

UNIVERSITE DE LIMOGES

-----  
FACULTE DE PHARMACIE  
-----

Année 1996



Thèse n° 4011  
en 1

**THESE**

POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
-----



présentée et soutenue publiquement  
le 25 novembre 1996  
par

**Anne-Marie GRAND**

née le 06 janvier 1971 à Magnac-laval (Haute-Vienne)

**LA CORTICOTHERAPIE AU LONG COURS CHEZ L'ENFANT :  
EFFETS SECONDAIRES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI.**

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame OUDART, Professeur. . . . . Président  
Monsieur DE LUMLEY, Professeur. . . . . Juge  
Monsieur NOUAILLE, Docteur en médecine. . . . . Juge

# **UNIVERSITE DE LIMOGES**

## **FACULTE DE PHARMACIE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE:** Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

**ASSESEURS:** Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard  
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences

**PROFESSEURS:**

<b>BENEYTOUT Jean-Louis</b>	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BERNARD Michel</b>	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
<b>BOSGIRAUD Claudine</b>	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
<b>BROSSARD Claude</b>	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD Jacques</b>	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT Philippe</b>	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CHULIA Albert</b>	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA Dominique</b>	PHARMACOTECHNIE
<b>DELAGE Christiane</b>	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>GHESTEM Axel</b>	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>HABRIOUX Gérard</b>	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
<b>LACHATRE Gérard</b>	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH Christian</b>	HYGIENE
<b>OUDART Nicole</b>	PHARMACODYNAMIE
<b>RABY Claude</b>	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**POMMARET Maryse**



*A Madame le Professeur N. OUDART,  
Service de Pharmacodynamie,*

*Président et directeur de thèse,*

*Vous m'avez fait un grand honneur  
en acceptant de présider ce jury et  
de diriger ce travail.*

*Veillez recevoir l'expression de ma  
profonde reconnaissance et de mes  
sentiments respectueux.*

*A Monsieur le Dr. Y. NOUAILLE,  
Praticien hospitalier,  
Adjoint au service de pharmacologie et toxicologie,  
Centre de pharmacovigilance,*

*Vous m'avez fait l'honneur d'être  
membre de ce jury et d'avoir  
participé à la préparation  
de ce travail.*

*Je vous en suis très reconnaissante.  
Veuillez recevoir l'expression de  
mes sentiments respectueux.*

*A Monsieur le Professeur DE LUMLEY,  
Professeur des universités,  
Praticien hospitalier,  
Chef de service de pédiatrie,*

*Vous m'avez fait l'honneur de  
bien vouloir juger ce travail,  
d'avoir mis à ma disposition  
les dossiers cliniques.*

*Je vous en remercie et vous  
en suis très reconnaissante.  
Veuillez recevoir l'expression  
de mes sentiments respectueux.*

*A mes parents,*

*A Domi, Sylvie, Nicolas et Sébastien,*

*A toute ma famille,*

*A mes amis,*

*Pour leur aide et leur soutien  
tout au long de ces années et  
au cours de la réalisation de  
cette thèse.*

*Qu'ils acceptent mes sentiments  
les plus chaleureux.*





## SOMMAIRE

	Pages
<b><u>INTRODUCTION</u></b>	7
<b><u>CHAPITRE PREMIER : Le cortisol : hormone naturelle, et les glucocorticoïdes de synthèses</u></b>	9
<b><u>I.- Physiologie</u></b>	9
<b><u>II.- Effets pharmacologiques</u></b>	13
<b><u>A/ Mode d'action</u></b>	13
<b><u>B/ Les effets métaboliques</u></b>	13
1/ Métabolismes glucidique et protéique	13
2/ Métabolisme lipidique	16
3/ Métabolisme phospho-calcique et croissance	16
a) Hormone de croissance : rappel physiologique	16
b) Influence des glucocorticoïdes	16

4/ Métabolisme hydro-électrolytique	18
5/ Action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire	18
<u>C/ Action anti-inflammatoire et immuno-suppressive</u>	19
1/ L'inflammation	19
2/ Les glucocorticoïdes : anti-inflammatoires	19
3/ Effets immuno-supresseurs	22
<u>D/ Autres effets pharmacologiques</u>	22
1/ Action anti-allergique	22
2/ Inhibition de la prolifération cellulaire	24
<u>E/ Action sur le système nerveux central (SNC)</u>	24
<b><u>III.- Effets secondaires de l'utilisation au long cours</u></b>	24
<u>A/ Troubles hydro-électrolytiques</u>	25
1/ Rétention de sodium	25
2/ Fuite de potassium	25
<u>B/ Trouble du métabolisme glucidique : le diabète</u>	25
<u>C/ Trouble du métabolisme lipidique</u>	25
<u>D/ Troubles protidiques</u>	26
1/ Risque musculaire	26
2/ Risques cutanés	26
3/ Troubles digestifs	26
<u>E/ Troubles phospho-calciques</u>	27

1/ Ostéoporose cortisonique	27
2/ Ostéonécrose aseptique de l'os	27
<u>F/ Retard de croissance</u>	27
<u>G/ Troubles endocriniens, Hypocorticisme</u>	28
<u>H/ Troubles oculaires</u>	28
<u>I/ Troubles neuro-psychiques</u>	28
<u>J/ Risques infectieux</u>	28
<b><u>IV.- Conclusions pratiques</u></b>	29
<b>CHAPITRE DEUXIEME : La corticothérapie chez l'enfant.</b>	
Présentation de 3 cas cliniques	31
<b><u>I.- Pathologies concernées</u></b>	31
<u>A/ Rhumatisme articulaire aigu (RAA)</u>	31
1/ Clinique	31
2/ Traitement	32
<u>B/ Arthrite chronique juvénile (ACJ)</u>	32
1/ Clinique	32
a) Maladie de Still	32
b) Rhumatisme chronique	32
2/ Traitement	32
<u>C/ Purpura rhumatoïde</u>	33

1/ Clinique	33
2/ Traitement	33
<u>D/ Lupus érythémateux disséminé (LED)</u>	33
1/ Signes cliniques et biologiques	33
2/ Traitement	34
<u>E/ Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)</u>	34
1/ Clinique	34
2/ Traitement	34
<u>F/ Anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI)</u>	34
1/ Physiopathologie	34
2/ Traitement	35
<u>G/ Périartérite noueuse (PAN)</u>	35
1/ Clinique	35
2/ Traitement	35
<u>H/ Néphrose lipoïdique : syndrome néphrotique idiopathique</u>	35
1/ Signes cliniques et biologiques	35
2/ Traitement	36
<b><u>II.- Modalités des traitements</u></b>	36
<b><u>III.- Effets secondaires observés</u></b>	37
<u>A/ Syndrome de Cushing</u>	38
<u>B/ Retard de croissance</u>	38

<u>C/ Glaucome et cataracte cortisoniques</u>	39
1/ Glaucome cortisonique	41
2/ Cataracte cortisonique	41
3/ Conclusions	41
<b><u>IV.- Précautions d'emploi</u></b>	42
<u>A/ Mesures hygiéno-diététiques et traitements adjuvants</u>	42
<u>B/ Suivis clinique et biologique</u>	43
<u>C/ Problème de croissance</u>	44
<u>D/ Le sevrage</u>	45
<u>E/ Risques infectieux et vaccination</u>	46
<b><u>V.- Cas cliniques</u></b>	47
<u>A/ Généralités</u>	47
1/ Syndrome inflammatoire	47
2/ Syndrome néphotique	47
<u>B/ Cas clinique n°1</u>	48
1/ Histoire de la maladie	48
2/ Evolution de la maladie	48
3/ Traitement et suivi de la maladie	48
4/ Traitements adjuvants	49
5/ Effets secondaires observés	49
<u>C/ Cas cliniques n°2</u>	50

1/ Histoire de la maladie	50
2/ Evolution de la maladie	50
3/ Le traitement	51
4/ Traitements adjuvants	51
5/ Traitement préventif des effets indésirables de la corticothérapie	52
6/ Effets secondaires de la corticothérapie	52
7/ Problème de croissance	53
<u>D/ Cas clinique n°3</u>	54
1/ Histoire de la maladie	55
2/ Traitement et suivi de la maladie	55
3/ Traitements adjuvants	56
4/ Traitements préventifs des effets indésirables de la corticothérapie	57
5/ Effets secondaires de la corticothérapie	57
6/ Les précautions d'emploi	58
<u>E/ Commentaire</u>	58
<b><u>CONCLUSION</u></b>	59
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	60

## INTRODUCTION

C'est KENDALL qui, en 1934, a isolé la cortisone. Elle n'a été synthétisée qu'en 1946. Dans les années suivantes, des travaux ont été réalisés dans le but de déterminer son rôle et son application en médecine.

Dans les années 50 HENCH et ses collaborateurs ont mis en évidence la propriété anti-inflammatoire des corticoïdes (BOUTIN F. et al, 1995a.).

A partir des deux hormones naturelles, cortisone et hydrocortisone (cortisol), des dérivés de synthèse ont été préparés. Il s'agit entre autre de la prednisone, la prednisolone, la méthyl-prednisolone, la bétaméthasone, la dexaméthasone.

Les corticoïdes représentent aujourd'hui une classe thérapeutique importante du fait de leur remarquable efficacité et de leur large utilisation dans de multiples pathologies : inflammatoires, allergiques, immunologiques et cancéreuses.

Malgré leur indiscutable efficacité, ils possèdent des effets secondaires gênants, en particulier lorsqu'ils sont utilisés au long cours. De ce fait, leurs indications ont été limitées à des pathologies particulières où la corticothérapie s'est avérée indispensable.

Certaines pathologies de l'enfant nécessitent la prescription de corticoïdes, par voie orale et de façon prolongée. Malheureusement leur retentissement sur la croissance rend leur maniement beaucoup plus délicat.

Dans cet exposé, nous allons essayer de faire une mise au point sur les effets secondaires reconnus et observés chez des enfants traités au long cours et mettre en

évidence la nécessité d'établir des règles de prescription afin d'améliorer la tolérance tout en permettant une évolution favorable de la maladie.

Trois cas cliniques étayeront ces affirmations.



## **LE CORTISOL : HORMONE NATURELLE, ET LES GLUCOCORTICOÏDES DE SYNTHÈSE**

Ce chapitre permet de rappeler dans un premier temps : la physiologie du cortisol, dans un deuxième temps : les effets pharmacologiques et enfin les effets secondaires de la corticothérapie au long cours administrée per os.

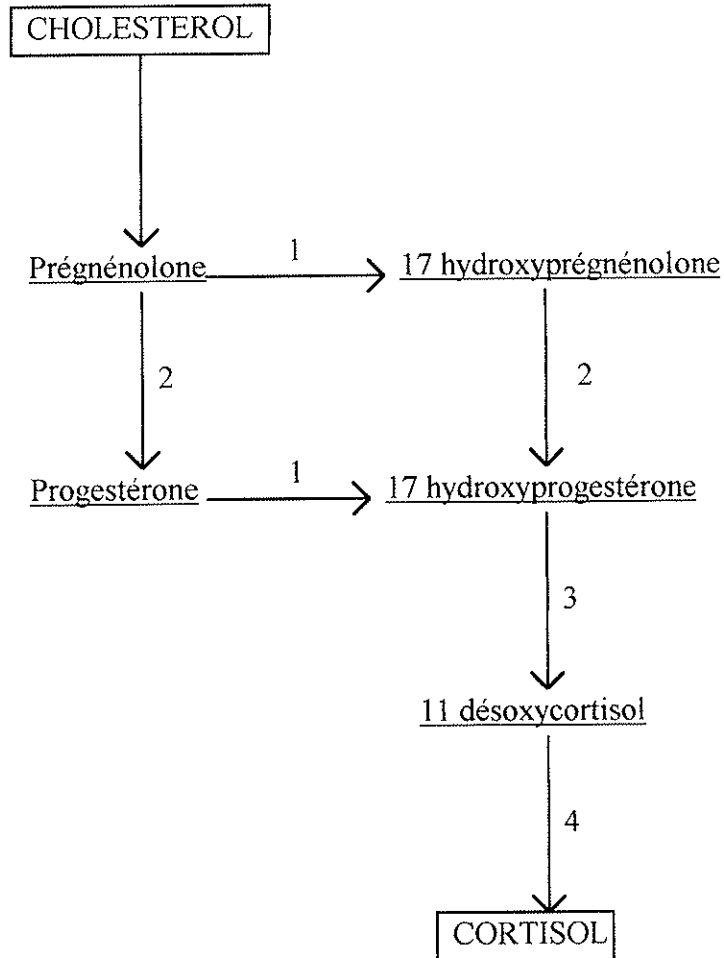
### **I.- PHYSIOLOGIE.**

Les glandes surrénales, qui coiffent chacune un rein, sécrètent des hormones stéroïdiennes. C'est la corticosurrénale qui est à l'origine de la sécrétion du cortisol synthétisé à partir du cholestérol sous l'influence de diverses enzymes (figure 1 page 10).

La régulation se fait par l'intermédiaire de l'ACTH (Adréno Cortico Tropic Hormone) hypophysaire, elle-même sous le contrôle de la CRH (Corticotrophin Releasing Hormone) hypothalamique.

L'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dépend du taux de cortisol circulant qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la libération de l'ACTH et de la CRH. Ainsi toute élévation de la cortisolémie freine la production des hormones hypothalamo-hypophysaires et inversement (figure 2 page 11).

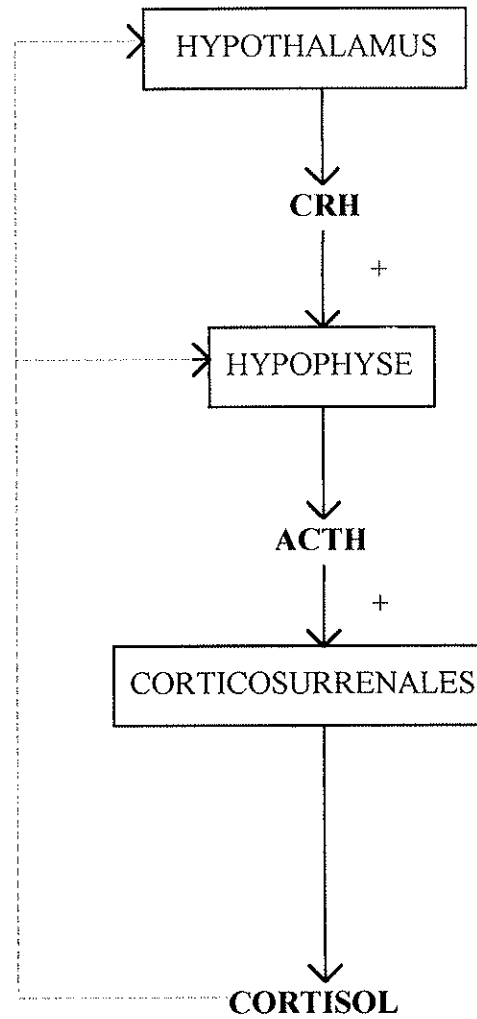
La sécrétion d'ACTH et de cortisol est caractérisée par un rythme circadien, avec un pic vers 8 heures du matin. Toutefois des pics de sécrétions apparaissent régulièrement au cours de la journée (figure 3 page 12).



Principales enzymes :

- 1  $17\alpha$  hydroxylase.
- 2  $3\beta$  deshydrogénase  $\Delta^5$ ,  $\Delta^4$  isomérase.
- 3  $21\beta$  hydroxylase.
- 4  $11\beta$  hydroxylase.

Figure 1.  
Voie de synthèse du cortisol.



CRH : Corticotrophin Releasing Hormone.

ACTH : Adréno Cortico Tropic Hormone.

+ Stimulation.

- - - Rétrocontrôle négatif.

Figure 2.  
Sécrétion hormonale et régulation  
de la synthèse du cortisol.

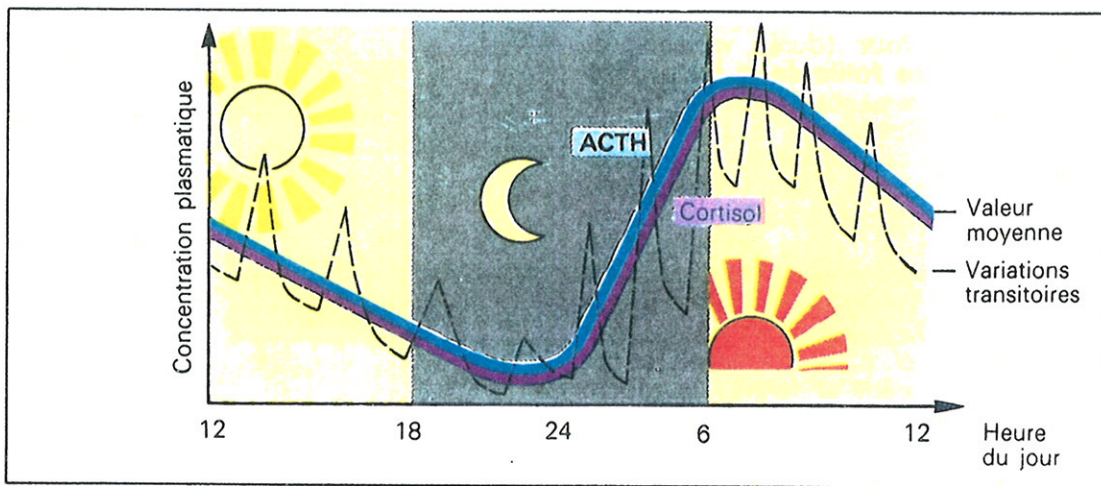


Figure 3.  
Rythme circadien de la sécrétion d'ACTH  
(d'après SILBERNAGL S., DESPOPOULOS A., 1992).

## II.- EFFETS PHARMACOLOGIQUES.

Le cortisol et les dérivés de synthèse utilisés en thérapeutique agissent sur les métabolismes glucidique, lipidique et protéique. C'est pour cette raison qu'ils sont appelés glucocorticoïdes. Ceux utilisés per os figurent dans le tableau I page 14.

### *A/ MODE D'ACTION.*

Le cortisol sanguin (80 à 90 pour 100) est pris en charge par une protéine particulière : la transcortine ou CBG (Corticostéroïd Binding Globulin). Une partie de la fraction restante est liée à l'albumine, une autre reste sous forme libre et exerce alors son action physiologique. Un équilibre s'établit entre la fraction libre et la fraction liée. Certains glucocorticoïdes peuvent être transportés de la même manière par la CBG et l'albumine.

Le cortisol et les glucocorticoïdes (GC) pénètrent dans les cellules cibles par simple diffusion puis se lient à un récepteur spécifique. Le complexe glucocorticoïde-récepteur migre vers le noyau cellulaire et se fixe sur une séquence particulière de l'ADN (acide désoxyribonucléique). Il est responsable de l'activation de certaines fonctions cellulaires ou au contraire de la réduction du métabolisme cellulaire.

(Figure 4 page 15) (EMILIE D., ETIENNE S., 1990).

### *B/ LES EFFETS METABOLIQUES.*

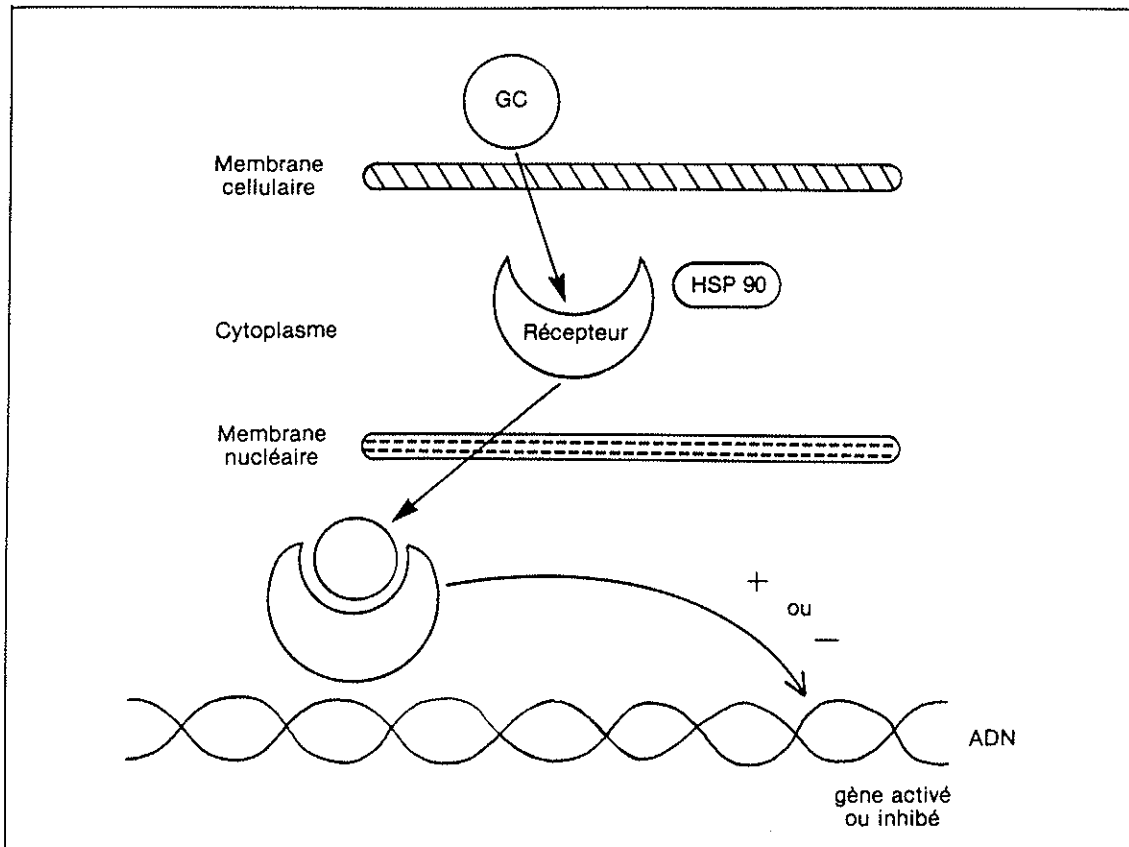
#### *1/ Métabolismes glucidique et protéique.*

Les glucocorticoïdes agissent en induisant :

- une augmentation de la néoglucogenèse hépatique (synthèse du glucose) à partir des acides aminés,
- une diminution de l'utilisation périphérique du glucose par les cellules,
- une augmentation de la sécrétion du glucagon (hormone hyperglycémiant),
- une augmentation du catabolisme protidique sur tous les tissus de l'organisme : peau, muscle, os. On note de ce fait une négativation du bilan azoté,

DCI	Spécialités	Dosages
Cortisone	CORTISONE ROUSSEL*	5 mg
Hydrocortisone	HYDROCORTISONE ROUSSEL*	10 mg
Prednisone	CORTANCYL*	1 mg - 5 mg - 20 mg
Prednisolone	HYDROCORTANCYL*	5 mg
	SOLUPRED*	5 mg - 20 mg
Bétaméthasone	BETNESOL*	0,5 mg
	CELESTENE*	0,5 mg - LP 1 mg
Dexaméthasone	DECADRON*	0,5 mg
	DECTANCYL*	0,5 mg
Méthyl prednisolone	MEDROL*	4 mg - 16 mg

Tableau I.  
Glucocorticoïdes de la voie orale.



GC : Glucocorticoïdes.  
HSP 90 : *Heat Shock Protein*, 90 kilodaltons.  
ADN : Acide désoxyribonucléique.

Figure 4.  
Mode d'action des glucocorticoïdes  
(d'après EMILIE D., ETIENNE S., 1990).

- une augmentation de la glycogénogenèse hépatique (mise en réserve du glucose sous forme de glycogène) à partir du glucose et des acides aminés libérés dans la circulation.

## 2/ Métabolisme lipidique.

Les glucocorticoïdes augmentent la lipolyse et le taux d'acides gras libres plasmatiques par l'intermédiaire de certaines hormones : les catécholamines, le glucagon, l'hormone de croissance. On observe une modification de la répartition des graisses dans l'organisme au niveau du cou, du visage, du dos. On parle de syndrome de Cushing.

## 3/ Métabolisme phospho-calcique et croissance.

Ils ont un effet anti-vitamine D et augmentent l'excrétion urinaire du phosphore, du calcium, en diminuant leur résorption tubulaire : le bilan calcique devient négatif.

De plus, ils interfèrent sur la croissance en particulier chez l'enfant lors d'une corticothérapie au long cours.

### a) *Hormone de croissance : rappel physiologique.*

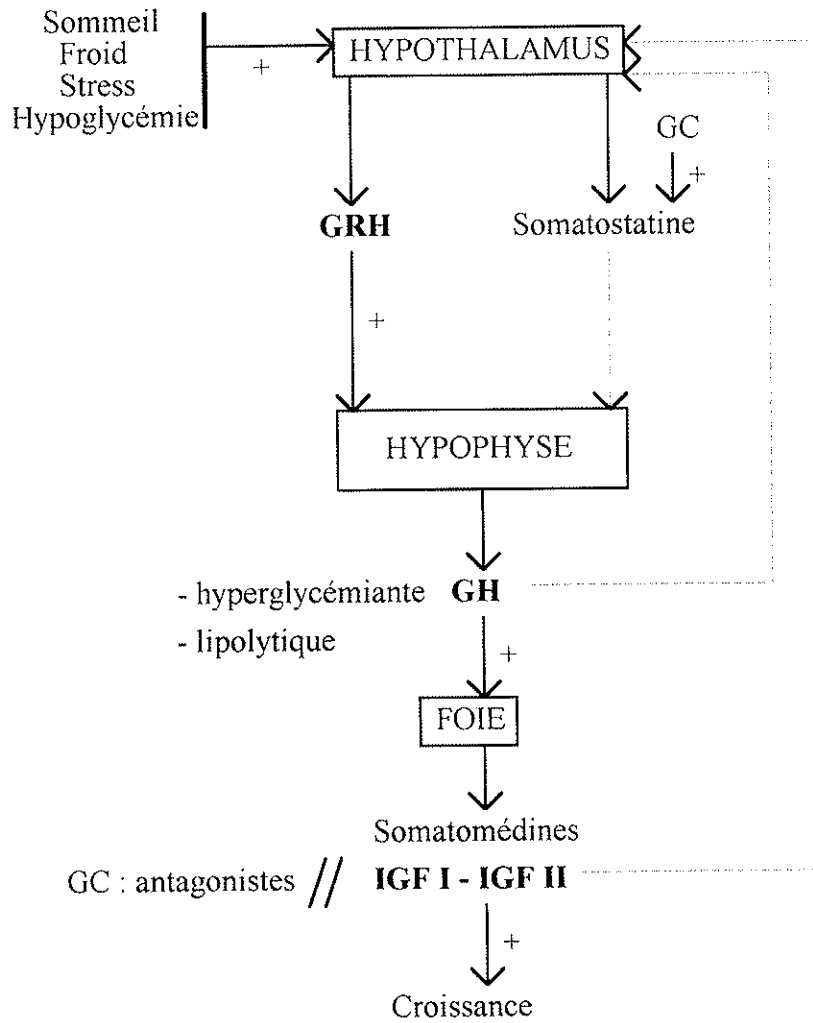
L'hormone de croissance ou GH (Growth Hormone) est synthétisée par l'hypophyse. Sa sécrétion est sous la dépendance de l'hypothalamus qui répond à différents stimuli. Ces stimuli (froid, stress, hypoglycémie, sommeil) favorisent la libération, d'une part d'une somatolibérine : la GRH (Growth Releasing Hormone) qui stimule la sécrétion de la GH et de la somatostatine d'autre part, qui au contraire l'inhibe (LABADIE P., 1991).

La GH agit sur les 3 métabolismes : glucidique, lipidique, protéique et induit la libération de somatomédines hépatiques : IGF I et IGF II (Insuline Growth Factor I et II). La régulation et les modes d'action de la GH sont rappelés figure 5 page suivante.

### b) *Influence des glucocorticoïdes.*

Plusieurs mécanismes sont en jeu (ROCHICCIOLI P., PIENKOWSKI C., 1990) :





GC : Glucocorticoïdes.

GRH : Growth Releasing Hormone.

GH : Growth Hormone.

IGF I : Insuline Growth Factor I.

IGF II : Insuline Growth Factor II.

- - - Inhibition.

Figure 5.  
Régulation et modes d'action de la GH.

- ils freinent la sécrétion de GH par augmentation de la somatostatine,
- ils antagonisent l'action de la somatomédine IGF I sur les cartilages de croissance et favorisent la synthèse de facteurs inhibiteurs de cette hormone,
- ils ont une activité directe sur le cartilage de croissance par inhibition des ostéoblastes, des ostéoclastes et par potentialisation de la parathormone (elle induit une hypercalcémie et une hypophosphorémie),
- ils diminuent la production et l'activité du collagène, inhibent la synthèse du procollagène type I nécessaire à la formation, la croissance de l'os nouveau et au maintien de la structure de la peau (OIKARINEN A., AUTIO P., 1991).

#### 4/ Métabolisme hydro-électrolytique.

L'utilisation des glucocorticoïdes à long terme expose à des désordres ioniques tels que :

- une rétention de sodium (Na) qui peut s'accompagner d'oedèmes, d'hypervolémie, d'hypertension artérielle (HTA),
- une fuite de potassium (K) qui se traduit par une hypokaliémie. Celle-ci est en partie liée à la diminution de la masse musculaire et donc à l'effet glucido-protidique.

#### 5/ Action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Les glucocorticoïdes, utilisés en traitement prolongé, vont freiner la libération de la CRH et de l'ACTH par rétrocontrôle négatif. L'intensité varie en fonction de différents facteurs :

- le type de corticoïdes
- l'heure d'administration
- la durée du traitement.

L'activité des glandes surrénales va alors diminuer. Ainsi on aboutit à une mise au repos complète de celles-ci et donc à une insuffisance surrénalienne marquée lors de l'arrêt du traitement.

On note de plus une diminution : de la libération endogène de la GH (paragraphe B.3), de la testostérone chez l'homme, de la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) chez la femme.

*CI ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE ET IMMUNO-SUPRESSIVE.*

1/ L'inflammation.

Il s'agit d'un processus de défense de l'organisme vis à vis de toute agression. L'inflammation se caractérise par l'apparition des signes suivants : chaleur, rougeur, douleur, tumeur.

Il se produit au sein de l'organisme des modifications biologiques complexes, durables et quelquefois néfastes. La réaction inflammatoire se développe en plusieurs phases :

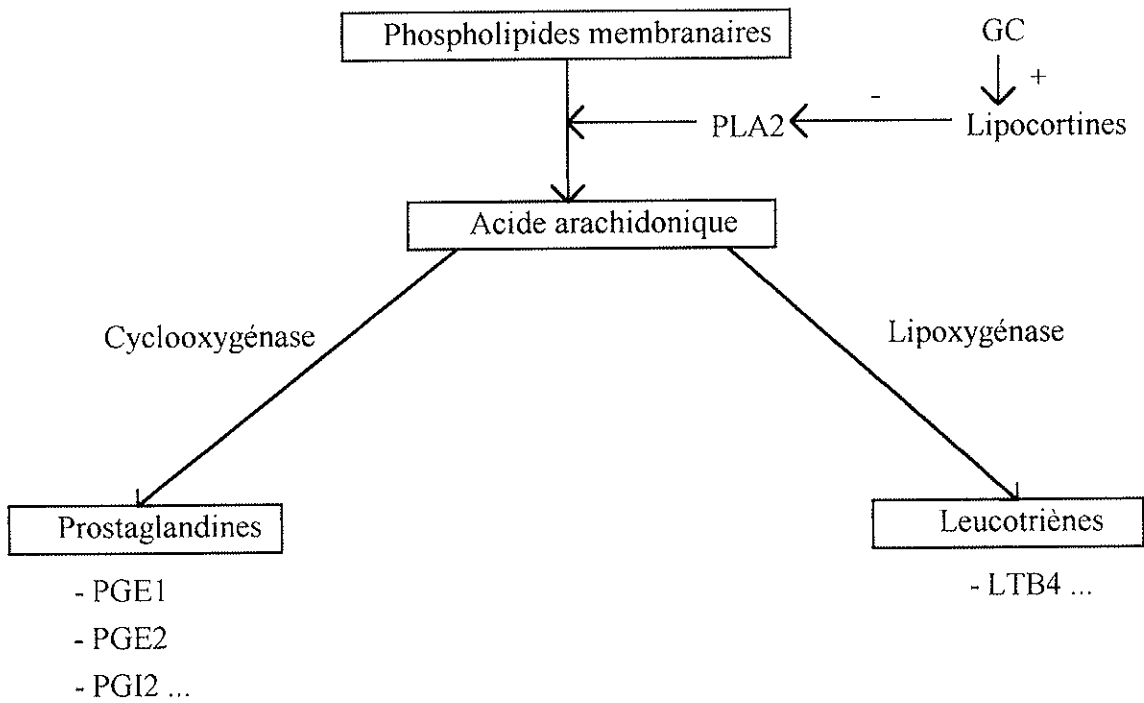
- une phase vasculaire : caractérisée par une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire. Il apparaît alors un oedème. Ce sont des médiateurs humoraux qui en sont principalement la cause : le complément, le système de coagulation, les kinines, l'histamine, la sérotonine. De plus, les phospholipides membranaires sont métabolisés en acide arachidonique sous l'influence de la phospholipase A2 (PLA2). L'acide arachidonique donne naissance, par la voie de la cyclooxygénase, aux prostaglandines (PG) et par la voie de la lipoxygénase, aux leucotriènes (LT) (figure 6 page 20). Les effets de ces différents facteurs sont résumés dans le tableau II page 21.

- une phase cellulaire : caractérisée par l'afflux de macrophages et de leucocytes (polynucléaires) qui vont phagocyter les éléments étrangers. Ils sont attirés sur le site de l'inflammation par des substances chimiotactiques. De plus, ils libèrent des médiateurs ; il s'agit entre autre des cytokines et de l'interleukine 1 (IL-1). Dans un deuxième temps va apparaître des lymphocytes T responsables de la libération de l'interleukine 2 (IL-2). Ces médiateurs contribuent à amplifier l'ensemble de la réaction inflammatoire.

- une phase de réparation : des fibres de collagène et de mucopolysaccharides sont synthétisées à partir des fibroblastes du tissu conjonctif environnant. Ce tissu nouvellement formé constitue le tissu cicatriciel.

2/ Les glucocorticoïdes : anti-inflammatoires.

Ils ont démontré une activité anti-inflammatoire. C'est cet effet thérapeutique qui est le plus souvent recherché. Ils agissent sur les différentes phases de l'inflammation. Une fois lié à leur récepteur spécifique, ils favorisent la synthèse de protéines particulières : les lipocortines, présentes dans la plupart des cellules. Celles-ci



+ Activation

- Inhibition

GC : Glucocorticoïdes

PLA2 : Phospholipase A2

Figure 6.  
Activité des glucocorticoïdes dans l'inflammation.

Médiateurs	Vasodilatation	Oedème	Douleur	Chimiotactisme
Histamine	+	+	+	
Kinines	+	+	+	
Sérotonine	+			
Complément				+
PGE1	+	+	+	
		Faible dose		
PGE2	+	+	+	
		Faible dose		
PGI2	+	+	+	
Leucotriène (LTB4)	+			+
Acide arachidonique				+

Tableau II.  
Action des médiateurs dans l'inflammation.

inhibent l'activité de la PLA2. Ainsi la production de PG et de LT, responsables de la vasodilatation et de la perméabilité capillaire, est arrêtée.

Ils diminuent :

- le chimiotactisme cellulaire et donc empêchent l'afflux des leucocytes,
- l'adhésion des macrophages à l'endothélium capillaire lésé,
- la phagocytose des macrophages et des polynucléaires.

Ils interfèrent sur la prolifération des fibroblastes en inhibant la synthèse de collagène et des mucopolysaccharides. Ils évitent ainsi une prolifération trop importante du tissu cicatriciel qui pourrait devenir gênante.

Il est à noter que cet effet anti-inflammatoire est différent en fonction du type de glucocorticoïde (tableau III page suivante).

### 3/ Effets immuno-suppresseurs.

Les glucocorticoïdes interviennent à différents niveaux de la réponse immunitaire :

- ils empêchent la reconnaissance du corps étranger par les macrophages et les lymphocytes B,
- ils inhibent la synthèse et la libération de IL-1 et de l'interféron gamma produits par les macrophages et celles de IL-2 produite par les lymphocytes T.

L'ensemble de ces effets concourt à un blocage de l'amplification de la réponse immunitaire.

Ces effets sont recherchés au cours des traitements des maladies allergiques ou dans le contrôle de greffes d'organes où sont impliquées ces cellules.

## *D/ AUTRES EFFETS PHARMACOLOGIQUES.*

### 1/ Action anti-allergique.

Les réactions allergiques mettent en jeu divers médiateurs tels que : anticorps (IgE), histamine, sérotonine (présentes dans les cellules), leucotriènes.

Les glucocorticoïdes agissent en empêchant l'activité des IgE et donc la libération des médiateurs de l'allergie.

Glucocorticoïdes	Activité anti-inflammatoire	Equivalence à 5 mg de prednisone
Prednisone	4	5 mg
prednisolone	4	5 mg
Cortisone	0,8	25 mg
Hydrocortisone	1	20 mg
Méthyl prednisolone	5	4 mg
Bétaméthasone	25 - 30	0,75 mg
Dexaméthasone	25 - 30	0,75 mg

Tableau III.  
 Activité anti-inflammatoire  
 et équivalence avec la prednisone (référence).

## 2/ Inhibition de la prolifération cellulaire.

In vitro, les glucocorticoïdes se sont révélés être de puissants inhibiteurs de la multiplication cellulaire. Ils ont un effet "cytostatique" par "blocage du cycle cellulaire" et "lyse spécifique". Ces modes d'actions permettent de démontrer leur efficacité dans le traitement d'affection maligne tel que : les lymphomes, les leucémies, les myélomes (EMILIE D., ETIENNE S., 1990).

### *E/ ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL (SNC).*

Les glucocorticoïdes jouent un rôle au niveau du SNC qui possède des récepteurs stéroïdiens. En effet, leur lipophilie favorise la diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Certains effets pourraient être en relation avec le contrôle ionique (sodium et potassium) du liquide extra-cellulaire. De plus ils inhibent la production de pro-opiomélanocortine précurseur commun à :

- l'ACTH hypophysaire
- la bêta lipotrophine hypophysaire
- la bêta endorphine (opioïde).

On pense qu'ils inhiberaient aussi la sécrétion de la vasopressine hypophysaire ou ADH (Anti Diurétique Hormone) et de la corticolibérine (CRF).

Lors de traitements prolongés, il a été observé différents états qui sont :

- l'agitation, l'euphorie
- les troubles du sommeil
- la boulimie.

### III.- EFFETS SECONDAIRES DE L'UTILISATION AU LONG COURS.

Si les différents modes d'action des glucocorticoïdes mettent en évidence leur place en thérapeutique, ils permettent aussi d'expliquer leurs effets secondaires à long terme.



*A/ TROUBLES HYDRO-ELECTROLYTIQUES.*

## 1/ Rétention de sodium.

Au cours d'un traitement prolongé (supérieur à un mois), il peut apparaître une rétention sodée et une rétention d'eau qui se manifeste par :

- une HTA
- une hypervolémie
- des oedèmes
- une insuffisance ventriculaire gauche.

## 2/ Fuite de potassium.

Dans le même temps on observe une déplétion potassique qui est aussi une conséquence des troubles protidiques de la corticothérapie. Les différents symptômes sont :

- asthénie ; crampes musculaires
- paresthésies
- constipation
- trouble de l'électro-cardiogramme (ECG)
- hypotension orthostatique.

*B/ TROUBLE DU METABOLISME GLUCIDIQUE : LE DIABETE.*

Les glucocorticoïdes provoquent une augmentation de la glycémie. Ceci s'observe le plus souvent après une durée de traitement supérieure à 2 mois et à des doses élevées. On parle de diabète stéroïdien, réversible à l'arrêt du traitement.

Ils peuvent donc révéler un diabète latent ou encore aggraver un diabète connu. Il est nécessaire de prendre des précautions aussi bien chez un sujet sans antécédent diabétique que chez un sujet ayant un diabète insulino-dépendant (DID) ou non insulino-dépendant (DNID).

*C/ TROUBLE DU METABOLISME LIPIDIQUE.*

Comme il a été signalé dans le paragraphe II.B.2, les corticoïdes sont à l'origine d'une modification de la répartition des graisses dans l'organisme. On les retrouve au

niveau du cou, du visage et du dos. Cette anomalie est caractéristique du syndrome de Cushing.

Le taux d'acide gras libre est augmenté, il peut alors survenir une hypertriglycéridémie, une hyperlipidémie andogènes. Les paramètres seront à surveiller au cours des traitements prolongés.

#### *DI TROUBLES PROTIDIQUES.*

##### 1/ Risque musculaire.

On peut observer une fonte et une atrophie musculaires à l'origine d'une faiblesse musculaire.

##### 2/ Risques cutanés.

Divers troubles cutanés peuvent apparaître :

- atrophie cutanée (en particulier après intra-musculaire retard)
- retard de cicatrisation, vergetures
- purpura, ecchymoses
- troubles de la pilosité
- troubles de la pigmentation
- infections cutanées.

##### 3/ Troubles digestifs.

La survenue d'ulcère gastrique, sous corticothérapie à forte dose et à long terme, est possible. Ainsi un tel traitement peut aggraver un ulcère ou bien en révéler un latent.

La qualité et la quantité du mucus gastrique sont modifiées par diminution de la masse musculaire sécrétante et la régénération des cellules gastriques est altérée ; la cicatrisation d'une lésion pré-existante sera alors beaucoup plus lente.

De plus, par leur mode d'action, ils inhibent la synthèse de PG dont certaines sont gastro-protectrices. Le risque d'apparition d'ulcère est augmenté surtout chez les personnes prédisposées.

On peut voir apparaître :

- des ulcérations oesophagiennes, intestinales et rectales

- des hémorragies ulcéreuses
- des perforations de diverticuloses
- des pancréatites aiguës en particulier chez l'enfant
- des nausées, des vomissements.

#### *E/ TROUBLES PHOSPHO-CALCIQUES.*

La fuite phospho-calcique peut conduire à des risques osseux graves.

##### 1/ Ostéoporose cortisonique.

Elle s'observe surtout chez la femme de plus de 50 ans, chez les sujets immobilisés et âgés. Cette ostéoporose conduit à des fractures spontanées et à des tassements vertébraux qui peuvent se produire également chez l'enfant.

##### 2/ Ostéonécrose aseptique de l'os.

Elle se manifeste par une douleur vive de la hanche, une prothèse s'avère quelquefois nécessaire. Il existe d'autres localisations : tête fémorale, tête humérale, condyles fémoraux. Elle est dite aseptique car il n'existe pas de foyers infectieux.

#### *F/ RETARD DE CROISSANCE.*

Le ralentissement de la vitesse de croissance est régulier et la constitution d'un retard statural est rapide. Ce retard de croissance a plusieurs origines :

- diminution de la sécrétion de GH
- trouble des métabolismes protidique et phospho-calcique qui sont les conséquences d'un retard de la maturation osseuse et d'une ostéopénie (démérialisation osseuse)
- diminution de la production du collagène. (Paragraphe II.B.3).

A ce retard de croissance s'associe un retard pubertaire sans hypogonadisme vrai.

Si le traitement est poursuivi de manière continue il peut se constituer un véritable nanisme ; mais si le traitement est arrêté suffisamment tôt, on assiste à un rattrapage statural qui peut s'avérer quelquefois incomplet (ROCHICCIOLI P., PIENKOWSKI C., 1990).

*G/ TROUBLES ENDOCRINIENS. HYPOCORTICISME.*

Au cours d'un traitement prolongé, les glucocorticoïdes inhibent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. La récupération est lente et dépend de la durée du traitement. Un risque d'insuffisance surrénalienne est alors probable à l'arrêt du traitement, voire plusieurs mois après, en particulier lors d'un stress (infection, intervention chirurgicale). Le sevrage cortisonique devra être progressif.

On peut observer d'autres troubles tels que :

- troubles du cycle menstruel chez la femme
- altération des fonctions sexuelles masculines (AUBERT H., KUHN J.M., 1990).

*H/ TROUBLES OCULAIRES.*

Ils se manifestent par :

- une cataracte
- un glaucome, dit cortisonique, à angle ouvert.

*I/ TROUBLES NEURO-PSYCHIQUES.*

Ils sont caractérisés par :

- une agitation, une euphorie
- une hyperactivité
- des troubles du sommeil
- une boulimie.

*J/ RISQUES INFECTIEUX.*

Ils ont une activité immuno-suppressive, ils vont donc diminuer les défenses de l'organisme. Ils peuvent favoriser des infections telles que :

- la tuberculose
- le zona, la varicelle, l'herpès
- les mycoses buccales, pharyngées, digestives, génitales.

#### IV.- CONCLUSIONS PRATIQUES.

La corticothérapie au long cours induit de nombreux effets secondaires. Lors d'une telle prescription, des précautions doivent être prises afin de limiter ces effets indésirables.

Certaines thérapeutiques doivent être associées au traitement et des règles hygiéno-diététiques suivies :

- un régime hyposodé qui varie en fonction de la dose de corticoïdes, de l'âge du patient, des pathologies associées (état cardiaque défectueux, hypertension sévère, insuffisance rénale) ;

- une alimentation riche en potassium (bananes, abricots secs, légumes secs, épinards...). Une supplémentation en chlorure de potassium (KCl) peut être nécessaire mais n'est pas systématique ;

- un régime pauvre en glucides d'absorption rapide (confitures, confiseries, pâtisseries...), une adaptation posologique de l'insuline chez le diabétique insulino-dépendant (adulte ou enfant). Chez le diabétique non insulino-dépendant, il peut s'avérer nécessaire d'arrêter les traitements par biguanides ou sulfamides hypoglycémisants et de les substituer par des injections d'insuline ;

- une alimentation riche en protéides ;

- une supplémentation en calcium (OSTRAM\*, SANDOCAL\*), phosphore et vitamine D afin de prévenir l'ostéoporose cortisonique chez les sujets recevant une dose supérieure à 10 mg par jour pendant plus d'un mois et chez les personnes à risque. Une prescription de fluor est conseillée en cas de tassements vertébraux ;

- une fibroscopie pratiquée avant le début du traitement chez les sujets à antécédents ulcéreux, de plus chez ces personnes, une thérapeutique curative sera prescrite. Toutefois, "une prophylaxie systématique par pansements donnés à distance de la prise des glucocorticoïdes reste conseillée" (PIETTE J.C., WECHSLER B., 1990). Il faut éviter les consommations d'alcool, d'épices, de café.

Enfin il peut être utile de pratiquer un test tuberculique, une radio des poumons.

Les vaccinations ne sont pas une contre-indication à l'exception des vaccins vivants atténués.

Un anxiolytique peut être administré simultanément au cours de la corticothérapie; il faut alors une surveillance étroite.

Un bilan clinique est à effectuer avant le traitement :

- poids

- pression artérielle
- glycémie, glycosurie
- bilan lipidique
- radio pulmonaire, fibroscopie gastrique si nécessaire
- bilan osseux chez les sujets à risque
- bilan oculaire.

La surveillance clinique et biologique au cours du traitement se fait tous les 8-15 jours au début puis tous les mois :

- poids et recherche d'œdèmes
- pression artérielle
- ionogramme sanguin (Na, K, Cl)
- glycémie, glycosurie
- bilan phospho-calcique

et selon le terrain ou les plaintes du patient :

- radiographie du bassin et du rachis
- fibroscopie.

## **LA CORTICOTHERAPIE CHEZ L'ENFANT. PRESENTATION DE 3 CAS CLINIQUES.**

Dans ce chapitre, nous allons aborder la corticothérapie au long cours chez l'enfant, insister plus particulièrement sur les effets secondaires observés et les mesures préventives associées au traitement afin de limiter le risque de survenue des manifestations indésirables. Ces faits seront illustrés par 3 cas cliniques.

### I.- PATHOLOGIES CONCERNEES.

Il s'agit de pathologies précises, où la corticothérapie est efficace et indispensable.

#### *A/ RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU (RAA).*

Son incidence a nettement diminué dans les pays industrialisés mais reste élevée dans les pays en voie de développement.

#### 1/ Clinique.

Les enfants atteints ont le plus souvent entre 5 et 15 ans.

Il s'agit d'une maladie inflammatoire qui concerne les grosses articulations (genoux, chevilles, coudes, poignets, épaules). Ce rhumatisme apparaît 1 à 4 semaines après une infection pharyngée à Streptocoque (Streptocoque bêta hémolytique de

groupe A). On observe de la fièvre, de l'asthénie et de la pâleur. L'atteinte cardiaque est possible, ce qui fait la gravité de la maladie.

## 2/ Traitement.

Il associe un antibiotique et un anti-inflammatoire stéroïdien. Les plus utilisés parmi les corticoïdes sont : CORTANCYL\* ou SOLUPRED\*.

La durée du traitement est d'environ :

- 6 à 8 semaines dans les formes sans atteinte cardiaque
- 8 à 12 semaines dans les formes avec cardite.

## B/ ARTHRITE CHRONIQUE JUVENILE (ACJ).

Elle débute avant l'âge de 16 ans et évolue au moins depuis 3 mois.

Elle regroupe 3 formes :

- la forme systémique : maladie de Still
- les formes polyarticulaire et oligoarticulaire : rhumatisme chronique.

## 1/ Clinique.

### a) *Maladie de Still.*

Elle est caractérisée par une fièvre importante, un érythème, de l'anorexie, un amaigrissement. L'atteinte articulaire inflammatoire est symétrique et touche les poignets, les chevilles et les genoux.

### b) *Rhumatisme chronique.*

Les formes oligoarticulaires touchent au maximum 4 articulations. Au-delà, ce sont les formes polyarticulaires. Il n'existe pas d'atteinte systémique.

## 2/ Traitement.

La corticothérapie (CORTANCYL\* ou SOLUPRED\*) n'est utilisée qu'en cas d'échec aux autres traitements anti-inflammatoires (VIDAILHET M. et al, 1987b.).



*C/ PURPURA RHUMATOÏDE.*

Il concerne des enfants de moins de 8 ans dans 80 pour 100 des cas.

Il s'agit d'une "vascularite des vaisseaux du derme" dont le mécanisme est de nature immuno-allergique (OLIVIER C., JOB-DESLANDRE C., 1996).

1/ Clinique.

Le purpura rhumatoïde s'accompagne de signes cutanés (éruption de type urticarien ou pétéchial), articulaires (chevilles et genoux en général), gastro-intestinaux. L'atteinte rénale est possible (1 cas sur 3) et constitue le principal danger de cette affection.

2/ Traitement.

Les corticoïdes ne sont pas utilisés en première intention mais uniquement après échec des antalgiques et "sous couvert d'une vérification par une fibroscopie digestive haute de l'intégrité des voies digestives supérieures" (OLIVIER C., JOB-DESLANDRE C., 1996).

Dans le cas d'atteinte rénale sévère, les corticoïdes sont administrés d'emblée par voie intra-veineuse, suivis d'un relais per os.

*D/ LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ (LED).*

C'est une maladie auto-immune. Elle touche les enfants de plus de 10 ans dans la majorité des cas.

1/ Signes cliniques et biologiques.

Sur le plan clinique on observe :

- de la fièvre
- des signes cutanés
- des signes articulaires.

Des localisations viscérales peuvent apparaître au cours de la maladie.

Sur le plan biologique on note :

- une anémie
- une leucopénie
- une thrombopénie dans certains cas
- une pancytopénie d'origine centrale (beaucoup plus rare).

## 2/ Traitement.

Il n'est pas spécifique. Les corticoïdes sont utilisés dans les formes aiguës graves et dans les atteintes viscérales (PRIEUR A.M., GRISCELLI C., 1989).

### *E/ PURPURA THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE (PTI).*

C'est une maladie hématologique fréquente qui concerne les enfants de tout âge.

Les plaquettes sont détruites par des auto-anticorps. Leur taux sanguin va alors diminuer : c'est la thrombopénie.

## 1/ Clinique.

L'atteinte se caractérise par l'apparition d'écchymoses spontanées qui peuvent être associées à des gingivorragies, des épistaxis.

## 2/ Traitement.

Le mécanisme d'action des corticoïdes est mal connu. Ils agiraient en "empêchant la destruction des plaquettes par les macrophages" ou bien en "inhibant la synthèse des anticorps antiplaquettes"(SCHAISSON G., LEVERGER G., 1989a.).

### *F/ ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES (AHAI) (SCHAISSON G., LEVERGER G., 1989b.).*

## 1/ Physiopathologie.

Elle est caractérisée, comme dans le cas du PTI, par la présence d'auto-anticorps dirigés cette fois-ci contre les propres hématies de l'individu.

2/ Traitement.

La corticothérapie est le traitement de base. Elle permet la guérison des formes aiguës et peut être suffisante dans les formes chroniques.

*G/ PERIARTERITE NOUEUSE (PAN) (GAUD C., 1989).*

Elle est rare chez l'enfant.

La PAN est une "vascularite nécrosante" qui touche les artères de moyen et petit calibre.

1/ Clinique.

On retrouve :

- de l'asthénie
- un amaigrissement
- des myalgies et arthralgies
- des signes cutanés
- des signes neurologiques
- des douleurs abdominales fréquentes chez l'enfant.

2/ Traitement.

Il n'existe pas de traitement particulier mais les corticoïdes constituent une solution de choix. Celui-ci peut durer plus d'un an dans les formes sévères.

*H/ NEPHROSE LIPOIDIQUE : SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE (LOIRAT C., 1996).*

Ce syndrome est fréquent chez l'enfant.

1/ Signes cliniques et biologiques.

On observe :

- sur le plan clinique :
- des oedèmes périphériques

- une augmentation de poids.

- sur le plan biologique :

- une protéinurie supérieure à 50 mg par kg par 24 heures
- une hypoprotidémie inférieure à 50 g par litre
- un hypoalbuminémie inférieure à 25 g par litre
- une hyperlipidémie.

## 2/ Traitement.

La plupart des néphroses sont cortico-sensibles. Souvent des rechutes sont observées surtout au cours de la diminution de la corticothérapie et lorsqu'elle est administrée un jour sur deux. Dans ce cas, le traitement initial est repris.

## II.- MODALITES DES TRAITEMENTS.

Les doses d'administration recommandées varient de 1 à 2 mg par kg et par jour quelle que soit la pathologie, voire 3 mg dans le cas des anémies hémolytiques auto-immunes et du lupus érythémateux disséminé. Elles ne doivent pas dépasser 80 mg par jour.

La posologie est réduite progressivement sur plusieurs semaines. Des auteurs précisent que ce "sevrage" doit aboutir à "une dose unique matinale" (MAY T. et al, 1989. LOIRAT C., 1996). Enfin, une administration 1 jour sur 2 est fortement préconisée. Ce schéma thérapeutique est commun à toutes les pathologies énoncées auparavant. Mais il ne doit être instauré que si l'évolution de la maladie le permet.

Les contrôles cliniques et biologiques sont fréquents afin d'adapter au mieux les posologies, en particulier au début du traitement et pendant la phase de sevrage. La durée du traitement est généralement longue : de quelques mois à plusieurs années.

Les enfants atteints d'un syndrome néphrotique corticosensible sont exposés à de nombreuses rechutes. Une étude a été réalisée au début des années 90 en Inde (SRIVASTAVA R.N. et al, 1992), dans le but d'établir une relation entre l'administration quotidienne d'une faible dose de corticoïdes pendant 18 mois et le nombre de rechutes pendant et après le traitement.

Le groupe étudié comprend 21 enfants traités pendant 18 mois avec une dose de 0,25 mg par kg par jour (low-dose prednisolone therapy : LDP).

Le groupe de référence comprend 14 enfants traités au cours de la même période avec une dose de 2 mg par kg par jour (standard therapy with prednisolone : STP).

### **Résultats**

groupe LDP : pendant le traitement :

12 n'ont pas fait de rechute

4 ont fait 1 rechute.

Les rechutes sont traitées à la dose de 2 mg par kg par jour puis le traitement est repris selon les modalités initiales.

Le nombre de rechutes est significativement plus bas pendant cette période comparé à l'année précédant le traitement ;

de même, le nombre de rechutes après arrêt de la thérapeutique est moins important par rapport à l'année précédente.

groupe STP : pendant le traitement :

tous les patients ont fait au minimum 3 rechutes à l'exception d'un seul (1 rechute) avec un maximum de 5.

### **Conclusion**

L'administration d'une faible dose quotidienne de corticoïdes au cours d'une longue période permettrait une réduction nette du taux de rechute aussi bien pendant qu'après le traitement.

Cette thérapeutique serait plus bénéfique qu'un traitement standard (avec administration discontinuée) d'autant plus que les effets secondaires ne sont pas plus importants et peuvent même être absents.

### III.- EFFETS SECONDAIRES OBSERVES.

Au cours de traitements prolongés des effets secondaires peuvent apparaître et certains plus que d'autres.

La littérature nous a permis de recueillir ces différents effets indésirables à partir d'observations.

#### *A/ SYNDROME DE CUSHING.*

Il apparaît chez tous les enfants qui ont été suivis au cours de tels traitements. Des auteurs ont recensé des effets secondaires chez des enfants atteints de lupus érythémateux disséminés (PRIEUR A.M., GRISCELLI C., 1989).

Les principaux symptômes sont :

- modification des traits du visage, du cou
- prise de poids anormale : obésité facio-tronculaire
- érythrose
- vergetures cutanées
- acné
- amyotrophie
- ostéoporose.

Ces symptômes sont associés à un retard de la vitesse de croissance et de l'âge osseux (RAUX-DEMARY M.C. et al, 1993).

#### *B/ RETARD DE CROISSANCE.*

Le mécanisme d'action a été vu dans le chapitre précédent paragraphe III.F.

Il est l'effet secondaire le plus courant chez l'enfant traité au long cours et le plus redouté.

On observe un retard statural accompagné d'un retard de la maturation osseuse. Le rattrapage est possible lors du passage à un traitement discontinu. Ce fait est confirmé par une étude réalisée auprès d'enfants transplantés rénaux (GUEST G. et al, 1991). De même l'arrêt du traitement suffisamment tôt favorise la reprise de la croissance (ROCHICCIOLI P., PIENKOWSKI C., 1990).

La période pendant laquelle l'enfant est traité est importante. Si l'enfant est en période prépubertaire, sa croissance n'est pas terminée. Une corticothérapie peut arrêter cette croissance et parallèlement l'âge osseux sera retardé par rapport à l'âge chronologique. Ce constat est plutôt rassurant car l'enfant bénéficie d'une réserve de croissance qu'il rattrapera à l'arrêt du traitement.

A l'inverse, si la corticothérapie est administrée au cours d'une période où la maturation osseuse s'est achevée (puberté), le "rattrapage" ne sera pas possible : la croissance sera incomplète (RAUX-DEMARY M.C. et al, 1993).

La mesure de l'âge osseux n'a d'intérêt que si elle est comparée avec la taille de l'individu à la même période.

Au cours du suivi thérapeutique, le poids et la taille de l'enfant sont reportés sur un graphe. Une courbe moyenne est déterminée avec des marges de -10 à -30 et +10 à +30. On parle de déviation standard par rapport à la moyenne (courbes page suivante).

### *C/ GLAUCOME ET CATARACTE CORTISONIQUES.*

SPEEG-SCHATZ C. et al (1994) ont rapporté les résultats d'une analyse rétrospective faite sur le suivi oculaire d'enfants traités par corticoïdes au long cours.

L'étude porte sur 54 patients entre 3 et 23 ans atteints :

- d'une maladie générale (greffes, maladies rénales et de système) pour 46 d'entre eux, traités pendant 28 mois en moyenne,

- d'une maladie générale associée à une maladie ophtalmique dans 3 cas, traités pendant 10 mois,

- d'une maladie ophtalmique seule dans 5 cas, traités cas pendant 8 mois.

La surveillance ophtalmique était la suivante :

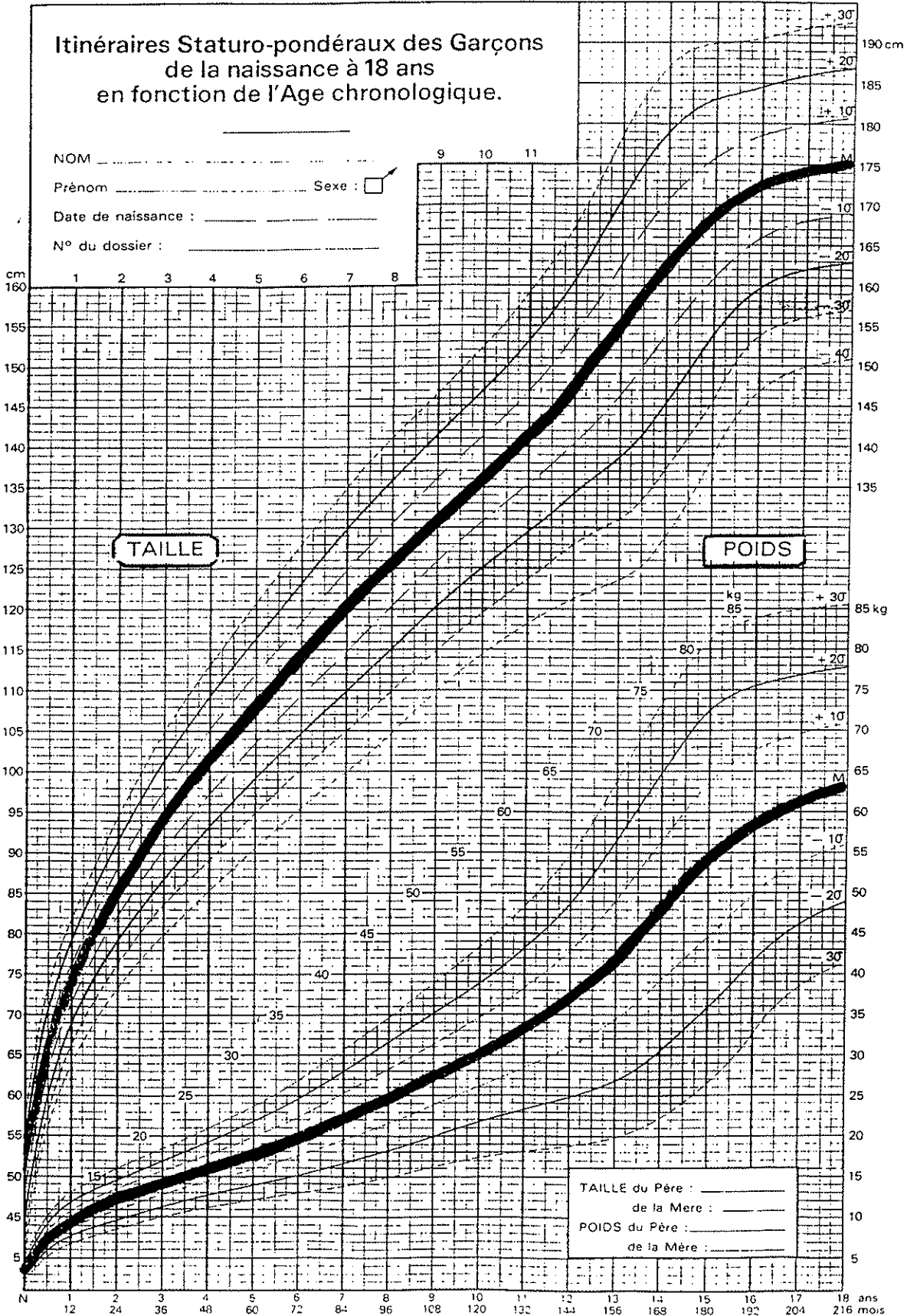
- acuité visuelle
- examen biomicroscopique du cristallin
- mesure de la pression intra-oculaire
- examen de fond d'oeil.

La posologie moyenne était de 1 mg par kg par jour quel que soit le corticoïde utilisé (SOLUPRED\* ou CORTANCYL\*).

La corticothérapie locale a été utilisée chez les enfants atteints de maladies ophtalmiques associées ou non.

### **Résultat**

- Aucune cataracte n'a été observée.
- Uniquement 2 cas d'hypertonie intra-oculaire ont été relevés, ce qui représente 3,7 pour cent.



Courbes de croissance.



Ces mêmes auteurs rapportent des résultats d'études réalisés dans les années 60, 70, 80 et 90.

### 1/ Glaucome cortisonique.

Au vu de ces résultats, il semblerait que l'apparition de glaucome après traitement par voie orale soit rare, entre 2 et 13 pour cent selon les auteurs. Ces chiffres sont confirmés par SPEEG-SCHATZ et al.

### 2/ Cataracte cortisonique.

Dans l'analyse réalisée par SPEEG-SCHATZ, aucune cataracte n'a été observée. Il s'agit pourtant d'un effet secondaire reconnu. Ainsi nous pouvons citer différents résultats à partir d'études faites par différents auteurs chez des enfants traités pendant plusieurs années :

- 1ère étude en 1960 : 39 pour cent d'enfants atteints
- en 1973 : 65 pour cent
- en 1989 : 52,56 pour cent
- en 1990 : 30 pour cent.

A partir de ces résultats, ces auteurs ont établi des corrélations entre l'incidence de la cataracte, la durée et la posologie de la corticothérapie :

- pour une durée de traitement de 1 an : absence de cataracte quel que soit le dosage
- pour une durée inférieure ou égale à 4 ans, avec de faibles dosages : absence de cataracte.

A l'opposé, lorsque la posologie est forte la fréquence augmente jusqu'à plus de 50 pour cent. Toutefois, cette relation ne semble pas être véritablement démontrée. De plus, il faut tenir compte du "potentiel cataractogène fréquent" de la maladie pour laquelle l'enfant est traité.

### 3/ Conclusions.

Nous pouvons conclure que l'apparition de glaucome après corticothérapie au long cours est probable mais rare contrairement au risque de cataracte qui est beaucoup plus fréquent. Il ne faut pas oublier que la susceptibilité de l'individu face au traitement,

à la maladie, pourrait avoir un rôle dans l'apparition de ces effets indésirables, au même titre que la dose de corticoïde et la durée de traitement.

#### IV.- PRECAUTIONS D'EMPLOI.

L'apparition de ces effets secondaires incite donc à prendre différentes mesures en ce qui concerne le traitement lui-même, le suivi biologique et les traitements adjuvants.

##### *A/ MESURES HYGIENO-DIETETIQUES ET TRAITEMENTS ADJUVANTS.*

Dès l'instauration du traitement, il est nécessaire de suivre :

- un régime désodé, afin de limiter la prise de poids
- un régime pauvre en glucides (pâtisserie, sucreries) et pauvre en lipides
- un régime riche en protides.

Ceci, dans le but de "limiter les complications cushingoïdes" (PRIEUR A.M., GRISCELLI C., 1989).

La corticothérapie est associée à d'autres traitements :

- un apport de potassium afin de pallier les pertes engendrées par le traitement
- de la vitamine D et du calcium dans certains cas pour éviter l'ostéoporose.

Une étude réalisée par WARADY B.D. et al (1994) permet de confirmer cette thérapeutique.

Les enfants concernés avaient entre 10 et 18 ans. Ils avaient été traités par corticoïdes pendant 4,2 ans en moyenne. Les maladies étaient des maladies inflammatoires et de système.

Le groupe 1 comprenait 5 enfants qui n'avaient pas reçu de supplément pendant les 6 premiers mois. Puis au cours des 6 mois suivants, ce même groupe a reçu une supplémentation.

Le groupe 2 comprenait 5 enfants qui ont reçu pendant les 6 premiers mois :

- 500 mg à 1.000 mg de calcium par jour
- 400 UI (unités internationales) de vitamine D par jour.

Après les 6 premiers mois écoulés, la supplémentation a été arrêtée.

Les densités osseuses du rachis et du radius ont été mesurées dans les 2 groupes avant et après la supplémentation. Les mesures du groupe 1 ont été comparées :

- avec celles du groupe 2 après les 6 premiers mois
- au sein de ce même groupe avant et après la supplémentation.

### Résultats

Quelle que soit la comparaison, en ce qui concerne la densité osseuse du radius la différence n'est pas significative, en revanche la densité osseuse du rachis augmente de 11 pour cent par rapport à la période sans supplémentation et diminue pour 7 d'entre eux après arrêt.

### Conclusion

Les auteurs ont donc conclu qu'une supplémentation de calcium et de vitamine D administrée chez des enfants traités au long cours permettrait d'obtenir une meilleure densité osseuse et préviendrait les risques de fractures et d'ostéoporose cortisonique en particulier au niveau du rachis.

### *B/ SUIVIS CLINIQUE ET BIOLOGIQUE.*

L'enfant doit être soumis à une surveillance stricte en ce qui concerne :

- la pression artérielle et le poids
- la taille
- la densité osseuse.

Des auteurs pensent que la mesure de "marqueurs spécifiques" tels que "le procollagène type I" pourrait permettre une appréciation de l'effet néfaste de la corticothérapie sur la croissance (ROCHICCIOLI P., PIENKOWSKI C., 1990).

Sur le plan biologique, il est nécessaire de faire un contrôle :

- de la glycémie
- de la calcémie
- du ionogramme (Na, K, Cl) sanguin.

Tous ces contrôles ont pour but d'adapter au mieux le traitement de façon à limiter les effets indésirables, tout en conservant le bénéfice thérapeutique.

### *C/ PROBLEME DE CROISSANCE.*

Des schémas thérapeutiques sont proposés dans le but de limiter l'effet sur la croissance.

Tous les auteurs affirment qu'une corticothérapie administrée 1 jour sur 2, le matin, en doublant la dose quotidienne, réduit considérablement le retentissement sur la croissance (AUBERT H. et al, 1990. MAY T. et al, 1989. PIETTE J.C. et al, 1990. PRIEUR A.M. et al, 1989. RAUX-DEMAY M.C. et al, 1993. ROCHICCIOLI P. et al, 1990. WECHSLER B., 1990).

Ce fait est confirmé par une étude réalisée sur des enfants transplantés rénaux 18 mois après la greffe (GUEST G. BROYER M., 1991).

Les 35 enfants avaient tous une fonction rénale normale après transplantation, avaient tous eu le même traitement et un retard statural identique avant la mise en place du traitement.

#### Groupe A :

- 18 enfants

- prescription de prednisolone (SOLUPRED\*) à la dose de 0,25 mg par kg par jour pendant 12 mois

- 12 mois plus tard : administration 1 jour sur 2.

#### Groupe B :

- 17 enfants

- prednisolone administrée 1 jour sur 2 à la dose de 0,5 mg par kg.

Le suivi des 2 groupes s'est fait jusqu'à l'âge adulte.

Pour les enfants d'âge prépubertaire (moins de 11 ans) la déviation standard était mesurée de même que l'âge osseux. Pour les enfants pubères, la vitesse de croissance était prise en compte.

### **Résultats**

1) Sous corticothérapie discontinuée la croissance était meilleure : les enfants prépubertaires avaient une croissance de rattrapage et les pubères avaient une vitesse de croissance plus importante par rapport à ceux qui avaient un traitement continu (5,6 cm par an contre 3,5 cm par an).

2) Dans le groupe A, la croissance avait été meilleure la deuxième année lors du passage à la corticothérapie discontinuée.

Dans les 3 ans qui ont suivi, chez les pubertaires, la croissance avait continué alors que chez les prépubertaires le bénéfice du traitement discontinu s'était épuisé.

8 enfants ont atteint une taille adulte. Ce sont ceux du groupe B qui ont eu une taille la plus proche de la moyenne.

### **Conclusion**

Ce mode de traitement permet donc chez les petits enfants un "rattrapage de la croissance" et chez les enfants en période pubertaire un "gain statural annuel moyen de 5 à 6 cm pendant 2 à 3 ans".

Les auteurs affirment que ce traitement "doit donc être proposé chez l'enfant transplanté rénal, dès que la fonction rénale le permet, car il restaure les possibilités de croissance".

Cette affirmation peut s'étendre aux autres pathologies. Il est bien entendu que ce schéma thérapeutique n'est possible que si l'évolution de la maladie le permet. Malheureusement, il n'est pas toujours facile de le mettre en pratique car il peut favoriser des rechutes qui nécessitent alors la reprise d'un traitement continu. C'est ce qu'illustre une étude vue précédemment dans le paragraphe II (SRIVASTAVA R.N. et al, 1992).

En effet, les auteurs montrent qu'avec une administration quotidienne de faible dose (0,25 mg par kg et par jour), le nombre de rechutes est beaucoup moins important voire nul par rapport à celui que l'on constate sous corticothérapie discontinuée. De plus, les effets secondaires sont moindres.

Tous ces cas prouvent bien qu'il n'est pas aussi évident de mettre en place un traitement par corticoïdes et d'en limiter les effets secondaires. Il faut tenir compte de la maladie et de la sensibilité de l'individu face au traitement.

### *D/ LE SEVRAGE.*

La corticothérapie au long cours peut entraîner une insuffisance surrénalienne due à l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (chapitre premier, paragraphe III.G).

Si la corticothérapie est arrêtée brutalement, il est à craindre :

- un rebond de la maladie

- un syndrome de sevrage qui se caractérise par : une fatigue musculaire, des arthralgies, de l'anorexie, une hypotension orthostatique, des malaises, une hypoglycémie (WECHSLER B., 1990).

- une insuffisance surrénalienne qui pourra être traitée par l'administration d'hydrocortisone (hormone naturelle). Une supplémentation s'avère nécessaire au cours d'un stress infectieux ou chirurgical (RAUX-DEMAY M.C. et al, 1993. WECHSLER B., 1990).

Selon WECHSLER B. (1990), Plusieurs règles sont à suivre afin de pallier au mieux ces problèmes, de réactiver la fonction corticotrope :

- réduire progressivement les doses de 10 pour cent du taux initial tous les 5 à 15 jours,

- passer à une prise matinale unique dans le but de respecter la physiologie du cortisol naturel (chapitre premier, paragraphe I),

- utiliser un traitement alterné 1 jour sur 2 en doublant la dose.

L'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien ne peut être retrouvée que plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Pour éviter, dès l'arrêt de ce dernier, une insuffisance surrénalienne des auteurs préconisent "de prescrire une hormonothérapie substitutive : l'hydrocortisone" (AUBERT H., KUHN J.M., 1990).

C'est après différents tests, non envisagés ici, que le traitement substitutif sera arrêté ou non.

#### *E. RISQUES INFECTIEUX ET VACCINATION.*

La tuberculose est à redouter en particulier chez les sujets à risques ou vivants dans de mauvaises conditions.

La varicelle est à craindre au même titre. Il faut donc éviter le contact avec les frères et soeurs qui auraient la maladie. Si une varicelle se déclare chez un enfant sous corticoïdes, il faut lui administrer des "gammaglobulines ou de l'aciclovir : ZOVIRAX\*" (LOIRAT C., 1996).

Il est nécessaire de rappeler que "l'hyperleucocytose est constante sous corticoïdes". Ce paramètre biologique n'est donc pas suffisant à lui seul pour "redouter un phénomène infectieux" (WECHSLER B., 1990).

La vaccination n'est pas une contre-indication à la corticothérapie au long cours. Toutefois, seuls les vaccins tués peuvent être utilisés. Mais dans ce domaine, c'est au praticien de juger de l'intérêt de faire ou non les vaccinations.

## V.- CAS CLINIQUES.

Parmi les cas cliniques présentés, 2 enfants ont été traités pour un syndrome inflammatoire et le troisième pour un syndrome néphrotique.

### A/ GENERALITES

#### 1/ Syndrome inflammatoire.

En plus des manifestations cliniques envisagées dans le chapitre précédent paragraphe II.C.1, des paramètres biologiques non spécifiques témoignent d'un syndrome inflammatoire.

Il s'agit de :

- la vitesse de sédimentation (VS) :

1ère heure	2ème heure
Normale (N) : inférieure à 10 mm	inférieure à 20 mm

- la protéine C réactive (CRP) :

N : inférieure à 12 mg par litre

- l'haptoglobuline :

N : 0,5 - 2,5 g par litre

- l'orosomucoïde :

N : 0,5 - 1,3 g par litre

- l'alpha 2 macroglobuline :

N : 1,5 - 4 g par litre.

#### 2/ Syndrome néphrotique.

Il regroupe un ensemble de symptômes qui ont été décrits précédemment dans ce chapitre paragraphe I.H.

*B/ CAS CLINIQUE N°1.*

Il s'agit d'un garçon âgé de 17 ans hospitalisé en juillet 1995.

1/ Histoire de la maladie.

Depuis une dizaine de jours, l'adolescent présentait une hyperthermie à 39°C avec rhinopharyngite. Une antibiothérapie avait été prescrite (3 antibiotiques se sont succédés).

Devant la persistance de la fièvre et l'apparition d'arthralgies du poignet, le médecin traitant demande l'hospitalisation.

2/ Evolution de la maladie.

Il est noté :

- une hyperthermie
- une hyperleucocytose
- une hyper alpha 2 globulinémie à 11,2 g par litre
- une VS accélérée
- un taux de CRP, d'haptoglobuline et d'orosomucoïde élevés.

Il s'agit d'une hyperthermie associée à un syndrome inflammatoire.

Au départ, le diagnostic d'un syndrome post-streptococcique suivi de douleurs articulaires est établi. Mais après extension des douleurs à l'épaule gauche, au poignet droit, accompagnées de gêne fonctionnelle du genou droit et d'un "bilan" infectieux infructueux, le diagnostic final est en faveur d'une polyarthrite chronique évolutive (PCE).

Après une période de 8 jours, l'adolescent est sorti. Le syndrome inflammatoire ne s'est normalisé que début septembre 1995. Quelques poussées de fièvre ont été signalées au cours de cette période.

3/ Traitement et suivi de la maladie.

Lors de l'hospitalisation une corticothérapie a été mise en place :  
SOLUPRED\* 20 mg : 80 mg par jour en 2 fois (matin et soir) pendant 1 mois.



Une semaine après le début du traitement, les syndromes inflammatoire et polyarticulaire étaient toujours présents. Le traitement a été maintenu à la même posologie.

Les consultations suivantes ont eu lieu début août, début septembre et mi-novembre.

L'administration de la corticothérapie a été la suivante :

- 80 mg par jour pendant 1 mois en 2 prises,
- puis 70 mg par jour pendant 8 jours,
- puis 60 mg par jour pendant 8 jours,
- enfin 60 mg 1 jour sur 2 puis diminution de 10 mg par semaine jusqu'à la posologie de 10 mg 1 jour sur 2.

Le traitement a été arrêté le 3 novembre 1995.

La posologie a été diminuée dès que le syndrome inflammatoire a disparu. Des contrôles biologiques ont été effectués au cours du traitement discontinu et jusqu'à la fin.

#### 4/ Traitements adjuvants.

Une quinzaine de jours après la mise en place du traitement, l'adolescent s'est plaint de douleurs gastriques. Il lui a été prescrit :

CYTOTEC\* (misoprostol) : 2 fois par jour. Il s'agit d'un analogue de la prostaglandine E1 (PGE1). Les corticoïdes inhibent la synthèse des PG (chapitre premier paragraphe III.D.3). Le misoprostol permet de stimuler les défenses gastriques.

De plus, de la vitamine D a été donnée en prophylaxie :

STEROGYL\* : 3 gouttes par jour.

#### 5/ Effets secondaires observés.

Au cours d'une consultation 8 jours après l'arrêt du traitement, il a été mis en évidence :

- un faciès cushingoïde
- une acné séborrhéique de type cortisonique au visage, qui a été traitée
- une prise de poids :  
en juillet, il pesait 85 kg  
en septembre : 88,2 kg

en novembre : 92,6 kg

- des vergetures lombaires et péri-mammaires
- une polynucléose persistante malgré un "bilan" infectieux "négatif", qui peut être expliquée par la corticothérapie.

### *C/ CAS CLINIQUE N° 2.*

Il s'agit d'un nourrisson né en juillet 1987.

Devant la difficulté d'instauration d'un traitement, l'enfant a été également suivi à l'hôpital NECKER à Paris.

Au cours des 9 années de traitement, l'enfant a été hospitalisé une dizaine de fois, soit pour un syndrome fébrile et infectieux ou pour des examens biologiques.

La surveillance a été très stricte : tous les 15 jours ou tous les mois en fonction de l'évolution de la maladie.

#### 1/ Histoire de la maladie.

Le nourrisson souffrait d'une pathologie inflammatoire non étiquetée, qui a débuté à l'âge de 3 mois avec hépato-splénomégalie, hyperthermie, des signes cutanés fluctuants, un syndrome inflammatoire biologique majeur. Il a été hospitalisé en novembre 1987.

En février 1988, des troubles digestifs sont apparus de type sub-occlusif avec foyer infectieux non expliqué. Une nutrition parentérale totale a été mise en place de mi-février à juillet 1988 et jusqu'à mi-août de la même année en alternance avec une nutrition orale. La tolérance digestive étant médiocre, l'alimentation était adaptée.

Devant l'intolérance digestive et un développement staturo-pondéral nul, une nutrition entérale à débit constant (NEDC) a été mise en place en septembre 1989.

L'atteinte articulaire s'est déclarée en juin 1988 : chevilles, genoux, poignets, coudes prédominant à gauche.

#### 2/ Evolution de la maladie.

La période de novembre 1987 à avril 1996 a été ponctuée par :

- des hyperthermies avec ou sans foyer infectieux
- des syndromes inflammatoires
- des éruptions cutanées

- des manifestations articulaires  
qui correspondent à des poussées évolutives de la maladie.

### 3/ Le traitement.

Un anti-inflammatoire stéroïdien a été prescrit en décembre 1987 à la dose de 2 mg par kg et par jour soit 15 mg par jour.

En janvier 1988, un syndrome infectieux s'est déclaré, la posologie a été rapidement diminuée à 12,5 mg par jour puis le traitement arrêté.

En mai 1988, apparition d'hyperthermie, de douleurs articulaires, d'un syndrome inflammatoire : il est prescrit SOLUMEDROL\* à la dose de 2,5 mg par kg et par jour jusqu'à la fin du mois de juin.

Le SOLUMEDROL\* a ensuite été remplacé par CORTANCYL\*.

Devant l'amélioration des symptômes, la corticothérapie est diminuée de 1 mg tous les 2 jours. Quelques jours après, l'hyperthermie et le syndrome inflammatoire sont réapparus ; les doses ont alors été augmentées à 2 mg par kg et par jour. On parle de corticodépendance supérieure à 1 mg par kg et par jour.

Plusieurs tentatives de diminution de posologie ont été essayées mais sans succès.

A chaque poussée évolutive de la maladie, une dose de 1 mg voire de 2 mg par kg et par jour était administrée puis dès la disparition des symptômes la posologie était diminuée de 1 mg par mois au départ puis tous les 15 jours.

Cette alternance thérapeutique (dose forte et décroissance) a duré jusqu'en juillet 1996 : il y a eu au total 11 rechutes en 8 ans.

### 4/ Traitements adjuvants.

Afin de lutter contre la corticodépendance, des traitements ont été associés à la corticothérapie. Il s'agit de :

- SANDIMMUN\* ciclosporine (immuno-suppresseur) utilisé de juillet 1988 à janvier 1989 : échec.

- IMUREL\* azathioprine (immuno-suppresseur) utilisé de janvier 1989 à mars 1990 : échec.

- METHOTREXATE\* (antimétabolite, immuno-suppresseur) utilisé de mai à août 1991 : échec.

- ENDOXAN\* cyclophosphamide (alkylant) administré en 6 cures d'avril à octobre 1993 : échec.

Toutes ces spécialités sont utilisées dans les polyarthrites en cas d'inefficacité du traitement classique.

Des anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été utilisés successivement depuis janvier 1989 afin d'améliorer les arthralgies : ASPEGIC\* (acide acétylsalicylique), INDOCID\* (indométacine), BRUFEN\* (ibuprofène).

Le père a eu la varicelle. 15 jours après, l'enfant était fébrile ; une éruption typique de varicelle est apparue sur l'ensemble des téguments : du ZOVIRAX\* (aciclovir) a été prescrit pendant 8 jours.

#### 5/ Traitement préventif des effets indésirable de la corticothérapie.

Parallèlement il a été associé :

- sirop de potassium : une cuillère à café 2 fois par jour
- sirop de calcium : 1 cuillère à café 2 fois par jour
- STEROGYL\* (vitamine D) : 5 gouttes par jour
- RANIPLEX\* (anti-histaminique H2 utilisé contre l'hyperacidité gastrique) : 150 mg en 2 prises puis réduction de la posologie et arrêt du traitement
- régime sans sel conseillé.

#### 6/ Effets secondaires de la corticothérapie.

La cassure staturo-pondérale, observée en novembre 1988 depuis la mise en place du traitement, coïncide avec l'arrêt de la nutrition parentérale.

Il a été constaté :

en janvier 1989 :

- un faciès cushingoïde
- une érythrose faciale
- une ostéoporose diffuse
- une déminéralisation osseuse majeure, avec tassement antérieur de D12 (douzième vertèbre dorsale)
- une hyperleucocytose persistante.

en novembre 1994 :

- un aspect cushingoïde avec membres courts

en juillet 1995 :

- une obésité importante pour une petite taille : poids (P) = 24 kg  
taille (T) = 103 cm.

en novembre 1995, le syndrome cushingoïde est toujours très important.

#### 7/ Problème de croissance.

Le trouble de croissance pourrait avoir plusieurs origines :

- l'insuffisance d'apport nutritionnel lors des poussées de la maladie (intolérance digestive)

- la maladie inflammatoire

- et enfin la corticothérapie au long cours.

C'est pour ces différentes raisons que la NEDC a été mise en place.

Quelques dates ont été rapportées afin de rendre compte de l'évolution de la croissance.

Janvier 1989 : pas d'évolution. L'âge osseux est de 1 an pour un âge chronologique de 1 an et 7 mois.

Octobre 1989 : P = 8,450 kg, soit -4 déviation standard (DS)

T = 72,5 cm soit -5 DS

Janvier 1991 : P = 11,8 kg soit -4 DS

T = 81 cm soit -3 DS

Il a grandi et pris du poids mais sans rattrapage de croissance.

Mars 1992 : P = 12,060 kg soit -3 DS

T = 84,3 cm soit -5 DS

L'âge osseux était de 2 ans et demi pour un âge chronologique de 4 ans et demi. L'enfant bénéficiait d'une réserve de croissance puisque la taille n'évoluait pas.

Janvier 1996 : P = 24 kg ; la prise de poids a été importante

T = 103 cm soit -5 DS.

A partir de cette date, son poids a diminué pour atteindre en août 1996 19,5 kg soit -2 DS pour une taille de 104 cm. On note une croissance staturale sans rattrapage.

La croissance est devenue un problème préoccupant.

Afin de favoriser le rattrapage, la corticothérapie a été diminuée dès que possible. Plusieurs schémas ont été essayés :

1) En mars 1992 : alternance de dosage 10 mg - 9 mg par jour avec diminution des doses en juillet jusqu'à 7 mg les jours pairs et 6 mg les jours impairs. Cette dernière posologie a été administrée pendant 12 mois et a permis une décroissance des doses jusqu'à 5 mg par jour pendant un an et demi. A la fin de cette période (janvier 1995) la corticothérapie a dû être augmentée à 8 mg par jour à cause de la majoration des arthralgies.

2) En novembre 1995 : n'ayant fait aucune poussée de la maladie, la corticothérapie discontinuée a été instaurée avec une dose double le jour "avec" par rapport à la dose continue soit 16 mg 1 jour sur 2.

En janvier 1996, le traitement discontinu semblait être bien toléré. De plus, on a observé une augmentation de la vitesse de croissance de 1 cm par mois. C'est la vitesse la plus importante acquise au cours de ce long traitement !!! Elle correspond au changement thérapeutique de novembre 1995.

De janvier à août 1996, le traitement a toujours été prescrit en discontinu avec une diminution de 0,5 mg tous les mois pour atteindre une dose de 13,5 mg 1 jour sur 2.

Cette période correspond à la perte de poids signalée auparavant. Malheureusement, le rattrapage statural n'a été que de courte durée.

L'implication des parents a été très importante tout au long de la maladie. En effet, lors des poussées évolutives ils prenaient eux-mêmes la décision d'augmenter la posologie afin d'améliorer l'état de leur enfant.

### *DI CAS CLINIQUE N°3.*

Il concerne un garçon né en avril 1974.

Il a été hospitalisé en août 1976 pour suspicion de néphrose.

Le traitement a duré 16 ans (juillet 1992).

#### 1/ Histoire de la maladie.

A 2 ans, l'enfant a été hospitalisé ; il présentait les symptômes suivants :

- oedèmes généralisés
- urines foncées, brunâtres.

Le "bilan" biologique mettait en évidence :

- une protéinurie à 8,2 g par litre (albuminurie)
- une hypoprotidémie (inférieure à 42 g par litre)
- une hypoalbuminémie (inférieure à 30,7 pour cent soit 12,89 g par litre)
- une hyperlipidémie.

Il s'agissait d'un syndrome néphrotique pur, sans hypertension artérielle, sans hématurie, avec protéinurie sélective.

En 16 ans de traitement l'enfant a eu 29 rechutes, avec des périodes de rémission qui ont duré 1 mois voire 6 et 9 mois en 1992.

#### 2/ Traitement et suivi de la maladie.

L'enfant a été traité par corticothérapie.

Les contrôles biologiques ont permis d'apprécier l'efficacité de la thérapeutique. L'albumine a été recherchée systématiquement dans les urines. Lorsque le taux diminuait, l'enfant était dit en rémission. Au contraire, dès que l'albuminurie réapparaissait ou réaugmentait, l'enfant faisait une rechute. L'électrophorèse des protéines sanguines (technique de différenciation et de dosage) confirmait cet état.

L'albuminurie a été contrôlée tous les jours, ce qui implique une contribution importante de la famille. Ainsi, dès que l'albuminurie l'imposait, la maman ajustait la posologie.

La corticothérapie a été administrée à 2 mg par kg et par jour. Quelques semaines plus tard, l'albuminurie était nulle : l'enfant était en rémission. On parle de syndrome néphrotique corticosensible.

La posologie était ensuite diminuée régulièrement. Malheureusement, des rechutes survenaient quelques jours après le début de la décroissance. On parle alors de syndrome néphrotique corticosensible mais corticodépendant.

Le seuil de cette corticodépendance a été variable en fonction du temps.

Les rechutes ont été traitées le plus souvent à la posologie initiale, soit 2 mg par kg et par jour. Dès l'amélioration des symptômes, la corticothérapie était administrée en discontinu, puis la dose était diminuée de 5 à 10 mg tous les 10-15 jours ou tous les mois en fonction de l'évolution du syndrome.

Lors de certaines rechutes, les posologies, qui étaient augmentées, étaient toujours administrées en discontinu.

Ce schéma n'a pas toujours été identique. Le plus souvent, les rechutes étaient traitées par une administration continue pendant quelques jours puis discontinu à la même dose.

Le traitement a été arrêté une première fois en novembre 1985.

En mai 1986, une rechute s'est déclarée. La corticothérapie a de nouveau été prescrite en discontinu.

En juin 1987, l'enfant était en rémission depuis 6 mois, la posologie était faible : 5 mg par jour 1 jour sur 2. Une rechute 3 mois plus tard a imposé une nouvelle augmentation des doses à 1 mg par kg et par jour.

Ce n'est qu'au mois de juillet 1992, alors qu'il était en rémission depuis 9 mois que la corticothérapie a été arrêtée.

En octobre 1994, date de la dernière consultation, le traitement n'avait toujours pas été repris.

### 3/ Traitements adjuvants.

Devant le nombre de rechutes, d'autres médicaments ont été prescrits en plus. Ces différents traitements avaient pour but de diminuer le seuil de corticodépendance et d'espacer le nombre de rechutes. Il s'agit de :

- SYNACTHENE\* retard (analogue de l'ACTH) à la posologie de 0,25 mg par jour pendant une dizaine de jours en septembre et octobre 1976

- CHLORAMINOPHENE\* chlorambucil (agent alkylant) à la posologie de 0,23 mg par kg de février à avril 1978



- SOLASKIL\* lévamisole à la posologie de 3 mg par kg 2 fois par semaine de juillet 1985 à février 1986 et d'octobre 1986 à décembre 1987 avec une période d'arrêt de 8 jours

- CARYOLYSINE\* chlorméthine (agent alkylant) sous l'aspect de 2 cures en novembre et décembre 1988.

Au cours des rechutes, les oedèmes et la prise de poids étaient importants. Pendant quelques jours, on administrait 2 diurétiques :

- ALDACTONE\* spironolactone
- LASILIX\* furosémide.

#### 4/ Traitements préventifs des effets indésirables de la corticothérapie.

Il a été administré :

- sirop de potassium : 2 cuillères à café 3 fois par jour
- STEROGYL\* (vitamine D) : 3 gouttes par jour
- sirop de calcium.

Un régime désodé était recommandé.

Après signalement de douleurs épigastriques, du PHOSPHALUGEL\* (antiacide) a été prescrit.

#### 5/ Effets secondaires de la corticothérapie.

Il a été observé :

- un faciès cushingoïde, érythrosique et couperosé
- des lésions érythémateuses et maculeuses qui sont apparues sur le visage et ont été attribuées au traitement
- des douleurs épigastriques.

Sur le plan biologique, la glycémie et les polynucléaires augmentaient parfois légèrement.

A l'âge de 14 ans, l'acné est apparue de façon importante au niveau du visage.

On distinguait également des "points blancs" dans la bouche qui ont été traités par un antifongique.

En ce qui concerne la croissance, elle s'est déroulée normalement.

En 1980, l'âge osseux était de 4 ans pour un âge chronologique de 6 ans.

En 1982, l'âge osseux était de 5 ans pour un âge chronologique de 8 ans.

En 1986, l'âge osseux était de 9-10 ans pour un âge chronologique de 12 ans.

En 1988, l'âge osseux était de 12 ans et demi pour un âge chronologique de 14 ans.

Ces observations témoignent bien d'un retard de maturation osseuse dû au traitement mais comparé à la courbe de croissance, l'évolution a été correcte. Ceci témoigne d'une réserve de croissance.

Des radios du thorax et des hanches ont été pratiquées environ tous les 6 mois. Elles sont restées normales au cours de ces 16 années de même que les bilans phosphocalciques.

#### 6/ Précautions d'emploi.

La corticothérapie discontinuée a été administrée dès le départ, chaque fois que l'évolution était favorable. Cette administration a peut-être permis de minimiser les effets sur la croissance.

Les rappels de vaccination en 1986 n'ont pas été faits. Le rappel DT polio n'a pas été fait en 1992 car l'enfant était en période de rémission. Les praticiens ont préféré attendre l'année suivante.

#### *E/ COMMENTAIRE.*

Ces 3 cas cliniques montrent bien les difficultés de mettre en place une corticothérapie. Les effets secondaires sont quelquefois inévitables malgré les précautions prises (administration discontinuée) si l'on veut faire régresser la maladie.

Le suivi est très important et strict.

L'enfant n'est pas seul impliqué face à sa maladie ; la famille joue un rôle important auprès de lui de façon à l'aider à suivre son traitement et à vivre au mieux son état.

## CONCLUSION

L'utilisation de la corticothérapie au long cours chez l'enfant n'est pas sans conséquence. Elle implique une prescription réfléchie, raisonnée en fonction de la maladie et des caractéristiques des bilans du jeune patient.

Malheureusement il n'existe pas de schéma thérapeutique type qui permettrait à la fois d'éviter les effets secondaires et d'enrayer la maladie. Le suivi thérapeutique doit donc être rigoureux tout au long du traitement, les règles d'utilisation respectées afin de limiter ces effets indésirables.

De plus, ces maladies et leurs traitements demandent une prise en charge importante. Il convient alors d'informer l'enfant et ses parents, de les sensibiliser au traitement et à ses conséquences de façon à faciliter la thérapeutique et le suivi médical.

Actuellement des recherches se poursuivent dans le but de mieux connaître les modes d'action des glucocorticoïdes. Ainsi "on peut espérer de cette meilleure connaissance l'apparition de dérivés nouveaux, ayant une action plus sélective, et qui permettraient de conserver les effets bénéfiques des glucocorticoïdes tout en minimisant leurs effets secondaires" (EMILIE D., ETIENNE S., 1990).

## BIBLIOGRAPHIE

AUBERT H., KUHN J.M. - Conséquences endocriniennes de la corticothérapie. Le sevrage d'une corticothérapie au long cours - *Rev. Prat.* 1990 ; 40 (6) : 544-548.

BOCCARA J.F. - Purpura thrombopénique idiopathique - *in* : Pédiatrie pour le praticien. 2ème édition. Paris, Masson, 1996 ; p. 287-288.

BOUTIN F., LAGORCE J.F., MARQUET P., MERLE L. et al. - Les glucocorticoïdes (1ère partie) - *Lyon pharm.* 1995a. ; 46 (4) : 204, 219-228.

BOUTIN F., LAGORCE J.F., MARQUET P., MERLE L. et al. - Les glucocorticoïdes (2ème partie) - *Lyon pharm.* 1995b. ; 46 (5) : 281-299.

CASTAIGNE A., GODEAU B., LEJONC J.L., SCHAEFFER A. - Surrénales - *in* : Sémiologie médicale : initiation à la physiopathologie. Paris, Sandoz, 1992 ; p. 265-266.

DAYER J.M., SCHORDERET M. - Physiopathologie de la fièvre, de la douleur et de l'inflammation - *in* : Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 2ème édition. Paris, Frison-Roche, 1992 ; p. 532-535.

EMILIE D., ETIENNE S. - Glucocorticoïdes : mode d'action et pharmacocinétique - *Rev. Prat.* 1990 ; 40 (6) : 511-515.

GAUD C. - Périartérite noueuse systémique - *in* : Immunopathologie et rhumatologie pédiatriques. Progrès en pédiatrie 5. Paris, Doin, 1989 ; p. 89.

GUEST G., BROYER M. - Corticothérapie discontinue et croissance des enfants transplantés rénaux - *Ann. Pédiatr.* 1991 ; 38 (6) : 401-404.

JOB-DESLANDRE C. - Arthrite chronique juvénile - *in* : Pédiatrie pour le praticien. 2ème édition. Paris, Masson, 1996 ; p. 534-537.

LABADIE P. - Glandes endocrines - *in* : Physiologie humaine. Paris, Pradel, 1991 ; p. 289-295.

LOIRAT C. - Néphrose lipoïdique - *in* : Pédiatrie pour le praticien. 2ème édition. Paris, Masson, 1996 ; p. 398-400.

MAY T., CANTON P., SOMMELET-OLIVE D. - Données actuelles sur le rhumatisme articulaire aigu - *in* : Immunopathologie et rhumatologie pédiatriques. Progrès en pédiatrie 5. Paris, Doin, 1989 ; p. 225-235.

OIKARINEN A., AUTIO P. - New aspects of the mécanism of corticostéroïd-induced dermal atrophy - *Clin. Exp. Dermatol.* 1991 ; 16 (6) : 416-419.

OLIVIER C., JOB-DESLANDRE C. - Purpura rhumatoïde - *in* : Pédiatrie pour le praticien. 2ème édition. Paris, Masson, 1996 ; p. 541-543.

PERELMAN R. - Rhumatisme articulaire aigu (RAA) - *in* : Pédiatrie pratique II. Maladies infectieuses. 2ème édition. Paris, Maloine, 1990 ; p. 1241-1244, 1248-1249.

PIETTE J.C., WECHSLER B. - Pour la pratique... - *Rev. Prat.* 1990 ; 40 (6) : 559-561.

PRIEUR A.M., GRISCELLI C. - Lupus érythémateux disséminé - *in* : Immunopathologie et rhumatologie pédiatriques. Progrès en pédiatrie 5. Paris, Doin, 1989 ; p. 39-42, 49-51.

RAUX-DEMAY M.C., GIRARD F. - Syndromes de Cushing de l'enfant - *Ann. Pédiatr.* 1993 ; 40 (7) : 455-456, 461.

ROCHICCIOLI P. - La corticothérapie en pédiatrie - *in* : Corticothérapie. Les clefs de la pratique. Paris, laboratoire Houdé, [s d] ; p. 91-97.

ROCHICCIOLI P., PIENKOWSKI C. - Corticothérapie au long cours et croissance de l'enfant - *Rev. Prat. Méd. Gén.* 1990 ; 112 : 9-11.

ROSSIER B. - Stéroïdes corticosurrénaux - *in* : Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 2ème édition. Paris, Frison-Roche, 1992 ; p. 455-463.

SCHAISSON G., LEVERGER G. - Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) - *in* : Immunopathologie et rhumatologie pédiatriques. Progrès en pédiatrie 5. Paris, Doin, 1989a. ; p. 146-147, 150.

SCHAISSON G., LEVERGER G. - Anémies hémolytiques auto-immunes - *in* : Immunopathologie et rhumatologie pédiatriques. Progrès en pédiatrie 5. Paris, Doin, 1989b. ; p. 152, 155-156.

SILBERNAGL S., DESPOPOULOS A. - Système endocrinien et hormones. Corticosurrénaux : glucocorticoïdes - *in* : Atlas de poche de physiologie. 2ème édition. Paris, Médecine-Sciences. Flammarion, 1992 ; p. 260-261.

SPEEG-SCHATZ C., DJEMA A., FISCHBACH M., DEPREZ P. et al. - Glaucome et cataracte cortisoniques chez l'enfant, mythe ou réalité ? Analyse d'une étude rétrospective - *Ophthalmol.* 1994 ; 8 : 278-283.

SRIVASTAVA R.N., VASUDEV A.S., BAGGA A., SUNDERAM K.R. - Long-term, low-dose prednisolone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome - *Pédiatr. Néphrol.* 1992 ; 6 (3) 247-250.

VIDAILHET M., ANDRE J.C., VIDAILHET C., PERNOT C. - Rhumatisme articulaire aigu (RAA) - *in* : L'enfant et sa santé. Paris, Doin, 1987a. ; p. 1066-1067.

VIDAILHET M., ANDRE J.C., VIDAILHET C., PERNOT C. - Arthrite chronique juvénile (ACJ) - *in* : L'enfant et sa santé. Paris, Doin, 1987b. ; p. 1062-1064.

WARADY B.D., LINDSLEY C.B., ROBINSON R.G., LUKERT B.P. - Effects of nutritional supplementation on bone mineral status of children with rheumatic diseases receiving corticostéroïd therapy - *J. Rheumatol.* 1994 ; 21 (3) : 530-534.

WECHSLER B. - La corticothérapie générale et ses complications - *Rev. Prat.* 1990 ; 40 (6) : 521-525.

BON A IMPRIMER N° 40

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ



**Titre : LA CORTICOTHERAPIE AU LONG COURS CHEZ L'ENFANT :  
EFFETS SECONDAIRES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI.  
Par Anne-Marie GRAND.**

Résumé : Les glucocorticoïdes représentent une classe thérapeutique importante : les anti-inflammatoires stéroïdiens. Ils sont prescrits pour des pathologies inflammatoires, allergiques, immunologiques et cancéreuses.

Ils agissent sur les métabolismes : hydro-électrolytique, glucidique, lipidique, protéique et phospho-calcique. Ces différents effets pharmacologiques permettent d'expliquer l'apparition d'effets secondaires à long terme.

Chez l'enfant, certaines pathologies nécessitent une corticothérapie au long cours mais la survenue d'effets indésirables gênants limite sa prescription à des pathologies particulières où les corticoïdes sont indispensables.

En plus du syndrome de Cushing qui est courant, le ralentissement voire l'arrêt de la croissance est l'effet secondaire le plus redouté.

Afin d'éviter ou de limiter ces effets indésirables, des précautions doivent être prises.

Il est important :

- de suivre les règles de prescription des corticoïdes et un régime hygiéno-diététique
- d'associer des traitements adjuvants
- de pratiquer régulièrement des examens cliniques et des contrôles biologiques.

Trois cas cliniques illustrent les difficultés rencontrées au cours de tel traitement.

**Mots clés : corticothérapie, long cours, enfants, effets secondaires.**