

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2012

THESE N°

ETUDE DES CARACTERISTIQUES DES PRESCRIPTIONS CHEZ L'ENFANT
DE CURES COURTES DE CORTICOTHERAPIE ORALE AU MOMENT DE
LEUR ADMISSION AUX URGENCES PEDIATRIQUES

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 3 octobre 2012

par

Emily BENNETT

née le 4 décembre 1980, à Canterbury (Angleterre)

Examineurs de la thèse

M. le Professeur Louis MERLE.....Président
Mme le Docteur Marie-Laure LAROCHE Directeur de thèse
M. le Professeur Daniel BUCHONJuge
M. le Professeur Vincent GUIGONISJuge
M. le Docteur Abdelilah TAHIRMembre invité

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Louis MERLE

Professeur des Universités de Pharmacologie Clinique

Médecin des Hôpitaux

Je vous remercie de votre disponibilité, de vos précieux conseils, et de me faire l'honneur de présider le jury.

Madame le Docteur Marie-Laure LAROCHE

Maitre de Conférences des Universités de Pharmacologie Clinique

Praticien Hospitalier

Je vous remercie de votre engagement en tant que directeur de thèse, ainsi que pour votre disponibilité, votre aide, vos conseils, et votre gentillesse, sans lesquels la réalisation de cette thèse n'aurait pas été possible.

Monsieur le Professeur Daniel BUCHON

Professeur associé à mi-temps de Médecine Générale

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail, et pour vos enseignements.

Monsieur le Professeur Vincent GUIGONIS

Professeur des Universités de Pédiatrie

Praticien Hospitalier

Je vous remercie de nous avoir proposé l'idée de cette étude, et d'avoir accepté de juger mon travail.

Je vous remercie également de l'intérêt que vous avez porté à ce travail, de vos encouragements, et de votre pédagogie.

Monsieur le Docteur Abdelilah TAHIR

Praticien Hospitalier

Je vous remercie pour les 6 mois riches en enseignement que j'ai passé en stage aux urgences pédiatriques, et dont je garde un très bon souvenir. Je vous remercie pour vos conseils, et pour avoir accepté de juger mon travail.

A tous mes amis et collègues du SAMU 87, des Urgences du CHU, et des Urgences Pédiatriques de l'HME

Je vous remercie de votre gentillesse et de l'accueil que vous m'avez fait dans vos services respectifs.

Je vous remercie également de votre soutien et de vos encouragements tout au long de mes études.

Je vous remercie de tout ce que vous m'avez appris et de toutes les expériences que nous avons partagées ensemble.

Je vous remercie d'être à l'origine de ma vocation de médecin urgentiste, et je suis très heureuse de pouvoir continuer à travailler avec vous après la fin de mon internat.

Mum, Rob and Nic

I don't know where to start, thank you for everything, and most of all, for putting up with me!

Dad

"Wish you were here" ...you'd probably be surprised.

Julien, Suzy and Maya

Words are not enough; you mean everything to me, thank you.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION

1. GENERALITES SUR LES CORTICOÏDES

- 1.1 Les différents types de corticoïdes
- 1.2 La pharmacocinétique des corticoïdes
- 1.3 Les mécanismes d'action des glucocorticoïdes
- 1.4 Les propriétés pharmacologiques des glucocorticoïdes
- 1.5 Les effets indésirables attendus de la corticothérapie systémique
- 1.6 Les indications thérapeutiques de la corticothérapie systémique chez l'enfant

2. CONTEXTE ET JUSTIFICATION

DEUXIEME PARTIE : ETUDE DES CARACTERISTIQUES DES PRESCRIPTIONS CHEZ L'ENFANT DE CURE COURTE DE CORTICOTHERAPIE ORALE AU MOMENT DE LEUR ADMISSION AUX URGENCES PEDIATRIQUES

1. METHODES

- 1.1 Type d'étude
- 1.2 Lieu d'étude
- 1.3 Population de l'étude
- 1.4 Déroulement de l'étude
- 1.5 Variables du questionnaire à recueillir
- 1.6 Variables du dossier médical informatisé à recueillir
- 1.7 Autres variables à recueillir
- 1.8 Définition du critère de jugement principal : validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale chez l'enfant
- 1.9 Définitions d'autres critères de jugement
- 1.10 Analyse statistique

2. RESULTATS

- 2.1 Nombre de cas inclus dans l'étude
- 2.2 Description de la population étudiée

2.3 Caractéristiques de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques

2.4 Validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques

2.5 Adéquation de la dose de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques

2.6 Effets indésirables liés à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques

3. DISCUSSION

3.1 Principaux résultats

3.2 Force de l'étude

3.3 Limites de l'étude

3.4 Cohérence externe

3.5 Synthèse et perspectives

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES

TABLE DES TABLEAUX

PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION

1. GENERALITES SUR LES CORTICOÏDES

Le terme « corticoïdes » est une contraction de corticostéroïdes et désigne les hormones naturelles sécrétées par les corticosurrénales ainsi que leurs dérivés synthétiques.

Le terme « corticothérapie » désigne habituellement un traitement médicamenteux par glucocorticoïdes, naturels ou de synthèse.

1.1 Les différents types de corticoïdes

1.1.1 Les glandes surrénales, l'axe corticotrope et les corticoïdes endogènes

Les glandes surrénales sont constituées de deux structures d'origine embryologique différente : la médullosurrénale qui sécrète des catécholamines et la corticosurrénale qui sécrète des stéroïdes.

La corticosurrénale sécrète plusieurs hormones stéroïdiennes, qui sont dérivées du cholestérol suite à l'action successive de plusieurs enzymes. Ces hormones peuvent être réparties en trois classes en fonction de leur activité principale : les minéralocorticoïdes, les glucocorticoïdes (GC) et des hormones sexuelles, les androgènes. Les minéralocorticoïdes, principalement l'aldostérone chez l'homme, sont synthétisés dans les cellules de la zone glomérulée du cortex surrénalien et agissent surtout sur le métabolisme hydrominéral. Les GC, le principal étant l'hydrocortisone (ou cortisol), sont synthétisés dans les cellules de la zone fasciculée du cortex surrénalien. Ils agissent notamment sur les métabolismes protéique et glucidique mais possèdent également une activité minéralocorticoïde. Les androgènes, représentés principalement le déhydroépiandrostérone (DHEA), sont synthétisés dans la zone réticulée du cortex surrénalien.

Les glandes surrénales synthétisent et sécrètent en moyenne 15 à 20 mg de cortisol par jour. La sécrétion du cortisol est sous contrôle hypothalamo-

hypophysaire et elle est régulée par trois mécanismes : le rythme circadien, la réponse au stress, et le rétrocontrôle négatif.

La synthèse et la sécrétion du cortisol sont stimulées par l'hormone hypophysaire adrénocorticotrope (ACTH, adrenocorticotrophin hormone) dont la synthèse et la sécrétion dans le lobe antérieur de l'hypophyse sont sous la dépendance de deux neurohormones hypothalamiques sécrétées par des neurones du noyau paraventriculaire (NPV) : la corticolibérine (CRH, corticotrophin-releasing hormone) et la vasopressine (AVP, arginine vasopressine). La CRH stimule la synthèse et la sécrétion de l'ACTH. Elle participe à la fois au maintien de la sécrétion basale de l'ACTH et à sa sécrétion en réponse au stress. L'AVP agit en synergie avec la CRH et joue un rôle important dans la réponse corticotrope au stress (mais ne participe pas au maintien de la sécrétion basale de l'ACTH). Des pulses réguliers, mais d'amplitude variable (l'amplitude est plus importante le matin et/ou en cas de stress) de CRH et l'AVP sont donc responsables d'une sécrétion pulsatile d'ACTH, qui induit à son tour une sécrétion pulsatile de cortisol (environ 20 pulses par jour).

Le cycle circadien de sécrétion du cortisol (et de l'ACTH) dépend d'une horloge biologique interne, le noyau suprachiasmatique (NSC) de l'hypothalamus. Sa périodicité, proche de 24 heures, est ajustée par les rythmes veille-sommeil et lumière-obscurité. Les concentrations plasmatiques maximales du cortisol sont atteintes le matin (75% de la totalité du cortisol sont sécrétés entre 6h00 et 10h00) et les minimales vers minuit.

En cas de stress physique (chirurgie, traumatisme), psychologique ou métabolique (hypoglycémie par exemple) la sécrétion de l'ACTH est nettement augmentée (jusqu'à dix fois sa valeur basale) et par conséquent la sécrétion de cortisol est augmentée aussi (d'un facteur deux à cinq). Selon la nature du stress, différentes structures nerveuses sont activées et transmettent leurs signaux au NPV hypothalamique.

Les GC, naturels ou synthétiques, exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien : elles freinent la sécrétion de la CRH au niveau de l'hypothalamus et celle de l'ACTH au niveau de l'hypophyse, et en conséquence, leur propre sécrétion au niveau de la surrénale. Le freinage est d'installation rapide, sa durée et son intensité sont proportionnelles à la quantité de GC. La sensibilité hypothalamo-hypophysaire aux GC est plus marquée le soir, au moment où la sécrétion de cortisol est la plus basse.

1.1.2 Les corticoïdes de synthèse

A partir de la molécule de cortisol on a recherché des dérivés de synthèse qui possèdent un effet anti-inflammatoire plus marqué et un moindre effet minéralocorticoïde. Les principes actifs diffèrent notamment par leur activité anti-inflammatoire, leur activité minéralocorticoïde et leur durée d'action (tableau 1).

La comparaison de la puissance anti-inflammatoire des différents corticoïdes est faite in vitro et ne reflète pas obligatoirement la réalité in vivo, qui dépend évidemment de multiples facteurs dont la voie d'administration, l'absorption digestive, la demi-vie d'élimination et de la liaison aux protéines plasmatiques. En général la puissance des corticoïdes est évaluée par leur capacité à maintenir la vie chez des animaux ayant subi une surrénalectomie.

Tableau 1: Corticoïdes systémiques commercialisés en France.

DCI	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralocorticoïde	Equivalence de dose en prednisone	Durée d'action
Hydrocortisone = cortisol (HYDROCORTISONE)	1	1	20mg	Courte (8-12h)
Cortisone (CORTISONE)	0,8	0,8	25mg	Courte (8-12h)
Prednisone (CORTANCYL)	4	0,8	5mg	Intermédiaire (12-36h)
Prednisolone (SOLUPRED)	4	0,8	5mg	Intermédiaire (12-36h)
Méthylprednisolone (SOLUMEDROL)	5	0,5	4mg	Intermédiaire (12-36h)
Triamcinolone (KENACORT)	5	0	4mg	Intermédiaire (12-36h)
Dexaméthasone (DECADRON)	30	0	0,75mg	Longue (36-72h)
Bétaméthasone (CELESTENE)	25	0	0,75mg	Longue (36-72h)
Fludrocortisone (FLORINEF)	15	150		Courte
Aldostérone	0	500		

1.2 La pharmacocinétique des corticoïdes

L'absorption digestive des corticoïdes est de l'ordre de 80%. Après absorption, les GC sont majoritairement (environ 90%) liés à la transcortine (CBG, corticosteroid binding protein), qui possède une forte affinité pour les GC mais

une faible capacité. Les 10% restants circulent dans le plasma soit sous forme libre, soit liés à l'albumine (faible affinité mais forte capacité). Seules la fraction libre et la fraction liée à l'albumine sont considérées comme actives biologiquement. Lorsque la concentration plasmatique de cortisol est supérieure à $20 \mu\text{g.dL}^{-1}$ la CBG est entièrement saturée et l'excès de cortisol est biologiquement actif.

Les corticoïdes ont un effet de premier passage hépatique important, ils sont métabolisés dans le foie par hydroxylation et conjugaison. Ces métabolismes sont le fait des cytochromes et de la P glycoprotéine.

Les métabolites inactives des GC sont éliminés par voie rénale sous forme de dérivés sulfoconjugués et glycuconjugués des produits de réduction. Moins de 1% du cortisol est excrété sous forme intacte, active.

La demi-vie moyenne des GC est de l'ordre de deux à trois heures, mais leur action est souvent plus longue du fait de la modification de l'expression des gènes dans leurs cellules cibles.

1.3 Les mécanismes d'action des glucocorticoïdes

1.3.1 Le récepteur des glucocorticoïdes

Le récepteur des GC (GR), intracellulaire et d'expression ubiquitaire, appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires [1].

Le GC libre diffuse passivement à travers la membrane plasmique pour atteindre son récepteur intracellulaire. La liaison du GC à son récepteur, GR, active le complexe GC-GR par un processus impliquant la dissociation de protéines dites chaperonne, dont les heat shock protéines (HSP) 90, 70 et p23, entre autres. Le complexe GC-GR ainsi activé transloque vers le noyau de la cellule où il agit comme un facteur de transcription.

Il existe au moins deux isoformes du GR. Le GR α est capable de se lier aux GC, à l'ADN et aux facteurs de transcription afin de modifier l'activité transcriptionnelle des gènes cibles des GC, comme décrit ci-dessus. Les homodimères de GR β peuvent se lier à l'ADN mais n'ont pas de ligand connu, identifié et n'entraînent pas d'activité transcriptionnelle. Le GR β peut également former un hétérodimère avec GR α , ce qui interfère avec le fonctionnement normal du GR α . Il en résulte que les taux relatifs de GR α et GR β au sein d'une cellule influent sur la sensibilité de la cellule aux GC, un taux élevé de GR β pouvant induire une résistance aux GC [2].

1.3.2 L'action génomique des glucocorticoïdes

1.3.2.1 L'action génomique « directe » des glucocorticoïdes

Après la translocation du complexe GC-GR activé vers le noyau, un homodimère du complexe GC-GR se fixe à l'ADN sur des sites spécifiques, appelés éléments de réponse aux GC (GRE, glucocorticoid responsive elements), qui se situent en amont des gènes cibles des GC. Certains gènes cibles des GC sont alors activés (transactivation), lorsque l'homodimère se fixe à un élément de réponse positif (pGRE), alors que d'autres sont réprimés (transrépression), lorsqu'il s'agit d'un élément de réponse négatif (nGRE) [3].

Le mécanisme de transactivation est responsable par exemple de l'induction et l'activation de protéines anti-inflammatoires telles que l'annexine 1 qui joue un rôle important dans la médiation d'une grande partie des effets anti-inflammatoires des GC [4].

1.3.2.2 L'action génomique « indirecte » des glucocorticoïdes

La majorité des gènes réprimés par les GC ne possèdent pas de nGRE. Il existe donc un autre mécanisme de transrépression, indépendant de la liaison du complexe GC-GR activé aux GRE.

D'une part, le complexe GC-GR interagit physiquement avec des facteurs de transcription afin d'inhiber leur activité transcriptionnelle. Par exemple, le complexe GC-GR interagit directement avec les facteurs de transcription nuclear factor κ B (NF- κ B) et l'activator protein 1 (AP-1) activés ce qui diminue l'activité transcriptionnelle de leurs gènes cibles.

D'autre part, les GC recrutent des corépresseurs telles les désacétylases qui permettent la désacétylation des histones, le réenroulement de l'ADN et le blocage de la transcription [4].

1.3.3 L'action non génomique des glucocorticoïdes

Certains effets des GC se produisent très rapidement, en quelques secondes à quelques minutes après leur administration, alors que les modifications de l'expression génique responsables des effets génomiques des GC n'ont pas eu le temps de s'effectuer (les effets induits par l'activité génomique des GC n'interviennent qu'après d'un délai de 30 minutes à plusieurs heures, voire jours). Les mécanismes précis de ces actions dites « non génomiques » des GC sont encore mal connus et sujets à controverse.

Les GC peuvent exercer une action non génomique qui nécessite la liaison du GC au GR mais qui s'effectue de façon indépendante de la transcription. Un exemple d'action non génomique de ce type est l'activation de la NO synthétase endothéliale [5].

Les GC semblent pouvoir également exercer des effets rapides grâce à des interactions physico-chimiques avec les membranes cellulaires [6].

Enfin, les GC exerceraient aussi une activité non génomique indépendante de la liaison au GR cytoplasmique, qui mettrait en jeu des GR membranaires avec intervention sur les voies de signalisation intracellulaires. Par exemple, des GR membranaires ont été mis en évidence au niveau des cellules T et ces GR membranaires joueraient un rôle de régulation sur les voies de signalisation des récepteurs des cellules T (TCR, T cell receptor) [7,8].

1.4 Les propriétés pharmacologiques des glucocorticoïdes

1.4.1 Effet anti-inflammatoire

Les GC agissent sur plusieurs étapes différentes de la réaction inflammatoire. Les principales actions des GC responsables de leur effet anti-inflammatoire sont l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires, l'inhibition des voies des prostaglandines et des leucotriènes, et l'inhibition de l'expression de molécules d'adhésion cellulaire [5,9,10].

Les cytokines sont des médiateurs protéiques de l'inflammation, capables à la fois d'activation et d'inhibition de la réaction inflammatoire. A la phase précoce de la réaction inflammatoire, les GC inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 et IL-8, Tumor Necrosis Factor alpha ou TNF α , interféron gamma, Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor ou GM-CSF). Il en résulte une diminution du recrutement de l'afflux des macrophages et des polynucléaires neutrophiles vers le site inflammatoire.

Les prostaglandines et les leucotriènes sont des médiateurs dont les interactions, le plus souvent synergiques, génèrent la réaction inflammatoire. Les prostaglandines jouent un rôle essentiellement local, de modulateur de la réaction inflammatoire. Les leucotriènes interviennent dans les phénomènes d'adhérence et de migration cellulaire vers les espaces extravasculaires. Les GC inhibent la voie des prostaglandines ainsi que celle des leucotriènes : les GC sont responsables de l'induction et de l'activation de l'annexine 1 qui est un inhibiteur de la phospholipase A2 (PLA-2). L'inhibition de la PLA-2 entraîne

une diminution de production de l'acide arachidonique, ce qui bloque la voie de la cyclo-oxygénase et celle de la lipo-oxygénase qui sont nécessaires pour la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes (ainsi que les thromboxanes).

D'autre part, les GC inhibent l'expression de molécules d'adhésion de type ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule-1) ce qui entraîne une réduction de la migration des cellules phagocytaires à travers la barrière endothéliale, et les GC diminuent la perméabilité capillaire en réduisant la sécrétion de substances vasodilatatrices (histamine, sérotonine) et par le blocage des cellules endothéliales.

Les GC agissent également sur la phase effectrice de l'inflammation : ils réduisent la production de radicaux libres NO par inhibition de la NO synthétase et ils inhibent la prolifération fibroblastique (et par conséquent la synthèse de collagène et de mucopolysaccharides).

Enfin, la réaction allergique peut être considérée comme un type de réaction inflammatoire. Par conséquent, les effets thérapeutiques anti-allergiques des GC résultent de leurs propriétés anti-inflammatoires. Comme précédemment décrit, les GC inhibent la synthèse des cytokines (dont l'IL-4 et l'IL-5 qui sont plus particulièrement impliquées dans la réaction allergique), ils diminuent le nombre de polynucléaires éosinophiles, l'activation de ces derniers, ainsi que leur capacité de production de médiateurs cytotoxiques (protéines basiques, peroxydase) [11].

1.4.2 Effet immunosuppresseur

Les GC interviennent à toutes les étapes de la réponse immune : présentation de l'antigène, prolifération lymphocytaire, différenciation lymphocytaire en cellules effectrices. Ils induisent des modifications quantitatives, et surtout qualitatives, du système immunitaire, responsables surtout d'un déficit de l'immunité cellulaire, et dans une moindre mesure, de l'immunité humorale.

Tout d'abord, les GC inhibent la synthèse des cytokines (qui interviennent non seulement dans l'activation de la réaction inflammatoire mais aussi dans l'activation de la réaction immunitaire), et entraînent une diminution d'expression des molécules d'histocompatibilité sur les cellules présentatrices d'antigènes, les macrophages.

Ensuite, les GC sont responsables d'une redistribution du secteur vasculaire vers les compartiments lymphoïdes (rate, moelle osseuse, ganglions lymphatiques, canal thoracique) des macrophages, lymphocytes,

polynucléaires éosinophiles, polynucléaires basophiles et mastocytes, d'où une diminution de leurs taux circulants respectifs.

Enfin les GC modifient l'activation et les fonctions des cellules du système immunitaire : inhibition de la maturation des monocytes en macrophages, diminution du chimiotactisme, de la phagocytose et de la production de monoxyde d'azote des monocytes-macrophages, diminution du chimiotactisme, de la phagocytose et du stress oxydatif des polynucléaires neutrophiles, diminution de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires éosinophiles, diminution de l'activation et de la prolifération des lymphocytes avec une diminution nette du nombre de lymphocytes circulants, notamment les lymphocytes T CD4, et diminution de la production des immunoglobulines par les lymphocytes B [6,12,13].

1.4.3 Effet cytotoxique

Les GC exercent leur effet cytotoxique par un effet proapoptotique. Les GC peuvent induire l'apoptose cellulaire, notamment de cellules inflammatoires et immunitaires, par plusieurs mécanismes : induction de gènes de mort cellulaire, répression de gènes indispensables à la survie cellulaire. Les mécanismes précis ne sont pas totalement élucidés [4,14].

1.5 Les effets indésirables attendus de la corticothérapie systémique

1.5.1 Accidents immunoallergiques

Le patient traité par corticoïdes peut présenter un accident immunoallergique d'ampleur variable : de la simple manifestation cutanée jusqu'au choc anaphylactique. Ces accidents allergiques peuvent être liés aux excipients utilisés dans les préparations pharmaceutiques. Les réactions allergiques liés aux corticoïdes eux même sont exceptionnelles [15-17].

1.5.2 Effets indésirables dermatologiques

1.5.2.1 Atrophie cutanée

La corticothérapie induit une atrophie cutanée par réduction du collagène dermique et amincissement du derme, car les corticoïdes sont responsables

d'une inhibition de la synthèse du collagène, ainsi que d'une accélération de sa dégradation [18].

L'atrophie cutanée se manifeste par une peau fine, plus fragile lors des traumatismes physiques et avec un retard de cicatrisation. L'atrophie cutanée est responsable des vergetures, des télangiectasies et du purpura.

Au début elle est réversible, puis elle devient définitive. Son importance varie selon les localisations : l'atrophie cutanée prédomine le plus souvent sur les avant-bras et le dos des mains.

1.5.2.2 Acné et dermite péri-orale

Les mécanismes par lesquels les GC peuvent induire et aggraver l'acné ne sont pas totalement élucidés mais semble impliquer l'induction du gène codant pour le récepteur TLR-2 (Toll-like receptor). L'activation de TLR-2 par sa liaison avec la bactérie *Propionibacterium acnes* jouerait un rôle pro-inflammatoire local important dans l'exacerbation et l'apparition d'acné cortico-induit. D'autre part, la CRH (corticotrophin releasing hormone ou corticolibérine) jouerait un rôle central dans les exacerbations de l'acné liées au stress [19].

L'acné cortico-induit est relativement monomorphe et se présente sous forme de papules et pustules qui épargnent habituellement le visage.

La dermite péri-orale est une folliculite sur fond érythémateux qui apparaît dans la région péribuccale mais en respectant la peau adjacente à la bordure du vermillon des lèvres.

1.5.2.3 Autres effets indésirables dermatologiques

Les GC favorisent la croissance des follicules pileux et sont donc responsables d'une hypertrichose disséminée et d'une pousse des cheveux accrue chez l'enfant. L'hypertrichose est réversible à l'arrêt de la corticothérapie.

Enfin, les GC peuvent être responsables également d'hypopigmentation ou de dépigmentation cutanée.

1.5.3 Effets indésirables digestifs

La corticothérapie systémique, surtout lorsqu'elle est utilisée à fortes doses, et/ou pour une durée prolongée, est responsable d'une dyspepsie responsable d'abord de nausées et vomissements, et qui peut se compliquer de gastrite,

ulcère gastroduodéal, hémorragie digestive voire perforation digestive [18,20].

Des cas de pancréatite aiguë suite à des corticothérapies ont également été rapportés [21]. Il s'agit d'un effet indésirable rare dont l'incidence n'est pas connue et qui serait vraisemblablement dose-dépendante.

1.5.4 Effets indésirables endocriniens et métaboliques

1.5.4.1 Insuffisance surrénale

La fréquence de l'insuffisance surrénale en tant d'effet indésirable de la corticothérapie n'est pas connue mais serait à priori rare. Les relations précises entre le type de GC, la durée et la dose de la corticothérapie systémique administrée et la survenue d'une insuffisance surrénale ne sont pas clairement identifiées. Généralement, le risque d'insuffisance surrénale apparaît pour une durée de corticothérapie systémique supérieure à 3 semaines. Cependant, il est montré que le freinage de l'axe corticotrope (hypothalamo-hypophyso-surrénalien) intervient dès les premiers jours de traitement. Les délais de récupération sont variables : quelques semaines à quelques mois, parfois jusqu'à 9 à 12 mois en cas de corticothérapie systémique prolongée.

La corticothérapie systémique est responsable d'un freinage de l'axe corticotrope, qui est à son tour responsable d'une atrophie surrénalienne. L'insuffisance surrénale liée à la corticothérapie systémique, qui correspond à l'incapacité de l'organisme à augmenter sa synthèse endogène de cortisol, peut survenir soit à l'arrêt de la corticothérapie, soit au cours de la corticothérapie, notamment en cas de stress (chirurgie ou infection par exemple). Elle résulte donc, soit de l'inertie hypothalamo-hypophysaire (insuffisance corticotrope proprement dite), soit de l'incapacité des glandes surrénales atrophiées de répondre à l'augmentation des concentrations d'ACTH (insuffisance surrénale)

La présentation clinique de l'insuffisance surrénale liée à la corticothérapie est la même que celle liée à d'autres causes, sauf qu'elle survient chez des patients ayant souvent des signes d'hypercorticisme iatrogène, et comme il s'agit avant tout d'une insuffisance corticotrope, il n'y a pas de mélanodermie et la fonction minéralocorticoïde est préservée (hypotension et troubles ioniques sont donc peu marqués). La symptomatologie aspécifique (asthénie, hypotension orthostatique, perte de poids, anorexie, vomissements, douleurs abdominales, dépression, apathie, pâleur) est souvent à l'origine d'un retard

diagnostique et thérapeutique, alors que l'insuffisance surrénale expose à un véritable risque vital par hypoglycémie et collapsus cardiovasculaire [10,22].

1.5.4.2 Intolérance glucidique et diabète cortico-induit

Les GC ont un effet hyperglycémiant et peuvent induire une insulino-résistance par leurs actions au niveau hépatique, musculaire et pancréatique. Au niveau hépatique, les GC exercent une action anabolique sur la synthèse du glycogène (ainsi qu'au niveau musculaire), stimulent la néoglucogénèse hépatique, et à fortes doses, ils induisent une inhibition de l'action hépatique de l'insuline. Au niveau musculaire, la corticothérapie induirait une réduction de l'utilisation du glucose et au niveau pancréatique, il semblerait que les GC exercent un effet délétère sur la capacité insulinosécrétoire des cellules bêta de Langerhans, et qu'ils puissent moduler le développement du pancréas et sa différenciation endocrine. Enfin, les GC augmentent la sécrétion du glucagon.

La corticothérapie peut s'accompagner du déséquilibre d'un diabète préexistant, ou de l'apparition d'un diabète cortico-induit. La susceptibilité à développer un diabète cortico-induit peut être en rapport avec un dysfonctionnement latent des cellules bêta de Langerhans précipité par les GC, ou en rapport avec une sensibilité accrue des tissus au GC (qui serait liée à un polymorphisme du gène du récepteur des GC, GR). Sinon, les facteurs de risque de diabète cortico-induit sont, d'une part, superposables à ceux de diabète de type 2 (âge, antécédents familiaux, antécédent de macrosomie chez les descendants, obésité abdominale) et, d'autre part, semblent corrélées à la dose quotidienne de GC, ainsi qu'à sa dose cumulée [23].

1.5.4.3 Effets indésirables sur la croissance

La corticothérapie systémique peut être responsable chez l'enfant d'un retard de croissance, parfois définitif, qui résulte d'un ralentissement voire d'un arrêt de la croissance. Les mécanismes responsables sont complexes et imparfaitement connus.

D'une part, un hypercorticisme significatif et chronique induit une diminution de la sécrétion de l'hormone de croissance GH (Growth Hormone) [24], une diminution de la réponse de GH aux stimuli exogènes, et inhibe les effets d'IGF-I (Insulin-like Growth Factor I) ainsi que ceux d'autres facteurs de croissance sur leurs tissus cibles [25].

D'autre part, les GC exercent plusieurs effets sur le métabolisme osseux, ce qui modifie la balance minéralisation/résorption osseuse, avec pour conséquence une inhibition de l'accroissement de la masse osseuse. Il semblerait également que les GC exercent un effet au niveau des cartilages de croissance, avec ralentissement de la prolifération des chondrocytes [26].

Le retentissement de la corticothérapie systémique sur la taille définitive de l'enfant est difficile à prévoir et dépend également de la pathologie sous-jacente pour laquelle la corticothérapie systémique est nécessaire.

1.5.4.4 Autres effets indésirables endocriniens et métaboliques

Les autres effets indésirables métaboliques et endocriniens comprennent le syndrome de Cushing iatrogène, des troubles menstruels et la prise de poids.

La prise de poids est plurifactorielle, en partie liée à l'intolérance glucidique et à la rétention hydrosodée, mais également en rapport avec des modifications du métabolisme lipidique. La corticothérapie systémique peut être à l'origine d'hypercholestérolémie, d'hypertriglycéridémie et d'une lipodystrophie cortico-induite caractérisée par une redistribution facio-tronculaire du tissu adipeux, avec accumulation au niveau du visage donnant un aspect lunaire, du cou, des creux sus-claviculaires, de la région dorsale avec un aspect en bosse de bison ainsi qu'à une accumulation intra-abdominale des graisses [27,28].

1.5.5 Effets indésirables hydroélectrolytiques

1.5.5.1 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est un effet indésirable rare de la corticothérapie systémique chez l'enfant. Lorsqu'une HTA survient chez un enfant traité par GC, le bilan étiologique doit être complet car l'HTA est souvent liée non seulement à la corticothérapie systémique, mais également à la pathologie sous-jacente, traitée par la corticothérapie (une glomérulopathie par exemple) et/ou d'autres traitements médicamenteux associés.

L'augmentation de la pression artérielle par les GC est probablement multifactorielle. L'HTA cortico-induite a longtemps été expliquée par les effets minéralocorticoïdes des GC (rétention hydrosodée suite à l'augmentation de la réabsorption tubulaire rénale en sel, accompagnée d'une réabsorption osmotique d'eau, et par conséquent augmentation du volume extracellulaire),

mais il semblerait également que les GC soient capables d'augmenter les résistances vasculaires périphériques [10,29,30].

1.5.5.2 Hypokaliémie

L'hypokaliémie chez l'enfant, liée uniquement à la prise d'une corticothérapie systémique, est exceptionnelle. Il s'agit alors d'un effet minéralocorticoïde du GC administré, qui induit une hypokaliémie par augmentation de la sécrétion de potassium au niveau de la cellule principale du tube collecteur du rein [10].

1.5.6 Effets indésirables musculosquelettiques

1.5.6.1 Atteinte musculaire

Dans les muscles striés, comme dans la plupart des tissus, les GC diminuent la synthèse protéique et augmentent le catabolisme protéique, participant à l'atrophie musculaire. La myopathie cortisonique est caractérisée par une faiblesse musculaire, sans douleurs musculaires (ou douleurs peu intenses), une asthénie et une amyotrophie [31,32]. C'est la myopathie iatrogène d'origine médicamenteuse la plus fréquente. Enfin, les patients atteints d'un cancer et les patients plus âgés et/ou sédentaires semblent être les plus à risque.

1.5.6.1.1 Myopathie aiguë cortisonique

La forme aiguë est plus rare que la forme chronique. Les patients présentent une rhabdomyolyse avec élévation de la créatine kinase (CK) sérique et de la myoglobinurie.

Elle survient le plus souvent chez des patients traités par corticothérapie à fortes doses pour asthme aigu grave, et chez les patients traités pendant plus de 5 à 10 jours par une corticothérapie supérieure à 1 mg.kg^{-1} par jour (le plus souvent chez des patients hospitalisés dans des services de réanimation, d'autant plus que la survenue de cette myopathie aiguë semble être favorisée par l'administration concomitante de curares).

1.5.6.1.2 Myopathie chronique cortisonique

Cette forme chronique survient suite à des corticothérapies de durée supérieure à un mois et s'associe volontiers à d'autres manifestations d'un syndrome de Cushing iatrogène. Les patients présentent une myopathie proximale, symétrique et indolore. Parfois il n'y a pas d'anomalie biologique associée.

1.5.6.2 Ostéoporose, fractures pathologiques et retard de croissance

L'effet majeur de la corticothérapie sur l'os est une diminution de la formation osseuse.

D'une part la corticothérapie induit une diminution de l'activité ostéoblastique. Plusieurs mécanismes sont impliqués. Premièrement, la réduction du nombre d'ostéoblastes par ralentissement de leur différenciation terminale (et facilitation de la différenciation des adipocytes dont la cellule souche est la même que celle des ostéoblastes) et augmentation de leur apoptose. Deuxièmement, la diminution de la synthèse des composants matriciels (notamment celle de l'ostéocalcine dont les taux sériques baissent dès les premières 24 heures de la corticothérapie proportionnellement à la dose de GC utilisée). Et enfin, la diminution de la synthèse du facteur de croissance IGF-1 (insulin-like growth factor 1).

D'autre part, la corticothérapie stimule la différenciation des ostéoclastes et induit une augmentation de l'activité ostéoclastique, c'est-à-dire la résorption osseuse. Les 2 principaux mécanismes responsables sont l'augmentation de la synthèse de RANK-L (ligand du récepteur activator NFκ-b, qui en se liant à son récepteur membranaire, RANK, à la surface des ostéoclastes, favorise leur différenciation), et la répression de la synthèse de l'ostéoprotégérine (une protéine circulante capable de lier RANK-L).

Comme chez l'adulte, la corticothérapie induit chez l'enfant une réduction de la masse osseuse et une altération de sa qualité, responsables d'ostéoporose cortico-induite et d'une augmentation du risque de fracture [32].

Enfin, comme la croissance staturale de l'enfant nécessite un accroissement de la masse minérale osseuse, la corticothérapie peut induire, par ces modifications du métabolisme osseux, un ralentissement, voir une interruption, de celle-ci.

1.5.6.3 Ostéonécrose aseptique

La grande majorité des ostéonécroses aseptiques iatrogènes sont liées à une corticothérapie [33]. Plus que la durée du traitement, c'est l'importance de la dose journalière de GC qui est déterminante.

Les ostéonécroses aseptiques sont souvent multifocales, la localisation la plus fréquente est la tête fémorale [34] mais d'autres localisations, telles que les vertèbres ont été rapportées [35].

1.5.6.4 Rupture tendineuse

De très rares cas de rupture tendineuse auraient été rapportés chez des patients traités par GC au long cours, notamment en cas de prescription concomitante de fluoroquinolones (la corticothérapie semble dans ce cas favoriser la survenue de la tendinopathie iatrogène due aux fluoroquinolones) [33]. Cependant, la majorité des cas de rupture tendineuse semble survenir dans les suites d'infiltrations locales de glucocorticoïdes. De plus, il n'existe pas d'étude clinique contrôlée qui a prouvé la ténotoxicité des GC [36].

1.5.7 Effets indésirables neuropsychiques

Les effets indésirables neuropsychiques de la corticothérapie peuvent survenir, chez l'adulte aussi bien que chez l'enfant, à tout moment du traitement, dès le début de celui-ci mais également après son arrêt. Il semblerait cependant que c'est au cours de la première semaine de traitement que les troubles comportementaux ou psychiatriques commencent le plus souvent, et que le risque de survenue d'effets indésirables neuropsychiques augmenterait avec la dose de GC administrée [37,38]. Evidemment, l'imputabilité de la corticothérapie n'est pas toujours facile à affirmer. La majorité des effets indésirables neuropsychiques disparaît lors de l'arrêt de la corticothérapie.

Des modifications comportementales et des troubles de l'humeur sont fréquents chez les enfants traités par corticothérapie systémique. Les symptômes légers ou modérés les plus fréquents sont l'agitation, la distractibilité, l'hypomanie, l'insomnie, l'irritabilité et la fluctuation de l'humeur.

La survenue de symptômes plus sévères et graves est beaucoup plus rare, et serait moins fréquente que chez l'adulte. Il peut s'agir d'états maniaques, d'états dépressifs ou états mixtes, avec ou sans idéation suicidaire, d'états délirants voire psychotiques [38].

L'existence de plusieurs effets neurologiques, cérébraux liés à la corticothérapie est également discutée, avec plusieurs hypothèses quant aux effets des GC sur le volume cérébral, l'atrophie cérébrale, la perte neuronale, la myélinisation, et les effets indésirables cognitifs qui en résulteraient [39]. D'éventuels effets indésirables de ce type sont bien-sûr difficiles à mettre en évidence. Des études supplémentaires sont nécessaires pour explorer les effets des GC sur le développement neurologique des enfants.

1.5.8 Effets indésirables ophtalmologiques

1.5.8.1 Glaucome

Le glaucome cortisonique est un glaucome chronique à angle ouvert dont la pathogénie n'est pas totalement élucidée : l'élévation de la pression intraoculaire résulte de l'augmentation de la résistance trabéculaire à la résorption de l'humeur aqueuse [40].

La durée de la corticothérapie et la dose palier responsables de la survenue du glaucome ne sont pas connus, cependant le risque augmente à priori avec la dose et la durée de traitement.

Parmi les facteurs de risque de glaucome cortico-induit, on retrouve un antécédent familial ou personnel de glaucome cortico-induit ou à angle ouvert, une forte myopie, un diabète de type 1, une connectivite ou une polyarthrite rhumatoïde.

Normalement, à l'arrêt de la corticothérapie, l'hypertonie oculaire disparaît progressivement, avec ou sans atteinte séquellaire du champ visuel et du nerf optique. Des cas pédiatriques d'hypertonie intraoculaire ayant nécessité un recours à la chirurgie ont été rapportés.

1.5.8.2 Cataracte

La cataracte cortico-induite est une cataracte sous-capsulaire postérieure qui serait secondaire à la migration de cellules cristalliniennes épithéliales aberrantes. Plusieurs hypothèses pathogéniques existent, mais aucune ne fait l'unanimité.

Il semble qu'une posologie d'au moins 10 mg par jour d'équivalent prednisone pendant un an, soit nécessaire au développement d'une cataracte cortico-induite chez l'adulte [41]. Chez l'enfant, aucune corrélation précise n'est retrouvée entre la survenue de cataracte et les caractéristiques de la

corticothérapie en termes de dose ou de durée de traitement. L'incidence de la cataracte cortico-induite est estimée entre 20 et 30% après une durée moyenne de traitement de 5 ans, mais souvent sans retentissement visuel [10].

Il n'existe pas de traitement médicamenteux de la cataracte cortico-induite. Le seul traitement validé est la chirurgie.

1.5.8.3 Autres effets indésirables ophtalmologiques

Les effets indésirables suivants sont nettement moins fréquents que le glaucome et la cataracte cortico-induits, et l'imputabilité de la corticothérapie plus discutée [40]:

- la chorioretinopathie séreuse centrale : la corticothérapie en est un facteur de risque.
- la rétinite virale : la corticothérapie représente ici un risque théorique d'immunosuppression relative facilitant la survenue de la rétinite.
- le retard de cicatrisation cornéenne : retard de cicatrisation stromale possible mais discutée, pas de retard de cicatrisation épithéliale.
- L'exophtalmie cortico-induite : elle survient dans le cadre du syndrome de Cushing, le mécanisme principal serait l'hypertrophie du tissu graisseux (lipomatose rétrobulbaire).

1.5.9 Risque infectieux

La corticothérapie est également à l'origine d'un risque infectieux accru : l'immunosuppression secondaire à la corticothérapie augmente la survenue et la sévérité d'infections communautaires et/ou opportunistes chez l'enfant. Toutefois, la part prise par les corticoïdes dans le risque infectieux est difficile à quantifier d'autant plus que l'évaluation du risque infectieux est multifactorielle. Le risque infectieux est lié non seulement à la corticothérapie mais également à la maladie sous-jacente, les comorbidités du patient, et les autres traitements médicamenteux administrés [12].

Les principaux facteurs reconnus comme étant responsables d'une majoration du risque sont la dose de GC (supérieure à 2 mg.kg⁻¹ par jour d'équivalent prednisone, ou supérieure à 20 mg par jour pour les enfants de plus de 10 kg), une durée de corticothérapie supérieure à 14 jours, et la fréquence d'administration (quotidienne plutôt qu'un jour sur deux) [10].

1.6 Les indications thérapeutiques de la corticothérapie systémique chez l'enfant

Les indications thérapeutiques de la corticothérapie systémique chez l'enfant est un vaste sujet [42,43]. Utilisée dans des situations cliniques très variées, dans le traitement de nombreuses pathologies aussi bien aiguës que chroniques, les doses administrées et la durée de traitement diffèrent beaucoup selon l'indication thérapeutique.

Il n'existe pas de durée précise définissant une corticothérapie courte : elle vise à utiliser l'effet anti-inflammatoire des corticoïdes et elle doit donc durer suffisamment longtemps pour obtenir la régression des phénomènes inflammatoires traités. En pratique, une corticothérapie courte dure au maximum 10 à 15 jours. Les cures courtes utilisent des posologies plus élevées, parfois plusieurs milligrammes par kilogramme de poids par jour (mg.kg^{-1} par jour), de prednisone ou équivalent, et leur efficacité dépend en partie de leur précocité. Généralement, la corticothérapie en cure courte est arrêtée de façon brutale, sans décroissance. Les corticothérapies courtes font surtout appel au pouvoir anti-inflammatoire des GC. Elles sont prescrites principalement dans des situations d'urgence, où l'inflammation laryngée ou bronchique peut être responsable d'une dyspnée aiguë (dans la crise d'asthme, la laryngite sous-glottique aiguë) par exemple, lors des poussées aiguës de maladies chroniques, inflammatoires ou auto-immunes (telles que le purpura thrombopénique idiopathique, la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique), ou plus rarement au cours de certaines pathologies infectieuses comme la méningite bactérienne [44], ou pour certains, au cours du choc septique [45]. Cette dernière indication reste très discutée [46].

Les cures longues de corticoïdes utilisent aussi bien les propriétés anti-inflammatoires de GC que leurs propriétés immunosuppressives (dans le traitement de certaines maladies auto-immunes ou dans la prévention du rejet de greffe d'organe par exemple [47]) et cytotoxiques (comme en oncohématologie dans le traitement des hémopathies malignes lymphoïdes [48]), sans oublier bien sûr leur rôle d'hormonothérapie substitutive au cours des insuffisances surrénaliennes. Les doses d'attaque, leur durée et les schémas de décroissance des corticothérapies de longue durée sont prescrits selon des avis d'expert le plus souvent, car, il n'existe généralement pas suffisamment d'essais contrôlés randomisés chez l'enfant permettant de guider l'élaboration de recommandations officielles.

Enfin, les bolus représentent une forme particulière d'administration des GC. Les bolus permettent d'obtenir un effet anti-inflammatoire immédiat qui dure

plusieurs semaines. Associés ou non à une corticothérapie per os, ils sont prescrits en cure unique, ou en cures répétées à intervalles réguliers, selon l'indication thérapeutique. Les bolus sont prescrits surtout au cours du traitement de maladies inflammatoires, notamment en cas de poussée aiguë avec atteinte sévère d'organe.

Les principales indications de la corticothérapie systémique en pédiatrie sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2: Principales indications thérapeutiques de la corticothérapie systémique chez l'enfant.

Affections ou maladies :

Anaphylaxie	Réactions anaphylactiques
Collagénoses et connectivites	Poussées évolutives de maladies systémiques : lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose, vascularites (dont certains cas de purpura rhumatoïde), polymyosite
Dermatologiques	Dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, formes graves d'angiomes du nourrisson, certaines formes de lichen plan, certaines urticaires aiguës, certaines formes de lichen plan, formes graves de dermatoses neutrophiliques
Digestives	Poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn, hépatite chronique auto-immune
Endocriniennes	Insuffisance surrénalienne, certaines hypercalcémies
Hématologiques	Purpuras thrombopéniques immunologiques sévères, purpura thrombopénique idiopathique, anémies hémolytiques auto-immunes, hémopathies malignes lymphoïdes, érythroblastopénies chroniques, acquises ou congénitales
Infectieuses	Péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose, pneumopathie à <i>Pneumocystis carinii</i> avec hypoxie sévère, méningite bactérienne, choc septique
Néoplasiques	Traitement antiémétique et des poussées œdémateuses et inflammatoires associées aux traitements antinéoplasiques
Néphrologiques	Syndrome néphrotique idiopathique, glomérulonéphrite extramembraneuse, maladie de Berger, glomérulonéphrite à croissants, glomérulonéphrite membranoproliférative
Neurologiques	Œdème cérébral de cause tumorale, myasthénie, syndrome de West, syndrome de Lennox-Gastaut, syndrome de Doose, syndrome de pointes-ondes continues du sommeil, syndrome de Rasmussen, sclérose en plaques, encéphalite aiguë disséminée, myélite aiguë transverse, dermatomyosite juvénile, polyradiculonévrite démyélinisante inflammatoire chronique
Ophtalmologiques	Névrite optique, neuromyérite optique de Devic, uvéite, exophtalmies œdémateuses
ORL (Oto-rhino-laryngologie)	Certaines otites séreuses, laryngite aiguë sous-glottique
Respiratoires	Asthme, fibroses pulmonaires interstitielles diffuses
Rhumatologiques	Rhumatisme articulaire aigu, arthrite juvénile idiopathique
Transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques	Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe, prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte

2. CONTEXTE ET JUSTIFICATION

Les propriétés thérapeutiques des corticoïdes ont été mises en évidence pour la première fois en 1948, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Puis c'est à partir des années 1950 que les qualités thérapeutiques des corticoïdes ont été étudiées dans le traitement de nombreuses pathologies chez l'enfant. Il s'agissait alors d'une véritable révolution thérapeutique. Parmi les premières victoires de la corticothérapie, peuvent être citées la prévention de l'atteinte cardiaque dans le rhumatisme articulaire aigu par la corticothérapie précoce, et le traitement de la crise d'asthme, où l'utilisation de la corticothérapie a fait l'objet d'un consensus dès 1950.

Les corticoïdes, qui peuvent exercer des effets anti-inflammatoires, antiallergiques, immunosuppresseurs, ou cytotoxiques, ont de nombreuses indications thérapeutiques en pédiatrie, et leur utilisation est très souvent irremplaçable. Mais, au vu des nombreux effets indésirables qui peuvent en résulter, même lorsqu'elle est de courte durée, la prescription d'une corticothérapie ne doit s'envisager qu'après avoir pondéré le rapport bénéfice-risque du traitement pour le patient.

En effet, plus de 60 années plus tard, les mécanismes d'action des corticoïdes, responsables aussi bien de leurs effets thérapeutiques que de leurs effets indésirables, ne sont toujours pas totalement élucidés. Il s'en suit que les relations entre les caractéristiques d'une corticothérapie, en termes de dose et de durée, et la survenue des effets indésirables ne sont que partiellement déterminées chez l'adulte, et encore moins chez l'enfant. Aujourd'hui, la survenue d'effets indésirables liés à la corticothérapie peut être considérée comme un véritable problème de santé publique dont le coût pour la société est certainement non-négligeable [49].

Au quotidien, la corticothérapie orale de courte durée semble être une prescription relativement fréquente en pédiatrie. Mais les données concernant l'exposition de la population pédiatrique à la corticothérapie par voie orale sont rares [10]. L'idée de cette étude est née des interrogations survenues face à cette constatation : quelles sont les indications thérapeutiques de ces cures courtes de corticoïdes par voie orale ? Sont-elles toutes justifiées ? Quelles sont les caractéristiques en termes de durée et de dose de ces corticothérapies orales de courte durée ? Et sont-elles responsables d'effets indésirables au

même titre que les corticothérapies de longue durée, notamment lorsque ces cures courtes sont prescrites à répétition?

L'objectif principal de notre étude était d'étudier la validité des indications thérapeutiques des cures courtes de corticothérapie orale, en cours chez les enfants au moment de leur admission aux urgences pédiatriques de l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant (HME) de Limoges.

Les objectifs secondaires étaient, d'une part, d'étudier les modalités d'administration des corticoïdes oraux chez l'enfant, en termes de dose et durée de prescription, et d'autre part, d'étudier les effets indésirables chez l'enfant, liés aux cures courtes de corticoïdes oraux.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE DES CARACTERISTIQUES DES PRESCRIPTIONS CHEZ L'ENFANT DE CURE COURTE DE CORTICOTHERAPIE ORALE AU MOMENT DE LEUR ADMISSION AUX URGENCES PEDIATRIQUES

1. METHODES

1.1 Type d'étude

Nous avons réalisé une étude prospective transversale observationnelle descriptive sur une période d'un an (du 4 juillet 2010 au 1er juillet 2011) aux urgences pédiatriques de l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant (HME) de Limoges.

1.2 Lieu d'étude

1.2.1 Présentation de l'HME de Limoges

Le centre hospitalier universitaire (CHU) de Limoges, créé en 1976, comprend 4 hôpitaux et un établissement d'hébergement de personnes âgées dépendantes (EHPAD) : l'hôpital Dupuytren, l'hôpital Jean Rebeyrol, l'HME, l'hôpital du Cluzeau et l'EHPAD Dr Chastaingt.

L'HME est ouvert depuis le 15 janvier 2007. Il offre une activité de pédiatrie médicale, de chirurgie pédiatrique, de gynécologie-obstétrique, de maternité, accueille un service d'urgences pédiatriques, ainsi qu'un service d'urgences gynécologiques. Au total, l'HME a une capacité d'environ 199 lits et places.

1.2.2 Organisation des urgences pédiatriques de l'HME de Limoges

Le service d'urgences pédiatriques est ouvert 24h/24. Il reçoit les enfants de 0 à 18 ans en pédiatrie médicale et de 0 à 16 ans en pédiatrie chirurgicale.

Après leur admission au niveau de l'accueil des urgences pédiatriques, les enfants sont accueillis par une infirmière au niveau du poste d'accueil et d'orientation (PAO) avant d'être orientés vers l'un des 5 boxes du secteur médical ou vers l'un des 5 boxes du secteur chirurgical. Les urgences vitales sont admises directement dans la salle d'accueil des urgences vitales. Le service comprend également une unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD) de 4 chambres où des enfants peuvent être hospitalisés pour une surveillance et/ou des soins de durée inférieure à 24 heures.

Les enfants sont initialement examinés par un externe en médecine avant d'être examinés par un interne ou un médecin sénior (pédiatre ou urgentiste). Les enfants peuvent bénéficier également, si besoin, d'examens complémentaires ou d'avis spécialisés au sein du service des urgences pédiatriques, de l'HME, ou sur le site de l'hôpital Dupuytren.

1.2.3 Activité des urgences pédiatriques de l'HME de Limoges

Pendant les 12 mois de notre étude, de début juillet 2010 à fin juin 2011, le nombre de passages aux urgences pédiatriques de l'HME de Limoges était de 22455.

Sur les 22455 passages, l'hospitalisation avait été nécessaire dans 17% des cas (pour 3812 des passages aux urgences pédiatriques), et dans 83% des cas (soit 18643 passages), l'enfant était retourné à domicile.

Le mois avec le plus grand nombre de passages était le mois de janvier 2011, avec 2269 passages aux urgences pédiatriques (figure 1).

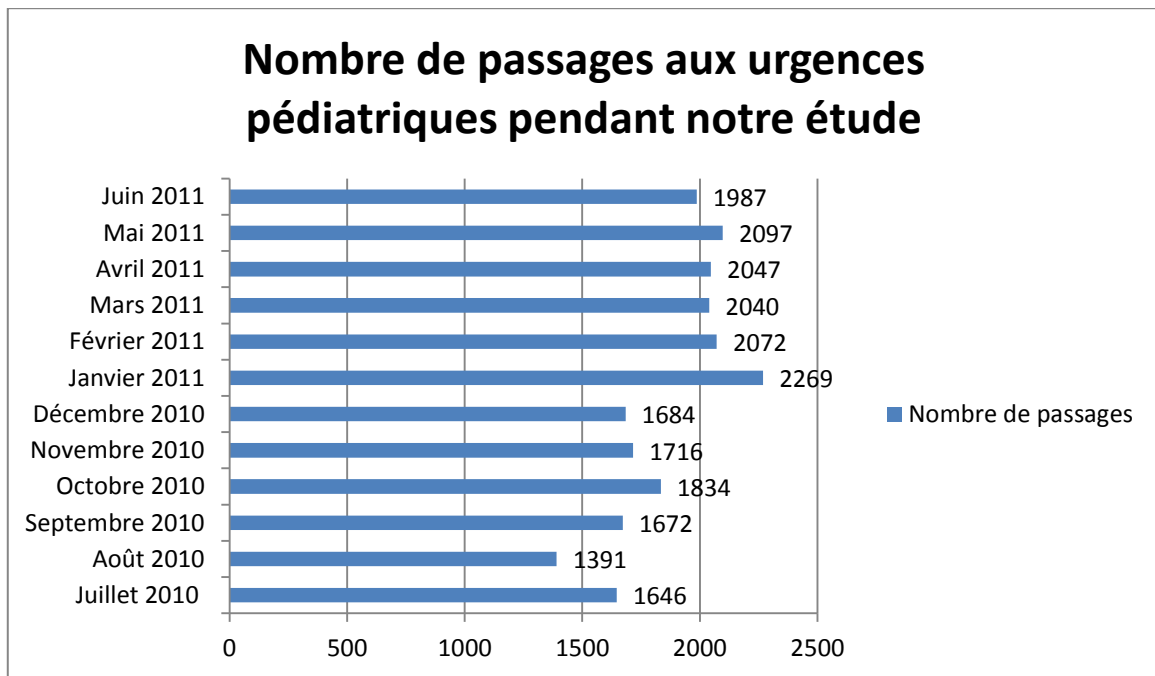


Figure 1: Nombre de passages aux urgences pédiatriques de l'HME de Limoges pendant le déroulement de notre étude.

1.3 Population de l'étude

1.3.1 Critères d'inclusion

Tous les enfants âgés de moins de 18 ans qui lors de leur admission aux urgences pédiatriques de l'HME de Limoges prenaient un traitement médicamenteux comprenant un corticoïde per os (corticoïde per os prescrit par un médecin ou pris en automédication).

1.3.2 Critères d'exclusion

Les enfants atteints d'une maladie chronique pour laquelle une corticothérapie orale de longue durée était prescrite en traitement de fond.

Les enfants pour lesquels une corticothérapie orale avait été prescrite, mais qui n'avait pas encore été débutée à la date de consultation aux urgences pédiatriques de l'HME de Limoges.

Les enfants pour lesquels une corticothérapie orale avait été prescrite, mais qui était terminée à la date de consultation aux urgences pédiatriques de l'HME de Limoges.

Le refus des parents ou de l'enfant de participer à l'étude.

Les enfants ayant pris des corticoïdes oraux dans un contexte de tentative d'autolyse médicamenteuse.

1.4 Dérroulement de l'étude

Avant le début de l'étude, un courriel expliquant les modalités de l'étude, avec le questionnaire (annexe 1) en pièce jointe, a été envoyé à tous les médecins et internes en médecine amenés à travailler aux urgences pédiatriques de l'HME ainsi qu'à tous les externes en médecine en stage dans les services de pédiatrie de l'HME.

Un cahier intitulé « étude corticoïdes » destiné à recueillir les étiquettes d'identité des enfants inclus dans l'étude se trouvait dans la salle des soins des urgences pédiatriques. Ce cahier contenait également les questionnaires vierges, les questionnaires remplis et une liste de tous les corticoïdes per os disponibles en France (noms commerciaux et DCI). Cette même liste était également affichée dans la salle des soins ainsi que dans tous les boxes du secteur médical des urgences pédiatriques.

Lors de l'accueil aux urgences pédiatriques d'un enfant avec une corticothérapie orale en cours, son étiquette d'identification devait être collée dans le cahier « étude corticoïdes » par l'infirmière, l'auxiliaire de puériculture ou l'aide-soignante qui l'avait accueilli. La personne qui accueillait l'enfant devait également signaler l'inclusion de l'enfant dans l'étude grâce à une pastille de couleur collée dans le cahier de main-courante des urgences.

Après l'examen clinique de l'enfant, le médecin, l'interne ou l'externe l'ayant examiné remplissait le questionnaire et le rangeait dans le cahier.

Après sa sortie des urgences pédiatriques, le dossier médical informatisé et d'éventuels résultats d'examens biologiques de l'enfant étaient imprimés et joints au questionnaire, par la personne ayant rempli le questionnaire ou par moi-même.

1.5 Variables du questionnaire à recueillir

Etiquette d'identification de l'enfant avec son nom, son prénom, sa date de naissance, son sexe.

Taille de l'enfant, de son père et de sa mère en centimètres.

Informations concernant la corticothérapie per os en cours :

- Nom du corticoïde (DCI ou nom commercial).
- Posologie du corticoïde en mg/kg/j.
- Nombre de jours pendant lesquels cette corticothérapie avait été prise.
- Durée prescrite pour cette corticothérapie : une case à cocher parmi '3 jours ou moins', '4 à 7 jours', '8 à 31 jours', et 'plus de 31 jours'.
- Indication de cette corticothérapie.

Nombre de prescriptions de corticothérapie au cours des 12 derniers mois : une case à cocher parmi '0', '1 à 5', '6 à 10', et 'ne sait pas'.

Effets indésirables (EI) constatés ou non par le médecin ou par l'entourage : pour chacune des catégories d'EI la personne qui remplissait le questionnaire devait cocher soit la case 'non' pour signaler l'absence d'EI de cette catégorie, soit la case 'oui' et la case d'un EI précis appartenant à cette catégorie et/ou la case 'autre' accompagnée d'une zone pour écrire.

Les catégories d'EI étaient les suivantes :

- Neuropsychiques : avec la possibilité de cocher les cases 'excitation – agitation – euphorie', 'insomnie', 'confusion', 'convulsions', ou 'état dépressif'.
- Augmentation de l'appétit.
- Œdèmes.
- Prise de poids, si oui avec le nombre de kg.
- Dermatologiques : avec la possibilité de cocher les cases 'acné', 'vergetures', ou 'autres'.
- Digestifs : avec la possibilité de cocher les cases 'nausées – vomissements', 'douleur abdominale', ou 'autres'.
- Orthopédiques : avec la possibilité de cocher les cases 'fracture' (avec le siège en texte libre), 'rupture tendineuse', ou 'ostéonécrose aseptique des têtes fémorales'.
- Autre effet constaté : avec une zone pour écrire.

Une question adressée au médecin qui remplit le questionnaire : « pensez-vous que cette prescription de corticoïdes per os était justifiée ? » avec des cases à cocher 'oui' ou 'non' et une zone pour écrire la justification de sa réponse.

Une zone pour écrire intitulée « commentaire libre ».

1.6 Variables du dossier médical informatisé à recueillir

- Pression artérielle en mm Hg.
- Fréquence cardiaque en battements par minute.
- Température en °C.

- Poids en kilogrammes.
- Date de consultation aux urgences pédiatriques de l'HME.
- Motifs principal et secondaire d'admission aux urgences.
- Diagnostic principal de sortie et les diagnostics de sortie complémentaires.
- Type de sortie : retour à domicile, hospitalisation de courte durée (HCD), hospitalisation traditionnelle.
- Antécédents de l'enfant.
- Autres médicaments pris par l'enfant (traitements au long cours et/ou ponctuels, toutes formes galéniques).
- L'existence d'une notion d'automédication ou non.
- Si oui ou non un prélèvement sanguin a été effectué.

1.7 Autres variables à recueillir

Les résultats des prélèvements sanguins ont été récupérés grâce au serveur de résultats Cyberlab®.

1.8 Définition du critère de jugement principal : validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale chez l'enfant

1.8.1 Définition

Pour chaque indication thérapeutique de corticothérapie orale citée sur un des questionnaires inclus dans l'étude, une démarche selon les principes de l'Evidence Based Medicine [50] a été effectuée afin de déterminer si oui ou non la corticothérapie orale de courte durée était justifiée dans cette indication thérapeutique. Si des preuves suffisantes en faveur de la corticothérapie orale avaient été retrouvées grâce à la recherche documentaire effectuée, l'indication thérapeutique était qualifiée comme « valide ». Les indications thérapeutiques de corticothérapie orale de courte durée étaient qualifiées comme « non valides » dans 2 situations distinctes : soit il n'existait pas de preuves suffisantes permettant de retenir la validité de l'indication thérapeutique en question chez l'enfant, soit les données actuelles de la littérature récusait l'utilisation de la corticothérapie orale dans l'indication thérapeutique en question chez l'enfant.

Les recherches documentaires avaient notamment utilisé les bases de données de PubMed, de la Cochrane Library, de ScienceDirect, de SpringerLink, de la Wiley Online Library et le moteur de recherche Google Scholar. Les guides de

bonnes pratiques avaient également été recherchés sur les sites web de la Haute Autorité de Santé (HAS) et sur les sites des sociétés savantes.

1.8.2 Les indications thérapeutiques valides de la cure courte de corticothérapie orale chez l'enfant

1.8.2.1 Anaphylaxie

L'anaphylaxie est une réaction sévère d'hypersensibilité systémique pouvant mettre en jeu le pronostic vital par le biais de l'obstruction des voies aériennes, et/ou de l'insuffisance circulatoire, associés à des modifications cutanées et/ou muqueuses.

Les dernières recommandations concernant la prise en charge des réactions anaphylactiques préconisent toujours l'administration de glucocorticoïdes systémiques dans l'objectif de raccourcir la durée symptômes et de prévenir une éventuelle deuxième phase, dite de « rebond » (la réaction anaphylactique est habituellement monophasique mais peut être parfois biphasique).

Les recommandations du Working Group of the Resuscitation Council (Royaume Uni), publiées en 2008 [51], préconisent dans le traitement de l'anaphylaxie l'utilisation de l'hydrocortisone par voie intraveineuse aux doses suivantes : 25 mg chez le nourrisson de moins de 6 mois, 50 mg chez l'enfant âgé de 6 mois à 6 ans, 100 mg chez l'enfant de 6 à 12 ans et 200 mg chez l'enfant de plus de 12 ans.

L'EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) a publié en 2007 des recommandations concernant la prise en charge des réactions anaphylactiques spécifiquement chez l'enfant [52]. Ces recommandations soulignent l'appartenance de la corticothérapie systémique aux traitements instaurés en deuxième ligne thérapeutique, une fois le patient stabilisé, notamment en raison de leur délai d'action. Ces recommandations préconisent l'utilisation de l'hydrocortisone ou du méthyl-prednisolone en cas de corticothérapie intraveineuse, ou du prednisone à la dose de 1 à 2 mg/kg par voie orale (puis ce traitement doit être poursuivi pendant 72 heures à la sortie de l'hospitalisation).

Cependant, une revue systématique de la Cochrane Library publiée en 2012, concernant l'utilisation des glucocorticoïdes dans les réactions anaphylactiques a souligné qu'il n'existe pas d'études contrôlées, randomisées, permettant de recommander formellement ou non l'utilisation des glucocorticoïdes dans cette indication thérapeutique [53].

Mais au final, comme dans les recommandations, l'indication thérapeutique de la corticothérapie systémique de courte durée dans le traitement de l'anaphylaxie a été retenue parmi les indications thérapeutiques considérées valides dans notre étude, notamment compte-tenu du risque potentiel de mise en jeu du pronostic vital liée à l'anaphylaxie, ce qui constitue évidemment un argument fort lors de l'évaluation du rapport bénéfice-risque du traitement.

1.8.2.2 Asthme

Les GC systémiques sont surtout utilisés dans le traitement des crises d'asthme, mais également, beaucoup plus rarement, dans les cas d'asthme les plus sévères, en tant que traitement de fond associés aux autres médicaments anti-asthmatiques.

L'intérêt de la prescription de glucocorticoïdes systémiques est prouvé depuis longtemps et repose sur les effets anti-inflammatoires des glucocorticoïdes. Les bénéfices liés au traitement de la crise d'asthme par les glucocorticoïdes systémiques sont multiples. La corticothérapie systémique permet de réduire de façon significative le recours à l'hospitalisation [54], la durée de l'hospitalisation lorsqu'elle s'avère nécessaire [55], et le nombre de rechutes nécessitant une nouvelle consultation et/ou hospitalisation [55,56].

La société pédiatrique de pneumologie et allergologie, par l'intermédiaire du GRAPP (Groupe de Recherche sur les Avancées en PneumoPédiatrie), a proposé des recommandations pour la prise en charge de la crise d'asthme aiguë chez l'enfant (nourrisson inclus) en 2007 [57]. Ces recommandations préconisent l'utilisation d'une corticothérapie systémique dans la crise d'asthme modérée à sévère, ou en l'absence de réponse au traitement d'urgence par les bêta2-mimétiques de courte durée d'action. La posologie conseillée est de 1 à 2 mg/kg/j (maximum 60 mg) en une à deux prises pour une durée totale de 5 jours.

Les recommandations de GINA 2011 (Global Strategy for Asthma Management and Prevention updated 2011) [58] conseillent l'administration de glucocorticoïdes oraux pour toutes les crises d'asthme, à l'exception des crises les plus légères, et surtout si la crise ne s'améliore pas de façon satisfaisante et/ou durable suite au traitement par bêta2-mimétiques de courte durée d'action, si l'enfant bénéficiait déjà d'une corticothérapie systémique, ou si les exacerbations précédentes avaient nécessité une corticothérapie orale. La posologie recommandée est de 1 mg/kg/j pour une durée de 3 à 5 jours en moyenne. Par ailleurs, ces recommandations précisent qu'il n'existe pas de

bénéfice à effectuer un sevrage progressif des corticothérapies orales de courte durée.

Les recommandations britanniques de The British Thoracic Society de 2008, actualisées en 2011 [59], sur la prise en charge de l'asthme préconisent des posologies de GC en fonction de l'âge de l'enfant (plutôt qu'en fonction du poids de l'enfant), et selon l'existence d'une corticothérapie orale en traitement de fond chez l'enfant : 10 mg de prednisolone par jour chez les enfants âgés de moins de 2 ans, 20 mg de prednisolone chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, 40mg de prednisolone chez les enfants de plus de 5 ans mais à des posologies plus élevées, 2 mg/kg, en cas de corticothérapie orale en traitement de fond. La durée habituelle recommandée de la corticothérapie était de 3 jours, mais doit être prolongée dans tous les cas jusqu'à l'obtention de la disparition des symptômes.

Au total, les glucocorticoïdes systémiques sont recommandés dans la crise d'asthme modéré à sévère, ou en cas d'inefficacité du traitement par bêta2-mimétiques de courte durée d'action. La posologie habituellement recommandée est de 1 à 2 mg/kg de prednisone ou équivalent par jour (avec un maximum de 60 mg par jour), pendant 3 à 5 jours.

1.8.2.3 Laryngite aiguë sous-glottique

La laryngite aiguë sous-glottique est une affection fréquente d'origine virale caractérisée par une voix rauque, une toux « aboyant » et une dyspnée inspiratoire appelée « stridor ». Ces symptômes seraient les conséquences directes de l'inflammation des voies aériennes supérieures, notamment de l'œdème laryngé et trachéal.

L'intérêt de la corticothérapie systémique dans le traitement de la laryngite aiguë sous-glottique est prouvé, et repose sur l'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes qui diminue la dyspnée.

La revue systématique de la Cochrane Library de Russel et al., publiée en 2011 [60], conclue à une amélioration de la symptomatologie clinique de la laryngite aiguë sous-glottique à partir 6 heures après l'administration du glucocorticoïde systémique, et jusqu'à 12 heures après l'administration du glucocorticoïde systémique (selon les critères du score de Westley). Cette revue systématique décrit également une diminution du temps de passage aux urgences ainsi qu'une diminution du taux de récurrence et/ou de rechute nécessitant une nouvelle consultation et/ou hospitalisation. Cette revue systématique souligne aussi qu'il n'existe pas de données suffisantes pour déterminer la dose

optimale de glucocorticoïde systémique dans cette indication. L'intérêt de renouveler la dose de glucocorticoïde systémique, ou d'administrer des doses répétées de glucocorticoïde systémique, n'était pas abordé. Il est à noter que la majorité des études examinées par la revue systématique concernait des formes légères et modérées de laryngite aiguë sous-glottique, pris en charge en médecine ambulatoire ou dans des services d'urgence, et par conséquent correspond bien à la population d'enfants admis aux urgences pédiatriques de l'HME de Limoges.

Les recommandations australiennes du Health for Kids Guideline Development Group sur la prise en charge de la laryngite aiguë sous-glottique [61], préconisent une posologie de 1 mg/kg de prednisolone par voie orale dans le traitement des formes modérées et sévères, avec ou sans mise en jeu du pronostic vital (ou 0,6 mg/kg de dexaméthasone par voie intramusculaire dans les formes les plus graves). L'indication thérapeutique de la corticothérapie systémique n'est pas exclue dans les formes légères et doit être discutée au cas par cas.

1.8.2.4 Urticaire aiguë résistante au traitement antihistaminique

L'intérêt de l'utilisation des glucocorticoïdes systémiques dans l'urticaire aiguë repose sur la réduction de la durée de la symptomatologie et l'intensité du prurit qui peut y être associés [62].

Les recommandations de l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) et du GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) de 2004 sur la prise en charge de l'urticaire [63] préconisent, en première intention, un traitement de l'urticaire aiguë par les antihistaminiques de deuxième génération (dont les doses peuvent être augmentées en cas d'inefficacité ou de réponse thérapeutique insuffisante). Ce n'est qu'en deuxième intention, en cas d'échec du traitement par antihistaminiques, qu'on peut proposer une cure courte de glucocorticoïdes oraux selon ces recommandations.

Dans notre étude, l'indication thérapeutique d'une corticothérapie orale de courte durée, était retenue comme valide, si cette corticothérapie orale était prescrite en tant que traitement de deuxième intention, c'est-à-dire après l'échec d'un traitement antihistaminique. Dans ce cas, l'indication thérapeutique était désignée « urticaire aiguë résistante aux antihistaminiques ».

1.8.3 Les indications thérapeutiques non valides de la cure courte de corticothérapie orale chez l'enfant

1.8.3.1 Infections respiratoires hautes

1.8.3.1.1 Angine

D'après les recommandations de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) de novembre 2011 « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant » [64], l'utilisation des corticoïdes par voie générale n'est pas recommandée dans le traitement de l'angine, en l'absence de données permettant d'établir leur intérêt, alors que les risques liés à leur utilisation sont notables.

1.8.3.1.2 Otite

Dans le traitement de l'otite moyenne aiguë de l'enfant, l'utilité des corticoïdes systémiques n'a pas été démontrée, d'après les recommandations de l'AFSSAPS de novembre 2011 « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant » [64].

L'utilisation des glucocorticoïdes systémiques en prévention, ou en traitement, de l'otite séreuse est sujet à controverse en raison des preuves insuffisantes en faveur de leur utilité et/ou efficacité. Cependant, une revue systématique de la Cochrane Library publiée en 2011, concernant l'utilisation de la corticothérapie orale dans l'otite séreuse [65], n'a pas retrouvé de bénéfice au long terme, notamment en termes de prévention de la perte d'audition, lié à la corticothérapie orale dans cette indication thérapeutique.

L'utilisation systématique de la corticothérapie orale n'est donc pas recommandée dans le traitement de l'otite moyenne aiguë ou de l'otite séreuse, et ces indications thérapeutiques étaient considérées comme non valides dans notre étude.

1.8.3.1.3 Rhinopharyngite

D'après les recommandations de l'AFSSAPS de novembre 2011 « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant », les corticoïdes par voie générale ne sont pas indiqués dans le traitement de la rhinopharyngite, et par

conséquent, la rhinopharyngite n'était pas une indication thérapeutique valide de corticothérapie orale dans notre étude.

1.8.3.1.4 Sinusite aiguë

En ce qui concerne le traitement de la sinusite aiguë chez l'enfant, les recommandations de l'AFSSAPS de novembre 2011 « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant » [64] précisait que l'utilité des corticoïdes systémiques n'avait pas été démontrée dans cette indication thérapeutique.

1.8.3.2 Infections respiratoires basses

1.8.3.2.1 Bronchite aiguë

Les recommandations de l'AFSSAPS d'octobre 2005 « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses de l'adulte et l'enfant » [66] précisent que les corticoïdes systémiques ne sont pas indiqués dans cette pathologie chez l'enfant.

1.8.3.2.2 Bronchiolite aiguë du nourrisson

La conférence de consensus « prise en charge de la bronchiolite du nourrisson » du 21 septembre 2010 de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) [67] ne recommande pas l'utilisation des glucocorticoïdes oraux dans le traitement de la bronchiolite aiguë du nourrisson, en raison de leur inefficacité, démontrée dans la plupart des études les concernant.

L'indication thérapeutique « bronchiolite » a été retenue dans notre étude lorsqu'il s'agissait d'un premier ou d'un deuxième épisode de bronchiolite. A partir du troisième épisode de bronchiolite, la prescription d'une corticothérapie orale en cure courte a été considérée comme étant justifiée dans le contexte d'un vraisemblable asthme du nourrisson, en accord avec la définition de l'asthme de l'enfant de moins de 36 mois de la HAS (Haute Autorité de Santé) [81]. L'indication thérapeutique retenue pour l'étude était alors « asthme ».

1.8.3.2.3 Toux

Les recommandations de l'AFSSAPS sur « la prise en charge de la toux aiguë chez le nourrisson de moins de 2 ans » d'octobre 2010 [68] rappellent qu'il n'y a pas lieu de prescrire des glucocorticoïdes systémiques en traitement de la toux aiguë due à une rhinopharyngite, une pharyngite, une bronchite aiguë, une trachéite, une laryngite non dyspnéïsante, ni même au cours du premier ou du deuxième épisode de bronchiolite aiguë du nourrisson.

Il n'y a pas de recommandations spécifiques concernant la prise en charge de la toux chez les enfants de plus de 2 ans, mais comme nous avons précédemment vu, les glucocorticoïdes systémiques n'ont pas d'indication thérapeutique valide dans le traitement de la rhinopharyngite ou de la bronchite aiguë, ou donc, dans le traitement de la toux qui en résulte.

1.8.3.3 Paralysie faciale périphérique à frigore

La paralysie faciale périphérique à frigore résulte de l'inflammation et de l'œdème du nerf facial. L'utilisation des glucocorticoïdes dans cette indication exploiterait leur action anti-inflammatoire, surtout dans l'objectif de minimaliser les lésions nerveuses à l'origine de parésie séquellaire.

Chez l'adulte, une revue systématique de la Cochrane Library, publiée en 2010 [69], a confirmé un bénéfice significatif lié à l'utilisation des glucocorticoïdes dans cette indication thérapeutique, en termes de réduction des séquelles neurologiques présents 6 mois après la survenue de la paralysie faciale périphérique à frigore, et sans surcroît d'effets indésirables liés à la corticothérapie systémique.

La conduite à tenir, spécifique à la population pédiatrique, est moins claire, et sujet à controverse. Les études sur l'utilisation de la corticothérapie systémique dans le traitement de la paralysie faciale périphérique à frigore sont le plus souvent de faible puissance, aux résultats contradictoires et ne permettent pas de conclure à une attitude thérapeutique précise à adopter [70]. Par conséquent, la corticothérapie orale de courte durée dans cette indication thérapeutique n'a pas été retenue comme étant valide dans notre étude.

1.8.3.4 Purpura rhumatoïde

Le purpura rhumatoïde est la vascularite la plus fréquente de la petite enfance. Une incidence saisonnière (de l'automne au printemps) suggère une étiologie infectieuse. Divers agents ont été impliqués, dont le streptocoque A et les infections respiratoires, mais d'autres facteurs déclencheurs sont également suggérés, tels que la prise médicamenteuse, ainsi que des facteurs environnementaux.

Les objectifs du traitement du purpura rhumatoïde sont l'amélioration des symptômes aigus, dont la douleur, ainsi que la prévention de ses complications chirurgicales (invagination intestinale aiguë notamment) et rénales. L'utilisation des corticoïdes pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppresseurs semble logique dans cette indication, cependant les résultats des études concernant leur utilisation sont souvent contradictoires.

Une revue systématique de la Cochrane Library sur l'utilisation de la corticothérapie systémique en traitement du purpura rhumatoïde, publiée en 1996 [71], ne conclue pas à un effet bénéfique à long terme sur les complications rénales.

L'utilisation de la corticothérapie orale de courte durée en traitement des douleurs abdominales et/ou des arthralgies est très discutée [10]. Une étude prospective, randomisée a montré une diminution de l'intensité et de la durée des douleurs abdominales chez les enfants traités par une corticothérapie orale [72]. Cependant, l'utilisation systématique de la corticothérapie orale ne peut pas être recommandée dans le traitement des manifestations extra-rénales du purpura rhumatoïde, faute de preuves suffisantes.

Au total, en l'absence d'études prouvant leur utilité et leur innocuité, l'utilisation des glucocorticoïdes systémiques en cure courte dans le traitement du purpura rhumatoïde (traitement de ses symptômes ou en prévention des complications) ne peut pas être recommandée à titre systématique. Par conséquent, cette indication thérapeutique a été classée parmi les indications thérapeutiques non valides dans notre étude.

1.8.3.5 Urticaire aiguë « simple »

Comme vu précédemment, le traitement médicamenteux en 1^{ère} intention de l'urticaire aiguë est un traitement antihistaminique de 2^{ème} génération [63].

Dans notre étude, les cas d'urticaire aiguë n'ayant pas fait l'objet d'autre traitement médicamenteux que la corticothérapie orale en cours au moment de

l'admission aux urgences pédiatriques, étaient désignés comme cas d'« urticaire simple ». L'indication thérapeutique d'une corticothérapie orale de courte durée n'était pas alors retenue comme étant valide car elle avait été utilisée en première intention thérapeutique.

1.9 Définitions d'autres critères de jugement

1.9.1 Adéquation de la dose de la cure courte de corticothérapie orale chez l'enfant :

L'hétérogénéité des populations étudiées n'a pas permis de déterminer la dose optimale de glucocorticoïde systémique dans la crise d'asthme [10,57]. Cependant, la dose habituellement recommandée est de 1 à 2 mg/kg de prednisone ou équivalent par jour (sans dépasser 60 mg par jour) [57,58]. Par conséquent, dans notre étude, la dose de glucocorticoïde prescrite avait été considérée comme étant adéquate si elle était comprise entre 1 et 2 mg de prednisone ou équivalent par jour.

L'adéquation de dose n'avait pas pu être étudiée pour les cas d'anaphylaxie, de laryngite aiguë sous-glottique ou d'urticaire aiguë résistante au traitement antihistaminique en raison de l'absence de consensus concernant la dose recommandée de glucocorticoïde systémique.

1.9.2 L'automédication

Lors de la session du Conseil national de l'Ordre des médecins de février 2001 l'automédication a été définie comme « l'utilisation, hors prescription médicale, par des personnes pour elles-mêmes ou pour leurs proches et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'AMM, avec la possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens » [70]. C'est cette définition que nous avons retenu pour notre étude.

1.10 Analyse statistique

Les données ont été saisies dans un fichier Excel (Microsoft®, version 2010). Les données ont été ensuite analysées avec le logiciel STATA 9.1 (Stata Corp., College Station, TX, USA).

Une analyse descriptive des données a été conduite pour décrire les caractéristiques de la population, les caractéristiques de la corticothérapie orale en cours, les motifs d'admission aux urgences pédiatriques, le diagnostic de sortie retenu, le devenir des patients en termes de recours à l'hospitalisation, la proportion d'individus pour lesquels il y avait une indication à la prise de corticoïdes, la fréquence d'effets indésirables et les co-médicaments. Les analyses comparatives étaient basées sur le test du Chi² pour les variables qualitatives et les tests-t de Student pour les variables quantitatives, après vérification de la validité des tests.

2. RESULTATS

2.1 Nombre de cas inclus dans l'étude

Au total, sur la période d'un an, 100 cas ont été inclus dans l'étude.

C'est au cours des mois hivernaux que le plus de cas ont été inclus dans l'étude, avec au maximum 23 cas inclus au mois de février 2011. Au cours du mois de juin 2011 il n'y a eu aucune inclusion (figure 2).

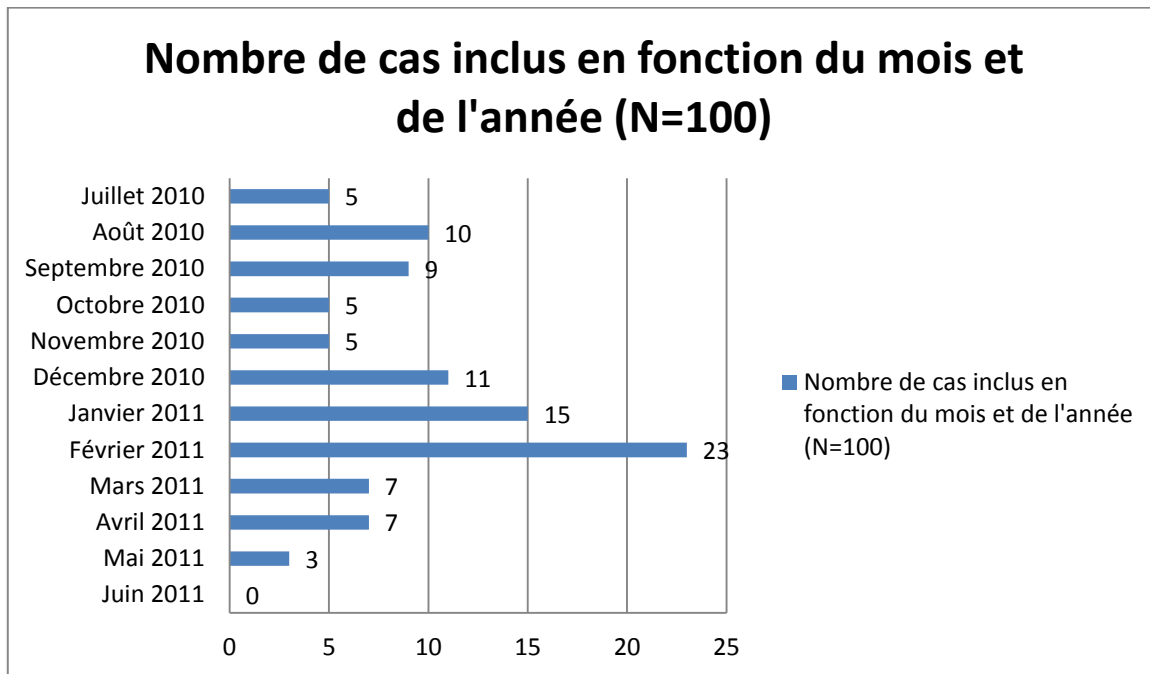


Figure 2: Répartition du nombre de cas inclus dans l'étude selon le mois et l'année.

2.2 Description de la population étudiée

2.2.1 Age et sex-ratio

La population étudiée comportait 100 enfants, dont 45% étaient de sexe féminin et 55% étaient de sexe masculin. L'âge moyen était de $4,81 \pm 4,09$ ans [1 mois - 17 ans] (tableau 3). L'âge médian était de 4 ans.

Tableau 3: Caractéristiques principales de la population étudiée: répartition des cas et âge moyen en années en fonction du sexe.

Sexe	Nombre (N=100)	Age moyen
Féminin	45	$5,29 \pm 4,44$ ans
Masculin	55	$4,42 \pm 3,78$ ans

P=0,2923

2.2.2 Antécédents médico-chirurgicaux

Sur les 100 enfants inclus dans l'étude, 56 n'avaient aucun antécédent médical ou chirurgical personnel. Les 44 autres avaient au moins un antécédent médico-chirurgical (tableau 4).

Tableau 4: Types d'antécédents médico-chirurgicaux retrouvés chez les enfants inclus dans l'étude et la fréquence de ces antécédents.

Antécédent	Nombre de cas (N=62)
Asthme	28
Allergie	13
Chirurgie	7
Dermatite atopique	5
Reflux Gastro-Œsophagien (RGO)	4
Coqueluche	2
Diabète	1
Migraine	1
Syndrome polymalformatif	1

2.2.3 Antécédent de corticothérapie orale antérieure

Sur les 100 enfants inclus dans l'étude, 56 avaient déjà pris au moins une autre corticothérapie orale au cours des 12 mois précédant leur admission aux urgences pédiatriques (tableau 5).

Tableau 5: Distribution des cas en fonction de la fréquence de la corticothérapie orale antérieure, au cours des 12 mois précédant l'inclusion des enfants dans notre étude.

Nombre de corticothérapie(s) orale(s) antérieure(s)	Nombre de cas (N=100)
Aucune	38
1 à 5	44
6 à 10	12
Ne sait pas	6

2.2.4 Traitements médicamenteux associés à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques

2.2.4.1 Nombre de médicaments associés à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques

Dans 16 cas sur 100, les enfants prenaient uniquement un glucocorticoïde oral. Dans les 84 autres cas, les enfants prenaient au moins un autre médicament en plus du glucocorticoïde oral. Nous avons appelé ces autres médicaments pris, en plus du glucocorticoïde oral, des co-médicaments.

En moyenne, le nombre de co-médicaments était $1,87 \pm 1,43$ [0 - 6].

2.2.4.2 Classes pharmaco-thérapeutiques des différents médicaments associés à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.

187 médicaments différents ont été répertoriés comme co-médicament. Les co-médicaments comprenaient des médicaments de toutes les différentes voies d'administration (voie systémique, voie inhalé, voie topique), ainsi que de l'homéopathie.

La classe pharmaco-thérapeutique de co-médicament la plus fréquemment recensée était la classe R (système respiratoire) qui représentait 51% des co-médicaments. Cette classe comprend les décongestionnants, les adrénergiques pour inhalation, les médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, les expectorants, les antitussifs et les antihistaminiques.

Ensuite, 23% des co-médicaments étaient de la classe J, la classe des anti-infectieux généraux à usage systémique.

A noter également, la prescription simultanée, dans 8 cas, de glucocorticoïdes oraux et des médicaments de la classe M (4,5% des co-médicaments), qui comprend les anti-inflammatoires non stéroïdiens (figure 3).

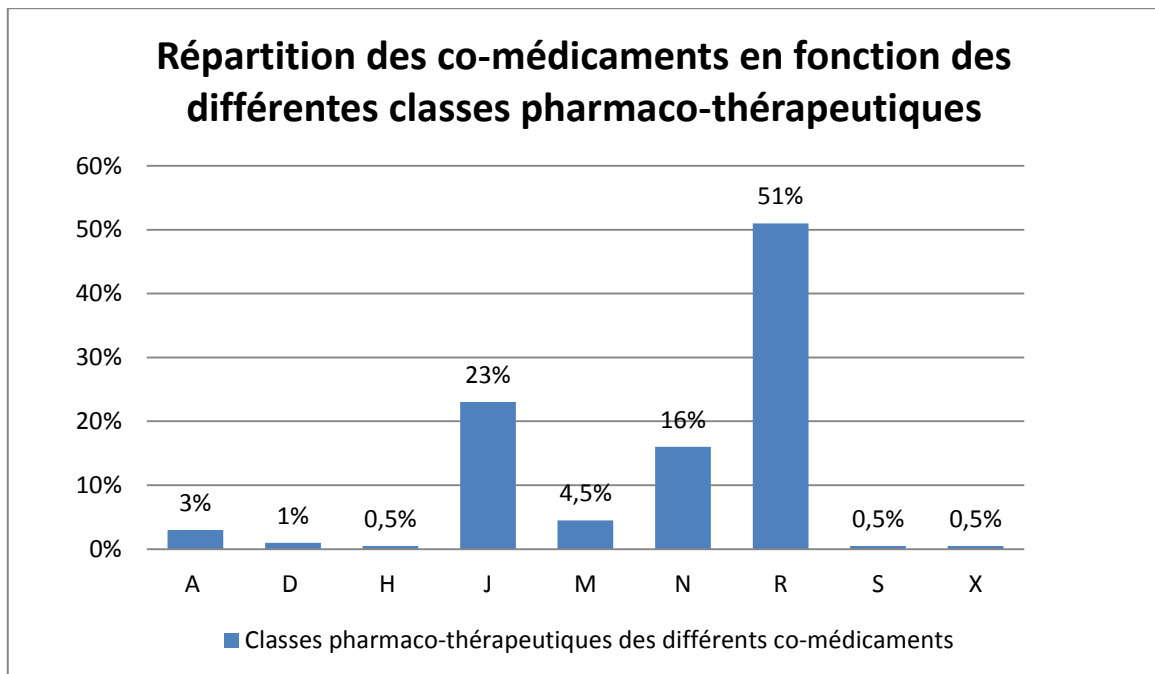


Figure 3: Répartition par classe pharmaco-thérapeutique des différents médicaments pris par les enfants inclus dans l'étude, en association avec la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques. Les différentes classes pharmaco-thérapeutiques : A – voies digestives et métabolisme, D – médicaments dermatologiques, H – hormones systémiques, hormones sexuelles exclues, J – anti-infectieux généraux à usage systémique, M – muscle et squelette, N – système nerveux, R – système respiratoire, S – organes sensoriels, X – homéopathie.

2.2.5 Motifs de consultation aux urgences pédiatriques des enfants inclus dans l'étude

En raison d'un très grand nombre de motifs de consultation différents répertoriés dans les dossiers informatisés des patients, les motifs de consultation ont été regroupés dans 7 catégories :

- Infections respiratoires basses
- Asthme
- Dermatologie
- Autres manifestations générales
- Oto-rhino-laryngologie (ORL)
- Uro-digestif
- Orthopédie-traumatologie

La catégorie appelée « infections respiratoires basses » regroupait les motifs de consultation pour toux, bronchite et bronchiolite.

Le regroupement appelé « autres manifestations générales » était composé de motifs de consultation moins spécifiques, tels que la fièvre ou l'agitation, et des motifs de consultation rares, tel que la plagiocéphalie.

Pour les enfants inclus dans l'étude, les motifs de consultation les plus fréquents concernaient les infections respiratoires basses et l'asthme (figure 4).

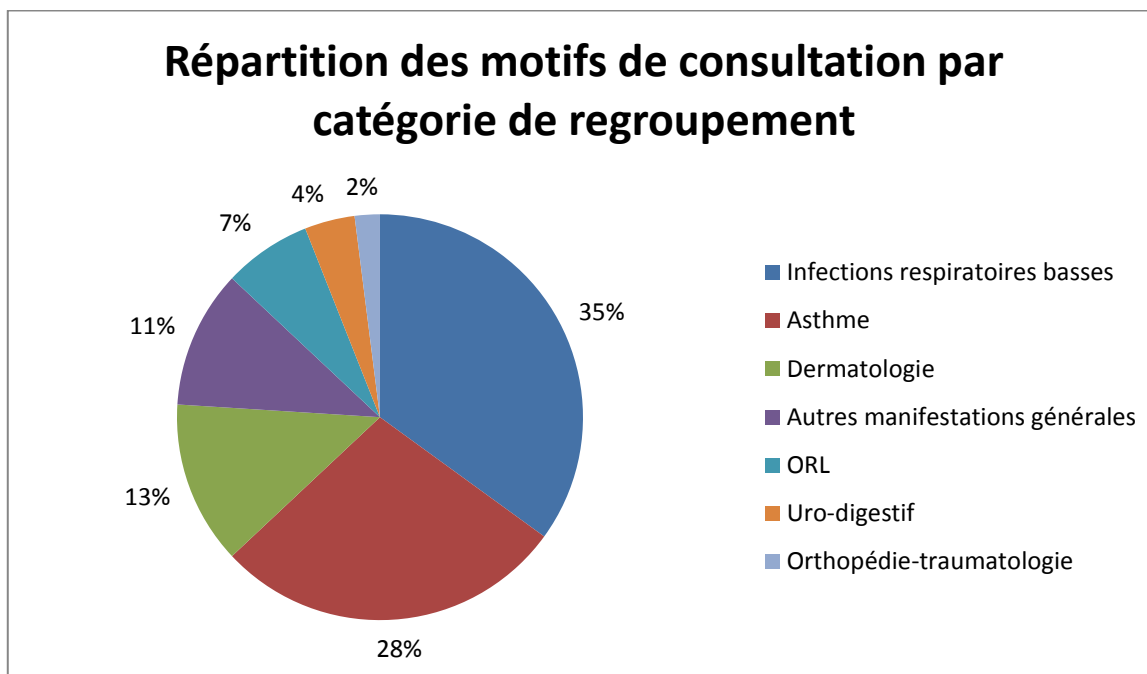


Figure 4: Répartition, par catégorie de regroupement, des différents motifs de consultation aux urgences pédiatriques des enfants inclus dans l'étude.

2.2.6 Diagnostics de sortie des urgences pédiatriques des enfants inclus dans l'étude

Pour les mêmes raisons que celles précédemment citées, les diagnostics de sortie ont également été regroupés par catégories. Les 8 catégories étaient les suivantes :

- Asthme
- ORL
- Infections respiratoires basses
- Dermatologie
- Virose Syndrome Grippal
- Uro-Digestif
- Autres manifestations générales
- Anaphylaxie

Le regroupement de diagnostics de sortie appelé « ORL » était constitué majoritairement des diagnostics suivants : rhinopharyngite, angine, otite moyenne aigue et laryngite.

Le diagnostic de sortie des urgences pédiatriques le plus fréquent, chez les enfants inclus dans l'étude, était l'asthme (figure 5).

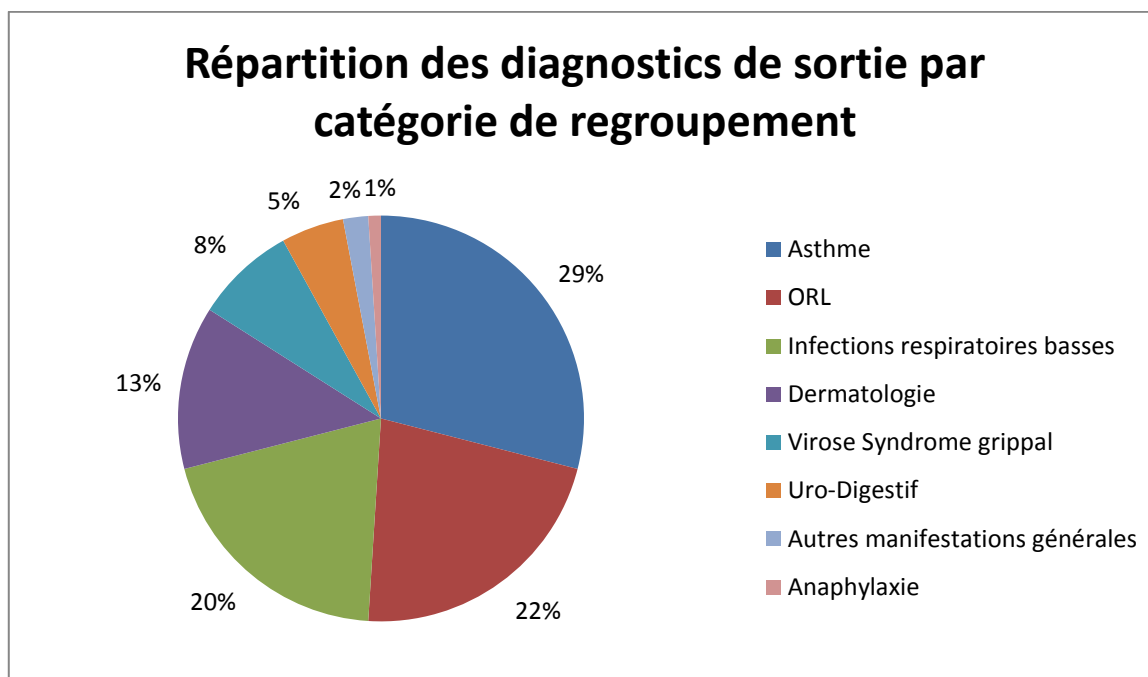


Figure 5: Répartition, par catégorie de regroupement, des différents diagnostics de sortie des urgences pédiatriques des enfants inclus dans l'étude.

2.2.7 Devenir des enfants inclus dans l'étude

Il existe 3 types de sortie :

- Retour à domicile
- Hospitalisation de courte durée (hospitalisation dans le service des urgences pédiatriques)
- Hospitalisation traditionnelle

La majorité (69%) des enfants inclus dans l'étude était retournée à domicile (tableau 6).

Tableau 6: Distribution des différents types de sortie des urgences pédiatriques des enfants inclus dans l'étude.

Type de sortie	Nombre de cas (N=100)
Retour à domicile	69
Hospitalisation de courte durée	9
Hospitalisation traditionnelle	22

2.3 Caractéristiques de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques

2.3.1 Principe actif prescrit

Parmi tous les glucocorticoïdes oraux commercialisés en France, seuls le prednisolone et le bétaméthasone ont été prescrits chez les enfants inclus dans l'étude.

Le bétaméthasone a été prescrit chez les enfants les plus jeunes, le prednisolone chez des enfants plus âgés (tableau 7).

Tableau 7: Répartition des cas en fonction du glucocorticoïde oral prescrit et âge moyen de l'enfant en années inclus dans l'étude en fonction du glucocorticoïde oral prescrit.

GC prescrit	Nombre de cas (N=100)	Age moyen
Prednisolone	54	6,67 ans ± 4,27
Bétaméthasone	46	2,63 ans ± 2,52

p<0,0001

2.3.2 Dose prescrite

La dose prescrite était connue dans 95 cas. La dose moyenne prescrite était $0,93 \pm 0,67 \text{ mg.kg}^{-1}$ d'équivalent prednisone par jour.

2.3.3 Durée totale prescrite

Dans 12 des 100 cas inclus dans l'étude, la durée totale prescrite de la corticothérapie orale en cours au moment de l'admission des urgences

pédiatriques n'était pas connue : il s'agissait de 4 cas d'asthme, 1 cas de laryngite aiguë sous-glottique, 1 cas d'arthralgie, 1 cas d'éruption cutanée prurigineuse, 4 cas de toux et 1 cas où l'indication de la corticothérapie n'était pas connue.

Pour 82% des cas inclus dans l'étude, la durée totale prescrite de la corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques, étaient d'une durée inférieure ou égale à 7 jours (figure 6). Aucune corticothérapie d'une durée totale prescrite supérieure à 31 jours n'a été répertoriée.

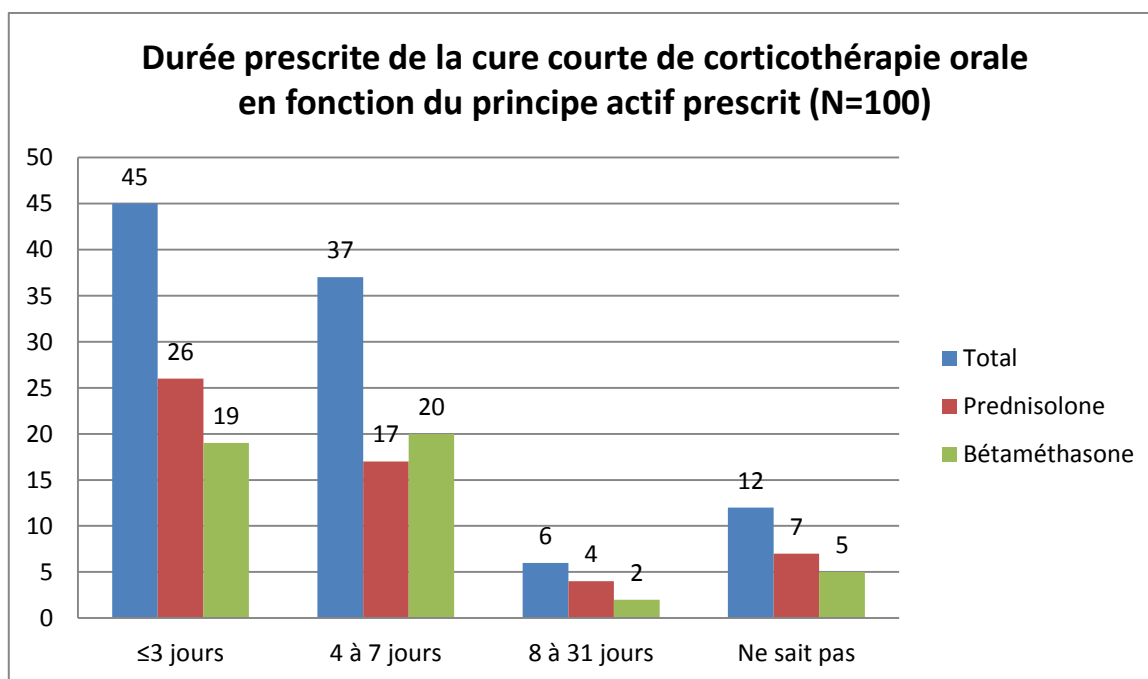


Figure 6: Durée prescrite, en jours, de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques, en fonction du principe actif prescrit.

2.3.4 Les indications thérapeutiques recensées

71% des corticothérapies ont été prescrites pour des pathologies du système respiratoire (30 cas d'asthme, 10 cas de bronchiolite aiguë du nourrisson, 5 cas de bronchite et 26 cas de toux), 13% pour l'ORL (3 cas d'angine, 5 cas de laryngite aiguë sous-glottique, 1 cas d'otalgie, 2 cas d'otite moyenne aiguë, 1 cas de paralysie faciale périphérique à frigore et 1 cas de rhinopharyngite aiguë) et 11% pour la dermatologie (3 cas d'éruption cutanée prurigineuse, 5 cas d'urticaire aiguë simple et 3 cas d'urticaire aiguë résistant aux antihistaminiques).

La catégorie appelée « autres » regroupait un cas d'arthralgie et un cas d'œdème de la face.

Dans 2 cas l'indication thérapeutique de la corticothérapie n'était pas connue (figure 7).

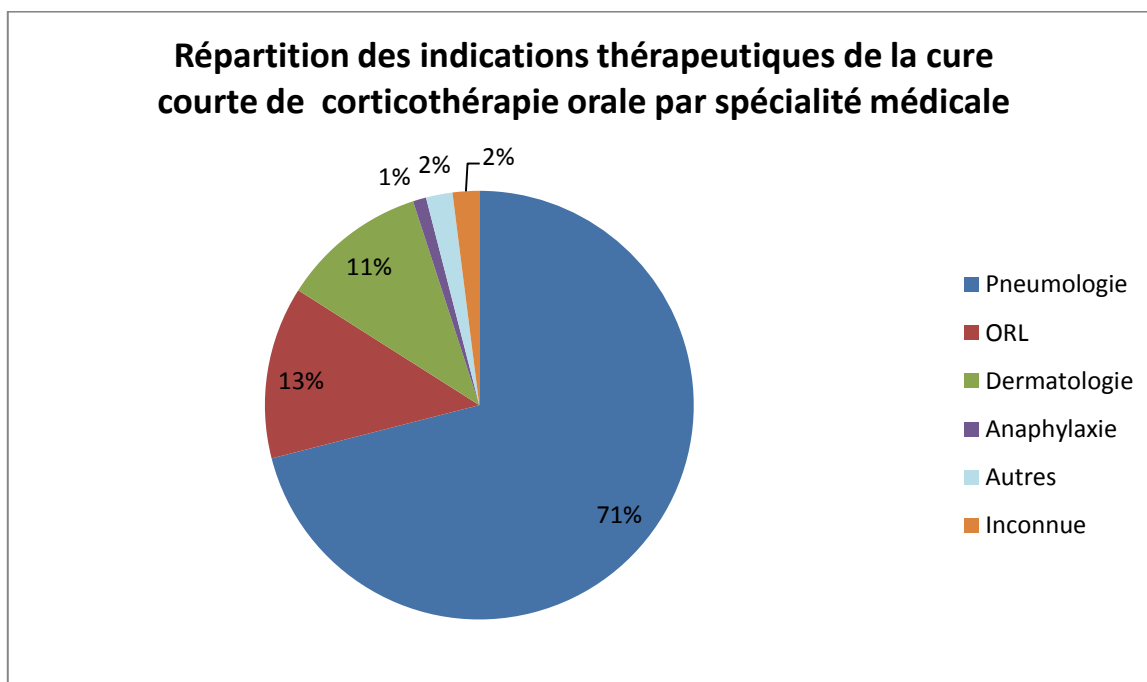


Figure 7: Répartition, par spécialité médicale, des indications thérapeutiques de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.

2.4 Validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques

2.4.1 Validité globale de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale

Dans 39% des cas, l'indication thérapeutique de la corticothérapie orale était valide, et dans 61% des cas elle ne l'était pas.

2.4.2 Validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale en fonction du principe actif prescrit

En cas de prescription de prednisolone, l'indication thérapeutique de la corticothérapie orale était valide dans 41% des cas.

En cas de prescription de bétaméthasone, l'indication de la corticothérapie orale était valide dans 37% des cas.

Il n'y avait pas de différence significative dans la validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale en fonction du principe actif prescrit ($p=0,54$).

2.4.3 Validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale en fonction de l'âge du patient

Il n'y avait pas de différence significative de la validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale en fonction de l'âge du patient ($p=0,7577$) (tableau 8).

Tableau 8: Age moyen en années de l'enfant inclus dans l'étude en fonction de la validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.

Validité de l'indication thérapeutique de la corticothérapie orale	Age moyen
Oui	4,95 ± 3,57 ans
Non	4,69 ± 4,41 ans

$p=0,7577$

2.4.4 Indications thérapeutiques valides de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques

L'indication thérapeutique valide de cure courte de corticothérapie orale la plus fréquente était l'asthme (figure 8).

Les 39 cas inclus dans l'étude, où l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale était valide, comprenaient :

- 30 cas d'asthme
- 5 cas de laryngite aiguë sous-glottique
- 3 cas d'urticaire résistant aux antihistaminiques
- 1 cas d'anaphylaxie

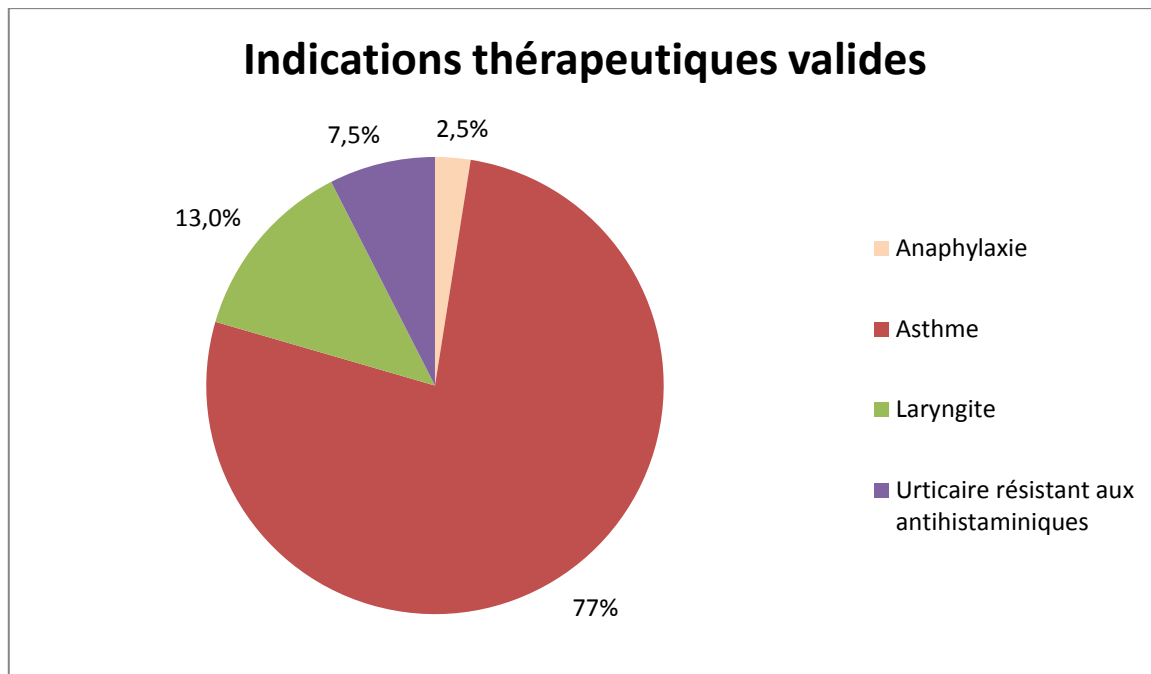


Figure 8: Répartition des différentes indications thérapeutiques valides de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.

2.4.5 Indications thérapeutiques non valides de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques

Les 61 cas inclus dans l'étude, où l'indication thérapeutique la corticothérapie orale n'était pas valide, comprenaient :

- 26 cas de toux
- 10 cas de bronchiolite aiguë du nourrisson
- 5 cas de bronchite
- 5 cas d'urticaire aiguë simple
- 3 cas d'angine
- 3 cas d'éruption cutanée prurigineuse
- 2 cas d'otite moyenne aiguë
- 1 cas d'arthralgie
- 1 cas d'œdème de la face

- 1 cas d'otalgie
- 1 cas de paralysie faciale périphérique à frigore
- 1 cas de rhinopharyngite aiguë

L'indication thérapeutique de la corticothérapie orale n'était pas connue dans 2 cas (figure 9).

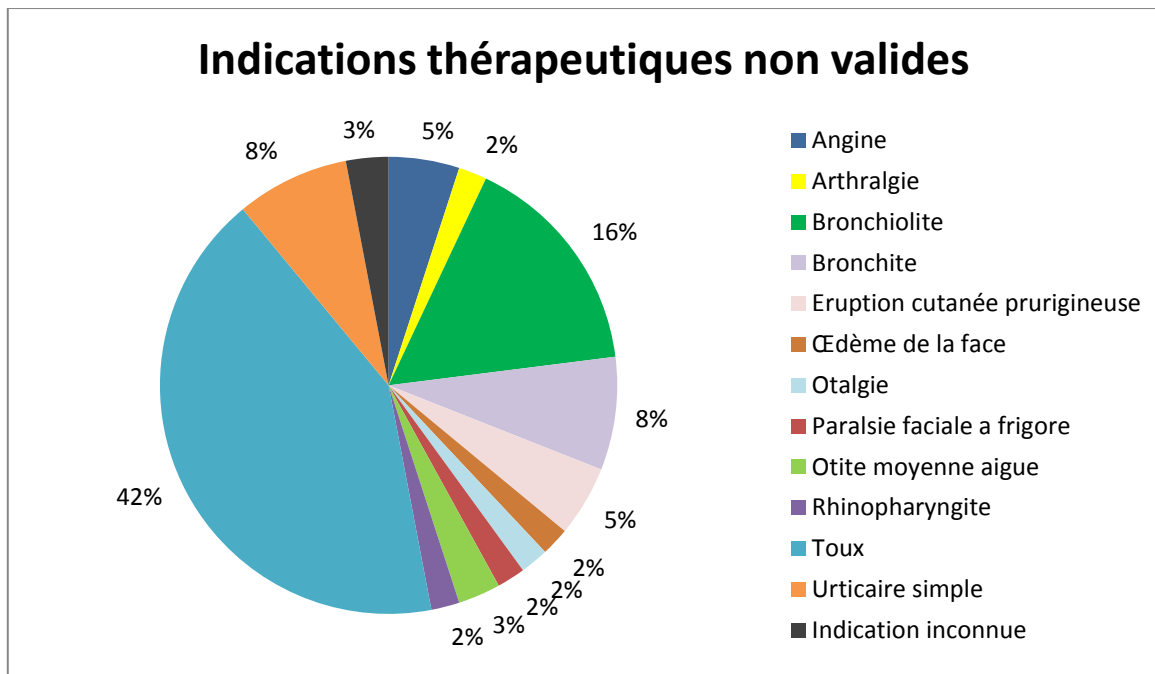


Figure 9: Répartition des différentes indications thérapeutiques non valides de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.

2.4.6 L'automédication

Pour 7 cas inclus dans l'étude, la cure courte de corticothérapie orale relevait d'une initiative d'automédication. Les indications thérapeutiques en cas d'automédication comprenaient :

- 3 cas de toux
- 1 cas d'anaphylaxie
- 1 cas d'arthralgie
- 1 cas d'éruption cutanée prurigineuse
- 1 cas de laryngite aiguë sous-glottique

L'indication thérapeutique de la corticothérapie était valide pour 2 cas d'automédication (1 cas d'anaphylaxie et 1 cas de laryngite aiguë sous-

glottique) et, par conséquent, ne l'était pas dans 5 cas (3 cas de toux, 1 cas d'éruption cutanée prurigineuse et 1 cas d'arthralgie).

En cas d'automédication, la dose moyenne de corticoïde administrée était de $0,74 \pm 0,25 \text{ mg.kg}^{-1}$ d'équivalent prédnisone par jour, alors qu'en l'absence d'automédication la dose moyenne était de $0,95 \pm 0,67 \text{ mg.kg}^{-1}$ d'équivalent prednisone par jour.

Il n'y avait pas de différence significative de dose de corticoïde administrée en fonction de la présence d'automédication ($p=0,413$).

2.4.7 Devenir des enfants en fonction de la validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques

Sur les 39 enfants inclus dans l'étude, où l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques était valide, 22 enfants étaient retournés à domicile, 5 ont été hospitalisés en hospitalisation de courte durée aux urgences pédiatriques, et 12 ont été hospitalisés en hospitalisation traditionnelle.

Sur les 61 enfants inclus dans l'étude, où l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques n'était pas valide, 47 enfants étaient retournés à domicile, 4 ont été hospitalisés en hospitalisation de courte durée aux urgences pédiatriques, et 10 ont été hospitalisés en hospitalisation traditionnelle (figure 10).

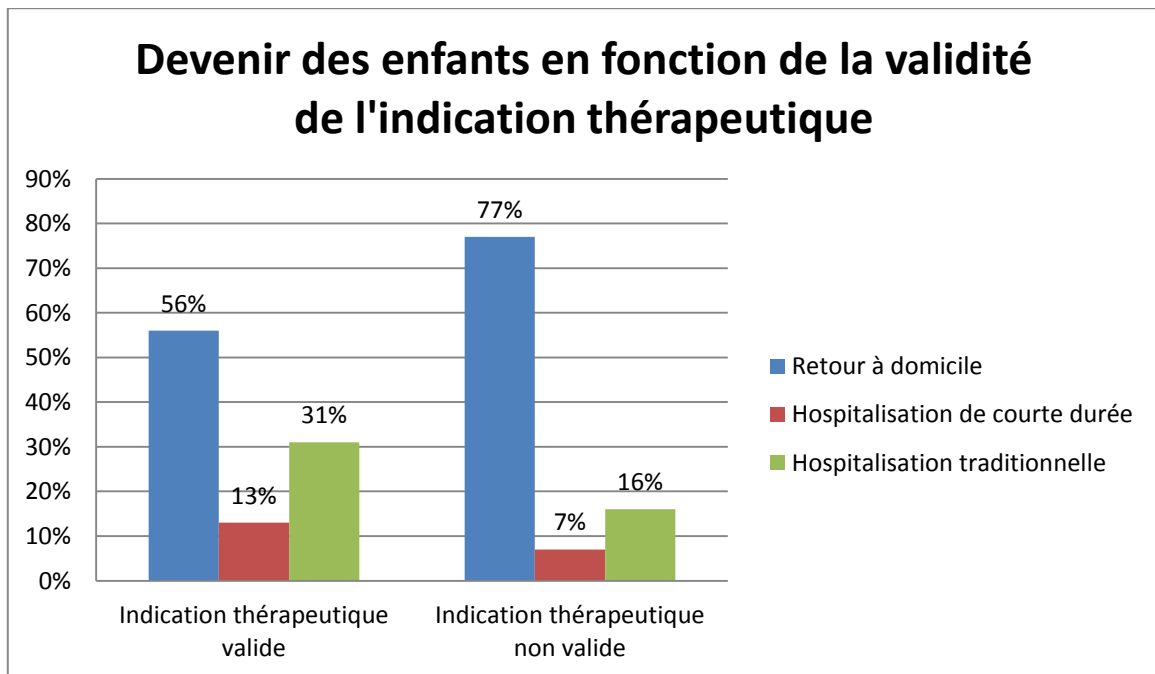


Figure 10: Devenir des enfants, en termes d'hospitalisation ou non, en fonction de la validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.

2.4.8 Durée totale prescrite de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques en fonction de la validité de son indication thérapeutique.

Parmi les 39 cas inclus dans l'étude où l'indication de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques était valide, la durée totale prescrite de la corticothérapie était connue dans 34 cas. La durée totale prescrite était inférieure ou égale à 3 jours dans 22 de ces cas, comprise entre 4 et 7 jours pour 10 de ces cas, et comprise entre 8 et 31 jours dans les 2 cas restants.

Parmi les 61 cas inclus dans l'étude où l'indication de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques n'était pas valide, la durée totale prescrite de cette corticothérapie était connue dans 54 cas. La durée totale prescrite était inférieure ou égale à 3 jours dans 23 de ces cas, comprise entre 4 et 7 jours pour 27 de ces cas, et comprise entre 8 et 31 jours dans les 4 cas restants (figure 11).

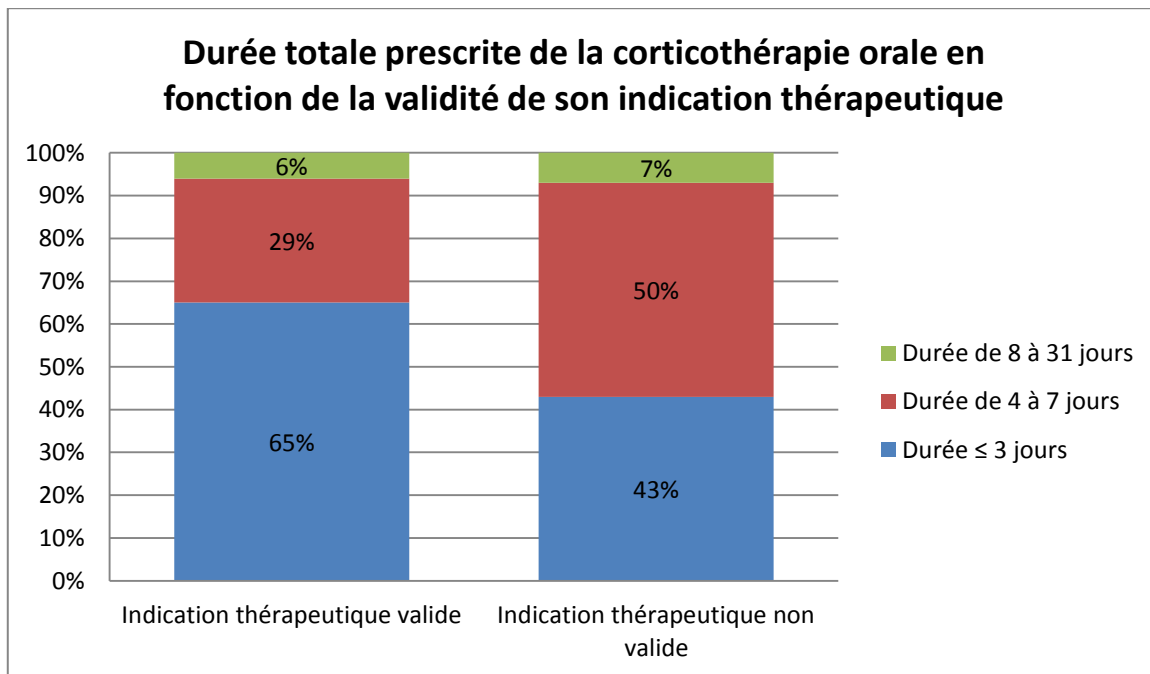


Figure 11: Durée totale prescrite de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques, en fonction de la validité de l'indication thérapeutique de cette corticothérapie orale.

2.5 Adéquation de la dose de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques

L'adéquation de dose a été évaluée dans 29 cas d'asthme inclus dans l'étude (la dose de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques n'était pas connue dans un des cas d'asthme inclus dans l'étude).

Dans 11 des 29 cas d'asthme inclus dans l'étude, la dose de la cure courte de corticothérapie orale était adéquate, c'est-à-dire comprise entre 1 et 2 mg.kg⁻¹ d'équivalent prednisone par jour (figure 12).

Dans les 18 cas d'asthme inclus dans l'étude, où la dose de la cure courte de corticothérapie orale n'était pas adéquate, la dose de glucocorticoïde oral prescrite était insuffisante (inférieure à 1 mg.kg⁻¹ d'équivalent prednisone par jour).

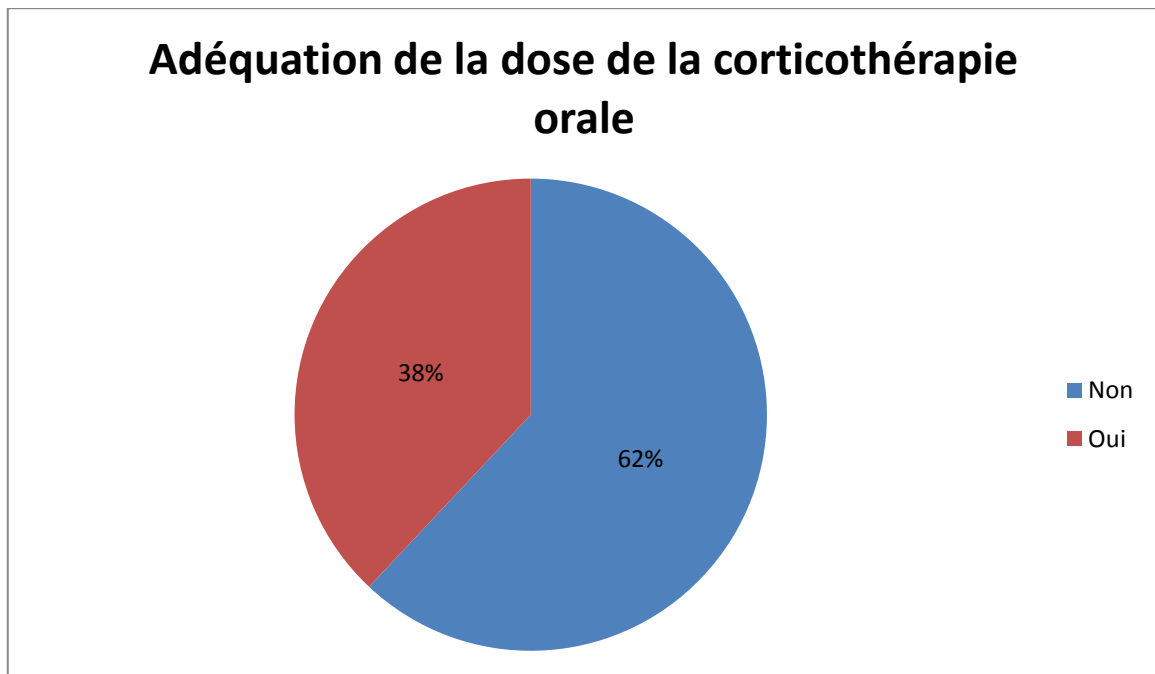


Figure 12: Adéquation de la dose de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques, et dont l'indication thérapeutique était l'asthme.

4 des 11 enfants ayant bénéficié d'une dose adéquate de cure courte de corticothérapie orale ont été hospitalisés (hospitalisation de courte durée aux urgences pédiatriques et/ou hospitalisation traditionnelle) à la suite de leur consultation aux urgences pédiatriques, alors que 10 des 18 enfants ayant une dose insuffisante de cure courte de corticothérapie orale ont été hospitalisés.

Il n'y avait pas de différence significative sur le mode de sortie en fonction de l'adéquation de dose ($p=0,45$) (figure 13).

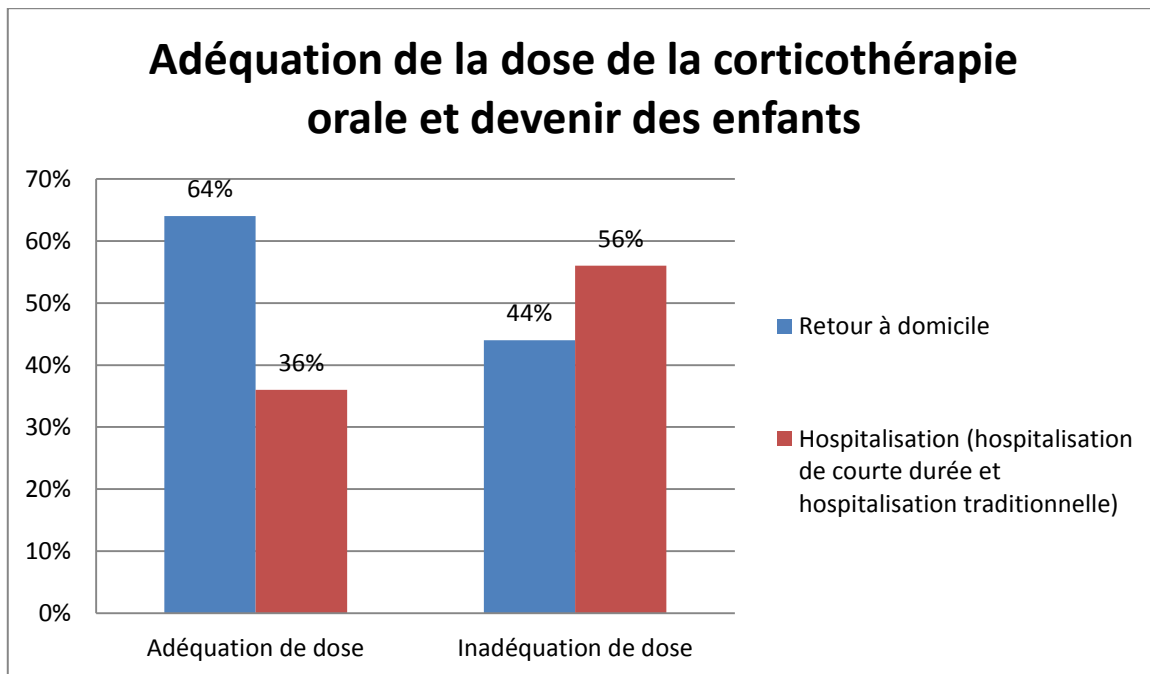


Figure 13: Devenir des enfants, en termes de recours à l'hospitalisation ou non, en fonction de l'adéquation de la dose de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques, dont l'indication thérapeutique était l'asthme.

2.6 Effets indésirables liés à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques

2.6.1 Incidence des effets indésirables liés à la cure courte de corticothérapie orale

Au total, pour les 100 cas inclus dans l'étude, 49 effets indésirables ont été constatés.

38 enfants inclus dans l'étude avaient au moins 1 effet indésirable lié à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.

Donc, l'incidence des effets indésirables chez les enfants admis aux urgences pédiatriques, et qui recevaient une cure courte de corticothérapie orale, était de 38% par an.

2.6.2 Les différents types d'effet indésirable constatés en rapport avec la cure courte de corticothérapie orale

Les 49 effets indésirables liés à la cure courte de corticothérapie orale en cours à l'admission aux urgences pédiatriques, se composaient de :

- 32 cas d'effets indésirables neuropsychiques
- 7 cas d'augmentation de l'appétit
- 5 cas de prise de poids
- 3 cas d'effets indésirables digestifs (nausées, vomissements, gaz)
- 1 cas d'effet indésirable dermatologique (sècheresse cutanée)
- 1 cas d'effet indésirable classé dans la catégorie « autre effet indésirable », une suspicion d'aggravation d'ostéomyélite

La répartition des différents effets indésirables constatés (figure 14) était prédominée par les effets neuropsychiques (65%).

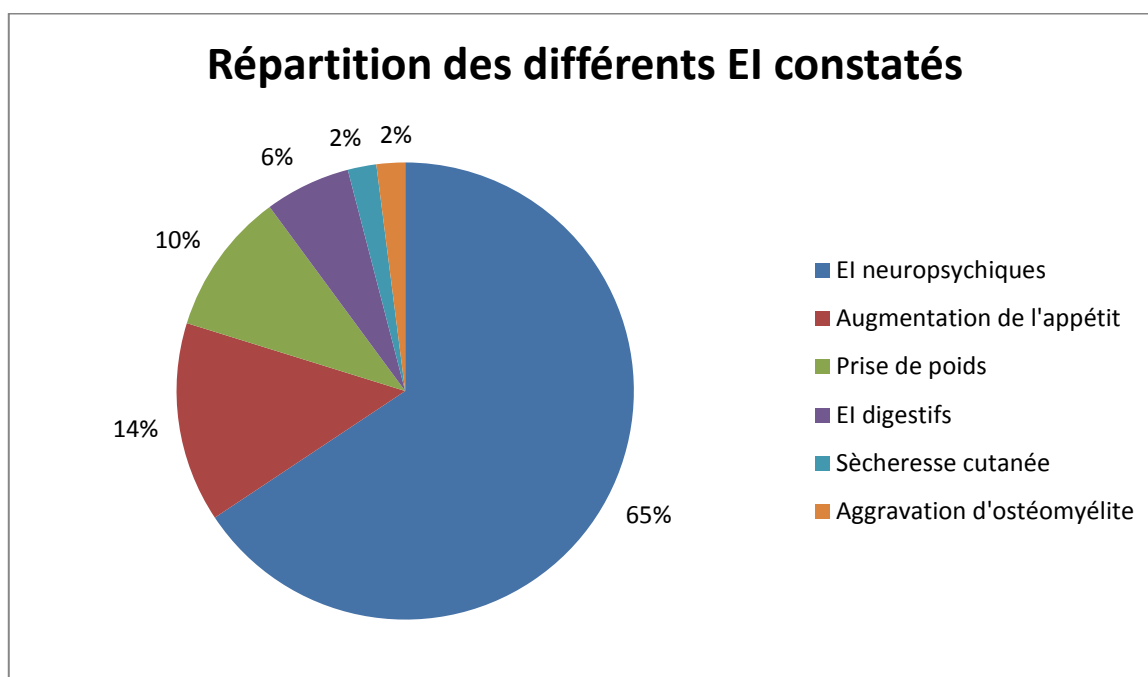


Figure 14: Répartition des différents effets indésirables (EI) constatés, en rapport avec la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.

2.6.3 Age des enfants qui avaient présenté un effet indésirable lié à la cure courte de corticothérapie orale

L'âge moyen des enfants qui avaient présenté un effet indésirable lié à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux

urgences pédiatriques était $5,53 \pm 3,89$ ans. L'âge moyen des enfants qui n'avaient pas présenté d'effet indésirable était $4,34 \pm 4,16$ ans.

Il n'y avait pas de différence significative de l'âge des enfants en fonction de la survenue d'effet indésirable lié à la cure courte de corticothérapie en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques de l'HME de Limoges ($p=0,1591$).

2.6.4 Dose de la cure courte de corticothérapie orale chez les enfants qui avaient présenté un effet indésirable lié à cette corticothérapie

La dose moyenne journalière de la corticothérapie orale chez les enfants qui avaient présenté un effet indésirable, lié à la corticothérapie orale de courte durée en cours au moment de leur admission aux urgences pédiatriques, était $0,95 \pm 0,94$ mg.kg⁻¹, alors qu'elle était $0,91 \pm 0,40$ mg.kg⁻¹ chez les enfants qui n'avaient pas présenté d'effet indésirable lié à leur corticothérapie orale de courte durée.

Il n'y avait pas de différence significative de dose de corticothérapie orale en fonction de la survenue d'effet indésirable lié à la cure courte de corticothérapie en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques ($p=0,7885$).

2.6.5 Survenue d'effet indésirable lié à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques, en fonction de la validité de son indication thérapeutique

Il n'y avait pas de différence significative sur la survenue d'effet indésirable lié à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques en fonction de la validité de son indication thérapeutique ($p=0,675$) (figure 15).

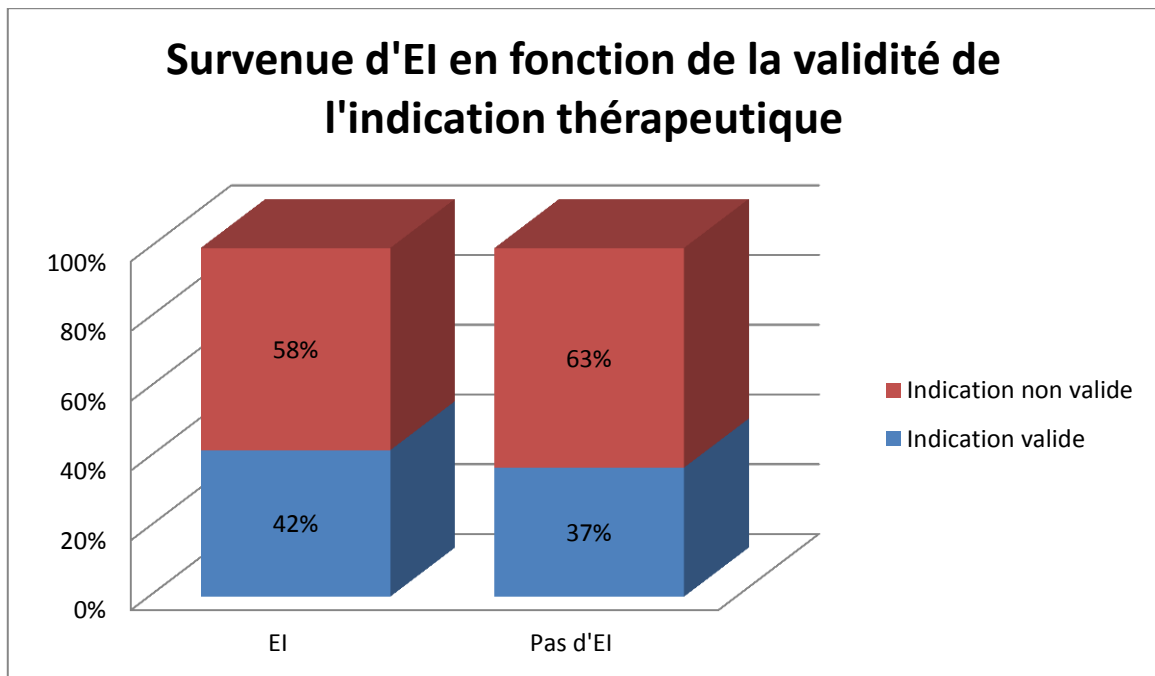


Figure 15: Survenue d'effet indésirable (EI) lié à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques, en fonction de la validité de l'indication thérapeutique de cette corticothérapie.

2.6.6 Devenir des enfants en fonction de la survenue d'effet indésirable lié à la cure courte de corticothérapie orale en cours à l'admission aux urgences pédiatriques

Il n'y avait pas de différence significative sur le devenir des enfants, en termes d'hospitalisation ou non, en fonction de la survenue d'effet indésirable lié à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques ($p=0,06$) (figure 16).

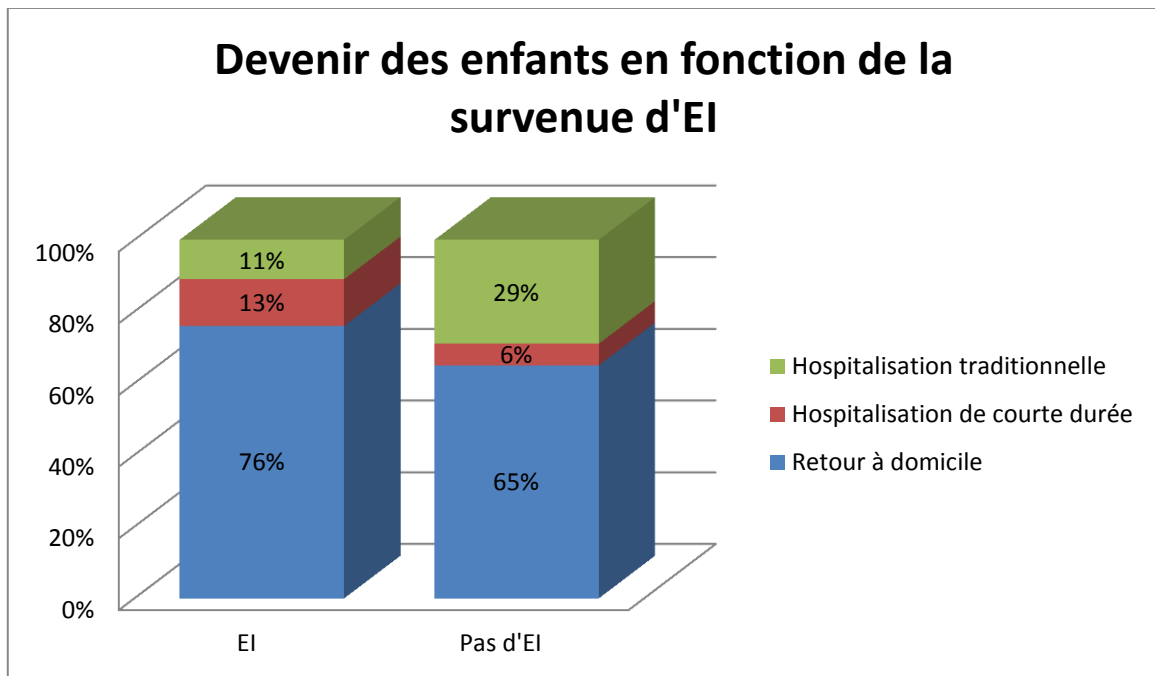


Figure 16: Devenir des enfants, en termes d'hospitalisation ou non, en fonction de la survenue d'effet indésirable (EI) lié à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.

3. DISCUSSION

3.1 Principaux résultats

3.1.1 Population étudiée

100 enfants, dont l'âge moyen était $4,81 \pm 4,09$ ans [1 mois – 17 ans], ont été inclus dans notre étude. 56% de ces enfants avaient pris au moins une cure de corticothérapie orale au cours des 12 mois précédant leur admission aux urgences pédiatriques, en plus de celle analysée par notre étude.

Dans 84% des cas inclus dans notre étude, l'enfant ne prenait pas une corticothérapie orale de façon isolée, mais en association avec d'autres médicaments, les co-médicaments. Lorsqu'il y en avait, le nombre de co-médicaments était en moyenne $1,87 \pm 1,43$ [0 – 6], soit $1,87 \pm 1,43$ [0 – 6] médicaments en plus du glucocorticoïde oral pris au moment de l'admission aux urgences pédiatriques. La classe pharmaco-thérapeutique la plus fréquemment recensée était la classe R (système respiratoire), qui concernait 51% des co-médicaments, ce qui semble logique étant donné que 63% des motifs de consultation aux urgences pédiatriques concernaient des infections respiratoires basses et l'asthme.

La majorité (69%) des enfants inclus dans l'étude était retournée à domicile.

3.1.2 Caractéristiques de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques

Le glucocorticoïde pris par l'enfant était significativement différent en fonction de l'âge ($p < 0,0001$) : le bétaméthasone était plus fréquemment pris par les enfants les plus jeunes (âge moyen de $2,63 \pm 2,52$), le prednisolone chez les enfants plus âgés (âge moyen de $6,67 \pm 4,27$). Cette différence semble être facilement expliquée par le choix de la forme galénique en fonction de l'âge de l'enfant: le bétaméthasone administré aux enfants dans l'étude était sous forme de solution buvable (il n'y avait aucun cas où le bétaméthasone en comprimé avait été recensé), alors que le prednisolone administré était sous forme de comprimé (un seul enfant avait reçu du prednisolone sous forme de solution buvable).

Dans notre étude, la dose moyenne prescrite de glucocorticoïde oral était $0,93 \pm 0,67 \text{ mg.kg}^{-1}$ d'équivalent prednisone par jour.

Dans la majorité des cas (82%), la durée totale prescrite de la corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques était inférieure ou égale à 7 jours.

Enfin, dans notre étude, 71% des indications thérapeutiques de cure courte de corticothérapie orale chez l'enfant concernait des pathologies du système respiratoire (asthme, infections respiratoires basses, toux).

3.1.3 Validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques

Dans notre étude, l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques n'était pas valide dans 61% des cas.

66% des prescriptions non valides d'une cure courte de corticothérapie orale concernaient des pathologies respiratoires : la toux, la bronchiolite aiguë du nourrisson et la bronchite par ordre décroissant de fréquence. Ensuite, 14% des indications thérapeutiques non valides concernaient des pathologies d'ORL, et 13% des pathologies dermatologiques.

Parmi les 39% des cas où l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques était valide, l'indication thérapeutique la plus fréquente était l'asthme : 77% des cas. Les autres indications thérapeutiques valides de cure courte de corticothérapie orale, recensées dans notre étude, étaient la laryngite aiguë sous-glottique, l'urticaire aiguë résistant aux antihistaminiques et l'anaphylaxie, par ordre décroissant de fréquence.

Il n'y avait pas de différence significative de la validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques en fonction de l'âge de l'enfant ($p=0,7577$) ou du principe actif prescrit ($p=0,54$).

L'indication de la corticothérapie relevait d'une initiative d'automédication dans 7 des 100 cas. Dans 5 des 7 cas d'automédication, l'indication thérapeutique de la corticothérapie orale n'était pas valide. Il n'y avait pas de différence significative de dose de glucocorticoïde administré en cas d'automédication ($p=0,413$).

3.1.4 Adéquation de la dose de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques

L'adéquation de la dose de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques a été analysée dans 29 cas d'asthme inclus dans notre étude. La dose de la cure courte de corticothérapie orale a été jugée adéquate (comprise entre 1 et 2 mg.kg⁻¹ d'équivalent prednisone par jour) dans 38% des cas.

Dans les 62% des cas où la dose n'a pas été considérée adéquate, la dose était insuffisante, c'est-à-dire inférieure à 1 mg.kg⁻¹ d'équivalent prednisone par jour.

Il n'y avait de différence significative sur le mode de sortie des urgences pédiatriques en fonction de l'adéquation de dose de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission de l'enfant aux urgences pédiatriques (p=0,45).

3.1.5 Survenue d'effets indésirables liés à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques

Dans notre étude, l'incidence des effets indésirables, liés à la cure courte de corticothérapie orale en cours chez les enfants au moment de leur admission aux urgences pédiatriques, était de 38%.

Les effets indésirables liés à la corticothérapie orale de courte durée les plus fréquemment constatés dans notre étude étaient les effets indésirables neuropsychiques (excitation, agitation, euphorie, et insomnie). Ils représentaient 65% des effets indésirables recensés.

Les autres effets indésirables liés à la corticothérapie orale de courte durée constatés dans notre étude étaient l'augmentation de l'appétit, la prise de poids, les effets indésirables digestifs de type nausées-vomissements et gaz, une sécheresse cutanée, ainsi qu'une suspicion d'aggravation d'ostéomyélite.

Il n'y avait pas de différence significative de l'âge des enfants en fonction de la survenue d'effet indésirable lié à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission des urgences (p=0,1591), de la dose de la corticothérapie orale en cours (p=0,7885), de la validité de l'indication

thérapeutique de la corticothérapie orale en cours (0,675), ou du devenir l'enfant en termes d'hospitalisation ou non ($p=0,06$).

3.2 Force de l'étude

Notre étude a offert, à travers les données concernant les indications thérapeutiques non valides, une représentation des motifs de prescriptions injustifiées de corticothérapie orale de courte durée chez l'enfant, et plus particulièrement en médecine ambulatoire (les prescriptions de corticothérapie orale de courte durée ayant fait l'objet de notre étude ne relevaient pas de prescriptions effectuées en milieu hospitalier). De plus, la durée de l'étude sur une année entière a permis de mieux représenter l'ensemble des indications thérapeutiques de la corticothérapie orale en raison des variations de fréquence de certaines pathologies selon les saisons : la recrudescence des manifestations allergiques et anaphylactiques au printemps et en été, ou la prévalence plus importante des pathologies d'origine infectieuse au cours des mois hivernaux par exemple. Dans notre étude, ce sont les affections respiratoires qui ont engendré la plus grande partie des prescriptions injustifiées de cure courte de corticothérapie orale chez l'enfant. Cette information permet de cibler un travail de réflexion sur les moyens d'améliorer les pratiques professionnelles des médecins, dans l'objectif de réduire les prescriptions injustifiées de corticothérapie orale de courte durée.

Notre étude a également attiré l'attention sur le phénomène d'automédication, ou plus précisément en ce qui concerne notre étude, la corticothérapie orale de courte durée administrée chez l'enfant sur l'initiative propre des parents, et non sur avis médical. L'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale n'était pas valide dans 71% des cas d'automédication. Ce comportement inapproprié des parents expose les enfants, non seulement inutilement aux effets indésirables potentiels de la corticothérapie orale, mais également aux risques liés au retard de prise en charge diagnostique et thérapeutique, et nécessite par conséquent de faire l'objet de mesures de prévention. En effet, dans notre étude, dans un des cas d'automédication, un enfant qui souffrait d'une arthralgie avait reçu une corticothérapie orale sur l'initiative de ses parents. Lors de sa consultation aux urgences pédiatriques une ostéomyélite avait été découverte. Le médecin qui avait rempli le questionnaire de notre étude pour le cas de cet enfant avait proposé comme effet indésirable de la cure courte de corticothérapie orale, l'aggravation de l'ostéomyélite. L'influence de la corticothérapie orale sur l'évolution de cette ostéomyélite était bien sûr d'évaluation impossible. En revanche, la corticothérapie orale était à l'origine d'un retard de prise en charge

diagnostique et thérapeutique chez cet enfant, qui avait reçu plusieurs médicaments à visée antalgique en automédication dans les semaines précédentes à sa consultation aux urgences pédiatriques.

La majorité des études concernant les effets indésirables liés à la corticothérapie systémique, a étudié les effets indésirables liés à la corticothérapie de longue durée, et le plus souvent dans le traitement d'une pathologie spécifique, unique. Notre étude a eu l'originalité d'étudier les effets indésirables liés aux cures courtes de corticothérapie dans un contexte clinique avec des enfants d'âges différents, souffrant de pathologies différentes, un contexte plus proche de la réalité quotidienne d'un grand nombre de médecins prescripteurs potentiels de corticothérapie orale de courte durée chez les enfants, les pédiatres et les médecins généralistes. Notre étude a permis ainsi d'obtenir un aperçu des effets indésirables les plus fréquemment induits par la corticothérapie orale de courte durée chez l'enfant et ce, en l'absence de l'influence de la symptomatologie et/ou du traitement et/ou de l'évolution d'une pathologie unique donnée. De plus, cet aperçu permet de rappeler l'importance d'évaluer la tolérance des traitements médicamenteux prescrits, d'autant plus que l'incidence des événements indésirables médicamenteux demeure anormalement élevée chez l'enfant, certaines études ont estimé que jusqu'à 51,3% de ces événements médicamenteux indésirables étaient évitables [73].

Enfin, notre étude a permis de constater une polythérapie médicamenteuse importante qui concernait 84% des enfants inclus dans notre étude. L'analyse des différents médicaments pris de façon concomitante à la corticothérapie orale, nous a permis d'observer la prescription simultanée, relativement fréquente de médicaments anti-infectieux (cette classe pharmacothérapeutique représentait 23% des co-médicaments de la corticothérapie orale). Cette constatation incite à s'interroger sur la validité des indications thérapeutiques de ces antibiothérapies et l'influence de la prescription de corticothérapie orale sur leur fréquence : les médecins prescripteurs, conscients du risque infectieux accru lié à la corticothérapie systémique, chercheraient-ils à le déjouer en prescrivant des antibiothérapies « prophylactiques » ? Alors que des campagnes d'information répétées essayent de faire diminuer les prescriptions injustifiées d'antibiotiques, il serait intéressant et utile d'évaluer les relations entre ces deux types de prescriptions, corticothérapie et antibiotiques, dans l'objectif de les réduire tous les deux lorsqu'elles ne sont pas nécessaires. A noter également, l'association de la corticothérapie orale à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, dans 8 cas inclus dans l'étude, pouvant être à l'origine d'un risque

iatrogène accru (augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale).

3.3 Limites de l'étude

Le biais principal de notre étude était un biais de sélection. Notre étude n'était pas exhaustive et par conséquent n'a pas pu fournir de données sur l'exposition de la population pédiatrique locale aux cures courtes de corticoïdes oraux. Un certain nombre d'enfants qui prenaient une cure courte de corticothérapie orale au moment de leur admission aux urgences pédiatriques de l'HME de Limoges n'ont pas été inclus dans l'étude : il existait des étiquettes d'identité d'enfants dans le cahier pour lesquelles je n'avais pas de questionnaire, et inversement, un certain nombre de questionnaires pour lesquels aucune étiquette d'identité n'avait été collée dans le cahier. On peut également noter qu'il n'y a eu aucune inclusion au cours du dernier mois de notre étude. L'intégration du questionnaire au dossier informatisé avait été demandée auprès du service informatique du CHU de Limoges, mais n'avait pas pu être réalisé.

La population étudiée était de petite taille et par conséquent notre étude manque de puissance.

Notre étude présente également des biais de mémorisation et de déclaration. Une partie des renseignements du questionnaire ne pouvait être obtenus qu'à partir de l'interrogatoire de l'enfant (selon son âge) ou de ses parents, ou en consultant le carnet de santé (lorsqu'il était présent et/ou rempli). L'exactitude des données obtenues dépendait donc de la qualité de l'interrogatoire, mais également de ce qui avait été compris par le patient, et/ou son entourage lors de la prescription de la cure courte de corticothérapie orale en cours, notamment en ce qui concernait son indication thérapeutique. Il était donc possible que certaines informations manquaient ou étaient erronées.

La méthodologie choisie pour déterminer la validité ou non d'une indication thérapeutique donnée était critiquable. La validité d'une indication thérapeutique de corticothérapie orale de courte durée chez l'enfant était souvent d'évaluation difficile, en raison d'un nombre limité de données disponibles concernant l'indication thérapeutique et/ou leur faible niveau de preuve (nombre insuffisant d'études, études de puissance insuffisante, résultats contradictoires). Dans notre étude, nous avons choisi de qualifier l'indication thérapeutique de la corticothérapie orale de courte durée prescrite chez les enfants comme « non valide » non seulement lorsque l'inefficacité

(voire un effet délétère) des corticoïdes avait été prouvée, mais également lorsque leur utilisation systématique dans une indication thérapeutique donnée ne pouvait pas être recommandée chez l'enfant, faute de preuves suffisantes. Par conséquent, même si certaines études semblaient suggérer la possibilité d'un effet bénéfique lié à l'utilisation de la corticothérapie orale de courte durée (comme dans le purpura rhumatoïde par exemple), ou que l'utilisation de la corticothérapie orale de courte durée dans l'indication thérapeutique en question était validée chez l'adulte, mais qu'il n'existait pas suffisamment de preuves pour pouvoir conclure à la même utilité, ou non, chez l'enfant (comme dans la paralysie faciale périphérique à frigore), l'indication thérapeutique était considérée non valide pour notre étude. Evidemment, l'extrapolation des résultats obtenus chez l'adulte à l'enfant n'est ni évidente ni systématique [74]. L'utilisation des données obtenues chez l'adulte concernant l'efficacité des médicaments est souvent possible, mais beaucoup plus discutable en ce qui concerne les effets indésirables, même si malgré un risque médicamenteux théorique accru (lié aux particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'enfant), la tolérance des médicaments est généralement meilleure chez l'enfant [75]. Ainsi, cette méthodologie ne laissait pas de place à la prise en charge individuelle, personnalisée des patients. Elle ne prenait en compte ni l'évaluation du rapport bénéfice-risque, ni l'expertise clinique, du médecin prescripteur. Mais, dans tous les cas, l'utilisation de la corticothérapie orale de courte durée dans ces situations ne relève en aucun cas d'une indication thérapeutique systématique et c'est sur ce critère que nous avons finalement décidé de la validité ou non des indications thérapeutiques les plus discutables dans notre étude.

Notre étude n'a pas fourni d'informations détaillées concernant les prescripteurs des cures courtes de corticothérapie orale étudiées (excepté la notion d'automédication ou non), mais nous n'avions pas pour objectif de comparer les pratiques professionnelles des médecins des différentes spécialités.

Enfin, l'imputabilité de la corticothérapie dans la survenue de certains des effets indésirables pouvait être discutable. L'imputabilité d'un effet indésirable à un médicament est souvent difficile à établir et notre questionnaire ne proposait pas de méthode pour guider cette évaluation.

3.4 Cohérence externe

Aucune étude ayant eu exactement les mêmes objectifs que la nôtre, dans un contexte clinique similaire, n'a été retrouvée au cours des recherches documentaires effectuées.

Dans notre étude, le traitement d'affections respiratoires basses (pathologies infectieuses des voies respiratoires basses et l'asthme) constituait l'indication thérapeutique la plus fréquente d'une cure courte de corticothérapie orale (71%). Ensuite 13% des indications thérapeutiques concernait les affections ORL et 11% des affections dermatologiques. Dans une étude de 1998 qui a examiné l'utilisation de la corticothérapie orale chez des enfants inscrits dans un système d'aide médicale aux Etats-Unis, appelée TennCare [76], l'indication thérapeutique la plus fréquemment retrouvée concernait également les pathologies des voies respiratoires basses (34%). Dans cette même étude, les affections ORL représentaient 21% des indications thérapeutiques de corticothérapie orale, et les affections dermatologiques, 14%. Même si les affections respiratoires basses étaient l'indication thérapeutique la plus fréquente dans les deux études, cette indication thérapeutique était plus de deux fois plus fréquente dans notre étude. Cette différence pourrait être expliquée, en partie, par une différence de méthodologie : l'étude de TennCare excluait les enfants ayant reçu une corticothérapie orale au cours des 6 mois précédant le cas index, et donc on peut imaginer qu'un certain nombre d'enfants asthmatiques ont été exclus de leur étude, alors qu'ils étaient inclus dans la nôtre. D'autre part, l'indication de la corticothérapie orale était inconnue chez 22% des enfants inclus dans l'étude de TennCare, alors que l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale n'était pas connue dans seulement 2% des cas dans la nôtre.

La bronchiolite aiguë du nourrisson était la deuxième indication thérapeutique non valide, de cure courte de corticothérapie orale, la plus fréquente dans notre étude (16%). Cependant, les prescriptions injustifiées de corticothérapie orale de courte durée chez les nourrissons atteints de bronchiolite aiguë n'est pas un phénomène local. En effet, même si l'application des recommandations de l'ANAES dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson en médecine ambulatoire semble s'améliorer, la prescription injustifiée de corticoïdes oraux persiste. Plusieurs études ont cherché à évaluer l'application de la conférence de consensus de l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) de 2000 sur la prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson [67]. Dans une étude prospective, multicentrique évaluant l'impact de la conférence de consensus de 2000 sur le traitement ambulatoire des bronchiolites aiguës du nourrisson sur trois hivers consécutifs dans le nord

de la France, des corticoïdes par voie orale avaient été prescrits dans 34 % des cas deux années après l'apparition de la conférence de consensus [77]. Une autre étude concernant la prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson par les médecins libéraux du réseau bronchiolite Île-de-France pendant l'hiver 2003-2004 a montré un taux moins élevé de prescription de corticoïdes oraux dans le traitement de la bronchiolite aiguë du nourrisson, de l'ordre de 18% (parmi ces prescriptions 22 % intéressaient des récurrences), cependant il s'agissait alors de prescripteurs ayant pris l'engagement d'appliquer les recommandations [78]. Enfin, une troisième étude a évalué l'application de la conférence de consensus en médecine générale à cinq années d'intervalle (en 2003 et 2008) et a démontré une réduction significative des traitements médicamenteux inutiles toutes classes confondues ($p < 0,001$), mais dans le cas particulier de la corticothérapie orale sa diminution n'était pas significative ($p = 0,020$) [79]. Dans cette même étude, une certaine inadéquation existait entre la connaissance des recommandations et leur application en pratique quotidienne : 54 % des médecins déclaraient avoir eu connaissance de la conférence de consensus de 2000 alors que lors de la deuxième évaluation, en 2008, la prise en charge globale de la bronchiolite était conforme aux recommandations dans seulement 20 % des cas déclarés. Le seul facteur prédictif d'une bonne conformité à la conférence de consensus retrouvé par l'étude était le jeune âge du médecin prescripteur.

3.5 Synthèse et perspectives

3.5.1 Propositions pour une amélioration des pratiques professionnelles, dans l'objectif de réduire les prescriptions de cures courtes de corticothérapie orale dont l'indication thérapeutique n'est pas valide chez l'enfant

Les preuves scientifiques, permettant de valider ou non une attitude thérapeutique donnée, manquent plus souvent chez l'enfant que chez l'adulte pour plusieurs raisons, d'ordre méthodologique, économique et éthique. Si dans plusieurs pathologies, l'utilité et l'efficacité de la corticothérapie systémique n'ont pas été clairement démontrées chez l'enfant, alors qu'en pratique clinique la corticothérapie orale demeure fréquemment prescrite, c'est sans doute parce que les prescripteurs ont considéré que cette attitude thérapeutique était dans l'intérêt du patient après avoir évalué le rapport bénéfice-risque lié à la corticothérapie orale dans l'indication thérapeutique donnée.

Cependant, les principales indications thérapeutiques non valides de corticothérapie orale en cure courte en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques dans notre étude, concernaient trois affections respiratoires, la toux, la bronchite et la bronchiolite aiguë du nourrisson, alors qu'il existait déjà pour ces trois affections, des recommandations qui stipulent que la corticothérapie systémique n'a pas d'indication thérapeutique dans leur traitement [64,66-68]. Dans l'objectif de réduire l'exposition inutile, et potentiellement néfaste, des enfants à la corticothérapie orale, la priorité semble être d'agir sur cette catégorie d'indications thérapeutiques non valides.

Schématiquement on peut imaginer quatre types de situations cliniques pouvant expliquer la prescription d'une cure courte de corticothérapie orale considérée comme étant « non valide » par notre étude.

La première situation est celle d'un médecin qui prescrit une corticothérapie orale de courte durée dans une indication thérapeutique qu'il pensait être valide. En effet, si la conférence de consensus de l'ANAES en 2000 sur la « Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson » [67] se positionne clairement quant à l'inefficacité des glucocorticoïdes systémiques dans cette indication thérapeutique, leur utilité a néanmoins été discutée à de nombreuses reprises, et les études ont parfois eu des résultats contradictoires, ce qui peut laisser persister un certain doute chez le prescripteur quant à l'attitude thérapeutique à adopter. L'amélioration de cette première situation envisagée repose sur l'actualisation et l'entretien des connaissances du médecin. Il existe de nombreux moyens de diffusion des informations pour assurer l'actualisation des connaissances : internet, revues spécialisées, participation à des séances de FMC (formation médicale continue), à des congrès, participation à des groupes de pairs. L'utilisation de plusieurs moyens différents, en particulier des interventions interactives et celles qui impliquent la rencontre avec les confrères, semble être la stratégie la plus efficace [80]. La qualité des informations diffusées est essentielle. Elles doivent être claires, avec si possible des arbres décisionnels, des conduites pratiques, et elles doivent être adaptées en vue de leur intégration dans la pratique quotidienne. Les thèmes à aborder en priorité, au vu des résultats de notre étude, semblent être la prise en charge de la toux aiguë avec la conduite à tenir devant une toux persistante, le diagnostic et la prise en charge de l'asthme du nourrisson, et la prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson.

La deuxième situation est celle d'un médecin qui prescrit une corticothérapie orale de courte durée en raison de ses convictions et de ses expériences personnelles, et ce malgré l'existence de recommandations ou preuves scientifiques qui ne valident pas l'indication thérapeutique en question. Cette

situation peut être à l'origine de toutes les prescriptions injustifiées de corticothérapie orale de courte durée quel que soit l'indication thérapeutique. Pour ce deuxième type de situation, il faut privilégier des méthodes de sensibilisation à l'Evidence Based Medicine [50], afin d'essayer de modifier l'approche thérapeutique du médecin en l'encourageant à intégrer les preuves scientifiques dans sa pratique quotidienne.

La troisième situation est celle d'un médecin qui en l'absence d'alternative thérapeutique validée ressent des difficultés à ne prescrire aucun traitement médicamenteux (voire refuser un traitement qui lui est réclamé). Il prescrit donc une corticothérapie orale de courte durée, alors qu'il sait que l'indication thérapeutique n'est pas valide, parce qu'il se sent dans l'obligation de la faire, ou par complaisance, notamment pour répondre aux attentes du patient et/ou de son entourage. On peut aisément imaginer que pour certains médecins il est très difficile de ne prescrire aucun traitement médicamenteux, seulement des mesures générales d'hygiène et de désencombrement nasal, dans une affection aussi angoissante pour les parents que la bronchiolite par exemple. Ou que d'autres médecins, en l'absence d'alternative thérapeutique, peut-être encore plus depuis la contre-indication de divers médicaments mucolytiques, mucofluidifiants et antitussifs chez le nourrisson en 2010 et 2011 par exemple, cèdent à une demande abusive mais répétée de traitement antitussif en prescrivant une cure courte de corticoïdes oraux. Pour cette troisième situation, il semble indispensable d'optimiser la communication médecin-malade et d'améliorer l'éducation thérapeutique du patient et/ou de son entourage. Une meilleure compréhension des pathologies (leurs causes, leurs physiopathologie simplifiée et les traitements envisageables) et une information simple mais complète concernant aussi bien les buts escomptés que les effets indésirables éventuels d'un traitement médicamenteux, peuvent se révéler une aide précieuse dans la négociation d'un refus de traitement médicamenteux, ou d'une acceptation de l'absence d'un traitement médicamenteux par les parents. Sans avoir recours à l'exagération des risques, les parents pourraient être plus réceptifs à des arguments visant à éviter des effets indésirables liés à un traitement, dont l'efficacité n'est même pas prouvée, chez leurs enfants, qu'à la simple affirmation qu'il n'y a pas de traitement médicamenteux indiqué dans l'affection concernée.

Dans la quatrième et dernière situation, l'indication thérapeutique de la corticothérapie orale de courte durée prescrite est en réalité valide mais l'interrogatoire du patient, et/ou de son entourage, et l'examen du dossier médical, n'ont pas permis de déterminer la véritable indication thérapeutique de la corticothérapie orale en cours. Les prescriptions de corticothérapie orale de courte durée dans le traitement de l'asthme du nourrisson peuvent bien

illustrer cette situation. L'indication thérapeutique « bronchiolite » a été retenue dans notre étude lorsqu'il s'agissait d'un premier ou d'un deuxième épisode de bronchiolite. A partir du troisième épisode de bronchiolite, la prescription d'une corticothérapie orale en cure courte a été considérée comme étant justifiée dans le contexte d'un vraisemblable asthme du nourrisson, en accord avec la définition de l'asthme de l'enfant de moins de 36 mois de la HAS (Haute Autorité de Santé) [81]. L'indication thérapeutique retenue pour l'étude était alors « asthme ». On peut imaginer que certains des enfants inclus dans l'étude présentaient un asthme du nourrisson, que le médecin prescripteur de la corticothérapie en était conscient, et leur avait prescrit une corticothérapie orale de courte durée, dont l'indication thérapeutique était, par conséquent, valide. Mais si le diagnostic d'asthme du nourrisson n'était pas connu ou compris par les parents, il ne pouvait pas facilement être pris en compte lors de l'interrogatoire qui a permis de remplir les questionnaires de l'étude. Effectivement, en interrogeant les parents des enfants, ou en examinant les carnets de santé, on peut avoir l'impression d'entendre évoquer beaucoup plus souvent les expressions décrivant des épisodes de dyspnée à râles sibilants (épisodes de sifflement, sibilants, wheezing, bronchite asthmatiforme, toux asthmatiforme,...), associées ou non à des épisodes répétés de bronchiolite, que le terme d'asthme du nourrisson. Dans cette dernière situation, il existe également un problème de communication. Les propositions pour améliorer la communication sont, par conséquent, celles préalablement citées. On peut s'interroger cependant sur une possible volonté plus ou moins consciente de la part du médecin prescripteur de rester évasif (en utilisant une multitude de périphrases par exemple) quant au diagnostic : on pourrait imaginer un degré de réticence à annoncer le diagnostic d'une maladie chronique telle que l'asthme, diagnostic forcément plus anxiogène et lourd de conséquences, que celui d'une affection infectieuse aiguë. Pourtant, il est essentiel de donner des diagnostics précis afin que le patient puisse bénéficier de la meilleure prise en charge et du meilleur suivi possibles.

3.5.2 Prévention de l'automédication par les corticoïdes oraux chez les enfants

Notre étude a également mis en évidence que la corticothérapie orale dont l'indication thérapeutique n'était pas valide chez l'enfant, ne résultait pas uniquement de prescriptions médicales discutables, mais aussi d'initiatives d'automédication.

La prévalence de l'automédication est mal précisée faute de travaux adéquats et d'être bien appréhendée par les essais cliniques. Dans notre étude 7% des

indications thérapeutiques de cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques relevaient d'une initiative d'automédication. Il ne s'agit pas d'un phénomène isolé : dans une enquête descriptive transversale par auto-questionnaire sur l'automédication des enfants par les parents, 96% des parents avaient déjà pratiqué l'automédication de leur enfant et 31% des parents avaient déjà utilisé des corticoïdes oraux en automédication chez leurs enfants [82]. Cette même étude a également évoqué les risques potentiels de l'automédication car l'étude a montré que 55% des parents avaient fait au moins une erreur dans l'automédication de leur enfant : utilisation de médicament contre-indiqué à cause de l'âge de l'enfant, réalisation d'association médicamenteuse contre-indiquée, utilisation hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), erreur de dose ou de fréquence d'administration.

Tous les professionnels de santé, et notamment les médecins, ont un rôle primordial à jouer dans l'éducation thérapeutique des patients et de leur entourage concernant l'automédication. En effet, dans plusieurs études, les trois principales sources d'information des parents étaient le médecin, la notice du médicament et le pharmacien [82]. Toujours dans la même étude citée ci-dessus, il est apparu que 94% des parents parlent spontanément à leur médecin des médicaments donnés en automédication à leur enfant. Le dialogue et la relation de confiance nécessaires pour aborder le sujet de l'automédication (au moins en ce qui concerne les enfants) semblent être déjà établis. Il faut donc profiter de ces occasions, lors de la consultation, pour rappeler quelques principes de base dans l'objectif de mieux sécuriser l'automédication, éviter la banalisation du médicament et les prises de risque inutiles.

L'automédication est associée à quatre types de risques : les risques sans mésusage du médicament (survenue des effets indésirables connus du médicament), les risques par mésusages médicamenteux (indication inappropriée, non-respect des contre-indications, erreurs de posologie et durée de traitement), les risques par interactions médicamenteuses, et les risques de retarder le diagnostic de la maladie en cause.

Afin d'être efficaces, les messages de prévention concernant l'automédication chez l'enfant doivent être claires et simples. L'éducation thérapeutique des patients doit comprendre l'explication des risques liés à l'automédication, afin de mieux comprendre ses limites. Les limites principales sont la population réduite qui peut bénéficier de l'automédication, le nombre restreint de médicaments qui peuvent être utilisés en automédication, et les règles essentielles à respecter pour garantir un maximum de sécurité pour le patient.

Effectivement, l'automédication ne doit pas concerner les nourrissons et les petits-enfants, ou les enfants atteints de pathologie grave et/ou chronique quel que soit leur âge. Il faut récuser l'existence d'une « pharmacie familiale » où sont stockés des médicaments préalablement prescrits pour l'enfant ou pour d'autres personnes. L'automédication ne doit concerner que les médicaments en vente libre, non soumis à la prescription médicale, et il est également important de préciser que, même si un médicament n'est pas soumis à la prescription médicale, il faut toujours lire attentivement et respecter la notice. Enfin, l'automédication ne doit pas durer plus de 72 heures, ne doit utiliser qu'un seul médicament (pas de « poly-automédication »), et il faut toujours en informer son médecin.

En ce qui concerne l'automédication par les corticoïdes, le message est simple: les corticoïdes sont des médicaments inscrits sur la liste I (principes actifs soumis à prescription médicale par ordonnance simple, non renouvelable sauf mention contraire) et par conséquent ne doivent pas être utilisés en automédication, ce qui mérite d'être rappelé chaque fois qu'ils sont prescrits, en même temps qu'on explique l'objectif thérapeutique du traitement, les risques avec les effets indésirables les plus fréquents attendus, l'importance de la surveillance de l'enfant, notamment en ce qui concerne sa tolérance du traitement, et de l'observance du traitement, tel qu'il a été prescrit, et sans modification.

3.5.3 Prévention des effets indésirables liés aux cures courtes de corticothérapie orale chez l'enfant

Les effets indésirables potentiels, liés aux cures courtes de la corticothérapie orale chez l'enfant, sont nombreux et de gravité très variable.

Les relations entre la survenue des différents effets indésirables, et les caractéristiques, en termes de dose et de durée notamment, de la corticothérapie orale chez l'enfant ne sont pas précisément connues. Plus inquiétant encore, il est possible que certains effets indésirables des glucocorticoïdes soient encore mal connus, notamment sur le plan cérébral [39].

Sans toutefois tomber dans l'excès d'une véritable « corticophobie », il semble nécessaire, et important, de lutter contre la banalisation des cures courtes de corticothérapie orale en pratique clinique, par exemple, par le biais de campagnes d'information destinées aux professionnels de santé, ayant pour but de rappeler l'existence des différents effets indésirables de la corticothérapie, et d'assurer ainsi, qu'ils soient correctement pris en compte

lors de l'évaluation du rapport bénéfice-risque pour le patient, précédant la prescription de ces traitements. A cette même occasion, il serait également pertinent de rappeler aux professionnels de santé, l'importance de la déclaration aux centres régionaux de pharmacovigilance de tout évènement indésirable grave, ou nouveau, identifié, et susceptible d'être dû à un médicament.

En effet, le moyen le plus efficace en pratique clinique pour faire diminuer l'incidence des effets indésirables de la corticothérapie orale semblerait être la réduction des prescriptions injustifiées de corticothérapie d'une part, mais également d'autre part, d'éviter les facteurs de risques de survenue d'évènements médicamenteux indésirables de façon générale, quel que soit le médicament concerné, tels que la polymédication, et les associations médicamenteuses déconseillées, qui ont également été mises en évidence dans notre étude.

CONCLUSION

Dans notre étude, les cures courtes de corticothérapie orale ont été prescrites chez l'enfant dans de nombreuses indications thérapeutiques qui ne sont pas valides, d'après les données de la littérature les plus récentes. Alors qu'on pourrait croire que ces prescriptions « non valides » concernent en premier lieu les indications thérapeutiques où l'utilité et l'efficacité de la corticothérapie ne sont pas clairement établies, faute de preuves suffisantes, ce sont finalement les affections respiratoires basses qui ont constitué les indications thérapeutiques non valides les plus fréquemment recensées, et ce, malgré les recommandations à l'encontre de l'utilisation de la corticothérapie orale dans leurs traitements.

Notre étude a également mis en évidence l'utilisation de corticothérapie orale en automédication chez l'enfant. L'automédication, qui est un véritable sujet d'actualité, devrait continuer à se développer au cours des prochaines années. Tous les professionnels de santé, et notamment les médecins, ont un rôle essentiel à jouer dans l'accompagnement et la surveillance des démarches d'automédication des patients, mais également, par le biais de l'éducation thérapeutique, dans la prévention des risques liés à l'automédication.

Enfin, les corticoïdes constituent une thérapeutique puissante et irremplaçable dans de nombreuses pathologies. Cependant il est essentiel de ne pas perdre de vue leurs effets indésirables potentiels, qui doivent toujours être pris en compte à leur juste titre, lors de l'évaluation du rapport bénéfice-risque d'une corticothérapie pour un patient, et ce, avant sa prescription.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire de l'étude.....85



Annexe 1 : Questionnaire de l'étude

QUESTIONNAIRE SUR LA CORTICOTHERAPIE PER OS.

Etiquette d'identification

Taille de l'enfant : _____ cm

Taille du père : _____ cm

Taille de la mère : _____ cm

CORTICOTHERAPIE PER OS EN COURS :

- Nom : _____
- Posologie par jour : _____
- Durée : _____
 - Cette corticothérapie per os a été prise depuis combien de jours ? _____ jours.
 - Durée prescrite pour cette corticothérapie per os :
 - ≤ 3 jours
 - 4 à 7 jours
 - 8 à 31 jours
 - > 31 jours
- Connaissez-vous l'indication de cette prescription ? si oui quelle est-elle ? _____

CORTICOTHERAPIE PER OS ANTERIEURE :

- Nombre de prescriptions d'une corticothérapie per os au cours des 12 derniers mois :
 - 0
 - 1 à 5
 - 6 à 10
 - Ne sait pas

EFFETS INDESIRABLES CONSTATES PAR LE MEDECIN OU PAR L'ENTOURAGE :

- **NEUROPSYCHIQUES** : non si oui, lequel ?
 - Excitation, agitation, euphorie
 - Insomnie
 - Confusion
 - Convulsions
 - Etat dépressif
- **AUGMENTATION DE L'APPETIT** : non oui
- **OEDEMES** : non oui

PRISE DE POIDS : non oui combien de kg ? _____ kg

DERMATOLOGIQUES : non si oui, lequel ?

- Acné
- Vergetures
- Autres _____ précisez : _____

DIGESTIFS : non si oui, lequel ?

- Nausées, vomissements
- Douleur abdominale
- Autres _____ précisez : _____

ORTHOPEDIQUES : non si oui, lequel ?

- Fracture _____ siège : _____
- Rupture tendineuse
- Ostéonécrose aseptique des têtes fémorales

AUTRE EFFET, précisez : _____

PENSEZ-VOUS QUE CETTE PRESCRIPTION DE CORTICOIDES PER OS ETAIT JUSTIFIEE ?

Oui
 Non

Justifiez : _____

COMMENTAIRE LIBRE : _____

BIBLIOGRAPHIE

- [1] NICOLAIDES N. C., GALATA Z., KINO T., CHROUSOS G. P., CHARMANDARI E. « The human glucocorticoid receptor: Molecular basis of biologic function ». *Steroids* [En ligne]. janvier 2010. Vol. 75, n°1, p. 1-12. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2009.09.002> > (consulté le 14 août 2012)
- [2] ROUMESTAN C., GOUGAT C., JAFFUEL D., MATHIEU M. « Les glucocorticoïdes et leur récepteur : mécanismes d'action et conséquences cliniques ». *La Revue de Médecine Interne* [En ligne]. septembre 2004. Vol. 25, n°9, p. 636-647. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2004.01.012> > (consulté le 14 août 2012)
- [3] VAN DER LAAN S., MEIJER O. C. « Pharmacology of glucocorticoids: Beyond receptors ». *European Journal of Pharmacology* [En ligne]. mai 2008. Vol. 585, n°2-3, p. 483-491. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.01.060> > (consulté le 14 août 2012)
- [4] MCCOLL A., MICHLEWSKA S., DRANSFIELD I., ROSSI A. G. « Effects of Glucocorticoids on Apoptosis and Clearance of Apoptotic Cells ». *TheScientificWorldJOURNAL* [En ligne]. 2007. Vol. 7, p. 1165-1181. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1100/tsw.2007.224> > (consulté le 15 août 2012)
- [5] RHEN T., CIDLOWSKI J. A. « Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs ». *N Engl J Med* [En ligne]. 20 octobre 2005. Vol. 353, n°16, p. 1711-1723. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr050541> >
- [6] BUTTGEREIT F., SCHEFFOLD A. « Rapid glucocorticoid effects on immune cells ». *Steroids* [En ligne]. mai 2002. Vol. 67, n°6, p. 529-534. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0039-128X\(01\)00171-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0039-128X(01)00171-4) > (consulté le 15 août 2012)
- [7] LOWENBERG M., STAHN C., HOMMES D., BUTTGEREIT F. « Novel insights into mechanisms of glucocorticoid action and the development of new glucocorticoid receptor ligands ». *Steroids* [En ligne]. octobre 2008. Vol. 73, n°9-10, p. 1025-1029. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2007.12.002> > (consulté le 14 août 2012)
- [8] GROENEWEG F. L., KARST H., DE KLOET E. R., JOËLS M. « Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane, regulators of

nongenomic corticosteroid signalling ». *Molecular and Cellular Endocrinology* [En ligne]. mars 2012. Vol. 350, n°2, p. 299-309. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.06.020> > (consulté le 14 août 2012)

- [9] GUILPAIN P., LE JEUNNE C. « Effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes ». *La Presse Médicale* [En ligne]. avril 2012. Vol. 41, n°4, p. 378-383. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.01.010> > (consulté le 14 août 2012)
- [10] DOMMARGUES J.-P., CHALUMEAU M., COLLECTIF. *Corticothérapie chez l'enfant*. [s.l.] : Doin Editions, 2010. 281 p.ISBN : 2704012865.
- [11] BAATJES A. J., SEHMI R., SAITO H., CYR M. M., DORMAN S. C., INMAN M. D., O'BYRNE P. M., DENBURG J. A. « Anti-allergic therapies: effects on eosinophil progenitors ». *Pharmacology & Therapeutics* [En ligne]. juillet 2002. Vol. 95, n°1, p. 63-72. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-7258\(02\)00233-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00233-4) > (consulté le 15 août 2012)
- [12] DUSSAUZE H., BOURGAULT I., DOLERIS L.-M., PRINSEAU J., BAGLIN A., HANSLIK T. « Corticothérapie systémique et risque infectieux ». *La Revue de Médecine Interne* [En ligne]. décembre 2007. Vol. 28, n°12, p. 841-851. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2007.05.030> > (consulté le 15 août 2012)
- [13] BOUMPAS D. T., CHROUSOS G. P., WILDER R. L., CUPPS T. R., BALOW J. E. « Glucocorticoid Therapy for Immune-Mediated Diseases: Basic and Clinical Correlates ». *Ann Intern Med* [En ligne]. 15 décembre 1993. Vol. 119, n°12, p. 1198-1208. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-119-12-199312150-00007> > (consulté le 14 août 2012)
- [14] PLANEY S. L., LITWACK G. « Glucocorticoid-Induced Apoptosis in Lymphocytes ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* [En ligne]. décembre 2000. Vol. 279, n°2, p. 307-312. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2000.3922> > (consulté le 15 août 2012)
- [15] BOURRAIN J. . « Allergie immédiate aux corticoïdes ». *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* [En ligne]. janvier 2002. Vol. 42, n°1, p. 57-60. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457\(01\)00113-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0335-7457(01)00113-7) > (consulté le 27 août 2012)
- [16] RAISON-PEYRON N. « Allergie aux corticoïdes ». *Revue Française d'Allergologie* [En ligne]. octobre 2009. Vol. 49, Supplement 1, n°0, p. S7-S12. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1877-0320\(09\)72477-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1877-0320(09)72477-7) > (consulté le 27 août 2012)
- [17] JUST N., NYUNGA M., LELONG J., WALLAERT B. « Allergie immédiate aux glucocorticoïdes de synthèse oraux ». *La Revue de Médecine Interne* [En ligne]. avril 2005. Vol. 26, n°4, p. 331-334. Disponible sur : <

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2004.12.003> > (consulté le 27 août 2012)

- [18] SCHÄCKE H., DÖCKE W.-D., ASADULLAH K. « Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids ». *Pharmacology & Therapeutics* [En ligne]. octobre 2002. Vol. 96, n°1, p. 23-43. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-7258\(02\)00297-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00297-8) > (consulté le 27 août 2012)
- [19] ARORA M. K., YADAV A., SAINI V. « Role of hormones in acne vulgaris ». *Clinical Biochemistry* [En ligne]. septembre 2011. Vol. 44, n°13, p. 1035-1040. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.06.984> > (consulté le 27 août 2012)
- [20] MUNSCH B., CHAUFFERT B., CUNY C., LORCERIE B., MARTIN F. « Perforation de diverticule colique sous corticoïdes : une complication à connaître et à reconnaître ». *La Revue de Médecine Interne* [En ligne]. février 1995. Vol. 16, n°2, p. 137-140. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/0248-8663\(96\)80678-3](http://dx.doi.org/10.1016/0248-8663(96)80678-3) > (consulté le 27 août 2012)
- [21] MECILI M., SIMON C., DREYFUSS L., WELSCH M., FLEURY M., ANDRES E. « Pancréatite aiguë sous bolus de méthylprednisolone : à propos d'une observation ». *La Revue de Médecine Interne* [En ligne]. décembre 2009. Vol. 30, p. S414-S415. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2009.10.249> > (consulté le 27 août 2012)
- [22] GOICHOT B. « Peut-on prédire l'insuffisance surrénale secondaire à la corticothérapie ? » *La Revue de Médecine Interne* [En ligne]. mai 2010. Vol. 31, n°5, p. 329-331. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2010.01.003> > (consulté le 27 août 2012)
- [23] GAGLIARDI L., LE JEUNNE C. « Corticothérapie et diabète ». *La Presse Médicale* [En ligne]. avril 2012. Vol. 41, n°4, p. 393-399. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.01.008> > (consulté le 27 août 2012)
- [24] PANTELAKIS S. N., SINANIOTIS C. A., SBIRAKIS S., IKKOS D., DOXIADIS S. A. « Night and Day Growth Hormone Levels During Treatment with Corticosteroids and Corticotrophin ». *Arch Dis Child* [En ligne]. 8 janvier 1972. Vol. 47, n°254, p. 605-608. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1136/adc.47.254.605> > (consulté le 27 août 2012)
- [25] GODBOLE T. R., DABADGHAO P. « Glucocorticoid use in children: The problems and solutions ». *Indian Journal of Rheumatology* [En ligne]. mai 2012. Vol. 7, n°1, p. 112-116. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0973-3698\(12\)60037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0973-3698(12)60037-5) > (consulté le 27 août 2012)

- [26] ROBSON H., ANDERSON E., EDEN O. B., ISAKSSON O., SHALET S. « Chemotherapeutic agents used in the treatment of childhood malignancies have direct effects on growth plate chondrocyte proliferation ». *J Endocrinol* [En ligne]. 5 janvier 1998. Vol. 157, n°2, p. 225-235. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1677/joe.0.1570225> > (consulté le 27 août 2012)
- [27] CAPEAU J., VIGOUROUX C., MAGRÉ J., LASCOLS O., CARON M., BASTARD J.-P. « Les syndromes lipodystrophiques : des adipopathies congénitales ou acquises ». *Comptes Rendus Biologies* [En ligne]. août 2006. Vol. 329, n°8, p. 639-652. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.crv.2005.11.008> > (consulté le 27 août 2012)
- [28] FARDET L., CABANE J., LEBBÉ C., MOREL P., FLAHAULT A. « Incidence and risk factors for corticosteroid-induced lipodystrophy: A prospective study ». *Journal of the American Academy of Dermatology* [En ligne]. octobre 2007. Vol. 57, n°4, p. 604-609. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.04.018> > (consulté le 27 août 2012)
- [29] HAMMER F., STEWART P. M. « Cortisol metabolism in hypertension ». *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [En ligne]. septembre 2006. Vol. 20, n°3, p. 337-353. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2006.07.001> > (consulté le 27 août 2012)
- [30] SZWEBEL T.-A., LE JEUNNE C. « Risques cardiovasculaires d'une corticothérapie ». *La Presse Médicale* [En ligne]. avril 2012. Vol. 41, n°4, p. 384-392. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.01.013> > (consulté le 28 août 2012)
- [31] PERROT S., LE JEUNNE C. « Atteinte musculaire et glucocorticoïdes ». *La Presse Médicale* [En ligne]. avril 2012. Vol. 41, n°4, p. 422-426. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.01.004> > (consulté le 27 août 2012)
- [32] PEREIRA R. M. R., DE CARVALHO J. F. « La myopathie cortisonique ». *Revue du Rhumatisme* [En ligne]. décembre 2010. Vol. 77, n°6, p. 575-578. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2010.04.022> > (consulté le 27 août 2012)
- [33] BANNWARTH B. « Problèmes rhumatologiques iatrogènes ». *EMC - Médecine* [En ligne]. août 2005. Vol. 2, n°4, p. 378-384. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.emcmed.2005.06.002> > (consulté le 27 août 2012)
- [34] LAFFORGUE P. « Ostéonécrose de la tête fémorale ». *Revue du Rhumatisme* [En ligne]. février 2009. Vol. 76, n°2, p. 166-172. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2008.04.021> > (consulté le 27 août 2012)

- [35] LAURES-GROS M., MEUREE A., KONATE A.-P., RULLIER P., RIVIERE S., FONTAINE C., ROUBILLE C., LE QUELLEC A. « Ostéonécrose vertébrale isolée de L2 mimant une spondylite : le diagnostic difficile d'une complication inhabituelle de la corticothérapie ». *La Revue de Médecine Interne* [En ligne]. décembre 2009. Vol. 30, p. S415. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2009.10.250> > (consulté le 27 août 2012)
- [36] HAYEM G. « Tendinopathies induites par les médicaments ». *Revue du Rhumatisme* [En ligne]. avril 2002. Vol. 69, n°4, p. 406-410. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1169-8330\(02\)00307-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1169-8330(02)00307-1) > (consulté le 27 août 2012)
- [37] TAVASSOLI N., MONTASTRUC-FOURNIER J., MONTASTRUC J. L., CENTRES F. A. OF R. P. « Psychiatric adverse drug reactions to glucocorticoids in children and adolescents: a much higher risk with elevated doses ». *British Journal of Clinical Pharmacology* [En ligne]. 2008. Vol. 66, n°4, p. 566-567. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03219.x> > (consulté le 28 août 2012)
- [38] KAYANI S. « Adverse Behavioral Effects of Treatment for Acute Exacerbation of Asthma in Children* : A Comparison of Two Doses of Oral Steroids ». *Chest* [En ligne]. 1 août 2002. Vol. 122, n°2, p. 624-628. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.2.624> > (consulté le 28 août 2012)
- [39] DAMSTED S. K., BORN A. P., PAULSON O. B., ULDALL P. « Exogenous glucocorticoids and adverse cerebral effects in children ». *European Journal of Paediatric Neurology* [En ligne]. novembre 2011. Vol. 15, n°6, p. 465-477. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.05.002> > (consulté le 28 août 2012)
- [40] LEBRETON O., WEBER M. « Complications ophtalmologiques des corticoïdes systémiques ». *La Revue de Médecine Interne* [En ligne]. août 2011. Vol. 32, n°8, p. 506-512. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2011.01.003> > (consulté le 28 août 2012)
- [41] FEL A., ASLANGUL E., LE JEUNNE C. « Indications et complications des corticoïdes en ophtalmologie ». *La Presse Médicale* [En ligne]. avril 2012. Vol. 41, n°4, p. 414-421. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.02.001> > (consulté le 28 août 2012)
- [42] VIGNES S., WECHSLER B. « Place de la corticothérapie brève dans les affections non malignes ». *La Revue de Médecine Interne* [En ligne]. novembre 1998. Vol. 19, n°11, p. 799-810. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663\(98\)80384-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663(98)80384-6) > (consulté le 15 août 2012)

- [43] JACQZ-AIGRAIN E., BURTIN P., AZEVEDO I., CAVAILLON J., CEZARD J., CZERNICHOV P., LE BOURGEOIS M., MAHUT B., MERCIER J., NARCY P. « Les corticoïdes: pharmacologie et indications des cures courtes en pédiatrie ». *Archives de Pédiatrie* [En ligne]. avril 1995. Vol. 2, n°4, p. 353-364. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/0929-693X\(96\)81159-6](http://dx.doi.org/10.1016/0929-693X(96)81159-6) > (consulté le 15 août 2012)
- [44] SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE. *Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)* [En ligne]. 19 novembre 2008. Disponible sur : < http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/Meningites_consensus-long.pdf >
- [45] DELLINGER R. P., LEVY M. M., CARLET J. M., BION J., PARKER M. M., JAESCHKE R., REINHART K., ANGUS D. C., BRUN-BUISSON C., BEALE R., CALANDRA T., DHAINAUT J.-F., GERLACH H., HARVEY M., MARINI J. J., MARSHALL J., RANIERI M., RAMSAY G., SEVRANSKY J., THOMPSON B. T., TOWNSEND S., VENDER J. S., ZIMMERMAN J. L., VINCENT J.-L. « Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 ». *Critical Care Medicine* [En ligne]. janvier 2008. Vol. 36, n°1, p. 296-327. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41> > (consulté le 15 août 2012)
- [46] ROSSI A., ILLOUZ S., ANNANE D. « Faut-il toujours utiliser les corticoïdes dans le choc septique ? » *Réanimation* [En ligne]. juin 2009. Vol. 18, n°4, p. 309-322. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.reaurg.2009.03.006> > (consulté le 15 août 2012)
- [47] GIESSING M., MULLER D., WINKELMANN B., ROIGAS J., LOENING S. A. « Kidney Transplantation in Children and Adolescents ». *Transplantation Proceedings* [En ligne]. septembre 2007. Vol. 39, n°7, p. 2197-2201. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.07.011> > (consulté le 20 août 2012)
- [48] INABA H., PUI C.-H. « Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia ». *The Lancet Oncology* [En ligne]. novembre 2010. Vol. 11, n°11, p. 1096-1106. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70114-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70114-5) > (consulté le 15 août 2012)
- [49] SARNES E., CROFFORD L., WATSON M., DENNIS G., KAN H., BASS D. « Incidence and US Costs of Corticosteroid-Associated Adverse Events: A Systematic Literature Review ». *Clinical Therapeutics* [En ligne]. octobre 2011. Vol. 33, n°10, p. 1413-1432. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.09.009> > (consulté le 20 août 2012)

- [50] BONNET C. D. ; F. P. ; P. D. ; J. G. ; P. « Evidence-Based Medicine (EBM) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/artebm.htm> > (consulté le 20 août 2012)
- [51] SOAR J., PUMPHREY R., CANT A., CLARKE S., CORBETT A., DAWSON P., EWAN P., FOËX B., GABBOTT D., GRIFFITHS M., HALL J., HARPER N., JEWKES F., MACONOCHIE I., MITCHELL S., NASSER S., NOLAN J., RYLANCE G., SHEIKH A., UNSWORTH D. J., WARRELL D. « Emergency treatment of anaphylactic reactions—Guidelines for healthcare providers ». *Resuscitation* [En ligne]. mai 2008. Vol. 77, n°2, p. 157-169. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.02.001> > (consulté le 20 août 2012)
- [52] MURARO A., ROBERTS G., CLARK A., EIGENMANN P. A., HALKEN S., LACK G., MONERET-VAUTRIN A., NIGGEMANN B., RANCÉ F., EAACI TASK FORCE ON ANAPHYLAXIS IN CHILDREN. « The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology ». *Allergy* [En ligne]. août 2007. Vol. 62, n°8, p. 857-871. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01421.x> > (consulté le 20 août 2012)
- [53] CHOO K. J. L., SIMONS F. E. R., SHEIKH A. « Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis ». In : THE COCHRANE COLLABORATION, SHEIKH A, ÉD. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [En ligne]. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2012. Disponible sur : < <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007596.pub3> > (consulté le 15 août 2012)
- [54] ROWE B. H., SPOONER C., DUCHARME F., BRETZLAFF J., BOTA G. « Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids ». In : THE COCHRANE COLLABORATION, ROWE BH, ÉD. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [En ligne]. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2001. Disponible sur : < <http://summaries.cochrane.org/CD002178/early-emergency-department-treatment-of-acute-asthma-with-systemic-corticosteroids> > (consulté le 20 août 2012)
- [55] SMITH M., IQBAL S. M. S., ROWE B. H., N'DIAYE T. « Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma ». In : THE COCHRANE COLLABORATION, SMITH M, ÉD. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [En ligne]. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2003. Disponible sur : < <http://summaries.cochrane.org/CD002886/corticosteroids-for-hospitalised-children-with-acute-asthma> > (consulté le 20 août 2012)
- [56] ROWE B. H., SPOONER C., DUCHARME F., BRETZLAFF J., BOTA G. « Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma ». In : *Cochrane Database of Systematic Reviews* [En ligne]. [s.l.] : John Wiley & Sons, Ltd, 1996. Disponible sur : <

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000195.pub2/abstract> > (consulté le 6 septembre 2012) ISBN : 1465-1858.

- [57] « Prise en charge de la crise d'asthme de l'enfant (nourrisson inclus) - EM|consulte ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.em-consulte.com/rmr/article/146439> > (consulté le 20 août 2012)
- [58] GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). *From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention* [En ligne]. 2011. Disponible sur : < <http://www.ginasthma.org/> > (consulté le 27 août 2012)
- [59] SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK, BRITISH THORACIC SOCIETY. *British guideline on the management of asthma*. Edinburgh : Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008. ISBN : 9781905813292 1905813295.
- [60] RUSSELL K. F., LIANG Y., O'GORMAN K., JOHNSON D. W., KLASSEN T. P. « Glucocorticoids for croup ». In : THE COCHRANE COLLABORATION, KLASSEN TP, ÉD. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [En ligne]. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2011. Disponible sur : < <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001955.pub3> > (consulté le 15 août 2012)
- [61] MAZZA D., WILKINSON F., TURNER T., HARRIS C. « Evidence based guideline for the management of croup ». *Aust Fam Physician*. juin 2008. Vol. 37, n°6 Spec No, p. 14-20.
- [62] POON M., REID C. « Do steroids help children with acute urticaria? » *Arch Dis Child*. 1 janvier 2004. Vol. 89, n°1, p. 85-86.
- [63] ZUBERBIER T., BINDSLEV-JENSEN C., CANONICA W., GRATTAN C. E. H., GREAVES M. W., HENZ B. M., KAPP A., KOZEL M. M. A., MAURER M., MERK H. F., SCHAFFER T., SIMON D., VENA G. A., WEDI B. « EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria ». *Allergy* [En ligne]. mars 2006. Vol. 61, n°3, p. 321-331. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00962.x> > (consulté le 26 août 2012)
- [64] AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. *Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant* [En ligne]. novembre 2011. Disponible sur : < <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf> > (consulté le 9 septembre 2012)
- [65] SIMPSON S. A., LEWIS R., VAN DER VOORT J., BUTLER C. C. « Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children ». In : THE COCHRANE COLLABORATION, LEWIS R, ÉD. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [En ligne]. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2011. Disponible sur : <

<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001935.pub3> > (consulté le 15 août 2012)

- [66] AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. *Antibiothérapie par voie générale en pratique courante au cours des infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant* [En ligne]. octobre 2005. Disponible sur : < http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2005-infVRB-recos-afssaps.pdf > (consulté le 27 août 2012)
- [67] AGENCE NATIONALE D'ACCRÉDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTÉ. *Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson* [En ligne]. 21 septembre 2000. Disponible sur : < <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bronchio.pdf> >
- [68] AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. *Prise en charge de la toux aiguë chez le nourrisson de moins de deux ans* [En ligne]. octobre 2010. Disponible sur : < http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fa84be12b0ebddf5e5ad026a59f6a996.pdf > (consulté le 27 août 2012)
- [69] SALINAS R. A., ALVAREZ G., DALY F., FERREIRA J. « Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis) ». In : THE COCHRANE COLLABORATION, SALINAS RA, ÉD. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [En ligne]. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 2010. Disponible sur : < <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001942.pub4> > (consulté le 15 août 2012)
- [70] PITARO J., WAISSBLUTH S., DANIEL S. J. « Do children with Bell's palsy benefit from steroid treatment? A systematic review ». *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* [En ligne]. juillet 2012. Vol. 76, n°7, p. 921-926. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.02.044> > (consulté le 26 août 2012)
- [71] CHARTAPISAK W., OPASTIRAKUL S., HODSON E. M., WILLIS N. S., CRAIG J. C. « Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP) ». In : *Cochrane Database of Systematic Reviews* [En ligne]. [s.l.] : John Wiley & Sons, Ltd, 1996. Disponible sur : < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005128.pub2/abstract> > (consulté le 9 septembre 2012) ISBN : 1465-1858.
- [72] RONKAINEN J., KOSKIMIES O., ALA-HOUHALA M., ANTIKAINEN M., MERENMIES J., RAJANTIE J., ÖRMÄLÄ T., TURPINEN J., NUUTINEN M. « Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial ». *The Journal of Pediatrics* [En ligne]. août 2006. Vol. 149, n°2, p. 241-247. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.03.024> > (consulté le 26 août 2012)

- [73] PLANCHAMP F., NGUYEN K.-A., VIAL T., NASRI S., JAVOUHEY E., GILLET Y., RANCHIN B., VILLARD F., FLORET D., COCHAT P., GUEYFFIER F., KASSAI B. « Recueil systématique et actif des évènements indésirables médicamenteux chez les enfants admis aux urgences pédiatriques ». *Archives de Pédiatrie* [En ligne]. février 2009. Vol. 16, n°2, p. 106-111. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2008.11.013> > (consulté le 10 septembre 2012)
- [74] STEPHENSON T. « How children's responses to drugs differ from adults ». *British Journal of Clinical Pharmacology* [En ligne]. juin 2005. Vol. 59, n°6, p. 670-673. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02445.x> > (consulté le 20 août 2012)
- [75] AUTRET-LECA E., MARCHAND M.-S., CISSOKO H., BEAU-SALINAS F., JONVILLE-BÉRA A.-P. « Pharmacovigilance en pédiatrie ». *Archives de Pédiatrie* [En ligne]. août 2012. Vol. 19, n°8, p. 848-855. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2012.05.013> > (consulté le 10 septembre 2012)
- [76] COOPER W. O., STAFFA J. A., RENFREW J. W., GRAHAM D. J., RAY W. A. « Oral Corticosteroid Use Among Children in TennCare ». *Ambulatory Pediatrics* [En ligne]. septembre 2002. Vol. 2, n°5, p. 375-381. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1367/1539-4409\(2002\)002<0375:OCUACI>2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1367/1539-4409(2002)002<0375:OCUACI>2.0.CO;2) > (consulté le 10 septembre 2012)
- [77] HALNA M., LEBLOND P., AISSI E., DUMONCEAUX A., DELEPOULLE F., EL KOHEN R., HUE V., MARTINOT A. « Impact de la conférence de consensus sur le traitement ambulatoire des bronchiolites du nourrisson: Étude sur 3 années dans le département du Nord ». *La Presse Médicale* [En ligne]. février 2005. Vol. 34, n°4, p. 277-281. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982\(05\)83905-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982(05)83905-3) > (consulté le 21 août 2012)
- [78] SEBBAN S., GRIMPREL E., BRAY J. « Prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson par les médecins libéraux du réseau bronchiolite Île-de-France pendant l'hiver 2003-2004 ». *Archives de Pédiatrie* [En ligne]. mai 2007. Vol. 14, n°5, p. 421-426. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2007.01.016> > (consulté le 21 août 2012)
- [79] DAVID M., LUC-VANUXEM C., LOUNDOU A., BOSDURE E., AUQUIER P., DUBUS J.-C. « Application de la Conférence de consensus sur la bronchiolite aiguë du nourrisson en médecine générale : évolution entre 2003 et 2008 ». *Archives de Pédiatrie* [En ligne]. février 2010. Vol. 17, n°2, p. 125-131. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2009.10.022> > (consulté le 21 août 2012)

- [80] GROL R. « Successes and Failures in the Implementation of Evidence-Based Guidelines for Clinical Practice ». *Medical Care*. août 2011. Vol. 39, n°8, p. II-46-II-54.
- [81] SOCIÉTÉ PÉDIATRIQUE DE PNEUMOLOGIE ET ALLERGOLOGIE, HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. *Asthme de l'enfant de moins de 36 mois: diagnostic, prise en charge et traitement en dehors des épisodes aigus* [En ligne]. mars 2009. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/asthme_de_lenfant_de_moins_de_36_mois_-_recommandations.pdf > (consulté le 27 août 2012)
- [82] ESCOURROU B., BOUVILLE B., BISMUTH M., DURRIEU G., OUSTRIC S. « Automédication des enfants par les parents: un vrai risque? » *Supplément La Revue du Praticien*. 20 juin 2010. Vol. 60,.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
SOMMAIRE	6
PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION	9
1. GENERALITES SUR LES CORTICOÏDES	9
1.1 Les différents types de corticoïdes	9
1.1.1 Les glandes surrénales, l'axe corticotrope et les corticoïdes endogènes	9
1.1.2 Les corticoïdes de synthèse.....	11
1.2 La pharmacocinétique des corticoïdes	11
1.3 Les mécanismes d'action des glucocorticoïdes.....	12
1.3.1 Le récepteur des glucocorticoïdes	12
1.3.2 L'action génomique des glucocorticoïdes.....	13
1.3.2.1 L'action génomique « directe » des glucocorticoïdes	13
1.3.2.2 L'action génomique « indirecte » des glucocorticoïdes.....	13
1.3.3 L'action non génomique des glucocorticoïdes	13
1.4 Les propriétés pharmacologiques des glucocorticoïdes	14
1.4.1 Effet anti-inflammatoire.....	14
1.4.2 Effet immunosuppresseur	15
1.4.3 Effet cytotoxique	16
1.5 Les effets indésirables attendus de la corticothérapie systémique ...	16
1.5.1 Accidents immunoallergiques	16
1.5.2 Effets indésirables dermatologiques	16
1.5.2.1 Atrophie cutanée.....	16
1.5.2.2 Acné et dermite péri-orale.....	17
1.5.2.3 Autres effets indésirables dermatologiques	17
1.5.3 Effets indésirables digestifs	17
1.5.4 Effets indésirables endocriniens et métaboliques	18
1.5.4.1 Insuffisance surrénale.....	18
1.5.4.2 Intolérance glucidique et diabète cortico-induit	19
1.5.4.3 Effets indésirables sur la croissance.....	19

1.5.4.4	Autres effets indésirables endocriniens et métaboliques	20
1.5.5	Effets indésirables hydroélectrolytiques	20
1.5.5.1	Hypertension artérielle.....	20
1.5.5.2	Hypokaliémie.....	21
1.5.6	Effets indésirables musculosquelettiques	21
1.5.6.1	Atteinte musculaire	21
1.5.6.1.1	Myopathie aiguë cortisonique	21
1.5.6.1.2	Myopathie chronique cortisonique	22
1.5.6.2	Ostéoporose, fractures pathologiques et retard de croissance 22	
1.5.6.3	Ostéonécrose aseptique	23
1.5.6.4	Rupture tendineuse	23
1.5.7	Effets indésirables neuropsychiques	23
1.5.8	Effets indésirables ophtalmologiques.....	24
1.5.8.1	Glaucome.....	24
1.5.8.2	Cataracte	24
1.5.8.3	Autres effets indésirables ophtalmologiques	25
1.5.9	Risque infectieux	25
1.6	Les indications thérapeutiques de la corticothérapie systémique chez l'enfant	26
2.	CONTEXTE ET JUSTIFICATION	29

DEUXIEME PARTIE : ETUDE DES CARACTERISTIQUES DES PRESCRIPTIONS CHEZ L'ENFANT DE CURE COURTE DE CORTICOTHERAPIE ORALE AU MOMENT DE LEUR ADMISSION AUX URGENCES PEDIATRIQUES.....31

1.	METHODES	31
1.1	Type d'étude	31
1.2	Lieu d'étude	31
1.2.1	Présentation de l'HME de Limoges.....	31
1.2.2	Organisation des urgences pédiatriques de l'HME de Limoges....	31
1.2.3	Activité des urgences pédiatriques de l'HME de Limoges	32
1.3	Population de l'étude	33
1.3.1	Critères d'inclusion	33
1.3.2	Critères d'exclusion.....	33
1.4	Déroulement de l'étude.....	34
1.5	Variables du questionnaire à recueillir.....	34
1.6	Variables du dossier médical informatisé à recueillir	35

1.7	Autres variables à recueillir	36
1.8	Définition du critère de jugement principal : validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale chez l'enfant	36
1.8.1	Définition.....	36
1.8.2	Les indications thérapeutiques valides de la cure courte de corticothérapie orale chez l'enfant	37
1.8.2.1	Anaphylaxie	37
1.8.2.2	Asthme	38
1.8.2.3	Laryngite aiguë sous-glottique	39
1.8.2.4	Urticaire aiguë résistante au traitement antihistaminique	40
1.8.3	Les indications thérapeutiques non valides de la cure courte de corticothérapie orale chez l'enfant	41
1.8.3.1	Infections respiratoires hautes	41
1.8.3.1.1	Angine.....	41
1.8.3.1.2	Otite	41
1.8.3.1.3	Rhinopharyngite	41
1.8.3.1.4	Sinusite aiguë	42
1.8.3.2	Infections respiratoires basses	42
1.8.3.2.1	Bronchite aiguë	42
1.8.3.2.2	Bronchiolite aiguë du nourrisson	42
1.8.3.2.3	Toux	43
1.8.3.3	Paralysie faciale périphérique à frigore.....	43
1.8.3.4	Purpura rhumatoïde	44
1.8.3.5	Urticaire aiguë « simple ».....	44
1.9	Définitions d'autres critères de jugement	45
1.9.1	Adéquation de la dose de la cure courte de corticothérapie orale chez l'enfant :.....	45
1.9.2	L'automédication	45
1.10	Analyse statistique	45
2.	RESULTATS	47
2.1	Nombre de cas inclus dans l'étude.....	47
2.2	Description de la population étudiée	47
2.2.1	Age et sex-ratio	47
2.2.2	Antécédents médico-chirurgicaux	48
2.2.3	Antécédent de corticothérapie orale antérieure.....	48

2.2.4	Traitements médicamenteux associés à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques	49
2.2.4.1	Nombre de médicaments associés à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.....	49
2.2.4.2	Classes pharmaco-thérapeutiques des différents médicaments associés à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.....	49
2.2.5	Motifs de consultation aux urgences pédiatriques des enfants inclus dans l'étude.....	50
2.2.6	Diagnostics de sortie des urgences pédiatriques des enfants inclus dans l'étude	51
2.2.7	Devenir des enfants inclus dans l'étude	52
2.3	Caractéristiques de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques	53
2.3.1	Principe actif prescrit	53
2.3.2	Dose prescrite	53
2.3.3	Durée totale prescrite	53
2.3.4	Les indications thérapeutiques recensées.....	54
2.4	Validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.....	55
2.4.1	Validité globale de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale.....	55
2.4.2	Validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale en fonction du principe actif prescrit	56
2.4.3	Validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale en fonction de l'âge du patient	56
2.4.4	Indications thérapeutiques valides de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques	56
2.4.5	Indications thérapeutiques non valides de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques	57
2.4.6	L'automédication	58
2.4.7	Devenir des enfants en fonction de la validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques	59

2.4.8	Durée totale prescrite de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques en fonction de la validité de son indication thérapeutique.	60
2.5	Adéquation de la dose de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.....	61
2.6	Effets indésirables liés à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.....	63
2.6.1	Incidence des effets indésirables liés à la cure courte de corticothérapie orale.....	63
2.6.2	Les différents types d'effet indésirable constatés en rapport avec la cure courte de corticothérapie orale	64
2.6.3	Age des enfants qui avaient présenté un effet indésirable lié à la cure courte de corticothérapie orale.....	64
2.6.4	Dose de la cure courte de corticothérapie orale chez les enfants qui avaient présenté un effet indésirable lié à cette corticothérapie	65
2.6.5	Survenue d'effet indésirable lié à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques, en fonction de la validité de son indication thérapeutique	65
2.6.6	Devenir des enfants en fonction de la survenue d'effet indésirable lié à la cure courte de corticothérapie orale en cours à l'admission aux urgences pédiatriques.....	67
3.	DISCUSSION.....	68
3.1	Principaux résultats	68
3.1.1	Population étudiée	68
3.1.2	Caractéristiques de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques	68
3.1.3	Validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques	69
3.1.4	Adéquation de la dose de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques	70
3.1.5	Survenue d'effets indésirables liés à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques	70
3.2	Force de l'étude	71
3.3	Limites de l'étude	73
3.4	Cohérence externe	75
3.5	Synthèse et perspectives	76
3.5.1	Propositions pour une amélioration des pratiques professionnelles, dans l'objectif de réduire les prescriptions de cures courtes de	

corticothérapie orale dont l'indication thérapeutique n'est pas valide chez l'enfant 76

3.5.2 Prévention de l'automédication par les corticoïdes oraux chez les enfants 79

3.5.3 Prévention des effets indésirables liés aux cures courtes de corticothérapie orale chez l'enfant81

CONCLUSION83

ANNEXES84

BIBLIOGRAPHIE86

TABLE DES MATIERES97

TABLE DES FIGURES103

TABLE DES TABLEAUX105



TABLE DES FIGURES

Figure 1: Nombre de passages aux urgences pédiatriques de l'HME de Limoges pendant le déroulement de notre étude.	33
Figure 2: Répartition du nombre de cas inclus dans l'étude selon le mois et l'année.	47
Figure 3: Répartition par classe pharmaco-thérapeutique des différents médicaments pris par les enfants inclus dans l'étude, en association avec la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques. Les différentes classes pharmaco-thérapeutiques : A – voies digestives et métabolisme, D – médicaments dermatologiques, H – hormones systémiques, hormones sexuelles exclues, J – anti-infectieux généraux à usage systémique, M – muscle et squelette, N – système nerveux, R – système respiratoire, S – organes sensoriels, X – homéopathie.	50
Figure 4: Répartition, par catégorie de regroupement, des différents motifs de consultation aux urgences pédiatriques des enfants inclus dans l'étude.	51
Figure 5: Répartition, par catégorie de regroupement, des différents diagnostics de sortie des urgences pédiatriques des enfants inclus dans l'étude.	52
Figure 6: Durée prescrite, en jours, de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques, en fonction du principe actif prescrit.	54
Figure 7: Répartition, par spécialité médicale, des indications thérapeutiques de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.	55
Figure 8: Répartition des différentes indications thérapeutiques valides de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.	57

Figure 9: Répartition des différentes indications thérapeutiques non valides de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.	58
Figure 10: Devenir des enfants, en termes d'hospitalisation ou non, en fonction de la validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.....	60
Figure 11: Durée totale prescrite de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques, en fonction de la validité de l'indication thérapeutique de cette corticothérapie orale.	61
Figure 12: Adéquation de la dose de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques, et dont l'indication thérapeutique était l'asthme.	62
Figure 13: Devenir des enfants, en termes de recours à l'hospitalisation ou non, en fonction de l'adéquation de la dose de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques, dont l'indication thérapeutique était l'asthme.	63
Figure 14: Répartition des différents effets indésirables (EI) constatés, en rapport avec la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.	64
Figure 15: Survenue d'effet indésirable (EI) lié à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques, en fonction de la validité de l'indication thérapeutique de cette corticothérapie.	66
Figure 16: Devenir des enfants, en termes d'hospitalisation ou non, en fonction de la survenue d'effet indésirable (EI) lié à la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.....	67

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Corticoïdes systémiques commercialisés en France.	11
Tableau 2: Principales indications thérapeutiques de la corticothérapie systémique chez l'enfant.	28
Tableau 3: Caractéristiques principales de la population étudiée: répartition des cas et âge moyen en années en fonction du sexe.	47
Tableau 4: Types d'antécédents médico-chirurgicaux retrouvés chez les enfants inclus dans l'étude et la fréquence de ces antécédents.	48
Tableau 5: Distribution cas en fonction de la fréquence de la corticothérapie orale antérieure.	48
Tableau 6: Distribution des différents types de sortie des urgences pédiatriques des enfants inclus dans l'étude.	53
Tableau 7: Répartition des cas en fonction du glucocorticoïde oral prescrit et âge moyen de l'enfant en années inclus dans l'étude en fonction du glucocorticoïde oral prescrit.	53
Tableau 8: Age moyen en années de l'enfant inclus dans l'étude en fonction de la validité de l'indication thérapeutique de la cure courte de corticothérapie orale en cours au moment de l'admission aux urgences pédiatriques.	56