

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2012

THESE N°

PRESCRIPTION PAR LES MEDECINS GENERALISTES DE HAUTE-VIENNE
DE CORTICOIDES PAR VOIE ORALE DANS LES PATHOLOGIES ORL A
PARTIR DE DONNEES DE L'ASSURANCE MALADIE DE NOVEMBRE 2010 A
FEVRIER 2011

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

le 21 janvier 2013

Par

Audrey PARVAUD épouse JAOUEN

Née le 6 juin 1984, à Versailles

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur BUCHON.....Président
Mme la Professeur PREVOST.....Juge
Mme le Docteur LAROCHE.....Juge
M. le Docteur NICOTJuge Directeur de Thèse



UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2012

THESE N°

PRESCRIPTION PAR LES MEDECINS GENERALISTES DE HAUTE-VIENNE
DE CORTICOIDES PAR VOIE ORALE DANS LES PATHOLOGIES ORL A
PARTIR DE DONNEES DE L'ASSURANCE MALADIE DE NOVEMBRE 2010 A
FEVRIER 2011

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

le 21 janvier 2013

Par

Audrey PARVAUD épouse JAOUEN

Née le 6 juin 1984, à Versailles

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur BUCHON.....Président
Mme la Professeur PREVOST.....Juge
Mme le Docteur LAROCHE.....Juge
M. le Docteur NICOT.....Juge Directeur de Thèse



DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS : Monsieur le Professeur Marc LASKAR
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (SUR. 31.08.2015)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
BONNAUD François (SUR. 31.08.2015)	PNEUMOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (SUR. 31.08.2014)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe (C.S.)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

(C.S.)

DAVIET Jean-Christophe
DESCAZEAUD Aurélien

MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
UROLOGIE

DESSPORT Jean-Claude

NUTRITION

DRUET-CABANAC Michel
(CS)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

DUMAS Jean-Philippe
(C.S.)

UROLOGIE

ESSIG Marie

NEPHROLOGIE

FAUCHAIS Anne-Laure

MEDECINE INTERNE

FEISS Pierre (SUR. 31.08.2013)

ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION

FEUILLARD Jean
(CS)

HEMATOLOGIE

FOURCADE Laurent
(CS)

CHIRURGIE INFANTILE

FUNALOT Benoît

BIOCHIMIE et BILOGIE MOLECULAIRE

GAINANT Alain
(C.S.)

CHIRURGIE DIGESTIVE

GUIGONIS Vincent

PEDIATRIE

JACCARD Arnaud

HEMATOLOGIE

JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile

IMMUNOLOGIE

LABROUSSE François
(CS)

ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

LACROIX Philippe

MEDECINE VASCULAIRE

LASKAR Marc
(C.S.)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

LIENHARDT-ROUSSIE Anne
(CS)

PEDIATRIE

LOUSTAUD-RATTI Véronique

HEPATOLOGIE

MABIT Christian
(CS)

ANATOMIE

MAGY Laurent

NEUROLOGIE

MARQUET Pierre

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel

CHIRURGIE DIGESTIVE

MAUBON Antoine
(CS)

RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

MELLONI Boris
(CS)

PNEUMOLOGIE

MERLE Louis (SUR. 31.08.2015)
(CS)

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MONTEIL Jacques

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

(CS)

MOREAU Jean-Jacques
(C.S.)

NEUROCHIRURGIE

MOULIES Dominique (**SUR. 31.08.2013**)

CHIRURGIE INFANTILE

MOUNAYER Charbel

RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

NATHAN-DENIZOT Nathalie
(CS)

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

PARAF François

MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE

PLOY Marie-Cécile
(CS)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

PREUX Pierre-Marie

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE
ET PREVENTION

ROBERT Pierre-Yves

OPHTALMOLOGIE

SALLE Jean-Yves
(C.S.)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION

SAUTEREAU Denis
(CS)

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

STURTZ Franck
(CS)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre

ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES
METABOLIQUES

TREVES Richard

RHUMATOLOGIE

TUBIANA-MATHIEU Nicole
(CS)

CANCEROLOGIE

VALLAT Jean-Michel (**SUR. 31.08.2014**)

NEUROLOGIE

VALLEIX Denis

ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE

VERGNEGRE Alain
(CS)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE
DE LA SANTE et PREVENTION

VERGNE-SALLE Pascale

THERAPEUTIQUE

VIDAL Elisabeth
(C.S.)

MEDECINE INTERNE

VIGNON Philippe

REANIMATION

VINCENT François

PHYSIOLOGIE

VIROT Patrice
(CS)

CARDIOLOGIE

WEINBRECK Pierre
(C.S)

MALADIES INFECTIEUSES

YARDIN Catherine
(C.S)

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS



AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
-----------------------	----------------

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	MEDECINE GENERALE
BUISSON Jean-Gabriel	MEDECINE GENERALE
DUMOITIER Nathalie	MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

MENARD Dominique	MEDECINE GENERALE
-------------------------	-------------------

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Daniel BUCHON

Professeur associé à mi-temps de Médecine Générale

Merci d'avoir accepté de juger mon travail, d'être le président de ce jury et merci pour vos enseignements pendant mon externat et mon internat.

A Madame la Professeur Martine PREVOST

Professeur associé à mi-temps de Médecine Générale

Merci d'avoir accepté de juger mon travail, de votre disponibilité et de vos cours.

A Madame la Docteur Marie-Laure LAROCHE

Maitre de conférences des universités-Praticien hospitalier

Pharmacologie clinique

Merci de votre disponibilité et de votre intérêt pour ce travail. Merci d'avoir accepté de le juger.

A Monsieur le Docteur Philippe NICOT

Médecin Généraliste à Panazol

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour votre gentillesse, votre soutien et votre accompagnement tout au long de ce projet et merci pour le partage de vos connaissances notamment lors de mon SASPAS chez vous.

Merci au Docteur DELPEYROUX, médecin généraliste à Limoges, au Docteur DEYSSON et au Docteur FARAUD, qui travaillent à l'assurance maladie, pour leur aide et sans qui cette thèse n'aurait pas vu le jour.

Merci au Professeur MERLE, au service de Pharmacovigilance du CHU de Limoges et notamment au Docteur Agnès BOUSSAROQUE, praticien attaché, pour leur disponibilité et l'accès à leurs données.

Cette thèse marque la fin de 9 ans d'études et j'en profite pour remercier tous ceux qui ont contribué à ma formation : les enseignants et surtout ceux de médecine générale qui m'ont conforté dans mon choix de spécialité ; les médecins généralistes qui m'ont accueilli dans leur cabinet pour partager leurs connaissances et leur vision de ce métier ; mais également les équipes paramédicales des services hospitaliers qui aident les internes au quotidien et je tiens à remercier particulièrement l'équipe de médecine B à Saint-Junien.

A toi, Guillaume, mon mari, mon âme sœur

Merci pour ton amour, ton soutien. Sans toi, je ne serais pas ici. Notre couple, notre famille et tout cet amour est et restera ma plus belle réussite et ma plus grande fierté. Je t'aime.

A Eloïse,

Mon petit cœur. Tu concrétises cet amour que ton père et moi nous nous portons et nous serons toujours là pour toi.

A mes parents,

Merci pour votre soutien tout au long de mes études, merci pour votre éducation qui a fait de moi ce que je suis aujourd'hui et merci pour votre amour et votre présence à mes côtés. Je vous aime.

A mon petit frère Guillaume

Je suis fière de toi, de ta carrière, de tes valeurs. Merci pour ton soutien.

Merci à mes amies, Coralie, Ludivine et Karine, qui malgré des choix de carrière et de ville différents me supportent depuis le collège. Merci pour cette amitié qui dure encore et toujours et qui m'est indispensable.

Et merci à celles sans qui les années médecine auraient été bien longues, sans ces fous rires, ces soirées et leur soutien. Merci à Agnès, Julie, Mahdia. Que notre amitié résiste au temps et à la distance. Merci également à Amélie, la parisienne qui a débarqué à Tulle en novembre 2010 !

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : DONNEES D'EFFICACITE

1. HISTORIQUE [2] [3]

1.1 Découverte des corticoïdes naturels

1.2 Corticoïdes de synthèse

2. PHARMACOLOGIE [2] [4]

2.1 Structure des glucocorticoïdes

2.2 Mécanismes d'action des glucocorticoïdes

2.3 Pharmacodynamie et pharmacocinétique

2.4 Propriétés pharmacologiques des glucocorticoïdes [3] [4]

2.5 En résumé

3. PRESCRIPTION DES GLUCOCORTICOÏDES PER OS EN CURE COURTE

3.1 Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

3.2 Interactions [3]

3.3 Contre-indications [3]

3.4 Effets secondaires lors d'une cure courte [2][4][11]

3.5 Surveillance [11]

3.6 Règles de prescription [2][3][4]

4. REVUES SYSTEMATIQUES ET RECOMMANDATIONS

4.1 Revues systématiques

4.2 Recommandations

5. ETAT DES LIEUX

6. PHARMACOVIGILANCE

6.1 Méthode

6.2 Résultats

6.3 Discussion

6.4 Alertes de pharmacovigilance

DEUXIEME PARTIE: PHARMACOEPIDEMOLOGIE

1. MATERIEL ET METHODES

1.1 Objectifs

1.2 Méthodologie

1.3 Analyse statistique

1.4 Résultats

2. ANALYSE ET DISCUSSION

2.1 Limites et biais

2.2 Conclusion

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

D'après le décret n°2012-745 du 9 mai 2012 émis pour l'application de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, je déclare sur l'honneur n'avoir aucun lien direct ou indirect avec les industries pharmaceutiques et n'avoir reçu aucune aide financière de leur part pour la réalisation de cette thèse.

INTRODUCTION

Pour un médecin généraliste, les pathologies de la sphère ORL sont des motifs courants de consultation. Elles ont leur pic d'incidence durant la période hivernale. Cette incidence a, par exemple, été mise en évidence par l'observatoire Hivern@le-KhiObs, crée par l'Inserm et Sanofi Aventis. Les résultats publiés en 2009 (parus au bulletin épidémiologique hebdomadaire de janvier 2009) concernent l'étude observationnelle descriptive nationale de la fréquence hebdomadaire des épisodes infectieux aigus de la sphère ORL chez l'enfant au cours de la période 2005-2006 et 2006-2007. En moyenne, 681 médecins ont participé chaque semaine au recueil de données durant les deux hivers étudiés. Ont été inclus, 217 432 cas le premier hiver (avec 69% de rhinopharyngites, 17% d'otites moyennes aiguës et 14% d'angines) et 171 253 le deuxième (avec 59% de rhinopharyngites, 15% d'otites, 14% d'angines, 7% de laryngites et 4% de sinusites). Cette étude a retrouvé lors du premier hiver un taux d'incidence de consultation hebdomadaire en France moyen pour 100 enfants de moins de 15 ans de : 7,75 [IC95% : 7,59-7,91] pour les rhinopharyngites, 1,86 [IC95% : 1,79-1,94] pour les otites moyennes aiguës et 1,53 [IC95% : 1,46-1,61] pour les angines. Lors du second hiver, le taux d'incidence hebdomadaire moyen était de : 7,16 [IC95% : 6,96-7,36] pour les rhinopharyngites, 1,81 [IC95% : 1,71-1,91] pour les otites moyennes aiguës, 1,67 [IC95% : 1,57-1,76] pour les angines, 0,92 [IC95% : 0,85-1,00] pour les laryngites et 0,49 [IC95% : 0,43-0,54] pour les sinusites. Il a été conclu de cette étude que le nombre moyen de consultation par enfant par saison pour ces pathologies ORL était de 1,65 consultation par enfant. [1]

En tant que médecin généraliste en apprentissage, j'ai été confronté à la prescription de corticoïdes et je me suis posé la question de leur justification.

L'attitude thérapeutique recommandée pour ces pathologies a varié au cours des années, notamment en ce qui concerne la prescription de corticoïdes per os. L'objectif de cette thèse est donc d'éclairer cette prescription dans ma pratique de médecin généraliste en m'appuyant, à la fois sur les données scientifiques existantes et sur la pratique de mes pairs en exercice.

Dans un premier temps, nous ferons le point sur les données d'efficacité des corticoïdes en nous intéressant à leur pharmacologie, les différentes recommandations existantes et en faisant un état des lieux à travers différentes études.

Puis, la deuxième partie de ce travail s'intéressera à la prescription des corticoïdes par voie orale en ORL, à partir de données de l'assurance maladie sur les prescriptions des médecins généralistes de Haute-Vienne, de novembre 2010 à février 2011.

Enfin, nous conclurons sur l'apport de cette analyse pour notre exercice à venir de médecin généraliste et envisagerons comment notre expérience pourra aider nos confrères en exercice.

Méthodes

Pour ce travail de thèse, nous avons commencé par une recherche bibliographique concernant la pharmacologie des corticoïdes ainsi que leurs effets secondaires. Avec les données de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produit de santé) et du Vidal, nous avons retrouvé les autorisations de mise sur le marché ainsi que les résumés des caractéristiques du produit de ces médicaments.

Nous avons ensuite fait la synthèse des données scientifiques présentées dans les revues systématiques, les méta-analyses et les recommandations en se basant notamment sur les articles du réseau Cochrane, les recommandations françaises et internationales disponibles .

Puis nous avons recherché des alertes de pharmacovigilance dans les données de l'ANSM, mais également dans des articles scientifiques décrivant les effets secondaires de ces produits. Pour cette partie sur la pharmacovigilance, nous avons rencontré le Pr Merle, professeur de pharmacologie au Centre Hospitalier et Universitaire de Limoges, grâce auquel nous avons eu accès aux données de pharmacovigilance des corticoïdes en Limousin : à partir de toutes ces données, nous avons sélectionné celles correspondant aux corticoïdes utilisés par voie orale et nous avons étudié les effets secondaires les plus fréquemment déclarés.

Enfin, la dernière partie de ce travail a consisté en une étude de pharmaco-épidémiologie sur la Haute-Vienne. Pour cela, nous avons contacté le Dr Deysson qui a une mission d'appui Pharmacie-Biologie à l'assurance maladie. Suite à notre rencontre et après une demande écrite au Dr Tilly, directeur régional du service médical de l'assurance maladie, nous avons eu accès aux prescriptions comprenant des corticoïdes per os par les médecins généralistes de la Haute-Vienne pour la période de novembre 2010 à février 2011. L'assurance maladie, par l'intermédiaire de Dr Faraud, médecin conseil, nous

a communiqué toutes les ordonnances comportant un médicament à visée ORL plus ou moins associé à un corticoïde, un antibiotique et/ou un inhibiteur de la pompe à protons. Puis, avec l'aide du Dr Delpeyroux, médecin généraliste à Limoges, et du logiciel PARADOX, nous avons analysé ces données.

PREMIERE PARTIE : DONNEES D'EFFICACITE

1. HISTORIQUE [2] [3]

1.1 Découverte des corticoïdes naturels

C'est en 1855, suite à des observations anatomo-cliniques, qu'est mis en évidence la présence d'hormones synthétisées par les glandes surrénales. Thomas Addison décrit une maladie touchant les surrénales, la maladie d'Addison, qui se caractérise par le défaut de sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales.

Quelques années plus tard, sur des arguments expérimentaux Brown-Séquard a pu affirmer que "les corticosurrénales sont essentielles à la vie".

En 1932, Harvey Cushing, lui, met en évidence les effets d'un excès de sécrétion de ces hormones et décrit l'hypercorticisme ou syndrome de Cushing.

En 1935, Kendall isole la cortisone. C'est également dans les années 30 que des essais thérapeutiques sont menés pour synthétiser cette hormone et traiter l'insuffisance surrénalienne mais sans succès.

Au cours de la deuxième guerre mondiale, la synthèse de dérivés de cortisol plus actifs est réalisée et on découvre également l'existence de deux familles de corticoïdes : les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes.

1.2 Corticoïdes de synthèse

En 1939, Tadeusz Reichstein synthétisa la désoxycorticostérone qui permit le traitement des patients atteints de la maladie d'Addison.

C'est en 1950 que la cortisone, hormone 4 à 10 fois plus puissante que les corticoïdes naturels, est synthétisée.

C'est également dans ces années 50 que sont mises en évidence les activités anti-inflammatoire et antiallergique des corticoïdes qui sont alors utilisés en thérapeutique, notamment en rhumatologie par P.S Hench.

T. Reichstein, Kendall et P.S Hench obtiendront le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1950.

Depuis, de nombreux dérivés de corticoïdes avec une activité anti-inflammatoire puissante sont synthétisés : l'hydrocortisone, la fludrocortisone et les méthasones. Aujourd'hui, les corticoïdes de synthèse peuvent être administrés par voie orale, par voie intraveineuse, intramusculaire, intra articulaire, cutanée, sub -lingual ou par inhalation. [annexe 1]

2. PHARMACOLOGIE [2] [4]

Parmi les stéroïdes, il existe trois classes en fonction de leur activité principale : les minéralocorticoïdes (exemple : aldostérone) qui agissent sur le métabolisme hydrominéral, les androgènes (exemple : testostérone) et les glucocorticoïdes (exemple : cortisol) qui agissent sur les métabolismes glucidique et protéique. Ces hormones sont toutes sécrétées par les glandes surrénales. Seules les glucocorticoïdes, naturels ou de synthèse, possèdent des activités anti-inflammatoire, antiallergique, immunosuppressive et cytotoxique utilisées en thérapeutique. Par contre, les glucocorticoïdes de synthèse ont une activité anti-inflammatoire plus puissante que les corticoïdes naturels et une activité minéralocorticoïde réduite.

2.1 Structure des glucocorticoïdes

Tous les glucocorticoïdes ont une structure commune. Cette structure de base est le 10,13-diméthylcyclopentanoperhydrophénantrène ou 5-béta-pregnane.

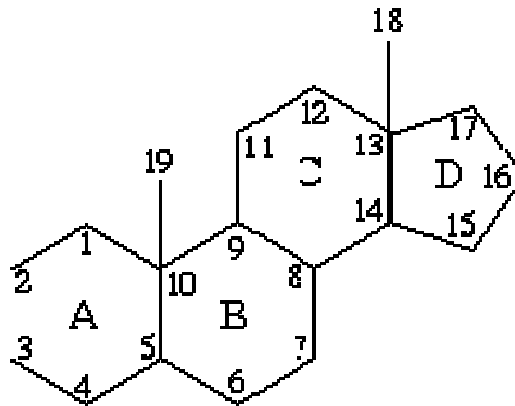


Illustration 1 : noyau pregnane

Sur cette structure, s'ajoutent des motifs structuraux responsables de l'activité biologique des glucocorticoïdes : une double liaison entre les carbones 4 et 5 ; une fonction cétone en 3 et en 20 ; une fonction hydroxyle en 11 Béta et 17 alpha.

2.2 Mécanismes d'action des glucocorticoïdes

2.2.1 Action génomique

Les glucocorticoïdes circulent dans le sang sous forme liée à des protéines de transport ou sous forme libre. Cette dernière va se fixer sur le récepteur des glucocorticoïdes, puis cette liaison permet une translocation nucléaire. Une fois dans le noyau de la cellule, il va s'exercer soit une activation soit une inhibition de la transcription selon le gène cible.

il s'ensuit trois réactions :

- une augmentation de la synthèse des protéines anti-inflammatoires par transactivation génique ;
- une inhibition de la synthèse des protéines pro-inflammatoires (interleukine 1, 6, TNF alpha) par transrépression génique ;
- une diminution de la demi-vie des ARN messagers codant pour les protéines pro-inflammatoires.

2.2.2 Action non génomique

Les actions non génomiques des glucocorticoïdes sont moins bien connues mais sont responsables des effets rapides des glucocorticoïdes en modifiant les voies de signalisation intracellulaires par l'intermédiaire d'influx calcique, de MAP kinase (Mitogen-activated Protein kinase) et de récepteurs membranaires.

2.3 Pharmacodynamie et pharmacocinétique

2.3.1 Réaction inflammatoire normale [5][6]

La réaction inflammatoire est un processus biologique de défense de l'organisme contre une agression extérieure qui se manifeste cliniquement localement par une rougeur, une augmentation de la chaleur locale, une douleur et une tuméfaction et, au niveau général, par une fièvre, une asthénie, des myalgies.

Après une phase de reconnaissance de l'agresseur par des cellules ou des protéines circulantes de l'organisme, il y a mise en jeu de cellules (polynucléaires, macrophages, lymphocytes) et de médiateurs de l'inflammation. Ces médiateurs sont chargés de guider les cellules vers le lieu de l'agression (chimiokines), de les arrêter (molécules d'adhésion), de les activer (cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1, 6, le tumour

necrosis factor (TNF) alpha) ou de les inactiver (cytokines anti-inflammatoires comme l'interleukine 4, 10, 13) et de permettre la production d'anticorps par les lymphocytes (interleukine 4, 5, 10). L'interleukine 1 et le TNF alpha, par leur action pro-inflammatoire, entraînent une hyperleucocytose, une hyperplaquettose, la production par les cellules de prostaglandines, de leucotriènes, du platelet activating factor, mais aussi d'enzymes protéolytiques et de radicaux libres. Avec l'interleukine 6, l'interleukine 1 et le TNF alpha induisent également la synthèse hépatique d'autres protéines de l'inflammation (complément, CRP).

Les prostaglandines et les leucotriènes sont synthétisés à partir de l'acide arachidonique qui est lui-même libéré sous l'action d'une enzyme, la phospholipase A2 suite à l'agression. Les prostaglandines ont des actions vaso-actives alors que les leucotriènes ont une action d'adhérence et de migration cellulaire.

2.3.2 Pharmacodynamie [2] [4]

Les glucocorticoïdes diminuent la perméabilité vasculaire par un effet vasoconstricteur propre. Ils interrompent la chaîne de la réaction inflammatoire en inhibant la production des cytokines pro-inflammatoire (Interleukine 1, TNF alpha, interféron gamma, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukines 3, 4, 5, 6 et 8). Ils réduisent ainsi le recrutement et l'afflux de macrophages et de polynucléaires neutrophiles vers le site de l'agression. Ils induisent également la synthèse par des leucocytes de lipocortine-1 qui a une activité antiphospholipasique A2 et qui donc diminue la synthèse d'acide arachidonique entraînant une inhibition des prostaglandines (E2 notamment), des leucotriènes (B4) et du platelet activating factor. Ils inhibent la transcription des enzymes impliquées dans la synthèse de la phospholipase A2 et cyclooxygénase 2.

Les glucocorticoïdes diminuent aussi l'action des molécules d'adhésion cellulaire (intercellular cell adhesion molecule-1) ce qui diminue la migration des cellules phagocytaires à travers la barrière endothéliale.

Les glucocorticoïdes interviennent dans toutes les étapes de la réponse immune en diminuant la présentation antigénique, en diminuant la prolifération et la différenciation lymphocytaire. Ils diminuent le nombre de lymphocytes circulants, de monocytes, de polynucléaires basophiles et éosinophiles. Par contre, par un effet de relargage médullaire et de démargination, ils augmentent le nombre de polynucléaires neutrophiles. Ils diminuent la phagocytose des agents pathogènes par les polynucléaires et les macrophages et ils diminuent la synthèse des radicaux libres de l'O₂ qui jouent un rôle dans la destruction de l'agent pathogène. Ils inhibent l'activation de la cascade du complément.

Les glucocorticoïdes ont un effet pro-apoptotique par l'induction de gènes d'apoptose ou par répression de gènes indispensables à la survie cellulaire.

Les glucocorticoïdes ont une action antiallergique par diminution du nombre des polynucléaires éosinophiles et de leur capacité à produire des médiateurs cytotoxiques et des cytokines. Ils inhibent la libération des médiateurs de l'allergie par les mastocytes et les basophiles.

2.3.3 Pharmacocinétique [3] [4]

2.3.3.1 Chez le sujet sain

Chez le sujet sain, l'absorption de la prednisone s'effectue dans le haut jéjunum avec une biodisponibilité de 90% puis elle est transformée en prednisolone, métabolite actif, suite à une 11-béta-hydroxylation hépatique. En théorie, la prise orale de prednisolone revient à prendre une forme directement active. Mais des études chez le sujet sain ont montré que le

méthasulfobenzoate de prednisolone (Solupred) est moins bien absorbé que la prednisone (Cortancyl) et qu'il a donc une moins bonne biodisponibilité. Ce qui signifie que le pic plasmatique de prednisolone est plus élevé et plus rapide après la prise orale de prednisone. Dans le sang, les glucocorticoïdes circulent majoritairement sous forme liée à des protéines de transport : l'albumine qui possède pour les glucocorticoïdes une forte capacité mais une faible affinité et la transcortine qui, à l'inverse, a une faible capacité mais une forte affinité. Comme nous l'avons vu précédemment, seule la forme libre (soit 10 à 20% des glucocorticoïdes plasmatiques) est active. Deux enzymes hépatiques semblent être responsable de l'élimination de la prednisolone : la 11-béta-hydroxystéroïde déshydrogénase et la 20 cétostéroïde réductase. Une 6-béta-hydroxylation pourrait également entrer en jeu et est dépendante du cytochrome P4503A4 et donc sensible à l'administration d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatiques. Les dérivés obtenus sont excrétés dans la bile et surtout dans les urines.

Les corticoïdes sont excrétés dans le lait maternel et passent la barrière foeto-placentaire.

2.3.3.2 Variations physiologiques de la pharmacocinétique

Il existe une diminution de la demi-vie plasmatique de la prednisolone chez l'enfant et une augmentation des concentrations plasmatiques chez les plus de 65 ans.

Les glucocorticoïdes ont des effets plus importants après une prise le matin suite à une variation du taux plasmatique de transcortine dans la journée avec donc une variation de la fixation de la prednisolone qui est plus importante le soir.

La clairance de la méthylprednisolone est plus grande chez la femme mais il existe également chez la femme, un effet supprimeur plus important sur la cortisolémie.

L'alimentation ne modifie pas la biodisponibilité mais elle déplace la courbe des concentrations plasmatiques au cours du temps d'environ 2 heures.

2.3.3.3 Pathologies modifiant la pharmacocinétique

L'hypoalbuminémie augmentant la fraction libre des glucocorticoïdes plasmatiques est responsable d'une augmentation des effets indésirables.

L'insuffisance hépatocellulaire sévère induit de forte concentrations plasmatiques de prednisolone.

En cas d'hyperthyroïdie, après la prise orale de prednisone, il y a une diminution de l'absorption digestive de la prednisone et une augmentation de la clairance hépatique de la prednisolone et donc une diminution de la biodisponibilité.

2.4 Propriétés pharmacologiques des glucocorticoïdes [3] [4]

Les différentes actions des glucocorticoïdes décrites ci-dessous sont responsables des effets secondaires de ces traitements surtout lors d'utilisation des corticoïdes au long cours.

2.4.1 Action sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

L'apport de corticoïdes oraux entraîne, par un rétrocontrôle négatif, une freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec pour conséquence une diminution de la synthèse par les surrénales de corticoïdes naturels.

2.4.2 Action sur le métabolisme glucidique

Les glucocorticoïdes augmentent la sécrétion hépatique de glucose en augmentant la néoglucogénèse et la glucogénogénèse. Ils diminuent l'utilisation de glucose par les tissus périphériques, ce qui entraîne un effet hyperglycémiant malgré un hyperinsulinisme réactionnel qui est associé à une dégradation accrue de l'insuline. Il y a également une augmentation de la sécrétion de glucagon.

2.4.3 Action sur le métabolisme lipidique

Les glucocorticoïdes entraînent une prise de poids en augmentant l'appétit et il y a une modification de la répartition des graisses avec une obésité facio-tronculaire. Les corticoïdes sont responsables d'une lipolyse entraînant une augmentation du taux plasmatique d'acides gras. Il y a également une diminution de la synthèse de triglycérides et d'ATP (Adénosine triphosphate).

2.4.4 Action sur le métabolisme protéique

Il y a une perte musculaire du fait d'une diminution de la pénétration des acides aminés dans le muscle, et une augmentation de leur libération hépatique pour la réalisation de la néoglucogénèse.

2.4.5 Effet minéralocorticoïde

Les glucocorticoïdes naturels ont, pour une part minime, une action minéralocorticoïde. Comme nous l'avons vu précédemment, la synthèse par l'homme de glucocorticoïdes a permis d'obtenir des corticoïdes avec une plus grande puissance anti-inflammatoire et des effets minéralocorticoïdes moindres. Ces effets correspondent à une augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium et de l'excrétion rénale de potassium et d'eau entraînant un risque d'hypertension artérielle et d'hypokaliémie.

2.4.6 Action sur le système nerveux central

Les corticoïdes ont des effets disthymiques et peuvent entraîner des troubles du comportement à type d'agitation psychomotrice, troubles du sommeil, etc. Ils diminuent le seuil d'excitabilité cérébrale et ralentissent le rythme de l'électroencéphalogramme.

2.4.7 Action sur le métabolisme phosphocalcique

Les glucocorticoïdes diminuent les réserves de calcium avec un risque d'ostéoporose en augmentant son élimination rénale par la diminution de sa réabsorption tubulaire. Il existe aussi une action anti-vitamine D diminuant l'absorption intestinale de calcium.

L'élimination urinaire du phosphore est également augmentée.

Du fait de ces augmentations des éliminations urinaires du phosphore et du calcium, il y a un risque de lithiases urinaires.

Devant ce trouble du métabolisme phosphocalcique peut survenir une hyperparathyroïdie secondaire.

Il existe aussi des troubles de l'ostéof ormation par diminution des œstrogènes et androgènes surrénaliens, diminution de la libération de l'hormone de croissance et inhibition de la synthèse de collagène.

2.5 En résumé

Lors d'une cure courte de corticoïdes, seule intervient l'action anti-inflammatoire par diminution de la production des agents pro-inflammatoires. L'absorption des corticoïdes est digestive et son élimination est hépatique et rénale. Parmi toutes leurs actions pharmacologiques, seule l'action sur le système nerveux central survient lors d'une cure courte, les autres actions sur les autres métabolismes demandant plus de temps. Donc, lorsque l'on prescrit à un patient des corticoïdes pour une infection ORL, on l'expose à des troubles du sommeil, une agitation. Ces effets sont majorés en cas d'insuffisance rénale ou hépatique et d'hypoalbuminémie.

3. PRESCRIPTION DES GLUCOCORTICOÏDES PER OS EN CURE COURTE

3.1 Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Le tableau suivant regroupe les AMM des corticoïdes par voie orale en ORL (d'après le Vidal 2010) ainsi que leur activité anti-inflammatoire et minéralocorticoïde (d'après la référence bibliographique [4]).

DCI	Nom commercial forme per os	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralocorticoïde	Equivalence de dose	demi vie biologique	AMM en ORL
Cortisol	Hydrocortisone	1	1	20mg	8-12H	
Cortisone	Cortisone	0,8	0,8	25mg	8-12H	absent vidal 2010
prednisolone	Solupred	4	0,8	5mg	12-36H	certaines otites séreuses, polypose nasosinusienne, certaines sinusites aiguës ou chroniques, rhinites allergiques saisonnières, laryngite aiguë striduleuse
méthylprednisolone	Médrol	5	0,5	4mg	12-36H	idem prednisolone
bétaméthasone	Betnesol, Célestène	25	0	0,75mg	36-54H	idem prednisolone
dexaméthasone	Dectancyl	25	0	0,75mg	36-54H	idem prednisolone
prednisonne	Cortancyl	4	0,8	5mg	12-36H	idem prednisolone

Tableau 1 : AMM des corticoïdes per os

3.2 Interactions [3]

3.2.1 Associations déconseillées

- médicaments non arythmiques donnant des torsades de pointe : vincamine, sultopride, érythromycine IV. Il y a un risque accru d'apparition de torsade de pointe.
- lithium : avec les glucocorticoïdes, il y a une diminution de la lithiémie.

3.2.2 Précautions d'emploi

- anti-arythmiques : quinidine et dérivés, brétylium, disopyramide, bépridil, sotalol, amiodarone. Il existe un risque accru de torsades de pointe.
- digitaliques : leur toxicité est majorée en raison de l'hypokaliémie. Il faut donc surveiller la kaliémie et l'électrocardiogramme.
- médicaments hypokaliémisants : diurétiques, amphotéricine B, laxatifs stimulants. Il y a un risque accru d'hypokaliémie.
- salicylés : les glucocorticoïdes augmentent l'élimination des salicylés. Il faut donc adapter leur posologie pendant la corticothérapie pour éviter un sous dosage mais également à l'arrêt du traitement (risque de surdosage).
- anticoagulants oraux et héparine : les corticoïdes entraînent une fragilité capillaire et ils peuvent jouer un rôle sur le métabolisme des anticoagulants. Il y a donc un risque hémorragique accru, notamment à forte dose et surtout pour les traitements prolongés nécessitant une surveillance rapprochée de l'INR ou du TCA (contrôle J8 puis tous les 15 jours).
- insuline et antidiabétiques oraux : les corticoïdes diminuent leur action hypoglycémisante. Devant le risque d'hyperglycémie, il faut augmenter l'auto-surveillance (glycémie capillaire) pour adapter au mieux les doses d'insuline durant la corticothérapie, maintenir le régime diabétique et maintenir, en augmentant les doses si besoin, le traitement hypoglycémiant oral, voire instaurer temporairement une insulinothérapie.
- inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine. Ces inducteurs augmentent le catabolisme des corticoïdes et diminuent donc leur efficacité. Une adaptation posologique est donc nécessaire.
- isoniazide : il y a une diminution de son taux plasmatique avec augmentation de son métabolisme hépatique par les glucocorticoïdes.

- antihypertenseurs : avec l'effet minéralocorticoïde entraînant une rétention sodée, il y a une diminution de l'effet des antihypertenseurs.
- vaccins vivants atténués : il y a un risque d'apparition d'une réaction vaccinale généralisée, surtout dans un contexte d'immunodépression.
- interferon alpha : risque d'inefficacité.
- antiacides : il existe un risque de diminution de l'absorption de la dexaméthasone et donc une diminution de l'efficacité du corticoïde. Il faut donc séparer ces deux prises dans le temps.
- Praziquantel (Biltricide) : il y a une diminution de sa concentration plasmatique en présence de dexaméthasone.
- ciclosporine : en présence de méthylprednisolone, le taux plasmatique de ciclosporine est augmenté, ce qui peut dégrader la fonction rénale.
- kétoconazole : la méthylprednisolone inhibe le métabolisme hépatique du kétoconazole, ce qui augmente sa concentration plasmatique.
- contraception oestro-progestative : elle augmente le taux de transcortine avec pour conséquence une diminution de la fraction libre des glucocorticoïdes et donc une diminution d'efficacité.
- fluoroquinolones : possible augmentation du risque de tendinopathies, surtout en cure prolongée.

3.3 Contre-indications [3]

Il n'existe pas de contre-indication absolue dans le cadre d'une urgence vitale.

3.3.1 Absolues

- Tout état infectieux : les viroses en cours d'évolution comme l'herpès ou le zona oculaire ou les hépatites virales aiguës ; infections bactériennes, parasitaires (anguillulose) ou mycosiques non contrôlées.
- cirrhose éthylique avec ascite.
- états psychotiques en évolution.

3.3.2 Relatives

Pour permettre une prescription de corticoïdes dans ces cadres, il est nécessaire d'avoir une surveillance et une adaptation de posologie.

Ces contre-indications relatives sont : diabète (augmentation ou instauration d'insuline rapide en fonction des glycémies capillaires), goutte, ulcère gastroduodéal en évolution (prescription concomitante de protecteur gastrique), ostéoporose, hypertension artérielle mal équilibrée, certains médicaments (cf chapitre précédent).

3.3.3 Terrain

- Lors d'une grossesse, les corticoïdes doivent être évités du fait d'un passage fœto-placentaire. Si cette administration est effectuée, il faudra surveiller l'apparition d'une insuffisance surrénale néonatale, un retard de croissance intra-utérin.

- allaitement : les corticoïdes passent dans le lait maternel. L'allaitement est donc contre-indiqué pour des posologies élevées, mais reste possible pour des doses allant de 20 à 40 mg de prednisone à condition d'avoir un intervalle entre la prise et la tétée d'au moins 4 heures.
- enfant : les doses doivent être augmentées par rapport à l'adulte en raison d'une diminution de la demi-vie plasmatique. Certains effets secondaires sont spécifiques ou plus fréquents : retard de croissance lors de traitement prolongé, cataracte, hypertension intracrânienne bénigne.
- personne âgée : il y a augmentation du risque d'ostéoporose et d'hypertension artérielle.

3.4 Effets secondaires lors d'une cure courte [2][4][11]

La brièveté de prescription permet de diminuer le risque de voir apparaître les effets secondaires. En effet, il y a un respect de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui retrouve un fonctionnement normal rapidement à l'arrêt, même brutal, d'une corticothérapie courte. De même, il n'y a pas d'action sur le métabolisme phosphocalcique et donc pas de risque de déminéralisation osseuse, ni de retard de croissance chez l'enfant et donc pas de nécessité de supplémentation. Il existe aussi une bonne tolérance digestive notamment par rapport aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Chez un patient sans diabète ni hypertension artérielle, la cure courte de corticoïde ne risque pas de lui faire développer ces pathologies. Par contre, chez un sujet déjà malade, il est nécessaire, même lors d'un traitement court, de maintenir les règles hygiéno-diététiques et de surveiller un éventuel déséquilibre de ses maladies chroniques pour adapter leur traitement.

En cure courte, les corticoïdes n'ont pas d'effet sur les métabolismes lipidique et protidique, n'obligeant pas ainsi à un régime particulier.

A doses élevées, une hypokaliémie est possible.

Les principaux effets secondaires rencontrés lors d'un traitement court sont des risques d'allergie au corticoïde (urticaire, purpura et angio-œdème, voire un choc anaphylactique) survenant dans les premiers jours [6][12] ; des myopathies transitoires sont possibles à doses élevées ; des troubles de l'humeur par action sur le système nerveux central : ces troubles peuvent aller de l'agitation, l'insomnie, l'anxiété, la distractibilité, l'hypomanie, l'irritabilité à des états maniaques, des états dépressifs ou mixtes ou des états délirants. Ils peuvent survenir à tout moment du traitement, leur durée est variable et ils cèdent à l'arrêt du traitement. Ils représentent chez l'adulte une incidence de 13 à 62% avec une moyenne à 28% [13]. Chez l'enfant, l'incidence serait de 25 à 60% des cas [14]. (cf illustration 2)

Characteristics of psychological and/or behavioural ADR cases related to glucocorticoids, recorded in FPD, in patients <18 years old, from 1 January 1985 to 30 March 2007

Characteristics	Values
Spontaneous reports, n	95
'Serious' cases, n (%)	15 (15.9)
ADRs, n (%)	136 (100)
Agitation or excitation	59 (43.4)
Sleep disturbances	25 (18.4)
Psychotic symptoms	11 (8.1)
Maniac symptoms	11 (8.1)
Mental disorders	9 (6.6)
Food behaviour disorders	8 (5.9)
Confusional symptoms	8 (5.9)
Age, years	5.9 ± 5.1
Gender (male), n (%)	46 (48.4)
Patients ≤6 years old, n (%)	57 (60.0)
Prescription or administration errors, n (%)	29 (30.5)
Overdose	16 (16.8)
High dose	13 (13.7)
Therapeutic indications with high dose, n (%)	13 (13.7)
Supratherapeutic dose	5 (5.3)
High dose	8 (8.4)
Administration route	n (%)
Oral	72 (69.9)
Intravenous	13 (12.6)
Inhaled	10 (11.7)

ADR, adverse drug reaction; FPD, French Pharmacovigilance Database.

Illustration 2 : effets secondaires psychologiques et comportementaux des corticoïdes

[15]

35



Une étude de pharmacovigilance française [15] menée entre janvier 1985 et mars 2007 sur les effets comportementaux des glucocorticoïdes, montre que ces troubles concernent des patients de moins de 18 ans dans 21% des cas avec le plus souvent une agitation, une excitation et des troubles du sommeil. Dans les trois quarts des cas, les troubles surviennent dans les sept premiers jours de traitement et dans 86% des cas disparaissent à l'arrêt des traitements. Ses troubles seraient plus fréquents avec la prednisone qu'avec la prednisolone. Ils ne dépendent pas de la dose administrée. [16]

Il existe également un risque infectieux lors de la prise de glucocorticoïdes dans un contexte d'infection bactérienne sans la couverture antibiotique nécessaire avec notamment le risque de développer une cellulite [17]. Une étude réalisée à l'hôpital Lariboisière en 2006 montrait, sur 130 observations de cellulites ORL, la prise de corticoïdes au moment du diagnostic dans 27% des cas. Ces corticoïdes seraient un facteur de risque de complication de la cellulite avec l'apparition d'une médiastinite.

3.5 Surveillance [11]

Un traitement par corticoïdes en cure courte ne nécessite aucune surveillance biologique ou radiologique. Par contre, une surveillance peut être nécessaire en fonction des pathologies ou des traitements associés.

Les mesures adjuvantes, telles les règles hygiéno-diététiques (exemple : régime hyposodé) ou la prescription de protecteurs gastriques, ne sont pas systématiques et dépendent des pathologies sous-jacentes. D'ailleurs aucun IPP (Inhibiteur de la Pompe à Protons) n'a d'autorisation de mise sur le marché pour la prévention des ulcères gastroduodénaux chez les patients traités par un anti-inflammatoire stéroïdien.[annexe 4]

3.6 Règles de prescription [2][3][4]

Une cure courte de corticoïdes correspond à une prescription inférieure à 10-15 jours de traitement. Ce traitement court permet de diminuer à long terme les doses cumulées de corticoïdes à condition de ne pas être trop souvent répété et une diminution des effets secondaires notamment métabolique, endocrinien ou osseux. Il est généralement réalisé par voie orale avec de la prednisone ou de la prednisolone et la béthaméthasone en pédiatrie car elle existe sous forme de gouttes. Les propriétés recherchées des corticoïdes lors d'une cure courte sont l'effet anti-inflammatoire ou antalgique.

Les règles de prescription des corticoïdes en cure courte peuvent se résumer en 6 points :

- utilisation d'un corticoïde à demi-vie biologique courte afin de freiner au minimum l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.
- adaptation de la posologie en fonction du poids : 0.5 à 1 mg/kg/j chez l'adulte et 1 à 2 mg/kg/j chez l'enfant, en équivalent prednisone.
- administration en une prise unique le matin pour reproduire le rythme circadien physiologique du cortisol.
- prescription limitée à 10-15 jours.
- arrêt brutal sans posologie dégressive possible. En cure courte, la reprise du fonctionnement normal de l'axe corticotrope est très rapide ce qui permet un arrêt brutal sans conséquence.
- association impérative à une antibiothérapie lorsqu'il existe une participation ou une étiologie infectieuse.

4. REVUES SYSTEMATIQUES ET RECOMMANDATIONS

4.1 Revues systématiques

Au cours de notre recherche documentaire, nous nous sommes adressés à la revue Cochrane qui a publié récemment des méta-analyses sur les corticoïdes. Nous avons choisi cette revue du fait de sa qualité, son indépendance et de méta-analyses récentes (moins de 4 ans).

4.1.1 Pharyngite [7]

Lors de la réalisation de cette méta-analyse, les auteurs du groupe Cochrane recherchaient des études randomisées comparant l'effet des corticoïdes versus placebo dans les pharyngites. Ils ont examiné 8 études (américaine, canadienne, israélienne et turque) regroupant 369 enfants et 374 adultes et comparant des corticoïdes par voie intramusculaire ou orale (Dexaméthasone jusqu'à 10mg, Betaméthasone 8mg ou prednisone 60mg) et un antibiotique versus placebo.

Les résultats retrouvent une complète disparition de la douleur à H24 et H48, plus importante dans le groupe corticoïde, ainsi qu'un temps moyen pour le soulagement de la douleur 6 heures plus tôt. Les effets secondaires sont identiques et il n'y a pas de différence statistiquement significative pour la durée des arrêts de travail ou le risque de rechute. Aucun bénéfice chez l'enfant n'a été trouvé.

Les limites de ces résultats sont l'absence de données sur les corticoïdes indépendamment des antibiotiques ; une hétérogénéité des données ; l'absence de dérivations standards pour beaucoup de mesures ; le temps moyen pour obtenir un soulagement repose sur un recueil subjectif des

données ; nombre limité d'études ; les études n'étaient pas assez puissantes pour détecter les effets secondaires et les rechutes.

L'équipe Cochrane conclue donc à une amélioration plus rapide avec l'association corticoïde-antibiotique, mais à la nécessité d'autres études européennes sans antibiotique avec un score de la douleur standardisé et un plus grand nombre de patients.

4.1.2 Rhume [8]

Les auteurs cherchaient à évaluer à partir d'essais cliniques randomisés l'effet des corticoïdes (voie orale ou inhalée) versus placebo ou traitement usuel sur le rhume. Ils n'ont trouvé que deux études avec 253 patients qui comparaient les corticoïdes locaux versus placebo. Ils n'ont pas trouvé d'étude sur les corticoïdes oraux.

4.1.3 Sinusite aiguë [9]

Les auteurs ont regroupé 4 études randomisées (française et d'Afrique du sud) comparant l'action de corticoïdes systémiques (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone ou bétaméthasone) et antibiotique versus placebo ou AINS dans la sinusite aiguë. Cette méta-analyse comprend 1008 patients adultes.

Il est noté à J3 une plus grande amélioration avec les corticoïdes. Par contre, il n'y a pas de données à extraire sur l'amélioration à long terme et les rechutes. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour les effets secondaires (effets digestifs).

Les limites de cette méta-analyse sont : un nombre limité d'études et de patients ; pas d'étude de l'effet des corticoïdes indépendamment d'un antibiotique ; la majorité des patients des études ont été recruté parmi les patients externes de service hospitalier d'ORL et seulement 42 viennent de

soins primaires ; 3 études sur 4 ne prennent pas en compte les perdus de vue dans leurs résultats.

L'équipe de Cochrane conclut donc au besoin d'une étude en soins primaires de meilleure qualité méthodologique.

4.1.4 Laryngotrachéobronchite [10]

41 études (anglaise, française, danoise et espagnole) ont été sélectionnées pour cette méta-analyse comparant l'effet des glucocorticoïdes (voie orale, spray, nébulisation ou injectable) versus placebo ou traitement usuel.

Les études comparant glucocorticoïde versus placebo ont montré une plus grande efficacité des corticoïdes à H6 et H12 mais pas à H24. Il n'y a pas de différence entre les voies d'administration des corticoïdes. Ceux-ci diminuent le temps d'hospitalisation et le recours à l'épinéphrine.

Les études comparant les corticoïdes entre eux ne montrent pas de différence significative, sauf pour la dexaméthasone qui serait plus efficace que le budesonide à H12. Il n'y a pas de différence significative entre la dexaméthasone orale et intramusculaire.

Les auteurs n'ont pas trouvé de biais majeur.

En conclusion, les glucocorticoïdes ont une place dans la prise en charge des laryngotrachéobronchites de l'enfant.

4.2 Recommandations

4.2.1 France

4.2.1.1 Conférence consensus sur les infections ORL juin 1996 [18]

Cette conférence concerne des pathologies infectieuses ORL (rhinopharyngite, otite moyenne aigue, angine) courantes et bénignes, mais avec un retentissement social et économique important. Elle a pour objectif de faire le point sur le diagnostic et la prise en charge de ces pathologies (notamment sur la prescription d'antibiotiques). Nous allons reprendre pour ces différentes pathologies, l'épidémiologie, leur diagnostic et la pertinence d'utilisation des corticoïdes per os.

4.2.1.1.1 Rhinopharyngite

C'est une pathologie fréquente le plus souvent virale, spontanément résolutive en environ 1 semaine et ne se compliquant que dans 6 à 14% des cas (complications secondaires à la fièvre ou à une extension bactérienne de l'infection). Il y aurait 5 millions de cas par an chez l'enfant [19].

Elle se manifeste par une obstruction nasale et/ou une rhinorrhée bilatérale, une toux liée à une rhinorrhée postérieure et de la fièvre.

La conférence de consensus recommande un traitement symptomatique avec un antipyrétique et le lavage des fosses nasales au sérum physiologique. Elle ne pose pas d'indication pour les corticoïdes per os.

4.2.1.1.2 Otite moyenne aiguë

C'est une pathologie concernant surtout les nourrissons entre 6 et 24 mois et les enfants jusqu'à 6-7 ans. Elle est la première infection bactérienne de l'enfant. Les complications sont rares mais peuvent être sévères [20].

Les symptômes sont : la fièvre, l'otalgie et des signes otoscopiques.

Le traitement repose sur une antibiothérapie probabiliste, des antalgiques et antipyrétiques. Là encore, il n'y a pas d'utilité démontrée des corticoïdes per os.

4.2.1.1.3 Angine

Il y avait en 1996 environ 9 millions d'angines diagnostiquées en France par an, surtout chez des enfants de plus de 2 ans et des adultes avant 40 ans. Plus de la moitié de ces angines sont virales.

Elle se manifeste par une douleur pharyngée augmentée à la déglutition, un érythème, un œdème et de la fièvre.

Cette conférence de consensus a mis en place la réalisation systématique du streptotest pour la prescription ou non d'antibiotique, mais ne fait pas de recommandation sur la prise en charge associée des angines.

4.2.1.2 Recommandations AFSSAPS octobre 2005 [21]

4.2.1.2.1 Rhinopharyngite

Ces recommandations reprennent celles de la conférence de consensus de 1996 avec un traitement symptomatique (lavage des fosses nasales, un antipyrétique). Il est clairement noté dans ses recommandations l'absence d'indication des corticoïdes per os.

4.2.1.2.2 Otite moyenne aiguë

Chez l'enfant, un traitement antalgique et antipyrétique est recommandé, plus ou moins associé à une antibiothérapie. Tout comme la conférence de

consensus de 1996, il n'y a pas de prescription recommandée pour les corticoïdes per os devant l'absence de preuve de leur utilité.

4.2.1.2.3 Angine

En plus d'un traitement antibiotique (en fonction du streptotest), il est recommandé un traitement symptomatique avec antalgique et antipyrétique. Là encore, les corticoïdes per os ne sont pas recommandés devant « l'absence de données permettant d'établir leur intérêt dans le traitement des angines alors que leurs risques sont notables ».

4.2.1.2.4 Sinusite

- chez l'adulte

La sinusite aiguë maxillaire est la plus fréquente. Elle est souvent virale mais peut se surinfecter.

L'examen clinique retrouve une rhinorrhée purulente antérieure ou postérieure, souvent unilatérale, associée à une douleur à la pression de la cavité sinusienne infectée.

Le traitement consiste en une antibiothérapie s'il existe des signes en faveur d'une surinfection et en un traitement symptomatique : antalgiques, vasoconstricteurs locaux et lavage des fosses nasales. Les corticoïdes per os peuvent être prescrits si la sinusite est hyperalgique et en association avec une antibiothérapie.

- chez l'enfant

Là aussi, la sinusite est le plus fréquemment virale mais peut se surinfecter. La localisation varie avec l'âge : après 3 ans, elle est surtout maxillaire ; la localisation frontale apparaît surtout après 10 ans et la sinusite sphénoïdale

après 15 ans ; l'éthmoïdite se voit chez le petit enfant (entre 6 mois et 5 ans). Elle est rare mais grave.

L'examen clinique d'une sinusite maxillaire aiguë retrouve, soit une forme aiguë (fièvre, céphalées, rhinorrhée purulente et œdème périorbitaire), soit une forme subaigüe (toux, rhinorrhée purulente et obstruction nasale depuis 10 jours sans amélioration).

Le traitement comprend une antibiothérapie et un traitement antalgique et antipyrétique. Chez l'enfant, l'utilité des corticoïdes per os n'est pas démontrée et ils ne sont donc pas recommandés.

4.2.1.3 Nouvelles recommandations ? [22]

En 2011, un groupe de travail composé d'experts, recrutés par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), s'est penché sur l'élaboration de nouvelles recommandations sur les infections respiratoires hautes. Au terme de plusieurs mois de travail, l'AFSSAPS a finalement refusé de publier ses nouvelles recommandations en raison de l'existence de lien entre certains experts externes (recrutés par l'AFSSAPS) et des firmes pharmaceutiques. Ces conflits d'intérêts avaient été déclarés selon les règles lors de la formation du groupe de travail et avaient alors été jugés par l'AFSSAPS comme ne nécessitant pas d'exclusion d'experts. Avant le refus de publication par l'AFSSAPS, ces recommandations sont passées, comme prévu habituellement, devant un groupe de relecture et une commission de validation.

Suite à cette décision, la majorité du groupe de travail a présenté sa démission.

Cette décision de non publication se passe dans le contexte post-Médiateur et se base sur une jurisprudence dite FORMINDEP (association pour une formation

médicale indépendante) : suite à un courrier de cette association à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour retirer une recommandation sur le diabète de type 2 en raison de conflits d'intérêt, et au refus de l'HAS, le Conseil d'Etat a été saisi. En avril 2011, « le Conseil d'État estime que les recommandations de bonnes pratiques ont pour objet de guider les professionnels de santé dans la définition et la mise en œuvre des stratégies de soins les plus appropriées. Ces professionnels ayant l'obligation déontologique d'assurer au patient des soins fondés sur les données acquises de la science telles qu'elles ressortent notamment des recommandations de la HAS, la haute juridiction administrative considère que celles-ci doivent être regardées comme des décisions faisant grief susceptibles de faire l'objet d'un recours pour excès de pouvoir. Ainsi, par cet arrêt, le Conseil d'État précise et revoit sa jurisprudence. En effet, dans un arrêt du 12 octobre 2009 (CE 12 oct. 2009, *Sté Laboratoires GlaxoSmithKline Biologicals*), les juges du Conseil d'État avaient décidé qu'une recommandation de la HAS était insusceptible de recours pour excès de pouvoir » (CE 27 avril 2011, *Association pour une formation médicale indépendante, req. n° 334396*). Aussi en mai 2011, la HAS a retiré, suite à cet arrêt, sa recommandation concernant le diabète de type 2 en raison d'un manque d'impartialité (des experts avaient des liens d'intérêt avec des industries pharmaceutiques). Le directeur de l'AFSSAPS, le Professeur Dominique Maraninchi, conclut pour expliquer la non validation des recommandations : « L'AFSSAPS se fonde sur la décision récente du Conseil d'Etat en date du 27 avril 2011 (requête n°334396 association FORMINDEP) qui a annulé les recommandations de la HAS du fait de lien d'intérêt entre les experts externes avec certaines firmes pharmaceutiques ».

Par contre, si ces nouvelles recommandations n'ont pas été validées par l'AFSSAPS, elles sont publiées sur le site de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) : ces recommandations sur les infections respiratoires hautes datées de 2011 ne citent pas l'AFSSAPS ni sa décision de non publication. Elles ne recommandent pas l'utilisation de

corticoïdes par voie générale dans ces pathologies en dehors des sinusites hyperalgiques, mais la question de leur validité reste posée.

4.2.1.4 Autres publications

4.2.1.4.1 Otite séromuqueuse [23] [24] et otite moyenne aiguë [25]

L'otite séromuqueuse est une pathologie fréquente dans les deux premières années de vie, spontanément résolutive mais qui, lorsqu'elle est récidivante, peut entraîner une hypoacousie et des otites moyennes aiguës récidivantes. Elle fait généralement suite à une otite moyenne aiguë. Dans cet article [23], l'auteur fait le point sur différentes études évaluant la pertinence, lors d'une otite moyenne aiguë, d'adjoindre au traitement antibiotique un traitement par corticoïdes per os pour prévenir la survenue de l'otite séromuqueuse. Au terme de son travail, il conclut à l'absence de justification de la prescription de corticoïde per os pour une otite moyenne aiguë. Ceci est confirmé en 2001 par le travail de synthèse de la revue Prescrire [24] qui n'a pas retrouvé d'étude permettant de conclure à l'intérêt des corticoïdes dans le traitement de l'otite moyenne aiguë ni dans la prévention de l'otite séromuqueuse.

En 2012, la revue Prescrire a fait le point sur les données disponibles sur les otites moyennes aiguës et concluait à l'absence d'indication des corticoïdes per os [25].

4.2.1.4.2 Laryngite aiguë [24]

Dans les formes graves avec détresse respiratoire, les études montrent qu'après une prise de corticoïde per os ou par voie intraveineuse, il existe une amélioration de la gêne respiratoire. Par contre, il n'y a pas de données

prouvant l'efficacité des corticoïdes dans le traitement des laryngites se manifestant seulement par une raucité de la voix et une toux.

4.2.1.4.3 Angine [24] [26]

Les études examinées par la revue Prescrire ont mis en évidence un effet antalgique minime des corticoïdes per os dans les angines et pharyngites mais ce traitement était évalué versus placebo. Il est donc recommandé d'utiliser pour le traitement antalgique plutôt du paracétamol qui a des effets secondaires moindres que les corticoïdes.

4.2.1.4.4 Rhinosinusite [24] [27]

En 2001, il n'existait aucune étude évaluant l'intérêt des corticoïdes per os dans le traitement de cette pathologie.

En 2007, les corticoïdes per os et même par voie locale n'avaient toujours pas été étudiés. Ils ne sont donc toujours pas recommandés.

4.2.2 Europe [28][29]

En Grande Bretagne, la NHS (National Health Service) a émis des recommandations sur la rhinopharyngite qui se rencontre surtout de septembre à avril chez les enfants de moins de 12 ans. La prise en charge comprend des règles d'hygiène, utilisation de décongestionnants (corticoïdes locaux), lavage des fosses nasales au sérum physiologique. Il n'est pas recommandé l'utilisation de corticoïdes per os.

En 2007 est paru l'European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps.

Il définit la rhinosinusite comme une inflammation de la muqueuse nasale et des sinus se manifestant par la présence d'au moins 2 symptômes dont

l'obstruction nasale ou l'écoulement nasal antérieur ou postérieur associé à une douleur à la pression des sinus ou une diminution de l'odorat. Il peut aussi exister des douleurs pharyngées, une dysphonie, une toux, une asthénie et de la fièvre. Cette publication a également mis au point une échelle visuelle analogique pour définir la gravité de la sinusite : bénigne (score entre 0 et 3) ; modéré (4 à 7) ; sévère (8 à 10). Selon cette échelle, la forme sévère (hyperalgique, fièvre) peut nécessiter la prescription de corticoïdes per os à visée antalgique. Dans les autres formes, ils ne sont pas recommandés. La publication se base sur une étude de 2000 durant laquelle les patients ont reçu 8 mg de méthylprednisolone trois fois par jour pendant 5 jours associés à une antibiothérapie de 10 jours versus placebo : à J14, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes. Par contre, il a été noté à J4 une diminution de la douleur pour les patients prenant des corticoïdes. Une seconde étude de 2004 confirme cet effet antalgique mais l'absence de différence entre les 2 groupes à la fin du traitement (les corticoïdes per os ne diminuent pas la durée de la rhinosinusite). [annexes 2 et 3]

Table 13-1. Treatment evidence and recommendations for adults with acute rhinosinusitis

<i>therapy</i>	<i>level</i>	<i>grade of recommendation</i>	<i>relevance</i>
oral antibiotic	Ia	A	yes: after 5 days, or in severe cases
topical corticosteroid	Ib	A	yes
topical steroid and oral antibiotic combined	Ib	A	yes
oral corticosteroid	Ib	A	yes reduces pain in severe disease
oral antihistamine	Ib	B	yes, only in allergic patients
nasal douche	Ib (-)#	D	no
decongestant	Ib (-)#	D	yes, as symptomatic relief
mucolytics	none	no	no
phytotherapy	Ib	D	no

: Ib (-) study with a negative outcome

Illustration 3 : Recommandations de traitement de la rhinosinusite aigue de l'adulte [28]

4.2.3 Etats Unis [30]

L'article de la Mayo Clinic paru en mai 2011 fait le point sur le diagnostic et la prise en charge de la rhinosinusite aux Etats-Unis qui touche 1 adulte sur 7.

Les recommandations américaines de 2005 de l'académie américaine pour l'allergie, l'asthme et l'immunologie et de 2007 sur la prise en charge de la

sinusite de l'adulte ne conseillent pas la prescription des corticoïdes per os et la Food and Drug Administration (FDA) désapprouve même l'utilisation des corticoïdes nasaux.

5. ETAT DES LIEUX

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les corticoïdes per os ne sont pas recommandés dans les pathologies infectieuses ORL à l'exception de la sinusite maxillaire aigue de l'adulte mais si, et seulement si, elle est hyperalgique.

Ce chapitre a pour objet de faire le point sur la réalité des prescriptions de corticoïdes à travers différentes études publiées.

Une enquête a été publiée en 2000 et portait sur la pratique en médecine générale dans le cadre des rhinosinusites aiguës de l'adulte [31]. Elle s'est déroulée de janvier à mars 2000 et a concerné 5000 médecins généralistes en France qui ont répondu à un questionnaire (4611 ont répondu) concernant notamment le dernier patient du mois précédent ayant présenté une rhinosinusite. D'après les résultats, chez ces médecins généralistes, sur 4611 cas étudiés, le traitement de première intention comporte un anti-inflammatoire dans plus de la moitié des cas (55,5% dont 46,8% de corticoïdes). L'étude ne permet pas de conclure si cette prescription de corticoïde survient ou non dans un contexte hyperalgique mais un autre résultat montre une prescription d'antalgique dans seulement 17,4% des cas.

En 2009, une autre étude a été menée par l'hôpital de Montpellier [32]. Elle concernait 500 médecins généralistes du Languedoc-Roussillon tirés au sort qui ont également répondu à un questionnaire. Seuls 232 questionnaires ont été pris en compte et ils montraient que 32,7% des médecins généralistes

prescrivaient une corticothérapie orale pour une rhinopharyngite. 92,6% des médecins prescrivaient ce traitement pour une sinusite.

Une étude de 2007, effectuée par le réseau Sentinelles à Paris, s'intéressait aux effets secondaires des corticoïdes per os mais dans le cadre d'une prescription au long cours [33][34][35] par des médecins généralistes.

6. PHARMACOVIGILANCE

6.1 Méthode

En décembre 2011, nous avons contacté le centre régional de pharmacovigilance des Centres Hospitaliers de Limoges et de Toulouse pour obtenir les déclarations de pharmacovigilance concernant la prescription de corticoïdes. Le centre de Toulouse n'a pas donné suite à notre requête.

Le centre de Limoges par l'intermédiaire du Pr Merle nous a communiqué des fiches de pharmacovigilance émises de 1985 à 2011. Ces déclarations concernaient des effets secondaires pouvant être imputables aux corticoïdes prescrits en cure courte ou au long cours et ce quelle que soit la voie d'administration. Les corticoïdes concernés étaient : la bétaméthasone, la prednisolone et la prednisone.

6.2 Résultats

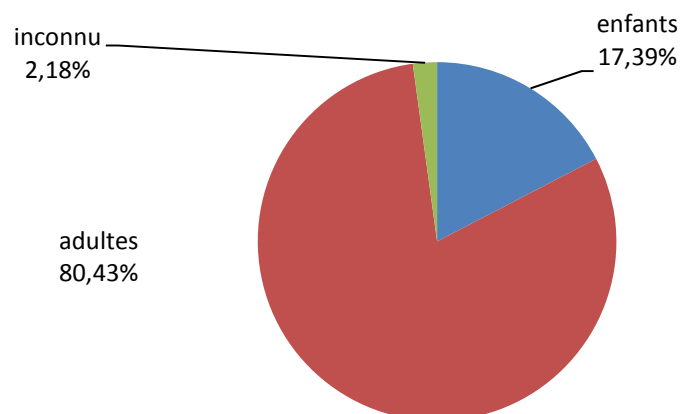
Nous avons obtenu 217 fiches de déclarations de pharmacovigilance. Parmi ces fiches, sont incluses des déclarations concernant des prescriptions de corticoïdes au long cours et dont le mode d'administration pouvait être la voie orale, ou intraveineuse, ou cutanée, ou intramusculaire, ou nasale ou inhalée.

Certaines fiches sont incomplètes (avec notamment une absence de renseignement concernant soit la durée soit le mode d'administration) et ont donc été éliminées. Il y a également eu des erreurs (fiches ne mentionnant pas de prescription de corticoïdes) et 3 déclarations écartées car présentes en double.

Au total, parmi ces 217 fiches, seules ont été gardées celles concernant la prescription de corticoïdes per os pour une courte durée. 46 déclarations ont donc été prises en compte.

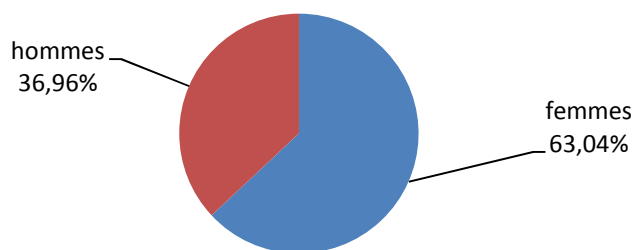
6.2.1 Age

Parmi ces 46 déclarations, il y a 37 adultes (80,43%), 8 enfants (17,39%) et 1 fiche où l'âge n'est pas indiqué (2,18%).



6.2.2 Sexe

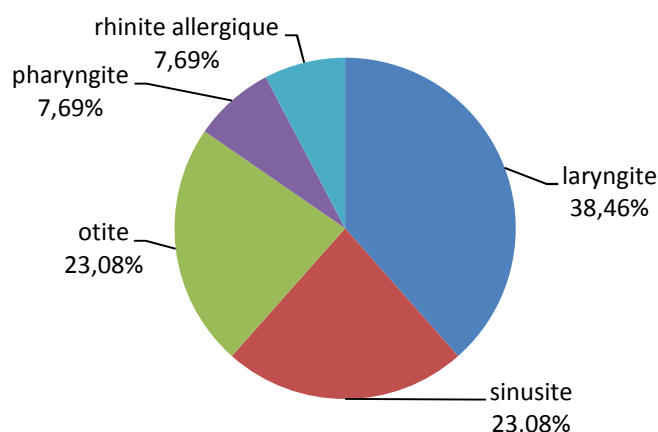
La répartition est de 29 femmes (63,04%) et 17 hommes (36,96%).



6.2.3 Indications

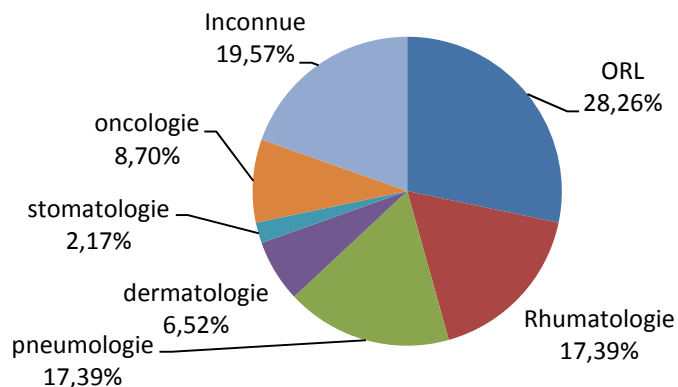
Avant de regarder les effets indésirables déclarés, nous nous sommes intéressés aux raisons de prescription des corticoïdes.

Dans 28,26% des cas, le corticoïde était prescrit à visée ORL dont 38,46% pour une laryngite, 23,08% pour une sinusite, 23,08% pour une otite, 7,69% pour une pharyngite et 7,69% pour une rhinite allergique.



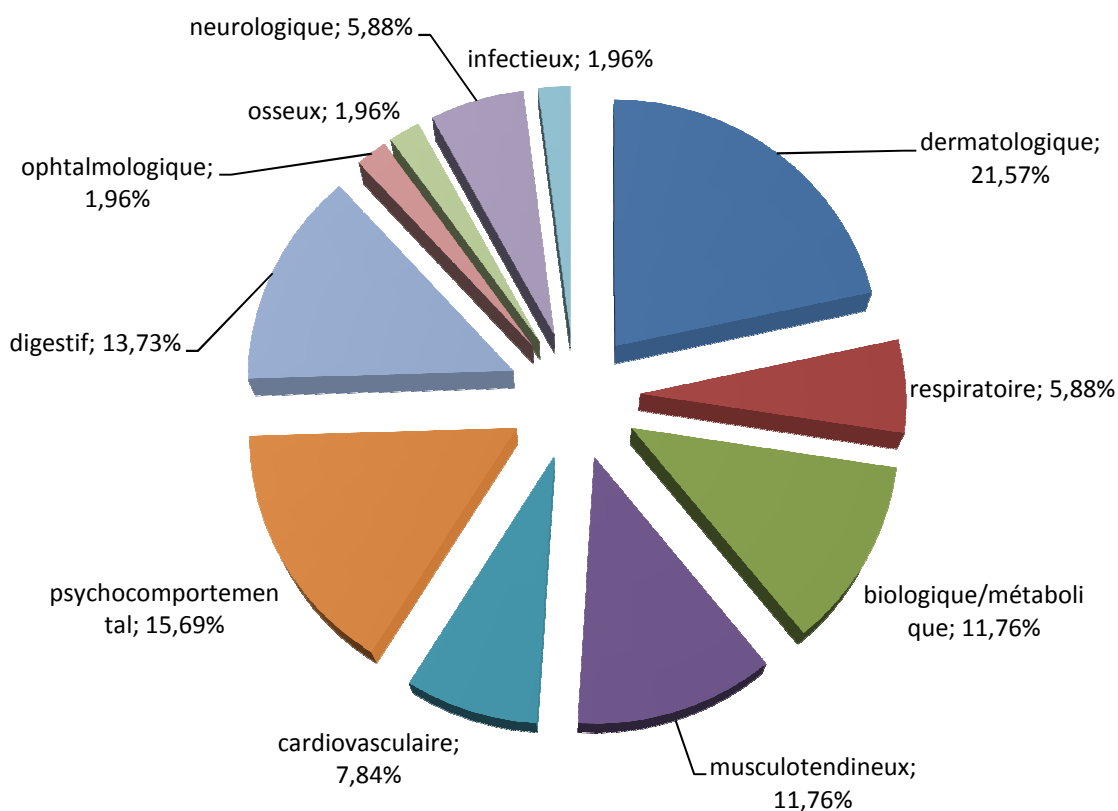
Les autres motifs de prescription d'un corticoïde sont des causes rhumatologiques et pneumologiques (17,39% chacun), oncologique (8,70%), cdermatologique (6,52%) et stomatologique (2,17%).

Dans 19,57% des cas, l'indication du corticoïde n'était pas indiquée sur les fiches de déclaration.



6.2.4 Effets indésirables

Sur les 46 fiches de déclaration correspondant à 46 patients, certaines présentent plusieurs effets secondaires. C'est pourquoi les pourcentages calculés sont basés sur un effectif de 51 et non 46.



Nous avons classé les effets secondaires en différentes catégories :

- Dermatologique : 21,57% de la totalité des effets secondaires

Parmi lesquels, 63,64% sont représentés par une éruption cutanée. On trouve également des œdèmes (1 du visage et 1 des mains), une acné cortisonique diagnostiquée par un dermatologue et une pâleur sans malaise.

- Psycho-comportemental : 15,69%

Avec 50% concernant une agitation psychomotrice, une euphorie. Les 50% restants correspondent aux réveils nocturnes (25%), une somnolence (12,5%) et une asthénie (12,5%).

- Digestif : 13,73%

Dont 42,86% sont des nausées et vomissements. Le reste est 1 cas d'ulcère gastroduodéal (14,29%), 1 cas d'anorexie, 1 cas de polyurie et 1 cas de pancréatite aiguë.

- Métabolique et biologique : 11,76%

Une hypothermie sans autre cause retrouvée a été constatée (16,67%) ainsi qu'une hyperglycémie nécessitant une augmentation des doses habituelles d'insuline. Au niveau biologique, deux cas d'hépatite aiguë (33,33%) ont été signalés ainsi qu'une hypokaliémie et un cas de neutropénie.

- Musculo-tendineux : 11,76%

Myalgies et faiblesse musculaire constituent 66,67% des cas, le reste étant des tendinopathies.

- Cardiovasculaire : 7,84%

Un purpura sans autre cause retrouvée (25%), un cas de palpitations, un autre de poussée hypertensive et un dernier cas correspondant à un accident vasculaire cérébral ont été déclarés à la pharmacovigilance.

- Respiratoire : 5,88%

A noter, un cas d'œdème de Quincke (33,33%) survenu sous corticoïde et deux cas de détresse respiratoire (66,67%).

- Neurologique : 5,88%

Deux patients ont présenté des convulsions et un déclin cognitif rapide a été constaté après la mise sous traitement.

- Infectieux : 1,96%

Un sepsis secondaire à une infection d'un cathéter central associé à une arthrite de l'épaule est survenu après une cure de chimiothérapie associée à une corticothérapie de quelques jours.

- Osseux : 1,96%

Un tassement vertébral a été diagnostiqué avec une ostéoporose chez une patiente traitée par corticoïde pour une douleur musculaire.

-Visuel : 1,96%

Une baisse d'acuité visuelle pour la vision de près a été déclarée.

6.3 Discussion

Sur cette longue période de 26 ans, nous n'avons eu au total que 217 déclarations d'effets secondaires pouvant impliquer un des 3 corticoïdes recherchés. Ceci est très peu et ne signifie pas que les corticoïdes n'ont que peu d'effets secondaires. En effet, il existe deux biais :

- le premier est celui d'un défaut de déclaration de la part des médecins des effets secondaires constatés : soit les signes présentés par les patients ne sont pas rapportés au traitement pris, soit la déclaration n'est pas faite (manque de temps ? formalité administrative supplémentaire ?).

- le deuxième est que notre demande s'est limitée à la recherche dans les déclarations de trois corticoïdes qui sont la bétaméthasone, la prednisolone et la prednisone. N'est pas pris en compte par exemple, la dexaméthasone.

Seules 46 fiches ont été retenues car beaucoup de déclarations concernaient la corticothérapie au long cours et cela confirme ce qui est signalé dans la littérature : il y a plus d'effets secondaires lors des prescriptions au long cours.

Il y avait également beaucoup de déclarations impliquant des corticoïdes injectables : peut-être est-ce en rapport avec une meilleure déclaration des effets indésirables par les médecins hospitaliers.

Au sujet des indications de prescription de corticoïdes, on retrouve une importante prescription de corticoïdes per os à visée ORL (28,26%) et notamment pour des laryngites mais également pour des otites et sinusites. Or, nous avons vu que ces pathologies ne sont pas des indications pour une corticothérapie orale devant l'absence de preuve d'efficacité. Les feuilles de pharmacovigilance ne permettent pas de savoir s'il s'agissait de sinusites hyperalgiques.

Parmi les effets secondaires rapportés dans ces déclarations, certains surviennent dans un contexte de polymédication et devant l'absence de conclusion sur les fiches de déclaration, il est parfois difficile de faire la part des effets indésirables des différents médicaments cités. Par exemple, la survenue de myalgie et de faiblesse musculaire sous Ketek et Célestène alors que le Vidal cite ces effets secondaires pour les 2 médicaments. Les deux tendinopathies sont survenues lors de l'association du corticoïde à un antibiotique type quinolone ce qui est connu et retrouvé dans les précautions d'emploi.

La polymédication rend difficile la mise en évidence d'une responsabilité : une hépatite aigue survenant sous 4 traitements différents (Solupred, Sudafed, Zelitrex et Ibuprofène) ou une réaction allergique sous

Rulid (ou Orelox) et Solupred ou encore sous Médrol, Calyptol, Mucomyst, Taketiam et Rhinadvil ou encore une anorexie associée à une somnolence après le début simultané d'un traitement par Solupred et un antidépresseur.

Concernant le cas d'hypothermie, elle survient chez un enfant traité pour une laryngite par Célestène, Doliprane et Bronchokod. A J2 du traitement, apparition d'une température à 35°C sans autre point appel et qui se corrige au seul arrêt du corticoïde. Cela suffit-il à l'incriminer ?

Le cas de purpura est probablement dû à la prise de corticoïde mais il y a eu un surdosage : l'enfant a reçu quatre fois la dose de Célestène et une dose d'Advil avant l'apparition d'un purpura avec un examen clinique et une biologie normaux.

Au niveau respiratoire, un œdème de Quincke est donc survenu sous corticoïde. Quant aux deux détresses respiratoires, l'une d'elle est apparue chez un nouveau-né dont la mère a été exposée au corticoïde durant le premier et troisième trimestre de grossesse. Le passage fœto-placentaire pourrait l'expliquer mais aussi elle pourrait être secondaire à la prématurité (naissance à 33,5 semaines d'aménorrhée). La deuxième est survenue chez un homme de 46 ans quelques minutes après la prise de Solupred et d'un antibiotique et malheureusement, malgré l'intervention des secours, l'évolution a été fatale.

A noter pour les effets secondaires digestifs que les nausées surviennent dans un contexte de polymédication ; l'ulcère gastroduodéal s'est manifesté par un méléna chez un patient aux antécédents d'ulcère ancien ; la pancréatite aiguë a été étiquetée médicamenteuse après élimination des autres causes (c'est un effet indésirable signalé dans le Vidal).

Sur le plan neurologique, le déclin cognitif rapide est survenu à l'instauration de la corticothérapie mais il a également été découvert une hypothyroïdie concomitante et ce déclin s'est corrigé à l'arrêt du corticoïde et au traitement

de l'hypothyroïdie ; Une des deux crises convulsives est apparue chez un patient non connu comme épileptique et pour lequel le bilan était normal. Son traitement comprenait alors un corticoïde, un antibiotique et de la Ventoline. La deuxième crise concerne une épileptique connue mais équilibrée depuis plusieurs années et aucune autre cause n'est signalée.

Concernant le trouble visuel, il survient chez une femme jeune présentant également une éruption cutanée après 48 heures sous corticoïde et un antibiotique. L'évolution à l'arrêt du traitement corticoïde n'est pas connue ni le bilan réalisé.

Comme il est dit dans la littérature, les corticoïdes n'ont pas déclenché de diabète de novo ni d'hypertension : l'hyperglycémie est survenue chez un diabétique antérieurement équilibré et la poussée hypertensive chez une femme déjà traitée et équilibrée. Par contre, le pourcentage de diabétiques et d'hypertendus parmi les 46 patients n'est pas connu car sur beaucoup de déclarations, il nous manque les antécédents. Il en va probablement de même pour le cas de tassement vertébral : d'après la littérature, une corticothérapie courte ne provoque pas d'ostéoporose et la déclaration du cas est incomplète avec absence de la durée de traitement (nous avons supposé un traitement court car l'indication était une douleur musculaire) et l'absence des antécédents de cette femme de 53 ans (ostéoporose déjà présente ?).

L'accident vasculaire cérébral est survenu chez un homme de 76 ans hypertendu traité, après un bolus de corticoïde intra veineux suivi par 6 jours de corticothérapie. Rôle du terrain plutôt que du traitement ?

Les troubles comportementaux signalés dans 15,69% des cas correspondent à ceux signalés dans la littérature.

Au total, l'analyse de ces données de pharmacovigilance est difficile devant des rapports parfois incomplets mais surtout une polymédication rendant difficile des conclusions. Par contre, des effets indésirables connus des

corticoïdes ont été retrouvés comme les effets cutanés, les troubles du comportement, le déséquilibre glycémique et de la tension artérielle, la faiblesse musculaire ou encore les lésions tendineuses en association avec les quinolones.

6.4 Alertes de pharmacovigilance

Nous avons effectué une recherche systématique d'alerte de pharmacovigilance auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), la Food and Drug Administration (FDA), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Il n'y a pas eu d'alerte retrouvée concernant les corticoïdes per os.

DEUXIEME PARTIE:

PHARMACOEPIDEMIOLOGIE

1. MATERIEL ET METHODES

1.1 Objectifs

Durant la période du 01 novembre 2010 au 01 mars 2011, nous avons étudié la prescription des médicaments corticoïdes par voie orale dans les pathologies ORL par les médecins généralistes de Haute Vienne. L'objectif était d'identifier la prescription de ces médicaments lors d'infection ORL.

1.2 Méthodologie

Pour obtenir les données de prescription les plus solides et objectives, nous nous sommes adressés à l'Assurance Maladie et auprès du Dr Tilly pour avoir l'accord pour une requête sur ces prescriptions dans les pathologies ORL [annexe 5]. Nous avons limité cette étude au département de la Haute Vienne qui correspond au département de mon futur lieu d'exercice et nous avons choisi d'étudier ces prescriptions sur l'hiver précédant le début de cette thèse car cela correspond à la plus grande incidence des pathologies ORL.

Nous avons fait appel au Dr Deysson qui a une mission d'appui en pharmacie-biologie à l'Assurance Maladie pour avoir accès aux données de celle-ci. Cela nous a permis d'avoir accès aux ordonnances des médecins pour des patients du régime général. Avec le Dr Deysson, nous avons défini le cadre de notre recherche : notre demande concernait les ordonnances émises du 01

novembre 2010 au 01 mars 2011 par les médecins généralistes de Haute Vienne, comprenant les médicaments à visées ORL (préparations nasales, médicaments pour la gorge, produits de friction thoracique, médicaments du rhume et de la toux, antihistaminiques systémiques et autres médicaments du système respiratoire), les corticoïdes per os (corticostéroïdes oraux non associés et corticostéroïdes à usage systémique en association), les antibiotiques (tétracycline et association, pénicillines orales à large spectre, céphalosporines orales, triméthoprimine et formulations similaires, macrolides et apparentés et fluoroquinolones orales) et les inhibiteurs de la pompe à protons. Nous avons également demandé que soit notés l'âge et le sexe du bénéficiaire, la ville et le code postal du médecin prescripteur.

1.3 Analyse statistique

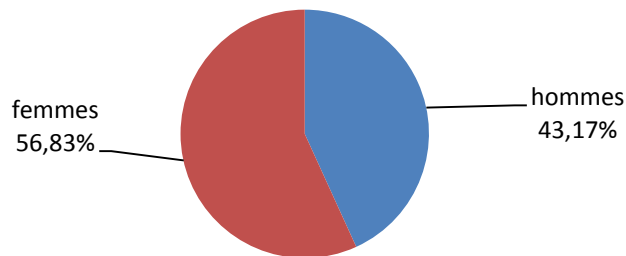
Nous nous sommes adressé au Dr Delpeyroux, médecin généraliste à Limoges, (qui a réalisé des analyses statistiques pour le CHU de Limoges) qui nous a fourni le logiciel PARADOX. Le fichier obtenu est un tableau sous forme Microsoft Office Access Database, contenant 77 058 lignes (correspondant à 77 058 bénéficiaires) et 12 colonnes. Pour permettre une analyse statistique, le fichier a été transformé en fichier DOS pour pouvoir l'ouvrir dans le logiciel PARADOX. Avec ce logiciel, nous avons pu extraire les données et notamment les caractéristiques de la population ainsi que le nombre de bénéficiaires de corticoïdes et les données de prescriptions de corticoïdes. Nous avons ensuite calculé des pourcentages. Nous avons également utilisé un test de Fisher pour permettre une comparaison de données notamment entre milieu rural et urbain.

1.4 Résultats

1.4.1 Population

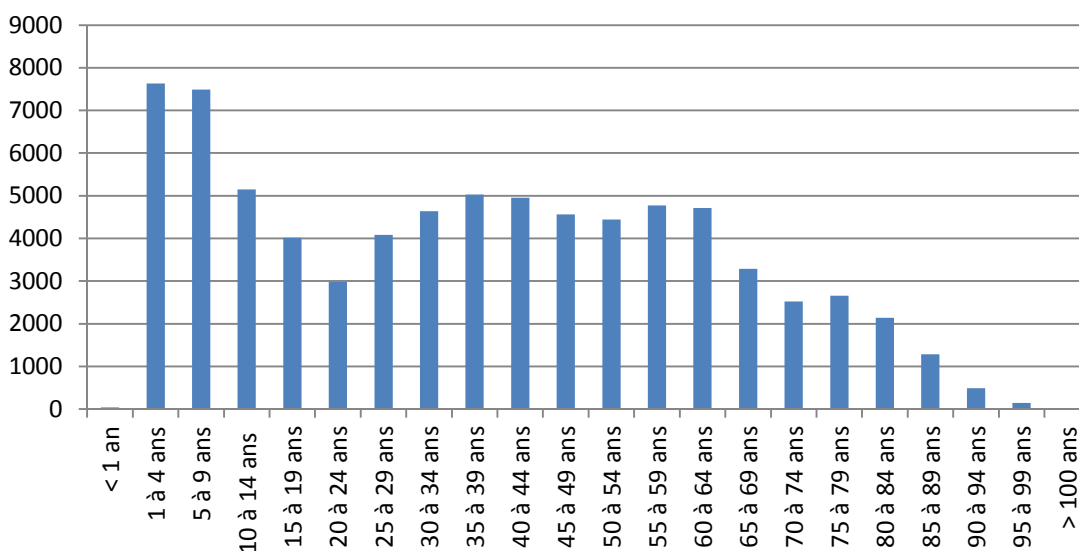
1.4.1.1 Sexe

L'étude regroupe 77 058 assurés du régime général dont 33 264 hommes soit 43,17%.



1.4.1.2 Age

Il y a 22 catégories d'âge et les 2 plus représentées sont les tranches des 1 à 4 ans (7 634 patients soit 9,91%) et les 5 à 9 ans (7 490 patients soit 9,72%). Dans cette étude, il y a 19 centenaires dont 16 vivent en milieu urbain.



1.4.1.3 Code postal et ville

Nous avons décidé d'analyser les données en fonction du lieu de résidence des patients. Nous avons donc regroupé les communes citées dans l'étude en fonction de leur code postal et déterminé le nombre de patients, par code postal. Nous les avons ensuite classé en 2 catégories : rurale et urbaine en fonction des villes les composant.

La définition d'une commune rurale est une commune avec moins de 2000 habitants. Un code postal comprenant que des communes avec moins de 2000 habitants d'après le recensement de 2007 a été rangé dans la catégorie rurale. A l'inverse, un code postal regroupant au moins une commune avec plus de 2000 habitants a été classé dans la catégorie urbaine.

Le tableau ci dessous liste les différentes communes retrouvées dans l'étude en fonction de leur code postal, ainsi que le nombre de patients pour chaque code postal et le pourcentage par rapport à la population générale de 77 058 patients.

code postal	villes citées dans l'étude	Catégorie	nombre de patients	pourcentage
87000	Limoges	U	24 914	32,33%
87100				
87110	Bosmie l'Aiguille, Le Vigen, Solignac	U	1 346	1,75%
87120	Augne, Beaumont du Lac, Doms, Eymoutiers, Nedde, Rampnat, St Anne- St Priest, St Amand le Petit	R	457	0,59%
87130	Châteauneuf la Forêt, La Croisille sur Briance, Linards, Masléon , Neuvic Entier, Roziers- St Georges, St Méard, St Gilles les Forêts, Surdoux, Sussac	R	1 063	1,38%
87140	Chamboret, Compreignac, Le Buis, Nantiat, Roussac, St Symphorien sur Couze, Thouron, Vaulry	R	1 401	1,82%
87150	Champagnac la Rivière, Cussac, Oradour sur Vayres, St Bazile	R	695	0,90%
87160	Arnac la Poste, Cromac, Les Grands Chazeaux, Mailhac sur Benaize, St Georges les Landes, St Sulpice les Feuilles	R	509	0,66%
87170	Isle	U	1 428	1,85%

87190	Dompierre les Eglises, Droux, Magnac Laval, St Léger Magnazeix, St Hilaire la Treille, Villefavard	R	529	0,69%
87200	Chaillac sur Vienne, La Guerillierie, St Brice, St Junien, St Martin de Jussac	U	2 907	3,77%
87210	Dinsac, La Bazeuge, La Croix sur Gartempe, Le Dorat, Oradour St Genest, St Sornin la Marche	R	392	0,51%
87220	Aureil, Boisseuil ¹ , Eyjeaux, Feytiat	U	2 524	3,28%
87230	Bussière Galant, Chalus, Champsac, Dournazac, Flavignac, Lavignac, Les Cars, Pageas, St Nicolas- Courbefy	R	1 226	1,59%
87240	Ambazac, St Laurent les Eglises, St Sylvestre	U	1 745	2,26%
87250	Bessines ² , Folles, Fromental, Morterolles sur Semme, St Pardoux	U	852	1,11%
87260	Pierre Buffière, St Genest sur Roselle, St Hilaire Bonneval, St Jean Ligoure, St Paul, Vicq sur Breuil, St Bonnet sur Briance	R	1 289	1,67%
87270	Bonnac la Côte, Chaptelat, Couzeix	U	2 728	3,67%
87280	Beaune les Mines	U	3 730	4,84%
87290	Balledent, Chateauponsac ³ , Rancon, St Amand Magnazeix, St Priest le Betoux, St Sornin Leulac	U	630	0,82%
87300	Bellac, Berneuil, Blanzac, Blond, Breuilaufa, Peyrat de Bellac, St Ouen sur Gartempe, St Bonnet de Bellac, St Junien les Combes	U	1 423	1,85%
87310	Cognac la Forêt, Gorre, St Auvent, St Cyr, St Laurent sur Gorre	R	920	1,19%
87320	Bussière Poitevine, Darnac, Thiat	R	158	0,21%
87330	Bussière Boffy, Gajoubert, Mézière sur Issoire, Montrol-Senard, Mortemart, Nouic, St Barbant, St Martial sur Isop	R	373	0,48%
87340	La Jonchère- St Maurice, Les Billanges, St Léger la Montagne	R	301	0,34%
87350	Panazol	U	2 206	2,86%
87360	Azat le Ris, Lussac les Eglises, St Martin le Mault, Tersannes, Verneuil-Moustiers	R	119	0,15%
87370	Bersac sur Rivalier, Jabreilles les Bordes, Laurière, St Sulpice Laurière	R	469	0,61%
87380	Château Chervix, Glanges, La Porcherie, Magnac Bourg, Meuzac, St Germain les Belles, St Vite sur Briance	R	879	1,14%

87400	Champnetery, Chatenet en Dognon, Eybouleuf, La Geneytouse, Moissannes, Royères, St Léonard de Noblat, St Martin Terressus, Sauviat sur Vige, St Denis des Murs	U	2 099	2,72%
87410	Le Palais sur Vienne	U	1 487	1,93%
87420	St Victurnien, Ste Marie de Vaux	R	459	0,60%
87430	Verneuil sur Vienne	U	1 033	1,34%
87440	La Chapelle Montbrandeix, Les Salles Lavauguyon, Maisonnais sur Tardoire, Marval, Milhaguet, Pensol, St Mathieu	R	336	0,44%
87460	Bujaleuf, Cheissoux, St Julien le Petit	R	242	0,31%
87470	Peyrat le Château	R	169	0,22%
87480	St Priest Taurion ⁴	U	613	0,80%
87500	Coussac Bonneval, Glandon, Ladignac le Long, Le Chalard, St Yriex la Perche	U	1 639	2,13%
87510	Conore, Nieul, Peyrilhac, St Gence, St Jouvent	R	1 576	2,05%
87520	Cieux, Javerdat, Oradour sur Glane ⁵ , Veyrac	U	1 510	1,96%
87570	Rilhac Rancon	U	1 120	1,45%
87590	St Just le Martel ⁶	U	574	0,74%
87600	Cheronnac, Rochechouart, Vayres, Videix	R	966	1,25%
87620	Sereilhac	R	390	0,51%
87640	Razes	R	269	0,35%
87700	Aixe sur Vienne, Beynac, St Priest sous Aixe, St Martin le Vieux, St Yriex sous Aixe	U	1 883	2,44%
87720	Saillat sur Vienne	R	194	0,25%
87800	Burnac, Janailhac, Jourgnac, La Meyze, La Roche l'Abeille, Meilhac, Nexon ⁷ , Rilhac Lastours, St Maurice les Brousses, St Priest Ligoure, St Hilaire les Places	U	2 079	2,70%
87890	Jouac	R	46	0,06%
87920	Condat sur Vienne	U	1 160	1,51%

¹ 2 463 habitants en 2007

² 2 912 habitants en 2007

³ 2 175 habitants en 2007

⁴ 2 684 habitants en 2007

⁵ 2 205 habitants en 2007

⁶ 2 349 habitants en 2007

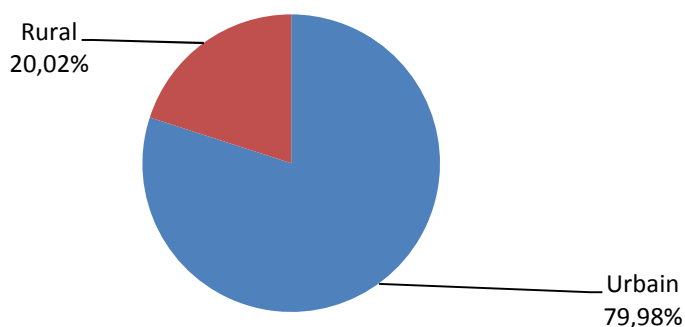
⁷ 2 412 habitants en 2007

U : urbaine

R : rurale

Tableau 2 : communes de l'étude et population

La population urbaine de notre étude comprend 61 631 patients soit 79,98%.



1.4.2 Prescriptions de corticoïdes en ORL

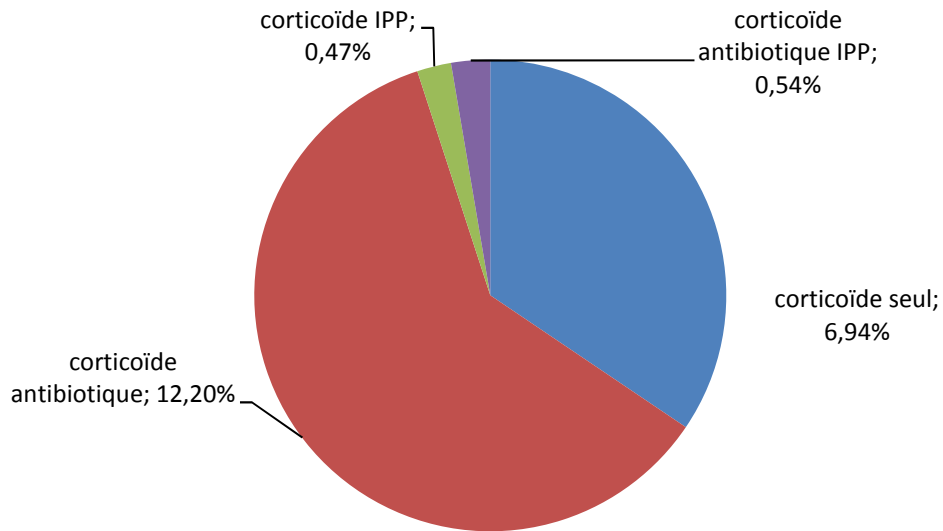
1.4.2.1 Généralités

Parmi les 77 058 patients de notre étude, 15 527 ont eu au moins une prescription de corticoïdes soit 20,15% de cette population.

Ces prescriptions se décomposent ainsi :

- 6,94% (5 347 patients) ont reçu au moins une ordonnance comprenant un médicament à visée ORL et un corticoïde. 12,98% de ces 5 347 patients avaient entre 1 et 4 ans et 12,87% entre 5 et 9 ans.
- 12,20% (9404 patients) ont eu au moins une prescription avec un médicament à visée ORL, un corticoïde et un antibiotique. Parmi eux, 12,51% étaient âgés de 1 à 4 ans et 9,70% de 5 à 9 ans.
- 0,47% (360 patients) ont pris au moins une fois un médicament à visée ORL associé à un corticoïde et un IPP. La plupart de ces patients avaient entre 55 et 59 ans (11,67%), 60 et 64 ans (11,11%) et 65 et 69 ans (11,11%).

- 0,54% (416 patients) ont eu au moins une ordonnance avec médicament à visée ORL, corticoïde, antibiotique et IPP. 12% de ces 416 patients avaient entre 40 et 44 ans, 11,54% entre 45 et 49 ans et 11,30% entre 50 et 54 ans.

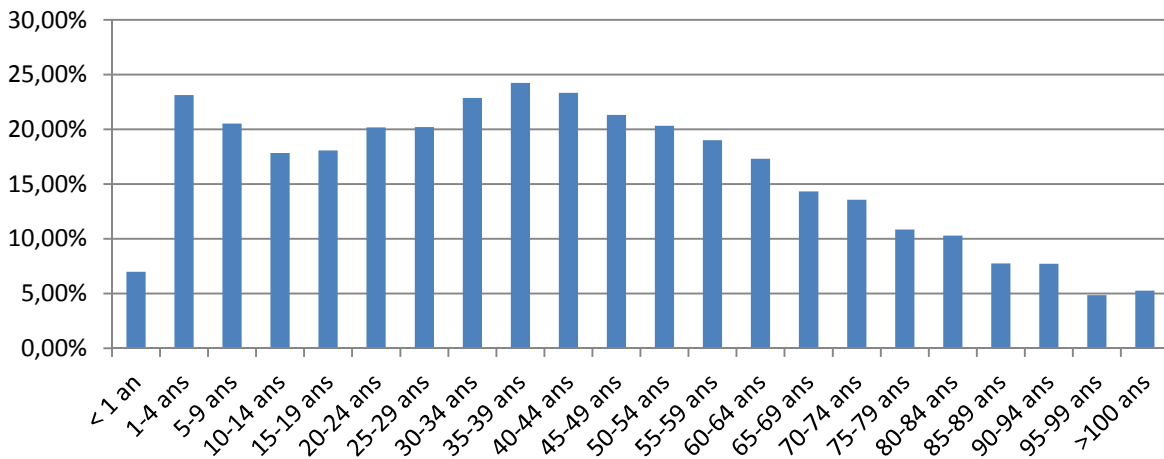


Graphique 1 : Prescription de corticoïdes en ORL

1.4.2.2 En fonction de l'âge

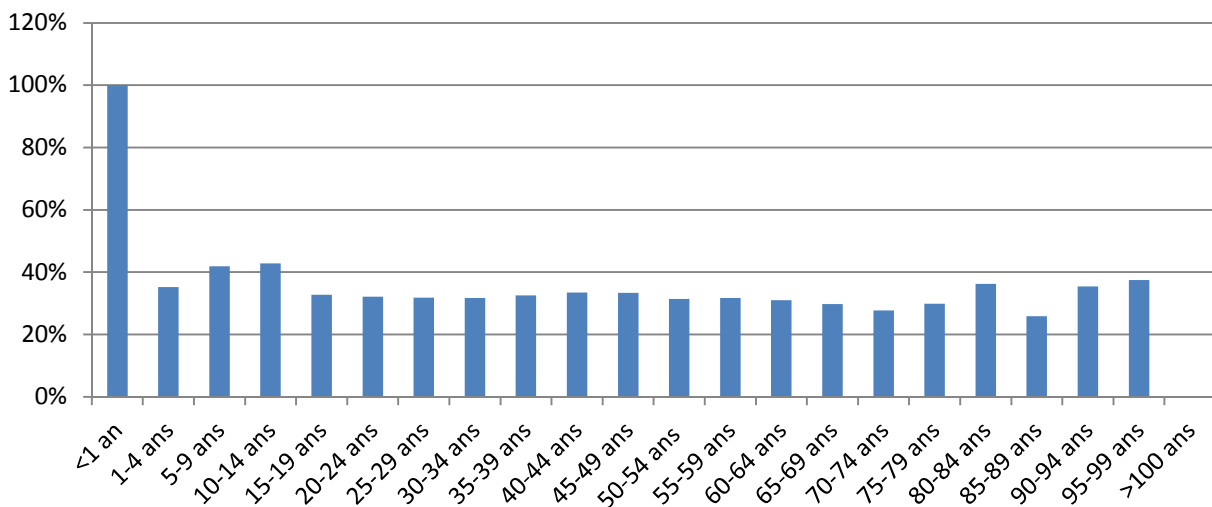
Selon les classes d'âges, la prescription de corticoïde varie entre 4,86% et 24,22%. Ce maximum est obtenu chez les 35-39 ans. Il y a peu de prescription aux âges extrêmes.

Le graphique montre cette répartition :



Graphique 2 : Total des prescription de corticoïdes en fonction de l'âge

Les corticoïdes sont prescrits seuls en moyenne dans 34,74% des cas. Le maximum de prescription de corticoïde seul se trouve dans la classe d'âge des moins de 1 an et le minimum chez les 85-89 ans avec 25,83% comme le montre ce graphique :

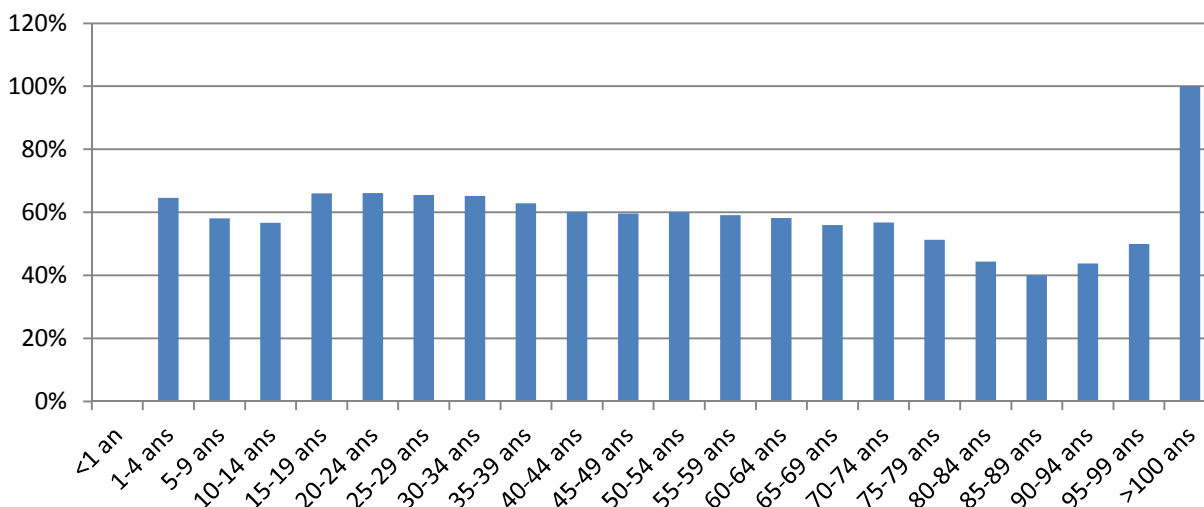


Graphique 3 : Prescription de corticoïdes seuls en fonction de l'âge

Il y a une co-prescription d'antibiotique avec un corticoïde dans, en moyenne, 56,57% des ordonnances. Sur le graphique suivant, on voit que les plus de

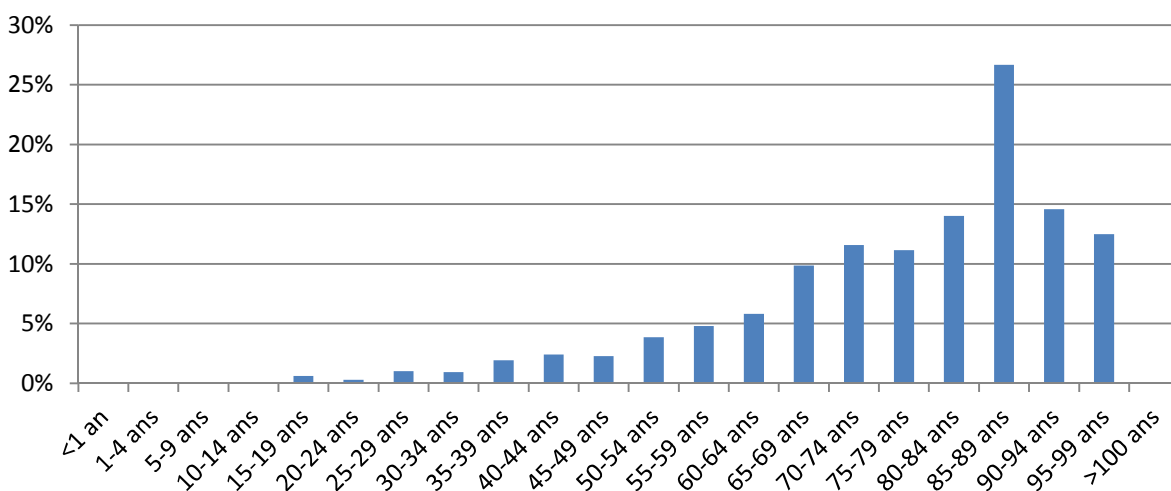


100 ans et les 20-24 ans (66,16% des prescriptions) en bénéficient le plus alors qu'il n'y a pas eu de prescription d'antibiotique chez les moins de 1 an.



Graphique 4 : Prescription de corticoïdes et d'antibiotique en fonction de l'âge

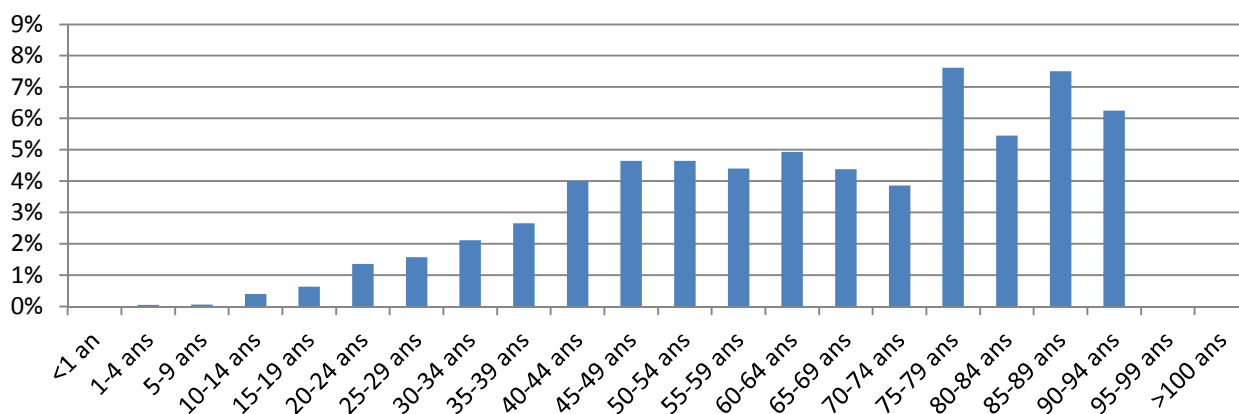
On note la prescription conjointe de corticoïde et d'IPP dans, en moyenne, 5,66% des ordonnances. Les âges extrêmes n'ont pas eu de prescription d'IPP. On remarque également une prescription croissante d'IPP avec l'âge jusqu'à un pic dans la tranche d'âge des 85-89 ans : 26,67% de prescription d'IPP et de corticoïdes sur cette tranche d'âge.



Graphique 5 : Prescription de corticoïdes et d'IPP en fonction de l'âge



Quant à la prescription de médicament ORL et corticoïde, associée à un antibiotique et un IPP, elle augmente également avec l'âge avec un maximum entre 75-79 ans : 7,62% des prescriptions. Le pourcentage moyen de prescription de corticoïde plus antibiotique plus IPP, quel que soit l'âge, est de 2,89%.



Graphique 6 : Prescription de corticoïdes, d'IPP et antibiotique en fonction de l'âge

1.4.3 Prescriptions de corticoïdes en fonction du lieu de vie

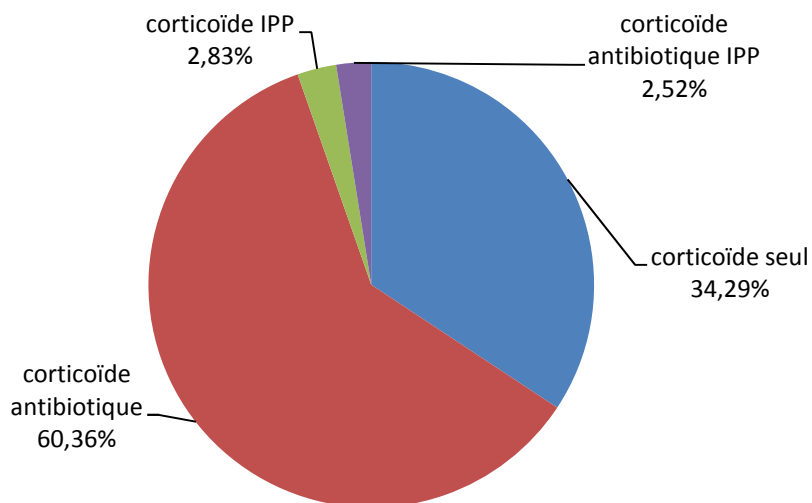
1.4.3.1 Milieu urbain

Comme vu précédemment, 61 631 personnes soit 79,98% vivent en milieu urbain. Parmi eux, 11 551 ont eu au moins une prescription de corticoïde ce qui représente 18,74% de la population urbaine.

Certains patients ayant eu plus d'une prescription de corticoïde durant la période hivernale, il y a eu en tout 13 037 prescriptions de corticoïde répartis comme suit :

- 34,29% de médicament ORL plus corticoïde seul
- 60,36% de médicament ORL plus corticoïde plus un antibiotique
- 2,83% de médicament ORL plus corticoïde plus un IPP

- 2,52% de médicament ORL plus un corticoïde plus un antibiotique et un IPP.

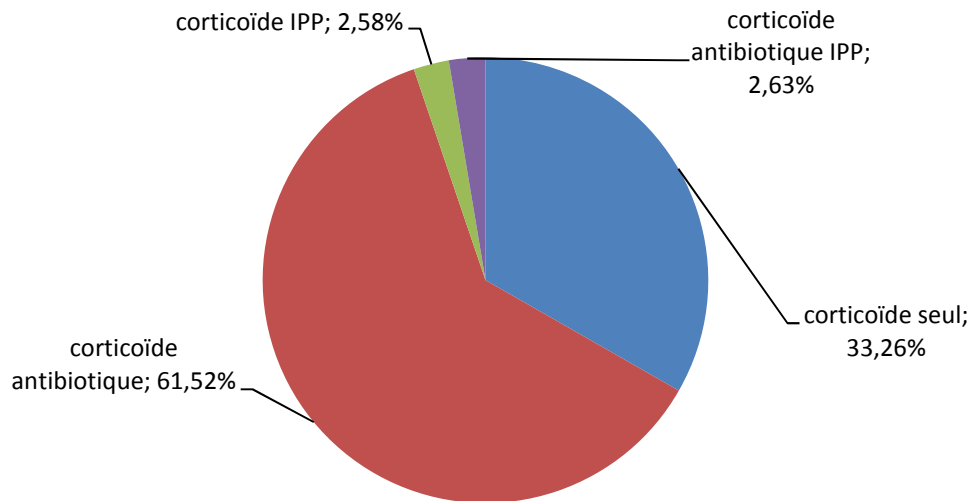


1.4.3.2 Milieu rural

20,02% de la population de l'étude vit en milieu rural. 3 319 d'entre eux soit 21,51% ont reçu des corticoïdes à une ou plusieurs reprises.

Au total, 3 758 ordonnances de corticoïdes ont été émises en milieu rural avec :

- 33,26% de médicament ORL plus corticoïde seul
- 61,52% de médicament ORL plus corticoïde plus un antibiotique
- 2,58% de médicament ORL plus corticoïde plus un IPP
- 2,63% de médicament ORL plus corticoïde plus un antibiotique plus un IPP.



1.4.3.3 Conclusion

Comme le montrent les 2 graphiques précédents, la répartition des prescriptions de corticoïde seul ou associé à des IPP ou des antibiotiques ou aux 2 est sensiblement identique. De plus, il n'y a pas de différence significative de prescription de corticoïde en milieu rural ou urbain ($p > 0,05$ selon test exact de Fisher).

2. ANALYSE ET DISCUSSION

2.1 Limites et biais

Notre étude s'intéresse à la corticothérapie en cure courte alors que dans la littérature, nous retrouvons plus de données sur les corticoïdes au long cours et leurs effets indésirables.

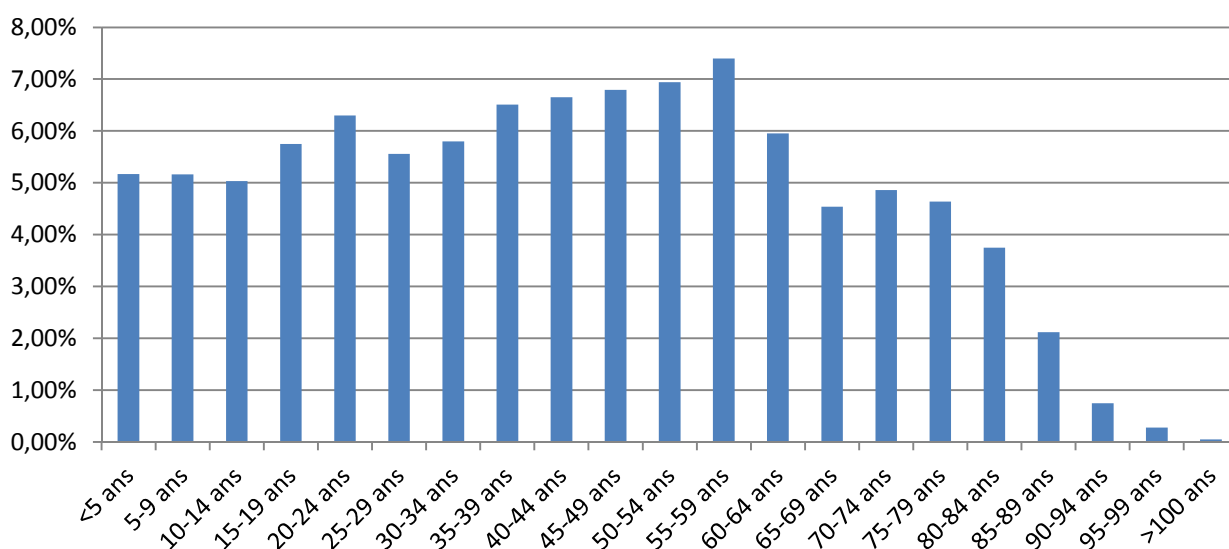
-La première limite concerne la population étudiée. En effet, nous avons seulement eu accès aux données concernant les assurés du régime général. Il n'y a donc pas de représentation des professions agricoles (MSA) ni des

professions libérales. Cependant le régime général représente 83,5% des assurés.

-80% des patients de l'étude vivent en milieu urbain.

-La répartition hommes-femmes est sensiblement équivalente à la population de Haute-Vienne avec 43% d'hommes et 57% de femmes dans notre étude, versus 48-52% en Haute-Vienne (données de l'Insee de 2008).

La pyramide des âges de Haute-Vienne, toujours sur des données de 2008 et après calcul des pourcentages, est la suivante :



En comparant ces pourcentages à ceux de notre étude, on note dans notre étude, une plus grande représentation des catégories les plus jeunes. Ceci s'explique par le fait de l'incidence plus élevée chez les plus jeunes des pathologies ORL.

-Autre limite de cette étude, l'absence des ordonnances. Les données obtenues indiquent le nombre d'ordonnance délivrée par patient et comprenant les médicaments sélectionnés. Nous ne savons donc pas, par exemple, quel antibiotique est le plus prescrit en pathologie ORL.

-Un autre biais réside dans le fait que pour être prise en compte, une ordonnance devait comporter au moins un médicament à visée ORL ce qui signifie que, par exemple, une otite traitée par corticoïde oral mais sans médicament à visée ORL, n'est pas prise en compte dans cette étude.

-De même, un patient traité en première intention sans corticoïde peut avoir été pris en compte alors que son traitement en deuxième intention avec corticoïde n'aura pas été pris en compte s'il survient après la fin de la période de référence de l'étude (novembre 2010-février 2011). Inversement, un traitement de deuxième intention avec corticoïde, peut avoir été pris en compte alors que le premier traitement survenu avant le 1 novembre 2010 n'a pas été inclus dans l'étude.

2.2 Conclusion

Quel que soit l'âge et le lieu de vie, la prescription de corticoïdes dans les pathologies ORL est de 20,15% parmi les 77 058 patients de notre étude.

Parmi ces prescriptions, en moyenne 56,57% sont faites avec une couverture antibiotique quel que soit l'âge et 34,74% avec un corticoïde seul. Dans plus de la moitié des cas, il y a donc eu co-prescriptions de corticoïdes et d'antibiotiques mais nous ne savons pas si l'antibiotique est prescrit pour traiter un foyer infectieux ou en prévention d'effet secondaire possible des corticoïdes.

Le lieu d'exercice du médecin (rural ou urbain) ne modifie pas les prescriptions, avec en moyenne 33,7% de corticoïde seul et 60,9% de corticoïde plus antibiotique.

CONCLUSION

Les stéroïdes synthétisés par nos surrénales se groupent en trois catégories : les androgènes, les minéralocorticoïdes et les glucocorticoïdes. Ces derniers, produits par l'homme, ont une action anti-inflammatoire, antiallergique, immunosuppressive, cytotoxique et plus ou moins minéralocorticoïde. En prescription de courte durée, seul l'effet anti-inflammatoire est recherché et la majorité des effets secondaires rencontrés concerne le système nerveux central.

Les différentes méta-analyses retrouvées pour ce travail montrent un effet antalgique plus important des corticoïdes versus placebo ou anti-inflammatoire non stéroïdien, mais doivent être complétées par d'autres études évaluant les corticoïdes sans antibiothérapie et avec une meilleure méthodologie.

Les recommandations publiées ne posent pas d'indication à la prescription de corticoïdes per os en pathologie ORL, à l'exception de la sinusite hyperalgique de l'adulte. Peu d'études s'intéressent à la réalité de cette prescription par les médecins généralistes.

Notre étude, malgré ses limites, montre une prescription par les médecins généralistes de Haute-Vienne d'environ 20% de corticoïdes per os dans des pathologies ORL avec une antibiothérapie associée dans la moitié des cas.

Il existe donc une différence entre les recommandations et les prescriptions par les médecins. Notre travail ne nous permet pas d'établir de raison à cette différence et cela devrait faire l'objet d'une autre étude, cette fois qualitative, s'adressant directement aux médecins pour connaître les déterminants de leur prescriptions. La connaissance de ces déterminants, associée aux recommandations et aux données de la science, permettrait de proposer des formations aux médecins pour adapter leurs prescriptions.

Il serait également intéressant d'effectuer un travail identique concernant les prescriptions des médecins ORL et de le comparer à celui-ci.

ANNEXES

Annexe 1 : corticoïdes disponibles [Vidal 2009]+demi-vie biologique [4]

ANTI-INFLAMMATOIRES STÉROÏDIENS (AIS) : CORTICOÏDES
VOIE ORALE
• Bétaméthasone Célestamine cp Célestène cp dispers séc, sol buv
• Dexaméthasone Dectancyl cp
• Méthylprednisolone Médrol cp, cp séc
• Prednisolone Solupred cp efferv, cp orodispers, sol buv
• Prednisone Cortancyl cp, cp séc
VOIE INJECTABLE : ACTION IMMÉDIATE
• Bétaméthasone Betnesol sol inj Célestène sol inj
• Méthylprednisolone Solu-Médrol lyoph et sol p us parentér, pdre et solv p sol inj, pdre p sol inj
VOIE INJECTABLE : ACTION PROLONGÉE
• Bétaméthasone Célestène Chronodose susp inj Diprostène susp inj
• Cortivazol Altim susp inj
• Méthylprednisolone Dépo-Médrol susp inj
• Prednisolone Hydrocortancyl susp inj
• Triamcinolone Hexatrione susp inj Kenacort Retard susp inj

TABLEAU III. DEMI-VIE BIOLOGIQUE DES CORTICOÏDES (EN HEURES)

Groupe	Dénomination	Demi-vie biologique (heures)
Corticoïdes naturels	Hydrocortisone	8-12
Corticoïdes delta	Prednisone	12-36
	Prednisolone	
Corticoïdes delta méthylés	Méthylprednisolone	12-36
Corticoïdes delta fluorés	Triamcinolone	12-36
	Bétaméthasone	36-54
Corticoïdes acétylés	Dexaméthasone	36-54

Corticoïdes et corticothérapie

Annexe 2 : 2 études étudiant un corticoïde oral dans la rhinosinusite aigue contre placebo [28]

Table 7-2. Treatment with oral corticosteroids in acute rhinosinusitis

<i>study</i>	<i>drug</i>	<i>antibiotic</i>	<i>number</i>	<i>effect</i>	<i>effect at end of treatment</i>	<i>level of evidence</i>
Gehanno, 2000 ⁽⁶¹⁴⁾	8 mg methylprednisolone TDS	amoxicillin clavulanate	417	significant reduction of headache and facial pain	no statistical difference at 14 days	Ib
Klossek, 2004 ⁽⁶¹⁵⁾	oral prednisone	cefepodoxime	289	improvement in pain, nasal obstruction and consumption of paracetamol during first 3 days	no statistical difference at end of study	Ib

Annexe 3 : recommandations européennes sur la rhinosinusite chez l'adulte et chez l'enfant [28]

Table 13-1. Treatment evidence and recommendations for adults with acute rhinosinusitis

<i>therapy</i>	<i>level</i>	<i>grade of recommendation</i>	<i>relevance</i>
oral antibiotic	Ia	A	yes: after 5 days, or in severe cases
topical corticosteroid	Ib	A	yes
topical steroid and oral antibiotic combined	Ib	A	yes
oral corticosteroid	Ib	A	yes reduces pain in severe disease
oral antihistamine	Ib	B	yes, only in allergic patients
nasal douche	Ib (-)#	D	no
decongestant	Ib (-)#	D	yes, as symptomatic relief
mucolytics	none	no	no
phytotherapy	Ib	D	no

: Ib (-) study with a negative outcome

Table 13-2. Treatment evidence and recommendations for children with acute rhinosinusitis

<i>therapy</i>	<i>level</i>	<i>grade of recommendation</i>	<i>relevance</i>
oral antibiotic	Ia	A	yes: after 5 days, or in severe cases
topical corticosteroid	IV	D	yes
topical steroid on top of oral antibiotic	Ib	A	yes
topical decongestant	III (-)	C	no
saline douching	IV	D	yes

Annexe 4 : recommandation d'utilisation des IPP [Haute Autorité de Santé]2009



Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte

La HAS a réévalué l'utilisation chez l'adulte des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) à partir d'une analyse critique de la littérature et des études cliniques les plus récentes.

- **Cinq molécules** sont actuellement disponibles, dont trois sont **généralisées**.
 - Ésoméprazole (Inexium®). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
 - Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro® et génériques). *Demi-dose : 15 mg. Pleine dose : 30 mg.*
 - Oméprazole (Mopral®, Zoltum®, génériques). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
 - Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp® et génériques). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
 - Rabéprazole (Pariet®). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
- **Les IPP ont trois indications principales¹** :
 - traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO ;
 - prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque ;
 - éradication d'*Helicobacter pylori* et traitement des ulcères gastroduodénaux.

Le libellé exact des indications et la posologie diffèrent selon les produits.

L'ESSENTIEL

Pas de différence d'efficacité et de tolérance entre les IPP

- La réévaluation de la HAS n'a pas démontré de différence d'efficacité cliniquement pertinente entre les IPP. Elle n'a pas mis en évidence de différence entre les IPP pour la survenue d'effets indésirables.
- Rien ne permettant de recommander un IPP plutôt qu'un autre dans une indication donnée et les coûts de traitement étant différents, la prescription doit toujours observer la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

⚠ De nombreuses prescriptions injustifiées

- Un nombre important de prescriptions d'IPP sont faites dans des situations cliniques hors AMM. En l'état actuel des connaissances, ces prescriptions sont **injustifiées**, notamment dans :
 - la **dyspepsie fonctionnelle** (sauf si un RGO est associé) ;
 - la **prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque** (moins de 65 ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde).

1. Tous les IPP sont aussi indiqués dans le syndrome de Zollinger-Ellison, maladie grave et rare qui n'est pas évoquée dans ce document.

Annexe 5 : lettre adressée au Dr Tilly (direction régionale du service médical de l'Assurance Maladie) pour obtention de l'accord pour l'accès aux données de l'assurance Maladie.

Limoges, le 08 décembre 2011

Monsieur,

Je me permets de vous contacter à propos de mon travail de thèse. En effet, je viens de finir mon internat de médecine générale à l'université de Limoges. Je souhaite réaliser ma thèse sur les corticoïdes, sous la direction du Dr NICOT (médecin généraliste à Panazol).

J'ai choisi ce thème suite aux constatations suivantes : lors de mes stages en médecine générale, j'ai remarqué une large prescription de corticoïdes per os par les généralistes dans les pathologies ORL. Or les recherches documentaires que j'ai effectuées ne retrouvent pas d'indications des corticoïdes. (conférence de consensus des infections ORL 1996/étude de 1997 sur adjonction de corticoïdes à une antibiothérapie dans l'otite moyenne aiguë) . De plus, lors de mes passages aux urgences, il m'est arrivé de voir des patients consulter pour des effets secondaires de ce traitement. (étude ORL à Paris en 2006 sur les cellulites et corticoïdes)

Je m'interroge donc sur la prescription des corticoïdes per os en cures courtes par les médecins généralistes notamment en ORL. J'ai notamment trouvé une étude de 2009 à Montpellier sur cette prescription et les rhinopharyngites dont j'attends les résultats.

J'ai rencontré le 05/12/11 le Docteur Michel Deysson qui m'a aidé à définir un angle de recherche pour ma thèse. Je vous écris donc ce jour pour vous demander l'autorisation d'effectuer cette recherche parmi les données à la disposition de l'assurance maladie.

Merci de votre attention

Veillez accepter, Monsieur, mes sincères salutations.

Annexe 6 : quelques résultats de Paradox

sexe

The screenshot shows a Paradox window with a menu bar: - Uue Requête Etat Créer Modifier Image Fiches Outils Scripts Quitter. The main area displays a table with the following data:

REPONSE	Sexe	Compte de Numéro
1	1	33264
2	2	43794

The status bar at the bottom indicates '1 sur 2' and provides keyboard shortcuts: F1 Aide, F7 Fiche, Alt-F9 CoEdition, and MenuPr.

Age

The first screenshot shows a Paradox window with a menu bar: - Uue Requête Etat Créer Modifie. The main area displays a table with the following data:

REPONSE	Ag	Compte de Numéro
1	0	43
2	1	7634
3	10	5152
4	100	19
5	15	4017
6	20	2984
7	25	4084
8	30	4635
9	35	5025
10	40	4950
11	45	4560
12	5	7490
13	50	4441
14	55	4773
15	60	4717
16	65	3285
17	70	2526
18	75	2660
19	80	2138
20	85	1289

The status bar at the bottom indicates '1 sur 22' and provides keyboard shortcuts: F1 Aide, F7 Fiche, Alt-F9 CoEdit.

The second screenshot shows a Paradox window with a menu bar: - Uue Requête Etat Créer Modifie. The main area displays a table with the following data:

REPONSE	Ag	Compte de Numéro
3	10	5152
4	100	19
5	15	4017
6	20	2984
7	25	4084
8	30	4635
9	35	5025
10	40	4950
11	45	4560
12	5	7490
13	50	4441
14	55	4773
15	60	4717
16	65	3285
17	70	2526
18	75	2660
19	80	2138
20	85	1289
21	90	492
22	95	144

The status bar at the bottom indicates '22 sur 22' and provides keyboard shortcuts: F1 Aide, F7 Fiche, Alt-F9 CoEdit.

0 correspond au moins de 1 an ; 1 aux enfants de 1 à 4 ans ; 5 aus enfants de 5 à 9 ans ; 10 aux 10-14ans ; 15 aux 15-19 ans ; 20 aux 20-24 ans ; 25 aux

25-29 ans ; 30 aux 30-34 ans ; 35 aux 35-39 ans ; 40 aux 40-44 ans ; 45 aux 45-49 ans ; 50 aux 50-54 ans ; 55 aux 55-59 ans ; 60 aux 60-64 ans ; 65 aux 65-69 ans ; 70 aux 70-74 ans ; 75 aux 75-79 ans ; 80 aux 80-84 ans ; 85 aux 85-89 ans ; 90 aux 90-94 ans ; 95 aux 95-99 ans et CT aux 100 ans et plus.

Prescription de médicaments ORL+ corticoïdes en fonction de l'âge

Paradox

- Vue Requête Etat Créer Modifier Image Fiches C

Reponse			
REPONSE	Ag	Orl_cort	Compte de Numéro
1	0	0	40
2	0	1	3
3	1	0	6940
4	1	1	653
5	1	2	36
6	1	3	5
7	10	0	4739
8	10	1	398
9	10	2	15
10	100	0	19
11	15	0	3767
12	15	1	243
13	15	2	6
14	15	3	1
15	20	0	2782
16	20	1	193
17	20	2	7
18	20	3	2
19	25	0	3813
20	25	1	261

1 sur 93

F1 Aide F7 Fiche Alt-F9 CoEdition

Paradox

- Vue Requête Etat Créer Modifier Image Fiches

Reponse			
REPONSE	Ag	Orl_cort	Compte de Numéro
20	25	1	261
21	25	2	8
22	25	3	1
23	25	4	1
24	30	0	4283
25	30	1	329
26	30	2	22
27	30	3	1
28	35	0	4610
29	35	1	391
30	35	2	22
31	35	3	2
32	40	0	4538
33	40	1	390
34	40	2	17
35	40	3	3
36	40	4	1
37	40	6	1
38	45	0	4220
39	45	1	322

39 sur 93

F1 Aide F7 Fiche Alt-F9 CoEdition

Paradox

- Uue Requête Etat Créer Modifier Image Ficl

REPONSE	Ag	Orl_cort	Compte de Nu	Reponse =
39	45	1		322
40	45	2		14
41	45	3		2
42	45	4		1
43	45	6		1
44	5	0		6802
45	5	1		651
46	5	2		35
47	5	3		2
48	50	0		4136
49	50	1		294
50	50	2		9
51	50	3		2
52	55	0		4477
53	55	1		275
54	55	2		16
55	55	3		3
56	55	4		2
57	60	0		4455
58	60	1		248

58 sur 93

F1 Aide F7 Fiche Alt-F9 CoEdition

Paradox

- Uue Requête Etat Créer Modifier Image Ficl

REPONSE	Ag	Orl_cort	Compte de Nu	Reponse =
58	60	1		248
59	60	2		10
60	60	3		3
61	60	6		1
62	65	0		3144
63	65	1		129
64	65	2		8
65	65	3		1
66	65	4		1
67	65	5		1
68	65	6		1
69	70	0		2422
70	70	1		101
71	70	2		2
72	70	3		1
73	75	0		2577
74	75	1		72
75	75	2		6
76	75	3		4
77	75	6		1

77 sur 93

Paradox

- Uue Requête Etat Créer Modifier Image Fich

[] Reponse =

REPOSSE	Age	Orl_cort	Compte de Nur
74	75	1	72
75	75	2	6
76	75	3	4
77	75	6	1
78	80	0	2062
79	80	1	67
80	80	2	2
81	80	3	6
82	80	4	1
83	85	0	1261
84	85	1	26
85	85	2	1
86	85	3	1
87	90	0	482
88	90	1	7
89	90	2	1
90	90	4	2
91	95	0	142
92	95	1	1
93	95	2	1

93 sur 93

Prescription médicaments ORL+corticoïdes+antibiotique en fonction de l'âge

Paradox

- Uue Requête Etat Créer Modifier Image Fi

[] Reponse

REPONSE	Age	Orl_cort_a	Compte de N
1	0	0	43
2	1	0	6458
3	1	1	1026
4	1	2	123
5	1	3	24
6	1	4	2
7	1	5	1
8	10	0	4626
9	10	1	489
10	10	2	35
11	10	3	1
12	10	4	1
13	100	0	18
14	100	1	1
15	15	0	3530
16	15	1	457
17	15	2	27
18	15	3	3
19	20	0	2574
20	20	1	386

1 sur 80

Paradox

- Uue Requête Etat Créer Modifier Image Fi

[] Reponse

REPONSE	Age	Orl_cort_a	Compte de N
20	20	1	386
21	20	2	20
22	20	3	4
23	25	0	3525
24	25	1	537
25	25	2	19
26	25	3	3
27	30	0	3919
28	30	1	668
29	30	2	39
30	30	3	9
31	35	0	4234
32	35	1	738
33	35	2	46
34	35	3	7
35	40	0	4215
36	40	1	677
37	40	2	55
38	40	3	3
39	45	0	3951

39 sur 80

Paradox

- Uue Requête Etat Créer Modifier Image Fi

[] Reponse

REPONSE	Ag	Orl_cort_a	Compte de N
39	45	0	3951
40	45	1	571
41	45	2	31
42	45	3	7
43	5	0	6578
44	5	1	828
45	5	2	74
46	5	3	7
47	5	4	3
48	50	0	3878
49	50	1	522
50	50	2	38
51	50	3	3
52	55	0	4205
53	55	1	535
54	55	2	30
55	55	3	3
56	60	0	4217
57	60	1	472
58	60	2	26

58 sur 80

Paradox

- Uue Requête Etat Créer Modifier Image Fi

[] Reponse

REPONSE	Ag	Orl_cort_a	Compte de N
58	60	2	26
59	60	3	1
60	60	4	1
61	65	0	2994
62	65	1	275
63	65	2	16
64	70	0	2317
65	70	1	197
66	70	2	12
67	75	0	2491
68	75	1	163
69	75	2	6
70	80	0	2026
71	80	1	110
72	80	2	2
73	85	0	1243
74	85	1	44
75	85	2	2
76	90	0	472
77	90	1	19

77 sur 80

Paradox

- Vue Requête Etat Créer Modifier Image Fi

Reponse

REPONSE	Ag	Orl_cort_a	Compte de N
61	65	0	2994
62	65	1	275
63	65	2	16
64	70	0	2317
65	70	1	197
66	70	2	12
67	75	0	2491
68	75	1	163
69	75	2	6
70	80	0	2026
71	80	1	110
72	80	2	2
73	85	0	1243
74	85	1	44
75	85	2	2
76	90	0	472
77	90	1	19
78	90	2	1
79	95	0	140
80	95	1	4

80 sur 80

Prescription médicaments ORL+corticoïde+IPP en fonction de l'âge

Paradox

- Vue Requête Etat Créer Modifier Image Fi

Reponse

REPONSE	Ag	Orl_cort_i	Compte de N
1	0	0	43
2	1	0	7633
3	1	1	1
4	10	0	5151
5	10	1	1
6	100	0	19
7	15	0	4013
8	15	1	3
9	15	2	1
10	20	0	2982
11	20	1	2
12	25	0	4075
13	25	1	9
14	30	0	4625
15	30	1	9
16	30	2	1
17	35	0	4999
18	35	1	26
19	40	0	4923
20	40	1	26

1 sur 71

Paradox

- Vue Requête Etat Créer Modifier Image Fi

Reponse	Ag	Orl_cort_i	Compte de N
20	40	1	26
21	40	6	1
22	45	0	4538
23	45	1	20
24	45	2	1
25	45	3	1
26	5	0	7490
27	50	0	4407
28	50	1	31
29	50	2	2
30	50	4	1
31	55	0	4731
32	55	1	38
33	55	2	2
34	55	3	1
35	55	4	1
36	60	0	4677
37	60	1	35
38	60	2	1
39	60	3	2

39 sur 71

Paradox

- Vue Requête Etat Créer Modifier Image Fi

Reponse	Ag	Orl_cort_i	Compte de N
39	60	3	2
40	60	5	2
41	65	0	3245
42	65	1	31
43	65	2	5
44	65	3	3
45	65	4	1
46	70	0	2498
47	70	1	21
48	70	2	1
49	70	3	2
50	70	4	4
51	75	0	2636
52	75	1	16
53	75	2	4
54	75	3	2
55	75	4	2
56	80	0	2115
57	80	1	17
58	80	2	3

58 sur 71



Paradox

- Vue Requête Etat Créer Modifier Image Fi

[] Reponse

REPONSE	Ag	Orl_cort_i	Compte de N
52	75	1	16
53	75	2	4
54	75	3	2
55	75	4	2
56	80	0	2115
57	80	1	17
58	80	2	3
59	80	3	1
60	80	4	1
61	80	6	1
62	85	0	1269
63	85	1	13
64	85	2	4
65	85	3	2
66	85	5	1
67	90	0	486
68	90	1	5
69	90	2	1
70	95	0	143
71	95	1	1

71 sur 71

Prescription médicaments ORL+corticoïde+antibiotique+IPP en fonction de l'âge

Paradox

- Vue Requête Etat Créer Modifier Image Fi

[] Reponse

REPONSE	Ag	Tous	Compte de N
1	0	0	43
2	1	0	7633
3	1	1	1
4	10	0	5148
5	10	1	4
6	100	0	19
7	15	0	4012
8	15	1	5
9	20	0	2975
10	20	1	9
11	25	0	4070
12	25	1	14
13	30	0	4610
14	30	1	25
15	35	0	4992
16	35	1	30
17	35	2	3
18	40	0	4900
19	40	1	47
20	40	2	3

1 sur 46

Paradox

- Uue Requête Etat Créer Modifier Image Fi

[] Reponse

REPONSE	Ag	Tous	Compte de N
20	40	2	3
21	45	0	4512
22	45	1	45
23	45	2	3
24	5	0	7489
25	5	1	1
26	50	0	4394
27	50	1	47
28	55	0	4729
29	55	1	43
30	55	2	1
31	60	0	4672
32	60	1	45
33	65	0	3261
34	65	1	24
35	70	0	2511
36	70	1	15
37	75	0	2635
38	75	1	24
39	75	2	1

39 sur 46

Paradox

- Uue Requête Etat Créer Modifier Image Fi

[] Reponse

REPONSE	Ag	Tous	Compte de N
27	50	1	47
28	55	0	4729
29	55	1	43
30	55	2	1
31	60	0	4672
32	60	1	45
33	65	0	3261
34	65	1	24
35	70	0	2511
36	70	1	15
37	75	0	2635
38	75	1	24
39	75	2	1
40	80	0	2124
41	80	1	14
42	85	0	1280
43	85	1	9
44	90	0	489
45	90	1	3
46	95	0	144

46 sur 46

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Observatoire Hivern@le-KhiObs, Toubiana L., Clarisse T., N'Guyen T.T., Landais P. « surveillance épidémiologique des pathologies hivernales de la sphère ORL chez l'enfant en France ». *Institut de Veille Sanitaire*. 6 janvier 2009,. Bulletin épidémiologique n°1.
- [2] Dommergues J.P., Chalumeau M. « Corticothérapie chez l'enfant ». Juin 2010.
- [3] Mauvy C. *Corticothérapie et fonction surrénalienne* : Limoges, juin 1999. Thèse n°322.
- [4] Wechsler B., Chosidow O. « Corticoïdes et corticothérapie ». Aout 1997.
- [5] Muster D. « Médicaments de l'inflammation ». *EMC stomatologie*. 2005.
- [6] Jacqz-Aigrain E., Burtin P., Azevedo I., Cavaillon J.M., Cezard J.P., Czernichow P., Le Bourgeois M., Mahut B., Mercier J.C., Narcy P. « Les corticoïdes : pharmacologie et indication des cures courtes en pédiatrie ». *Arch Pediatr*. 1995. 2, p.353-364.
- [7] Hayward G., Thompson M., Heneghan C., Perera R., Del Mar C., Glasziou P. « Corticosteroids for pain relief in sore throat : systematic review and méta-analysis ». *BMJ*. 2009. 339:b2976.
- [8] Hayward G., Thompson M.J., Heneghan C.J., Perera R., Del Mar C.B., Glasziou P.P. « Corticosteroids for the common cold ». *Cochrane database syst.rev*. 2012. 15 ;8 :CD008116.
- [9] Venekamp R.P, Thompson M.J, Hayward G., Heneghan C.J, Del Mar C.B, Perera R., Glasziou P.P, Rovers M.M. « Systemic corticosteroids for acute sinusitis ». [En ligne] *Cochrane Summaries*. Décembre 2011.
- [10] Russel K.F., Liang Y., O'Gorman K., Johnson D.W., Klassen T.P. « Glucocorticoids for croup ». [en ligne] *Cochrane Library*. 2012.
- [11] Pr Brion N. « Les corticoïdes et la corticothérapie. Cure courte-urgence-cure prolongée-cas particuliers ». 1995-1996



- [12] Just N., Nyunga M., Lelong J., Wallaert B. « Allergie immédiate aux glucocorticoïdes de synthèse oraux ». *La revue de médecine interne*. 2005. 26, p.331-334.
- [13] Warrington T.P., Bostwick J.M. « Psychiatric adverse effects of corticosteroids ». *Mayo clinic Proc.* 2006. 81, 1361-7.
- [14] Stuart F.A., Segal T.Y., Keady S. "adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents". *Arch Dis Child*. 2005. 90, 500-6.
- [15] Tavassoli N., Montastruc-Fournier J., Montastruc J.L., the French Association of Regional Pharmacovigilance Centres. « Psychiatric adverse drug reactions to glucocorticoids in children and adolescents : a much higher risk with elevated doses ». *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008. 66, 4, p.566-567.
- [16] Rénéric J.P., Fournier J., Bouvard M. « Troubles psycho-comportementaux induits par les glucocorticoïdes chez l'enfant et l'adolescent ». *La revue du praticien*. 2006. 56, p.379-380.
- [17] Mateo J., Petipas F., Payen D. « Dermohypodermes bactériennes nécrosantes et fasciites nécrosantes. Cellulites ORL ». *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2006. 25, p.975-977.
- [18] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Société Française d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale, Collège Français d'ORL, Société Française de Pédiatrie, Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique. « 10^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Les infections ORL ». *Méd Mal Infect*. 1996. 26, p. 1-7.
- [19] German C., Barbé J., Thievent S., Charent I., Claveau A., Cochois I., Etienne A.L., Pus Y., Sozet M., Roguet I., Caulin Ch. « Rhinopharyngite aigue de l'enfant ». *Vidal Recos 3^{ème} édition*. 2009. P.1276-1282.
- [20] Ruellan K., Leboulanger N. « Otite moyenne aigue de l'enfant ». *Revue du praticien médecine générale*. Janvier 2012. Tome 26, n°873, p.21-25.
- [21] 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 : afssaps.sante.fr]. octobre 2005.
- [22] Afssaps. « L'Afssaps ne publie pas les recommandations de son groupe de travail sur les infections respiratoires ». [en ligne] <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/L-Afssaps-ne-publie-pas-les->



[recommandations-de-son-groupe-de-travail-sur-les-infections-respiratoires-Point-d-information . décembre 2011.](#)

[23] Narcy Ph. « Anti-inflammatoires (AINS, corticoïdes) dans l'otite aigue pour prévenir l'otite séreuse ». *Méd Mal Infect.* 1997. 27(spécial), p.408-411.

[24] Rédaction Revue Prescrire. « Corticothérapie dans les infections aigues de la sphère ORL ». *Revue Prescrire.* Juillet/aout 2001. Tome 21, n°219, p. 531-534.

[25] Rédaction Revue Prescrire. « Otite moyenne aigue : traitement symptomatique ». *Idées-forces Prescrire [en ligne].* Janvier 2012.

[26] Rédaction Revue Prescrire. « Patients ayant une infection ORL courante ». *Revue Prescrire.* Décembre 2011. Tome 31, n° 338 (suppl interactions médicamenteuses), p.298-307.

[27] Klossek J.M., Quinet B., Bingen E., François M., Gaudelus J., Larnaudie S., Liard F., Péan Y., Roger G., Reveillaud O., Serrano E., Groupe d'étude des sinusites infectieuses de l'enfant. « Etat actuel de la prise en charge des infections rhinosinusiennes aigues de l'enfant en France ». *Médecine et maladies infectieuses.* 2007. 37, p.127-152.

[28] Fokkens W., Lund V., Mullol J., European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. « European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps ». [en ligne]. *Rhinology.* 2007. 45(suppl 20), p.1-139.

[29] NHS UK. « rhinovirus infection : treatment and management ». [en ligne : <http://emedecine.medscape.com>]

[30] Meltzer E.O., Hamilos D.L. « Rhinosinusitis Diagnosis and Management for the Clinician : A Synopsis of Recent Consensus Guidelines ». *Mayo Clinic Proceedings.* Mai 2011. 86(5), p.427-443.

[31] Pessey J.J., Reitz C., Los F. « Rhinosinusites aigues de l'adulte : enquête nationale sur les pratiques en médecine générale ». *Rev Laryngol Otol Rhinol.* 2000. 121, 4, p.237-241.

[32] Rattenni A., Schaub R., Reynes J., Le Moing V., Service des Maladies Infectieuses et Tropicales CHRU Montpellier. « Fréquence et déterminants de prescription d'une corticothérapie orale en cure courte dans la rhinopharyngite en médecine générale ». *Médecine des maladies infectieuses/résumé des posters.* 2009. 39, p.570-571.

[33] Fardet L., Blanchon Th., Perdoncini-Roux A., Réseau Sentinelles, Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale. « Protocole d'étude épidémiologique Sentinelles. Effets secondaires des corticoïdes. Perception par les médecins généralistes des effets secondaires des corticoïdes oraux ». *Réseau Sentinelles-Protocole étude Corticoïde [en ligne]*. Septembre 2007.

[34] Perdoncini-Roux A., Blanchon Th., Hanslik Th., Lasserre A., Turbelin C., Dorleans Y., Cabane J., Fardet L. « Mesures adjuvantes à une corticothérapie systémique prolongée. Pratiques des médecins généralistes français ». *La revue du praticien supplément*. 2009. Vol 59, p.19-24.

[35] Fardet L., Flahault A., Kettaneh A., Tiev K.P.,Généreau T., Tolédano C., Lebbé C., Cabane J. « Corticosteroid-induced clinical adverse events : frequency, risk factors and patient's opinion ». *British Association of Dermatology*. 2007. 157, p.142-148.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	8
SOMMAIRE	11
INTRODUCTION	14
PREMIERE PARTIE : DONNEES D'EFFICACITE	18
1. HISTORIQUE [2] [3]	18
1.1 Découverte des corticoïdes naturels.....	18
1.2 Corticoïdes de synthèse	18
2. PHARMACOLOGIE [2] [4]	19
2.1 Structure des glucocorticoïdes	20
2.2 Mécanismes d'action des glucocorticoïdes.....	20
2.2.1 Action génomique.....	20
2.2.2 Action non génomique.....	21
2.3 Pharmacodynamie et pharmacocinétique.....	21
2.3.1 Réaction inflammatoire normale [5][6].....	21
2.3.2 Pharmacodynamie [2] [4].....	22
2.3.3 Pharmacocinétique [3] [4]	23
2.3.3.1 Chez le sujet sain.....	23
2.3.3.2 Variations physiologiques de la pharmacocinétique.....	24
2.3.3.3 Pathologies modifiant la pharmacocinétique.....	25
2.4 Propriétés pharmacologiques des glucocorticoïdes [3] [4]	25
2.4.1 Action sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	26
2.4.2 Action sur le métabolisme glucidique.....	26
2.4.3 Action sur le métabolisme lipidique	26
2.4.4 Action sur le métabolisme protéique	26
2.4.5 Effet minéralocorticoïde.....	27
2.4.6 Action sur le système nerveux central	27
2.4.7 Action sur le métabolisme phosphocalcique.....	27



2.5	En résumé.....	28
3.	PRESCRIPTION DES GLUCOCORTICOÏDES PER OS EN CURE COURTE	29
3.1	Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	29
3.2	Interactions [3].....	29
3.2.1	Associations déconseillées	29
3.2.2	Précautions d'emploi	30
3.3	Contre-indications [3].....	32
3.3.1	Absolues	32
3.3.2	Relatives	32
3.3.3	Terrain	32
3.4	Effets secondaires lors d'une cure courte [2][4][11]	33
3.5	Surveillance [11].....	36
3.6	Règles de prescription [2][3][4].....	37
4.	REVUES SYSTEMATIQUES ET RECOMMANDATIONS	38
4.1	Revue systématique	38
4.1.1	Pharyngite [7].....	38
4.1.2	Rhume [8].....	39
4.1.3	Sinusite aiguë [9]	39
4.1.4	Laryngotrachéobronchite [10]	40
4.2	Recommandations.....	41
4.2.1	France.....	41
4.2.1.1	Conférence consensus sur les infections ORL juin 1996 [18].	41
4.2.1.1.1	Rhinopharyngite	41
4.2.1.1.2	Otite moyenne aiguë.....	41
4.2.1.1.3	Angine.....	42
4.2.1.2	Recommandations AFSSAPS octobre 2005 [21]	42
4.2.1.2.1	Rhinopharyngite	42
4.2.1.2.2	Otite moyenne aiguë.....	42
4.2.1.2.3	Angine.....	43
4.2.1.2.4	Sinusite	43
4.2.1.3	Nouvelles recommandations ? [22].....	44
4.2.1.4	Autres publications	46



4.2.1.4.1	Otite séromuqueuse [23] [24] et otite moyenne aiguë [25]	46
4.2.1.4.2	Laryngite aiguë [24].....	46
4.2.1.4.3	Angine [24] [26].....	47
4.2.1.4.4	Rhinosinusite [24] [27]	47
4.2.2	Europe [28][29]	47
4.2.3	Etats Unis [30].....	49
5.	ETAT DES LIEUX	50
6.	PHARMACOVIGILANCE.....	51
6.1	Méthode.....	51
6.2	Résultats.....	51
6.2.1	Age.....	52
6.2.2	Sexe	52
6.2.3	Indications.....	53
6.2.4	Effets indésirables	54
6.3	Discussion	56
6.4	Alertes de pharmacovigilance	60
	DEUXIEME PARTIE: PHARMACOEPIDEMIOLOGIE	61
1.	MATERIEL ET METHODES	61
1.1	Objectifs	61
1.2	Méthodologie	61
1.3	Analyse statistique	62
1.4	Résultats.....	63
1.4.1	Population	63
1.4.1.1	Sexe.....	63
1.4.1.2	Age	63
1.4.1.3	Code postal et ville	64
1.4.2	Prescriptions de corticoïdes en ORL.....	67
1.4.2.1	Généralités.....	67
1.4.2.2	En fonction de l'âge	68
1.4.3	Prescriptions de corticoïdes en fonction du lieu de vie	71
1.4.3.1	Milieu urbain.....	71

1.4.3.2	Milieu rural	72
1.4.3.3	Conclusion	73
2.	ANALYSE ET DISCUSSION	73
2.1	Limites et biais	73
2.2	Conclusion.....	75
	CONCLUSION	76
	ANNEXES	78
	BIBLIOGRAPHIE.....	93
	TABLE DES MATIÈRES	97
	TABLE DES ILLUSTRATIONS	101
	TABLE DES TABLEAUX	102



TABLE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1 : noyau pregnane.....	20
Illustration 2 : effets secondaires psychologiques et comportementaux des corticoïdes.....	35
Illustration 3 : recommandations de traitement de la rhinosinusite aigue de l'adulte.....	49
Graphique 1 : prescription de corticoïdes en ORL.....	68
Graphique 2 : total des prescriptions de corticoïdes en fonction de l'âge.....	69
Graphique 3 : prescription de corticoïdes seuls en fonction de l'âge.....	69
Graphique 4 : prescription de corticoïdes et antibiotique en fonction de l'âge.....	70
Graphique 5 : prescription de corticoïdes et IPP en fonction de l'âge.....	70
Graphique 6 : prescription de corticoïdes, IPP et antibiotique en fonction de l'âge.....	71

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : AMM des corticoïdes per os	p29
Tableau 2 : communes de l'étude et population	p64

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Titre : Prescription par les médecins généralistes de Haute-Vienne de corticoïdes par voie orale dans les pathologies ORL à partir de données de l'assurance maladie de novembre 2010 à février 2011.

RESUME

Sujet : Prescription des corticoïdes en cure courte par les médecins généralistes en ORL et pharmacovigilance.

Objectifs et méthodes : A partir de données de l'Assurance maladie, étude de pharmacoépidémiologie des prescriptions de corticoïdes par voie orale des médecins généralistes de la Haute-Vienne pour des pathologies ORL entre le 1 novembre 2010 et 1 mars 2011.

Résultats : 77058 assurés du régime général en Haute-Vienne ont reçu sur cette période un médicament à visée ORL. Les tranches d'âge les plus représentées sont les enfants âgés de 1 à 4 ans (9,91%) et de 5 à 9 ans (9,72%). Parmi tous ces patients, 20,15% ont eu au moins une prescription de corticoïde par voie orale et parmi eux, 12,20% ont eu une antibiothérapie associée.

Conclusion : notre étude montre, malgré ces limites, une fréquence de prescription importante de corticoïdes per os en ORL qui est inattendue au regard des différentes données scientifiques. Il nous semble nécessaire maintenant de poursuivre ce travail en étudiant les déterminants de ces prescriptions.

Mots clés : corticoïdes per os. Pathologies ORL. Cure courte. Médecine générale.

Title : Prescription of corticosteroids per os by General Practitioner from Haute-Vienne in ENT diseases from november 2010 to february 2011.

ABSTRACT

Background : Prescriptions of corticosteroids' short treatment by General Practitioner in ENT diseases and drug monitoring.

Objectives and methods : Started from the health insurance database, pharmacological and epidemiological study of corticosteroids' prescriptions by General Practitioner in Haute-Vienne in ENT diseases from the first of november 2010 to the first of march 2011.

Results : 77058 insured party from the general plan received drugs for a ENT disease. They were mostly children aged from 1 to 4 (9,91%) and from 5 to 9 years old (9,72%). Among these patients, 20,15% received one corticosteroids prescription and among these 20,15% of patients, 12,20% also get an antibiotic.

Conclusion : Our study shows, despite its limits, an important corticosteroids prescription in ENT diseases which is unexpected because of different scientific data. We think it will be interesting to make an other study in order to find the reasons of these prescriptions.

Key words : corticosteroids per os. ENT diseases. Short treatment. General practice.

