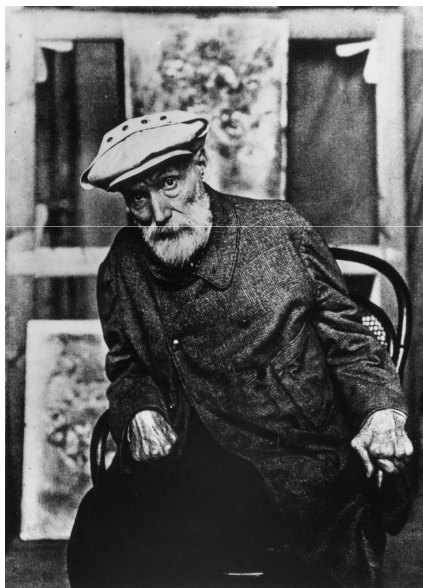


Arrêt des corticoïdes dans les rhumatismes inflammatoires

Quelle étoile pour nous guider?



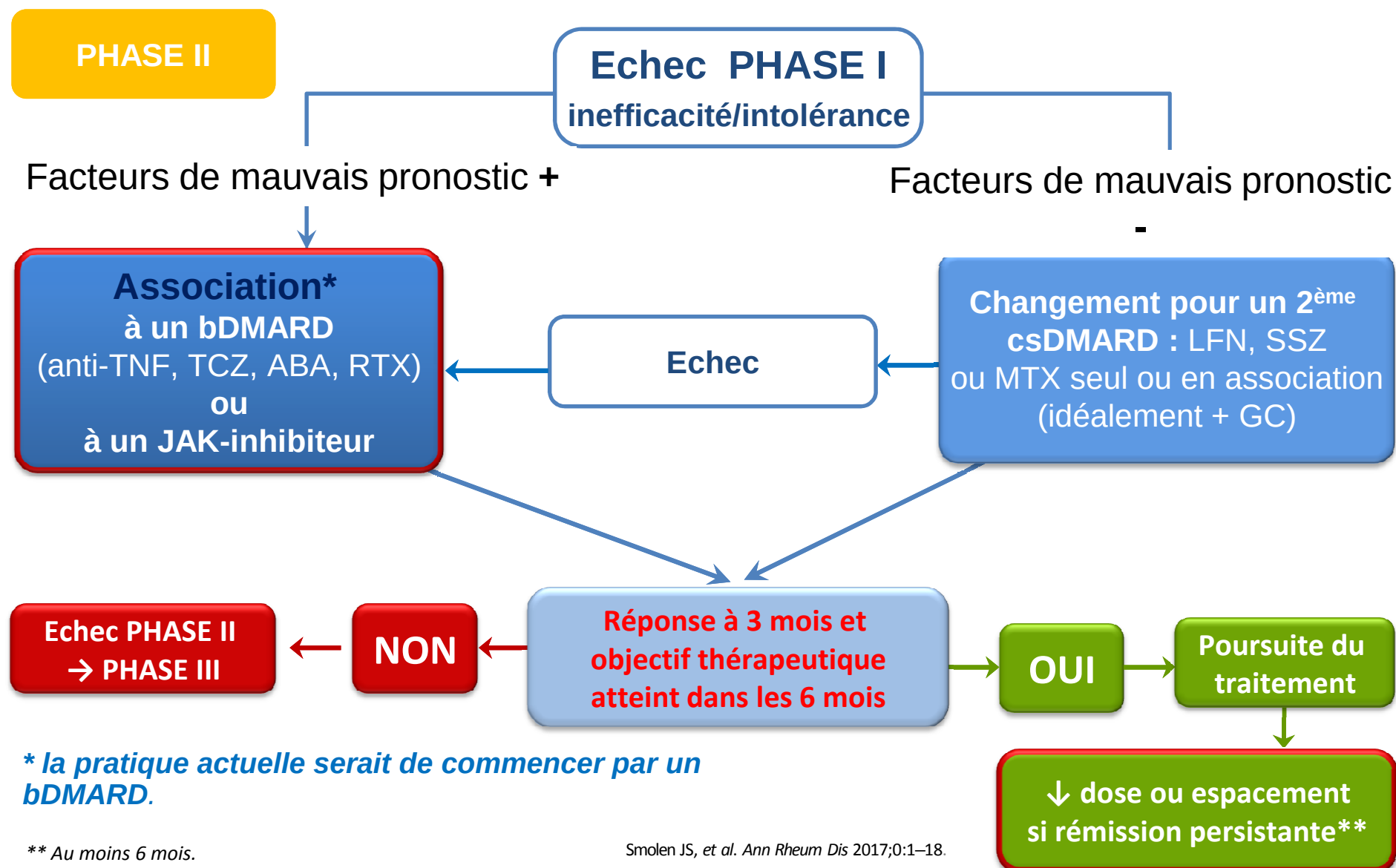
Alain Saraux

Service de rhumatologie et centre national de référence des maladies auto-immunes rares de l'adulte-CERAINO, CHU Brest

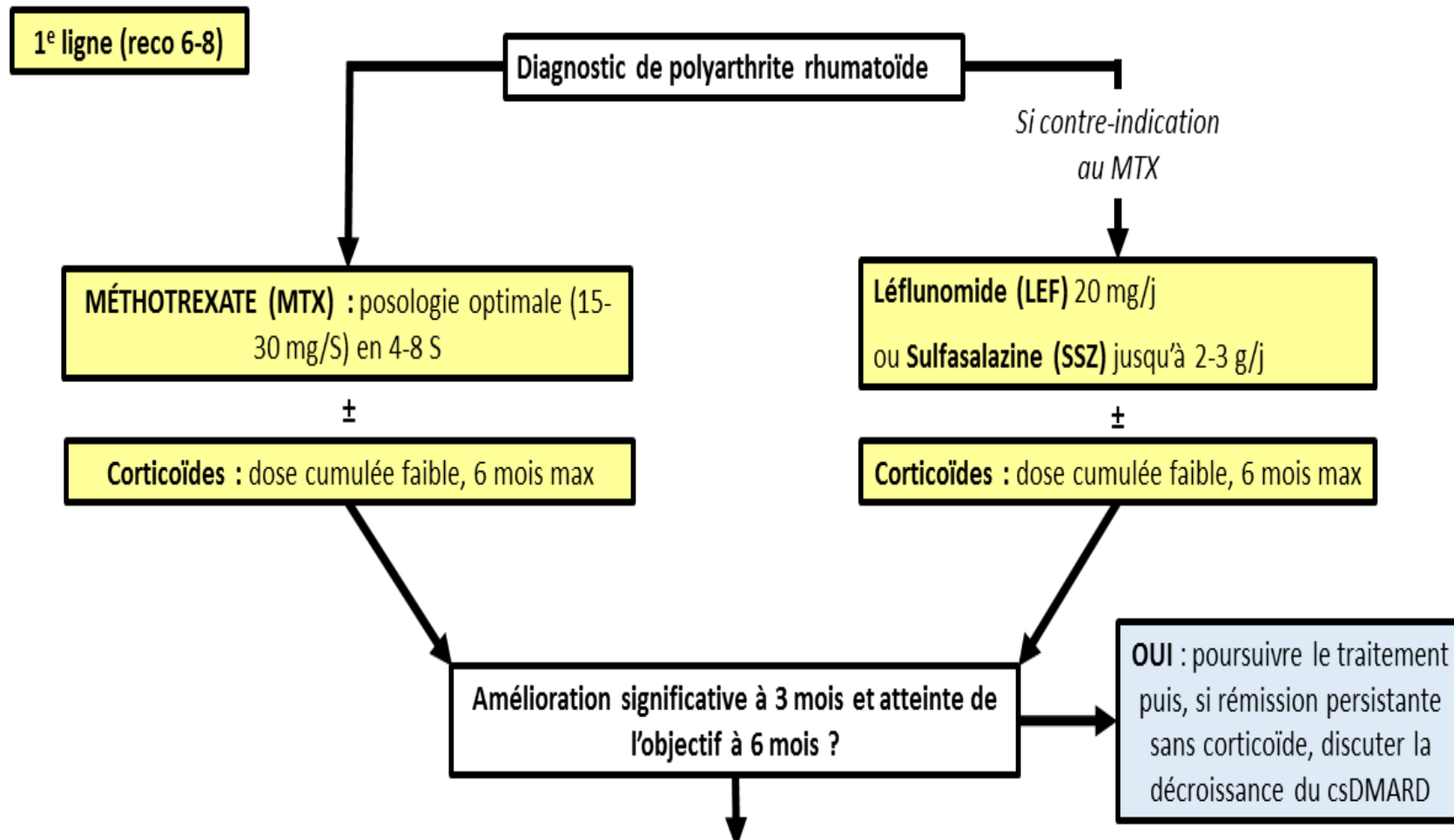
Plusieurs questions

- Les corticoïdes sont-ils toujours un traitement des rhumatismes inflammatoires?
- Sont-ils efficaces?
- Peut-on arrêter les corticoïdes quand on est à 5 mg de prednisone dans la PR?
- Faut-il arrêter les corticoïdes quand on est à 5 mg de prednisone dans la PR?
- Comment font les rhumatologues?
- Risque d'insuffisance surrénale

Recommandations EULAR 2016 - PR



Recommandations SFR 2018 - PR



Seven-year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort

Camille Roubille,^{1,2} Nathalie Rincheval,^{1,3} Maxime Dougados,^{4,5} René-Marc Flipo,⁶ Jean-Pierre Daurès,³ Bernard Combe¹

	Total study population (n=602)	Without GC (n=216)	With GC (n=386)	p Value *
Primary outcome	65 (10.8%)	21 (9.7%)	44 (11.4%)	0.520
Death	7	1	6	0.430
Cardiovascular disease	14	3	11	0.400
Coronary artery disease	8	2	6	–
Stroke	5	1	4	–
Heart failure	1	0	1	–
Severe infections	19	3	16	0.090
Pneumonia	4	2	2	–
Urinary tract infection	7	0	7	–
Digestive	3	1	2	–
Cutaneous	3	0	3	–
Other	2	0	2	–
Fractures	25	14	11	0.150

Does addition of glucocorticoids to the initial therapy influence the later course of the disease in patients with early RA? Results from the Swiss prospective observational registry (SCQM)

Ruediger B. Mueller¹ · Nazim Reshiti¹ · Toni Kaegi¹ · Axel Finckh² · Sarah R. Haile³ · Hendrik Schulze-Koops⁴ · Michael Schiff⁵ · Michael Spaeth⁶ · Johannes von Kempis¹ · on behalf of the SCQM physicians

GC use initiated at baseline	Present	Not present	<i>p</i> value
Number	363	228	—
Age (years, mean ± SD)	55.1 ± 14.8	51.3 ± 15.2	0.034
Gender (f/m)	257/106	172/56	0.214
Follow-up (months, mean ± SD)	51.4 ± 37.2	50.6 ± 39.1	0.80
Symptom durations (days, mean ± SD)	171.2 ± 98.5	186.9 ± 94.5	0.0529
SJC at onset (mean ± SD)	7.9 ± 6.0	7.1 ± 5.9	0.088
TJC at onset (mean ± SD)	8.0 ± 6.8	7.6 ± 6.6	0.48
DAS-28 at onset (mean ± SD)	4.6 ± 1.6	4.3 ± 1.6	0.011
RF pos. at onset (<i>n</i> , % ^a)	231, 63.6%	157, 68.9%	0.19
CCP pos. at onset (<i>n</i> , % ^a)	85, 62.0%	66, 65.3%	0.60
ESR at onset, mm/h (mean ± SD)	30.5 ± 25.3	24.3 ± 20.4	0.0013
CRP at onset, mg/l (mean ± SD)	23.7 ± 12.1	15.8 ± 11.5	0.13
Ratingen score at onset	8.9 ± 9.6	7.1 ± 8.4	0.0614
HAQ-DI at onset	0.94 ± 0.71	0.82 ± 0.65	0.0122
Initial GC dose (av. mg ± SD, range, median)	14.1 ± 9.8, 2.5–50, 10	0 ± 0, 0	—

f female, *GC* glucocorticoid, *m* male, *TJC* tender joint count, *SJC* swollen joint count, *RF* rheumatoid factor, *CCP* antibodies to cyclic citrullinated peptides, *CRP* C reactive protein, *n.a.* not applicable

^a Calculated on patients with available data

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Ten years of change in clinical disease status and treatment in rheumatoid arthritis: results based on standardized monitoring of patients in an ordinary outpatient clinic in southern Norway

Glenn Haugeberg^{1,2*}, Inger Johanne Widding Hansen¹, Dag Magnar Soldal¹ and Tuulikki Sokka³

Table 4 Treatment is displayed for each year in the 10-year period from 2004 to 2013 for patients with rheumatoid arthritis monitored with outcome measures in an ordinary outpatient clinic

Treatment	2004 (n = 404)	2005 (n = 604)	2006 (n = 620)	2007 (n = 743)	2008 (n = 796)	2009 (n = 969)	2010 (n = 1069)	2011 (n = 1103)	2012 (n = 1113)	2013 (n = 1083)	P value (2010–2013)
No treatment ^a	44 (10.9)	102 (16.9)	94 (15.2)	110 (14.8)	99 (12.4)	139 (14.3)	122 (11.4)	121 (11.0)	132 (11.9)	106 (9.8)	0.45
Biologic DMARDs (%)	141 (34.9)	170 (28.1)	161 (26.0)	203 (27.3)	234 (29.4)	265 (27.3)	335 (31.3)	342 (31.0)	366 (32.9)	373 (34.4)	0.30
TNF inhibitor	139 (34.4)	170 (28.1)	159 (25.6)	176 (23.7)	192 (24.1)	198 (20.4)	236 (22.1)	221 (20.0)	230 (20.7)	227 (21.0)	0.70
Non-TNF inhibitors	2 (0.5)	0 (0)	2 (0.3)	27 (3.6)	42 (5.3)	67 (6.9)	99 (9.3)	121 (11.0)	136 (12.2)	146 (13.5)	0.016
Synthetic DMARDs (%)	267 (66.1)	349 (58.8)	351 (56.6)	440 (59.2)	471 (59.2)	562 (58.0)	627 (58.7)	667 (60.5)	668 (60.0)	660 (60.9)	0.73
One synthetic DMARD (%)	243 (60.1)	321 (53.1)	342 (55.2)	423 (56.9)	455 (57.2)	547 (56.4)	612 (57.2)	648 (58.7)	649 (58.3)	649 (59.9)	0.88
Two synthetic DMARDs (%)	24 (5.9)	28 (4.6)	9 (1.5)	16 (2.2)	16 (2.0)	14 (1.4)	14 (1.3)	18 (1.6)	17 (1.5)	10 (0.9)	
Three synthetic DMARDs (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	
Biologic and synthetic DMARDs	100 (24.8)	123 (20.4)	114 (18.4)	142 (19.1)	155 (19.5)	176 (18.2)	216 (20.2)	226 (20.5)	234 (21.0)	233 (21.5)	0.58
TNF inhibitor and synthetic DMARDs	99 (24.5)	123 (20.4)	113 (18.2)	129 (17.4)	132 (16.6)	145 (15.0)	167 (15.6)	170 (15.4)	170 (15.3)	163 (15.0)	0.94
Prednisolone (%)	224 (55.4)	334 (55.3)	369 (59.5)	433 (58.3)	486 (61.1)	589 (60.8)	653 (61.1)	653 (59.2)	617 (55.4)	590 (54.5)	0.005
Prednisolone and synthetic DMARDs (%)	152 (37.8)	208 (34.4)	216 (34.8)	270 (36.3)	297 (37.3)	354 (36.5)	377 (35.3)	394 (35.7)	368 (33.1)	346 (31.9)	0.43
Biologic DMARD and prednisolone	53 (13.1)	61 (10.1)	57 (9.2)	78 (10.5)	90 (11.3)	101 (10.4)	125 (11.7)	125 (11.3)	124 (11.1)	120 (11.1)	0.80

Autres pathologies

- SPA
 - Pas d'indication
- PPR: vers la fin des corticoïdes?
 - Tenor et Semaphore (tocilizumab)
 - Alors (abatacept)
 - Bachelor (baricitinib)
- Vascularites
 - Maladie de Horton (tocilizumab, abatacept)
 - Vascularite à ANCA (anti C5a-avacopan)
 - Churg et Strauss (mepolizumab-Nucala®)

Plusieurs questions

- Les corticoïdes sont-ils toujours un traitement des rhumatismes inflammatoires?
- Sont-ils efficaces?
- Peut-on arrêter les corticoïdes quand on est à 5 mg de prednisone dans la PR?
- Faut-il arrêter les corticoïdes quand on est à 5 mg de prednisone dans la PR?
- Comment font les rhumatologues?
- Risque d'insuffisance surrénale



OPEN ACCESS

EXTENDED REPORT

Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis

Cécile Gaujoux-Viala,¹ Jackie Nam,^{2,3} Sofia Ramiro,^{4,5} Robert Landewé,⁶ Maya H Buch,^{2,3} Josef S Smolen,^{7,8} Laure Gossec⁹

Table 1 Randomised controlled trials of glucocorticoids added to DMARDs in early arthritis

Study	N	Glucocorticoid regimen	Trial duration (years)	Outcome	Results in glucocorticoids group (%)	Results in control group (%)	p Value
Machold, 2010 ⁹	383	Single IM 120 mg methylprednisolone	1	Drug-free persistent clinical remission (both at 12 and 52 weeks)	16.2	17.8	0.685
Fedorenko, 2011 ¹⁰	141	Prednisolone 10 mg/day or Prednisolone 10 mg/day +methylprednisolone 1 g IV first day	1	'Clinical EULAR remission' at 12 weeks* 'Clinical EULAR remission' at 52 weeks*	21.3 (oral GC) 28.6 (oral GC+IV GC) 37.5 (oral GC) 29.4 (oral GC+IV GC)	3.1 11.4	0.027 0.006 0.012 0.133
Montecucco, 2012 ¹¹	220	Prednisone 12.5 mg/day for 2 weeks tapered to 6.25 mg/day for the follow-up period†	1	DAS28≤3.2 at 52 weeks DAS28<2.6 at 52 weeks	80.2 44.8	75.5 27.8	0.44 0.02
Todoerti, 2010 ¹²	236	Prednisone 10 mg/day†	2	ACR70 at 104 weeks SHS erosion score at 104 weeks SHS total score at 104 weeks	38 0 (0–0) 0 (0–3)	19, 0 (0–2) 0 (0–4)	0.002 0.022 0.32

Studies were of glucocorticoids added to MTX except for the study of Machold *et al* concerning glucocorticoids added to no other therapy, NSAIDs or DMARDs at the investigators' discretion.

*Study only reported as an abstract at the 2011 EULAR congress: definition of 'Clinical EULAR remission' unclear.

†Tight control, treatment to target.

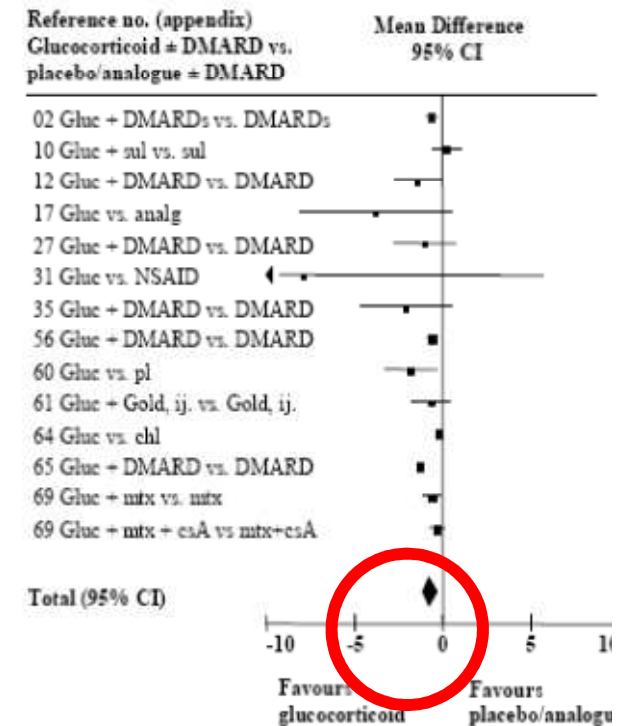
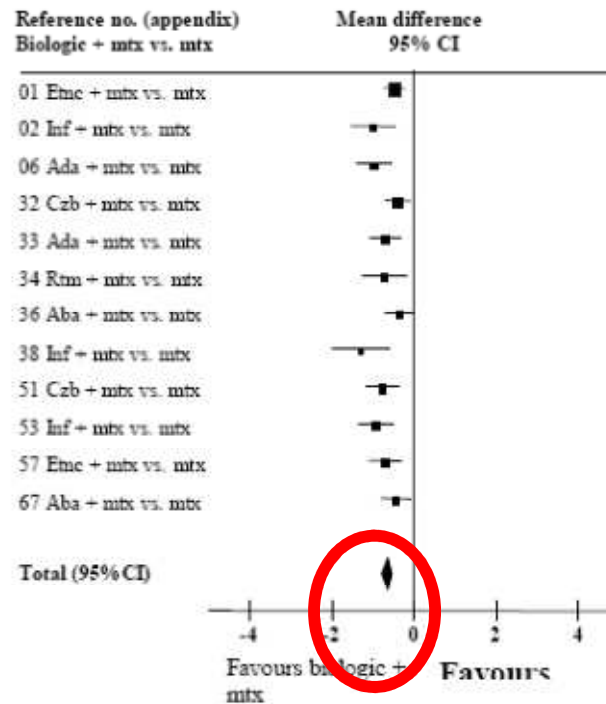
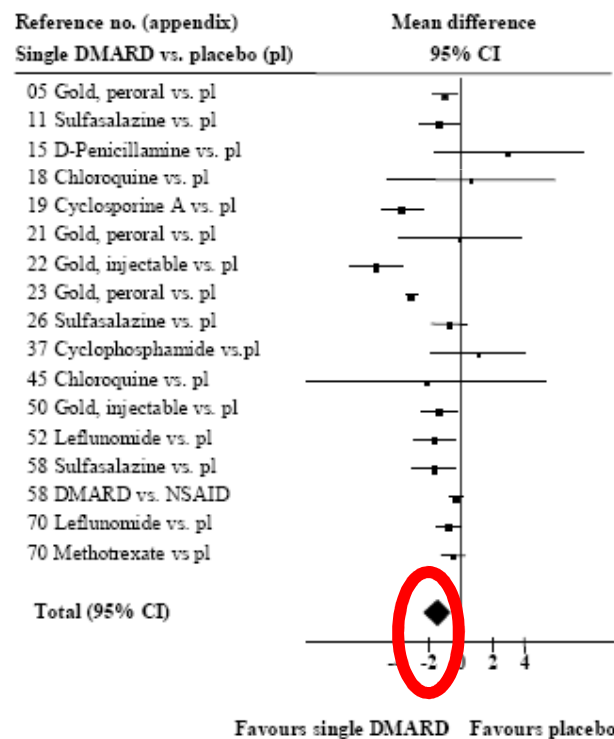
DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; GC, glucocorticoids; IM, intramuscular; IV, intravenous; MTX, methotrexate; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; SHS, median Sharp–van der Heijde score (interquartile range).

Efficacité radiographique

DMARDs

Biologics

Prednisone low dose



Plusieurs questions

- Les corticoïdes sont-ils toujours un traitement des rhumatismes inflammatoires?
- Sont-ils efficaces?
- Peut-on arrêter les corticoïdes quand on est à 5 mg de prednisone dans la PR?
- Faut-il arrêter les corticoïdes quand on est à 5 mg de prednisone dans la PR?
- Comment font les rhumatologues?
- Risque d'insuffisance surrénale

Plusieurs questions

- Les corticoïdes sont-ils toujours un traitement des rhumatismes inflammatoires?
- Sont-ils efficaces?
- Peut-on arrêter les corticoïdes quand on est à 5 mg de prednisone dans la PR?
- Faut-il arrêter les corticoïdes quand on est à 5 mg de prednisone dans la PR?
- Comment font les rhumatologues?
- Risque d'insuffisance surrénale

Faut-il arrêter les corticoïdes

- En dessous de 5 mg
 - Le risque de changement de traitement de fond est augmenté en cas de baisse : Une étude prospective non publiée pour l'instant avec le tocilizumab montre que si on randomise la poursuite versus l'arrêt chez des patients en rémission il y a plus de risque de ne plus être en rémission
 - Le risque du traitement est probablement mineur mais devrait être évalué à très long terme (qualité de la peau, ostéoporose)

Plusieurs questions

- Les corticoïdes sont-ils toujours un traitement des rhumatismes inflammatoires?
- Sont-ils efficaces?
- Peut-on arrêter les corticoïdes quand on est à 5 mg de prednisone dans la PR?
- Faut-il arrêter les corticoïdes quand on est à 5 mg de prednisone dans la PR?
- **Comment font les rhumatologues?**
- Risque d'insuffisance surrénale

- Grande variabilité dans les CAT
 - Dans la vitesse de décroissance
 - Test au synacthène et supplémentation par hydrocortisone proposés de façon variable
- Empiriques, basées surtout sur des opinions personnelles forgées à l'aide de données scientifiques 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

Plusieurs questions

- Les corticoïdes sont-ils toujours un traitement des rhumatismes inflammatoires?
- Sont-ils efficaces?
- Peut-on arrêter les corticoïdes quand on est à 5 mg de prednisone dans la PR?
- Faut-il arrêter les corticoïdes quand on est à 5 mg de prednisone dans la PR?
- Comment font les rhumatologues?
- Risque d'insuffisance surrénale

Sevrage lorsque la maladie est contrôlée

- Traitement prolongé

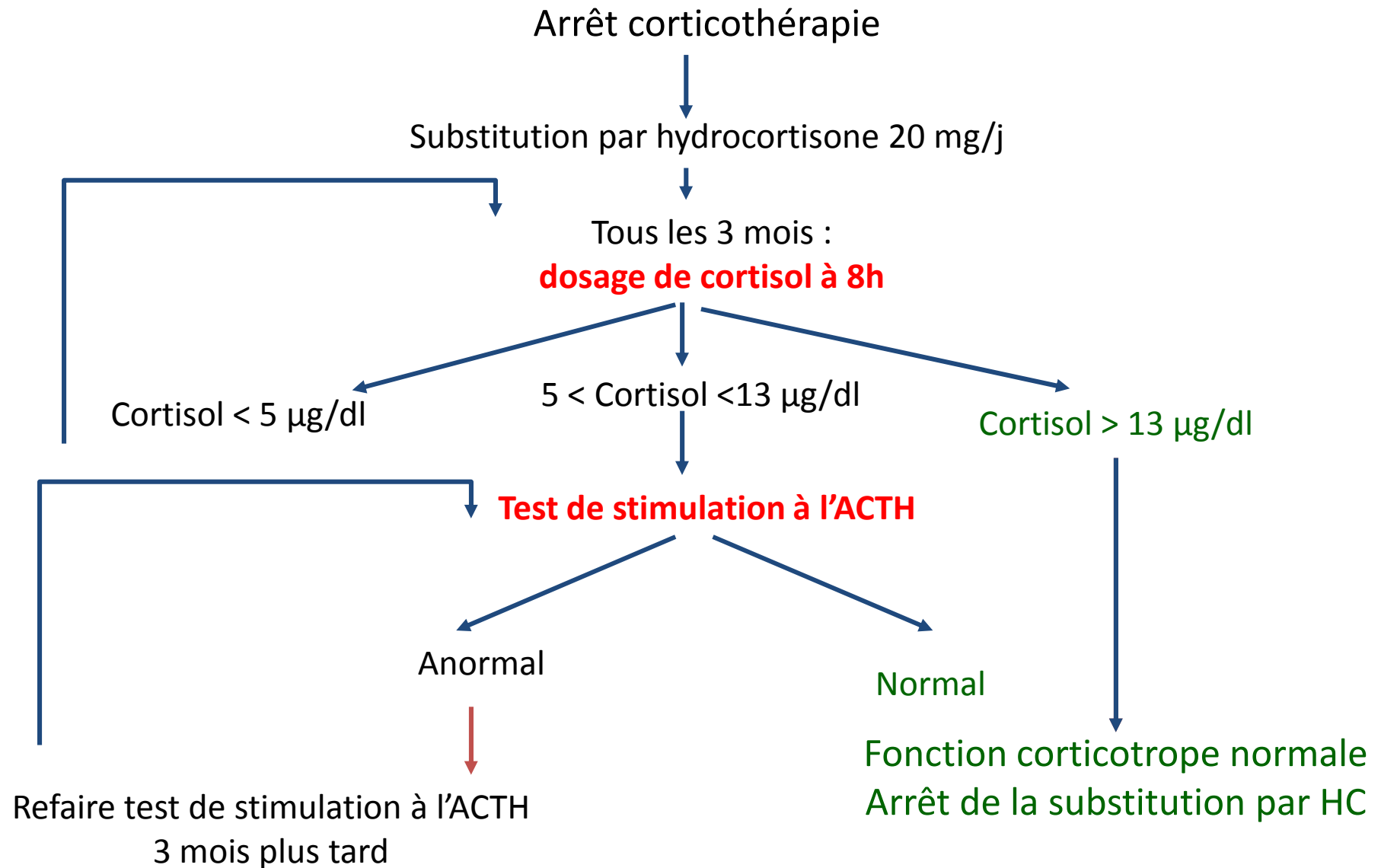
- Information : à l'arrêt risque d'insuffisance surrénalienne pendant plusieurs mois si stress
- Sevrage : décroissance de 10% de la dose tous les 10 à 15 j jusqu'à 10 mg/j puis 1mg/mois jusqu'à 7,5 à 5mg/j
- Puis
 1. Prednisone 1 mg/mois jusqu'à l'arrêt
 2. Hydrocortisone 20 mg/j puis baisse progressive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

Test de stimulation à l'ACTH

- Mesure de la cortisolémie à 8 h
- Injection d'1 ampoule IM ou IV de tétracosactide immédiat
 - Le test peut être à 0,25 mg
 - Ou plus physiologique à 1 Microgramme
- 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 $< 7,5\text{mg/j}$ et/ou < 3 semaines :
pas de dépistage, pas de substitution
- Dans les autres cas, exploration
 - Cortisolémie de base $> 13\text{ }\mu\text{g/dl}$: pas de TSS, pas de substitution
 - Cortisolémie de base $< 5\text{ }\mu\text{g/dl}$: pas de TTS, substitution
 - *Hydrocortisone 25 mg : 20 mg le matin, 5 mg le midi*
 - Cortisolémie de base entre 5 et $13\text{ }\mu\text{g/dl}$: TTS
 - Réponse satisfaisante au TTS (cortisolémie $>20\text{ }\mu\text{g/dl}$) :
pas de substitution
 - Réponse insuffisante au TTS : substitution systématique ?
(15 à 20 mg) à augmenter en cas de stress opératoire ou fièvre

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
- Mime une poussée de PPR ou de PR!
- La reprise des corticoïdes (doses plus élevées) améliore les symptômes
- Nouvelle diminution encore plus progressive de la posologie

Etude STAR

- PHRC en cours
- Critères d'inclusion
 - PR avec un DAS-28 $<$ ou $=$ à 3,2
 - Sous Corticoïdes au long cours à 5 mg/j
 - Quel que soit le traitement de fond associé (sauf Rituximab)
- Fin des inclusions : décembre 2019.

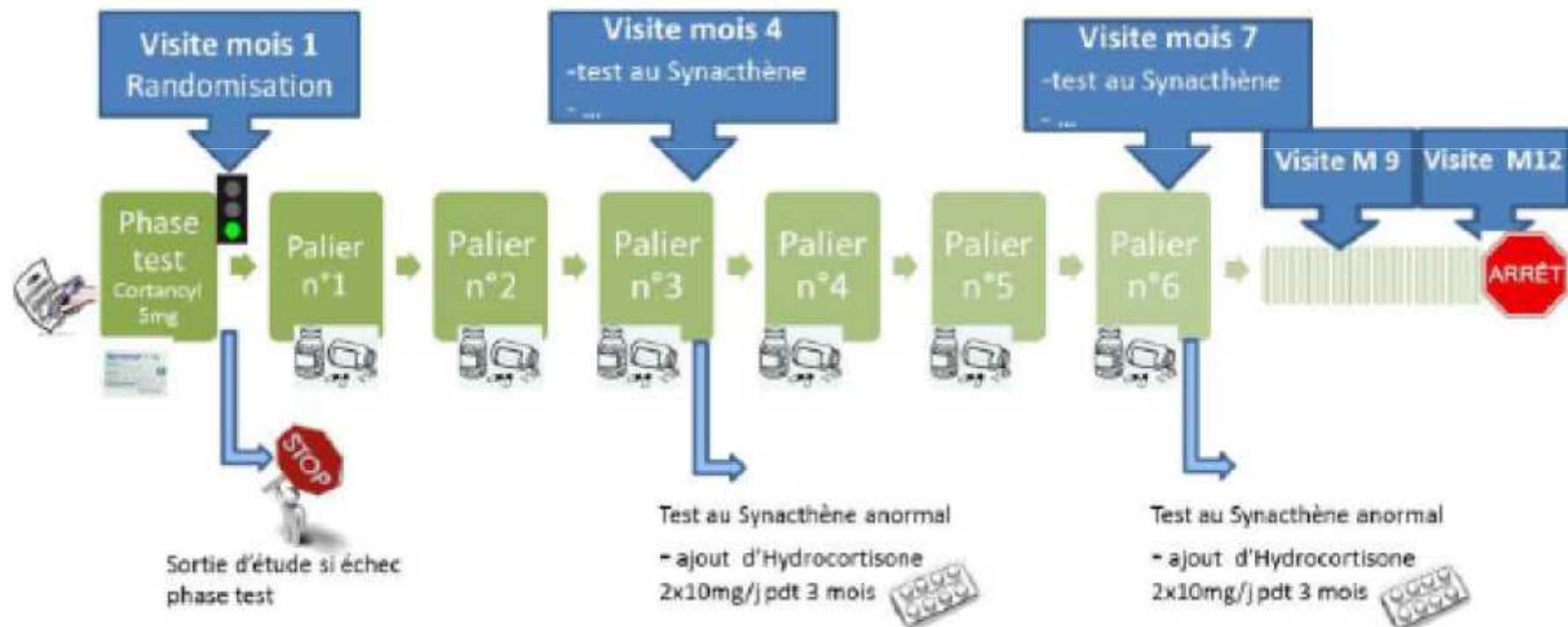
Comment répondre à la question?

Etude STAR

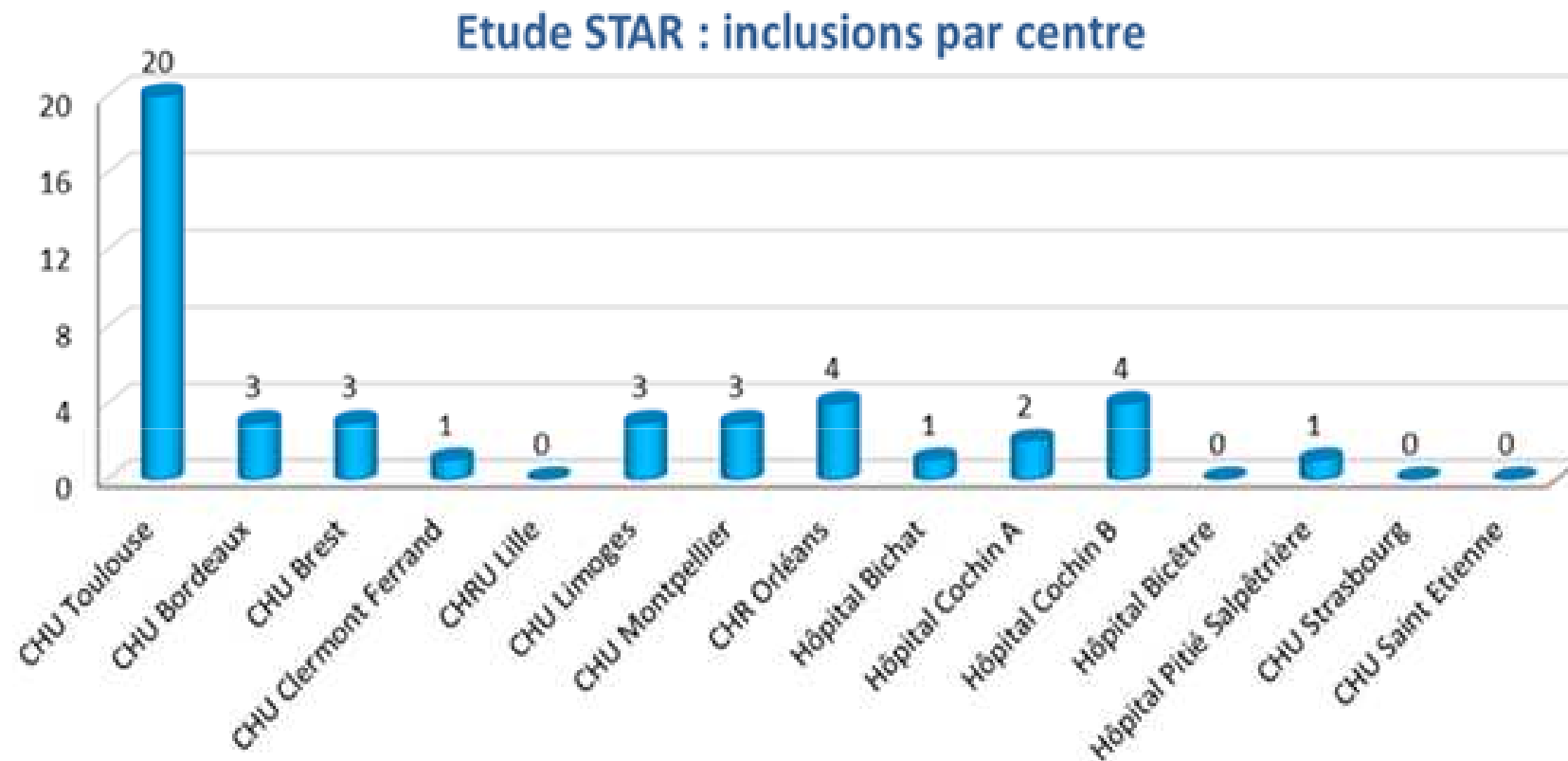
Arms	Baseline: open follow-up	M1: Randomisation: Start of GC withdrawal strategies	M1: Step1	M2: Step 2	M3: Step 3	M4: Step 4	M5: Step 5	M6: Step 6	M7: Step 7
Group 1 GC tapering	Cortancyl® 5mg/day	prednisone	4 mg/d	3 mg/d	2 mg/d	1 mg/d	0	0	0
		Placebo of hydrocortisone	20 mg/d	20 mg/d	20 mg/d	10 mg/d	10 mg/d	10 mg/d	0
Group 2 Hydrocortisone replacement	Cortancyl® 5mg/day	Hydrocortisone	20 mg/d	20 mg/d	20 mg/d	10 mg/d	10 mg/d	10 mg/d	0
		Placebo of prednisone	4 mg/d	3 mg/d	2 mg/d	1 mg/d	0	0	0

Etude STAR

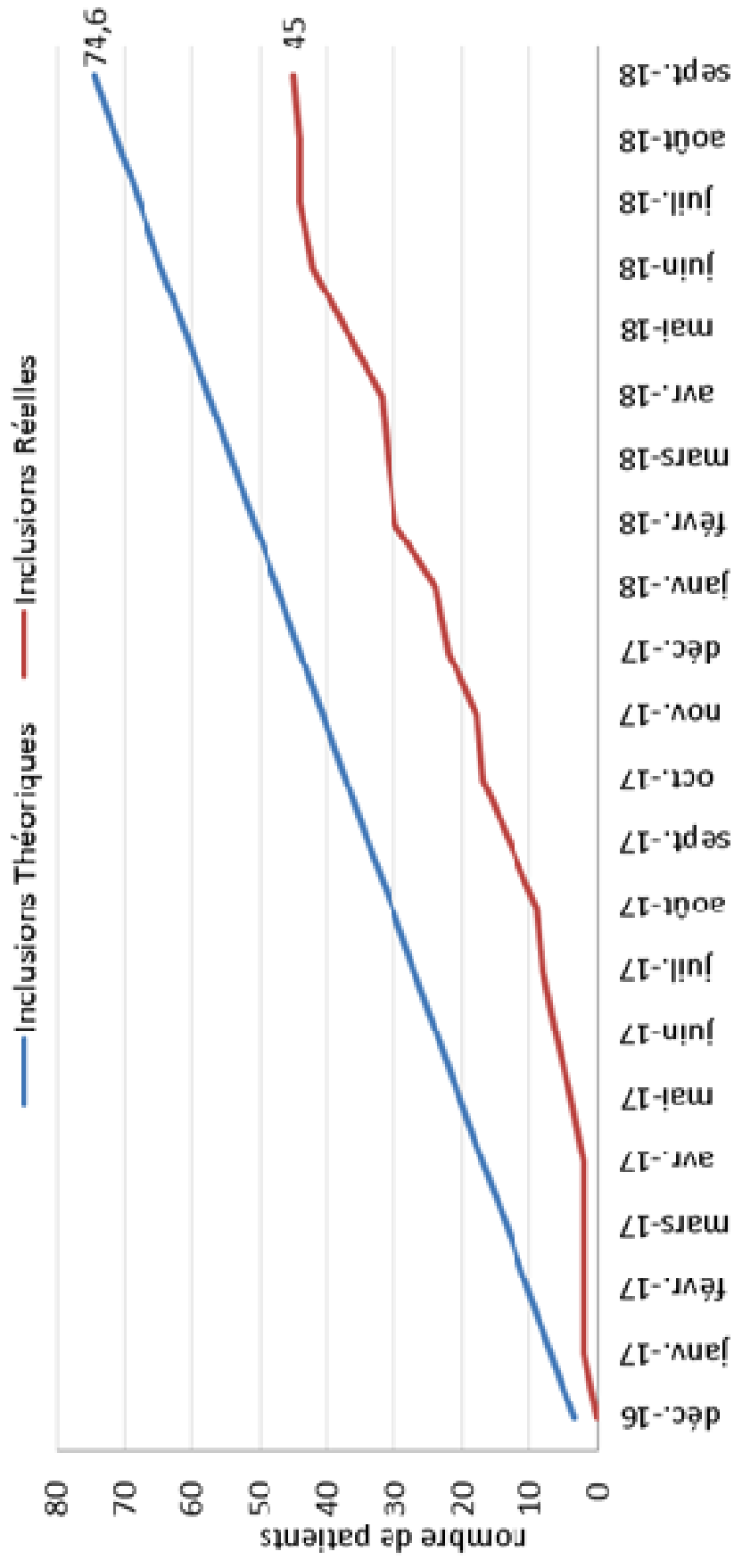
SCHEMA RECAPITULATIF DU DEROULEMENT DE L'ETUDE « STAR »



Etude STAR



Etude STAR : inclusions théoriques et réelles à ce jour



Conclusion

- Corticoïdes efficaces et encore beaucoup utilisés
- Effet secondaires assez modeste à faible dose
- Risque vital à l'arrêt 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 le test au synacthène est simple et bien corrélée aux tests de référence
- La posologie de la « couverture » en HC lors de stress est fréquemment surestimée
- Inclusion dans STAR utile pour enfin savoir le risque d'insuffisance rénale biologique et/ou clinique



Informations et conseils

Insuffisance surrénale



Lisez attentivement ce document et conservez-le soigneusement avec la carte de soins. Il contient des informations sur la maladie, ses complications et leur prévention.

Pour toute information concernant la maladie, consulter :
(For further information on this disease)

- > le site « Orphanet » : www.orpha.net
Rubrique « Insuffisance surrénale »
- > le site de l'association de patients « Surrénales » :
www.surrenales.com
- > Centre de Référence Maladies Endocriniennes Rares Croissance (CRMERC)
<http://crmec.aphp.fr>
- > Centre de Référence des Maladies Rares de la Surrénale :
<http://surrenales.aphp.fr>



REPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de la Santé
de la Jeunesse
et des Sports

Direction Générale de la Santé
www.sante.gouv.fr

**Maladies Rares
Info Services**

0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local



Siège de l'Association « Surrénales »
14 Avenue Anabole France
76330 Notre Dame de Gravenchon
Tél : 02 76 98 23 12