

Arrêt des corticoïdes dans les rhumatismes inflammatoires



Pr A Saraux
CHU de la Cavale Blanche
29609 Brest Cedex

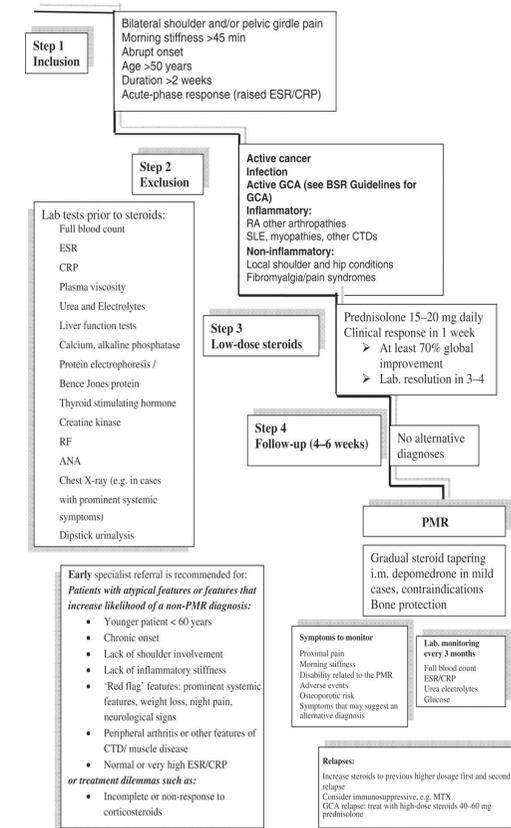
Déclaration d'intérêts

**Au cours des trois dernières années,
avec les sociétés Pharmaceutiques suivantes**

- Recherches cliniques : Roche, Chugai, Bristol Myers Squibb, Abbvie, UCB, Pfizer, MSD, Nordic, Novartis
- Advisory Boards : Roche Chugai, Bristol Myers Squibb, GSK, UCB, MSD
- Cours, formations : Roche, Chugai, Bristol Myers Squibb, Abbvie, UCB, Pfizer, MSD, Novartis
- Aides pour des recherches : Roche, Chugai, Bristol Myers Squibb, Abbvie, UCB, Pfizer, MSD, Novartis

Plan

- Madame A a une PPR traitée par corticoïdes selon les recommandations de la BSR.
- L'évolution est favorable lors de la diminution.
- Vous arrivez à 6 mg de cortancyl.
- Que faites-vous?



Plan

- Quel est le risque?
- Quels sont les déterminants du risque?
- Que font les rhumatologues en pratique?
- Que dit la littérature?
- Que font les endocrinologues en pratique?
- Conclusion

Quel est le risque?

- Risques
 - Insuffisance surrénale lente
 - Réactivation maladie
- Revue de la littérature décevante
 - Très peu d'études scientifiques
 - Aucun consensus sur la CAT
 - Propositions très hétérogènes, basées sur des données théoriques et non des données objectives

Quel est le risque?

- Insuffisance surrénale aiguë
- Perception du risque variable selon les spécialités
- Aucune donnée valable sur l'incidence dans une revue systématique de la littérature récente

Goichot, Presse Med 2007

Richter, Endocrinol Metab Clin North Am 2002

Quels sont les déterminants du risque?

- Posologie
 - Origine des données :
 - Etudes scientifiques (très peu et ne comportant pas l'insuffisance surrénale aiguë comme critère de jugement),
 - Opinions personnelles et empirisme (surtout)
 - Le consensus : posologie faible
 - Variabilité définition posologie faible: 5, (le plus fréquent), 7,5, 10 mg/j prednisone
 - La Rochelle : pas de risque en dessous de 5 mg/j, risques au dessus de 5
 - Mais résultats obtenus chez des patients à posologie stable
- Durée du traitement
- Variations interindividuelles
- Type de corticoïdes et mode de prescription

Facteurs prédictifs

- Nature des corticoïdes
- Voie d'administration
- Durée du traitement
- Posologie

Facteurs prédictifs Nature du stéroïde

Produit	Effet de freinage sur l'ACTH	Equivalence (mg)	Demi-vie biologique (heures)
Cortisone	1	25	8 à 12
Cortisol	1,25	20	8 à 12
Prednisone	3-5	5	12 à 36
Prednisolone	3-5	5	12 à 36
Triamcinolone	4	4	12 à 36
Dexaméthasone	5-35	0,75	36 à 54

Facteurs prédictifs : voie d'administration

- **Per os ou IV** : majorité des cas de complications de la corticothérapie
- **Voie locale** : passage de dermocorticoïdes par voie systémique
 - Stéroïdes fluorés (dexaméthasone, bétaméthasone, béclométasone)
 - Selon caractère occlusif du pansement, étendue des lésions cutanées
- **Inhalation** quelques cas décrits de signes cliniques hypercorticisme ^{1,2}
- **Instillation nasale**
- **Voie intra articulaire, rectale, péridurale...** freinage transitoire ³

Facteurs prédictifs : posologie

Prednisone	Patients	CRH		
mg/j		Absente	Faible	Normale
<5	60	9 (15)	29 (48)	22 (37)
5-9	61	5 (8)	25 (42)	31 (50)
10-14	43	7 (16)	25 (53)	13 (31)
15-19	41	3 (7)	19 (46)	19 (47)
20-25	17	4 (24)	8 (47)	5 (29)
>25	57	15 (26)	29 (50)	13 (24)
Toutes	279	43	133	103

Facteurs prédictifs : durée

Durée	Patients	CRH		
Semaines		Absente	Faible	Normale
1-4	29	1 (4)	13 (46)	15 (50)
5-8	29	7 (24)	12 (41)	10 (35)
9-12	41	5 (12)	16 (39)	20 (49)
13-24	30	2 (7)	15 (50)	13 (43)
25-49	76	11 (14)	36 (47)	29 (39)
50-100	38	12 (32)	21 (55)	5 (13)
>100	36	5 (14)	20 (56)	11 (30)

Facteurs prédictifs

- Finalement...
- Durée, dose, voie d'administration : orientation grossière
- Très grande variabilité individuelle
- **Seuls les signes cliniques d'imprégnation cortisolique** sont réellement prédictifs
 - Faciès cushingoïde, vergetures pourpres, amyotrophie des racines, obésité androïde, fragilité cutanée...

Classification des patients en fonction du risque d'insuffisance surrénalienne

- **Peu de risque** : corticothérapie < 3 semaines
- **Risque élevé** :
 - Corticothérapie > 3 sem. avec posologie > 10 - 20 mg/j de prednisone
 - Et signes cliniques hypercorticisme
- **Incertitude** : prednisone entre 5-10 mg/j pendant une durée > 1 mois

Que font les rhumatologues en pratique?

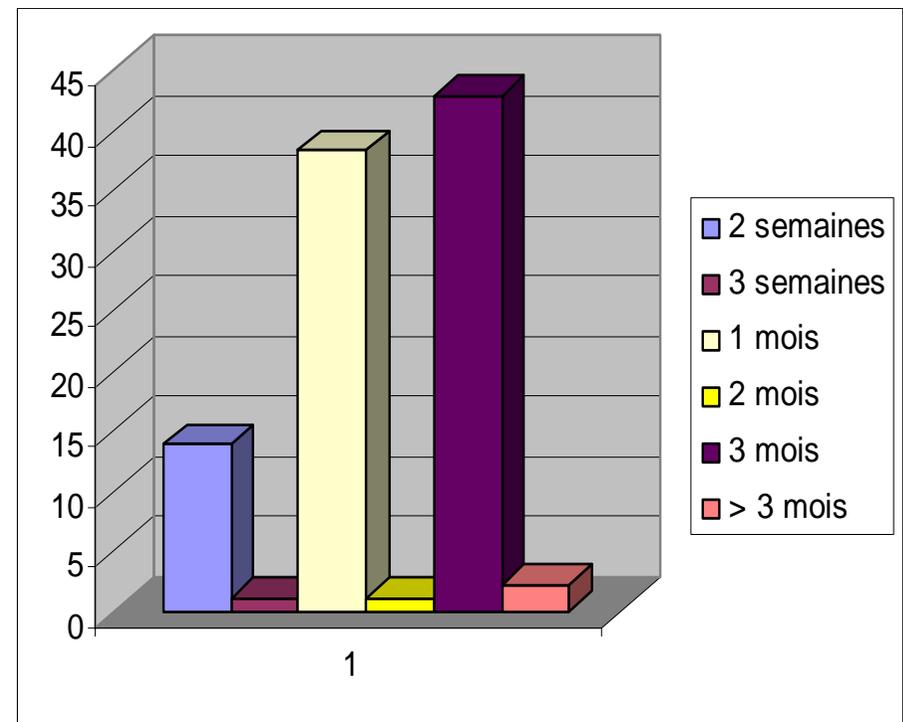
- Grande variabilité dans les CAT proposées
 - Dans la vitesse de décroissance
 - Test au synacthène svt proposé mais modalités très variables
 - Supplémentation par hydrocortisone souvent proposée, mais modalités variables
- Empiriques, basées surtout sur des opinions personnelles forgées à l'aide de données scientifiques (très) indirectes
- Parfois proposées par des personnes n'ayant aucune expérience en pratique
- Consensus :
 - Diminution progressive des doses
 - Corticothérapie à jours alternés sans intérêt
 - Si test fonctionnel utilisé, faire celui au synacthène

Que font les rhumatologues en pratique?

- ✓ Arrêt du corticoïde à 5 mg/j (ou 7,5 ou 10) et remplacer par de l'hydrocortisone (durée variable)
- ✓ Décroissance du corticoïde jusqu'à 0, en ajoutant (ou non) de l'hydrocortisone à partir de 5 mg/j (ou 7,5 ou 0)
- ✓ Test au synacthène (ou non). Dose 0 mg/j (ou 5 ou...) Utile en théorie. Utile en pratique?

Que font les rhumatologues en pratique?

- ✓ Tirage au sort de 210 rhumatologues, 90 réponses
- ✓ Observation de PPR qui va bien
- ✓ Tous diminuent progressivement les corticoïdes
- ✓ Stratégie de prévention à partir de
 - 2 semaines : 12,9 %
 - 3 semaines : 1,2 %
 - 1 mois : 38,8 %
 - 3 mois : 43,5%
 - Plus de 3 mois : 2,4 %



Que font les rhumatologues en pratique?

✓ Test au synacthène

- ✗ 13,8 %

- ✗ Paliers variables (m = 2,9 mg, range = 0-5)

✓ Cortisolémie : 7,6 %

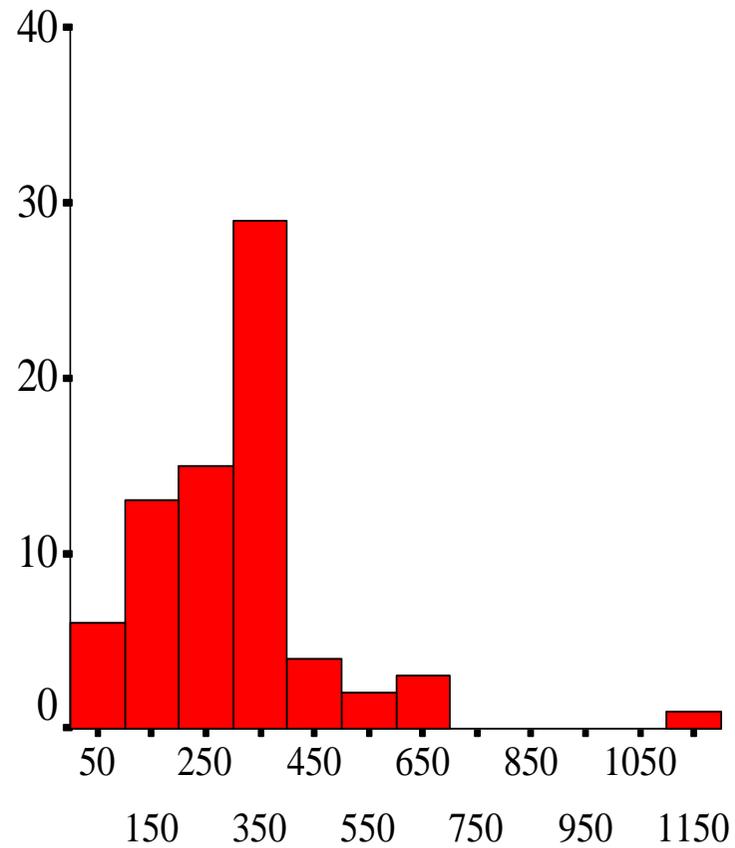
✓ Hydrocortisone

- ✗ 18,2 %

- ✗ Paliers variables (m = 4,7 mg, range = 0-10)

Que font les rhumatologues en pratique?

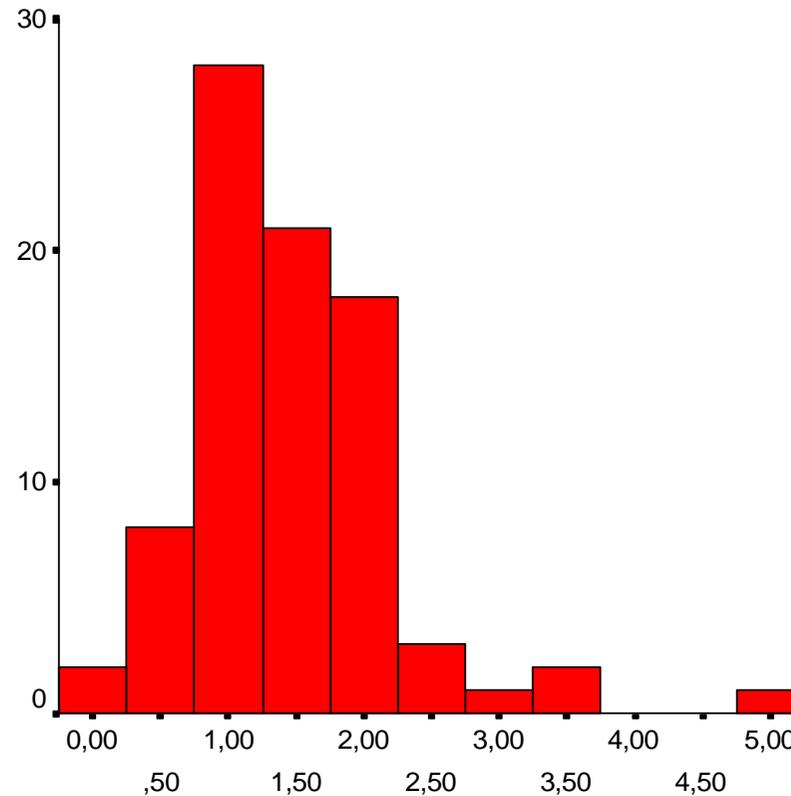
Moyenne = 305,6 j +/- 315, extrêmes = 21-1110



Durée totale de la décroissance (jours)

Que font les rhumatologues en pratique?

Moyenne = 1,46 g \pm 0,8
Extremes = 0,12 – 5,1



Que font les rhumatologues en pratique?

- Tous adoptent une stratégie de prévention
- Tous admettent une diminution lente et progressive
- Mais grande hétérogénéité dans la définition de la diminution

Correspond à la littérature

- Tous adoptent une stratégie de prévention  Consensus
- Tous admettent une diminution lente et progressive  Consensus
- Mais grande hétérogénéité en pratique  Littérature hétérogène

Que font les rhumatologues en pratique?

- Diminution prudente et progressive
- Test au synacthène?
 - Intérêt à prouver : aucune étude permettant de dire que son résultat est corrélé au risque d'insuffisance surrénale aiguë
 - Ne teste que la surrénale alors que le mécanisme primitif est l'inhibition hypophysaire
 - Utilise des doses supraphysiologiques
 - Bon test pour prédire la réponse à un stress mais probablement mauvais pour prédire le risque d'insuffisance aiguë
 - Substituer l'ensemble des patients ayant une réponse insuffisante peut aboutir à traiter inutilement la plupart d'entre eux
 - En attendant études plus convaincantes, principe de précaution?
- Substitution hydrocortisone
 - Oui si stress, chirurgie (quoique littérature plutôt rassurante)
 - Autres situations : intérêt à prouver
 - En attendant études plus convaincantes, principe de précaution?

Molécule	nom commercial	Equivalence en mg (pour 1 cp de 5mg de prednisone)	nature de la molécule	activité minéralocorticoïdes (Unité absolue / Prednisone)	activité anti inflammatoire (Unité absolue / Prednisone)	Frénation de l'axe HHS	Demi vie biologique	Demi vie plasmatique
CORTISONE	Cortisone	25	11 céto	0,8	0,8	—	8 à 12 H	0,5 H
CORTISOL (hydrocortisone)	Hydocortisone	20	11 béta OH	1	1	court (12H)	8 à 12 H	1 à 2 H
PREDNISONE	Cortancyl	5	Delat 1-2 11 céto	1 à 0,8	4	court	12 à 24H	4 H
PREDNISOLONE	Hydrocortancyl, solupred	5	Delat 1-2 11 béta OH	0,8	4	court	12H à 36H	3 à 6H
METHYLPREDNISOLONE	Médrol, Solumédrol	4	derivés fluorés en C6 et C9	0,2 à 0,5	5	intermédiaire (12 à 24H)	12H à 36H	3 à 4H
TRIAMCINOLONE	Tedarol, Kénacort, Hexatrione	4	derivés hydroxylés en C6 et C9	0	5	intermédiaire	36 à 54H	3 à 4H
CORTIVAZOL	Altim	0,3	Fluoré	0	50	longue (36 à 54 H)	> 36H	> 6H
BETHAMETHAZONE	Celestene, Diprostène, Betnesol	0,75	Fluoré	0	30	longue	> 36H	> 6H
DEXAMETHAZONE	Decadron, Dectancyl	0,75	Fluoré	0	30	longue	> 36H	> 6H

Effet minéralo corticoïde

Effet anti-inflammatoire

Nombreuses molécules

Équivalence établie in vitro, In vivo ?

Grande variabilité interindividuelle

Que dit la littérature

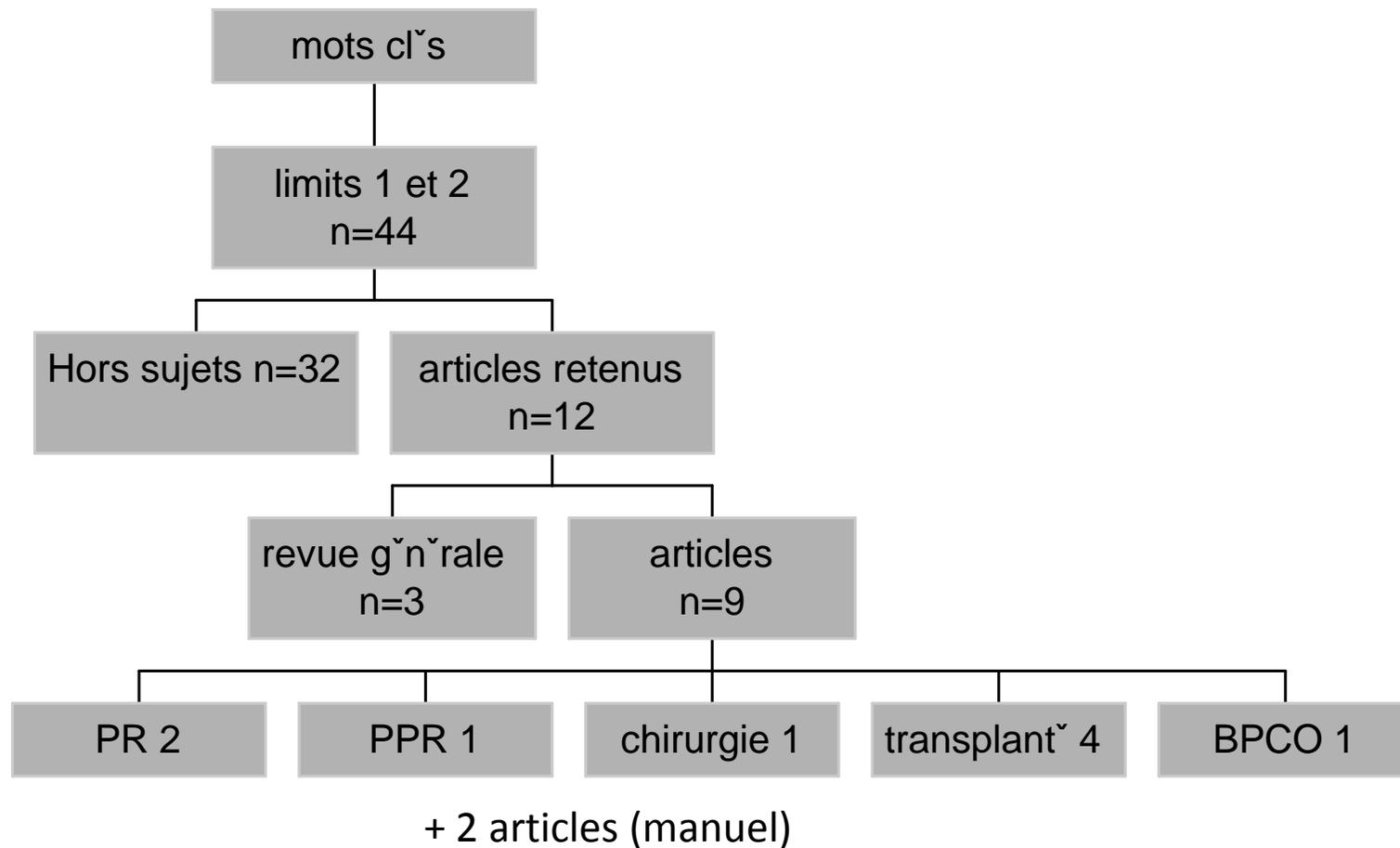
Comment interrompre une corticothérapie à faible dose, administrée au long court , dans la PR ? Modalités ? Surveillance ?

- Rheumatoid arthritis [MeSH]
- steroids [MeSH]
- Substance withdrawal[MeSH]

Dernis E et al. Joint Bone Spine. 2010;77(5):451-7

Broersen, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015 100(6):2171-2180,

Que dit la littérature



Exploration de l'axe Hypothalamo Hypophysaire surrénalien HPS

- Dosage de base :
 - Cortisolémie entre 6 et 8 h :
 - » > 190 micro grammes /l ou 550 nmol/l : normale,
 - » < 30 microg ou 85 nmol/l : insuffisance corticotrope,
 - » entre 30 et 190 micro grammes /l : ?
- Dosage dynamique :
 - Test à la metyrapone 30 mg/kg administrée à minuit métopirone®
 - Hypoglycémie provoquée à l'insuline :
 - » test de référence, exploration de l'ensemble de l'axe, milieu spécialisé, hospitalier
 - Test au Synacthène® n'explore pas tout l'axe, mais simple et supra physiologique
 - TS simple ou standard : 250 microgrammes d'ACTH IV dosage cortisol t0, t30 et t60 min (Nle si C > 180-200 microgrammes à tous les temps)
 - TS faible dose : 1 microgrammes d'ACTH IV dosage cortisol t0, t30 min (Nle si C > 180-200 microgrammes à tous les temps)
 - Les limites de ces deux tests en réduisent l'intérêt pratique

Que dit la littérature

Quand est - il envisagée ou nécessaire

- « Agression » : **Sevrage d'urgence**
 - intervention chirurgicale
 - infections
- Apparition d'une complication liée au corticoïdes :
 - infections (cf supra)
 - métaboliques ?
 - digestives ?
 - oculaires ?
 - cardiovasculaires ?
- Maladie traitée par Gs est contrôlée : **Sevrage programmée**
 - PR en rémission ?

Vollenweider P et a. Praxis 2003;92:1675-1682
Goichot B et al. Presse Médicale 2007 36 : 1065-1071
Belmatoug M et al. Actualités Rhumatologiques 1992
Cantagrel A Rev Rhum juin 1997

Que dit la littérature
Sevrage « d'urgence » :
Couvertures péri opératoires et infections

Auteurs -Année	Dessin de l'étude	Population étudié	Caractéristiques de la	Intervention thérapeutique à l'étude	Critères étudiés	résultats
Glowniak JV et al. Surgery 1997	Monocentrique, randomisé double aveugle	Intervention chirurgicale programmée chez patient prenant cs > 7,5 mg/j depuis > 2 mois, à l'inclusion test au synacthène standard anormal	n=17, (SR 0, Vétérans) 12 PCB et 6 CS (1 patient étudié 2 fois) dont (4 RA, 4 BPCO, autres)	groupe étudié 100 mg Cortisol 1 h avant l'intervention puis 25mg/6h pdt 2 jours puis 25mg/12h pendant 1 j n =5 (+1) Groupe contrôle : SSI IV même nombre d'injection n= 12	TA, Temps d'intervention et d'anesthésie (J3 pré op et post op)	Aucune différence significative entre les 2 groupes pour : TA, durée intervention ...

Que dit la littérature
Sevrage « d'urgence » :
Couvertures péri opératoires et infections

- Intervention minimales (anesthésie locale), infection sans fièvre :
 - Pas de supplémentation, traitement habituel
- Interventions mineures (hernie inguinale, procédures < 1h), infection fébrile sans signe de gravité :
 - 25 mg/j HC pendant 1 jour
- Interventions «modérées» (cholécystectomie, PTH...), infection sévère :
 - 50-75 mg/j HC pendant 2 jours
- Interventions lourdes (chirurgie cardiaque, colectomie totale...), choc septique :
 - 100-200 mg/j HC pendant 2-3 jours (50 mg/6h débuté 2 h avant l'intervention)

Niveau IV

Que dit la littérature

Auteurs -Année	Dessin de l'étude	Population étudié	Caractéristiques de la population	Critères étudiés (principal en gras)	Résultats	Commentaires (discussion)
Bacon PA et al. Lancet 1966	descriptive prospective : sevrage programmé 1 mg/mois (mais adapté au symptômes)	PR "contrôlée" (dm 14 ans) depuis au moins 3 mois (AINS, repos)	n=38 durée du traitement corticoïdes 7,5 ans (0,5 à 16)	*Evaluation tous les mois : force de préhension, DM, NAD, Hb, VS, Cortisol, *Test synacthène et hypoglycémie provoquée (Io) §	* Sevrage complet n= 10 * Echec du sevrage n= 23 (23 poussée PR ; seulement 8/23 Axe HHS supprimé) * Infection lors du sevrage n=1	Sevrage plus fréquent si cs < 5 ans Décroissance moyenne observée est de 1mg par 3,5 mois

§ Daly JR et al. ARD 1967, 26, 18

Que dit la littérature

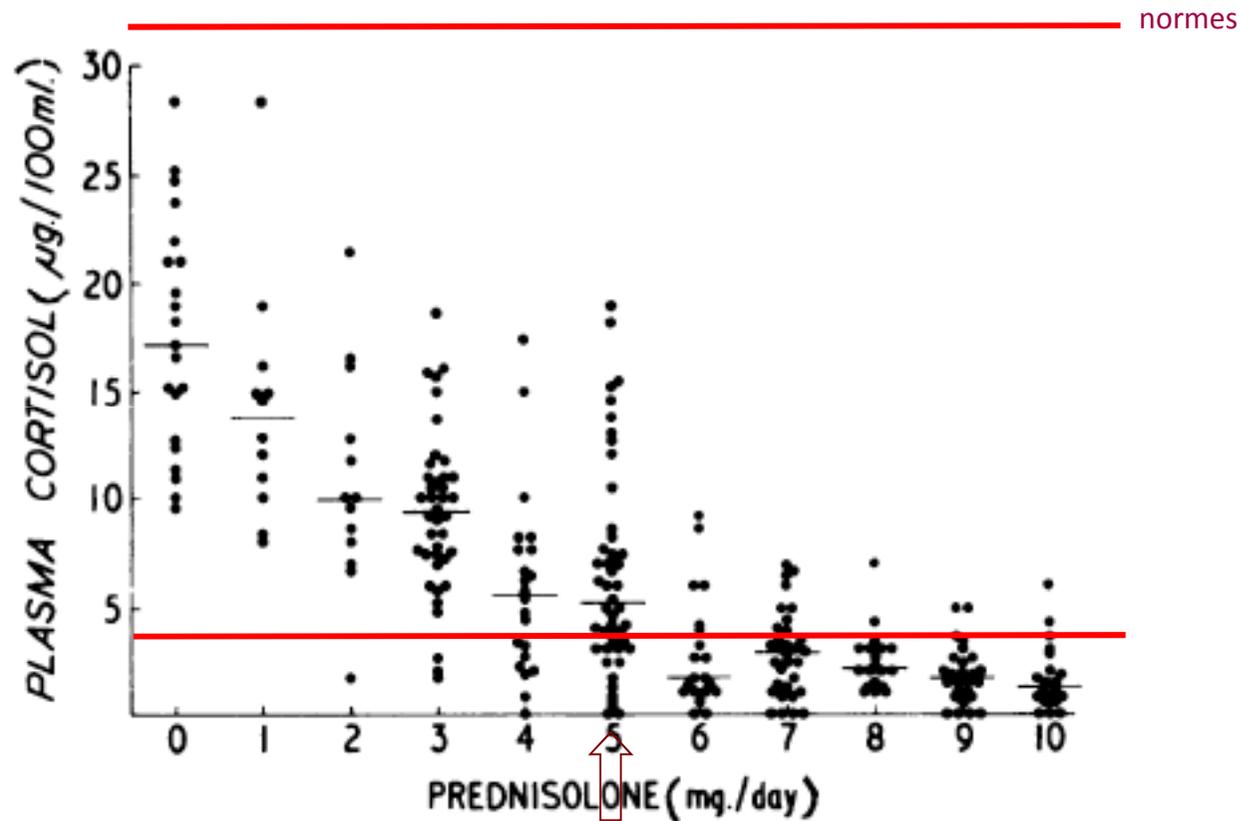


Fig. 1.—10.00 a.m. plasma cortisol levels at different daily prednisolone dosages. Horizontal dash represents median level.

Que dit la littérature

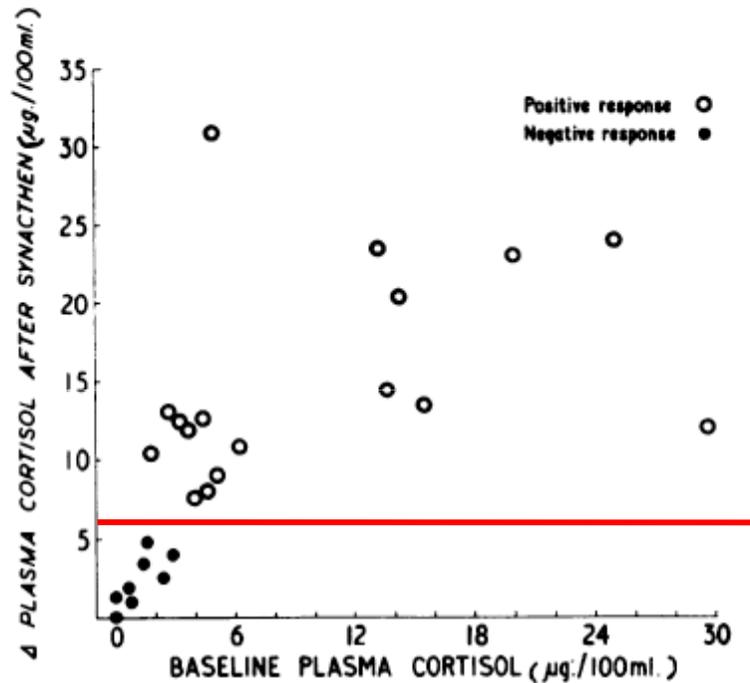


Fig. 2.—Rise (Δ) in plasma cortisol level 30 min. after 0.25 m Synacthen plotted against pre-Synacthen plasma cortisol level. Solid circles represent negative or impaired responses.

Test au Synacthène

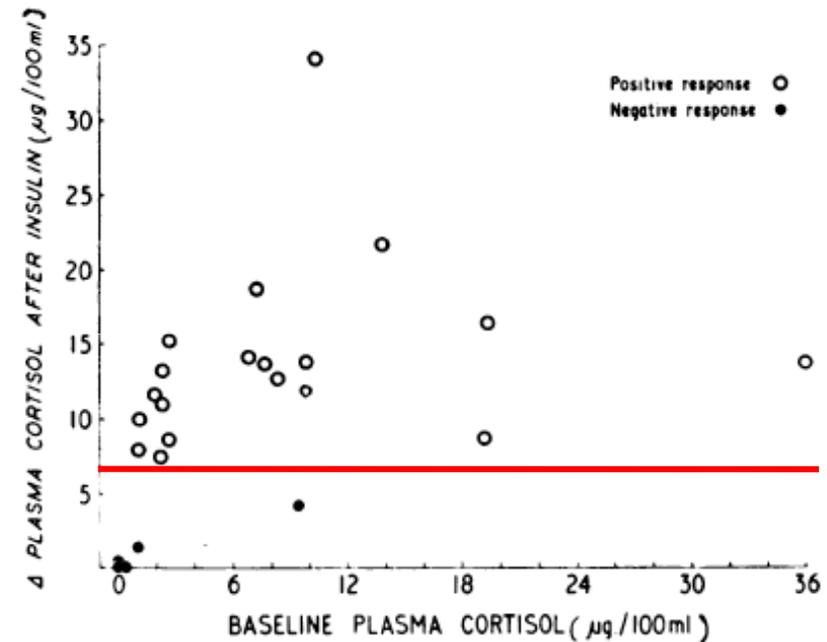


Fig. 3.—Maximum rise (Δ) in plasma cortisol level after insulin plotted against pre-insulin plasma cortisol level. Solid circles represent negative or impaired responses.

Test d'hypoglycémie
provoquée à l'insuline(0,1 à 0,15 UI/kg)

Que dit la littérature

- Traitement prolongé :
 - Information : à l'arrêt risque d'insuffisance surrénalienne pendant plusieurs mois voire 1 année et ISA si stress
 - Sevrage : décroissance de 10% de la dose tous les 10 à 15 j jusqu'à 10 mg/j puis 1mg/mois jusqu'à 7,5 à 5mg/j Puis
 1. Ou Hydrocortisone 20 mg/j puis 20 mg/j 1 semaine, 15 mg/j 1 semaine, 10 mg/j 1 semaine puis 5 mg/j 1 semaine
 2. Ou Hydrocortisone 20 mg/j tentative de sevrage à jours alterné : administration de la dose le matin à 8 h toutes les 48 heures
 3. Ou Hydrocortisone 20 mg à 30 mg/j pendant 1 mois puis test Synacthène
 - » Si correct : arrêt (cortisol de base nle et X2 à 1h)
 - » Si insuffisant reprise de HC pour 3 mois
 4. Ou Prednisone 1 mg/ mois jusqu'à l'arrêt
 - Suivi :
 - Uniquement clinique pour certains
 - Et biologique : cortisolémie des 8 h et test au synacthène

- Sevrage programmé : modalité, surveillance
 - Aucune étude comparative des modalités
 - Peu ou pas de données dans les autres pathologies « transposables » dans la PR
 - 1 étude de décroissance avec réalisation de test dynamique

- Sevrage d'urgence
 - Une étude comparative de faible effectif
 - Avis d'expert largement répandu

Insuffisance corticotrope chronique post corticothérapie

- Tableau clinique peu spécifique
 - ✓ Asthénie, adynamie, anorexie, nausées
 - ✓ Myalgies, arthralgies
 - ✓ HypoTA
 - ✓ Hypoglycémie
 - ✓ Hyponatrémie : de dilution (sécrétion inapproprié d'ADH, hypersensibilité à l'ADH)
- Pas d'insuffisance minéralocorticoïde (pas de fuite sodée, pas d'hyperkaliémie)
- Le diagnostic est exclusivement biologique : hormones
- **Important** : la notion de corticothérapie préalable
- **Difficulté** : aspect cushingoïde

Quel est vraiment le risque d'insuffisance corticotrope chez un patient traité par une corticothérapie au long cours ?

- L'insuffisance corticotrope existerait chez 1% des patients traités par corticoïdes
- En périopératoire : insuffisance surrénale aiguë (complications hémodynamiques ou métaboliques) compliquant une insuffisance corticotrope post-corticothérapie exceptionnelle : < 1%
- Néanmoins... couverture systématique

Syndrome de sevrage en glucocorticoïdes

(syndrome de dépendance physiologique)

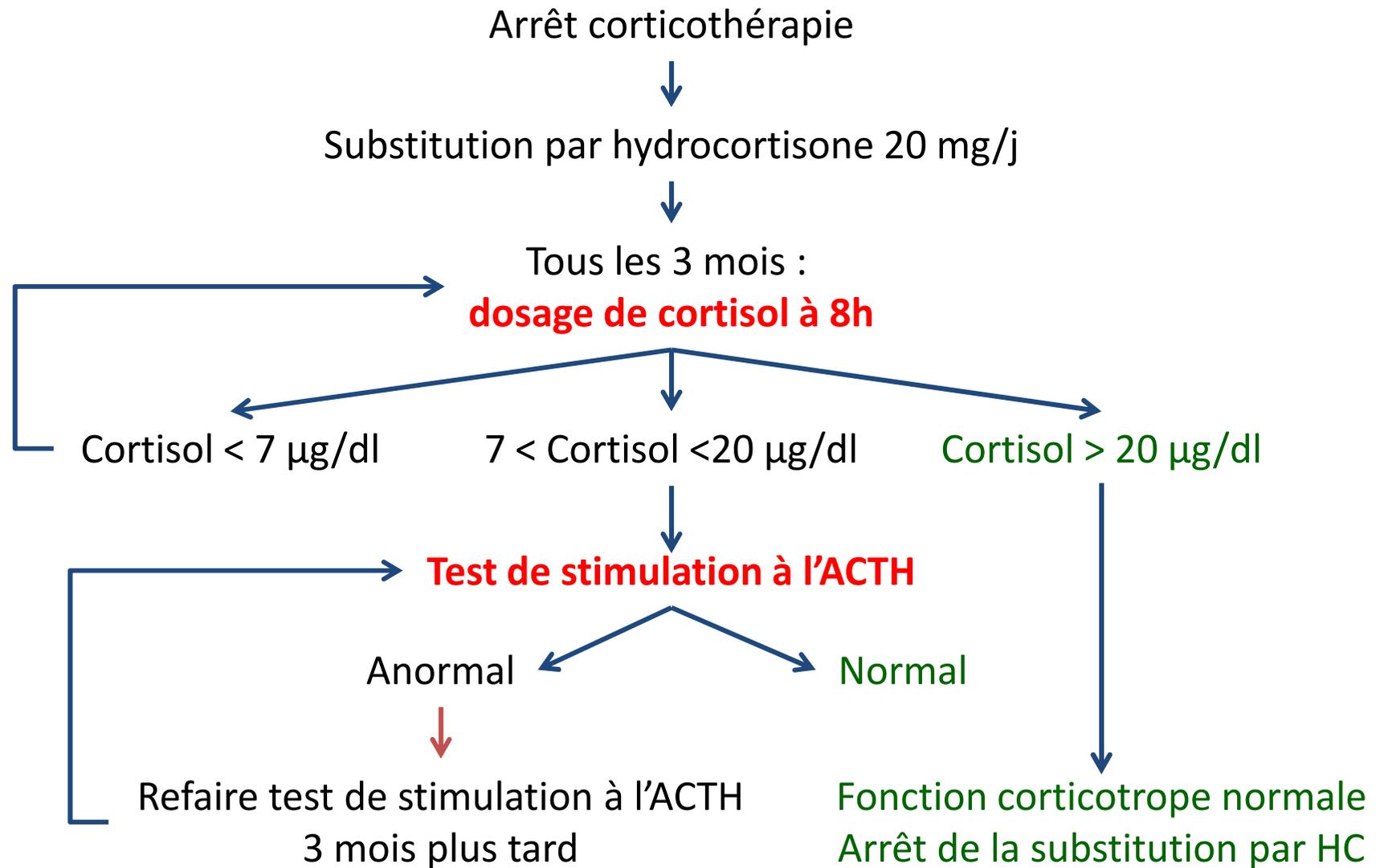
- Asthénie, léthargie, dépression, anorexie, amaigrissement, nausées ou vomissements, myalgies, arthralgies, céphalées, fébricule
- La reprise des corticoïdes (doses plus élevées) améliore les symptômes
- Nouvelle diminution encore plus progressive de la posologie

Test de stimulation à l'ACTH

- Mesure de la cortisolémie à 8 h
- Injection d'1 ampoule IM ou IV de tétracosactide immédiat 0,25 mg
- Mesure de la cortisolémie à 60 mn

N > 20 µg/dl ou 550 nM/L

Comment, en pratique, tester la fonction corticotrope après arrêt d'une corticothérapie ?



En pratique

- **Corticothérapie < 7,5mg/j et/ou < 3 semaines :**
pas de dépistage, pas de substitution
- Dans les autres cas, exploration
 - Cortisolémie de base **> 20 µg/dl** : pas de TSS, pas de substitution
 - Cortisolémie de base **< 7 µg/dl** : pas de TSS, substitution
 - *Hydrocortisone 25 mg : 20 mg le matin, 5 mg le midi*
 - Cortisolémie de base entre 7 et 19 µg/dl : TSS
 - Réponse satisfaisante au TTS (cortisolémie **>20 µg/dl**) : pas de substitution
 - Réponse insuffisante au TTS : substitution systématique ? (10 mg) à augmenter en cas de stress opératoire ou fièvre

En pratique (2)

Substitution en glucocorticoïdes lors de stress

Type d'intervention	Dose quotidienne	Durée
Stress mineur (Cure de hernie inguinale)	25 mg d'équivalent HC	1 prise
Stress modéré (Cholécystectomie, hystérectomie)	50 à 75 mg d'équivalent HC	24 à 48 h
Stress majeur (Colectomie, pancréato-duodénectomie)	100 à 150 mg d'équivalent HC	48 à 72 h

Sevrage de la corticothérapie

- Risque vital faible **mais non nul**
- Dose, durée, modalités et répercussion clinique donnent des **signes d'orientation**
- Cortisolémie matinale **non informative dans > 40%** des cas
- L'évaluation par β_{1-24} **ACTH est simple et bien corrélée** aux tests de référence
- La posologie de la « couverture » en HC lors de stress est **fréquemment surestimée**