

Usage des glucocorticoïdes synthétiques : effets secondaires en pratique clinique

Dominique Maiter

Use of synthetic glucocorticoids : undesirable effects in clinical practice

Multiple factors may account for the chronic toxicity of synthetic glucocorticoids (GCs), which are (too) widely prescribed in clinical practice. The relative potency of the GCs used, daily dose administered, duration of treatment, route and time of administration, as well as individual factors like age, genetic factors, or significant co-morbidity, such as renal or hepatic failure, determine the delay in the occurrence of potentially serious complications, including the suppression of the corticotropic axis. The concomitant use of drugs affecting the metabolism and/or the action of these glucocorticoids must also be considered. While the selected treatment strategy should take into account all these factors, it must also consider the desired effects and proofs of efficacy. Whenever possible, short-term treatment or non-systemic administration of glucocorticoids should be preferred. Iatrogenic Cushing's syndrome is characterized by specific complications, including posterior subcapsular cataract, benign intracranial hypertension, osteonecrosis of the femoral and humeral heads, tendon ruptures, pancreatitis or psychotic crisis. Suppression of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis can be assumed in patients receiving over 16mg of methylprednisolone per day (or equivalent dose) for at least 6 weeks and in those exhibiting clinical Cushing's syndrome. On the contrary, this condition is rather unlikely in patients receiving nonparenteral corticosteroids for less than 3 weeks. In other situations, adrenal function must be assessed before considering glucocorticoid withdrawal. This comprises the measurement of morning plasma cortisol levels, in addition to a short corticotropin (ACTH) stimulation test. If the results confirm either complete or partial suppression of the HPA axis, treatment with hydrocortisone (20mg/day in the morning) should be administered until recovery of adrenocortical function.

KEY WORDS

Corticotherapy, glucocorticoids, methylprednisolone, Cushing's syndrome, adrenal insufficiency

De multiples facteurs peuvent rendre compte de la toxicité chronique plus ou moins importante des glucocorticoïdes (GC) de synthèse, qui sont très (trop) largement utilisés en pratique clinique. La puissance relative du GC utilisé, la dose quotidienne administrée et la durée du traitement, la voie et le moment de l'administration, ainsi que des facteurs individuels tels que l'âge, des facteurs génétiques ou une comorbidité importante comme une insuffisance rénale ou hépatique, déterminent le délai de survenue de complications potentiellement graves, incluant la suppression de l'axe corticotrope. Il faut aussi tenir compte de la prise de médicaments affectant le métabolisme et/ou l'action de ces glucocorticoïdes et capables de potentialiser ainsi leur toxicité. Le traitement proposé devra donc tenir compte de tous ces facteurs, de l'efficacité démontrée et souhaitée dans l'indication considérée, et préférer si possible des traitements de courte durée ou non systémiques.

Le syndrome de Cushing iatrogène se caractérise par certaines complications particulières comme la cataracte sous-capsulaire postérieure, une hypertension intracrânienne bénigne, une nécrose aseptique des têtes fémorales ou humérales, des ruptures tendineuses, une pancréatite ou une crise psychotique. Une suppression de l'axe corticotrope peut être assumée si le traitement a comporté une dose quotidienne équivalente à 16 mg de méthylprednisolone ou plus pendant au moins 6 semaines et chez les patients qui ont développé un syndrome de Cushing clinique. Elle n'est jamais présente quand le traitement a duré moins de 3 semaines. Dans les autres cas, la fonction cortico-surrénalienne devra être évaluée par un dosage du cortisol matinal et, éventuellement, la réalisation d'un test de stimulation par ACTH (Synacthen®). Si les résultats confirment la suppression complète ou partielle de l'axe corticotrope, un traitement par hydrocortisone (20 mg/jour le matin) devra être administré jusqu'à la récupération d'une fonction cortico-surrénalienne suffisante.

EN PRATIQUE

Tout traitement chronique par glucocorticoïdes peut entraîner des complications sévères ou invalidantes. Les principaux facteurs qui conditionnent cette toxicité sont le profil pharmacologique du stéroïde utilisé, la dose et la durée d'administration, la voie et le moment de l'administration ainsi que des facteurs de susceptibilité individuels, notamment liés à l'âge, la capacité de métabolisation des stéroïdes et les maladies et traitements associés. Outre le syndrome de Cushing iatrogène, une suppression complète de l'axe corticotrope peut survenir, avec risque d'insuffisance surrénalienne aiguë à l'arrêt du traitement. Nous proposons dans cet article un schéma standard de sevrage en glucocorticoïdes pour éviter cette complication.

INTRODUCTION

L'utilisation des glucocorticoïdes (GC) de synthèse reste aujourd'hui très largement répandue en pratique médicale courante pour traiter diverses affections aiguës ou chroniques, principalement des réactions allergiques, des états inflammatoires chroniques, diverses maladies impliquant le système immunitaire, certains cancers ou comme immunosuppresseur en transplantation. On estime ainsi que dans la population générale, environ 1% des individus sont traités par GC (1,2). A titre d'exemple, en 2015, plus de 77.000.000 doses journalières standard (DDD) de corticostéroïdes avaient été prescrites en Belgique pour un montant total de 26.338.000 euros (3). Cette classe médicamenteuse occupait le 14^{ème} rang en termes de DDD et le 31^{ème} rang en termes de dépenses publiques. Si les glucocorticoïdes sont effectivement des médicaments particulièrement efficaces dans de nombreuses circonstances, ils ont aussi des effets secondaires majeurs qu'il est nécessaire de connaître et d'éviter autant que faire se peut. Nous reverrons dans cet article les principaux facteurs qui conditionnent la toxicité des GC de synthèse ainsi que les effets secondaires observés. Nous discuterons aussi des risques d'insuffisance cortico-surrénalienne secondaire lors de l'arrêt du traitement et comment l'éviter. Pour d'autres aspects, le lecteur est invité à se référer à une publication antérieure dans ce journal (4).

CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DES PRINCIPAUX GLUCOCORTICOÏDES DE SYNTHÈSE

Le Tableau 1 reprend les principaux GCs de synthèse utilisés en clinique et détaille l'équivalence de doses par rapport au cortisol (hydrocortisone), concernant leur effet anti-inflammatoire et leur activité minéralocorticoïde, ainsi que les principales caractéristiques pharmacocinétiques (5). La 9-alpha-fluoro-hydrocortisone qui est essentiellement un minéralocorticoïde, est également indiquée à titre comparatif.

De manière générale, ces molécules ne diffèrent que par de minimes modifications chimiques, qui ont toutefois d'importantes conséquences sur les propriétés de l'hormone, telles que l'absence de sa liaison à sa protéine porteuse (la cortisol binding globulin (CBG) ou transcortine), une demi-vie prolongée, ou encore une sensibilité variable à l'action de la 11-beta-hydroxysteroid-déshydrogénase type 2 qui empêche une activité minéralocorticoïde trop importante au niveau du rein

Ceci explique les diverses propriétés de ces médicaments (Tableau 1).

- Par rapport à l'hydrocortisone naturelle, la prednisone a une activité anti-inflammatoire 4 fois plus puissante, une demi-vie 2 fois plus longue et la même activité minéralocorticoïde.

- La méthylprednisolone et la triamcinolone ont une durée d'action fort similaire à la prednisone, une activité anti-inflammatoire un peu plus importante et diffèrent entre eux par leur activité minéralocorticoïde (nulle pour la triamcinolone).

Tableau 1 Comparaison des principaux glucocorticoïdes de synthèse

	DOSE ÉQUIVALENTE (MG)	ACTIVITÉ ANTI-INFLAMMATOIRE RELATIVE	ACTIVITÉ MINÉRALOCORTICOÏDE RELATIVE	DEMI-VIE PLASMATIQUE (MINUTES)	DURÉE D'ACTION BIOLOGIQUE (HEURES)
Hydrocortisone	20	1	1	80-120	8
Acétate de cortisone	25	0,8	0,8	80-120	8
Prednisone	5	4	0,8	200	16-36
Méthylprednisolone	4	5	0,5	120-300	16-36
Triamcinolone	4	5	0	150-350	16-36
Betaméthasone	0,75	25	0	150-350	16-36
Dexaméthasone	0,60	30	0	150 à >300	36-72
Fludrocortisone	-		200	150-300	16-36

L'équivalence des doses se rapporte à l'administration orale ou intraveineuse des stéroïdes. L'activité anti-inflammatoire et l'activité minéralocorticoïde sont exprimées par rapport à celles du cortisol (données obtenues à partir d'expérimentations in vitro). La prednisone et la méthylprednisolone sont de puissants glucocorticoïdes et de faibles minéralocorticoïdes. La triamcinolone, la betaméthasone et la dexaméthasone n'ont pas d'activité minéralocorticoïde. La fludrocortisone n'est utilisée que comme minéralocorticoïde (adapté d'après la référence 4).

- La dexaméthasone et la betaméthasone sont des GC très puissants, avec une longue demi-vie et qui sont dépourvus d'activité minéralocorticoïde.

- La 9-alpha-fluoro-hydrocortisone (ou fludrocortisone) n'a quasi que des effets minéralocorticoïdes et est utilisée comme substitut de l'aldostérone.

FACTEURS INFLUENÇANT LA TOXICITÉ DES GLUCOCORTICOÏDES

Outre les différences concernant les propriétés pharmacologiques des glucocorticoïdes utilisés, de nombreux facteurs peuvent affecter les effets (bénéfiques et toxiques) de ces médicaments chez un sujet donné.

1) LA DOSE

Les doses équivalentes à une dose de 20 mg d'hydrocortisone (considérée comme physiologique) sont indiquées dans le Tableau 1 pour les principaux GC de synthèse. Toutefois, même à ces doses dites – à tort - « physiologiques », ces traitements doivent être considérés comme pharmacologiques du fait de leur demi-vie augmentée et des effets secondaires sont possibles, notamment au niveau osseux (6). Inversement, une faible dose d'un GC de synthèse prise de manière chronique (exemple : 4 mg de méthylprednisolone ou Medrol® par jour) ne met pas le patient à l'abri d'une insuffisance surrénalienne relative en cas d'affection aiguë sévère augmentant les besoins en cortisol de l'organisme.

2) LA DURÉE D'UTILISATION

De fortes doses de méthylprednisolone (0,5 à 1 g) administrées par voie intraveineuse pendant quelques jours (la « pulse therapy ») entraînent peu de risques de complications (rares cas d'arythmie cardiaque chez des patients prédisposés et/ou avec hypokaliémie sévère) et n'induisent pas de suppression de l'axe corticotrope. Ce schéma est utilisé en cas de rejet aigu, de glomérulonéphrite rapidement progressive, de néphrite lupique, de névrite optique sévère avec risque de cécité, ou d'autre affection auto-immune avec complication grave. Les mécanismes impliquent notamment une suppression rapide de la production de cytokines (7).

À l'inverse, l'utilisation prolongée (plus de 4 semaines) d'un GC de synthèse, même à faibles doses, expose le patient aux diverses complications de la corticothérapie chronique et à une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire-cortico-surrénalien (axe HPA) (8,9). L'indication doit donc toujours être bien réfléchie et des critères objectifs de réponse doivent être exigés. Outre l'effet placebo, les corticoïdes entraînent en effet généralement une sensation de mieux-être non spécifique au début du traitement.

3) LA VOIE D'ADMINISTRATION

La voie orale est la plus communément utilisée en cas de traitement d'une affection chronique et entraîne des effets systémiques importants. La plupart des corticoïdes sont absorbés rapidement en moins de 30 minutes. La voie rectale est équivalente à la voie orale en termes de toxicité systémique.

Les voies non-systémiques doivent bien évidemment être préférées quand un traitement efficace peut être obtenu en délivrant localement une forte concentration du stéroïde. Sont ainsi utilisés très couramment des GC inhalés (rhinite allergique, sinusite chronique, asthme, ...), injectés en intra- ou péri-articulaire (arthrite ou périarthrite inflammatoire), en péri-durale ou appliqués localement au niveau de la peau (affections cutanées inflammatoires ou allergiques). Certaines mises en garde sont cependant nécessaires concernant cet usage topique ou loco-régional.

Les GC administrés par injection intra-articulaire, péri-articulaire ou péri-durale sont toujours absorbés par voie systémique, souvent de manière lente et prolongée, et d'autant plus que le site injecté est inflammatoire. Leurs effets généraux sont donc loin d'être négligeables et chez des patients fragiles ou sensibles, une seule injection d'une forte dose de dexaméthasone, betaméthasone ou triamcinolone peut induire un syndrome de Cushing (10) !

Tous les GC inhalés ou topiques sont également résorbés partiellement et peuvent induire des effets secondaires et/ou une suppression de l'axe corticotrope lorsqu'ils sont appliqués en grandes quantités (11). Ainsi, les personnes adultes qui inhalent plus de 1500 µg/jour de bécloéthasone (Qvar®), budésonide (Budesonide®, Pulmicort®) ou de fluticasone (Flixotide® et Flixonase®) sont à risque. Chez les enfants, des doses supérieures à 400 µg/jour sont déjà potentiellement toxiques.

Concernant les préparations à usage dermatologique, on distingue les agents puissants (catégorie III : fluticasone, mométasone, diflucortolone, méthyl-prednisolone) et très puissants (catégorie IV : clobétasol et bétaméthasone). L'absorption cutanée dépend de la surface d'exposition, de la présence d'un agent augmentant la perméabilité cutanée, de l'état inflammatoire de la peau et de l'âge du patient (les sujets très jeunes et très âgés sont plus exposés).

4) LE MOMENT DE L'ADMINISTRATION

L'administration d'un corticoïde le soir inhibe davantage le pic nocturne d'ACTH et induit dès lors plus rapidement une suppression de l'axe corticotrope. Le traitement alterné (administration 1 jour/2) a été proposé pour éviter cette suppression et diminuer les effets secondaires (12). En pratique, il est rarement possible d'assurer un traitement efficace sans administrer le glucocorticoïde de manière quotidienne.

5) DES FACTEURS INDIVIDUELS

La métabolisation des glucocorticoïdes est variable d'un sujet à l'autre et plus elle est ralentie, plus le risque de toxicité est important. Ceci a notamment été bien démontré pour la prednisone (13).

Un âge jeune ou avancé, la présence d'une insuffisance rénale, d'une insuffisance hépatique, d'une malnutrition ou une maladie invalidante sont autant de facteurs augmentant le risque de complications et le traitement doit être bien réfléchi et adapté.

6) DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'administration concomitante de médicaments qui ralentissent le métabolisme des GC augmente leur toxicité. Ce sont principalement les inhibiteurs de l'enzyme hépatique CYP3A4 comme les azolés antifongiques (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), certains macrolides (clarithromycine, érythromycine, télithromycine) ainsi que les inhibiteurs de protéase utilisés dans le traitement des infections par HIV (ritonavir, indinavir, atazanavir, darunavir, nelfinavir, telaprevir,...) (9,10,14).

Les oestro-progestatifs et les immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus, everolimus) augmentent aussi l'exposition aux corticoïdes et peuvent donc induire l'apparition d'une toxicité.

Les quinolones (ciprofloxacine, levofloxacine, moxifloxacine, ofloxacine...) administrés conjointement aux glucocorticoïdes augmentent le risque de rupture tendineuse pour des raisons encore mal comprises.

EFFETS SECONDAIRES DES GLUCOCORTICOÏDES

1) LE SYNDROME DE CUSHING IATROGÈNE

Les principaux symptômes et signes généraux d'un excès chronique en glucocorticoïdes ou syndrome de Cushing sont connus et ont déjà été détaillés antérieurement (4). Les effets secondaires les plus fréquents sont la prise de poids et la redistribution centrale du tissu adipeux (visage lunaire, 'gros ventre'...), les effets cutanés et les troubles neuropsychiatriques (qui touchent plus de 50% des patients) (15,16). Ils peuvent apparaître endéans les deux premiers mois d'un traitement par GC à doses pharmacologiques. Ils sont plus fréquents dès que la dose est supérieure à 8 mg de méthylprednisolone (ou équivalent) par jour.

Certaines complications particulières ne surviennent pratiquement que dans les cas d'exposition à de fortes doses de glucocorticoïdes de synthèse et sont très rares en cas d'hypercorticisme endogène. Ces complications (indiquées dans le Tableau 2) incluent notamment un glaucome (ou son aggravation), une cataracte sous-capsulaire postérieure, une hypertension intracrânienne bénigne, une nécrose aseptique des têtes fémorales ou humérales, des ruptures tendineuses, une pancréatite ou un état psychotique (9,15). Elles sont liées à la sévérité, la brutalité d'installation et la durée de l'excès en GC au niveau de ces organes. L'ostéoporose est également un problème majeur.

Les problèmes digestifs (gastrite, ulcère gastro-duodéal) surviennent principalement chez des patients traités conjointement par aspirine ou anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Tableau 2 Principaux effets secondaires spécifiquement liés à la prise de glucocorticoïdes de synthèse

Ostéo-articulaires	Ostéoporose sévère avec tassements vertébraux* Ostéonécrose aseptique des hanches ou des épaules Ruptures tendineuses
Digestifs	Pancréatite aiguë Ulcère gastro-duodéal, perforation gastrique
Neuropsychiatriques	Etat maniaque, crise psychotique Hypertension intracrânienne
Infectieux	Infections opportunistes Zona (ophtalmique !)
Ophtalmologiques	Cataracte sous-capsulaire postérieure Glaucome aigu Exophtalmie Chorio-rétinite séreuse centrale

* Des tassements vertébraux peuvent survenir même en l'absence d'ostéoporose lombaire, impliquant une désorganisation de l'architecture osseuse.

Une prophylaxie par inhibiteurs de la pompe à protons est recommandée dans ces cas-là ou en situation de stress (post-opératoire par exemple) mais pas en cas de seul traitement par GC dans les conditions standard (14).

Enfin, il faut noter que le risque de mortalité (toutes causes confondues) est majoré mais probablement influencé aussi par la pathologie sous-jacente.

2) LA SUPPRESSION DE L'AXE CORTICOTROPE

Les GC exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope. Ils inhibent la sécrétion d'ACTH et en aval celles du cortisol et des androgènes surrénaliens (principalement la déhydroépiandrostérone ou DHEA). Si ces effets se prolongent (en général plus de 4 semaines), il s'en suit une atrophie ± durable du cortex surrénalien et le risque d'une insuffisance surrénalienne aiguë à l'arrêt brutal du traitement.

Des études récentes ont bien démontré une relation entre le risque de suppression de l'axe HPA et la dose ou la durée du traitement par GC (17). On considère en général que la suppression de l'axe corticotrope (HPA) est improbable si le GC (quel qu'il soit) a été administré moins de 3 semaines ou si le traitement a été alterné (1 jour/2) avec une dose de 10 mg ou moins de prednisone (ou équivalent).

En revanche, elle est quasi certaine lors de l'administration d'une dose quotidienne de 20 mg ou plus de prednisone (ou équivalent) pendant plus de 6 semaines ; lors de l'administration d'une dose \geq 5 mg de prednisolone au coucher pendant plusieurs mois; et chez tout patient qui a développé un syndrome de Cushing clinique (9). Ces patients ne doivent même pas être testés mais considérés comme étant en insuffisance surrénalienne secondaire. Si leur traitement par GC est arrêté, ils doivent être traités par hydrocortisone (20 mg/jour) jusqu'à récupération d'une fonction surrénalienne correcte et les mêmes précautions doivent être prises que dans la maladie d'Addison (18).

Pour les patients ne relevant pas de ces deux premières catégories (prise du GC pendant 3 à 6 semaines, prise de méthylprednisolone 4-8 mg/jour pendant quelques mois, prise prolongée d'un traitement local à relativement fortes doses, etc...), l'axe HPA doit être évalué avant l'arrêt du traitement, quand la dose du GC a été diminuée à la plus faible dose (généralement 5 mg de prednisone ou 4 mg de méthyl-prednisolone par jour).

Ceci se fait d'abord par le simple dosage du cortisol matinal. S'il est inférieur à 6 $\mu\text{g/dl}$, le patient doit être considéré en insuffisance cortico-surrénalienne complète; s'il est supérieur à 20 $\mu\text{g/dl}$, il n'y a pas d'insuffisance.

Entre ces valeurs (cortisol matinal 6-19 $\mu\text{g/dl}$), il est utile de réaliser un test de stimulation à l'ACTH (Synacthen® 250 μg iv) qui doit augmenter les valeurs de cortisol au-delà de 20 $\mu\text{g/dl}$ après 1 heure. En fonction des valeurs obtenues, un traitement par hydrocortisone sera ou non initié comme indiqué dans le Tableau 3.

SCHÉMA DE DIMINUTION D'UN TRAITEMENT CHRONIQUE PAR GLUCOCORTICOIDES

Un arrêt du traitement par GC est généralement envisagé: (i) quand les effets thérapeutiques souhaités ont été obtenus et que la maladie sous-jacente est stabilisée ou en rémission, (ii) quand le traitement n'a pas fait la preuve de son efficacité malgré des doses et une durée suffisante ou (iii) quand des effets secondaires indésirables surviennent. Cet arrêt sera généralement progressif sauf si la durée totale du traitement n'a pas excédé 3 semaines ou lors de la survenue de deux complications graves nécessitant l'arrêt immédiat et complet du traitement : (a) une psychose aiguë ne répondant pas à un traitement antipsychotique bien conduit ; (b) un ulcère herpétique de la cornée pouvant rapidement se compliquer par une perforation et une perte de l'œil.

En dehors de ces cas particuliers, le schéma de diminution dépendra essentiellement de l'indication initiale, du type de GC utilisé et des paramètres dose-durée-facteurs individuels.

Tableau 3 Indication d'un traitement substitutif par hydrocortisone après sevrage en glucocorticoïdes, en fonction des valeurs du cortisol matinal et de la réponse du cortisol à l'administration d'ACTH (Synacthen® 250 μg iv)

	CORTISOL STIMULÉ < 20 MG/DL*	CORTISOL STIMULÉ \geq 20 MG/DL
Cortisol matinal < 6 $\mu\text{g/dl}$	Pas de test – insuffisance corticotrope	
Cortisol matinal 6-10 $\mu\text{g/dl}$	Insuffisance corticotrope R/ HC 20 mg/jour	Insuffisance partielle R/ hydrocortisone 10 mg/jour
Cortisol matinal 10-19 $\mu\text{g/dl}$	Insuffisance partielle R/ hydrocortisone si stress	Axe corticotrope normal
Cortisol matinal > 20 $\mu\text{g/dl}$	Pas de test – Axe corticotrope normal	

*Une concentration en cortisol de 20 $\mu\text{g/dl}$ correspond à 540 nmol/L.

Le but de ces schémas de diminution progressive du traitement est double : prévenir l'insuffisance surrénalienne liée à la suppression persistante de l'axe HPA et éviter une récurrence de l'affection initiale (les symptômes peuvent parfois être confondants).

En général, on peut recommander le schéma suivant pour la méthylprednisolone (19-20) (voir aussi Figure 1) :

- Pour une dose de 32 mg ou plus : diminution de 4 à 8 mg/jour toutes les 1 à 2 semaines ;
- De 32 à 16 mg/jour : diminution de 4 mg/jour toutes les 2 semaines ;
- De 16 à 8 mg/jour : diminution de 2 mg/jour toutes les 2 à 3 semaines ;
- De 8 à 4 mg/jour : diminution de 1 mg/jour toutes les 2 à 4 semaines ;
- À partir de 4 mg/jour : tester l'axe HPA et envisager un traitement de couverture par hydrocortisone en fonction des résultats (voir Tableau 3). Poursuivre la diminution des doses de méthylprednisolone à raison de 0,5 mg/jour (en alternant des doses unitaires) toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à l'arrêt complet.
- Maintenir la prise d'hydrocortisone 20 mg/jour et répéter les dosages de cortisol matinal tous les 2 à 3 mois selon contexte jusqu'à récupération de la fonction surrénalienne, ce qui peut parfois prendre des mois, voire des années ! (19,20).

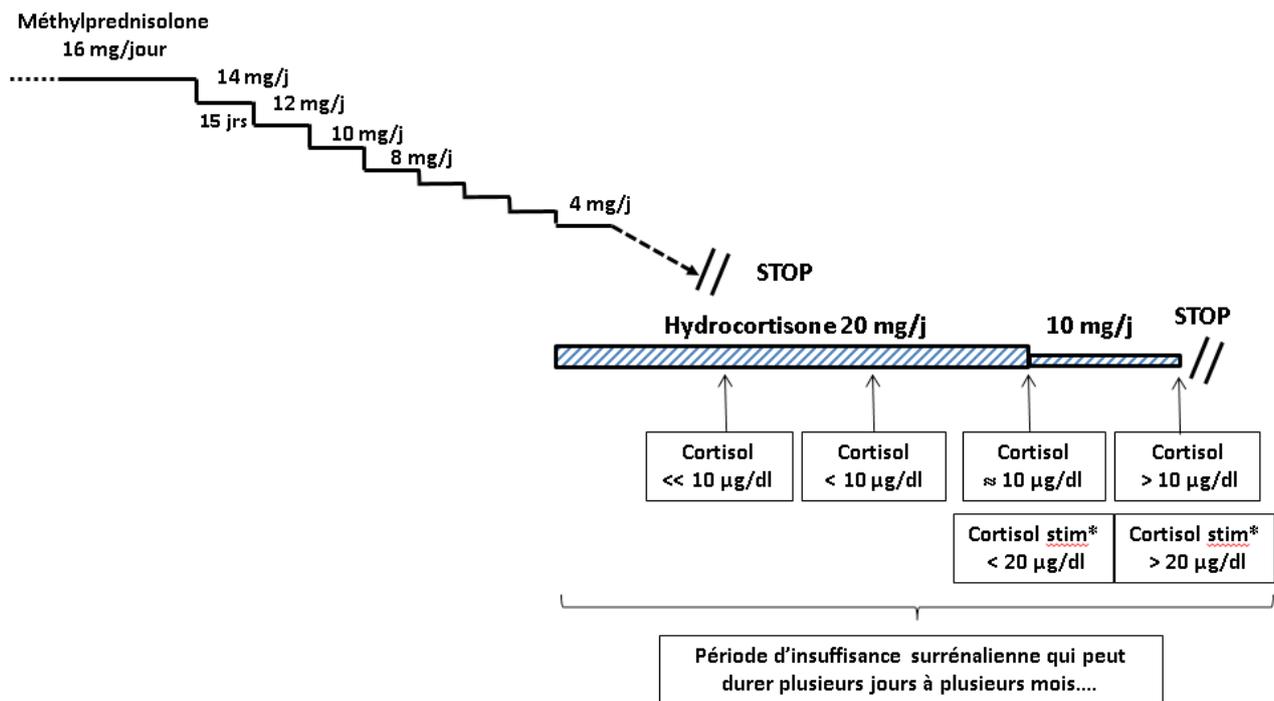
En cas de récurrence des symptômes de la maladie sous-jacente, il peut être nécessaire de remonter d'un palier (ou plus) et d'envisager une diminution plus lente des doses de GC.

PRÉVENTION DES COMPLICATIONS LIÉES À UN TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE PAR GLUCOCORTICOÏDES

Le meilleur traitement préventif reste de ne pas donner de GC ou d'en donner le moins possible et surtout le moins longtemps possible. Quand le traitement est inévitable, quelques mesures simples permettent de limiter la toxicité.

- L'exercice physique régulier (éventuellement via la kinésithérapie) est très utile pour limiter la perte musculaire, la prise de poids et la perte osseuse.
- Le régime sera enrichi en protéines, en calcium (vu notamment l'effet calciurétique des GC) et en vitamine D (vu la carence quasi systématique dans nos régions, en particulier chez les patients débilisés).
- Les œstro-progestatifs peuvent prévenir partiellement la perte osseuse au niveau lombaire chez la femme ménopausée.
- Les bisphosphonates ont bien démontré leur efficacité dans l'ostéoporose cortisonique (21,22).
- Il faut se méfier des interactions médicamenteuses, notamment avec les médicaments qui stimulent (rifampicine, barbituriques, diphantoïne...) ou inhibent l'enzyme CYP3A4 (cfr supra), ou avec les médicaments qui augmentent le risque de certains effets secondaires (anticoagulants, diurétiques, quinolones, AINS,...) (14).
- Si un AINS ou de l'aspirine doivent être donnés conjointement, il faut prévoir un traitement préventif des ulcères gastro-duodénaux.

Figure 1 Schéma-type d'un sevrage en méthylprednisolone donné au départ à la dose de 16 mg/jour pendant 1 an.



* cortisol stim : pic de cortisol après stimulation par injection iv d'ACTH 250 µg.

RÉFÉRENCES

1. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med* 2000; 93: 105-111.
2. Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360: 2328-2339.
3. [http://www.riziv.fgov.be/fr/statistiques/medicament/Pages/statistique-pharma-tous-prescripteurs.aspx#\(site consulté le 10 février 2017\)](http://www.riziv.fgov.be/fr/statistiques/medicament/Pages/statistique-pharma-tous-prescripteurs.aspx#(site%20consult%C3%A9%20le%2010%20f%C3%A9vrier%202017)).
4. Maiter D. Du bon usage des glucocorticoïdes en pratique clinique. *Louvain Med* 2014; 133: 235-242.
5. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (ed. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL), 1587-1590, 11^{ème} éd., McGraw Hill, New York 2006.
6. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993; 119: 963-968.
7. Yokoyama H, Takabatake T, Takaeda M, et al. Up-regulated MHC-class II expression and gamma-IFN and soluble IL-2R in lupus nephritis. *Kidney Int* 1992; 42: 755-763.
8. Myles AB, Bacon PA, Daly JR. Single daily dose corticosteroid treatment. Effect on adrenal function and therapeutic efficacy in various diseases. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 149-153.
9. Nieman LK. Pharmacologic use of glucocorticoids. Uptodate[®] 2014 www.uptodate.com (last updated January 30, 2013).
10. Yombi JC, Maiter D, Belkhir L, Nzeusseu A, Vandercam B. Iatrogenic Cushing's syndrome and secondary adrenal insufficiency after a single intra-articular administration of triamcinolone acetate in HIV-infected patients treated with ritonavir. *Clin Rheumatol* 2008; 27 Suppl 2: S79-82.
11. Fisher DA. Adverse effects of topical corticosteroid use. *West J Med* 1995; 162: 123-126.
12. Fauci AS. Alternate-day corticosteroid therapy. *Am J Med* 1978; 64: 729-731.
13. Kozower M, Veatch L, Kaplan MM. Decreased clearance of prednisolone, a factor in the development of corticosteroid side effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 407-412.
14. Furst DE, Saag KG. Determinants of glucocorticoid dosing. In: UpToDate[®] 2017 https://www.uptodate.com/contents/determinants-of-glucocorticoid-dosing?source=see_link (site consulté le 10 février 2017).
15. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 420-426.
16. L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Généreau T, Tolédano C et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol* 2007; 157: 142-148.
17. Sacre K, Dehoux M, Chauveheid MP, Chauchard M, Lidove O, Roussel R et al. Pituitary-adrenal function after prolonged glucocorticoid therapy for systemic inflammatory disorders: an observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3199-3205.
18. Maiter D. La maladie d'Addison revisitée en 2002. *Louvain Med* 2003; 122: S2-S14.
19. Byyny RL. Withdrawal from glucocorticoid therapy. *N Engl J Med* 1976; 295: 30-32.
20. Graber AL, Ney RL, Nicholson WE, Island DP, Liddle GW. Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 11-16.
21. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 675-684.
22. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000.

CORRESPONDANCE

Pr. DOMINIQUE MAITER

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate, 10
Université catholique de Louvain
UCL 54.74
B-1200 Bruxelles
Tel : 32-2-764.54.75
Fax : 32-2-764.54.18
E-mail : dominique.maiter@uclouvain.be