

Corticoïdes : modalités d'arrêt du traitement

R. Coutant*, N. Bouhours-Nouet, F. Gatelais, S. Dufresne

Service d'Endocrinologie Pédiatrique, CHU Angers, 49000 Angers

Les modalités de sevrage d'une corticothérapie doivent être réfléchies à chaque fois que des corticoïdes sont donnés à une posologie importante (supérieure à la posologie substitutive) pendant une durée suffisante (> 15 jours), même si ils ne sont pas administrés par voie orale [1]. L'arrêt des corticoïdes expose d'une part à un risque de rechute de la maladie initiale ou de rejet (dans les transplantations d'organe), et d'autre part à un risque d'accident de sevrage en raison de la suppression prolongée de l'axe corticotrope. Les équivalences de doses avec l'hydrocortisone (hormonothérapie substitutive glucocorticoïde) sont relativement faciles à calculer pour des corticoïdes donnés par voie orale, mais plus difficiles à apprécier pour des dermocorticoïdes ou des corticoïdes inhalés, dont la pénétration systémique est plus aléatoire.

1. Effet freinateur des corticoïdes par voie orale sur l'axe corticotrope : établissement des équivalences en glucocorticoïdes

La production endogène de cortisol est estimée à 6-8 mg/m² de surface corporelle et par jour [2]. L'hormonothérapie substitutive glucocorticoïde emploie en général de l'Hydrocortisone® (= cortisol), à la posologie de 10 mg/m²/j : cette dose est un peu supérieure à la production endogène (comme dans la quasi-totalité des traitements hormonaux substitutifs), car la substitution ne reproduit pas parfaitement la physiologie du cortisol et en particulier le cycle nyctéméral physiologique de cortisol. Lorsque les glucocorticoïdes utilisés à titre anti-inflammatoire ont une activité biologique supérieure à cette substitution, ce qui est constamment le cas, ils freinent l'axe corticotrope. Les principaux corticoïdes utilisés à titre thérapeutique par voie orale sont la prednisone, la prednisolone, la dexaméthasone et la bétaméthasone. Ils ont une activité anti-inflammatoire 4 à 30 fois plus forte que l'hydrocortisone. Même si la puissance anti-inflammatoire est corrélée à la capacité à freiner l'axe corticotrope, il existe des variations selon les glucocorticoïdes dans ces activités respectives. Enfin, les comparaisons entre les différentes activités ont été le plus souvent réalisées dans des systèmes expérimentaux, *in vitro*, et ne tiennent pas compte des variations d'absorption intestinale

par exemple. Ces comparaisons ont cependant abouti à l'établissement des doses-équivalence en glucocorticoïdes utilisées en pratique, indiquées dans le tableau I.

2. Effet freinateur des corticoïdes inhalés et des dermocorticoïdes sur l'axe corticotrope

L'effet freinateur potentiel des corticoïdes inhalés sur l'axe corticotrope est beaucoup plus difficile à systématiser que l'effet des corticoïdes oraux, car il est difficile d'évaluer la pénétration systémique de la molécule. Néanmoins, les corticoïdes utilisés sont puissants, et l'on considère que 20 à 40 % de la dose administrée parvient au poumon, même si une chambre d'inhalation est employée (à condition qu'elle soit bien utilisée) [3]. On a pu ainsi évaluer la courbe dose de corticoïdes inhalés – pourcentage de freination de l'axe corticotrope endogène (tableau II). Chez l'enfant, lorsque l'on reste dans les limites posologiques conseillées, l'interférence avec l'axe corticotrope est minime. Néanmoins, elle devient significative pour des posologies supérieures à deux fois la limite supérieure conseillée. L'automédication, si elle n'est pas prévenue par une information efficace de la part du prescripteur à l'intention du patient et de sa famille (pas d'utilité thérapeutique sur la gêne respiratoire, danger sur l'axe corticotrope) peut aboutir facilement à ces posologies [3].

L'effet freinateur des dermocorticoïdes a été évalué à la fin du traitement chez plusieurs dizaines de patients, tous recevant des dermocorticoïdes de classe 2 ou 3 (Diprosone®). Près du quart avaient un axe corticotrope freiné après 3 semaines de traitement, surtout les enfants les plus jeunes, et 2 semaines après l'arrêt l'axe était encore freiné pour la moitié d'entre eux [4,5].

Tableau I
Équivalences anti-inflammatoires en glucocorticoïdes mg

Cortisol	20
Cortisone	25
Prednisone	5
Prednisolone	5
Dexaméthasone	0,75

* Auteur correspondant.
e-mail : recoutant@chu-angers.fr

Tableau II
Degré de freination de l'axe corticotrope avec les corticoïdes inhalés

	Dose habituelle	Posologie enfant	Suppression de l'axe corticotrope	
			10 %	30 %
Bécotide® = béclo méthasone	50- 250 µg	100-500	548	
Pulmicort® = budesonide aérosol	100-200	100-400	268	907
Flixotide® = fluticasone poudre	100-250-500	100-500	445	
Flixotide® = fluticasone aérosol	50-125-250	50-200	111	375

3. Les accidents de sevrage des corticoïdes

Les accidents de sevrage sont connus depuis l'utilisation des corticoïdes par voie orale au début des années 1960 [6], chez l'adulte comme chez l'enfant. Ils ont été également rapportés avec des corticoïdes inhalés (fluticasone à 6 fois la posologie recommandée) [7] ou des dermocorticoïdes chez l'enfant (Diprosone® pendant plus de 3 mois) [4,5], montrant **qu'aucune voie d'administration ne met à l'abri d'une insuffisance corticotrope**. Souvent le **ralentissement statural ou l'aspect d'imprégnation corticoïde sont pris comme des index cliniques simples du risque de freination corticotrope**. Lors de l'utilisation en inhalation ou par voie cutanée, le ralentissement statural ne semble pas un bon index de cette freination : les accidents de sevrage ont été décrits chez des sujets dont la croissance était conservée.

La symptomatologie des accidents de sevrage est assez variée et peu spécifique. Il peut s'agir **d'hypotension, voire de collapsus, de signes neuro-musculaires (myalgies, arthralgie, céphalée, somnolence, léthargie), digestifs (anorexie, nausée, vomissements, perte de poids), d'hypoglycémie, d'hyponatrémie, d'hypercalcémie...**

Cette symptomatologie ne correspond pas au déficit en minéralocorticoïdes, absent, en raison de la conservation de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone (il n'y a pas de risque de perte de sel), mais dépasse également les effets des glucocorticoïdes (et de leur suppression) sur le métabolisme. On suppose qu'ils sont liés aux effets centraux et hémodynamiques des corticoïdes (et donc aux conséquences centrales et hémodynamiques de leur sevrage brutal) : diminution du CRH, des peptides dérivés de la POMC, du tonus noradrénergique et dopaminergique, des glucocorticoïdes [8].

4. Quand craindre une freination de l'axe corticotrope ?

La suppression est probable si la posologie est supérieure à 12 mg/m²/j d'équivalent-prednisone orale pendant plus de 21 jours (ou 0,4 mg/kg/j d'équivalent-prednisone pendant plus de 21 jours), si le traitement

est donné le soir, si le faciès est cushingoïde, si la posologie de corticoïdes inhalés dépasse 5 fois la dose maximum conseillée pendant plusieurs semaines, ou si les dermocorticoïdes sont donnés sur une large surface corporelle pendant plusieurs mois.

À l'inverse, la suppression est improbable si la durée d'administration est inférieure à 15 jours, si la posologie est inférieure à 3 mg/m²/j d'équivalent prednisone orale [9].

L'arrêt brutal d'une corticothérapie est possible si elle a duré moins de 3 semaines (sous réserve que la maladie initiale le permette, attention à l'effet rebond).

L'arrêt progressif est nécessaire lorsque la posologie a été supérieure à 5 mg/m² d'équivalent prednisone pendant plus de 3 semaines. Un schéma de décroissance est couramment utilisé : **il correspond à une baisse de 10 % de la dose tous les 10-15 jours jusqu'à l'équivalent de 10 mg/m²/j hydrocortisone, permettant en général l'arrêt du traitement.** Attention si le schéma thérapeutique de la maladie prévoit une décroissance plus rapide : il peut y avoir un accident de sevrage sous traitement [10] ! **En cas de corticothérapie particulièrement longue, la validation de l'arrêt par un test au synacthène peut être proposée.** Le test est nécessaire en cas d'asthénie importante à l'arrêt. L'axe corticotrope est normal si la cortisolémie à 8 h est supérieure à 5 µg/dl et si la réponse au synacthène est supérieure à 18 µg/dl. **Si les valeurs de base et au pic sont insuffisantes, il est nécessaire de donner de l'hydrocortisone 10 mg/m²/j en 2-3 prises (à tripler en cas de fièvre).** Si la valeur de base est suffisante mais pas le pic, on peut réserver la supplémentation en hydrocortisone aux périodes de fièvre ou de grande asthénie. La suppression de l'axe corticotrope dure rarement plus d'un an.

Références

- [1] Dommergues JP, Chalumeau M. Corticothérapie chez l'enfant. In : Progrès en Pédiatrie, Doin (Ed) 2010.
- [2] Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, et al. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1971;33:14-22.
- [3] Martin RJ, Szefer SJ, Chinchilli VM, et al. Systemic effect comparisons of six inhaled corticosteroid preparations. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1377-83.
- [4] http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4099S1_03_FDA-Cook.ppt
- [5] http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3999S1_03_Cook.ppt
- [6] Sampson PA, Brooke BN, Winstone NE. Biochemical confirmation of collapse due to adrenal failure. Lancet 1961;1:1377.
- [7] Drake AJ, Howells RJ, Shield JP, et al. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. BMJ 2002;324:1081-2.
- [8] Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine withdrawal syndromes. Endocr Rev 2003;24:523-38.
- [9] Christy NP. Current Therapy in Endocrinology and Metabolism. 3d ed, Bardin CW (Ed), New York, 1988.
- [10] Amatruda TT Jr., Hurst MM, D'Esopo ND. Certain endocrine and metabolic facets of the steroid withdrawal syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1965;25:1207-17.