone pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 3<sup>e</sup> trimestre. Pendant l'accouchement, il a été suggéré de doubler la dose d'hydrocortisone ou de délivrer 100 à 200 mg d'hydrocortisone en injectable par 24 heures. Une dose normale peut être réinstaurée 48 heures après l'accouchement. L'allaitement n'est pas contre-indiqué même s'il existe un faible passage d'hydrocortisone dans le lait maternel [47].

**R4-7 :** Nous suggérons pendant l'accouchement l'augmentation de la dose d'hydrocortisone administrée *per os* ou par voie IVD continue en cas d'intolérance digestive.  
Recommandation : faible  
**Niveau de preuve : ++**

#### La substitution minéralocorticoïde

La substitution minéralocorticoïde doit être envisagée dans la maladie d'Addison, elle n'est pas utile au cours de l'insuffisance corticotrope, l'ACTH étant un régulateur mineur de la sécrétion d'aldostérone. Il n'existe pas d'études de haut niveau de preuve concernant les modalités de la substitution minéralocorticoïde.

#### Chez l'adulte

##### Justification

La plupart des patients addisoniens doivent être substitués par un composé stéroïdien à action minéralocorticoïde (MC) pour prévenir les risques de fuite sodée urinaire, de déplétion volémique du secteur intravasculaire et d'hyperkaliémie. De rares patients sont bien contrôlés par l'hydrocortisone seule, qui possède une activité minéralocorticoïde (20 mg hydrocortisone = 50 µg fluorhydrocortisone) [48]. La cause n'est pas univoque : déficit minéralocorticoïde incomplet, dose supra-physiologique d'hydrocortisone, faible activité 11β hydroxystéroïde-déshydrogénase de type 2 qui convertit le cortisol en cortisone. A l'opposé, les autres composés glucocorticoïdes ont une action minéralocorticoïde faible (prednisolone) ou nulle (dexaméthasone) et leur utilisation implique une substitution minéralocorticoïde renforcée [48, 49].

##### Composé minéralocorticoïde, ajustement

La fludrocortisone (9-α-fluorhydrocortisone, Flucortac®) est un composé de synthèse à forte activité minéralocorticoïde, administré par voie orale en une seule prise journalière à la dose moyenne de 100 µg par jour (50-200 µg chez l'adulte). La substitution minéralocorticoïde peut être majorée en présence de fortes chaleurs et d'un climat humide favorable à l'hyperhidration. Parallèlement, la consommation journalière de sel doit être libérale chez l'addisonien, augmentée en cas d'activité physique intense. L'adaptation de la substitution minéralocorticoïde doit être personnalisée, et le patient éduqué à effectuer cette adaptation.

##### Paramètres de surveillance

La surveillance de la substitution minéralocorticoïde est clinico-biologique. Une pression artérielle abaissée, une hypotension à l'orthostatisme, une consommation sodée excessive (salt craving) ou des épisodes de nausées peuvent traduire un sous-dosage [59]. Le ionogramme sanguin peut révéler une hyponatrémie et/ou une hyperkaliémie. A l'inverse, une hypertension artérielle, des œdèmes, une hypokaliémie justifient une réduction de la substitution minéralocorticoïde mais pas son interruption, et une réévaluation des apports sodés [50-52].

Le dosage de la rénine plasmatique constitue le marqueur le plus précis de la balance sodée et de la volémie efficace [53], avec une relation inverse entre l'activité rénine du plasma et le volume plasmatique [49, 54]. La mesure de l'activité rénine du plasma ou le dosage direct de la rénine peut être effectué à un horaire indépendant de la prise de fludrocortisone [54]. La mesure doit être effectuée à l'initiation de la substitution minéralocorticoïde et pendant la période de titration jusqu'à son ajustement, puis annuellement. En cas de surdosage minéralocorticoïde, la rétention hydrosodée exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de rénine [48]. Ainsi doit-on éviter sa stricte normalisation au risque de l'apparition d'œdèmes et d'une hypokaliémie [54]. La rénine doit être maintenue dans la zone haute ou légèrement au-dessus de la normale [48, 49].

##### Hypertension artérielle essentielle, insuffisance cardiaque, grossesse

En cas d'hypertension artérielle chez un addisonien, indépendante d'un excès de substitution minéralocorticoïde, la dose de fludrocortisone doit être réduite avant introduction d'un traitement anti-hypertenseur : on utilisera en 1<sup>re</sup> ligne un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un sartan, et en 2<sup>e</sup> ligne un inhibiteur calcique. Les diurétiques, en particulier les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde seront proscrits [51]. Une insuffisance cardiaque associée implique aussi une réduction voire une interruption de la fludrocortisone et l'adjonction d'un diurétique de l'anse.

Pendant la grossesse, le dosage de rénine ne peut être utilisé du fait de l'élévation physiologique de la rénine d'origine placentaire. Au dernier trimestre, la dose de fludrocortisone peut être majorée du fait de l'action anti-minéralocorticoïde de la progestérone circulante [55, 56].

#### Interactions médicamenteuses

L'utilisation de médicaments incluant les diurétiques, l'acétazolamide, la carbenoxolone, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et la drospirénone, avec la fludrocortisone nécessite un ajustement de la substitution minéralocorticoïde. Les inducteurs du cytochrome P450 accélèrent le catabolisme de la fludrocortisone : à l'inverse les inhibiteurs du cytochrome P450 comme la phénytoïne, le phénobarbital le diminuent. La réglisse et le jus de pamplemousse potentialisent l'action minéralocorticoïde de l'hydrocortisone et devront être évités [57].

#### En pédiatrie

La dose de fludrocortisone est administrée par voie orale en une prise (adolescent) ou deux prises à la dose de 50 à 100 µg par jour. Une supplémentation sodée orale est nécessaire chez le nourrisson jusqu'à l'âge de 1 à 2 ans (1 à 2g NaCl/jour en 3 à 4 prises) du fait de l'immaturité rénale à cet âge (résistance aux minéralocorticoïdes) et de la faible teneur en sel du lait maternel et du lait artificiel. La surveillance de la substitution minéralocorticoïde est clinico-biologique et est similaire à celle de l'adulte avec une surveillance particulière de la courbe pondérale chez le jeune enfant. La mesure régulière de la pression artérielle est nécessaire. L'HTA toucherait 12-50% des enfants avec hyperplasie congénitale des surrénales traités par fludrocortisone [58].

**R4-8 :** Chez l'adulte, nous recommandons l'utilisation d'une substitution minéralocorticoïde par fludrocortisone à une dose moyenne de 100 µg par jour (ajustée individuellement), et d'une prise libérale de sodium alimentaire chez les patients porteurs d'insuffisance surrénale primaire avec déficit minéralocorticoïde.

Un patient insuffisant corticotrope ne doit pas être substitué par un composé minéralocorticoïde.

Recommandation : forte

**Niveau de preuve : +++**

Chez l'enfant, nous recommandons l'utilisation d'une substitution minéralocorticoïde par fludrocortisone à une dose de 50-100 µg par jour. Une prise orale de sodium de 1-2 gr/j est nécessaire jusqu'à l'âge de 1 à 2 ans chez les enfants porteurs d'insuffisance surrénale primaire avec déficit minéralocorticoïde. Un enfant insuffisant corticotrope ne doit pas être substitué par minéralocorticoïde.

Recommandation : forte

**Niveau de preuve : ++**

**R4-9 :** Chez l'adulte, nous recommandons que la surveillance et l'ajustement de la substitution minéralocorticoïde se basent sur les signes cliniques et biologiques de sous dosage (appétit pour le sel, hypotension artérielle, nausées, hyponatrémie, hyperkaliémie, élévation de la rénine) ou de surdosage (hypertension, œdèmes, hypokaliémie, rénine indétectable ou dans les valeurs basses de la normale).

Recommandation : forte

**Niveau de preuve : +++**

Chez l'enfant, nous recommandons que la surveillance et l'ajustement de la substitution minéralocorticoïde se basent, comme chez l'adulte, sur les signes cliniques et biologiques de surdosage ou sous dosage mais également sur une surveillance particulière de la prise pondérale chez le jeune enfant. Nous recommandons de maintenir la rénine dans les valeurs moyennes à hautes de la normale.

Recommandation : forte

**Niveau de preuve : ++**

## La substitution androgénique

### Chez l'adulte

Déficit androgénique de l'insuffisance surrénale

Chez la femme, le cortex surrénalien est la première source de production des stéroïdes androgéniques incluant la déhydroépiandrosterone (DHEA) et son composé sulfaté S-DHEA ainsi que l'androstènedione, dont les effets physiologiques incluent leur action androgénique après transformation en composés actifs, mais aussi leurs propriétés de neurostéroïdes avec notamment des effets régulateurs de la thymie. De nombreux patients addisoniens reconnaissent une baisse de leur état de santé et de leur vitalité malgré une substitution glucocorticoïde et minéralocorticoïde. Les insuffisants surrénaliens primaires et secondaires ont la perception d'un état de santé altéré [18, 59].

### Substitution par la DHEA

Les femmes addisoniennes ont une baisse de la DHEA plasmatique qui est corrigée par une substitution par DHEA. Parallèlement, leurs scores de dépression et d'anxiété, la sensation de bien-être et la perception de leur sexualité sont améliorés par la substitution [60]. L'utilisation prolongée de DHEA a des effets favorables dans les 2 sexes sur la qualité de vie, la minéralisation osseuse fémorale et la masse maigre corporelle [61]. La DHEA modifie le profil lipidique en réduisant les taux du LDL cholestérol, des triglycérides mais aussi du HDL cholestérol ainsi que la taille des particules HDL mais l'impact de ces modifications sur le risque cardiovasculaire n'est pas connu [62]. L'insuffisance surrénale d'origine centrale modifie les taux d'androgènes circulants et une substitution par la DHEA chez la femme avec insuffisance hypophysaire améliore la vigilance, l'endurance et la qualité des rapports sexuels [63]. Une méta-analyse des effets de la DHEA chez la femme retrouve un bénéfice modeste sur la qualité de vie et la dépression [64].

Les principaux effets indésirables de la substitution par la DHEA sont les effets androgéniques incluant l'hirsutisme, la peau séborrhéique, l'acné, l'odeur androgénique de la sueur [64].

L'effet de la DHEA sur la détérioration de la qualité de vie des patients souffrant d'hypopituitarisme est modeste mais l'impact d'un déficit isolé en ACTH sur la qualité de vie de ce groupe de patients n'est pas connu [65].

Il n'existe pas de données solides concernant les effets bénéfiques de la substitution androgénique chez les sujets masculins atteints d'insuffisance surrénale.

Prescription, surveillance

Les composés DHEA trouvés sur le marché contiennent une quantité de DHEA variable et non toujours contrôlée. On doit s'assurer de la qualité des composés commercialisés ou fournis en pharmacie par préparation magistrale.

En pratique, le traitement androgénique par la DHEA peut être proposé aux femmes présentant les symptômes du déficit androgénique et un taux bas de DHEA plasmatique. Un à 3 mois après l'instauration d'une substitution par la DHEA (25 mg le matin), son efficacité peut être évaluée par le dosage plasmatique de DHEA 24h après la dernière prise. L'efficacité est jugée sur l'amélioration des symptômes du déficit androgénique et un taux de DHEA dans la partie médiane de la fourchette normale. En l'absence d'efficacité clinique après ajustement de la posologie de DHEA (50 mg/j), la substitution sera interrompue au bout de 3 à 6 mois. En cas d'effets indésirables, la posologie sera réduite de moitié ou le traitement interrompu.

#### En pédiatrie

L'utilité d'une supplémentation androgénique n'a pas été évaluée.

**R4-10 :** Nous suggérons que la substitution androgénique puisse être envisagée chez les femmes ayant une insuffisance surrénale primaire ou secondaire et souffrant d'une altération de leur qualité de vie, de troubles de l'humeur, d'une baisse de la libido malgré une substitution glucocorticoïde et minéralocorticoïde adaptées.

Recommandation : faible

Niveau de preuve : ++

**R4-11 :** La dose de substitution initiale par la DHEA sera de 25 à 50 mg par jour pendant 3 à 6 mois, avec ajustement de la dose en fonction i) des concentrations circulantes de la DHEA plasmatique sous traitement substitutif et ii) des effets du traitement sur les troubles préalablement identifiés. En l'absence de bénéfice ou en cas d'effets indésirables de l'androgénothérapie, cette substitution sera interrompue.

Recommandation : faible

Niveau de preuve : ++

**F. Castinetti, L. Guignat, C. Bouvattier, D. Samara-Boustani, Y. Reznik**  
frederic.castinetti@ap-hm.fr

#### RÉFÉRENCES

1. Simon N, Castinetti F, Ouliac F, et al. Pharmacokinetic evidence for suboptimal treatment of adrenal insufficiency with currently available hydrocortisone tablets. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49:455-63.
2. Forss M, Batcheller G, Skrtic S, Johannsson G. Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency - a worldwide patient survey. *BMC Endocr Dis* 2012; 12:8.
3. Ragnarsson O, Mattsson AF, Monson JP, Filipsson Nystrom H, Akerblad AC, Koltowska-Haggstrom M, et al. The relationship between glucocorticoid replacement and quality of life in 2737 hypopituitary patients. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:571-19.
4. Betterle C, Scarpa R, Garelli S, Morlin L, Lazzarotto F, Presotto F, et al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:773-84.
5. Charmandari E, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC. Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol* 2001; 169(1):65-70.
6. Cope CL, Black E. The production rate of cortisol in man. *Br Med J* 1958; 1:1020-24.
7. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:39-45.
8. Metzger DL, Wright NM, Veldhuis JD, et al. Characterization of pulsatile secretion and clearance of plasma cortisol in premature and term neonates using deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:458-63.
9. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361:1881-93.
10. Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A, et al. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 2004; 61:367-75.
11. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990; 336:285-88.
12. Druce MR, Akker SA, Chew SL, et al. Morbidity in patients on long-term steroid replacement therapy. *Clin Endocrinol* 2010; 72:564-66.
13. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4849-53.
14. Zueger T, Kirchner P, Herren C, et al. Glucocorticoid replacement and mortality in patients with nonfunctioning pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E1938-42.
15. Peacey SR, Yuan Guo C, Eastell R, Weetman AP. Optimization of glucocorticoid replacement therapy: the long-term effect on bone mineral density. *Clin Endocrinol* 1999; 50:815-7.
16. Behan LA, Kelleher G, Hannon MJ, et al. Low-dose hydrocortisone replacement therapy is associated with improved bone remodelling balance in hypopituitary male patients. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(1):141-50.
17. Bleicken B, Hahner S, Loeffler M, et al. Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 2010; 72:297-304.
18. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, et al. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3912-22.
19. Werumeus Buning J, Brummelman P, Koerts J, et al. The effects of two different doses of hydrocortisone on cognition in patients with secondary adrenal insufficiency - results from a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 55:36-47.
20. Benson S, Neumann P, Unger N, et al. Effects of standard glucocorticoid replacement therapies on subjective well-being: a randomized, double-blind, crossover study in patients with secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; 167:679-85.
21. Alonso N, Granada ML, Lucas A, et al. Evaluation of two replacement regimens in primary adrenal insufficiency patients. effect on clinical symptoms, health-related quality of life and biochemical parameters. *J Endocrinol Invest* 2004; 27:449-54.
22. Qureshi AC, Bahri A, Breen LA, Bet al. The influence of the route of oestrogen administration on serum levels of cortisol-binding globulin and total cortisol. *Clin Endocrinol* 2007; 66:632-35.
23. Fujita Y, Kitamura T, Otsuki M, T et al. Exenatide alters absorption of hydrocortisone in a diabetic patient with panhypopituitarism: iatrogenic adrenal insufficiency. *Diabetes care* 2013; 36:e8.
24. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, et al. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr* 1990; 117:892-96.
25. Bonfig W, Pozza SB, Schmidt H, et al. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3882-8.
26. So AY, Bernal TU, Pillsbury ML, et al. Glucocorticoid regulation of the circadian clock modulates glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:17582-87.
27. Ekman B, Bachrach-Lindstrom M, Lindstrom T, et al. A randomized, double-blind, crossover study comparing two- and four-dose hydrocortisone regimens with regard to quality of life, cortisol and ACTH profiles in patients with primary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 2012; 77:18-25.



28. Kluger N, Matikainen N, Sintonen H, et al. Impaired health-related quality of life in Addison's disease--impact of replacement therapy, comorbidities and socio-economic factors. *Clin Endocrinol* 2014; 81:511-18.
29. Lovas K, Husebye ES. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:109-12.
30. Gagliardi L, Nenke MA, Thynne TR, et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion therapy in Addison's disease: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4149-57.
31. Oksnes M, Bjornsdottir S, Isaksson M, et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement for treatment of Addison's disease: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1665-74.
32. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, et al. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:119-30.
33. Quinkler M, Miodini Nilsen R, Zopf K, et al. Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2015; 172:619-26.
34. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:473-81.
35. Newell-Price J, Whiteman M, Rostami-Hodjegan A, et al. Modified-release hydrocortisone for circadian therapy: a proof-of-principle study in dexamethasone-suppressed normal volunteers. *Clin Endocrinol* 2008; 68:130-35.
36. Frisch H, Parth K, Schober E, Swoboda W. Circadian patterns of plasma cortisol, 17-hydroxyprogesterone, and testosterone in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1981; 56:208-13.
37. Arlt W, Rosenthal C, Hahner S, Allolio B. Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol* 2006; 64:384-89.
38. Raverot V, Richet C, Morel Y, Raverot G, Borson-Chazot F. Establishment of revised diagnostic cut-offs for adrenal laboratory investigation using the new Roche Diagnostics Elecsys(R) Cortisol II assay. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; 77:620-22.
39. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:719-29.
40. Ceccato F, Albiger N, Reimondo G, et al. Assessment of glucocorticoid therapy with salivary cortisol in secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; 167:769-76.
41. Thomson AH, Devers MC, Wallace AM, et al. Variability in hydrocortisone plasma and saliva pharmacokinetics following intravenous and oral administration to patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 2007; 66:789-96.
42. Gow R, Koren G, Rieder M, Van Uum S. Hair cortisol content in patients with adrenal insufficiency on hydrocortisone replacement therapy. *Clin Endocrinol* 2011; 74:687-93.
43. Romijn JA, Smit JW, Lamberts SW. Intrinsic imperfections of endocrine replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:91-97.
44. Charmandari E, Matthews DR, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC. Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4679-85.
45. Noppe G, de Rijke YB, Koper JW, et al. Scalp hair 17-hydroxyprogesterone and androstenedione as a long-term therapy monitoring tool in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85:522-27.
46. Allolio B, Hoffmann J, Linton EA, et al. Diurnal salivary cortisol patterns during pregnancy and after delivery: relationship to plasma corticotrophin-releasing-hormone. *Clin Endocrinol* 1990; 33:279-89.
47. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* 2005; 26:775-99.
48. Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:259-64.
49. Smith SJ, MacGregor GA, Markandu ND, et al. Evidence that patients with Addison's disease are undertreated with fludrocortisone. *Lancet* 1984; 1:11-14.
50. Jadoul M, Ferrant A, De Plaen JF, Crabbe J. Mineralocorticoids in the management of primary adrenocortical insufficiency. *J Endocrinol Invest* 1991; 14:87-91.
51. Knowlton AI, Baer L. Cardiac failure in Addison's disease. *Am J Med* 1983; 74:829-36.
52. Grossman A, Johannsson G, Quinkler M, Zelissen P. Therapy of endocrine disease: Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:R165-75.
53. Williams GH, Braley LM, Underwood RH. The regulation of plasma 18-hydroxy 11-deoxycorticosterone in man. *J Clin Invest* 1976; 58:221-29.
54. Flad TM, Conway JD, Cunningham SK, McKenna TJ. The role of plasma renin activity in evaluating the adequacy of mineralocorticoid replacement in primary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 1996; 45:529-34.
55. Ehrlich EN, Lindheimer MD. Effect of administered mineralocorticoids or ACTH in pregnant women. Attenuation of kaliuretic influence of mineralocorticoids during pregnancy. *J Clin Invest* 1972; 51:1301-309.
56. Lebbe M, Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin Endocrinol* 2013; 78:497-502.
57. Methlie P, Husebye EE, Hustad S, Lien EA, Lovas K. Grapefruit juice and licorice increase cortisol availability in patients with Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 2011; 165:761-69.
58. Bonfig W, Roehl FW, Riedl S, et al. Blood Pressure in a Large Cohort of Children and Adolescents With Classic Adrenal Hyperplasia (CAH) Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Am J Hypertens* 2016; 29:266-72.
59. Lovas K, Loge JH, Husebye ES. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol* 2002; 56:581-88.
60. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341:1013-20.
61. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, et al. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:400-409.
62. Srinivasan M, Irving BA, Dhatriya K, et al. Effect of dehydroepiandrosterone replacement on lipoprotein profile in hypoadrenal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:761-64.
63. Johannsson G, Burman P, Wiren L, et al. Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2046-52.
64. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3676-81.
65. Brooke AM, Kalingag LA, Miraki-Moud F, et al. Dehydroepiandrosterone improves psychological well-being in male and female hypopituitary patients on maintenance growth hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3773-79.