

Interrompre correctement les glucocorticoïdes: pourquoi, quand et comment?

Vojtech Pavlicek

Endocrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung, Medizinische Klinik, Kantonsspital Münsterlingen

Quintessence

- Une corticothérapie prolongée est la cause la plus fréquente d'une insuffisance corticosurrénalienne secondaire.
- L'insuffisance corticosurrénalienne est réversible, mais cela peut prendre jusqu'à une année.
- La manifestation d'une insuffisance corticosurrénalienne est fonction de la dose et de la durée de la corticothérapie. Mais aucune prédiction n'est possible pour le patient individuel.
- Une interruption trop rapide peut provoquer une crise addisonienne avec collapsus circulatoire ou un syndrome de sevrage de stéroïdes, ou la maladie pour laquelle la corticothérapie a été mise en route peut faire une nouvelle flambée.
- Chez les patients présentant les symptômes d'une insuffisance corticosurrénalienne, la corticothérapie doit être interrompue empiriquement, lentement, parfois sur plusieurs mois.

La première administration de glucocorticoïdes en 1948 à une patiente souffrant d'une grave arthrite rhumatoïde lui a procuré une très nette amélioration clinique. Mais les effets indésirables potentiels d'un traitement par glucocorticoïdes exogènes sont apparus peu après [1].

En raison de leur puissant effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur, les corticoïdes sont actuellement utilisés dans de très nombreuses maladies auto-immunes et inflammatoires des voies respiratoires, des maladies rhumatologiques, vasculites, pathologies intestinales inflammatoires chroniques, hépatites auto-immunes, la néphrite lupique et des néoplasies. Un traitement par stéroïdes exogènes procure un bénéfice thérapeutique évident.

Quand et pourquoi les glucocorticoïdes doivent-ils être interrompus?

La fréquence d'une utilisation de stéroïdes à hautes doses, surtout chez les patients souffrant de maladies rhumatologiques ou respiratoires, augmente nettement. Jusqu'à 1% de la population se trouve actuellement sous corticothérapie chronique, et même 2,5% chez les plus de 70 ans [2, 3]. En raison de son effet euphorisant bien connu et de sa dépendance psychologique potentielle (syndrome de sevrage des stéroïdes), une corticothérapie fait que souvent les patients se sentent subjectivement nettement mieux, sans que ce

traitement ait cependant un effet objectivable sur leur maladie de base.

Un excès de stéroïdes à long terme a des effets indésirables, dans le sens d'un syndrome de Cushing iatrogène, avec prise pondérale et obésité tronculaire, problèmes cutanés (vergetures), myasthénie, troubles menstruels et hirsutisme chez les femmes, ostéoporose et fractures, diabète, hypertension artérielle [4], sans oublier glaucome, cataracte et maladies psychiatriques. La décision de traiter quels patients, combien de temps, à quelle fréquence et à quelles doses de stéroïdes, doit donc être étudiée très précisément et en fonction de la maladie de base.

A cause de ces effets indésirables, qui en fin de compte font augmenter la morbidité cardiovasculaire, les glucocorticoïdes doivent être le plus rapidement possible réduits à leur dose efficace la plus faible, toujours en fonction de la maladie de base. La corticothérapie doit en outre être stoppée dès que possible, et même immédiatement dans certaines situations (tab. 1 ↻).

Problèmes lors de la réduction de la dose et de l'interruption

L'interruption abrupte ou trop rapide d'une corticothérapie de longue durée à doses supraphysiologiques peut toutefois provoquer les 3 importants problèmes cliniques suivants:

- La maladie cause de la corticothérapie peut faire une nouvelle flambée.
- Un syndrome de sevrage des stéroïdes peut se présenter. Il a été décrit en 1960 pour la première fois [5]. Après l'arrêt ou la réduction de la dose de stéroïdes, les patients présentent les symptômes d'une insuffisance corticosurrénalienne, avec faiblesse, fatigue, nausée, arthralgies et myasthénie, bien que la fonction de leur axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe HHS) soit normale. Ces symptômes peuvent également apparaître après réduction de la dose d'une corticothérapie de longue durée, si les patients reçoivent encore des doses supraphysiologiques de stéroïdes [6].
- Un traitement prolongé par stéroïdes de synthèse provoque une suppression de l'axe HHS par feedback négatif, et une interruption brusque peut déclencher une insuffisance corticosurrénalienne avec faiblesse, fatigue, inappétence, douleurs abdominales, hypotension orthostatique, arthralgies, voire même une crise addisonienne avec collapsus circulatoire (tab. 2 ↻) [7].



Vojtech Pavlicek

L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts financier ni personnel en relation avec cet article.

Tableau 1

Indications de la réduction ou l'interruption d'une corticothérapie.

Indications de la réduction ou de l'interruption
– Bénéfice thérapeutique maximal non atteint
– Bénéfice thérapeutique insuffisant malgré tentative thérapeutique adéquate
– Effets indésirables sérieux ou incontrôlables, dont ostéoporose lombaire ou hypertension artérielle
Présence d'une indication à un arrêt immédiat
– Psychose aux stéroïdes réfractaire à tout traitement
– Ulcération cornéenne à Herpesvirus

Etiologie de l'insuffisance corticosurrénalienne

Un traitement de longue durée par stéroïdes est l'étiologie la plus fréquente d'une insuffisance corticosurrénalienne [8]. L'importance de la suppression est fonction de la durée et de la dose de stéroïdes. Après un traitement de brève durée (5–30 jours) à raison de 25 mg de prednisone par jour déjà, une réponse pathologique au test de 1 µg de Synacthen peut être objectivée chez 45% des patients [9]. Mais de manière générale, les patients qui ont été traités par stéroïdes moins de 3 semaines n'ont aucune suppression significative de leur axe HHS, et ce traitement peut être interrompu sans manifestation d'une insuffisance corticosurrénalienne [10].

Il y a une suppression certaine et inévitable de l'axe HHS si les patients sont traités longtemps par une dose équivalant à 15 mg de prednisolone par jour [11]. A des doses journalières équivalant à 5–15 mg de prednisolone, la manifestation d'une insuffisance corticosurrénalienne post-thérapeutique est variable. Une dose

Tableau 2

La crise addisonnienne.

Histoire clinique
– Vertige
– Hypotension jusqu'à état de choc
– Nausée, vomissement
– Diarrhée, douleurs abdominales
– Exsiccose
– Faiblesse, adynamie
– Obnubilation
– Somnolence à coma
– Crise hypotensive potentiellement fatale
En l'absence de traitement, toujours fatale

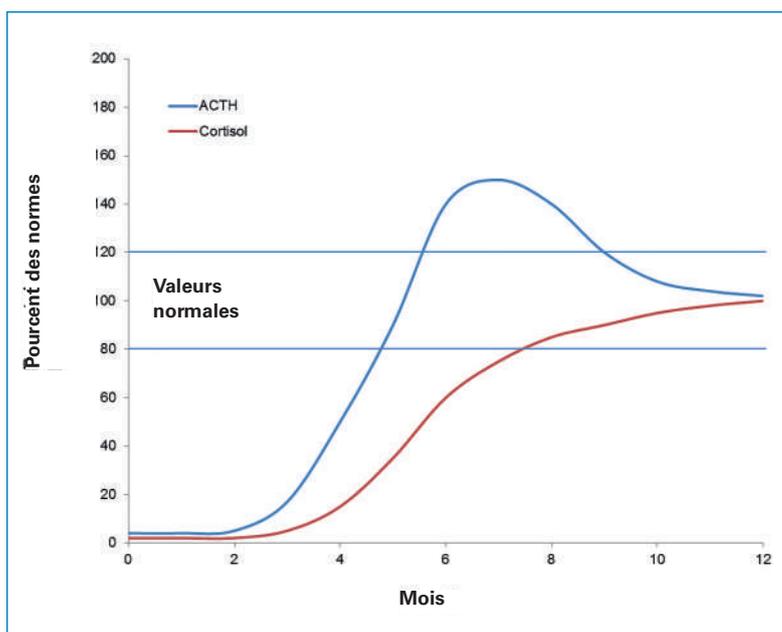
journalière de 5 mg de prednisolone ou moins ne provoque aucune insuffisance corticosurrénalienne cliniquement significative, même si les résultats du stress hypoglycémique ou du test au Synacthen ne sont pas toujours normaux [12]. Les puissants stéroïdes inhalés comme la bécloéthasone ou la fluticasone peuvent provoquer une suppression de l'axe HHS [13, 14].

Sous suppression de l'axe HHS secondaire à une corticothérapie prolongée, il s'agit d'une insuffisance corticosurrénalienne secondaire. Ce sont d'abord la Corticotropin Releasing Hormone (CRH) et l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) qui sont supprimées, avant l'atrophie de la zone fasciculée de la corticosurrénale. Plus de 9 mois peuvent s'écouler avant la normalisation de la fonction de la corticosurrénale. La CRH se normalise d'abord, et l'ACTH commence à remonter après quelques semaines. L'ACTH est passagèrement à des taux supraphysiologiques, en attendant que la biosynthèse stéroïdienne dans la zone fasciculée se normalise (fig. 1) [15, 16].

L'insuffisance de l'axe HHS est-elle prévisible?

Il y a des facteurs de risque d'une insuffisance de l'axe HHS. Plus la dose de glucocorticoïdes est élevée et plus le traitement dure, plus le risque d'insuffisance corticosurrénalienne est élevé [17]. Il l'est également si les patients prennent des glucocorticoïdes de synthèse à doses thérapeutiques matin et soir, du fait que la prise vespérale supprime davantage la sécrétion d'ACTH. Cela vaut également pour les glucocorticoïdes de synthèse à longue demi-vie [18]. Les glucocorticoïdes de synthèse tels que la prednisone et la dexaméthasone, à doses supraphysiologiques, présentent l'avantage de provoquer une rétention saline nettement moins marquée et ont un effet anti-inflammatoire nettement plus puissant que l'hydrocortisone, mais ils inhibent plus fortement l'axe HHS (tab. 3). En raison des grandes différences interindividuelles d'effets des glucocorticoïdes de synthèse, il n'est pas possible de prévoir à quel point l'axe HHS sera supprimé chez un patient individuel.

Tous les patients traités par glucocorticoïdes à doses pharmacologiques pendant un certain temps, après

**Figure 1**

Récupération de l'axe HHS après corticothérapie de longue durée. La sécrétion d'ACTH reprend plusieurs semaines avant celle de cortisol. La vitesse de cette récupération est fonction de la durée et de la dose du traitement stéroïdien.

Tableau 3

Spécialités de glucocorticoïdes pour traitement systémique.

Nom	Demi-vie	Puissance anti-inflammatoire relative	Dose de substitution physiologique pour adultes
Hydrocortisone (Cortisol)	8–12 h	1	20 mg/j
Prednisone		4	5 mg/j
Prednisolone	18–36 h	4	5 mg/j
Méthylprednisolone		5	4 mg/j
Triamcinolone		5	4 mg/j
Dexaméthasone	36–54 h	25–50	0,5 mg/j

Adapté d'après A.S. Krasner [18].

avoir atteint une dose physiologique de stéroïdes (équivalant à 5 mg de prednisone/jour) ou après interruption de leur traitement, doivent être traités comme ceux ayant un manque d'ACTH, qui provoque une insuffisance corticosurrénalienne secondaire. Sans substitution, ils peuvent en présenter les symptômes [19]. Dans des situations de stress (infections, opérations, etc.) surtout, une thérapie de substitution doit être mise en route, ou sa dose augmentée, éventuellement par voie intraveineuse.

Comment interrompre?

Dans le but de prévenir les symptômes d'une insuffisance corticosurrénalienne secondaire, les stéroïdes doivent être interrompus prudemment sur plusieurs mois, si la maladie de base l'autorise [17]. Les médecins ne savent souvent pas à quelle rapidité la dose de glucocorticoïdes peut être réduite en toute sécurité. Il n'y a aucune évidence sur la meilleure manière de faire ni sur la durée de cette réduction. Une revue de 2002 n'a montré aucune différence significative entre plusieurs schémas de réduction des glucocorticoïdes plus ou moins longs, quant à la manifestation d'une insuffisance corticosurrénalienne, d'un syndrome de sevrage de stéroïdes et d'une nouvelle flambée de la maladie [20]. Cette revue a analysé des études dans lesquelles les glucocorticoïdes ont été interrompus progressivement sur 7–21 semaines.

La diminution progressive de la dose de glucocorticoïdes doit donc se faire de manière empirique (fig. 2 ) . Le but est de prévenir à la fois une nouvelle flambée de la maladie de base et une insuffisance corticosurrénalienne.

Dans une première phase, et en fonction de la maladie de base, les glucocorticoïdes peuvent être diminués sur plusieurs semaines de leur dose supraphysiologique à une dose physiologique, équivalant à 5 mg de prednisone/jour. Si la dose est de plus de 40 mg de prednisone/jour, elle peut être réduite toutes les 1–2 semaines de 5–10 mg, puis de 5 mg toutes les 1–2 semaines. Si elle est inférieure à 20 mg, alors de 2,5 mg toutes les 2–4 semaines jusqu'à la dose de substitution physiologique. A cette phase, il n'y a aucun risque d'insuffisance corticosurrénalienne. Ensuite de quoi, la dose est réduite de 1 mg toutes les 2–4 semaines, en fonction du bien-être du patient.

Comme alternative, après avoir atteint la dose équivalant à 5 mg de prednisone/jour, le patient peut passer à l'hydrocortisone, 15 mg le matin et 5 mg l'après-midi. Sa demi-vie est inférieure à celle de la prednisone, ce qui est meilleur pour la récupération de l'axe HHS. La dose peut ensuite être réduite de 2,5 mg chaque semaine, jusqu'à ce que le patient ne prenne plus que 10 mg d'hydrocortisone le matin.

Ni l'hydrocortisone ni la prednisone ne doivent se prendre le soir/la nuit, car cela ralentit la récupération de l'axe HHS. La prise de la dose de substitution 1 jour sur 2 ne l'accélère pas non plus [21]. Dès que la dose de substitution a atteint 10 mg d'hydrocortisone/jour, l'axe HHS peut être testé (fig. 2).

Un cortisol >500 nmol/l, dosé 24 heures après la prise de la dernière dose de substitution à 8 h du matin, exclut toute insuffisance corticosurrénalienne significative, ce qui fait que la substitution peut être interrompue [8].

Un cortisol dosé à 8 h du matin <100 nmol/l confirme la persistance d'un axe HHS insuffisant, et la substitution doit être poursuivie. Une nouvelle évaluation de l'axe HHS peut se faire après 4–6 semaines.

Si le cortisol dosé le matin est entre 100 et 500 nmol/l, il n'est pas possible d'exclure une insuffisance corticosurrénalienne secondaire, et il faut tester l'axe HHS.

Le standard-or est le test d'hypoglycémie. Une augmentation du cortisol à >500 nmol/l exclut une insuffisance cliniquement significative de l'axe HHS [22]. Mais ce test n'est pas très agréable pour les patients. C'est pourquoi je préfère le test au Synacthen. Une augmentation du cortisol à >500 nmol/l 30 ou 60 minutes après 250 µg de Synacthen intraveineux exclut lui aussi une insuffisance cliniquement significative avec une grande probabilité [22]. Ce test est bien toléré par les patients et peut se faire sans problème en ambulatoire. En ce qui concerne le test à la Métopirone, je suis sceptique. Il peut également se faire en ambulatoire, mais déclencher une crise addisonienne [22].

Proposition d'adaptation de la dose de substitution dans des situations de stress

- *Fièvre*: si >37° doubler la dose; si >38° la tripler; si >39° la quadrupler.
- *Soirées stressantes*: ajouter 5–10 mg d'hydrocortisone le soir.

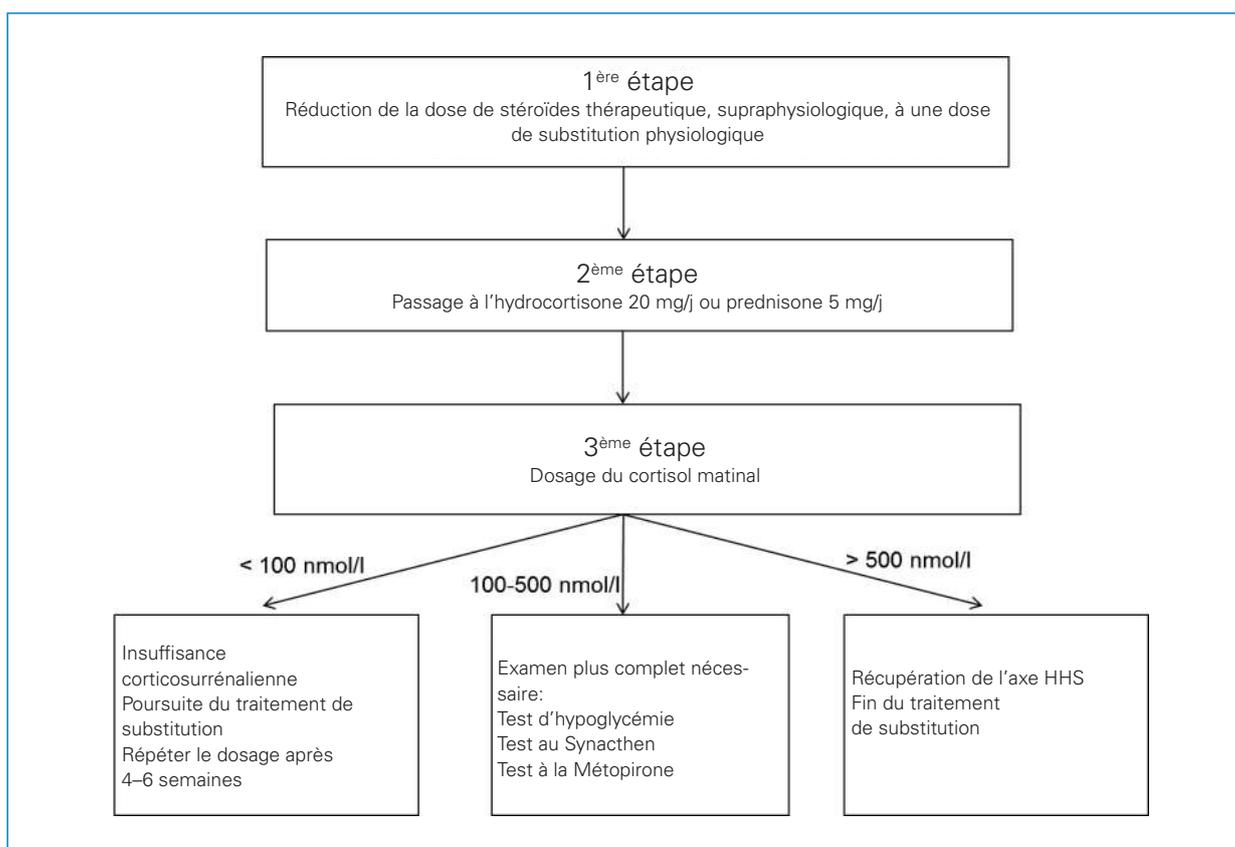


Figure 2

Algorithme utilisable pour interrompre progressivement une corticothérapie de longue durée. Les doses de substitution de glucocorticoïdes physiologiques correspondent à une dose journalière équivalente à 20 mg d'hydrocortisone ou 5 mg de prednisone (adapté d'après [17]).

- *Efforts prévus (marche en montagne, randonnée à ski, etc.):* doubler la dose du matin et évt celle de l'après-midi.
- *Périopératoire:* Solu-Cortef 200 mg i.v./24h ou 50 mg i.v. en bolus toutes les 6 heures.
- *Situations d'urgence (accident, état de choc, forte fièvre, convulsions):* Solu-Cortef 100 mg i.v. ou i.m. en bolus, puis 200 mg i.v./24 h ou 50 mg i.v. en bolus toutes les 6 heures. Ensuite diminution de la dose en fonction de la clinique.

La crise addisonienne est rare, mais toujours fatale en l'absence de traitement, donc la traiter sans délai à la moindre suspicion et sans attendre les résultats de laboratoire.

Remerciements

Je remercie très cordialement le Dr Jürgen Fehrenbach, spécialiste FMH en Médecine interne, Kreuzlingen, de ses critiques et remarques constructives.

Correspondance:

Dr Vojtech Pavlicek
Leitender Arzt
Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung
Medizinische Klinik
Kantonsspital Münsterlingen
CH-8596 Münsterlingen
[vojtech.pavlicek\[at\]stgag.ch](mailto:vojtech.pavlicek[at]stgag.ch)

Références

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références sous www.medicalforum.ch.