

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

\*\*\*\*\*

ANNEE 2011

THESE N°

LES EFFETS INDÉSIRABLES DE LA CORTICOTHÉRAPIE ORALE AU LONG COURS.  
MESURES ADJUVANTES ET CONSEILS LORS DE LA DELIVRANCE À L'OFFICINE.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 21 novembre 2011

par

**Emilie BALDOMIR**

né(e) le 14 Décembre 1985, à Châteauroux (36)

Examineurs de la thèse

M. BUXERAUD Jacques, Professeur .....Président  
Mme FAGNIERE Catherine, Maître de conférences .....Juge  
M. GRAND Jean-Claude, Pharmacien .....Juge



UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

\*\*\*\*\*

ANNEE 2011

THESE N°

LES EFFETS INDÉSIRABLES DE LA CORTICOTHÉRAPIE ORALE AU LONG COURS.  
MESURES ADJUVANTES ET CONSEILS LORS DE LA DELIVRANCE À L'OFFICINE.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 21 novembre 2011

par

**Emilie BALDOMIR**

né(e) le 14 Décembre 1985, à Châteauroux (36)

Examineurs de la thèse

M. BUXERAUD Jacques, Professeur .....Président  
Mme FAGNIERE Catherine, Maître de conférences .....Juge  
M. GRAND Jean-Claude, Pharmacien .....Juge



DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**  
1<sup>er</sup> VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences  
2<sup>ème</sup> VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

**PROFESSEURS :**

<b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CHULIA</b> Albert	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA</b> Dominique	PHARMACOTECHNIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>LOUDART</b> Nicole	PHARMACOLOGIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES  
PHARMACEUTIQUES :**

<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>ROGEZ</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE

<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LOTFI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>DREYFUSS</b> Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
---------------------------------	-----------------------------------

**PROFESSEUR CERTIFIE :**

<b>MARBOUTY</b> Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

# REMERCIEMENTS

*Je remercie ...*

*... Monsieur BUXERAUD, professeur de chimie organique et thérapeutique, de m'avoir fait le plaisir de diriger cette thèse et l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Je garderai de très bons souvenirs de ces heures de chimie thérapeutique passées en votre compagnie. Soyez assuré de ma parfaite considération et de mon profond respect.*

*... Madame FAGNIERE, maître de conférences en chimie organique et thérapeutique. Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité. Votre participation à ce jury est pour moi, tant un plaisir qu'un honneur.*

*... Monsieur GRAND, pharmacien d'officine de m'avoir fait découvrir le monde officinal pendant mon stage de 6<sup>ème</sup> année et d'accepter d'être juge de cette thèse. Je remercie également son associée Mlle PAREL et les préparatrices Aurélie et Bernadette pour leur accueil et le temps qu'elles m'ont accordé.*

*... l'organisation du Cespharm et les laboratoires Astra Zeneca, Pfizer, Sanofi Aventis et Schering-Plough d'avoir répondu à mes demandes de documentations.*

*Je remercie ...*

*... mes parents et mon frère, qui m'ont été d'un grand soutien tout au long de ces années. Maman, Papa, je vous remercie de m'avoir offert la chance de faire ces études. Ma réussite universitaire est également la votre. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance.*

*... les amis rencontrés sur les bancs de la fac : Aurélien, Frédérique, Hortense, Claire-Marie, Vanessa, Evodie, Anita, Hélène, Sophie et ceux que j'oublie. Je vous remercie pour ces merveilleux moments et tous ces souvenirs.*

*... Laëtitia d'être restée fidèle à mon amitié malgré mon manque de disponibilité, Laurie pour tous ces fou-rires et toutes ces confidences, Marie-Laure pour ses encouragements, sans oublier Thibault pour son soutien pendant la rédaction de ce mémoire et pour m'avoir redonné le sourire dans les moments difficiles.*

*Je tiens à remercier particulièrement Céline pour le temps qu'elle a accordé à la relecture de ce travail et Marjorie pour ses précieux conseils de diététicienne.*

*Merci également à tous ceux que j'oublie ici, qui m'ont supporté pendant ces années d'études et pendant la rédaction de ce mémoire.*

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES GLUCOCORTICOIDES

1. Historique de la corticothérapie
2. Hormones endogènes et analogues de synthèse
  - 2.1. Les glandes surrénales
  - 2.2. Synthèse et rôle du cortisol
  - 2.3. Régulation de sa synthèse
  - 2.4. Relation structure activité des glucocorticocoides de synthèse
3. Les récepteurs des glucocorticoïdes
  - 3.1. Structure des récepteurs
  - 3.2. Mode d'action des glucocorticoïdes
  - 3.3. Régulation
    - 3.3.1. Régulation génomique
      - 3.3.1.1. Transactivation
      - 3.3.1.2. Transrépression
        - 3.3.1.2.1. Via les nGRE
        - 3.3.1.2.2. Indépendante de la liaison à l'ADN
    - 3.3.2. Régulation non génomique
4. Pharmacologie des glucocorticoïdes
  - 4.1. Pharmacocinétique
    - 4.1.1. Résorption
    - 4.1.2. Distribution
    - 4.1.3. Métabolisation
    - 4.1.4. Elimination
    - 4.1.5. Variations physiologiques
    - 4.1.6. Variations pathologiques
  - 4.2. Pharmacodynamie
    - 4.2.1. Qu'est ce que l'inflammation?
    - 4.2.2. Activité anti-inflammatoire
    - 4.2.3. Activité immunosuppressive
    - 4.2.4. Activité antiproliférative

#### 4.2.5. Autres effets pharmacodynamiques

### DEUXIEME PARTIE : LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CORTICOTHERAPIE ORALE PROLONGEE

1. Généralités
2. Effets sur le système cardio-vasculaire
  - 2.1. Rétention hydrosodée
  - 2.2. Hypokaliémie
3. Effets sur le système musculo-squelettique
  - 3.1. Ostéoporose cortisonique
  - 3.2. Ostéonécrose aseptique
  - 3.3. Retard de croissance
  - 3.4. Myopathie cortisonique
  - 3.5. Autres
4. Effets sur le système immunitaire
5. Effets sur le système gastro-intestinal
6. Effets sur le système oculaire
  - 6.1. Cataracte
  - 6.2. Glaucome
  - 6.3. Chorioretinite séreuse centrale
7. Effets sur le système nerveux
8. Effets sur la peau
  - 8.1. Atrophie cutanée
  - 8.2. Retard de cicatrisation
  - 8.3. Effets sur les systèmes pileux et capillaires
  - 8.4. Acné stéroïdienne
  - 8.5. Autres effets cutanés
9. Effets sur le système endocrinien
  - 9.1. Insuffisance surrénalienne secondaire
  - 9.2. Diabète
  - 9.3. Effets sur les lipides
    - 9.3.1. Prise de poids et lipomatoses
    - 9.3.2. Perturbation du bilan lipidique

## 10. Effets divers

### 10.1. Hypersensibilité

### 10.2. Hypogonadisme

### 10.3. Corticodépendance

## TROISIEME PARTIE : LA CORTICOTHERAPIE ORALE PROLONGEE EN PRATIQUE

### 1. Molécules disponibles sur le marché et classification

### 2. Les équivalents prednisone

### 3. Modalités de prescription

#### 3.1. Choix de la molécule

#### 3.2. Voies et modes d'administration

##### 3.2.1. Voie orale

##### 3.2.2. Autres voies

##### 3.2.3. Le bolus

##### 3.2.4. Prise à jour alterné

#### 3.3. Posologies

### 4. Les indications

#### 4.1. Généralités

#### 4.2. Les affections aiguës

#### 4.3. Les affections chroniques

### 5. Les contre-indications

#### 5.1. Les contre-indications absolues et relatives

#### 5.2. Grossesse et allaitement

### 6. Les interactions médicamenteuses

#### 6.1. Majoration des effets indésirables

#### 6.2. Autres interactions médicamenteuses

##### 6.2.1. L'induction enzymatique

##### 6.2.2. L'inhibition enzymatique

##### 6.2.3. Interactions diverses

### 7. Le bilan préalable et la surveillance pendant le traitement

#### 7.1. Interrogatoires et examens préalables

#### 7.2. Surveillance pendant le traitement

### 8. Modalités d'arrêt de la corticothérapie prolongée

- 8.1. Généralités à propos du sevrage
- 8.2. Obstacles à la décroissance de la corticothérapie
- 8.3. Le sevrage
  - 8.3.1. Diminution jusqu'à la dose de 5mg d'équivalent prednisone
  - 8.3.2. Sevrage définitif
  - 8.3.3. Le test au SYNACTHENE®
    - 8.3.3.1. Etude portant sur l'intérêt de ce test
    - 8.3.3.2. Mise en pratique du test
  - 8.3.4. Les autres tests

## QUATRIEME PARTIE : MESURES ADJUVANTES A LA CORTICOTHERAPIE ET CONSEILS A L'OFFICINE

- 1. Avis des patients
- 2. Mesures hygiéno-diététiques
  - 2.1. Régime hyposodé
  - 2.2. Apports potassique et vitamino-calcique
    - 2.2.1. Potassium
    - 2.2.2. Calcium et vitamine D
  - 2.3. Diminution des apports en sucres rapides
  - 2.4. Diminution des apports lipidiques
  - 2.5. Régime hyperprotidique
  - 2.6. Mesures hygiéno-diététiques diverses
- 3. Mesures médicamenteuses
  - 3.1. Prévention et traitement de l'ostéoporose cortisonique
    - 3.1.1. Supplémentation en calcium et vitamine D
    - 3.1.2. Bisphosphonates
    - 3.1.3. tériparatide FORSTEO®
    - 3.1.4. Traitement hormonal substitutif
    - 3.1.5. La calcitonine
  - 3.2. Prévention et traitement du risque infectieux
    - 3.2.1. Tuberculose
    - 3.2.2. Anguillulose
  - 3.3. Mesures préventives des complications digestives
  - 3.4. Prévention et traitement des complications oculaires
  - 3.5. Prévention et traitement des complications psychiatriques

3.6. Prévention des troubles cutanés

3.7. Conduite à tenir en cas de diabète

3.8. Prévention et traitement des complications cardio-vasculaires

4. Conseils divers

4.1. Conseils de prise

4.2. Corticoïdes et sportifs

4.3. Et en post-corticothérapie ?

CONCLUSION

ANNEXES

Annexe 1 : Le sel et le régime hyposodé

Annexe 2 : Le sel BOUILLET®

Annexe 3 : Exemple de dépliant à délivrer aux patients

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES ABREVIATIONS

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

# INTRODUCTION

Peu de thérapeutiques ont provoqué autant d'enthousiasme à leur découverte et autant de doute par la suite lors de la survenue de leurs effets indésirables. La corticothérapie est utilisable dans différents domaines de la médecine, elle couvre un très large panel d'indications allant de l'eczéma de contact à la greffe d'organe. Les voies d'administration sont également très variées, allant du collyre à l'injection intraveineuse. Là où certaines molécules ne sont utilisées que dans des pathologies aiguës et d'autres dans les cas chroniques, la corticothérapie, elle, peut être utilisée en traitement de courte ou de longue durée. Après plus d'un demi-siècle d'utilisation et malgré les nombreux effets indésirables, les glucocorticoïdes sont des molécules dont ne saurait se passer la médecine actuelle. Plus de deux millions d'ordonnances par an en France et plusieurs centaines de milliers de personnes traitées par glucocorticoïdes (GC) [1].

Leur utilisation prolongée peut induire des effets secondaires parfois graves. Il faudra donc ruser de précautions d'emploi pour réduire le risque d'apparition de ces effets en cours et à l'arrêt du traitement. La crainte des patients de développer des effets secondaires peut entraîner une mauvaise observance de la thérapeutique. Il sera donc d'une importance capitale, tant pour les médecins prescripteurs que pour les pharmaciens d'éduquer les patients sur l'importance du suivi des mesures préventives médicamenteuses et/ou diététiques associées à la corticothérapie.

Dans cet écrit, seront rappelées les généralités concernant les GC, répertoriés les différents effets secondaires inhérents à une corticothérapie orale au long cours ainsi que les mesures préventives à mettre en place pour réduire ces effets [2-4].

# PREMIÈRE PARTIE : GENERALITES SUR LES GLUCOCORTICOÏDES

# 1. Historique de la corticothérapie

Thomas Addison décrit le rôle vital des glandes surrénales pendant la deuxième moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle. Lors de la première moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, la deoxycorticostérone fut isolée. Son administration aux patients insuffisants surrénaux a permis de prolonger leur survie, même si leur qualité de vie demeura malgré cela précaire. La vraie découverte vit le jour en 1948 avec la cortisone. Le cortisol a été isolé en 1936 par Reichstein, sa première hémisynthèse a été réalisée en 1950 par Wendler, Tishler et al [3], ce qui permit d'obtenir de plus grandes quantités d'hormones. La cortisone, pro-drogue de l'hydrocortisone nécessitant une réduction dans le foie a été individualisée par Kendall en 1935 [3].

La transformation d'une molécule d'origine animale ou minérale en dérivé hémisynthétique nécessite beaucoup d'étapes. Entre 20 et 40 étapes pour les stéroïdes. Roussel et ses chimistes relevèrent en 1950 le défi de synthétiser de la cortisone en grande quantité, ils y parvinrent avec d'excellents rendements. La première commercialisation de la cortisone et de l'hydrocortisone a eu lieu entre 1952 et 1954 en France [5].

Avant 1949, la cortisone était uniquement utilisée dans le traitement de l'insuffisance surrénalienne (IS). La première utilisation de l'effet anti-inflammatoire des GC vit le jour en 1948 avec de l'acétate de cortisone dans une polyarthrite rhumatoïde sévère. Hench observa que l'état des femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde s'améliorait durant une grossesse. Il fit le rapprochement que lors d'une grossesse les glandes surrénales ont une activité augmentée [6]. Il présenta ses résultats au congrès de rhumatologie de New York, il obtint le prix Nobel de médecine.

En 1950, trois chercheurs du nom de Hench, Kendall et Reichstein reçurent le prix Nobel de physiologie et de médecine pour avoir synthétisé de la cortisone et découvert les propriétés anti-inflammatoires de cette molécule. L'élucidation des mécanismes d'action est récente, cependant il reste quelques mystères qui persistent.

En 1954, lors de la fabrication de cortisone, Herzog et al. [3] observèrent la formation de composés non attendus, appelés prednisone et prednisolone. Ces composés possèdent des propriétés anti-inflammatoires au moins 4 fois supérieures à celle du cortisol pour un

moindre effet minéralocorticoïde (MC). Par la suite d'autres molécules ne possédant pas d'activité MC furent synthétisées.

Des études ont montré que les propriétés pharmacologiques et physiologiques sont le résultat de la fixation de l'hormone sur son récepteur.

Ils existent deux hormones naturelles, l'hydrocortisone (cortisol) et la cortisone qui ont servis de base pour préparer des dérivés de synthèse. Les molécules de synthèse les plus courantes sont : dexaméthasone, bétaméthasone, prednisone, prednisolone et méthylprednisolone.

D'après Lerner, il n'est pas chose facile pour un praticien de s'y retrouver entre les différentes données sur les corticoïdes. En effet il n'y a à l'heure actuelle aucune donnée réellement précise concernant les équivalences anti-inflammatoires entre les différents glucocorticoïdes *in vivo*. Toutes les données actuelles sont évaluées *in vitro* [1].

De part les observations relevées des corticothérapies précédentes, des progrès essentiels ont été effectués. En effet on sait aujourd'hui que le risque de développer certains effets indésirables est fonction du terrain du patient, de la dose administrée, de la durée du traitement et de la molécule elle-même. Les mécanismes des effets indésirables mieux connus aujourd'hui permettent d'associer à une corticothérapie des mesures préventives quant aux risques d'apparition de complications métaboliques, osseuses et musculaires [7].

## 2. Hormones endogènes et analogues de synthèse

### 2.1. Les glandes surrénales

Les glandes surrénales sont au nombre de deux, elles se situent au dessus de chacun des reins. Leur rôle est la sécrétion des hormones stéroïdiennes. Elles se composent de deux glandes endocrines, la médullosurrénale au centre qui va sécréter les catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) et autour la corticosurrénale qui sécrète trois quart des hormones surrénaliennes. Cette dernière va se diviser en trois zones, réticulée, fasciculée et glomérulée [8,9].

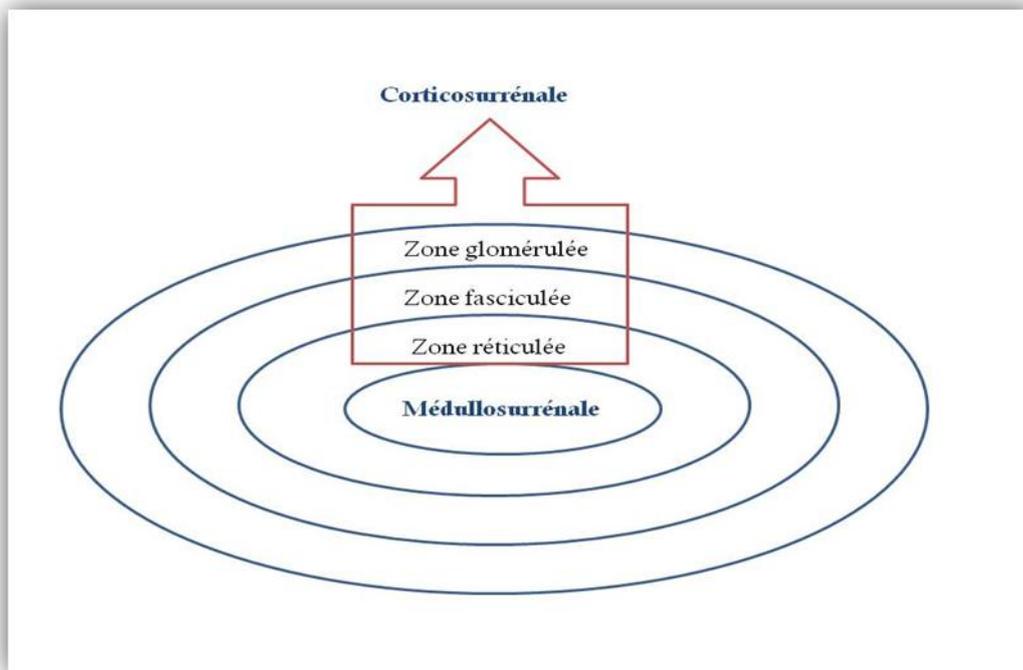


Illustration 1. Constitution des glandes surrénales [8,10]

Zone de la corticosurrénale :	Glomérulée	Fasciculée	Réticulée
Activation par :	Angiotensine II	CRH et ACTH	
Classe des :	Minéralocorticoïdes	Glucocorticoïdes	Androgènes
Molécules synthétisées :	Aldostérone	Cortisol	DHEA et le delta-4-androstènedione

ACTH = adrèno-corticotrophine hormone  
 CRH = corticotropin releasing hormone  
 DHEA = dehydroépiandrostérone

Tableau 1. Molécules synthétisées par la corticosurrénale [10]

L'aldostérone intervient dans la régulation du métabolisme des minéraux en provoquant la réabsorption de sodium et la fuite rénale de potassium. Son antagoniste est la spironolactone. Le cortisol possède également une légère activité MC qui sera responsable de la rétention hydrosodée. Les dérivés de synthèse en sont quasiment dénués.

Les androgènes sont responsables du développement de la pilosité pubertaire [11].

## 2.2. Synthèse et rôle du cortisol

Toutes les hormones surrénaliennes sont synthétisées à partir du cholestérol. Le chef de file des GC est le cortisol, sa synthèse est détaillée sur *l'illustration 2*.

Le cortisol a pour rôle le maintien de l'homéostasie métabolique et énergétique. Il va être responsable de la mobilisation rapide des glucides, lipides et protides en cas de réponse à un stress (hypoglycémies, traumatismes, anesthésies générales, actes chirurgicaux, exposition au froid, administration de pyogènes, brûlures, émotions intenses...) [12]. Ils concourent à l'équilibre hydro-électrolytique et influencent les fonctions musculaires, cardio-vasculaires, rénales et cérébrales, toutes ces actions étant qualifiées de physiologiques car se manifestant dans un organisme sain. Le cortisol possède également des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives retrouvées uniquement lorsque l'organisme est dans un état pathologique inflammatoire. Ce sont ces dernières propriétés qui vont être exploitées en thérapeutique [3,8].

La carence en hormones surrénaliennes va entraîner les signes cliniques suivants : anorexie, diminution du poids, asthénie, hypotension artérielle, hypoglycémies et parfois même une pigmentation cutanéomuqueuse appelée mélanodermie. Cette atteinte cutanée ne sera présente que lors d'une insuffisance surrénale primaire [13].

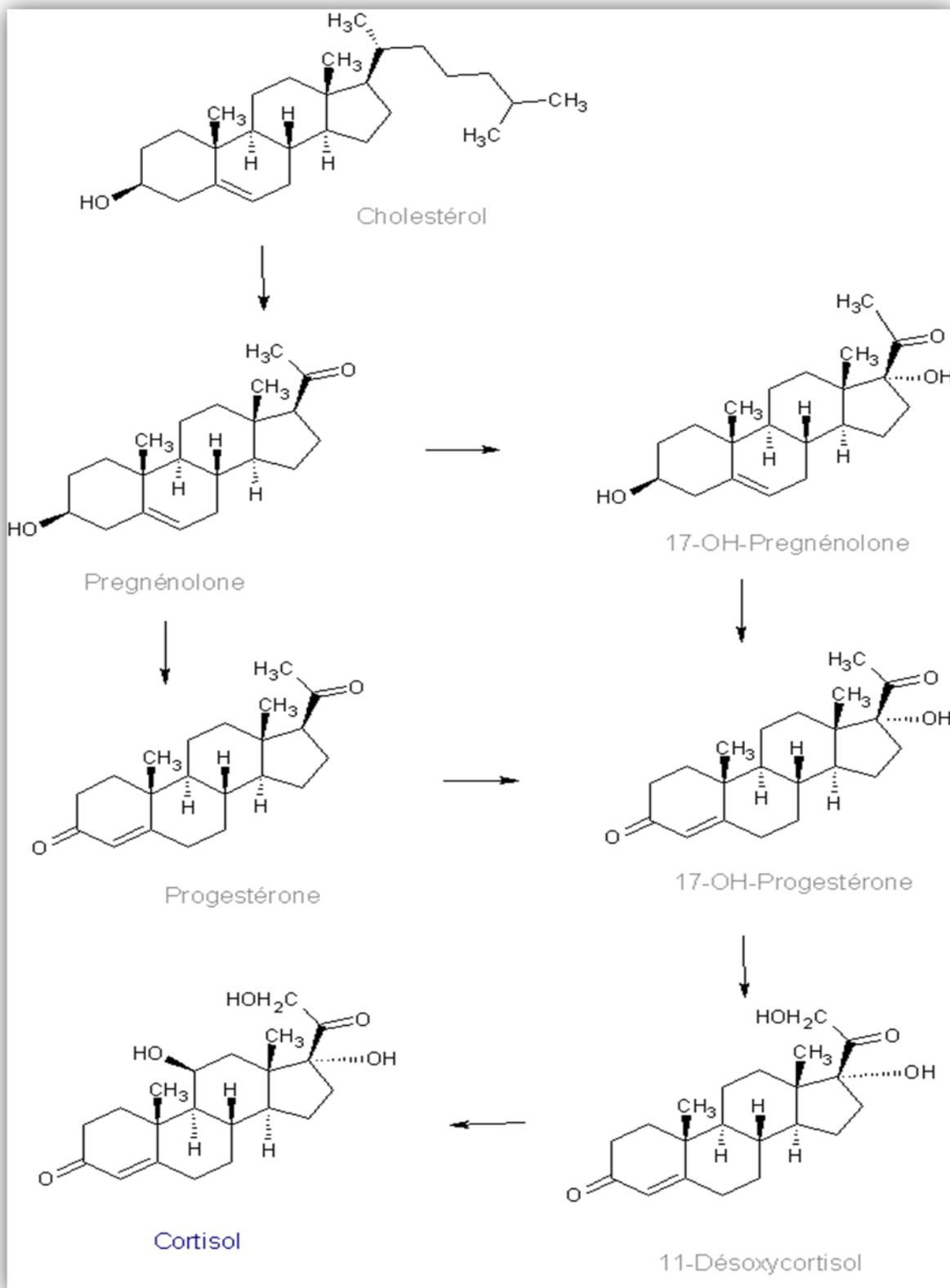


Illustration 2. Synthèse du cortisol [9,12,14]

## 2.3. Régulation de sa synthèse

L'ACTH autrement appelée l'hormone corticotrope ou l'adrénocorticotrophine est un polypeptide de 39 acides aminés, elle provient du clivage d'un précurseur : la pro-opiomélanocortine (POMC) [11]. La cascade de réactions va débiter par un « stress » qui va activer le système limbique. Celui-ci va agir sur l'hypothalamus qui sécrète de la corticolibérine autrement appelée CRH (corticotropin releasing hormone) composée de 41 acides aminés. Il est important de noter que la CRH se retrouve également au niveau du système nerveux central (SNC), du placenta, de la moelle épinière, du tissu lymphoïde, des tissus et du liquide synovial. Lors d'une inflammation il y a présence de récepteurs spécifiques appelés CRH-R1 et CRH-R2 [15], elle aura alors une action antalgique et anti-œdémateuse. La CRH va activer l'antéhypophyse (ou glande pituitaire) en passant par le système porte. La glande pituitaire va à son tour synthétiser de façon pulsatile tout au long de la journée de l'ACTH qui va agir directement via la circulation sanguine sur les glandes surrénales, il y aura alors synthèse du cortisol [12]. Lorsque le taux de cortisol va être suffisant, celui-ci va aller exercer un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypothalamus et de l'antéhypophyse, il y aura comme conséquence une diminution de la sécrétion de CRH et d'ACTH et donc une diminution de la synthèse du cortisol. Voir l'*illustration 3* à la page suivante. Les molécules de synthèse exercent également un rétrocontrôle négatif, celui-ci est plus marqué qu'avec les hormones naturelles.

Le cortisol va être augmenté dans l'organisme en cas de stress dû en particulier à certaines interleukines : IL-1, IL-2, IL-6 et au facteur de nécrose tissulaire TNF $\alpha$ . Son taux sera également augmenté en cas de sevrage alcoolique, de cannabis ou de morphiniques et dans les états dépressifs.

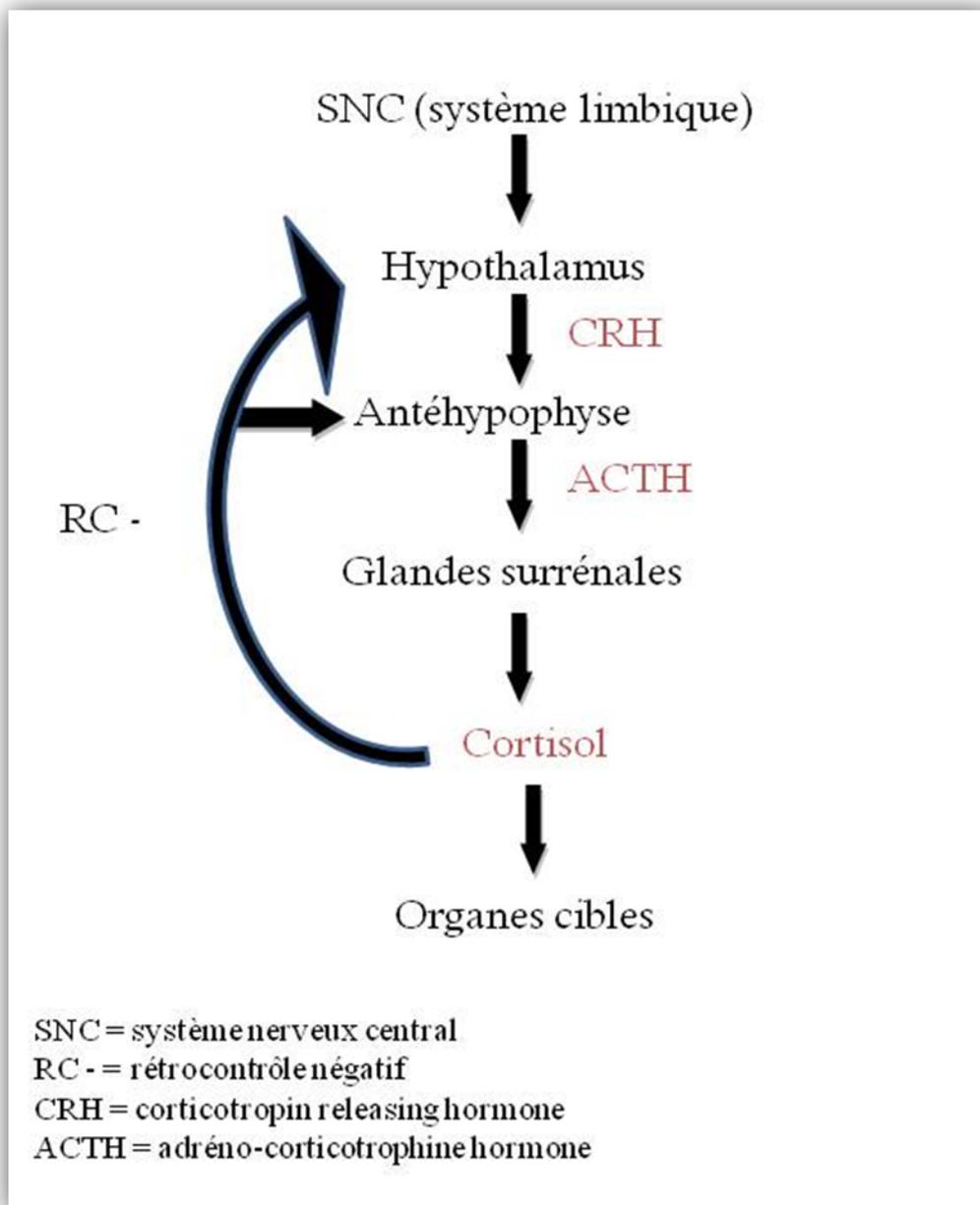


Illustration 3. Régulation de la sécrétion du cortisol [2,9,15]

Le cortisol et l'ACTH sont sécrétés d'après l'alternance jour-nuit, il s'agit d'un rythme nycthéméral. La durée du cycle est d'environ 24 heures il est donc appelé cycle circadien (Illustration 4). L'organisme sécrète environ 15 à 20 mg de cortisol [3,13] par jour dans les conditions basales. « La production moyenne de cortisol est de 55µmol/j chez l'homme et de 44µmol/j chez la femme. » [12]. Son taux commence à augmenter vers minuit pour atteindre son maximum entre 7 et 8 heures du matin si le sommeil est nocturne, son minimum se

situant en fin de soirée. D'autres pics d'ACTH et de cortisol apparaissent de façon régulière dans la journée [9].

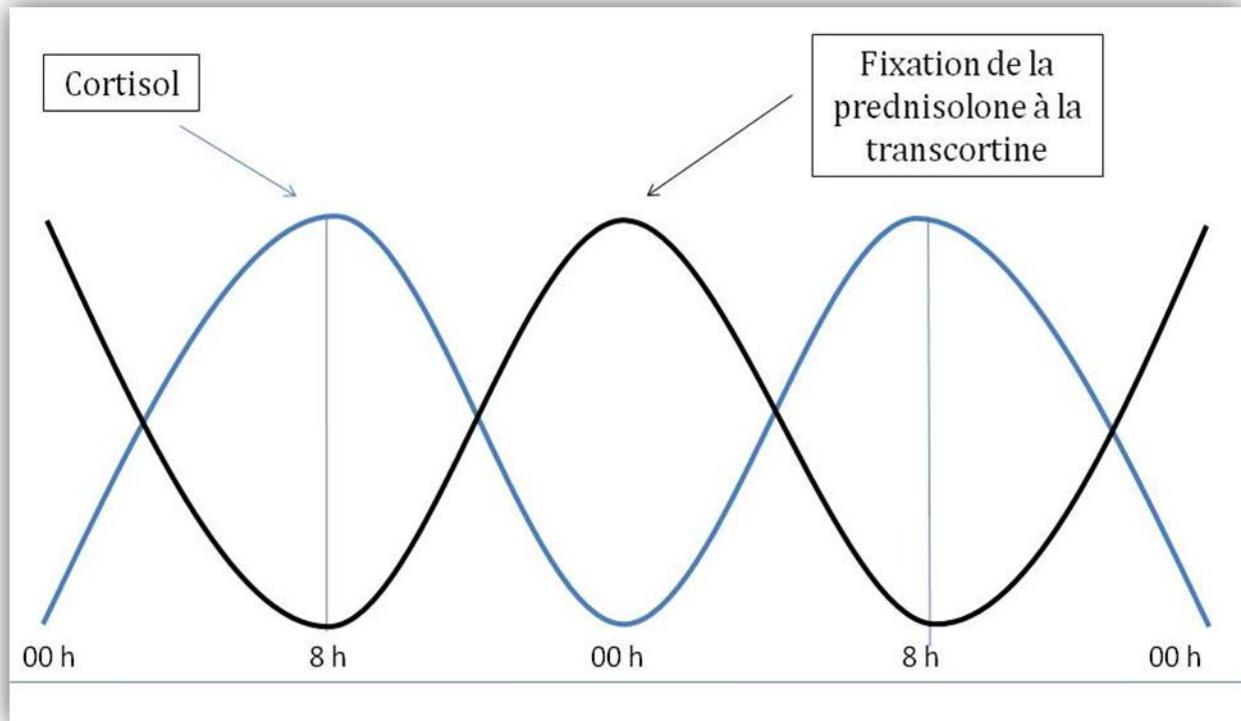


Illustration 4. Rythme circadien du cortisol [3,5]

## 2.4. Relation structure activité des glucocorticoïdes de synthèse

On peut en synthétisant des molécules diminuer les effets MC, augmenter leur durée d'action et leur activité anti-inflammatoire, mais on ne peut pas séparer les effets anti-inflammatoires de la freination de l'axe corticotrope et des effets métaboliques à l'origine des effets indésirables. La demi-vie biologique des GC est déterminée par la durée de l'inhibition de l'axe corticotrope.

Le cortex surrénalien va synthétiser des androgènes et des corticostéroïdes. Ces derniers se classent en deux catégories distinctes, d'une part les GC qui augmentent la lipolyse et la sauvegarde du glucose et d'autre part les MC qui ont une action au niveau du tube collecteur

et des tubules distaux, il y a alors une augmentation de la réabsorption de sodium et une augmentation de l'excrétion de potassium.

Les composés naturels et synthétiques ont un effet GC prédominant mais la sélectivité d'effet, loin d'être parfaite, confère à ces produits des effets MC. Il est à noter que la 11- $\beta$ -hydroxystéroïde deshydrogénase est une enzyme qui va se situer particulièrement dans les tissus où l'aldostérone exerce son effet comme par exemple dans les reins. En effet cette enzyme a pour rôle de transformer les GC en composés inactifs. On peut donc dire qu'il y a une spécificité de réponse tissulaire régulée par l'organisme.

Comme tous les médicaments les corticoïdes existent sous deux formes dans la circulation sanguine. Une forme liée aux protéines plasmatiques et une forme libre qui est la fraction active du médicament. La forme libre traverse par transport actif la membrane cellulaire pour aller se fixer sur les récepteurs cytoplasmiques.

Tous les GC possèdent un squelette de base. Cette structure commune à tous les GC est le noyau 5 $\beta$ -pregnane ou 10,13-diméthylcyclopentano-perhydrophénantrène avec un groupement éthyl supplémentaire en position 17.

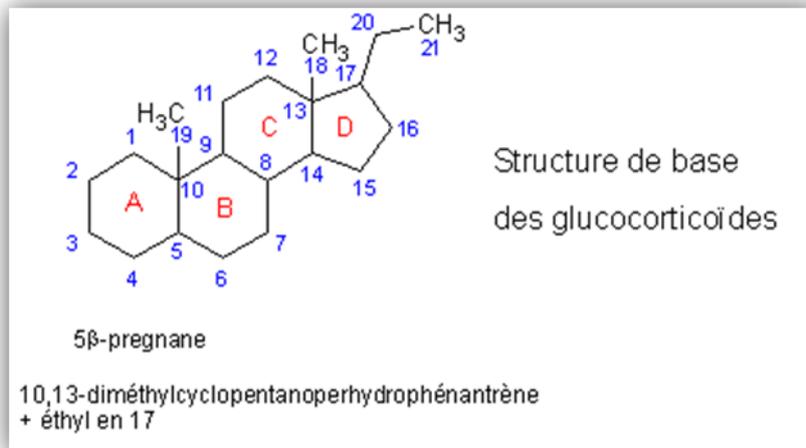
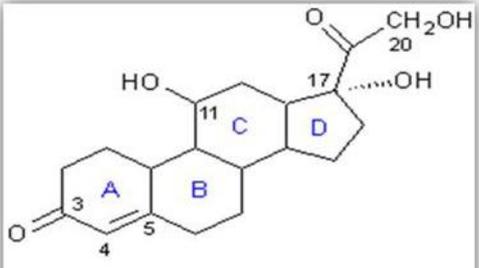


Illustration 5. Structure de base des GC [4]

L'hydrocortisone a une double liaison entre les carbones C4 et C5, des fonctions cétones en C3 et C20 et des fonctions hydroxyles en 11 $\beta$  et 17 $\alpha$ . Les molécules synthétiques sont élaborées à

partir des molécules naturelles (cortisone et hydrocortisone). En modifiant la structure des composés synthétiques on peut moduler les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Il est donc plus facile de séparer les effets GC des effets MC.



Groupements essentiels

Cortisone	Hydrocortisone
Double liaison en 4,5	
Cétone en 3	
Cétone en 20 (+CH <sub>2</sub> OH en 21) = α-cétol	
Hydroxyle en 17α	
Cétone en 11	Hydroxyle en 11

Tableau 2. Fonctions essentielles des glucocorticoïdes [1,4]

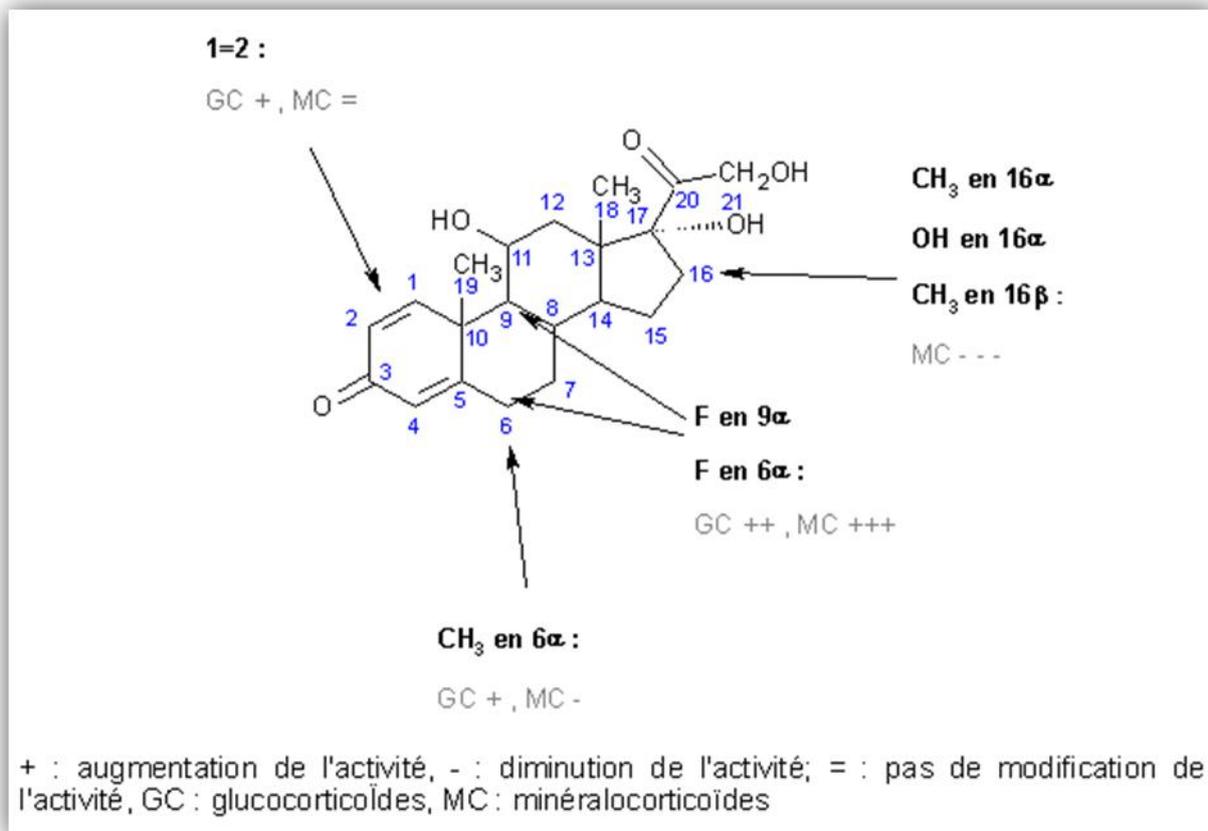


Illustration 6. Schéma de la relation structure-activité [4]

**Sur le carbone C11 :** Fonction cétone (cortisone et prednisone) la réduction en fonction hydroxyle (hydrocortisone et prednisolone) au niveau hépatique. La présence de cet oxygène est obligatoire pour avoir une activité anti-inflammatoire, mais pas pour les effets MC.

L'hydroxyle sur le **carbone C21** est présent sur tous les corticostéroïdes naturels et la plupart des analogues de synthèse. Il confère l'action MC (pouvoir de rétention hydrosodée).

La double liaison entre les carbones **C1 et C2** augmente l'effet anti-inflammatoire, la néoglucogénèse d'environ 2 à 5 fois par rapport à l'hydrocortisone et diminue la métabolisation. Les GC possédant cette liaison se nomment les delta-1 corticoïdes. (prednisone, prednisolone)

Le groupement méthyl en position **6 $\alpha$**  augmente l'effet anti-inflammatoire et diminue un peu les effets MC.

Le fluor en  $9\alpha$  et/ou en  $6\alpha$  augmente légèrement les effets GC mais multiplie par un facteur 300 les effets MC. Si une substitution sur le carbone 16 n'est pas présente en complément, la molécule ne sera utilisée que par voie locale.

L'hydroxylation en  $16\alpha$  supprime les effets MC s'il y a un fluor en  $9\alpha$ . Il n'y a pas de modification sur l'effet anti-inflammatoire. Il y a une augmentation de la demi-vie.

Si une méthylation en  $16\alpha$  ou  $16\beta$  est présente, l'effet anti-inflammatoire est légèrement augmenté et les molécules sont plus stables.

La substitution en  $C17$  entraîne une augmentation de l'effet anti-inflammatoire.

La présence de cycle pyrazole supplémentaire accolé au cycle A au niveau des carbones  $C2$  et  $C3$  va augmenter l'effet anti-inflammatoire et diminuer les effets MC. [2,4,16]

### 3. Les récepteurs des glucocorticoïdes

#### 3.1. Structure des récepteurs

La superfamille des récepteurs aux stéroïdes (progestérone, estrogènes, hormones thyroïdiennes, acide rétinoïque, vitamine D) comprend les récepteurs aux GC (type II ou GR) et les récepteurs aux MC (type I ou MR). Le récepteur GR est une protéine de 777 acides aminés (94 kDa), elle se compose de 4 domaines : A/B, C, D et E décrits ultérieurement dans cette partie [12].

Que la cellule soit dans un état physiologique ou pathologique, les récepteurs des GC utilisés sont les mêmes, la différence se situera au niveau de la cellule elle-même. Lorsque l'état est physiologique la cellule cible sera au repos alors qu'en cas d'état inflammatoire, la cellule sera en état activé ou en pleine différenciation [3].

Le récepteur des GC possède une haute affinité pour les GC et la progestérone contrairement à la testostérone et au  $17\text{-}\beta\text{-estradiol}$  pour lesquels il n'a aucune affinité. La progestérone n'a pas d'action GC, elle se comporte comme un antagoniste du cortisol.

Certains antagonistes de la progestérone comme par exemple la mifépristone MIFEGYNE® (plus connue sous le nom de RU 486 utilisé dans les interruptions volontaires de grossesse) se comportent comme des antagonistes du cortisol [2,14,15]. L'affinité de la mifépristone pour les récepteurs des GC est trois fois plus élevée que pour la dexaméthasone.

Le récepteur de l'aldostérone possède une forte affinité pour le cortisol. Si celui-ci s'y fixait il entraînerait une rétention hydrosodée, cependant à la concentration physiologique la 11- $\beta$ -hydroxystéroïdeoxydoréductase transforme le cortisol en cortisone au niveau périphérique. La cortisone quant à elle n'a pas d'affinité pour le récepteur de l'aldostérone.

En cas de déficit en 11- $\beta$ -hydroxystéroïdeoxydoréductase, il se produit un pseudo-hyperminéralocorticisme. Certaines molécules inhibent cette enzyme comme par exemple la glycyrrhizine qui se trouve en forte concentration dans la réglisse [14].

Les récepteurs aux GC sont constitués de 3 domaines majeurs [16] (*Illustration 7*) :

- Domaine d'activation du gène (appelé domaine immunogénique) (partie N-terminale)
- Domaine de liaison à l'acide désoxyribonucléique (ADN) et dimérisation (partie centrale)
- Domaine de liaison au ligand (partie C-terminale)

Le domaine **A/B** (domaine N-terminal) comporte  $\tau_1$ , domaine transactivateur indispensable pour que l'activation de la transcription des gènes par les GC soit effective.

$\tau_2$  est un deuxième domaine transactivateur situé à proximité de la région E.

**C** est le domaine de fixation à l'ADN situé au centre de la molécule, il est également appelé DBD (DNA binding domain). Il contient neuf cystéines dont huit peuvent se fixer sur deux atomes de zinc par tétracoordination (« structure en doigts de zinc »). Ce domaine C comporte également une zone située dans la partie N-terminale du 2<sup>ème</sup> doigt de zinc, la « D box » impliquée dans l'homodimérisation. La région de liaison à l'ADN est nécessaire à la transactivation et la transrépression faisant intervenir les séquences GRE (glucocorticoïd responsive element). Cette région est non nécessaire lorsque la transrépression ne fait pas intervenir de liaison à l'ADN. Cependant elle contient des éléments pour la répression des

facteurs de transcription suivants : protéine activatrice AP-1 et du facteur nucléaire NF-kappaB (confère sous-partie 3.3. Régulation) [17].

La partie **D** est une région « charnière », elle a un rôle dans la translocation du récepteur grâce à la séquence de localisation nucléaire (NLS).

L'activité de la région NLS appelée NL1 est réprimée par le domaine E tant qu'aucune hormone n'est fixée. Cette inactivation peut être considérée comme répresseur des fonctions de transactivation.

Lorsque l'hormone se fixe sur le domaine E, il y a une levée de la répression de NL1, ce qui entraîne une translocation du récepteur.

Le domaine E est situé dans la partie C-terminale. E contient une large boucle hydrophobe qui va interagir avec les molécules stéroïdiennes. Le rôle majoritaire de ce domaine est de maintenir un état inactif tant qu'aucune hormone n'est fixée. [4,17]

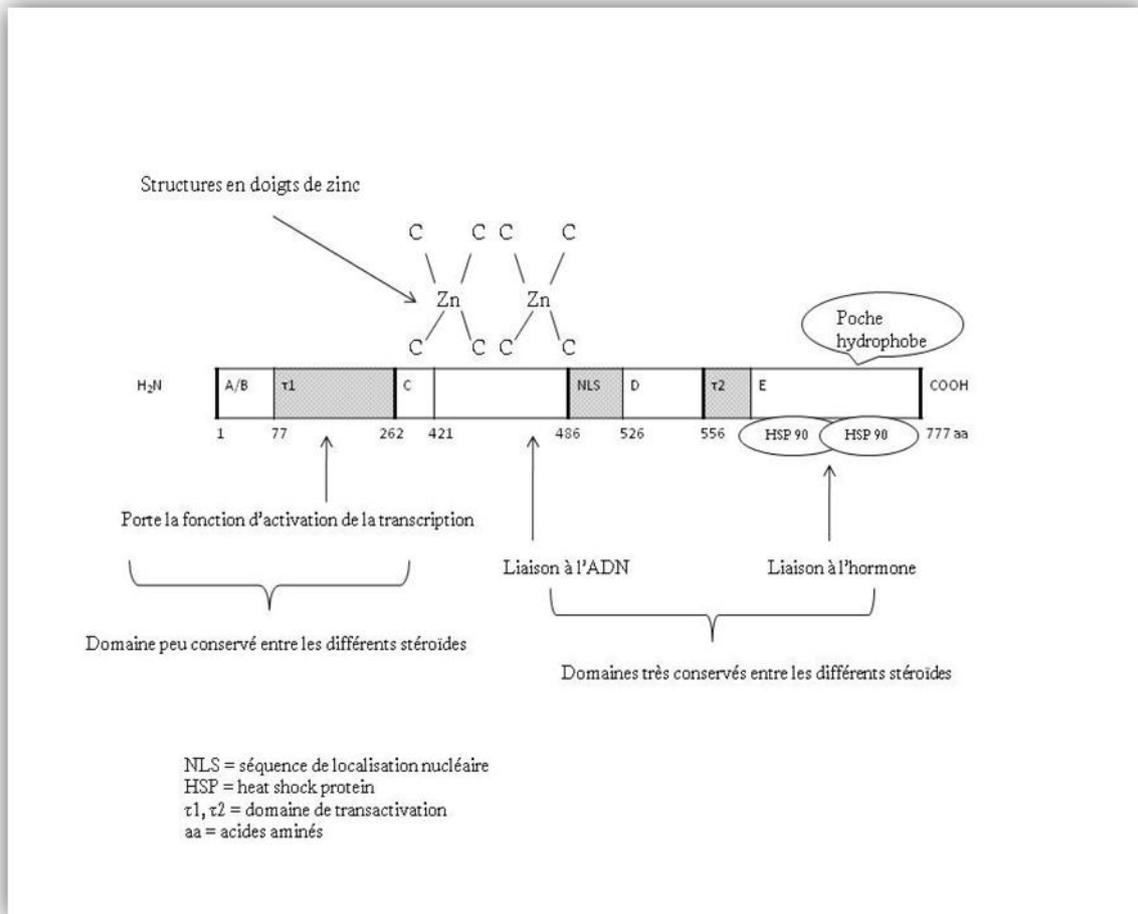


Illustration 7. Schéma du récepteur des glucocorticoïdes [4,17]

### 3.2. Mode d'action des glucocorticoïdes

Les GC, qu'ils soient synthétiques ou naturels sont capables d'agir sur le métabolisme des lipides, des glucides et des protéides. Ils vont agir au niveau du SNC mais également au niveau des tissus et des organes périphériques. Les GC sont des hormones synthétisées par le cortex surrénalien de façon endogène. Leur rôle est de maintenir l'homéostasie. On utilisera les molécules naturelles pour pallier à une IS. Les molécules de synthèse quant à elles, sont utilisées dans un but anti-inflammatoire ou pour moduler l'immunité. Ces médicaments vont inhiber les cytokines, les protéases et les molécules d'adhésion cellulaire ce qui va être responsable des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. L'inhibition de ces composés va entraîner une diminution de la migration et de l'activation des lymphocytes, monocytes, éosinophiles, basophiles, cellules épithéliales et des cellules endothéliales [17,18].

Outre leur effet répressif sur certains gènes, ils entraînent également la synthèse de protéines nécessaires à la régulation de la réaction inflammatoire comme les protéines de la phase aiguë (haptoglobine, hémopexine,  $\alpha$ 1-acide glycoprotéine ou AGP,  $\alpha$ 2-macroglobuline). Ces protéines vont désactiver les composants responsables des effets vasculaires. AGP et  $\alpha$ 2-macroglobuline nécessitent l'intervention de l'IL-6 et de GC pour être synthétisées [12].

Les GC sont des molécules hydrophobes, elles traversent donc la membrane plasmique de manière passive. Les récepteurs sont situés au niveau du cytoplasme et du noyau des cellules cibles, il existe un état d'équilibre entre ces deux compartiments cellulaires [3]. Les récepteurs (forme inactive) appartiennent à un complexe protéique qui se compose de protéines de choc thermique HSP 90, HSP 70 et HSP 56, cette dernière appartenant à la famille des immunophilines (protéines capable de fixer des immunosuppresseurs de la famille des ciclosporines). Trois autres protéines sont également associées dans ce complexe, à savoir p14, p23 et p60, le nombre associé à la lettre p correspondant à leur poids moléculaire en kilodalton (KDa). Un complexe (HSP 70- p60 -HSP 90) (appelé foldome) se forme grâce à la présence d'ATP, de magnésium et d'un ion monovalent comme par exemple le potassium. Ce complexe a pour rôle de replier le domaine E du récepteur dans une conformation capable de fixer l'hormone. En présence d'adénosine triphosphate (ATP), la protéine p23 va se fixer à HSP 90, cette association aura pour but de stabiliser le complexe récepteur - protéine - HSP 90. La protéine p60 quitte le foldome et laisse ainsi la place de se fixer aux autres protéines comme les immunophilines [16].

D'un point de vue physiologique, l'association et la dissociation de ces complexes est constante, ceci aurait semble t-il un rôle important dans le passage nucléo-cytoplasmique des récepteurs. La séquence NL1 adjacente au domaine C et la séquence NL2 située dans le domaine E sont responsables du passage du récepteur activé vers le noyau.

Au moment où le ligand se fixe sur le récepteur, une partie du complexe protéique se dissocie, en effet il y a libération de protéines de choc thermique. Lorsque le dimère récepteur-ligand se forme, la configuration du récepteur change. Le dimère passe dans le noyau. Grâce à ce changement de conformation le dimère peut interagir avec l'ADN au niveau des sites accepteurs, les GREs, séquences nucléotidiques d'environ 15 paires de bases. La fixation à l'ADN s'effectue sous forme d'homodimère, constitution possible grâce aux structures en

doigts de zinc. (Illustration 8.). Le récepteur va alors se comporter comme un facteur de transcription, de façon très schématique, il va aller réguler l'expression de ses gènes cibles de façon positive (activation des gènes) si la séquence de GRE est positive ou de façon négative (répression des gènes), si la séquence est négative (nGRE). (Illustration 9)

Chacun des doigts de zinc possède une fonction particulière, le 1<sup>er</sup> doigt de zinc côté N-terminal semble avoir pour rôle de reconnaître de façon spécifique la séquence GRE et permet la fixation à l'ADN et le second du côté C-terminal, quant à lui, semble avoir un rôle dans l'homodimérisation [3].

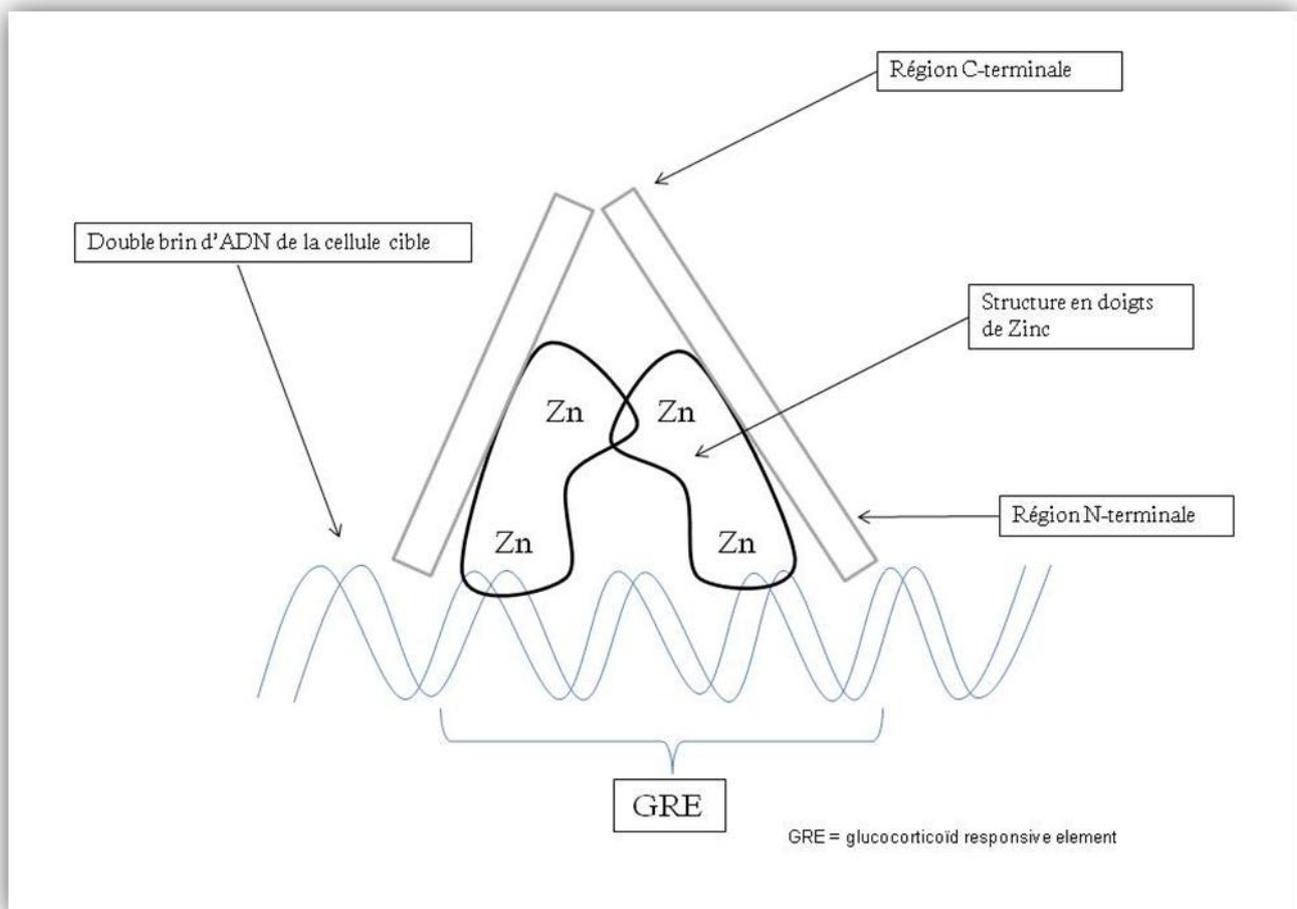


Illustration 8. Liaison à l'ADN et dimérisation des récepteurs via les structures en doigts de zinc [3]

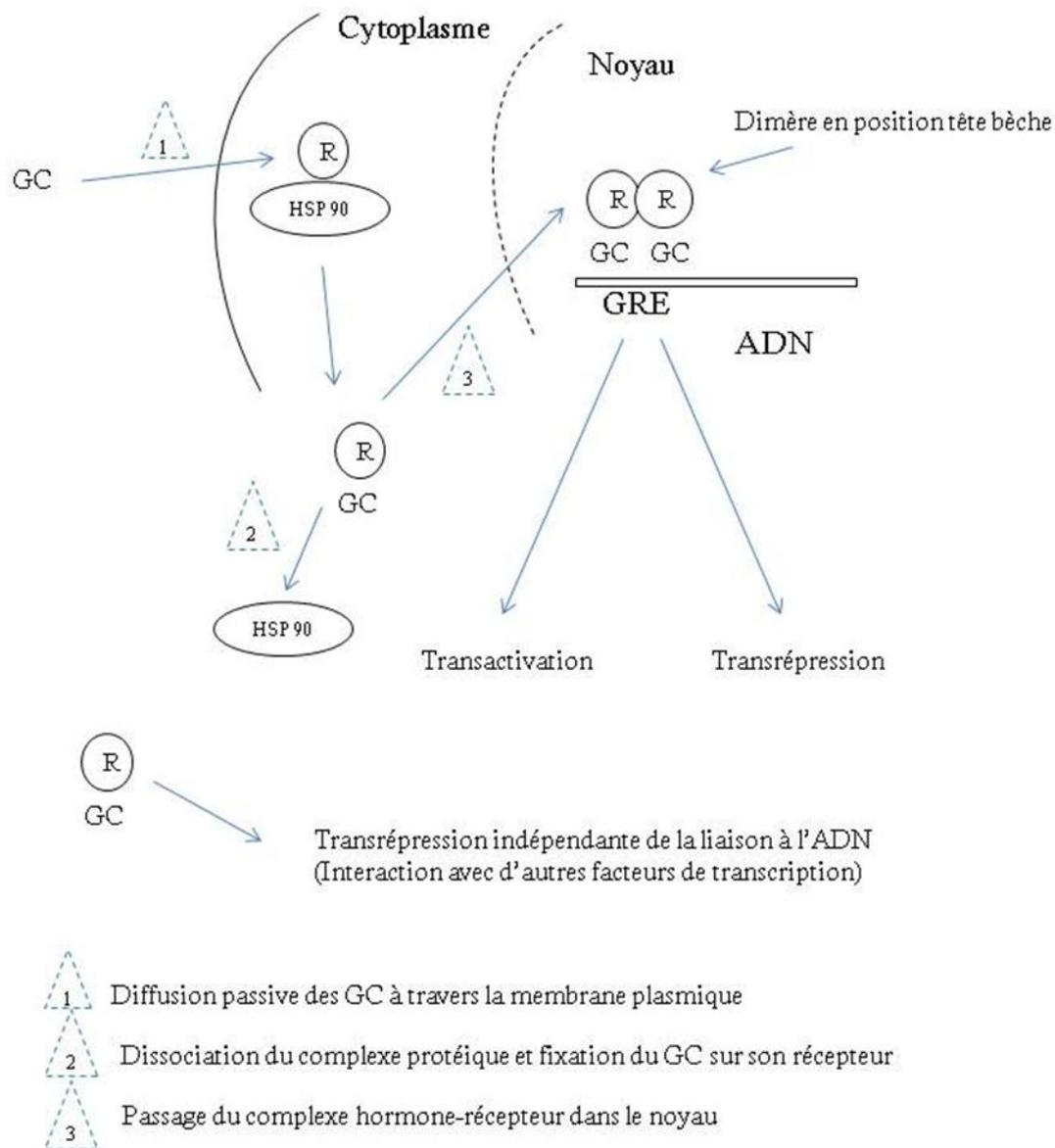


Illustration 9. Mode d'action des GC dans les cellules cibles [17]

### 3.3. Régulation

Actuellement, environ 600 protéines sont considérées être sous le contrôle des corticoïdes surrénaliens, une vingtaine de protéines seulement sont identifiées.

### 3.3.1. Régulation génomique

La régulation génomique possède un délai d'action dans le temps. Une fois le dimère passé au niveau intranucléaire, il peut y avoir une activation (transactivation) ou une inhibition transcriptionnelle (transrépression) [16,17].

#### 3.3.1.1. Transactivation

Les GREs sont des courtes séquences d'ADN qui se trouvent au niveau des séquences promotrices des gènes cibles. La fixation des dimères au niveau de ces GREs va pouvoir activer la transcription des gènes cibles de façon spécifique. Va s'ensuivre la synthèse d'acide ribonucléique (ARN) messenger puis de protéines. Par exemple les GC vont agir sur la transactivation des gènes codant pour la protéine OPG-L (ostéoprotégérine), il s'agit d'une cytokine qui va stimuler la résorption osseuse [17].

Un autre mécanisme fait intervenir le facteur STAT-5, qui lui est un activateur de la transcription [4,19], il va également interagir avec le récepteur mais à l'inverse d'AP-1 et de NF-kappaB cités dans la partie suivante, il va provoquer une activation transcriptionnelle de gènes et non une répression.

#### 3.3.1.2. Transrépression

##### 3.3.1.2.1. Via les nGREs

Entrent en jeu les nGREs qui vont induire une conformation inapte à l'activation de la transcription, en effet ce changement de conformation empêche l'interaction du récepteur avec le complexe d'initiation [3,16].

##### 3.3.1.2.2. Indépendante de la liaison à l'ADN

Ce mécanisme est le plus fréquemment utilisé. Il existe des protéines de régulation transcriptionnelle qui forment un hétérodimère appelé AP-1 (activator protein 1). Leur rôle est d'activer les gènes codant pour des cytokines et des collagénases. Lorsqu'il y a prise de GC, il y a interaction avec l'hétérodimère AP-1, ce qui va inhiber la synthèse de cytokines et de collagénases, ceci explique les effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires. Il

semblerait que cette répression soit majoritairement liée aux effets thérapeutiques. Par exemple, AP-1 et NF-kappaB entraînent l'activation de nombreux gènes de plusieurs médiateurs de l'inflammation. La répression des gènes codant pour ces deux facteurs de transcription entraîne donc un effet thérapeutique. A l'inverse, l'activation de certains gènes semblerait être en partie responsable de certains effets indésirables comme le retard de cicatrisation et la dépression [16,19].

Les GC effectuent un rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope ou hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Ils vont inhiber la sécrétion de CRH et d'ACTH. La diminution de la sécrétion de l'ACTH fait apparemment intervenir les deux modes de répressions différents. Concernant la CRH, seul le mécanisme indépendant de liaison à l'ADN serait responsable [17].

### 3.3.2. Régulation non génomique

La régulation non génomique permettrait d'expliquer les effets rapides des GC. Les GC sont des dérivés du cholestérol. Ce caractère lipophile leur permettraient d'occuper les interstices de la membrane cellulaire phospholipidique ce qui provoque un effet stabilisateur de membrane et donc une action sur la perméabilité membranaire aux ions.

Les autres effets non génomiques sont : l'action rapide sur l'adénosine monophosphate (AMP) cyclique intracellulaire, l'inhibition partielle de la contraction des muscles due à l'histamine et à l'acétylcholine et l'effet antioxydant.

Le récepteur des GC va phosphoryler une protéine appelée annexine-1. Cette phosphorylation entraîne l'inhibition du facteur de croissance intervenant dans la synthèse d'acide arachidonique, molécule impliquée dans l'inflammation [12,16]. (*Illustration 11*)

Il arrive que des effets non génomiques soient concomitants à des effets génomiques [12]. La régulation de l'axe corticotrope peut être citée comme exemple. L'annexine-1 est une protéine qui est synthétisée lors de réactions inflammatoires. Les GC provoquent la phosphorylation de l'annexine-1 et sa translocation à la surface des cellules folliculostellaires de l'antéhypophyse. Sa régulation est le ressort de la synergie entre l'IL-6 et les GC, comme les protéines de la phase aiguë. L'annexine-1 provoque la libération d'ACTH par les cellules endocrines selon un mode apocrine.

## 4. Pharmacologie des glucocorticoïdes

### 4.1. Pharmacocinétique

L'extraction ne permettant pas d'obtenir des quantités suffisantes, la cortisone et l'hydrocortisone sont obtenues par hémisynthèse à partir de produits d'origine animale ou végétale (stéroïls, acides biliaires, génines). Il va y avoir introduction d'un atome d'oxygène en position 11, une modification de la chaîne au niveau du carbone 17 et la création d'une double liaison entre les carbones C4 et C5. Les GC de synthèse dérivent de la poursuite de l'hémisynthèse. Il y a création d'une double liaison entre C1 et C2, substitution en C6, C9, C16 et éventuellement adjonction d'un cycle pyrazole accolé au cycle A en position C2-C3 [2].

Les GC de synthèse anti-inflammatoires sont des composés très peu solubles dans l'eau. Pour pouvoir les utiliser par voie parentérale, particulièrement la voie intraveineuse (IV), ces molécules doivent se présenter sous forme de sels solubles (succinates, phosphates et métrasulfobenzoates). Inversement les esters peu solubles (acétates, valérates) sont utilisés par voie intramusculaire (IM) ou intra-articulaire sous forme cristallisée pour pouvoir permettre un effet retardé [1]. Les molécules utilisées par voie orale sont soit sous forme d'ester, soit sous forme inchangée. [3]

Lors de prise orale de corticoïdes estérifiés, les molécules étant totalement hydrolysées pendant la phase d'absorption, il n'est pas possible de les quantifier au niveau du plasma.

Par contre la quantification des différents esters a été possible lors d'injection IV de bolus, il a alors été mis en évidence l'hydrolyse *in vivo* extrêmement rapide et presque totale de tous les esters. Leur concentration plasmatique maximale est atteinte en 5 à 10 minutes en cas d'injection IV. [3]

#### 4.1.1. Résorption

La biodisponibilité des GC est d'environ 80% après prise orale quelque soit la molécule administrée [3]. Par exemple, la résorption s'effectue à 80% au niveau du jéjunum pour une dose de prednisone administrée par voie orale [12]. Quelle que soit la forme chimique (ester ou alcool) de la molécule administrée (prednisone ou prednisolone) la résorption se fait rapidement, en effet le t<sub>max</sub> est atteint dans un délai de 30 minutes à 1h30 après

l'administration [12]. Il est important de préciser que la biodisponibilité après la prise de prednisone et son hydroxylation hépatique en prednisolone est supérieure comparée à la prise directe de prednisolone sous forme de métrasulfobenzoate. Cette différence s'explique par le fait que ce sel est moins bien absorbé que la prednisone elle-même. Une exception existe avec un des esters de la prednisolone, le métrasulfobenzoate. Contrairement aux autres, son tmax est atteint en 4 heures, on peut alors considérer qu'il se comporte comme une molécule à libération prolongée [3].

La biodisponibilité n'est pas modifiée par l'alimentation mais la courbe des concentrations plasmatiques est déplacée d'environ deux heures.

#### 4.1.2. Distribution

La distribution s'effectue en fonction de la fixation aux protéines plasmatiques et de la pathologie elle-même.

Molécules	Evolution du Vd
Dexaméthasone	Indépendant dose
Méthylprednisolone	Indépendant dose
Triamcinolone	Augmente si dose diminue
Prednisolone	Augmente si dose augmente

Tableau 3. Evolution du volume de distribution (Vd) en fonction de la dose de corticoïdes [3]

Molécules	Lpp (%)
Cortisol	96
Prednisone	90
Prednisolone	50 à 90

Tableau 4. Pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques (Lpp) des principales molécules [1,12]

Concernant les 96% de liaison aux protéines plasmatiques du cortisol, 90% se lie à la transcortine (faible capacité, haute affinité) (ou CBG Cortisol binding globulin) et les 6% restant se lie à l'albumine (forte capacité, faible affinité). L'affinité pour la transcortine est 2,5 fois plus élevée pour la prednisolone que pour le cortisol. Par un phénomène de compétition, le cortisol déplace la prednisolone des protéines plasmatiques, son taux de fixation est inversement proportionnelle au rythme circadien du cortisol [3] (*Illustration 4*).

Les molécules qui possèdent un fort taux de fixation à la transcortine (cortisol, prednisolone) ont une cinétique non linéaire, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de relation de proportionnalité entre la dose administrée et la concentration de forme libre du médicament. Certaines molécules comme la dexaméthasone et la méthylprednisolone se lient essentiellement à l'albumine, leur cinétique sera linéaire [3,20].

Il est important de rappeler que la forme active d'un médicament est sa forme libre, donc les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques possèdent une fraction libre active faible. En cas de compétition avec d'autres médicaments ou substances qui se fixeraient aussi fortement aux protéines circulantes, les GC seraient libérés de leur fixation aux protéines, il y aurait alors augmentation de la fraction libre active qui pourrait être non négligeable et être responsable de surdosage. Par exemple, la progestérone et les progestatifs de synthèse [3] par compétition au niveau de la fixation à la transcortine, vont défixer le cortisol et les GC, augmenter la fraction libre et entraîner une majoration du risque d'effets indésirables.

#### 4.1.3. Métabolisation

La plupart des GC sont actifs sans aucune transformation. Exception faite pour le cortisol et la prednisone qui sont légèrement antagonistes et qui nécessitent une 11-hydroxylation au niveau hépatique pour devenir des agonistes. La métabolisation des GC fait intervenir le cytochrome (CY) P450 isoenzyme 3A4. (Plus particulièrement la méthylprednisolone).

#### 4.1.4. Elimination

Les molécules de GC sont lipophiles, pour pouvoir permettre leur élimination elles doivent être métabolisées en métabolites plus hydrosolubles. L'élimination se fait majoritairement par voie rénale.

La demi-vie plasmatique correspond au temps au bout duquel la concentration en médicament a diminué de moitié. La demi-vie biologique quant à elle correspond à la durée d'inhibition de l'axe corticotrope.

Dénomination commune	Demi-vie plasmatique (minutes)	Demi-vie biologique (heures)
Cortisol	90	8-12
Cortisone	30	8-12
Prednisone	60	12-36
Prednisolone	21-250	12-36
Méthylprednisolone	78-186	12-36
Déxaméthasone	280	36-54
Cortivazol	> 300	> 60

Tableau 5. Demi-vies des principaux GC [1,16]

#### 4.1.5. Variations physiologiques

Chez les **sujets jeunes** la demi-vie plasmatique est plus faible que chez les adultes.

**Le sujet de plus de 65 ans** va présenter des variations physiologiques par rapport à l'adulte. Le taux de protéines plasmatiques est plus faible notamment en cas de dénutrition extrêmement fréquente chez les sujets âgés. La fonction hépatique est souvent ralentie et on relève souvent une insuffisance rénale fonctionnelle.

Il a été relevé une augmentation du taux de cortisol pendant **la grossesse**, celui-ci atteint son taux maximal au moment de la délivrance, ce phénomène pouvant être expliqué par le stress que provoque l'accouchement. [1]

#### 4.1.6. Variations pathologiques

**Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) :** Chez les patients présentant une atteinte sévère de l'intestin grêle (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), la résorption des GC est diminuée. Il semblerait que cette diminution soit en corrélation avec l'augmentation de la concentration en GC au niveau de la membrane de l'intestin lésée [3].

**Hypoalbuminémie :** chez certains patients elle provoque une augmentation des effets indésirables par augmentation de la fraction libre de la molécule.

**Hépatopathies :** on note une diminution de l'hydroxylation de la prednisone, cependant le taux reste assez important car la clairance de la prednisolone diminue fortement.

**Maladies rénales :** d'après des observations chez les transplantés rénaux, la clairance de la créatinine évoluerait de façon parallèle à la clairance de la prednisolone.

**Maladies thyroïdiennes :** en cas d'hyperthyroïdie, la clairance métabolique de la fraction libre augmente si la molécule est administrée par voie orale (prednisolone).

Des doses supérieures de corticoïdes seront donc nécessaires en cas d'hyperthyroïdie. Il n'y a actuellement pas de données concernant les hypothyroïdies.

**L'obésité :** le volume de distribution (Vd) est augmenté tandis que la clairance rapportée au poids du patient en kilogrammes est diminuée.

On en conclut donc que le foie et le rein n'augmentent pas la capacité d'élimination en fonction du poids de l'individu.

[1,3,16,21]

## 4.2. Pharmacodynamie

Les GC possèdent deux indications majeures. Ils sont d'abord utilisés en traitement substitutif des IS et ils sont utilisés à des doses thérapeutiques pour leurs propriétés anti-inflammatoires, leurs effets immunosuppresseurs et leurs propriétés antiprolifératives, plus particulièrement dans le domaine hématologique.

### 4.2.1. Qu'est ce que l'inflammation ?

L'inflammation est un processus de défense de l'organisme en réponse à une agression. La tétrade suivante est caractéristique de l'inflammation : rougeur, chaleur, tumeur, douleur. La physiopathologie de l'inflammation comporte 3 phases et s'effectue au niveau du tissu conjonctif.

#### **Phase n°1** : Phase précoce vasculaire

Tout d'abord il y a un signal d'initiation qui consiste en la reconnaissance du corps étranger.

On note une augmentation de la perméabilité vasculaire en particulier au niveau des capillaires ce qui entraîne un œdème par formation d'un exsudat et une vasodilatation qui va être responsable de la rougeur de la zone enflammée. Le flux sanguin est augmenté au niveau local. Les responsables de cette première phase sont les médiateurs humoraux (kinines et complément) et les médiateurs cellulaires (histamine, prostaglandines, leucotriènes et le PAF-acéther)

#### **Phase n°2** : Phase d'infiltration cellulaire

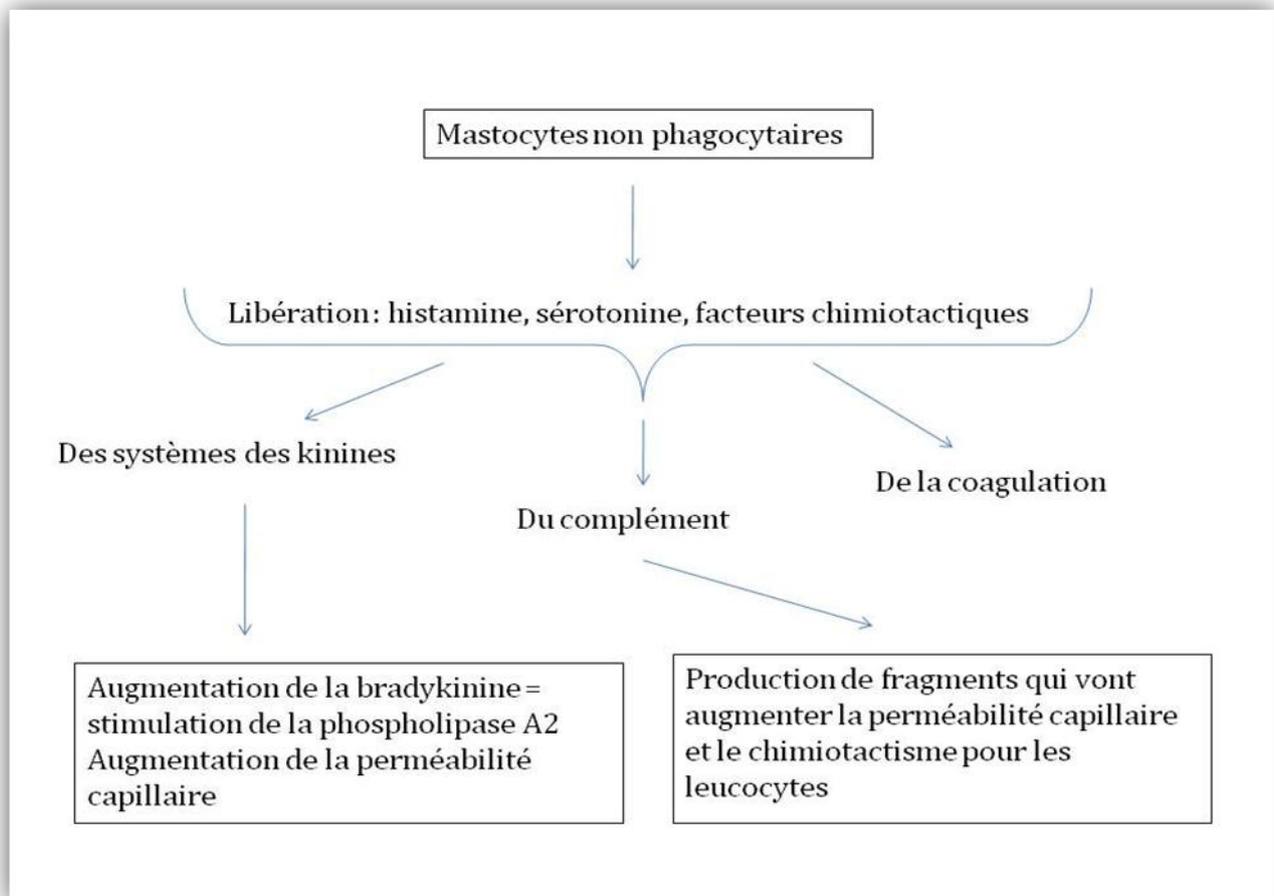
Il se produit un afflux de leucocytes attirés par des substances chimiotactiques diverses. D'abord des polynucléaires neutrophiles les premières heures puis les macrophages qui dérivent des monocytes circulants. Le rôle de ces cellules est d'ingérer les particules par phagocytose. Puis les enzymes protéolytiques contenues dans leurs lysosomes sont libérées pour une destruction intercellulaire des particules. Durant cette deuxième phase, existe le risque de mort cellulaire. Ce phénomène explique une persistance et/ou une augmentation de la réaction inflammatoire. Les cellules activées vont synthétiser des cytokines qui vont agir à distance. Elles vont entraîner la reprise de l'hématopoïèse, une fièvre et la synthèse de protéines nécessaires pour la phase aiguë.

#### **Phase n°3** : phase de réparation

Il y a une prolifération de fibroblastes qui vont synthétiser du collagène et des mucopolysaccharides, constituants principaux du tissu conjonctif, celui-ci formant le tissu cicatriciel [9]. En parallèle il va y avoir une diminution de la synthèse des cytokines et un retour à la normale de la circulation locale qui s'était accélérée lors de la deuxième phase de la réaction inflammatoire. Dans le meilleur des cas, l'inflammation évolue vers une cicatrisation naturelle accompagnée la plupart du temps de douleurs.

Lors de la phase vasculaire les mastocytes non phagocytaires libèrent des médiateurs de l'inflammation comme l'histamine, la sérotonine et des facteurs chimiotactiques. Ces molécules vont aller activer au niveau des vaisseaux les systèmes des kinines, du complément et de la coagulation (*Illustration 10*).

Les polynucléaires neutrophiles et les monocytes sortent des vaisseaux et libèrent des médiateurs soit formés *de novo* (prostaglandines, leucotriènes et PAF-acéther) ou préformés (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ). Il faut noter que l'IL-1 et le TNF $\alpha$  sont des molécules pro-inflammatoires. Elles vont induire et activer la phospholipase A2, les collagénases et les cyclooxygénase 2 [3]. [1-3,9,12,15]



*Illustration 10. Rôle des mastocytes non phagocytaires lors de la phase vasculaire [3]*

#### 4.2.2. Activité anti-inflammatoire

Cet effet commence à la dose de 0,1mg/kg/jour d'équivalent prednisone. Les GC sont très efficaces dans le traitement des maladies inflammatoires qu'elles soient aiguës ou chroniques (rhinite, asthme, polyarthrite rhumatoïde ...), les GC sont très utilisés. Leur action anti-inflammatoire s'exerce à différents niveaux de la cascade inflammatoire et les GC vont ainsi inhiber les symptômes caractéristiques que sont, la rougeur, l'œdème, la douleur et la fièvre. Ils vont également agir au niveau des facteurs biologiques de l'inflammation, comme la vitesse de sédimentation et le fibrinogène.

Précocement les GC vont inhiber les facteurs chimiotactiques et les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8 et le TNF $\alpha$ ), il y aura moins de migration de granulocytes et de macrophages sur les sites inflammatoires, il y aura donc une diminution de la phagocytose [22]. Ils vont dans un même temps réduire la sécrétion de substances vasoactives (sérotonine, histamine) ce qui va alors diminuer la perméabilité capillaire. Les GC vont également diminuer la migration de cellules phagocytaires en inhibant l'expression des molécules d'adhésion comme ICAM-1. Sera observé une inhibition de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles sur les cellules endothéliales [12]. La différenciation des monocytes en macrophages va être antagonisée. Il semble que les GC interagissent avec les fibroblastes, va alors se produire une inhibition de la synthèse de collagène et des mucopolysaccharides. Ce mécanisme permet d'éviter une trop grande prolifération du tissu cicatriciel [3].

Il y a une diminution de la concentration de prostaglandines, par inhibition de la synthèse d'enzymes. La phospholipase A2 est normalement induite par les cytokines et la cyclooxygénase 2 par les monocytes. Les GC n'ont pas que très peu d'action sur la cyclooxygénase 1 [3]. Contrairement aux GC les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), eux, n'agissent que sur la voie de la cyclooxygénase. Un second mécanisme explique la diminution de la production des prostaglandines, les GC induisent la synthèse de la lipocortine-1, cette protéine va aller se fixer sur la phospholipase A2 et va empêcher que cette enzyme n'interagisse avec son substrat. (*Illustration 11*). Elle va également induire la répression de gènes, ceux qui codent pour la synthèse d'ACTH (phénomène à l'origine du rétrocontrôle) et ceux codant pour certaines cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6). Normalement l'IL-1 et le TNF $\alpha$  induisent la transcription des gènes des métalloprotéines (collagénase, stromélysine). Les collagénases induisent une dégradation du collagène et de la

membrane basale et la stromélysine semble être en cause dans la dégradation des cartilages dans les maladies articulaires inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde [5,14]. Les GC ont donc un rôle majeur dans ce type de pathologies.

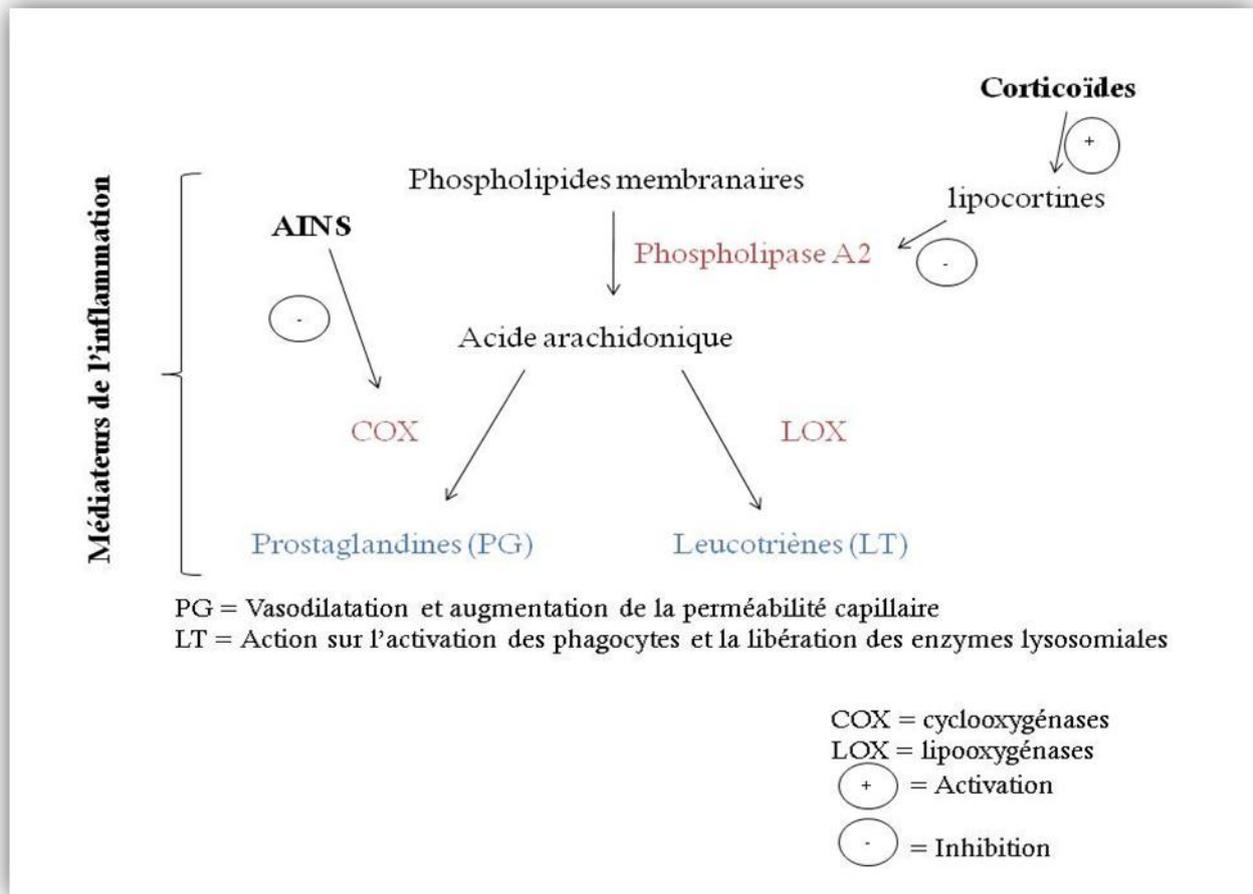


Illustration 11. Action des GC sur la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes [1,9]

#### 4.2.3. Activité immunosuppressive

Pour obtenir une immunosuppression, les posologies devront être plus élevées que pour obtenir une action anti-inflammatoire et la prescription sera obligatoirement de longue durée [3]. Cet effet va être utilisé dans les maladies auto-immunes (maladie de Horton, lupus érythémateux disséminés...) ainsi que dans les greffes d'organes pour prévenir le rejet du greffon.

Trois étapes composent l'activation du système immunitaire :

- ✓ La présentation de l'antigène aux lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigènes (CPAg)

- ✓ La prolifération de lymphocytes activés par IL-2
- ✓ La différenciation des lymphocytes CD8+ en effecteurs cytotoxiques et des lymphocytes B en plasmocytes qui vont produire des anticorps

Les GC vont agir sur plusieurs étapes de cette activation :

- ✓ Diminution de la présentation de l'antigène en agissant directement sur les CPAg (diminution de complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) II sur leurs surfaces)
- ✓ Diminution de la production d'IL-2 et donc diminution de la prolifération lymphocytaire (lymphopénie transitoire)
- ✓ Diminution de la production d'IL-1 et d'interféron gamma par les macrophages

La dexaméthasone va diminuer l'activation des cytotoxiques et va diminuer la lyse par apoptose qu'ils provoquent sur les cellules cibles.

L'ensemble de ces phénomènes va induire une diminution de la réponse immunitaire.

De façon générale, les doses les plus faibles inhibent les réactions de l'immunité à médiation cellulaire et les plus fortes vont avoir une action sur l'immunité humorale [3].

#### 4.2.4. Activité antiproliférative

L'apoptose est une mort cellulaire programmée, elle s'équilibre avec la prolifération afin de maintenir l'homéostasie tissulaire. Une apoptose se caractérise par une diminution du volume de la cellule, une condensation de la chromatine et une fragmentation de l'ADN, la formation de corps apoptotiques sans rupture de la membrane cellulaire. Le mécanisme d'action étant encore hypothétique. Il semblerait que les GC induisent des « gènes de mort » ou inhibent des gènes qui sont indispensables à la survie de la cellule [4].

#### 4.2.5. Autres effets pharmacodynamiques

Activité antiallergique :

Les allergènes vont entraîner la synthèse d'immunoglobuline E par les lymphocytes B. Des récepteurs spécifiques à ces immunoglobulines se situent sur les mastocytes et les basophiles. Une fois celles-ci fixées, il s'ensuit alors la dégranulation de ces cellules et donc la libération d'histamine, de sérotonine et de leucotriènes responsables de la symptomatologie allergique

(urticaire, prurit, vasodilatation ...). Les GC vont empêcher la dégranulation des mastocytes et des basophiles. Les immunoglobulines E n'activent plus leurs récepteurs. L'effet des GC est rapide et puissant. Un phénomène allergique met en jeu le système immunitaire et des processus de l'inflammation. Les GC vont de ce fait également agir sur l'allergie via leurs effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires. [1,3,9]

Action sur les éléments figurés du sang [3] :

#### ● Hématies

Il existe souvent une polyglobulie lors de syndrome de Cushing. Les GC stimulent la synthèse d'érythropoïétine et de GM-CSF.

#### ● Polynucléaires neutrophiles

Le taux circulant augmente car il y a une diminution de la circulation sanguine et une augmentation de la sortie du pool de stockage au niveau médullaire.

#### ● Monocytes

La monocytopenie et diminution des cellules au niveau du site inflammatoire. Elle est transitoire mais augmente le risque infectieux.

#### ● Polynucléaires éosinophiles

Leur synthèse est sous l'influence de l'IL-5. Dans l'asthme se retrouve un excès d'IL-5 d'où une hyperéosinophilie. Les GC inhibent l'IL-5 et provoquent donc une éosinopénie.

#### ● Lymphocytes

L'apoptose est essentielle pour le développement des lymphocytes. Il faut que les lymphocytes qui sont non fonctionnels soient éliminés. Les GC induisent l'apoptose et la redistribution des lymphocytes qui serait apparemment responsable d'une lymphopénie.

Autres effets :

Les autres effets des GC sont l'action sur le métabolisme intermédiaire des glucides, des lipides et des protéides.

Ils vont également agir sur le tissu osseux, le métabolisme phospho-calcique ainsi que le métabolisme de l'eau et des électrolytes. Ces effets seront développés dans la seconde partie : les effets indésirables de la corticothérapie orale prolongée.

DEUXIÈME PARTIE : LES EFFETS  
INDÉSIRABLES DE LA CORTICOTHÉRAPIE  
ORALE PROLONGÉE

## 1. Généralités

L'utilisation prolongée de ces molécules à des doses thérapeutiques expose à des effets secondaires. Normalement, lors d'une utilisation d'une durée inférieure à deux semaines ces effets ne devraient pas se faire sentir. La voie d'administration concernée est essentiellement la voie générale, seulement il est à noter qu'en cas d'utilisation de dermocorticoïdes sur un épithélium lésé, le passage dans la circulation sanguine est augmenté. On peut donc supposer que le risque de présenter des effets secondaires l'est également.

Les mécanismes moléculaires des effets indésirables sont complexes et en partie incompris. Il existe un consensus qui dit que les effets anti-inflammatoires sont médiés via la répression de la transcription génique [23]. Une hypothèse récente explique que certains effets indésirables sont liés à la transactivation génique (diabète, glaucome), d'autres à la transrépression (suppression de l'axe HHS) et que pour un nombre considérable de ces effets le mécanisme mis en jeu est inconnu, les deux mécanismes cités précédemment pourraient éventuellement être mis en cause (ostéoporose) [12,23].

Certaines complications peuvent être d'apparition brutale comme le réveil d'une infection, une ostéonécrose, des troubles psychiques et un déséquilibre d'un diabète. D'autres complications sont d'apparition plus progressive comme la prise de poids, l'ostéoporose cortisonique, l'hypertension artérielle et les troubles cutanés. Il va de soit que l'instauration de mesures préventives hygiéno-diététiques et parfois médicamenteuses sera le seul moyen de prévenir et d'éviter certains effets indésirables [12]. [9,15]

Les GC exposent à un risque appelé le syndrome de Cushing qui regroupe diverses manifestations : redistribution graisseuse (faciès lunaire, nuque de bison, obésité centrale), rétention d'eau, augmentation de la pression artérielle, hypokaliémie, fatigabilité musculaire, aggravation d'un diabète, troubles du cycle menstruel, troubles de la croissance chez l'enfant, hirsutisme, ostéoporose ... [1,15].

## 2. Effets sur le système cardio-vasculaire

### 2.1. Rétention hydrosodée

Les corticoïdes dits naturels comme la cortisone et l'hydrocortisone exposent fortement à ce risque. Les analogues de synthèse ont moins de risque grâce à la modification chimique de leur structure, en particulier ceux qui sont substitués sur le carbone C16. Les GC favorisent donc la rétention d'eau et de sodium et contribuent à la fuite urinaire du potassium, du calcium et du phosphore [2].

Les risques encourus par une rétention hydrosodée sont une hypertension artérielle, des œdèmes [12], une hypervolémie et une insuffisance ventriculaire gauche avec possibilité d'œdème pulmonaire. L'intensité de la rétention hydrosodée va dépendre d'une part de la dose de corticoïde administrée, de la durée de traitement et également de la structure de la molécule.

Il faudra alors conseiller à tout patient sous corticothérapie un régime hyposodé. Le régime désodé strict n'est conseillé que s'il y a apparition de symptômes de rétention hydrosodée. La quantité de sel utilisable va être déterminée par la dose de corticoïde. Pour des doses quotidiennes supérieures à 0,5 mg/kg/jour de prednisone ou d'équivalent, la quantité de sel doit être minimale [24]. Pour des traitements de longue durée avec des doses faibles, la quantité de sel sera modérée. La restriction sodée peut être levée pour des doses d'équivalent prednisone inférieures à 15 mg/jour [25]. D'autres facteurs rentrent en ligne de compte pour déterminer quelle dose de sel le patient peut ingérer par jour. En effet, il est évident qu'un patient qui présente une hypertension artérielle avant le traitement par corticoïde devra réduire plus sévèrement ses quantités de sel. De même qu'un sujet âgé qui risque d'avoir des fonctions rénale et cardiaque altérées par rapport à des sujets plus jeunes.

Dans le cas de patients hypertendus nécessitant une corticothérapie au long cours, les traitements de première intention seront des vasodilatateurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs calciques) ou encore des antihypertenseurs centraux. Les diurétiques peuvent être utilisés mais seront réservés dans le cas de patients âgés ayant du mal à tolérer le régime désodé [21]. Seront privilégiés la spironolactone et ses dérivés hyperkaliémiants, en effet, les autres diurétiques qui sont hypokaliémiants aggraveraient la déplétion potassique

provoquée par les corticoïdes [26]. La surveillance de l'ionogramme sanguin de ces patients devra être régulière. Ces restrictions sodées seront plus détaillées dans la quatrième partie. Lorsqu'il s'agit d'un traitement substitutif d'une insuffisance surrénalienne le patient ne devra pas diminuer ses doses de sels.

## 2.2. Hypokaliémie

Par modification chimique il est possible de réduire, voir même de supprimer les effets MC tels que la rétention hydrosodée. La déplétion potassique induite par un traitement prolongé, elle, est inévitable. La carence potassique peut provoquer des troubles en particulier au niveau musculaire, tels que myasthénies, douleurs, crampes et paresthésies. On peut également retrouver une constipation, une hypotension orthostatique et des troubles de l'électrocardiogramme.

La prise de potassium sous forme médicamenteuse (KALEORID®, DIFFU-K®) n'est pas systématique lors d'une corticothérapie par voie orale. En effet la majorité de l'apport doit s'effectuer par l'alimentation riche en ions potassium. En cas de nécessité, le potassium peut être apporté sous forme de chlorure à raison de 2 à 4 grammes par jour [24]. La surveillance de la kaliémie aura lieu 15 jours après le début du traitement, puis la mesure se fera mensuellement. Cette surveillance sera d'autant plus importante s'il coexiste l'administration de traitement diurétique ou digitalique [2,9].

## 3. Effets sur le système musculo-squelettique

### 3.1. Ostéoporose cortisonique

L'ostéoporose est une pathologie qui se caractérise par une détérioration de la microarchitecture du squelette et une masse osseuse faible [27]. Les effets secondaires osseux d'une corticothérapie prolongée ont été décrits pour la première fois en 1932 par Cushing [28]. Il s'agit d'une des complications les plus fréquentes survenant lors de la prise de GC pendant une longue durée, son incidence est de 30 à 50% [21]. En effet ce type de traitement expose à une diminution de la densité osseuse au niveau du rachis et des hanches et à une augmentation du risque fracturaire [28]. D'après une étude menée par Van Staa et ses collaborateurs en 2000, le risque de fracture de la hanche est deux fois plus élevé pour les

patients sous corticothérapie à des doses supérieures à 7,5 mg d'équivalent prednisone par jour par rapport aux patients ne prenant pas de GC. Le risque de fracture vertébrale est quant à lui cinq fois plus élevé dans les mêmes conditions [29]. En effet le risque est particulièrement élevé lorsque la dose dépasse 15 mg d'équivalent prednisone par jour pendant au moins six mois. L'os trabéculaire a un indice d'activité supérieur à l'os cortical, ce qui explique qu'il soit plus touché par les effets indésirables osseux des GC. Les muscles et les cartilages vont également être touchés [30]. Le risque fracturaire ne semble pas être corrélé à la diminution de la DMO, en effet pour une même DMO le risque de fracture est supérieur chez les patients traités par GC que chez les patientes en post-ménopauses [28,31].

La perte osseuse est rapide au début du traitement, elle est d'environ 5 à 15% les six premiers mois [12,32] puis ralentit pour atteindre une diminution de 2 à 5% annuellement [23]. Ce ralentissement est en partie lié à la diminution de la posologie du GC [31]. Le patient va se plaindre de douleurs osseuses, il peut également souffrir de fractures spontanées ou de tassements des vertèbres. Malheureusement ces effets n'épargnent pas les enfants. La déminéralisation va être constante pour des doses de plus de 0,1mg/kg/jour d'équivalent prednisone. Il est souvent dit que la perte osseuse sera importante pour des doses quotidiennes supérieures à 10 mg, qu'entre 7,5 et 10 mg la perte sera moindre mais elle ne devra surement pas être ignorée. En deçà de 7 mg/jour d'équivalent prednisone la perte est qualifiée de minime [16]. Orcel et Roux [31] affirment qu'aucune des données densitométrique, biologique ou clinique ne permet de déterminer quelle sera la survenue et l'amplitude de la perte osseuse. Il semblerait que des doses même inférieures à 5 mg par jour peuvent être liées à une perte osseuse [31].

L'apparition de l'ostéoporose cortisonique va être favorisée par les facteurs de risques habituels (âge élevé, ménopause, éthylisme, tabagisme, immobilisation prolongée, carence en calcium ou vitamine D...) [21,24]. De plus, la possibilité d'une myopathie cortisonique qui réduit la mobilité concoure à augmenter le risque osseux [28,33]. Le RC négatif provoqué par le cortisol ou le GC de synthèse au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, va entraîner une diminution de la synthèse des estrogènes et des androgènes par les glandes surrénales [12]. Ces hormones sexuelles ont un rôle important dans la formation de l'os. L'hypogonadisme provoqué majore donc le risque de perte minérale osseuse. La sévérité de l'ostéoporose et le risque fracturaire vont dépendre de l'âge et du sexe [23] du patient, de la

pathologie traitée (prévalence de fractures de 50% en cas de polyarthrite rhumatoïde [33]), de la durée du traitement et surtout de la dose de médicament [29]. Des facteurs de risques fracturaires peuvent être préexistants comme la prise de médicaments sédatifs (benzodiazépines) notamment chez le sujet âgé qui augmente le risque de chutes, et donc de fractures [33].

La formation du tissu osseux maintient l'homéostasie phosphocalcique. Il y a un équilibre entre la formation de l'os par les ostéoblastes et la destruction par les ostéoclastes [3]. Contrairement à l'ostéoporose post-ménopausique qui est le fruit de la résorption osseuse sans modification de la formation, l'ostéoporose cortisonique, elle, s'explique par une résorption mais surtout une diminution prolongée de la formation osseuse par les ostéoblastes [28,34]. Cette diminution de l'activité ostéoblastique s'explique par l'augmentation de l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes qui a été démontrée *in vivo* et *in vitro* [28]. On note également une diminution très rapide du taux de l'ostéocalcine circulante, protéine qui reflète le degré d'ostéoformation [34]. Les GC provoquent une négation du bilan phosphocalcique par une diminution de l'absorption intestinale du calcium par un effet anti-vitamine D et une augmentation de son élimination urinaire. Il est classique de penser que ce processus va induire une augmentation de la parathormone et donc une hyperparathyroïdie secondaire dans le but de mobiliser du calcium [12,32]. Ce phénomène entraînerait une résorption osseuse provoquée par les ostéoclastes [23,29]. Cette hypothèse n'est pas réfutée mais le taux sérique de parathormone est le plus souvent normal [34]. De plus, l'ensemble des données biologiques et histologiques actuellement disponibles, y compris les données concernant la microarchitecture du réseau trabéculaire, tendent à montrer à un stade précoce un amincissement des travées osseuses, puis une perforation de ces travées [31]. Cette observation tend à supposer qu'il existe une forte diminution de la formation osseuse, mais que la résorption, elle, ne soit pas ou peu modifiée [32]. L'hormone de croissance GH (growth hormon) et le facteur autocrine des ostéoblastes l'IGF-1 (insulin-like growth factor) [12,33] sont deux médiateurs importants dans le maintien de l'homéostasie de l'os. (*Illustration 12*)

En résumé, la perte osseuse est complexe et résulte de différents effets comme l'augmentation de la production de sous-types de collagénases, la réduction de la synthèse des protéines de la matrice extracellulaire (collagène de type I) par les ostéoblastes, par augmentation de leur

apoptose et par l'amélioration de la résorption osseuse [28,31]. En effet à doses physiologiques de cortisol ou d'équivalents prednisonne de composés synthétiques, *in vitro* on observe une différenciation des préostéoblastes en ostéoblastes matures. Il a été montré qu'à des doses supraphysiologiques, l'effet devient délétère pour les ostéoblastes [28].

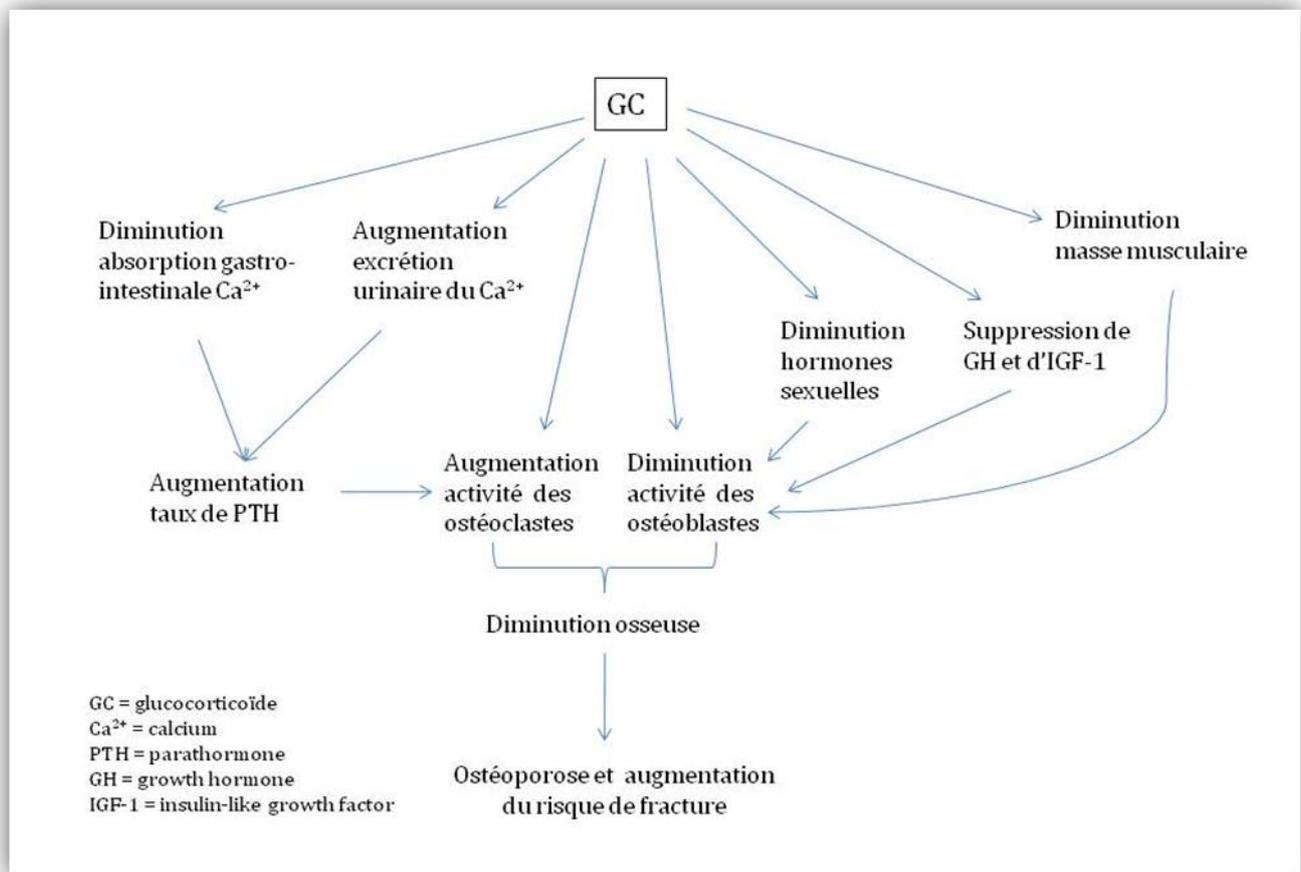


Illustration 12. Mécanisme de la perte osseuse [23,29]

Lors de la corticothérapie des radiographies et des ostéodensitométries (mesure de la densité de moelle osseuse [12]) doivent être réalisées régulièrement pour contrôler l'état osseux. Toutes les recommandations actuelles préconisent avant tout début de traitement par GC au long cours une mesure de la DMO par absorptiométrie biphotonique à rayons X [34] pour déterminer les patients à risque préexistant d'ostéoporose (patients âgés, femmes ménopausées) [24,33]. Il serait souhaitable de réitérer la mesure à six mois pour évaluer la perte osseuse, plus rapide en début de traitement. En cas de mesures médicamenteuses préventives, une surveillance annuelle est suffisante [33].

Même si l'application des mesures thérapeutiques a évolué ces dernières années, il n'en reste pas moins vrai qu'environ 50% des patients, en particulier des hommes, traités par des GC au long cours n'ont aucun suivi de leur statut osseux [28]. En 2002, seulement 10% des patients recevaient un traitement antiostéoporotique. L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) conclue dans son rapport sur le traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique, que la décision de l'instauration d'un traitement préventif sera modulée en fonction de différents facteurs, qui sont : sexe du patient, statut ostéoporotique chez la femme, valeur de la DMO et doses de traitement cortisonique (voir partie 4).

Pour le traitement de pathologies chez l'enfant il faut penser à la corticothérapie à jour alterné ce qui va diminuer le risque de complications [24].

### 3.2. Ostéonécrose aseptique

Cette complication rare mais grave se retrouve principalement lors de traitements à des doses élevées. Elle consiste en la mort des cellules des os par l'obstruction vasculaire osseuse [12], le signe majeur va être une forte douleur ressentie au niveau de la hanche lorsque l'ostéonécrose touche la tête fémorale [16]. Le diagnostic ne pourra pas s'effectuer à l'aide de radiographie car les signes radiologiques sont différés par rapport aux signes cliniques.

Le diagnostic peut actuellement être réalisé à partir d'imagerie en résonance magnétique (IRM), de scintigraphie ou encore de scanner. Cette ostéonécrose est caractérisée d'aseptique car aucun foyer infectieux n'est en cause. Elle peut parfois être bilatérale. La physiopathologie de cette complication reste à l'heure actuelle non élucidée, cependant il a été observé d'autres localisations que la tête fémorale comme par exemple la tête humérale, les vertèbres, les plateaux tibiaux, etc... [24]

### 3.3. Retard de croissance

Ce retard de croissance est dû à une diminution de synthèse de l'hormone de croissance (GH) et une diminution de l'absorption du calcium au niveau intestinal. On note également des troubles de la formation osseuse. Ce retard de croissance est une conséquence redoutable

chez les enfants et les adolescents, en effet, ce retard peut altérer de façon définitive la taille finale adulte. Le risque est réel à partir de 2,5 à 5 mg d'équivalent prednisone par jour. (Le risque est également encouru en cas d'usage de GC inhalés pour traiter asthme ou rhinites.)

### 3.4. Myopathie cortisonique

Les muscles sont constitués de différents types de fibres, les fibres à contraction lente qui ont un faible diamètre riches en mitochondries et des fibres à contraction rapide de diamètre plus gros dites blanches qui ont peu de capillaires et de mitochondries [23]. D'une part, les GC augmentent la libération des protéines au profit des hépatocytes (catabolisme) ce qui va induire une fonte musculaire et une fatigabilité et d'autre part, ils diminuent l'incorporation des acides aminés au niveau musculaire (anabolisme) [2,3]. Les GC sont connus pour provoquer une fatigue musculaire et dans le pire des cas une atrophie par augmentation du catabolisme des muscles squelettiques [23]. La myopathie cortisonique a une fréquence de 60%, elle est la myopathie iatrogène médicamenteuse la plus fréquente [35]. Les muscles les plus souvent atteints sont les quadriceps, les muscles de la ceinture abdominale et de la ceinture pelvienne. L'atteinte des muscles respiratoires et du myocarde est extrêmement rare [12,16]. Les troubles ne sont pas strictement dose-dépendants, cependant, on estime que les patients traités par des doses d'équivalent prednisone inférieures à 7,5 mg présentent moins de risque que les autres [12]. Une faiblesse musculaire sévère peut apparaître après quelques semaines ou plusieurs mois de traitement, 30 à 240 jours dans la littérature [12,16].

Il a été montré que cette myopathie peut être réversible en cas d'exercice physique si le patient prend des doses modérées de GC [36]. Il faut donc penser à conseiller au patient d'avoir une activité physique suffisante et régulière. Ces troubles musculaires peuvent survenir quelque soit le GC utilisé mais ils semblent être plus importants avec les dérivés fluorés (triamcinolone, bétaméthasone, dexaméthasone) qui auraient une action délétère plus rapide sur les mitochondries [12,16,35,36]. La myopathie cortisonique est en général d'installation insidieuse d'autant plus qu'elle est indolore. Les GC entraînent une fonte musculaire, un régime alimentaire riche en protéines est souvent prescrit par mesure de précaution, même si aucun intérêt n'a jamais été réellement établi le concernant [37].

Les taux des enzymes musculaires comme par exemple la créatine phospho-kinase (CK) ne sont pas modifiés, par contre la valeur de la créatinurie est plus élevée, il semble que ce facteur soit un bon élément de diagnostic [16]. En cas d'atteinte précoce l'électromyogramme (EMG) est normal, si l'atteinte est tardive, il sera observé des modifications sur le tracé de l'EMG [35,36]. Si la dose quotidienne de traitement est inférieure à 10 mg, la récupération sera totale, elle prendra environ un à quatre mois. En cas de besoin, des séances de kinésithérapie peuvent être pratiquées précocement en attendant la guérison. [16,21]

Différents mécanismes cellulaires interviennent dans l'apparition de la faiblesse voire de l'atrophie musculaire. L'inhibition de la recapture de glucose dans les muscles squelettiques contribue à la diminution des protéines musculaires. La dégradation musculaire se fait également de façon directe par l'inhibition de la synthèse de protéine et par l'activation de leur dégradation [23]. Il a été démontré que la transactivation de plusieurs gènes par les récepteurs des GC entre en jeu dans la génération d'atrophie musculaire. Cependant le mécanisme faisant intervenir la transactivation n'est certainement pas le seul mécanisme responsable de cet effet indésirable.

### 3.5. Autres

Il existe un risque de rupture tendineuse lors de traitement prolongé par des GC. Certains cas de ruptures de tendon d'Achille ont été relevés en cas d'efforts intenses mais également de façon spontanée. Lors de douleurs tendineuses bi- ou unilatérales le patient doit mettre au repos son tendon ce qui peut permettre d'éviter une rupture totale [16].

## 4. Effets sur le système immunitaire

La part de responsabilité du risque infectieux est difficile à évaluer entre le terrain du patient, la prise de GC et la prise d'autres traitements [22]. Cependant les GC possèdent un effet immunosuppresseur qui va altérer les différentes phases de la réponse immunitaire en baissant l'activité immunitaire humorale et cellulaire ainsi qu'en diminuant l'activité des macrophages [9]. Il est donc important de rechercher toutes infections préalables. Si tel est le cas, l'infection devra être traitée avant le début de la corticothérapie ou simultanément. Les patients traités par des fortes doses présentent souvent une hypogammaglobulinémie, c'est à

dire une baisse du taux de gammaglobulines ou immunoglobulines. Les patients deviennent plus susceptibles tant aux infections virales, bactériennes, fongiques que parasitaires [12]. Certaines infections peuvent être graves comme la tuberculose, les infections à cytomégalovirus (CMV) et plus particulièrement les infections opportunistes (aspergilloses, candidoses...) qui peuvent engager dans certains cas le pronostic vital [12]. Les signes cliniques d'une infection peuvent être pris à tort pour une poussée de la pathologie lors d'une corticothérapie car ils sont amoindris par le traitement, de plus la fièvre est la plupart du temps le seul symptôme de l'infection qui s'avère être peu révélateur [12].

Le risque sera important lorsque la posologie de prednisone ou de ses équivalents dépassent 20 mg/jour ou que le patient présente des pathologies affaiblissant déjà le système immunitaire. L'altération des réponses immunitaires par les GC est réversible à l'arrêt du traitement voire même à la diminution de posologie [12]. La corticothérapie à jour alterné réduit le risque d'infection.

Le traitement par GC semble être un facteur de risque d'activer une tuberculose chez les patients porteurs d'une infection tuberculeuse latente (ITL) [22]. Le risque est majeur les premiers mois, d'autant plus que les doses de GC sont élevées [22]. Avant de débiter tout traitement par corticoïdes, une radiologie pulmonaire et une intradermoréaction à la tuberculine doivent être effectuées pour déceler des lésions pulmonaires éventuelles. Cette surveillance devra se répéter au moins tous les six mois [24]. Il existe d'autres facteurs de risque de tuberculose comme le diabète, les maladies respiratoires et le tabagisme [22]. Des nouveaux tests de diagnostic de la tuberculose sont maintenant disponibles, mais ils ne sont pas encore utilisés en routine. Ils ont l'avantage de ne pas avoir de réactions croisées avec le BCG et de ne nécessiter qu'un prélèvement sanguin. Ils ont également comme avantages de présenter une meilleure spécificité (76 à 100 %) et une meilleure sensibilité (85 à 92 %) que l'intradermoréaction à la tuberculine [22].

Toute infection fongique peut être aggravée ou déclenchée par une corticothérapie. Les mycoses les plus fréquentes sont les aspergilloses et les candidoses. Il faut noter que les macrophages et les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle dans le développement de candida particulièrement grâce au TNF $\alpha$ . En cas de déficit de ces cellules immunitaires, il y a développement de candidoses [12].

Chez les patients originaires ou ayant voyagés dans les zones d'endémies à l'anguillulose (zones tropicales et subtropicales) il existe un risque de portage d'anguillules dans les selles ou d'antécédent d'infection, la diminution de l'immunité peut provoquer une anguillulose maligne, fréquemment mortelle [12,22]. De plus la séméiologie de reviviscence de l'anguillulose peut être prise à tort pour une poussée de la pathologie traitée par le GC (diarrhées, douleurs abdominales, dyspnées asthmatiformes, purpura...) [22]. Chez ces patients un traitement sera instauré. (Voir les mesures adjuvantes dans la quatrième partie.)

Lors d'un traitement par corticoïdes, si un patient est en contact avec le virus de la varicelle, une injection dans les 72 heures de gammaglobulines (immunoglobulines) par voie IV est possible. Si toutefois cette injection ne suffit pas et que le patient déclare la varicelle il faudra diminuer les doses de corticoïdes par mesure de prudence. Une réactivation de l'hépatite B est possible sous traitement cortisoné, en effet les GC au-delà de leur effet immunosuppresseur vont agir directement sur le virus de l'hépatite B en activant sa réplication via un GRE qui se trouve dans le génome du virus [22]. Chez les patients porteurs de l'antigène de l'hépatite B (AgHBs), il a été proposé un traitement par la lamivudine EPIVIR® en prévention d'une réactivation. Une étude rétrospective a consisté en l'observation de réactivation d'hépatite B chez des patients porteurs de l'AgHBs. Un traitement par la lamivudine était débuté 15 jours avant la corticothérapie et poursuivi sept mois après. Le suivi a duré 21 mois après l'arrêt de la lamivudine, aucune réactivation n'a été relevée [22]. Il semblerait que les GC augmenteraient également la réplication du virus de l'hépatite C, quelques observations parfois graves ont été relevées. Aucune mesure n'est prévue actuellement, mais ces observations devraient pousser à effectuer un dépistage systématique [22].

Concernant la vaccination par des vaccins vivants atténués (rougeole, oreillon, rubéole, varicelle, tuberculose, fièvre jaune (anti-amaril)) ils seront contre-indiqués le temps d'une corticothérapie si la dose journalière est supérieure à 0,5mg/kg/jour [14,24]. Seuls les vaccins tués peuvent être utilisés [9]. Une étude récente démontre que les patients recevant des doses inférieures à 10 mg d'équivalent-prednisone auraient tout intérêt à se faire vacciner par des vaccins vivants. En effet le bénéfice serait supérieur au risque. L'utilisation des vaccins antigrippaux et antipneumococciques est possible pendant toute la durée du traitement,

cependant il est indispensable d'avoir en tête que plus la posologie du GC sera faible, meilleure sera la réponse vaccinale [25].

## 5. Effets sur le système gastro-intestinal

De nombreuses années le risque de développer un ulcère gastrique ou duodéal sous corticothérapie prolongée a été surestimé. Cependant ce risque n'est pas à exclure, en particulier s'il existe des antécédents personnels, des prédispositions et des facteurs de risque ulcérogènes (consommation de tabac et/ou de café, d'alcool, l'association à d'autres thérapeutiques à risque comme les salicylés et les AINS, posologies supérieures à 15mg/jour, traitement de plus d'un mois [21]). En 2001 une méta analyse a été effectuée, elle estime que le risque de développer un ulcère peptique est multiplié par 2,3 lors d'un traitement par GC. Il existe également un risque de saignements gastriques ou intestinaux ainsi qu'un risque de pancréatites [12]. Une autre étude a montré que le risque de développer un ulcère peptique sous traitement par GC est faible. Il est donc injustifié de prescrire un protecteur gastrique tel qu'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) de façon systématique si le patient n'a aucun antécédent [37]. Par contre la prise d'un IPP peut être intéressante s'il existe des antécédents d'ulcère récent gastrique ou duodéal [7].

Les principaux signaux d'appel devant faire penser à un ulcère gastroduodéal sont : des douleurs abdominales persistantes, un ralentissement du transit, une fièvre qui est non expliquée et une perte d'appétit [12].

Les GC vont augmenter la sécrétion d'acide et diminuer la sécrétion de mucus de part la fonte des cellules de la masse cellulaire sécrétante. De plus les GC inhibent la synthèse de prostaglandines (PGE1 et PGE2) qui sont pour certaines gastro-protectrices et ils vont retarder la cicatrisation d'un ulcère préexistant [12,21,24].

Lors de la prescription certaines attitudes seront à adopter. Un contrôle endoscopique devra être prévu en cas d'apparition de symptomatologie de la pathologie ulcéreuse, la prise de thérapeutique anti-inflammatoire à base de salicylés ou d'AINS devra être évitée ainsi que la consommation d'alcool, de café et de tabac. Le prescripteur devra toujours veiller à prescrire

la DME. En cas d'ulcère préexistant un traitement devra être prescrit (antihistaminiques H2, inhibiteurs de la pompe à protons ou sucralfate) [24].

## 6. Effets sur le système oculaire

Les risques les plus connus sous corticoïdes sont la cataracte sous capsulaire et le glaucome à angle ouvert également appelé glaucome cortisonique. Il existe également un risque de chorioretinite séreuse centrale (CRSC) beaucoup moins connu des praticiens. Ces effets ont été démontrés aussi bien lorsque le traitement est administré par voie inhalée, par voie locale ou par voie systémique. Chez des patients à prédispositions héréditaires traités par des GC de façon prolongée, un tiers vont développer des hypertonies oculaires.

Différents paramètres gèrent l'intensité de l'hypertonie. En effet plus la molécule possède une activité anti-inflammatoire élevée plus le risque est important. L'intensité est dose dépendante. La forme collyre présente plus de risque que la voie générale. L'hypertonie se résorbe de façon spontanée à l'arrêt du traitement en une à deux semaines. Si l'arrêt de la thérapeutique cortisonique ne peut pas se faire, des traitements pour le glaucome à angle ouvert peuvent être utilisés. Dans la pratique courante, avant de débiter un traitement au long cours, la pression oculaire devrait être mesurée [24].

### 6.1. Cataracte

La cataracte est une complication fréquente pour des doses d'équivalent prednisone supérieures à 10 mg/jour pendant plus d'un an [38]. L'utilisation de GC qu'elle soit topique ou systémique peut entraîner une cataracte subcapsulaire postérieure (CSP), elle est la plupart du temps bilatérale mais peut dans certains cas être asymétrique [16]. L'incidence de cette complication lors de traitement par voie orale est comprise entre 6,4 et 38,7%, elle est très variable d'une étude à l'autre car certaines pathologies peuvent favoriser son apparition comme par exemple le diabète [12]. Les sujets les plus jeunes auraient tendance à développer des CSP à des doses faibles et pour des courtes durées de traitement [39]. Elle se caractérise par une perturbation des cellules épithéliales du cristallin, ce qui conduit à son opacification qui peut être responsable d'une baisse de l'acuité visuelle. Cependant la diminution de la vue reste rare dans les cas de CSP induits par les GC, certains patients se plaignent de photophobie

et d'augmentation des troubles de l'éclat du regard [39]. Les mécanismes mis en cause sont diverses : élévation du taux de glucose par augmentation de la néoglucogenèse, inhibition de la pompe sodium-potassium ATPase de l'épithélium du cristallin, augmentation de la perméabilité des cations, inhibition de la glucose-6-phosphate déshydrogénase, inhibition de la synthèse d'ARN, perte d'ATP... Actuellement on pense que la cataracte cortisonique est le résultat d'une combinaison de ces différents mécanismes [12,39]. Ceux majoritairement mis en cause dans l'apparition de la cataracte sont non génomiques et indépendants de la liaison à l'ADN. La cataracte cortisonique est irréversible à l'arrêt du traitement, la diminution des doses de GC pourra néanmoins ralentir sa progression [12,39].

## 6.2. Glaucome

Cette complication est surtout liée à une corticothérapie locale, cependant lors d'un traitement par voie orale de GC à fortes doses ce risque est possible. L'incidence de cette pathologie va dépendre du GC administré, certains pénètrent mieux la chambre antérieure et induisent donc un développement de la maladie plus rapide. Les patients avec antécédents de glaucome à angle ouvert ou à angle fermé présentent plus de risques que les patients sans antécédent [12]. Le problème va être majeur chez les patients déjà atteints de glaucome à angle ouvert car une augmentation de la pression intraoculaire (PIO) est dangereuse et peut remettre en question l'instauration d'un traitement par GC [23], en effet une augmentation de cette pression peut induire des lésions irréversibles du nerf optique et conduire à la cécité [16]. Les mécanismes physiopathologiques ne sont actuellement pas connus avec exactitude, une des hypothèses retenue est que les GC induisent un changement dans la morphologie et le fonctionnement dans le réseau trabéculaire de l'œil [12]. Ce mécanisme semble être le plus important dans l'apparition de l'augmentation de la PIO par diminution d'évacuation de l'humeur aqueuse. L'hypertonie est asymptomatique, il est essentiel de la diagnostiquer de façon précoce à l'aide d'un suivi ophtalmologique rigoureux [16]. Comme la cataracte, le glaucome cortisonique se développe sur plusieurs mois voire même plusieurs années. Le glaucome est indolore pour le patient et est réversible en environ six semaines après l'arrêt du traitement par GC [12].

### 6.3. Chorioretinite séreuse centrale

Une diminution de l'acuité visuelle est fréquente dans la maladie de Horton, en effet l'atteinte du nerf optique et de la rétine sont des complications graves assez fréquentes de cette pathologie. La responsabilité de la maladie elle-même va être mise en cause lorsque le traitement par GC est suivi depuis moins d'un mois. Par contre au-delà d'un mois de traitement, la survenue de complications dues à la pathologie est rare. Elle sera cependant évoquée si d'autres symptômes cliniques d'artérites comme des céphalées et/ou un syndrome inflammatoire sont associés. En leur absence, devant les plaintes visuelles décrites par le patient, la possibilité de développement, de prolongation ou d'exacerbation [40] d'une CRSC due aux GC doit être évoquée [41]. Cette CRSC se caractérise par un décollement séreux de la rétine au niveau de la région maculaire ce qui va provoquer, la plupart du temps de façon bilatérale [40], un flou visuel, une déformation des images et une diminution de l'adaptation au changement d'intensité lumineuse. Il semble que plus la dose de cortisol plasmatique est élevée (grossesse, syndrome de Cushing, corticothérapie systémique), plus l'apparition de la CRSC est précoce [42]. Le diagnostic de ce trouble ophtalmologique se fait à l'aide d'une angiographie en fluorescence, un ou plusieurs points de fuite au niveau de l'épithélium pigmentaire seront observés [42]. En général, la guérison est spontanée à la diminution ou à l'arrêt de la corticothérapie. Dans de rares cas, lorsque l'évolution spontanée est tardive, le traitement par photocoagulation au laser de la zone de fuite est utilisé [41,42].

La CRSC a été décrite la première fois en 1866 par von Graefe comme un « décollement idiopathique de la macula », 100 ans plus tard un point de fuite au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien est décrit par Gass. Dans les années 1960, les GC étaient utilisés dans le traitement de la CRSC, Gass fut le premier à décrire les GC inefficaces et aggravant cette pathologie. En 1980 Wakakura et Harada publient un article sur le lien entre les GC et le développement ou l'exacerbation d'une CRSC [40]. La prévalence de la CRSC chez les patients traités par les GC est inconnue, l'incidence, elle, est comprise entre 3,3% et 25,5% [40].

Il peut être utile de rappeler que l'incidence correspond au nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée sur une population déterminée. Elle se distingue de la prévalence, qui elle, mesure l'état de santé en comptant tous les cas (nouveaux ou non) à un moment donné.

La physiopathologie est peu connue, il semblerait qu'une anomalie de circulation choroïdienne maculaire provoquerait une congestion capillaire et veineuse ainsi qu'une formation de collection de liquide sous l'épithélium pigmentaire. Cet épithélium finit par se rompre au niveau d'un point de fuite, la diffusion du liquide vers la rétine entraîne alors un décollement [41].

Voici un exemple de cas clinique, il s'agit d'une femme de 66 ans traitée par GC pour une maladie de Horton. Lors du diagnostic de la pathologie, la protéine C réactive (CRP) était à une valeur de 234 mg/l, le traitement par GC a alors été mis en place. Après quatre mois et demi de traitement la dose de prednisolone était de 15 mg/jour. La patiente s'est plainte de flou visuel à l'œil droit. A l'examen une valeur de 6/10 était trouvée pour son œil droit contre 9/10 au diagnostic de la maladie. L'œil gauche est resté stable. Une mesure de la CRP à 8 mg/l prouvait qu'il n'y avait pas de syndrome inflammatoire. Le fond d'œil et le champ visuel étaient tous les deux normaux. Une CRSC a alors été suggérée, le diagnostic de certitude s'est fait avec une angiographie rétinienne qui montrait un point de fuite. La diminution de la dose de GC a permis une récupération visuelle totale en deux mois [41].

## 7. Effets sur le système nerveux

Des complications psychiatriques légères sont décrites chez 28% des patients et modérées pour 6% d'entre eux [38]. Ces troubles bénins sont très fréquents, ils se caractérisent par une euphorie, une excitation, une irritabilité, une boulimie, une logorrhée, des confusions et des insomnies [43] et bien d'autres signes qui ne posent pas de réels problèmes. Cependant les insomnies peuvent entraîner chez certains patients une diminution des doses voire même un arrêt brutal du traitement [12]. La confusion se caractérise par une perturbation de la conscience, des déficits de l'attention, de la mémoire, du langage et de l'orientation. Sont également présents des troubles perceptifs comprenant des hallucinations et des délires [12,44]. Il faudra faire particulièrement attention à l'apparition d'une anxiété, d'un syndrome dépressif associé à un risque d'autolyse et à l'apparition de symptômes confusionnels qui pourraient annoncer la décompensation d'un mode maniaque [12,16]. Les complications graves sont heureusement rares et se regroupent sous le terme de psychose cortisonique. Elles se retrouvent en général chez les sujets prédisposés aux troubles psychiatriques ou chez les sujets ayant déjà des antécédents. Cependant, il arrive parfois que des sujets sans aucun

antécédent voient des troubles psychiatriques se développer. La première des actions thérapeutiques est la diminution ou le fractionnement des doses, voire l'arrêt de la corticothérapie si la pathologie de fond le permet [44]. Si cela n'est pas possible, l'évolution de ces effets psychiatriques est en général favorable avec l'instauration d'un traitement par antipsychotiques [12,21,44]. Lorsque la posologie dépasse 40mg/jour de prednisone, la prévalence des troubles est d'environ 15% [24,45]. Les femmes semblent être plus souvent atteintes que les hommes et le risque est majeur les deux premières semaines de traitement, les patients devront donc si possible être revus rapidement en consultation pour la surveillance d'apparition de ces troubles [44]. Les antécédents de troubles bipolaires et l'âge semblent également être des facteurs de risque [45]. Les patients et leur entourage doivent être prévenus de la possibilité de développer des effets psychiatriques de façon à les prendre en charge le plus précocement possible en cas d'apparition [46].

Le prescripteur peut décider de renoncer au traitement par les corticoïdes chez les sujets particulièrement à risque. Lorsqu'il y a des antécédents de crises convulsives, un traitement antiépileptique sera mis en place. Dans tous les cas, lors d'une corticothérapie prolongée avec des doses élevées, une surveillance étroite devra être effectuée pour tout patient.

## 8. Effets sur la peau

Les GC provoquent des troubles cutanés divers en agissant sur le métabolisme des protéides (retard de cicatrisation, vergetures, acné à prédominance dorsale, troubles de la pigmentation, hirsutisme, hypertrichose, chute de cheveux, infections cutanées, ecchymoses, purpuras, télangiectasies...). La durée de la corticothérapie détermine l'incidence et la sévérité de l'atteinte cutanée [23].

Les atteintes les plus importantes sont l'atrophie cutanée, le retard de cicatrisation et les vergetures pourpres. Les troubles de la pigmentation sont rares. Les érythèmes et les télangiectasies sont surtout des effets qui se développent chez les sujets utilisant des topiques sur le visage. Les effets indésirables cutanés sont la plupart du temps réversibles à l'arrêt du traitement, leurs apparitions signent souvent le développement d'autres complications cortico-induites qui seront alors à rechercher [12].

## 8.1. Atrophie cutanée

L'épiderme, le derme et l'hypoderme sont atteints, la peau devient plus fine et fragile. La couche cornée s'amincit et son pouvoir de barrière cutanée s'amointrit. La perte en eau de la peau augmente ainsi que la perméabilité cutanée. Les femmes semblent être plus susceptibles que les hommes. L'atrophie cutanée est l'effet indésirable le plus fréquent de l'utilisation topique des GC. Ce potentiel d'atrophie a été démontré par voie orale et par voie inhalée par la diminution de la synthèse de collagène induite par les GC [23]. Cette complication apparaît chez environ 5% des patients traités par 5 mg d'équivalent prednisone tous les jours pendant au moins un an [12]. L'atrophie cutanée est causée par la diminution de la prolifération des cellules cutanées et de la synthèse des protéines. La diminution de l'activité des fibroblastes et des kératinocytes est également mise en cause. Les GC vont agir sur le collagène qui est le composant majeur de la matrice extracellulaire de la peau. Ils sembleraient qu'ils agissent également sur l'acide hyaluronique, l'élastine et les glycosaminoglycanes [23].

## 8.2. Retard de cicatrisation

Cet effet indésirable est couramment observé lors de corticothérapie systémique. Cependant, lors des études cliniques aucun effet délétère sur la cicatrisation n'a été décrit après application de corticoïdes sur une plaie. Un effet suppresseur de la formation de cicatrice a été démontré par utilisation de GC topique après excision de chéloïde. Une injection de GC peut diminuer l'expression de collagène de type I et réduire le risque de formation de chéloïde sans pour autant avoir un impact sur la guérison des blessures.

Les effets des GC sont multifactoriels et préviennent l'apparition précoce de l'inflammation, phénomène nécessaire à l'efficacité de la réparation de la blessure. Il a été observé lors de prise de GC avant la constitution d'une blessure, une diminution de l'infiltration et de l'activation des cellules inflammatoires. Les GC vont intervenir dans la régulation des cytokines pro-inflammatoires, des facteurs de croissance et des protéines de matrice, ces interventions semblent avoir un impact sur la guérison des plaies [12,23].

### 8.3. Effets sur les systèmes pileux et capillaires

La prise de GC de façon prolongée peut provoquer en deux ou trois mois une modification du cycle de croissance des cheveux. Les cheveux entrent en phase télogène (phase de mort et de chute du cheveu) de façon précoce. Au-delà de six mois la quantité de cheveux est nettement diminuée, des cas d'alopecie sont rarement rapportés. La diminution de la posologie peut suffire à rétablir le cycle normal capillaire et à arranger le problème [12]. Concernant le système pileux un développement exagéré du duvet sur des zones normalement imberbes est possible, cette exagération peut aller jusqu'à l'hirsutisme [12].

### 8.4. Acné stéroïdienne

L'acné stéroïdienne se caractérise par des papules et/ou des pustules sur le visage et le tronc. Il y a une absence de comédons ouverts (points noirs) et de comédons fermés (points blancs) [47]. Le mécanisme d'apparition n'est pas encore bien élucidé. Il n'y a pas de sécrétion de sébum comme en cas d'acné juvénile, mais l'immunodépression induite par les GC provoquerait le développement de germes contenus dans les follicules pilo-sébacés. Cette complication est réversible à l'arrêt du traitement. La diminution de la posologie du GC peut parfois être suffisante [12].

### 8.5. Autres effets cutanés

Le collagène est un composant également présent dans la paroi des vaisseaux. La diminution de synthèse de collagène pourrait être responsable de télangiectasies (dilatation des vaisseaux) et de lésions purpuriques qui sont causées par la migration de globules rouges à l'extérieur des vaisseaux sanguins. Ces lésions sont principalement situées sur des zones exposées à la lumière, telles que les avant-bras. La prise de GC entraîne également des ecchymoses et des meurtrissures, même lors de traumatismes légers [12]. La perte de collagène et d'élastine entraînent des vergetures pourpres irréversibles appelées également *striae rubrae distensae*. Elles se développent la plupart du temps sur l'abdomen, le surpoids favorise leur apparition.

## 9. Effets sur le système endocrinien

### 9.1. Insuffisance surrénalienne secondaire

La principale cause d'insuffisance surrénalienne était autrefois la tuberculose, elle est aujourd'hui remplacée par la corticothérapie systémique au long cours [14]. En effet, lorsque des corticoïdes sont pris sur de longues durées, les sécrétions d'ACTH et de cortisol ayant été mises au repos, il arrive que les glandes surrénales se mettent au repos et souvent même s'atrophient. L'intensité de la freination va dépendre de la molécule, de la dose, de la durée du traitement et de l'heure d'administration. L'insuffisance peut être due soit directement à la mise au repos des surrénales, soit à la non reprise de sécrétion d'ACTH par l'hypophyse. L'insuffisance surrénalienne est une éventualité de la corticothérapie orale au long cours mais elle est heureusement rare (incidence comprise entre 0,015 et 0,1% [38]). Cette IS peut apparaître progressivement après l'arrêt du traitement ou elle peut être d'apparition brutale même à distance du traitement en cas de stress (voir partie 3) [48].

### 9.2. Diabète

Lors de traitement de durée supérieure à deux mois le risque de développer un diabète cortico-induit est d'environ 10%. Chez 286 patients non diabétiques et transplantés rénaux, l'incidence de l'apparition d'un diabète s'est élevée à 10,8% lors de corticothérapie orale prolongée [16]. Plus la posologie est élevée plus le risque augmente. Une glycémie normale est comprise entre 0,70 et 1 g/l. Un diabète se définit par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l à deux reprises. Si la glycémie est comprise entre 1,10 et 1,26 g/l on parle alors d'une intolérance au glucose. Le traitement peut soit déclarer un diabète qui était jusqu'alors latent ou aggraver un diabète préexistant. Si un diabète est méconnu, une augmentation rapide de la glycémie expose les patients insulino-dépendants à un risque de coma acido-cétosique et les patients non insulino-dépendants à un risque de coma hyperosmolaire [16]. La prédiction de diabète étant impossible il est essentiel de prévenir les patients des symptômes d'une hyperglycémie (polyurie, polydipsie, asthénie) afin qu'ils puissent consulter leur médecin traitant [46].

En général il est préconisé si possible d'éviter un traitement prolongé par corticoïdes chez les sujets diabétiques ou pré-diabétiques. Lorsqu'il n'existe pas d'autre option thérapeutique, les

doses d'insulines seront alors revues à la hausse ou des hypoglycémiantes oraux peuvent également être proposés. Il est évident que ces sujets devront suivre un régime strict quand à la diminution maximale des sucres à absorption rapide (voir quatrième partie). De façon générale, le diabète est réversible à l'arrêt du traitement, cependant la diminution de la glycémie peut parfois prendre plusieurs mois. [24]

L'élévation de la glycémie s'explique par une augmentation de la néoglucogenèse hépatique. C'est-à-dire qu'il y a une augmentation de la formation de glucose à partir de pyruvate dans le cycle de Krebs. La glycogénogénèse est également augmentée, il y a donc une recrudescence de la mise en réserve de glucose sous forme de glycogène [2]. L'utilisation du glucose au niveau périphérique dans les tissus adipeux, les fibroblastes, la peau [9] est diminuée et la sécrétion de glucagon augmentée. Tous ces mécanismes concourent donc à une élévation de la glycémie [2,16].

L'insulinorésistance s'explique par une altération de la fixation de l'insuline sur son récepteur et par une diminution du métabolisme et du transport du glucose au niveau périphérique. De plus, la sécrétion d'insuline serait directement inhibée par les cellules bêta des îlots de Langerhans [49]. Ces différents mécanismes impliqués dans les hyperglycémies expliquent la prévalence d'avoir un diabète cortico-induit, même si sa prévalence est variable, entre 6 et 25%. Il faut noter que le risque cortico-induit augmente avec la dose, l'âge, les antécédents personnels ou familiaux, l'obésité et le diabète gestationnel [49].

En résumé, à doses élevées il y a :

- une diminution de l'utilisation du glucose malgré un hyperinsulinisme réactionnel
- une augmentation de la synthèse de glucagon
- une diminution de la tolérance des cellules vis-à-vis des glucides
- une augmentation de la glycémie au repos
- pas d'augmentation de la glycémie lors d'un exercice physique sous dexaméthasone
- une augmentation de la sensibilité des hépatocytes à l'action des catécholamines et du glucagon [2]

## 9.3. Effets sur les lipides

### 9.3.1. Prise de poids et lipomatoses

Les GC augmentent l'appétit des patients, une étude versus placebo a étudié la prise alimentaire sous GC. Cette étude comportait 20 hommes non diabétiques de 27 ans, leur masse corporelle étant en moyenne de 72 kg. Cet effectif était divisé en deux, une partie recevait 40mg de méthylprednisolone pendant quatre jours et l'autre partie recevait un placebo. Les besoins quotidiens d'un homme de cet âge et de cette masse corporelle est d'environ 2500 kcal par jour. Au bout des quatre jours de traitement le groupe sous GC « avalait » en moyenne l'équivalent de 4554 kcal/jour contre 2867 kcal/jour pour le groupe placebo. Cette étude montre bien l'augmentation de l'appétit et donc de la prise alimentaire des patients sous corticothérapie [12]. Le risque de prise de poids par ces patients est réel.

Il y a une augmentation de la lipolyse par des effets permissifs sur les catécholamines, le glucagon et les hormones de croissance qui sont des hormones lipolytiques. Leur action est de libérer de l'AMP cyclique, d'activer la protéine kinase et de provoquer la phosphorylation de la lipase en présence d'ATP. Cette enzyme va ensuite provoquer la libération d'acides gras et de glycérol [9]. De plus, les graisses sont redistribuées dans l'organisme de façon très caractéristique, on parle alors de lipodystrophie ou de lipomatose. En effet un amas graisseux va se produire au niveau du visage, de la tête et du cou. Cette répartition est la plus classique [12], elle est communément appelée « buffalo neck » ou « la bosse de bison ». Au niveau du visage, accompagnant toujours un syndrome cushingoïde, il existe une forme appelée lipomatose prémaxillaire. Un gonflement des joues, des régions sous-orbitaires et une gêne pharyngée sont les principaux symptômes. Le sevrage du traitement permet un retour à la normale au bout d'un an environ, cependant, cet effet peut être psychologiquement dévastateur chez les patients [50]. Il existe d'autres localisations de lipomatoses, plus rare mais pouvant s'avérer parfois graves. Il peut s'agir de lipomatoses sus-claviculaires qui sont parfois prises pour des adénopathies à l'auscultation. La lipomatose cardiaque est une complication exceptionnelle, l'évolution est normalement stabilisée par la diminution des doses de GC et un traitement par des diurétiques [51]. Il y a également des lipomatoses médiastinales, pelviennes ou épidurales (espace entourant la moelle épinière) pouvant provoquer une compression médullaire ou radiculaire [52]. Cette dernière apparaît rapidement (en 2 à 15 mois) lorsque la dose est supérieure à 40-60 mg d'équivalent

prednisone par jour, elle est plus tardive (5 ans) pour des doses inférieures à 20 mg. Il semble que la durée du traitement soit un facteur plus important que la dose elle-même [53]. Le tableau clinique de la lipomatose épidurale comporte une faiblesse des membres inférieurs, des dorsalgies, des troubles sphinctériens, des troubles de la sensibilité et parfois un syndrome pyramidal [53]. Une lipomatose épidurale qui est asymptomatique peut se révéler brutalement en cas de tassement vertébral [52]. Le diagnostic de lipomatose épidurale est posé par une épaisseur de graisse de plus de 6 mm dans l'espace épidural, cette observation se fait grâce à une IRM [52,53].

Il semblerait que les adipocytes des extrémités aient une sensibilité supérieure aux hormones lipolytiques, au contraire les adipocytes hypertrophiés, eux, répondraient plus aux propriétés antilipolytiques de l'hyperinsulinisme [24].

Environ 10% des patients sont concernés par cette obésité dite facio-tronculaire. Il est important de rappeler aux patients sous corticothérapie orale prolongée l'importance de suivre des mesures diététiques, comme diminuer leur consommation de sucres d'absorption rapide et de graisses [53]. Une étude a montré que le risque de développer une lipodystrophie n'était pas lié à la consommation de sel. De plus, l'intérêt du régime désodé strict semble être négligeable dans la prévention de l'ostéoporose cortico-induite. Ce régime ne sera alors pas conseillé aux patients, cependant la réduction de leur consommation de sel, même si elle n'est pas stricte, sera quand même souhaitée [54].

### 9.3.2. Perturbation du bilan lipidique

Il a été observé chez certains patients une augmentation de leur taux de cholestérol et de triglycérides [9]. On pourrait alors se demander si les quelques cas de manifestations athéromateuses décrites sous corticothérapie seraient liées à ces effets, à l'heure actuelle aucune relation de cause à effet n'a été mise en évidence [24]. Le taux de cholestérol total idéal est de 2g/l.

Il n'existe actuellement aucune documentation précise quant à l'incidence de la modification du bilan lipidique sous traitement par GC. En effet les données actuelles concernent des patients ayant subi des transplantations d'organes, de ce fait il existe d'autres facteurs

médicamenteux inhérent à la perturbation du bilan lipidique chez ces patients. Une étude a porté sur 45 patients débutant une corticothérapie de plus de trois mois à des doses supérieures ou égales à 20 mg par jour. Les patients ne devaient pas présenter de dyslipidémies au début de l'étude et ne devaient pas prendre d'autres traitements risquant d'interagir avec le bilan lipidique. Un bilan avant traitement était effectué (cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides) et après trois mois de traitement. Quarante-deux patients possédaient des analyses lipidiques complètes à trois mois et 21 d'entre eux en avaient également entre 9 et 12 mois [55].

Date	Jour 1	A 3 mois	Entre 9 et 12 mois
Dose prednisone (en mg/jour)	54 +/- 17	31 +/- 15	11 +/- 6
Cholestérolémies moyennes (en g/l)	1,79	2,38	2,10
Cholestérol HDL	Augmentation de 67%		
Cholestérol LDL	Augmentation de 17%		
Triglycéridémies (en g/l)	1,02	1,16	0,96

HDL = High density lipoproteins  
 LDL = Low density lipoproteins

Tableau 6. Etude sur le bilan lipidique des patients sous corticoïdes [55]

Dans cette étude, on observe que lors d'une corticothérapie par voie orale à des doses élevées, le taux de cholestérol augmente, cependant le ratio du cholestérol total sur la valeur du HDL semblait s'améliorer. L'instauration d'un régime ou de traitements hypolipémiants chez ces patients est à évaluer.

## 10. Effets divers

### 10.1. Hypersensibilité

Les réactions systémiques aux GC sont très rares, l'incidence varie entre 0,1 à 5 %. Toutes les formes galéniques sont concernées (intra-articulaires, orales, IV). Les deux molécules les plus

souvent impliquées sont l'hydrocortisone et le la méthylprednisolone. Le GC n'est pas toujours responsable en cas d'allergie, il peut s'agir d'une réaction systémique à un excipient (carboxyméthylcellulose plusieurs fois mise en cause) ou un sel (le succinate en particulier) [56]. Les effets peuvent être mineurs (urticaire localisée, prurit, exanthème), modérés (angio-œdème, bronchospasme) ou sévères (choc anaphylactique, arrêt respiratoire) [56]. Il faudra veiller à ne pas confondre des signes d'hypersensibilité avec l'apparition d'un flush sur la partie supérieure du corps. Dans ce dernier cas l'évolution est bénigne en 24 à 72 heures [7]. Il n'existe à l'heure actuelle aucune procédure de diagnostic réellement validée. Dans un premier temps sera effectué un prick-test. Si le résultat s'avère négatif, des tests intradermiques seront réalisés. En cas de résultats négatifs, il faudra réaliser un test de provocation avec le GC soupçonné, voire même un des excipients.

## 10.2. Hypogonadisme

On note également une inhibition de l'axe gonadotrope car il y a répression de l'hormone lutéinisante (LH) par le mode de liaison indépendant de l'ADN. On observera alors une diminution de la libération de testostérone chez l'homme et de LH chez la femme se traduisant par des troubles menstruels pouvant atteindre l'aménorrhée. En cas d'absence de règle, si le retard est supérieur à sept jours, il faudra que la patiente s'assure de l'absence de grossesse avant de reprendre la pilule contraceptive [47].

## 10.3. Corticodépendance

Sans pour autant que soit relevées de récurrence de la pathologie, ni d'insuffisance surrénalienne, les symptômes caractéristiques d'une corticodépendance sont une asthénie, une anorexie et des troubles du caractère comme de la tristesse en comparaison à l'euphorie, la boulimie et le bien être physique ressenti pendant le traitement. La conduite à tenir est de diminuer très progressivement les doses, comme par exemple diminuer de 1 mg tous les un ou deux mois.

# TROISIEME PARTIE : LA CORTICOTHERAPIE ORALE PROLONGEE EN PRATIQUE

## 1. Molécules disponibles sur le marché et classification

		DC	Spécialités	Equivalent à 5 mg prednisone	Effet AI	Effet MC	Freination axe HHS
Hormones naturelles		Cortisone	-	25 mg	0,8	1	Courte
		Hydrocortisone	HYDROCORTISONE ROUSSEL®	20 mg	1	1	Courte
Dérivés de synthèses	GC à effets courts	Prednisone et prednisolone	CORTANCYL® et SOLUPRED®	5 mg	4	0,8	Courte
		Méthylprednisolone	MEDROL® SOLUMEDROL® DEPO-MEDROL®	4 mg	5	0,5	Courte
	GC à effets intermédiaires	Triamcinolone	KENACORT-RETARD®, HEXATRIONE®	4 mg	5	0	Courte
		Paraméthasone	-	2 mg	10	0	-
	GC à effets prolongés	Bétaméthasone	CELESTENE®, BETNESOL®, DIPROSTONE®	0,75 mg	25-30	0	Longue
		Dexaméthasone	DECTANCYL®	0,75 mg	25-30	0	Longue
		Cortivazol	ALTIM®	0,3 mg	60	0	-

Tableau 7. Classification des principaux glucocorticoïdes (en vert sont représentées les formes injectables) [7,13–15,20,25,47,57]

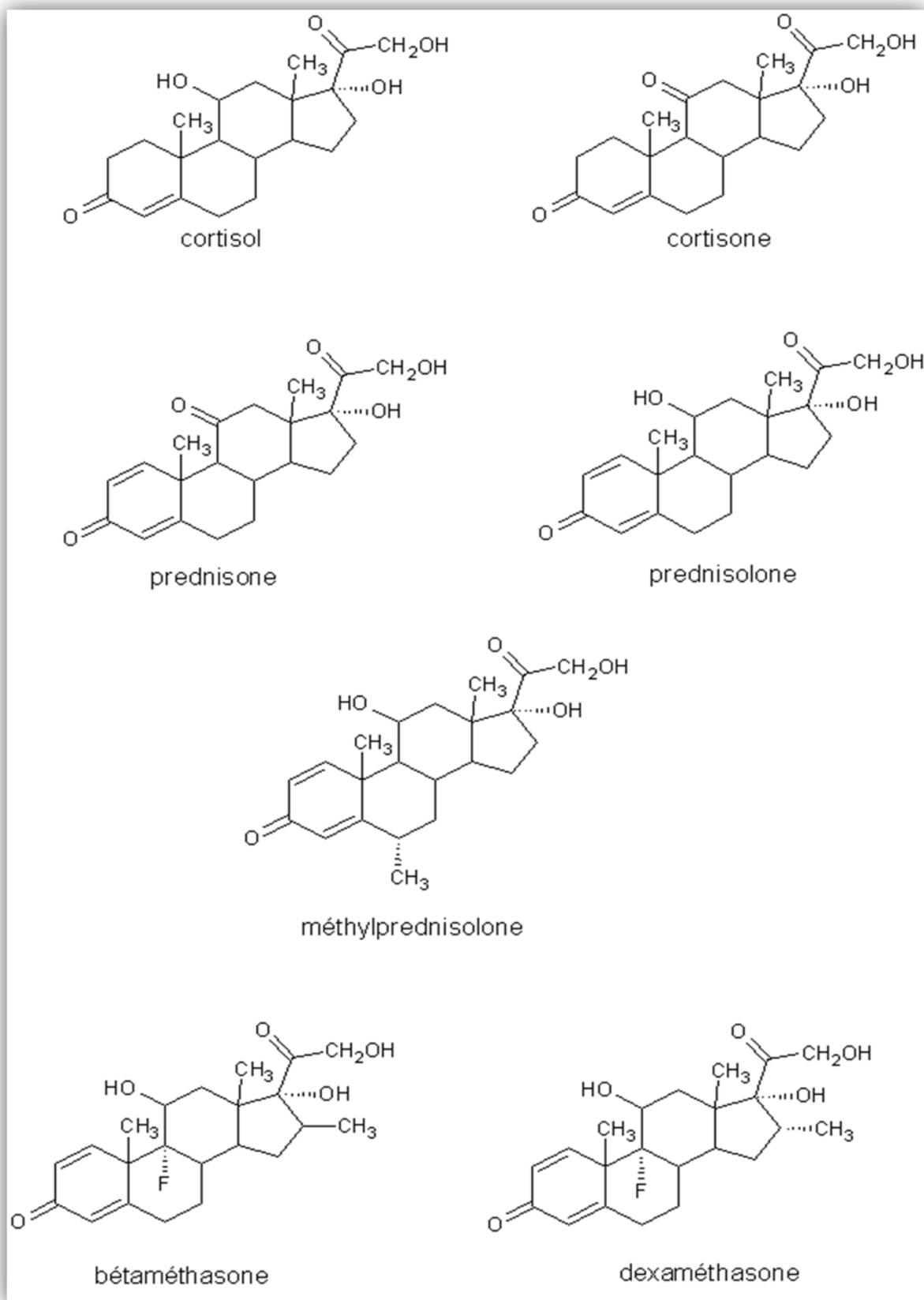


Illustration 13. Formules chimiques des molécules disponibles par voie orale [3,14]

Le classement des GC se fait en fonction de leur pouvoir de rétention hydrosodée, de leur effet sur le métabolisme glucidique et de leur propriété anti-inflammatoire. La référence étant 1 pour le cortisol. (*Tableau 6*)

## 2. Les équivalents prednisone

Une égalité entre les doses de différentes molécules de GC existe, cependant ces équivalences posent problème car elles sont évaluées au niveau *in vitro* et non *in vivo*. En cas de changement de GC, les praticiens utilisent ces données pour calculer les nouvelles posologies. En effet l'évaluation de ces données ne tient pas compte de l'absorption, de la fixation aux protéines plasmatiques et de la clairance. (*Tableau 6*)

Les données de Lerner confirment l'importance d'utiliser des données *in vivo*. Prenons l'exemple de la dexaméthasone pour comprendre. *In vitro* son activité anti-inflammatoire est 30 fois supérieure au cortisol et *in vivo* elle est 100 fois supérieure [1].

## 3. Modalités de prescription

### 3.1. Choix de la molécule

Il faut obtenir dans un premier temps une efficacité rapide, donc l'utilisation de fortes doses de produits à durée d'action longue semble être la meilleure des solutions, mais parallèlement il faut obtenir la dose minimale efficace (DME) pour limiter le risque d'apparition de complications. Les produits à faible durée d'action seront donc les plus indiqués, la molécule de choix lors de traitement de longue durée devra avoir une demi-vie courte. [3,16]

L'effet anti-inflammatoire augmente de façon parallèle à l'augmentation de l'inhibition de l'axe HHS. Par contre il est possible de diminuer les effets MC. Les composés delta sont un bon compromis entre une activité anti-inflammatoire suffisante et un effet freinateur des surrénales acceptable. En cas de dénutrition du sujet traité, les dérivés fluorés seront à éviter de part leur risque d'amyotrophie supérieur aux autres composés GC.

## 3.2. Voies et modes d'administration

### 3.2.1. Voie orale

La prednisone CORTANCYL® est le corticoïde de référence pour calculer la dose, cependant il a été vu dans une partie antérieure que les équivalents prednisone n'étaient pas réellement juste de part leur analyse uniquement *in vitro*. [16]

### 3.2.2. Autres voies

Les GC peuvent être administrés par plusieurs voies. Concernant la voie parentérale, il existe des formes à action rapide, de courte durée et des formes à effets retardés utilisables par voie IM. Les autres voies utilisables sont : percutanée sous différentes formes galéniques (crème, lotion, pommade, gel, émulsion), rectale, nasale, oculaire, auriculaire, intraarticulaire et respiratoire [12].

### 3.2.3. Le bolus

Un bolus également appelé « assaut cortisonique » ou « embole » [9] consiste en une administration rapide (perfusion de 30 minutes à 3 heures en IV lente) de doses massives (250 à 1000 mg de méthylprednisolone [7,9] soit environ 10 à 20mg/kg/jour [16]) diluées dans du glucose à 5% ou du sérum physiologique à 9%. La quantité totale de soluté sera de 250 à 500 ml. Il existe différents protocoles, l'administration de produit peut se faire une fois par jour pendant 3 à 5 jours, une fois par semaine ou encore une fois par mois [9]. Les buts du bolus étant d'obtenir une action rapide en cas de poussées de la maladie et de pouvoir réduire la dose cumulée totale de produit et la durée du traitement par voie orale [7]. Le bolus nécessite toutefois des précautions, en effet l'hospitalisation du patient est obligatoire le temps de la perfusion. Ce dernier devra également être sous surveillance les quatre heures suivant la fin de l'administration [16]. Les examens préalables à toute administration de GC sont l'évaluation de l'état psychique, le pouls, la pression artérielle, la recherche de foyer infectieux, la mesure de la kaliémie et un électrocardiogramme (ECG). Ce mode d'administration est en général utilisé lors de traitement d'attaque des maladies inflammatoires systémiques, un relais par voie orale doit être prévu. [9]

A moyen terme un protocole de traitement de la maladie de Horton a permis d'observer une diminution de la fréquence des effets indésirables. Ce protocole prévoit un bolus de 1 g de méthylprednisolone relayé par l'administration par voie orale de 20 mg/jour de prednisone. La perte osseuse a été évaluée par absorptiométrie après six mois de traitement. La perte était presque nulle chez les patients ayant bénéficiés de bolus tous les deux mois. En revanche, la perte s'élevait à 10% chez les patients ayant reçu par voie orale des doses cumulées égales [16].

#### 3.2.4. Prise à jour alterné

La corticothérapie à jour alterné consiste à administrer la molécule un jour sur deux, les doses seront doubles par rapport à une prise quotidienne. Ce modèle de prise a pour avantage de laisser les glandes surrénales effectuer leur travail de production de cortisol endogène un jour sur deux, cependant même si l'inhibition de l'axe HHS est réduite, il n'existe pas de contrôle du risque d'apparition d'IS [16]. On note également avec ce mode d'administration une diminution des signes d'un syndrome de Cushing thérapeutique, d'infection et de retard de croissance, avantage particulièrement apprécié en pédiatrie [16]. Cependant il n'y a pas de diminution du risque d'apparition d'ostéoporose et de glaucome. Cette prise à jour alterné a été utilisée dans certaines indications comme dans la prévention d'un rejet aiguë d'organe en cas de greffe, de syndromes néphrotiques, de rhumatismes articulaires aigus, de polyarthrites rhumatoïdes, de sarcoïdoses, de myasthénies et d'autres. Cependant un échec s'est soldé dans les collagénoses et dans la maladie de Horton [1]. Si le jour « sans » le patient se plaint de fatigue, même si cela s'avère rare, il faut penser à une IS et une opothérapie substitutive à base d'hydrocortisone peut lui être proposée. [16]

### 3.3. Posologies

Lors de corticothérapie prolongée, la posologie de départ sera celle du traitement d'attaque, à savoir 0,35 à 1,2 mg/kg/jour [58] jusqu'au contrôle de l'inflammation, soit la disparition des signes biologiques et cliniques de la pathologie. L'administration du traitement d'attaque se fera en deux ou trois prises quotidiennes pour mieux couvrir le nycthémère [12]. Dans un second temps la posologie devra être diminuée progressivement jusqu'au seuil de réapparition de ces signes pour pouvoir adapter le traitement d'entretien à la DME,

idéalement comprise entre 0,1 à 0,3 mg/kg/jour [1]. Lorsque la DME de la phase d'entretien est atteinte, l'administration se fera préférentiellement à 8 heures du matin pendant le petit déjeuner. Cette administration matinale permet une meilleure superposition du cycle nyctéméral de la synthèse physiologique de cortisol, donc une freination de l'axe HHS moins importante que si la prise se faisait à un autre moment de la journée [3,59].

Cependant la prise unique quotidienne n'est pas toujours recommandée, en effet elle peut dans certains cas conduire à des doses trop élevées qui peuvent être réduites si l'administration est fractionnée en deux ou trois prises quotidiennes [14].

La prise le soir entraîne une freination beaucoup plus importante car elle inhibe la sécrétion d'ACTH nocturne, cependant lors du traitement d'attaque cette prise est possible pour un meilleur contrôle de l'inflammation.

En cas de stress tels qu'une chirurgie, une infection ou un traumatisme, l'ajustement du traitement (*Tableau 8*) peut diminuer le risque de développer une IS aiguë, ce risque étant probablement la plus grande préoccupation des cliniciens suivant des patients sous corticothérapie au long cours [48]. Une étude a montré que chez un sujet normal, la cortisolémie basale de 10mg/jour peut s'élever jusqu'à 200 ou 300mg/jour en fonction de la durée et de l'intensité du stress. Cependant actuellement aucune donnée chez l'homme ne permet de savoir la dose minimale qui serait nécessaire en cas de stress. Quelques données chez l'animal ont permis de montrer qu'à priori ces besoins seraient surestimés, ce qui a conduit à réduire les doses de substitution en hydrocortisone [60].

Intensité du stress	Situations	Adaptations recommandées
Stress minime	Intervention dentaire en anesthésie locale, infection mineure sans fièvre	Pas d'adaptation
Stress mineur	Fièvre < 38,5°C, traumatisme léger (entorse), chirurgie de parois	Dose totale équivalente à 25 mg d'hydrocortisone ou 2 fois la dose habituelle le jour de l'intervention
Stress modéré	Fièvre > 38,5°C, chirurgie vasculaire, orthopédique	50-75 mg d'hydrocortisone ou 3 fois la dose habituelle pendant 48 heures à partir du jour de l'intervention
Stress majeur	Chirurgie lourde, cardiaque, choc septique	100-150 mg d'hydrocortisone par jour en 3 ou 4 prises à débiter 2 heures avant l'intervention et à poursuivre pendant 48-72 heures

Tableau 8. Adaptation des doses de corticoïdes en fonction du stress [38]

## 4. Les indications

### 4.1. Généralités

Deux situations sont possibles lors de la prescription de traitement par corticoïdes. Il peut s'agir de substitution lors d'IS ou de traitement thérapeutique. Dans ce dernier cas les corticoïdes peuvent être utilisés pour leur action anti-inflammatoire, immunosuppressive ou pour l'inhibition de la prolifération cellulaire [7].

Les produits utilisés pour substituer l'insuffisance des glandes surrénales sont des glucocorticoïdes naturels, la cortisone ou l'hydrocortisone à la posologie de 20 à 30mg par jour chez un adulte. Ces molécules ont un potentiel de rétention hydrosodée élevé. Les molécules synthétiques qui ont une activité anti-inflammatoire plus forte entraînent eux aussi une freination de l'hypophyse. De ce fait il est préférable de choisir des produits d'action courte en corticothérapie prolongée. Les molécules de synthèse sont utilisées à des doses thérapeutiques pour leurs propriétés anti-inflammatoires, immunosuppressives et antiprolifératives. En aucun cas le traitement ne saurait guérir la maladie, les corticoïdes sont des médicaments symptomatiques. Ils sont associés à un traitement spécifique qui lui, lutte contre la pathologie.

Pour les pathologies sévères, des fortes doses de corticoïdes sont administrées dès le début du traitement. Pour les adultes, des doses comprises entre 0,35 à 1,2 mg/kg/jour de prednisone et 0,5 à 2 mg/kg/jour pour les enfants [24,58].

Lors de pathologies moins sévères, le traitement sera débuté à doses faibles qui seront augmentées si nécessaire. La posologie sera souvent adaptée en procédant par tâtonnement. Le prescripteur devra s'assurer d'utiliser la DME qui est comprise entre 5 à 15 mg/jour pour les adultes (pour un poids d'environ 50 kg) et entre 0,25 à 0,5 mg/kg/jour pour les enfants [24]. (Tableau 8)

Il faut bien noter que des doses supérieures à 5 mg/kg/jour de prednisone risquent de provoquer un blocage de la production de cortisol endogène. Si le traitement est de courte durée (inférieur à une semaine) il n'y a normalement pas de risque d'insuffisance surrénalienne, il ne sera donc pas nécessaire de diminuer les doses de façon progressive. En période aiguë, il est conseillé d'administrer les corticoïdes en deux ou trois prises quotidiennes, au-delà, en période d'entretien une seule dose matinale est recommandée.

	Adulte	Enfant de plus de 20 kg
Traitement d'attaque	0,35 à 1,2 mg/kg/jr	0,5 à 2 mg/kg/jr
Traitement d'entretien (DME)	0,1 à 0,3 mg/kg/jr	0,25 à 0,5 mg/kg/jr

Tableau 9. Récapitulatif des posologies

## 4.2. Les affections aiguës

L'IS aiguë va être traitée par de l'hydrocortisone par voie IV. Les autres pathologies aiguës sont : choc anaphylactique, angio-œdème anciennement appelé œdème de Quincke, état de mal asthmatique, certaines myocardites aiguës graves et les hypercalcémies [24].

### 4.3. Les affections chroniques

Voici une liste de quelques indications de la corticothérapie prolongée, cette liste étant loin d'être exhaustive.

Rhumatologie : par voie générale (sciatique, polyarthrite rhumatoïde, pseudo-polyarthrite rhizomélique, rhumatisme inflammatoire aiguë) et par voie locale (infiltrations)

Endocrinologie : en cas d'IS chronique et lors du sevrage de la corticothérapie, on administrera de l'hydrocortisone à des doses de 20 à 30 mg/jour en deux prises journalières.

Autres indications de l'endocrinologie : exophtalmie maligne, thyroïdite de De Quervain et hypercalcémie paranéoplasique qui seront traitées par de la prednisone ou de la prednisolone.

Immunologie : greffe, purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune...

Médecine interne : Maladies auto-immunes, maladie de Wegener, maladie de Horton, syndrome de Sjögren, lupus érythémateux disséminé...

Pneumologie : asthme, broncho-pneumopathie chronique obstructive, fibroses pulmonaires [3]...

Oto-rhino-laryngologie : laryngite, rhinite, otite séreuse souvent associés à des antibiotiques.

Hématologie, oncologie : syndrome myélo-prolifératif, leucémie aiguë lymphoïde, maladie de Hodgkin, lymphomes non Hodgkiniens...

Néphrologie : greffe, syndrome néphrotique, néphrose lipoïdique... La molécule la plus utilisée sera volontiers la prednisone.

Neurologie : poussées de sclérose en plaque, myasthénie, paralysie faciale à frigore...

Gastro-entérologie : rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, maladie de Whipple...

Ophthalmologie : par voie générale (ophtalmie maligne, uvéites graves) et par voie locale (conjonctivites allergiques ...)

[15,24]

## 5. Les contre-indications

### 5.1. Les contre-indications absolues et relatives

Certaines situations vont contre-indiquer une corticothérapie de longue durée : les infections non contrôlées par un traitement spécifique, certaines viroses en évolution comme les hépatites, l'herpès et la varicelle. Cependant si l'infection survient pendant le traitement, le corticoïde sera maintenu et l'infection traitée. Certaines formes de psoriasis constituent une contre-indication absolue à la prise de corticoïdes par voie orale. Il est important de noter qu'en cas de traitement d'indication vitale, aucune contre-indication absolue n'est retenue [25]. Il existe beaucoup de contre-indications relatives qui seront accompagnées de mesures diététiques pour certaines et/ou de mesures thérapeutiques pour d'autres. Ces principales contre-indications sont : le diabète, la goutte (risque de goutte maligne [3]), les états psychotiques, l'ostéoporose, l'ulcère en évolution, l'hypertension artérielle non équilibré, les état infectieux ou mycosiques non contrôlés [25], les hépatites virales... [3,24,61]

Un antécédent ulcéreux ne contre-indique pas la prise de corticoïde, il y aura des mesures adjuvantes à respecter. De plus le traitement anti-inflammatoire à base de corticoïdes est moins dangereux chez ces patients que celui à base d'AINS [21].

La présence d'aspartame dans les excipients contre-indique l'utilisation en cas de phénylcétonurie. Il y en a dans la composition du SOLUPRED® et du CELESTENE® [58].

En cas d'hypersensibilité le patient peut présenter un bronchospasme, une urticaire, un prurit, un angio-œdème qui peut aller jusqu'à une réaction anaphylactique. Les patients les plus susceptibles de développer ce genre d'effets sont les sujets atopiques ou ayant déjà des antécédents. Certains excipients tels que les sulfites sont régulièrement mis en cause dans les réactions allergiques, seulement les mécanismes étant encore mal compris, ils ne peuvent être considérés comme seuls responsables. Deux spécialités contiennent des sulfites, BETNESOL®

solution injectable et le CELESTENE® injectable. Le SOLUDECADRON® injectable en contenait également, cette spécialité a été retirée du marché en 2001 [24,58].

## 5.2. Grossesse et allaitement

Le placenta humain n'est pas une barrière aux GC, en effet les molécules vont pouvoir atteindre le fœtus [3] sauf la prednisone et la prednisolone qui ne passent pas la barrière placentaire [21,25]. Lors d'une grossesse un traitement par corticoïde peut être administré, cependant il ne faudra pas oublier le risque de diabète et d'IS chez le nouveau-né. La mère risquera elle, diabète, prise de poids et hypertension artérielle. Il conviendra évidemment de mesurer le rapport bénéfice-risque avant de débiter tout traitement. En règle générale les GC par voie générale sont contre-indiqués lors du premier trimestre de grossesse, seulement, en cas de nécessité absolue ils pourront être utilisés. Si une grossesse est découverte pendant la durée du traitement, si possible, celui-ci devra être arrêté de façon progressive pour pallier à un risque d'insuffisance surrénalienne. La femme enceinte peut utiliser les corticoïdes par voie locale sans contrainte particulière [5].

Si l'action anti-inflammatoire est souhaitée tant sur la mère que sur le fœtus, le GC de choix sera alors la dexaméthasone [25]. Toute femme allaitante doit éviter la prise de GC par voie orale. Si vraiment la prise est inévitable, il faudra préférer la prednisone, la prednisolone ou encore la méthylprednisolone. La voie locale ne contraint pas l'allaitement.

## 6. Les interactions médicamenteuses

Les GC sont métabolisés par le cytochrome P450. Ils sont plus particulièrement substrats de l'isoenzyme 3A4. Ils se fixent à l'albumine sans saturation, on peut donc supposer que des molécules qui se fixent fortement aux protéines plasmatiques ne sauraient les déplacer de ces protéines.

### 6.1. Majoration des effets indésirables

Une torsade de pointe se caractérise par une tachycardie excessive qui peut entraîner un arrêt cardiaque, elle est le résultat de troubles du rythme au niveau des ventricules du cœur. Les

facteurs favorisant de la torsade de pointe sont la bradycardie, l'hypokaliémie et l'allongement de l'intervalle Qt.

Médicaments torsadogènes : antiarythmiques de la classe Ia (hydroquinidine SERECOR®, disopyramide ISORYTHM®, RYTHMODAN®) et classe III (amiodarone CORDARONE®, sotalol SOTALOX®), érythromycine par voie IV ERYTHROCINE® IV, vincamine VINCARUTINE® et RHEOBRAL® [61], les neuroleptiques (phénothiazines, benzamides (surtout le sultopride BARNETIL®), butyrophénones, pimazide ORAP®). Si l'association est inévitable, il faudra surveiller la kaliémie.

Médicaments hypokaliémisants : diurétiques hypokaliémisants, laxatifs stimulants, amphotéricine B, digitaliques (digoxine HEMIGOXINE®)... L'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques, soit des troubles du rythme et de la conduction.

AINS et salicylés : salicylés à doses antalgiques et antipyrétiques (doses  $\geq 500$  mg/prise et/ou  $< 3$ g/jour) et à doses anti-inflammatoires (doses  $\geq 1$ g/prise et/ou  $\geq 3$ g/jour). L'association à des salicylés à doses anti-agrégantes plaquettaires ne pose pas de problème. Il existe un risque de surdosage en salicylés à l'arrêt des corticoïdes et une augmentation du risque de troubles digestifs et d'hémorragies avec les salicylés et les AINS.

Anticoagulants (Anti-vitamines K (SINTROM®, PREVISCAN®, COUMADINE®) et héparines (HEPARINE SODIQUE®, CALCIPARINE®, FRAGMINE®, LOVENOX®, FRAXIPARINE®, ORGARAN®)). Il y a une augmentation du risque hémorragique. La surveillance de l'INR devra être rigoureuse.

Les hypoglycémisants oraux et injectables (insulines ACTRAPID®, APIDRA®, HUMALOG®, NOVOMIX®, LANTUS®, LEVEMIR®, metformine GLUCOPHAGE® et STAGID®, sulfamides hypoglycémisants GLIBENESE®, AMAREL®, DAONIL®, GLUTRIL®, DIAMICRON®, GLUCIDORAL®). Les GC étant hyperglycémisants, il y a un risque de déséquilibre glycémique. Il faudra prévoir une augmentation des glycémies capillaires et une adaptation du traitement hypoglycémisant.

Les fluoroquinolones CIFLOX®, OFLOCET®, LOGIFLOX®, PEFLACINE®, IZILOX®, NOROXINE®, ENOXOR®. L'association est à prendre en compte car il y a une majoration du risque de tendinopathie. [20,21,24,62]

Médicaments	Effets	Conduite à tenir
Les médicaments torsadogènes	Troubles du rythme favorisés par hypokaliémie	Associations à éviter: Si inévitable surveiller ECG, kaliémie
Les médicaments hypokaliémiants	Favorisant les torsades de pointes	Surveiller kaliémie, si nécessaire DIFFU-K®, KALEORID®
Digitaliques	Risque accru de trouble du rythme et de la conduction	Surveiller kaliémie, ECG, si nécessaire DIFFU-K®, KALEORID®
AINS et salicylés	Augmentation risque hémorragique et troubles digestifs	Adapter traitement
Anticoagulants (AVK, héparine)	Augmentation du risque hémorragique	Surveiller INR, adapter traitement
Hypoglycémiants	Déséquilibre des glycémies	Adapter traitement, renforcer la surveillance (glycémies capillaires)
Les fluoroquinolones	Augmentation du risque de tendinopathies	Prévenir le patient qu'en cas de douleurs il doit contacter son médecin pour savoir la marche à suivre

Tableau 10. Majoration des effets indésirables des GC [12,58,61,62]

## 6.2. Autres interactions médicamenteuses

### 6.2.1. L'induction enzymatique

L'induction enzymatique consiste en l'augmentation de la synthèse des enzymes responsables de la dégradation des médicaments. En effet lors de l'augmentation du taux d'enzymes il y a augmentation de la métabolisation du substrat et donc diminution de son efficacité. Il faudra donc augmenter la dose du substrat le temps de l'association avec l'inducteur enzymatique. L'installation de l'induction possède un délai dans le temps d'environ 15 jours [62].

Voici les inducteurs enzymatiques les plus connus, cette liste est non exhaustive : rifampicine RIFADINE® et RIMACTAN®, rifabutine ANSATIPINE®, phénytoïne DI-HYDAN®, phénobarbital GARDENAL® et ALEPSAL®, carbamazépine TEGRETOL®, millepertuis MILDAC®, PROSOFT® et PROCALMIL®, griséofulvine GRISEFULINE®, méprobamate EQUANIL®, tabac...

La prise concomitante de ces inducteurs avec les GC entraîne en l'absence d'adaptation thérapeutique une diminution de leur efficacité, les conséquences étant particulièrement importantes en cas de transplantation d'organe et chez les addisoniens traités par de l'hydrocortisone.

### 6.2.2. L'inhibition enzymatique

L'inhibition enzymatique consiste en la diminution de synthèse des enzymes et donc un risque de surdosage. Contrairement à l'induction, l'installation est ici rapide. Il faudra alors diminuer la dose du médicament substrat le temps de l'association [62].

Voici quelques inhibiteurs du CYP450 isoenzyme 3A4 : amiodarone CORDARONE®, diltiazem BI-TILDIEM® et DIACOR®, vérapamil ISOPTINE® et TARKA L.P. ®, macrolides : josamycine JOSACINE®, roxithromycine RULID® et CLARAMID®, érythromycine EGERY® et ERY®, clarithromycine NAXY® et ZECLAR®, télichromycine KETEK® (sauf la spiramycine), antifongiques azolés : fluconazole TRIFLUCAN®, itraconazole SPORANOX®, voriconazole VFEND®, ketoconazole NIZORAL®, miconazole DAKTARIN®, certains antirétroviraux, la cimétidine TAGAMET®, bicalutamide CASODEX®, aprépitant EMEND®, jus de pamplemousse, réglisse...

Les GC sont eux-mêmes inhibiteurs du CYP3A4, il y a donc un risque d'interaction avec les substrats même si actuellement il n'y a pas beaucoup d'effets démontrés *in vivo*.

### 6.2.3. Interactions diverses

L'administration de vaccins vivants atténués est contre-indiquée, le risque est de développer une maladie vaccinale généralisée, qui est potentiellement mortelle.

La prise de topiques et de pansements gastro-intestinaux (MAALOX®, ROCGEL®, XOLAAM®, PHOSPHALUGEL®, ULCAR®, GAVISCON®, TOPAAL®, SMECTA®...) devra se faire à au moins 2 heures de distance de celle du GC sous peine de voir son absorption diminuée.

L'association de lithium a un GC (TERALITHE®, NEUROLITHIUM®) entraîne une diminution de la lithiémie. L'association de l'isoniazide à un GC provoque une diminution de son effet par augmentation de sa métabolisation. Il faudra dans ces cas augmenter la surveillance biologique et clinique.

L'association de GC (en particulier la méthylprednisolone) à la ciclosporine (NEORAL®, SANDIMMUN®) entraîne une augmentation de la ciclosporinémie.

[20,21,24,62]

## 7. Le bilan préalable et la surveillance pendant le traitement

### 7.1. Interrogatoires et examens préalables

Il faut procéder à un interrogatoire du patient sur ses antécédents personnels : hypertension artérielle, ulcère gastroduodéal, diabète, glaucome, cataracte, troubles neuropsychiatriques, infections chroniques. Il est également important de se renseigner sur les antécédents familiaux du patient : diabète, glaucome, troubles neuropsychiatriques.

L'examen clinique initial comprend le poids, la pression artérielle et chez l'enfant s'ajouteront la courbe statur pondérale et la détermination du développement pubertaire.

L'examen biologique mesurera : glycémie à jeun, calcémie, kaliémie, phosphatases alcalines, dosage de la vitamine D, créatininémie, un bilan lipidique avec une exploration d'une anomalie lipidique (EAL) (cholestérol total, triglycérides).

Il faut rechercher un foyer infectieux par examen parasitaire des selles et par un examen cytobactériologique urinaire (ECBU). Sera particulièrement ciblée la recherche de tuberculose et d'anguillulose, infections qui seraient susceptibles de décompenser [12]. Pour la recherche de tuberculose le patient devra subir une intradermoréaction à la tuberculine et une radiographie pulmonaire.

Un bilan oculaire sera effectué pour mesurer la pression intra-oculaire (hypertonie oculaire).

Un bilan osseux avec ostéométrie sera réalisé s'il existe des facteurs de risque d'ostéoporose comme la ménopause et chez les sujets de plus de 60 ans.

En cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal une fibroscopie sera effectuée avant l'instauration du traitement.

Avant toute prescription le clinicien devra s'assurer de l'absence de contre-indication et d'interaction médicamenteuse.

[1,3,16,18,38,61]

## 7.2. Surveillance pendant le traitement

La surveillance comportera le suivi de l'efficacité de la thérapeutique en recherchant les marqueurs de l'inflammation (vitesse de sédimentation et la protéine C réactive (CRP)) ainsi que le suivi de la tolérance de la corticothérapie.

En fonction des antécédents du patient différents examens pourront être réalisés : fibroscopie, hémoglobine glyquée, radiologie du rachis et du bassin si le sujet a plus de 60 ans ou en cas de douleurs, ostéodensitométrie tous les 12 à 18 mois [12,61], ECBU, examen parasitologique des selles [3].

Examens bimensuels puis mensuels	
Cliniques	Poids, taille, recherche œdèmes des membres inférieurs, pression artérielle, état psychique, état cutané, état musculaire, température
Paracliniques	Hémogramme (NFS, plaquettes) Glycémies Bilan phosphocalcique (calcémie, calciurie) Ionogramme sanguin (potassium, sodium, protides sanguins)
Examens trimestriels	
Paracliniques	Hémoglobine glyquée si sujet diabétique (objectif : taux < 7%) EAL (cholestérol, triglycérides)
Examens annuels	
Cliniques	Surveillance pression intra-oculaire en cas de glaucome
Paracliniques	Radiologie du thorax

Tableau 11. Surveillance pendant le traitement [1,16,38,61]

En absence de glaucome la surveillance de la pression intra-oculaire sera annuelle.

En cas de glaucome à angle fermé, un traitement doit être mis en place et la surveillance aura lieu tous les 3 à 4 mois la première année puis tous les 6 mois.

## 8. Modalités d'arrêt de la corticothérapie prolongée

### 8.1. Généralités à propos du sevrage

Le sevrage de la corticothérapie est l'instant le plus délicat du traitement. En effet une interruption trop brutale risquerait d'entraîner de nombreux effets indésirables graves. Un rebond de la maladie, un syndrome de sevrage, une corticodépendance et une IS risquant de décompenser sont autant de risques qui justifient de diminuer de façon progressive les doses.

On pourrait penser que la dose et la durée de traitement sont des facteurs prédictifs de l'intensité de l'IS, et pourtant, d'après des études récentes, il n'en est rien car il existe de grandes variabilités interindividuelles encore mal comprises au niveau de la

pharmacocinétique des produits et une très grande hétérogénéité entre les différents traitements corticoïdes ce qui rend leur comparaison difficile [13,59]. Cependant il a été démontré que des doses quotidiennes inférieures à 5mg d'équivalent prednisone n'entraînaient pas de freination de l'axe corticotrope, 50% des patients présentent une freination de cet axe pour des doses comprises entre 5 et 7,5 mg et quasiment tous les patients lorsque les doses sont supérieures à 10 mg/jour [60,63].

Le syndrome de sevrage des corticoïdes est décrit depuis longtemps mais reste à l'heure actuelle peu connu des praticiens. Il se caractérise par les symptômes suivants : arthralgies, fatigue musculaire, hypotension orthostatique, fébricules, hypoglycémies, desquamation cutanée surtout digitale, anorexie, perte de poids, vomissements... [21,64] Ce tableau clinique ressemble à celui d'une IS chronique, cependant la cortisolémie de ces patients est normalisée par la prise d'hydrocortisone, leur fonction surrénalienne est donc active. Il n'y a pas non plus chez ces patients de perturbation des marqueurs de l'évolution de la maladie [64]. Ce tableau clinique disparaît à l'augmentation des doses de corticoïdes ou à la reprise de traitement si celui-ci était arrêté. L'hypothèse la plus probable de ce tableau clinique est que l'organisme se serait habitué à recevoir des doses supraphysiologiques de GC et serait devenu dépendant physiquement [13]. Les systèmes GABAergiques, adrénérgiques et endorphiniques sur lesquels les GC agissent pourraient être concernés dans ce syndrome de sevrage [64]. Contrairement à une IS qui apparaît à des doses proches de la physiologie, le syndrome de sevrage, lui, peut survenir à des doses de corticoïdes nettement supérieures aux doses physiologiques.

Les signes cliniques et biologiques d'un déficit surrénalien sont difficiles à évaluer, les effets sont facilement confondus avec les signes de la pathologie : asthénie, hypotonie, myalgies, anorexie, perte de poids, douleurs abdominales, hypoglycémies, hyponatrémies, hyperkaliémie. Il n'y a pas d'hypotension et de mélanodermie [60]. Le diagnostic devra donc être fait à l'arrêt du traitement ou pour des doses inférieures à 5mg d'équivalent prednisone par jour [13,14]. Lorsqu'un traitement est d'une durée inférieure ou égale à 15 jours, les glandes surrénales reprennent leur fonction assez rapidement. Lorsque le traitement est de longue durée à des doses supérieures à la dose de cortisol produite de façon endogène [1], l'axe HHS peut mettre douze à seize mois pour reprendre un fonctionnement normal [38]. Après l'arrêt de la corticothérapie un pourcentage faible de patients (moins de 5%) demeure

en IS plus d'un an après l'arrêt du traitement [59]. Un traitement par hydrocortisone sera alors instauré, cependant le risque de décompensation d'une IS restant malgré tout présent, une adaptation des doses sera nécessaire en cas d'acte chirurgical ou de stress infectieux [9,11] (*Tableau 7*). Le diagnostic d'une décompensation d'une IS n'est pas chose aisée. Cette complication est rare mais elle met en jeu le pronostic vital, il est donc essentiel d'en connaître les différents signes : douleurs abdominales, vomissements, fièvre, déshydratation et hypotension [60]. La prise matinale permettra de diminuer le risque d'IS à l'arrêt du traitement ainsi que la prise à jour alterné.

Les précautions d'arrêt seront maximales pour des traitements supérieurs à 6 mois. En deçà de cette durée, le risque est moindre mais il n'en est pas moins présent, ce qui justifiera quand même une diminution progressive des doses. Dans certains cas l'IS peut être non réversible, le patient prendra alors un traitement substitutif définitif à base d'hydrocortisone à la posologie de 20 à 30 mg par jour pour un adulte.

Il est d'abord nécessaire de rappeler qu'en cas de doses supérieures ou égales à 30 mg par jour de prednisone ou d'équivalent prednisone, il serait judicieux d'instaurer une prise à jour alterné lorsque la pathologie traitée est en adéquation avec ce mode d'administration [24]. La décroissance des doses du traitement sera envisagée pour des traitements d'au moins trois mois, lorsque le contrôle de la pathologie de fond est effectif, lorsque le bénéfice du traitement est insuffisant ou que les effets indésirables apparus ne sont pas maîtrisés [16]. Il n'existe pas de protocole unique concernant la décroissance des doses, des efforts d'harmonisation sont de ce fait à souhaiter dans ce domaine [48], cependant il faudra faire en sorte que plus les doses deviendront faibles, plus la diminution sera progressive [61].

## 8.2. Obstacles à la décroissance de la corticothérapie

Ces obstacles constituent « la règle des 3R, rebond, rechute, résistance » [16].

On ne peut parler de résistance que si la dose d'attaque a été suffisante, l'observance du traitement et la prescription parfaite (pas d'interaction médicamenteuse, bonne posologie). La résistance à la corticothérapie est à tel point inhabituelle qu'elle pourra remettre en cause le diagnostic de la pathologie initiale. Les symptômes générés par un processus infectieux

méconnu pourraient avoir été confondus avec un syndrome inflammatoire. Il faudra alors revoir le diagnostic initial.

Le rebond est la reprise du syndrome inflammatoire biologique et/ou clinique lorsqu'il y a une mauvaise observance du patient ou que le traitement est arrêté de façon brutale.

La rechute est la réapparition des symptômes soit après l'arrêt du traitement, on parlera de récurrence, soit lors de la phase de décroissance, il s'agit alors de corticodépendance. Cette dernière va induire différentes conséquences thérapeutiques. Dans un premier temps la dose de GC sera augmentée pour revenir à au moins deux paliers antérieurs, si ce n'est pas suffisant on peut avoir recours à l'épargne cortisonique ou à l'instauration d'un traitement immunosuppresseur. En cas de récurrence après la fin du sevrage le GC devra être repris à une dose d'au moins 0,5 mg/kg/jour. L'épargne cortisonique est valable lorsque la corticodépendance intervient pour des doses d'environ 20-25 mg d'équivalent prednisone. Il faudra remplacer le traitement par : colchicine (COLCHICINE®, COLCHIMAX®), dapsone (DISULONE®), thalidomide (THALIDOMIDE®), danazol (DANATROL®), antimalarique de synthèse ou un AINS. Pour une corticodépendance à des doses d'environ 55 mg un traitement immunosuppresseur sera alors instauré : méthotrexate, cyclophosphamide, azathioprine, ciclosporine... Lorsque la dose de GC est d'environ 5 à 10 mg si une corticodépendance est présente elle sera tolérable au long cours. [16]

## 8.3. Le sevrage

### 8.3.1. Diminution jusqu'à la dose de 5 mg d'équivalent prednisone

La dose thérapeutique doit être baissée de 5 mg ou de 10% de la dose antérieure tous les 5 à 15 jours [1,24]. Il est intéressant de rester pendant un mois au palier de 20mg par jour pour vérifier le bon contrôle de la maladie [14]. Lorsque la dose de 15 ou 10 mg par jour est atteinte, la diminution se fera de 1 mg tous les 15 jours à 1 mois [1,24]. Si l'administration s'effectue en plusieurs prises par jour, il faudra d'abord diminuer la prise du soir jusqu'à son arrêt puis celle de la mi-journée et finir par celle du matin [3].

A 5 mg (voire 7,5 mg) par jour de prednisone ou d'équivalent (correspondant à la sécrétion physiologique), il existe différentes solutions :

Ajout de l'hydrocortisone au traitement du patient pour diminuer le risque d'insuffisance surrénalienne. La diminution du corticoïde de synthèse doit être continuée simultanément à la prise d'hydrocortisone. Lorsqu'il n'y a plus de prise de molécule de synthèse, l'hydrocortisone doit être poursuivie pendant un mois [24].

Lorsque la posologie atteint 5 à 7,5 mg par jour de prednisone ou d'équivalent il est conseillé de la remplacer par sa dose équivalente d'hydrocortisone, à savoir 15 à 20 mg (voir 20 à 30 mg/jr [25]) en deux ou trois prises quotidiennes pendant 3 à 4 semaines [25]. En effet l'hydrocortisone ayant une demi-vie plus courte la récupération surrénalienne sera meilleure qu'avec la prednisone [13]. La dose sera diminuée de 5 mg tous les 8 à 10 jours [61].

### 8.3.2. Sevrage définitif

Lors de l'arrêt définitif, il existe un risque d'insuffisance corticotrope appelée souvent à tort IS par arrêt de la synthèse endogène de l'ACTH par l'antéhypophyse. Peut s'ensuivre une véritable IS par atrophie des surrénales [60,63]. L'administration d'ACTH exogène est inutile et illogique dans le but de « relancer » les glandes surrénales, en effet l'antéhypophyse reprend son action avant les surrénales [1,48] (entre cinq à neuf mois après arrêt de la corticothérapie [38]). En revanche l'administration d'ACTH exogène va être utile dans un but de diagnostic afin de connaître la capacité de réponse des glandes surrénales.

### 8.3.3. Le test au SYNACTHENE®

#### 8.3.3.1. Etude portant sur l'intérêt de ce test

La prise de corticoïdes au long cours est actuellement considérée comme la cause la plus importante d'IS secondaire. Une étude rétrospective a porté sur les résultats des tests au SYNACTHENE® 250 µg en injection IM à 30 et à 60 minutes chez des patients prenant 5 mg ou moins d'équivalent prednisone. Dans cette étude sera considéré comme pathologique, toutes valeurs de cortisolémie inférieures ou égales à 18 µg/100ml. Entre 18 et 21 µg/100ml, le test sera peu discriminant. Au-delà de 21 µg/100ml on considérera le test au SYNACTHENE® comme normal.

Résultats : 45 patients, durée moyenne de traitement de 33,9 mois.

37,7% de tests normaux

13% de tests indéterminés

≤ 18µg/100ml	48,8 %	22 tests pathologiques
Entre 18 et 21µg/100ml	13 %	6 tests indéterminés
> 21µg/100ml	37,7 %	17 tests normaux

Tableau 12. Validité des tests au SYNACTHENE® en fonction des valeurs des cortisolémies [65]

Sur les 22 pathologiques :

6 patients n'ont pas eu d'autre test

10 se sont normalisés entre le 2<sup>ème</sup> et le 20<sup>ème</sup> jour

1 est indéterminé au 9<sup>ème</sup> mois

4 sont restés pathologiques (traitement pour insuffisance surrénalienne définitive)

Dans la conclusion de cette étude, les auteurs confirment que lorsque la dose de prednisone (ou d'équivalent) est de 5 mg, le test au SYNACTHENE® est souvent anormal. La plupart du temps il se normalise à un an. Il reste dans cette étude quatre cas d'insuffisances surrénaliennes définitives sur 45 patients, un chiffre non négligeable qui devrait inciter, malgré les imperfections du test, à effectuer plus souvent le test au SYNACTHENE® au moment d'un sevrage de corticoïdes.

### 8.3.3.2. Mise en pratique du test

Le test de l'activité de l'axe corticotrope peut être réalisé 48 heures [1] après la fin du traitement, la reprise de la fonction des glandes surrénales sera testée à l'aide de la cortisolémie à 8h et éventuellement complétée par le test au SYNACTHENE® qui est l'examen de référence. En cas de traitement par l'hydrocortisone, le traitement ne devra pas être pris le matin du test, le patient devra être à jeun depuis au moins 12 heures [9,12]. Le SYNACTHENE® autrement appelé tétracosactide (béta 1-24 corticotrophine) (DCI = cosyntropine) est de l'ACTH thérapeutique.

Un premier prélèvement de sang à 8 heures le matin à jeun est effectué pour mesurer le taux de cortisol, en fonction du résultat (Voir *illustration 13*), 250 µg de SYNACTHENE® pourront alors être injectés en IV ou en IM.

Si 1 heure après l'administration de SYNACTHENE® la cortisolémie à 8 heures est supérieure à 20µg/dl, on considère que l'axe HHS a repris son activité [13]. Le traitement par hydrocortisone sera alors arrêté. Cependant le patient devra être prévenu de la conduite à tenir en cas de stress infectieux ou d'acte chirurgical (*Tableau 7*). En effet, même lorsque le test au SYNACTHENE® d'un patient est normal, la sensibilité de ce test étant loin d'être parfaite, le risque de développer une insuffisance surrénalienne aiguë en cas de stress n'en demeure pas moins présent [48].

En revanche, si 1 heure après l'administration la cortisolémie est inférieure à 20µg/dl, on considère que l'axe corticotrope n'a pas repris son activité. Le traitement par hydrocortisone sera alors poursuivi pour compenser l'IS du patient. Le test de stimulation pourra être renouvelé trois à quatre mois plus tard. Dans le cas d'une réponse insuffisante au test au SYNACTHENE®, la substitution systématique par de l'hydrocortisone n'est pas une attitude consensuelle, cependant il semblerait que cette habitude soit plus une mesure de prudence. Le rapport bénéfice/risque de cette substitution systématique n'est actuellement pas connu [63].

Les inconvénients du test au SYNACTHENE® sont d'une part qu'il n'explore pas la totalité de l'axe HHS mais seulement la fonction surrénalienne et d'autre part que lors du sevrage d'une corticothérapie il existe la possibilité de surestimer le risque d'apparition d'une IS, en effet une grande partie des patients ne présenteront pas de signes cliniques au cours de l'évolution. Ce test lorsqu'il est anormal entraîne souvent une prolongation de la corticothérapie à faibles doses qui parfois s'avère certainement inutile. D'autant plus que les effets indésirables de ces faibles doses sur du long terme ne sont pas clairement identifiés [48]. Malgré la venue de nouvelles thérapeutiques, la grande activité anti-inflammatoire des GC va leur faire conserver une grande place en thérapeutique pendant encore de nombreuses années. Actuellement aucun protocole n'étant standardisé pour le sevrage de la corticothérapie, il serait alors à souhaiter pour l'avenir une meilleure homogénéité dans les pratiques médicales [60].

#### 8.3.4. Les autres tests

En cas de doute, le test diagnostique peut être complété par deux autres tests, le test à la métyrapone (METOPIRONE®) et l'hypoglycémie insulinique [12]. Ces tests étant pourvoyeurs d'effets indésirables et exigeant une surveillance médicale stricte ils sont réservés à des cas particuliers. Par exemple lorsqu'il existe des discordances entre l'interprétation des valeurs des cortisolémies avant et après injection de SYNACTHENE® [59].

L'hypoglycémie insulinique consiste en l'administration d'insuline ordinaire (0,1 UI/kg) par voie IV. La glycémie doit diminuer jusqu'à une valeur de 0,4 g/l (40 mg/dl [13]. Cette hypoglycémie doit s'accompagner chez un sujet normal d'une élévation de la cortisolémie au dessus de 20 µg/dl [59]. Contrairement au test au SYNACTHENE®, ce test explore la totalité de l'axe corticotrope [13].

Le test à la METOPIRONE® consiste en l'administration de 30 mg/kg de poids corporel de métyrapone à minuit. Ce composé va inhiber la 11β-hydroxylase responsable de la transformation du 11-désoxycortisol en cortisol. La diminution du taux de cortisol va provoquer une diminution du rétrocontrôle négatif et donc une augmentation de la sécrétion d'ACTH provoquant la synthèse des stéroïdes qui se situent en amont de la 11β-hydroxylase. La valeur du 11-désoxycortisol à 8 heures du matin est supérieure à 70 ng/mL (7µg/dl) [59].

Il existe également un test à la CRH, mais celui-ci présente une faible stimulation de l'axe corticotrope ce qui rend son interprétation délicate et son coût élevé restreint son utilisation dans le dépistage de l'IS en post-corticothérapie [59].

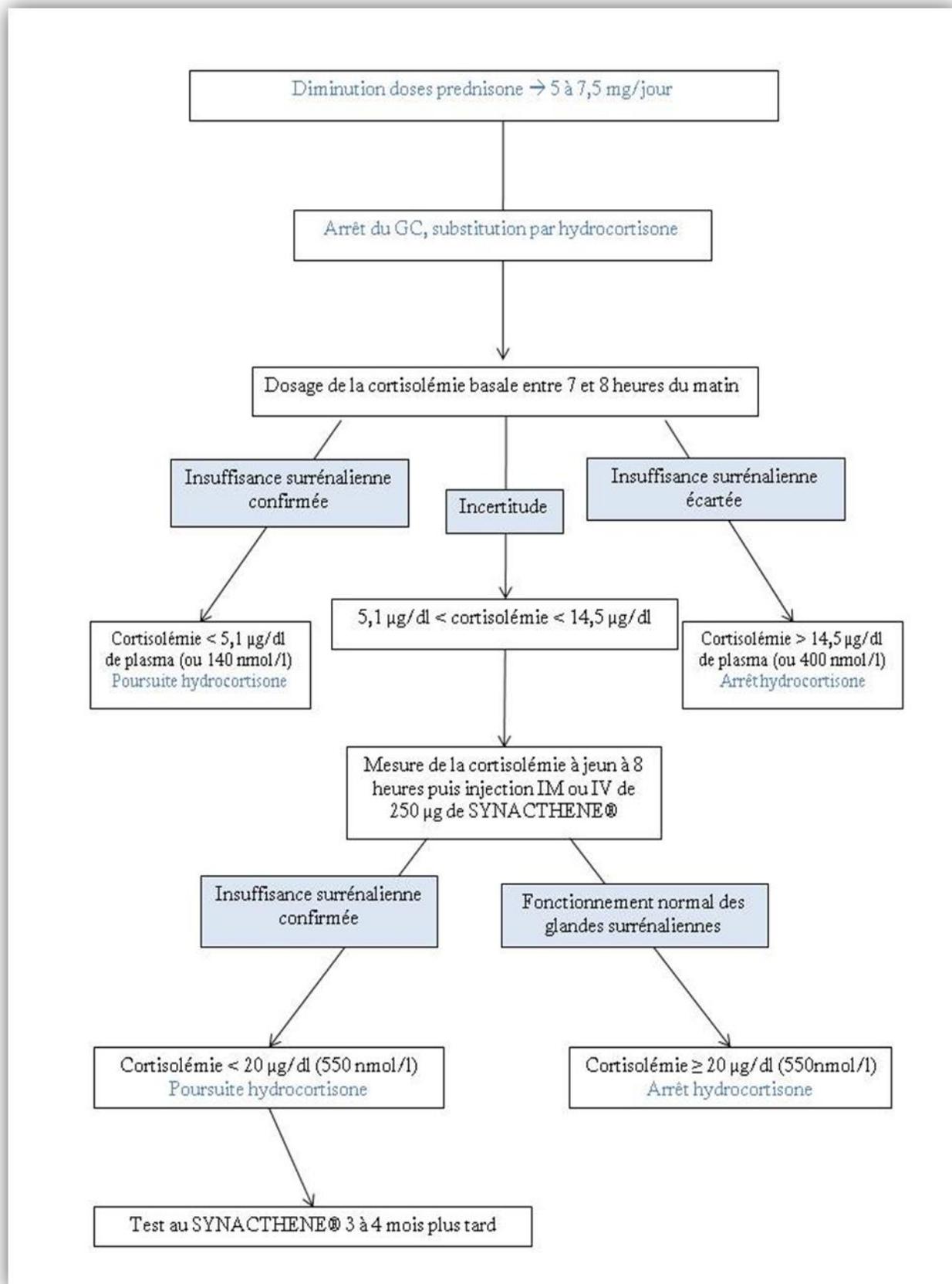


Illustration 14. Exploration hormonale surrénalienne [13]

QUATRIEME PARTIE : MESURES ADJUVANTES  
A LA CORTICOTHERAPIE ET CONSEILS À  
L'OFFICINE

Les mesures adjuvantes à la corticothérapie ont pour but de diminuer le risque d'apparition des effets indésirables prévisibles. Ces mesures doivent être évaluées pour chaque patient en fonction des facteurs de risques individuels et doivent être instaurées dès le début de la thérapeutique, d'autant plus si le traitement est prévu pour une durée d'au moins 15 jours à des doses de 20 mg/jour ou plus [21]. Eventuellement, le port d'une carte précisant la pathologie, la molécule et la dose pourrait s'avérer utile pour le patient du fait de la surveillance et des nombreuses précautions d'emplois particulières à respecter [14]. Bien dire aux patients qu'en cas d'apparition d'effets indésirables (augmentation du poids, infection quelconque, crampes musculaires, douleurs digestives, perte de moral...) ils ne doivent pas hésiter à en parler à leur médecin traitant [26].

## 1. Avis des patients

La fréquence de la gêne ressentie par les patients a été évaluée dans une étude. Le but était de rapporter les effets indésirables ressentis précocement par 77 patients traités par des corticoïdes (doses initiales supérieures ou égales à 20 mg/jour) pendant plus de trois mois. Un examen clinique ainsi qu'un questionnaire standardisé étaient réalisés avant le début du traitement et après les trois mois pour pouvoir différencier les symptômes liés à la pathologie et ceux liés à la prise de corticoïdes. 74 % de ces patients ont rapporté l'apparition d'effets indésirables précoces liés à la prise de corticoïdes. Les effets indésirables décrits étaient les suivants (en pourcentage des cas): lipodystrophies (63%), insomnie (55%), troubles neuropsychiatriques (54%), hyperphagie (49 %) et désordres cutanés (47%). Les épigastralgies et la rétention hydrosodée était rarement décrits par les patients. Les effets indésirables considérés comme les plus gênants par les patients étaient en pourcentage de patients, la lipodystrophie (39%), les troubles de l'humeur (16%), les crampes (11%) et les insomnies (5%). [66]

Les complications de la corticothérapie orale au long cours peuvent entraîner une inobservance du traitement. Une étude a été effectuée en 2006 sur la qualité de vie de 44 patients traités par des corticoïdes par voie orale au long cours. Les plaintes concernaient (en pourcentage de patients) des modifications physiques (77,3%, surtout rondeurs du visage), des problèmes cutanés (56,8%), des faiblesses musculaires des membres inférieurs (31,8%),

des douleurs dorsales (25%) et des douleurs épigastriques (6,8%). Concernant l'alimentation et l'activité physique, 36,4% des patients ont eu des fringales, 43,2% ont vu leur appétit augmenter, 41% ont eu des envies de sucres rapides, 43% ont eu du mal à réfréner ces envies, 38% ont eu des envies de sel (fromage et pain) et 18% des patients avaient augmenté leur activité physique. Concernant la forme, le moral et le psychisme, 50% des patients se sont sentis « heureux et pleins d'entrain », 2,3% se sont sentis déprimés et 16% épuisés. [67]

## 2. Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques passent d'abord par des mesures diététiques. Il n'y aura pas de mesures alimentaires lors des traitements de courtes durées sauf si le traitement est supérieur à 0,5 mg/kg/jour et que le patient souffre d'une hypertension artérielle non stabilisée [68]. Rappelons qu'une alimentation idéale équilibrée comporte cinq fruits et légumes différents par jour, trois produits laitiers demi-écrémés par jour, des féculents (pain, riz, pâtes) à chaque repas ainsi que du poisson deux fois par semaine et l'équivalent d'une cuillère à soupe de graisse par jour. L'idéal est de faire trois à quatre repas par jour, il ne faut pas en sauter. Manger dans le calme et lentement en mastiquant bien les aliments sont des conseils à rappeler [69]. Le pharmacien pourra conseiller à son patient de s'appuyer sur les recommandations du plan national nutrition santé 2011-2015 (PNNS) [12]. Il n'y a pas de modifications des apports caloriques. Les limites physiologiques seront maintenues (1800 à 2200 calories par jour) sauf chez les sujets en surpoids ou obèses. [16,21]

### 2.1. Régime hyposodé

Les dérivés de synthèse possèdent un effet MC moindre que les composés naturels mais justifient quand même l'instauration d'un régime hyposodé ou désodé (3 à 5 grammes au maximum par jour [25,68]), fonction de l'âge du patient, de la dose de corticoïdes et des pathologies associées (exemple : insuffisance rénale, hypertension artérielle, pathologies cardiaques...). Le régime hyposodé ou désodé sera indispensable en cas de doses supérieures à 15 mg. La cuisine peu salée étant fade, il faudra faire attention au risque d'anorexie chez les sujets âgés [21,69], les sujets hypertendus et les patients présentant des troubles cardiaques face à un régime désodé trop strict [16]. Ces patients risquent une dénutrition qui peut être assez sévère en particulier chez le sujet âgé. Chez ces patients l'apport en chlorure de sodium

pourra être légèrement augmenté, même s'il faut ajouter un traitement salurétique en parallèle. La surveillance de la kaliémie devra bien évidemment être accrue. Le régime prescrit ne sera pas désodé strict, auquel cas il nécessiterait une hospitalisation. En effet, cette restriction sévère en sodium expose le patient à un risque de déshydratation extracellulaire et d'hyperhydratation intracellulaire pouvant être responsable de collapsus, de convulsions ou de coma [61,69].

Il existe trois types de régime désodé, fonction de la quantité quotidienne de sodium apportée. Le régime désodé large apporte 1 à 2 g de sodium, le désodé relatif 0,4 à 1 g et le désodé strict 0,250 à 0,400 g [69]. Le régime le plus souvent prescrit par le médecin sera le régime désodé large, sachant que 1 g de chlorure de sodium correspond à 400 mg de sodium [69] la quantité de sel est d'environ 2,5 à 5 g. A noter également que 1 g de sodium correspond à 2,5 g de chlorure de sodium [68].

Le sel visible dit sel d'ajout constitue 10 à 20 % de la quantité de sel totale. Le sel caché déjà présent dans les aliments lui, en constitue 80 à 90 %. La simple suppression du sel d'ajout n'est pas toujours suffisante. Les habitudes alimentaires du patient devront être analysées et modifiées. Certains aliments peuvent contenir de fortes quantités de sel, ils seront donc à éviter (Voir annexe 1 = Le sel et le régime hyposodé). Ce document peut être remis aux patients afin de l'aider à suivre son régime.

Il faut savoir repérer le sel caché. Certains médicaments contiennent du sodium, c'est le cas des tisanes, des comprimés effervescents et des sirops pour la toux (nitrate, bicarbonate, sulfate). Les pastilles Vichy® et certains édulcorants disponibles en pharmacie comme le SUCREDULCOR Sucrette® (1,4 mg de sodium par comprimé), SUCARYL® (10 mg de sodium par comprimé), CANDEREL effervescent® (7 mg de sodium par comprimé). [57]

Pour avoir un ordre d'idée, 1 g de sel, soit 1/5<sup>ième</sup> des apports nutritionnels conseillés (ANC) correspond à :

- 1 rondelle de saucisson
- 1 poignée de biscuits apéritifs ou de chips
- 1 bol de soupe
- 1 part de pizza

- 4 tranches de pain

#### CONSEILS [68–70]:

- Choisir pain sans sel, moutarde sans sel...
- Réduire la quantité de sel dans l'eau de cuisson
- Goûter avant de saler
- Préférer le sel iodé
- Utiliser des herbes aromatiques, jus de citron, épices, ail, oignons, échalotes...
- Pas de salière sur la table
- Eviter les eaux riches en sodium

Il faut apprendre au patient à savoir lire une étiquette et à savoir déterminer la quantité de sel dans les aliments qu'il achète dans le commerce. Sur l'étiquette le sel pourra être appelé de différentes façons : « sel », « sodium », « chlorure de sodium ».

Les substituts du sel peuvent être utilisés dans certains cas, comme par exemple le sel BOUILLET® (Annexe 2), XAL® Sel désodé, SEL'BIS®. Ces substituts seront à utiliser en quantité raisonnable. Ils contiennent une forte proportion de chlorure de potassium, ce qui peut être un avantage face à la déplétion potassique liée à la corticothérapie [69]. Il faudra prendre en compte le risque d'interactions médicamenteuses. En effet les sels de potassium sont contre-indiqués avec les médicaments hyperkaliémants (diurétiques hyperkaliémants, inhibiteur de l'enzyme de conversion, sartans, tacrolimus...)

Ce régime induit un impact négatif dans la vie sociale du patient. En effet il ne pourra plus aller au restaurant ni accepter des invitations à manger chez des amis, au moins le temps du traitement. Le pharmacien devra rappeler l'importance du suivi de ce régime et trouver les bons arguments pour une meilleure adhérence du patient.

## 2.2. Apports potassique et vitamino-calcique

### 2.2.1. Potassium

L'apport alimentaire quotidien est évalué à environ 5 g/jour ce qui est suffisant pour compenser les pertes potassiques urinaires. Les sels de potassium tels que le DIFFU-K® et le KALEORID® vont être réservés aux patients se plaignant de douleurs musculaires [21].

Il faut conseiller au patient de consommer des aliments riches en potassium pour pallier à la déplétion potassique (bananes, légumes secs (pois chiches, haricots blancs, lentilles), abricots secs, épinards...) [9,68].

### 2.2.2. Calcium et vitamine D

La vitamine D est nécessaire à la fixation du calcium sur les os, la peau en produit sous l'influence des ultraviolets. La vitamine D se trouve dans les poissons gras (sardine, saumon...) [68], les œufs et les produits laitiers.

Exemple d'équivalence de teneur en calcium (environ 300mg) [12] :

- ¼ de litre de lait demi-écrémé (un bol)
- 2 yaourts nature
- 200 g de fromage blanc
- 30 g d'emmental
- ½ camembert (125 g)

Il faut noter que plus un fromage est gras, plus il est riche en calcium. Par contre un produit allégé en graisse n'est pas appauvri en calcium [12].

Il faut faire attention aux faux-amis, le beurre et la crème fraîche ne sont pas des produits laitiers mais des matières grasses. Les fromages fondus à tartiner sont souvent très salés, gras et contiennent peu de calcium. Les glaces et les crèmes desserts sont également riches en graisses [70]. La teneur en matières grasses des fromages est aujourd'hui exprimée en pourcentage de poids total (aliment avec l'eau), contrairement à avant où le pourcentage

s'exprimait sur le poids sec. Par exemple un camembert à 21% de matières grasses sur poids total correspond à 45 % de matières grasses sur poids secs.

### 2.3. Diminution des apports en sucres rapides

La diminution des glucides à absorption rapide (sodas, miel, chocolat, pâtisseries, boissons sucrées et alcoolisées, crèmes desserts, yaourts aux fruits ...) est une mesure indispensable chez les patients possédant des antécédents de diabète personnels ou familiaux. Concernant les autres patients cette mesure n'est pas jugée indispensable mais elle est fortement conseillée, en effet la consommation de sucres est, comme les GC, orexigène [16]. Une consommation de sucres rapides contribue alors à augmenter l'appétit et de ce fait à la prise de poids tant redoutée des patients. La consommation de sucre doit toujours se faire à la fin d'un repas et pas à jeun [68].

Le programme national nutrition et santé indique comment lire les étiquettes. La mention « sans sucre » signifie qu'il y a un maximum de 0,5 g de sucres pour 100 ml ou 100 g de produit. L'allégation « allégé en sucres » garantit normalement que le produit a un minimum de 30% de sucres en moins. Il existe également la mention « sans sucres ajoutés ». Dans les deux derniers cas le patient doit bien avoir conscience que les produits contiennent quand même du sucre [70].

### 2.4. Diminution des apports lipidiques

Il faut limiter la consommation des graisses visibles telles que : saindoux, fritures, lard, fromages, charcuteries, viandes grasses, sauces... Le patient devra faire attention aux graisses dites « cachées » qui se trouvent dans les plats cuisinés industriels, les sauces industrielles, les glaces, les crèmes desserts, les viennoiseries, les pâtes feuilletées... [68]. Le patient devra privilégier les huiles végétales (olive, colza) et préférer les matières grasses allégées (margarine, lait demi-écrémé, crèmes, fromages, yaourts allégés...).

#### CONSEILS :

- utiliser des feuilles de papiers absorbants pour réduire la quantité de gras après cuisson.

- utiliser des plats antiadhésifs.
- privilégier la cuisson à la vapeur, en papillote et au gril.
- lors d'apéritifs proposer : radis, tomates cerise, melon, pastèque, dés de jambon en remplacement des gâteaux apéritifs.
- remplacer la crème fraîche et les sauces industrielles par du fromage blanc [70].
- Vinaigrette allégée : une cuillère à soupe d'huile, une de vinaigre et une d'eau.

## 2.5. Régime hyperprotidique

Le patient doit suivre une alimentation riche en protides pour ralentir la fonte musculaire. Les apports nutritionnels conseillés en protides sont de 1 à 1,2 g/kg de poids idéal/jour [25]. L'apport énergétique total doit être amené par la consommation de 45 à 55 % de glucides, de 35 à 40 % de lipides et de 11 à 15 % de protides. Pour des doses de GC supérieures à 1 mg/kg/jour l'apport protidique en pourcentage de l'apport énergétique total peut s'élever entre 12 et 16 %.

Pour donner un ordre d'idée, 18 à 20 g de protéines sont contenus dans [12,71] :

- 100 g de poissons, viandes maigres, abats
- ½ litre de lait
- 200 g de fromage blanc
- 2 œufs
- 90 à 110 g de fromage à pâte molle (camembert)
- 75 g de fromage à pâte dure (emmental)

La consommation d'une trop grande quantité de protéines entraîne sur de longues durées un risque pour les reins. Il faudra donc en surveiller les apports, car un patient devant réduire sa consommation de sucres rapides et de gras risque de compenser par des excès de protéines [12].

CONSEILS :

- augmenter la consommation de viandes maigres (volailles, veau) et de poissons.
- augmenter la prise de produits laitiers comme les yaourts et le fromage blanc qui sont riches en calcium mais également en protéines [68].

## 2.6. Mesures hygiéno-diététiques diverses

Il faut conseiller au patient de se peser une fois par semaine [68] afin de surveiller une prise de poids. L'exposition solaire doit être suffisante (15 à 30 minutes les avant bras et le visage découverts) pour que la peau puisse synthétiser de la vitamine D qui va aider le calcium à se fixer sur les os. De plus le patient devra avoir une activité physique régulière équivalente à 30 minutes de marche quotidienne (natation, marche, vélo ...) (Tableau 13), il devra cependant éviter les sports trop violents pour les articulations [30]. De la kinésithérapie [16] pourra être prescrite en cas de besoin.

Intensité	Exemples d'exercices physiques	Durée (en minutes)
FAIBLE	Arroser le jardin, faire la poussière, la vaisselle, le repassage...	45
MODEREE	Laver la voiture, passer l'aspirateur	30
ELEVEE	Courir, faire du vélo, jouer au tennis, au foot, au basket, nager rapidement	20

Tableau 13. Activités équivalentes à 30 minutes de marche [70]

A savoir que l'activité physique régulière va avoir un intérêt dans la prévention de l'ostéoporose, mais a également comme intérêt de libérer des endorphines qui ont des qualités anxiolytiques et anorexigènes.

Des conseils généraux peuvent être rappelés comme le sevrage du tabac, la diminution de la consommation d'alcool et la nécessité d'avoir une alimentation équilibrée [18]. Conseiller au patient d'établir une liste de course et s'y tenir peut s'avérer judicieux pour éviter des écarts et des grignotages alimentaires [70].

## 3. Mesures médicamenteuses

### 3.1. Prévention et traitement de l'ostéoporose cortisonique

Avant toute corticothérapie prolongée il faudrait effectuer une ostéodensitométrie afin de déterminer les patients à risque élevé de fracture. La dose à risque retenue est 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone pendant une durée supérieure à trois mois [7]. En 1999, aucune efficacité des traitements disponibles n'avait été prouvée sur la prévention des fractures cliniques [72]. En cas d'antécédents fracturaires un traitement devra être instauré de façon systématique. Si le patient n'a pas d'antécédent, une valeur de T-score inférieure à -1,5 au niveau du rachis ou du col fémoral imposera la prescription d'un traitement (voir dans la partie sur les bisphosphonates) [27].

#### 3.1.1. Supplémentation en calcium et vitamine D :

En cas de carence ou de facteurs de risque, l'apport vitamino-calcique se justifie d'un point de vue physiopathologique. Cependant, il n'existe pas de réelle preuve du bénéfice des spécialités pharmaceutiques de vitamine D et de calcium dans la prévention de l'ostéoporose cortisonique [73]. Les données actuelles ont montré que la supplémentation en calcium seul ne suffisait pas à prévenir l'apparition d'ostéoporose cortisonique. En effet, les corticoïdes possèdent un effet anti-vitamine D qui induit le risque d'ostéoporose.

Lors de traitements d'une durée supérieure à un mois, si l'évaluation des apports calciques quotidiens est inférieure à 800mg [28], le prescripteur doit penser à supplémenter son patient en calcium (1 à 2 g/jour) [32] (OSTRAM®, CACIT®, CALCIPRAT®, OROCAL®, FIXICAL®... [57]). Il prescrira en association de la vitamine D (400 à 800UI/jour) [32,33] (UVEDOSE®, ZYMAD®...[58]). La vitamine D peut également être administrée sous forme de métabolites (alfacalcidol UN-ALFA® ou calcitriol ROCALTROL® à 0,5 µg/jour) [33,58]. Certaines spécialités pharmaceutiques contiennent une association des deux principes actifs : CACIT VITAMINE D3®, CALCIPRAT D3®, IDEOS®... [58]. Si à l'initiation du traitement, le bilan phosphocalcique montre une hypocalcémie ou un taux très bas de vitamine D3, une injection IM de vitamine D2 (ergocalciférol STEROGYL 15H®) doit être faite, cette molécule a l'avantage de ne s'administrer que deux fois l'an [9].

La supplémentation calcique doit être systématique chez les enfants. Les préparations utilisées doivent être désodées. Les posologies sont comprises entre 300 mg pour les enfants de moins de cinq ans et 500 mg pour ceux de plus de cinq ans. Une supplémentation en vitamine D sera également administrée à la dose de 300UI par jour [18].

La supplémentation en calcium et en vitamine D de façon systématique est maintenant rentrée dans les mœurs, ce qui n'est pas le cas des traitements antiostéoporotiques tels que les bisphosphonates [32]. La supplémentation vitamino-calcique réduit la perte osseuse mais ne modifie pas l'incidence des fractures cliniques. Les mesures hygiéno-diététiques seront donc à privilégier [72]. La prise de fluorure de sodium (50mg/jour) ne sera conseillée que si une ostéoporose est déjà présente ou que son apparition n'a pu être évitée. [9,21].

### 3.1.2. Bisphosphonates

Lorsqu'on considère que les bisphosphonates agissent essentiellement sur la résorption ostéoclastique, qu'il a été expliqué dans la troisième partie que la résorption était faible dans l'ostéoporose cortisonique, l'efficacité de ces médicaments peut sembler paradoxale [31]. Cependant, différentes études randomisées ont prouvé l'efficacité des bisphosphonates (étidronate 400 mg, alendronate 5 mg et risédronate 5 mg [73]) en association au calcium et à la vitamine D dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite débutante [28,33]. Leurs indications varient en fonction du sexe du patient et du statut hormonal. Les femmes ménopausées sont considérées à risque élevé de fractures et de perte osseuse, les femmes non ménopausées ont un risque jugé faible. Concernant les hommes le risque est considéré comme étant intermédiaire [29] (*Illustration 15 et 16*).

Boivin et ses collaborateurs ont suggéré que les bisphosphonates agiraient en augmentant le degré de minéralisation secondaire liée à une réduction du remodelage osseux [32]. En revanche, les bisphosphonates ne réduisent pas le risque de fracture [74]. Aujourd'hui il est admis que pour un même T score (« Le T score est la différence entre la densité osseuse du sujet et celle de l'adulte jeune. Il s'exprime en écart-type » [73]), le risque de fracture est plus élevé en cas de corticothérapie [74]. La valeur du T score densitométrique a donc été abaissée à -1,5 au niveau du rachis lombaire et de l'extrémité du col fémoral (le T score de

l'ostéoporose post-ménopausique est de -2,5 [31]). L'examen qui mesure la DMO est remboursé pour des traitements de plus de trois mois et des doses supérieures à 7,5 mg d'équivalent prednisone [28].

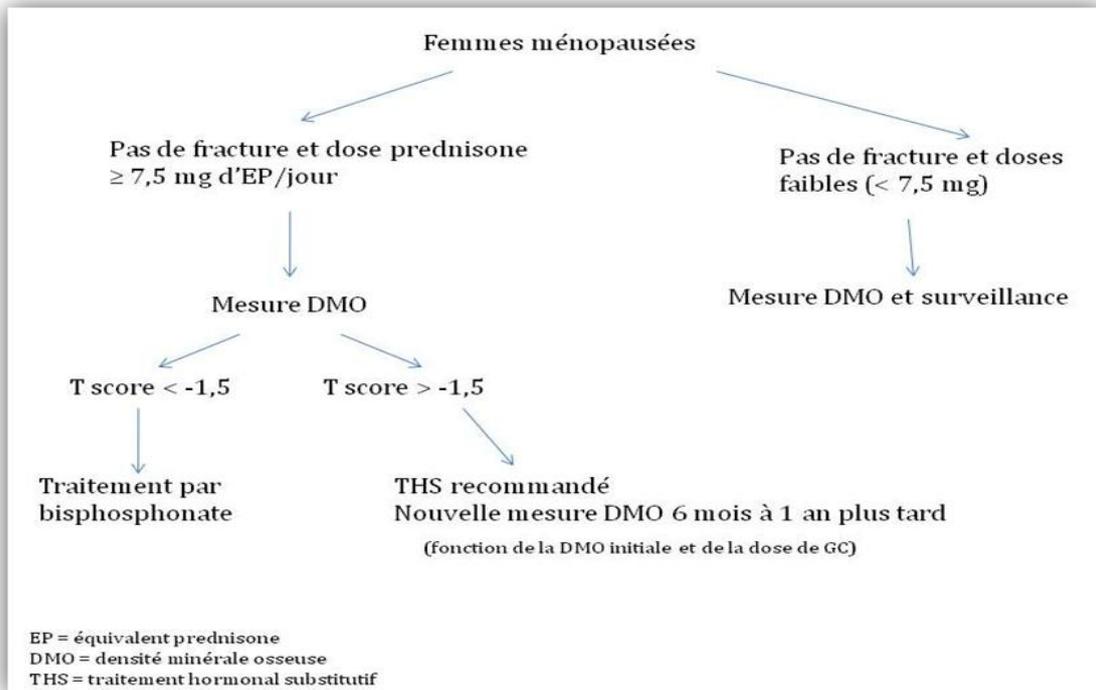


Illustration 15. Indications des bisphosphonates chez les femmes ménopausées [29,32]

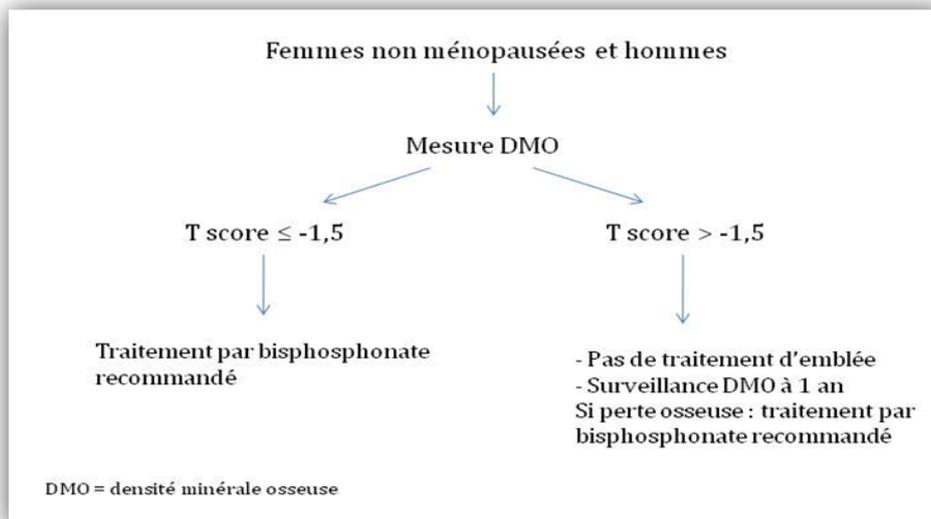


Illustration 16. Indications des bisphosphonates chez les femmes non ménopausées et les hommes [29]

L'étidronate 400 mg connu sous le nom de spécialité DIDRONEL® s'administre 14 jours consécutifs par trimestre, ces prises seront suivies de deux mois et demi d'arrêt ou le patient prendra du calcium et de la vitamine D. Ce traitement est indiqué chez les patients de tout âge, quelque soit le sexe [47,58]. Les comprimés sont à prendre avec un grand verre d'eau ou de jus de fruit à deux heures de distance des repas, en général vers 10 h le matin [58,73]. Cette molécule actuellement remboursée par les organismes de sécurité sociale fait partie de la liste des déremboursements du 1<sup>er</sup> décembre 2011.

Le risédronate 5 mg ACTONEL® est indiqué chez les femmes ménopausées sous corticothérapie à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg pendant plus de trois mois [58]. Cet anti-ostéoporotique doit se prendre au lever avant le petit-déjeuner avec un grand verre d'eau du robinet, à distance d'au moins 30 minutes de toutes autres prises alimentaires ou médicamenteuses. Si toutefois cette prise n'est pas pratique, le risédronate peut être pris entre les repas à deux heures de distances de toutes prises d'aliments ou de boissons. Si le patient veut prendre son médicament le soir, il doit le faire au moins deux heures après la dernière prise d'aliments et de boisson et au moins 30 minutes avant de se coucher [58,73].

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'alendronate 5 mg FOSAMAX® a été abrogée en 2008. Cette spécialité était non remboursée par les organismes de sécurité sociale dans l'indication de prévention de l'ostéoporose cortico-induite. Le FOSAMAX® 10 mg est toujours disponible. Le médicament doit se prendre au lever avec un grand verre d'eau du robinet, à distance d'au moins 30 minutes de toutes autres prises alimentaires ou médicamenteuses. L'alendronate pouvant provoquer des irritations œsophagiennes, le patient devra rester en position debout ou éventuellement assise pendant au moins 30 minutes. Ce dosage du FOSAMAX® ne possède pas d'indication concernant la prévention de l'ostéoporose cortisonique dans son AMM.

Les bisphosphonates exposent à un risque d'ostéonécrose de la mâchoire notamment en cas d'extraction dentaire, les patients devront toujours avertir leur dentiste de la prise de ce médicament.

### 3.1.3. Tériparatide FORSTEO®

La parathormone, connue sous la dénomination commune de tériparatide va augmenter la synthèse de facteur de croissance tel que l'IGF-1, va diminuer l'apoptose des ostéoblastes et va donc concourir à une augmentation de la formation osseuse. Une étude randomisée en double aveugle *versus* de l'alendronate a été menée concernant l'intérêt du tériparatide. Après 36 mois de traitement, la DMO au col du fémur, à la hanche totale et au niveau du rachis lombaire était significativement supérieure pour le groupe sous tériparatide. Moins de fractures vertébrales ont été observées chez les patients sous tériparatide par rapport à ceux sous alendronate (1,7 *versus* 7,7 %). Concernant les fractures non vertébrales aucune différence significative n'a été relevée entre les deux groupes [28]. La prescription de tériparatide sera prise en charge par l'assurance maladie lorsque l'ostéoporose est qualifiée de sévère et qu'elle s'accompagne de deux fractures vertébrales [28].

### 3.1.4. Traitement hormonal substitutif

La prescription du THS est limitée par les recommandations en première intention dans le traitement des troubles climatiques (notamment bouffées de chaleur) de la ménopause qui retentissent sur la qualité de vie. La dose devra toujours être la DME et la durée de la prescription la plus courte possible. La balance bénéfique/risque doit être réévaluée régulièrement [27]. Les GC peuvent induire un hypogonadisme en inhibant la sécrétion des hormones gonadotropes (LH et FSH). Ils ont également une action directe sur les testicules et les ovaires. Il faudra alors rechercher un hypogonadisme préexistant et le traiter si tel est le cas. Deux études ont démontré que l'instauration d'un THS chez les femmes ménopausées avait une efficacité sur la prévention de la perte osseuse. Seulement cette efficacité n'a été évalué que pour des faibles doses de GC, aucune donnée n'est disponible pour les doses moyennes et les doses fortes [33]. Concernant les hommes, peu de données sont disponibles. Les recommandations de *l'American Association College of Clinical Endocrinology* indiquent qu'un traitement par testostérone devrait être administré aux hommes ayant un taux de testostérone inférieur à 3 ng/dl. La testostérone peut être administrée par voie parentérale en IM ou par voie cutanée sous forme de gels ou de dispositifs transdermiques [33].

Aucune donnée n'est disponible quant à l'efficacité des antagonistes sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERMS). Lorsqu'une femme ménopausée présente une contre-indication aux THS ou qu'elle refuse le traitement, un SERMS pourrait en théorie être prescrit [33].

### 3.1.5. La calcitonine

La calcitonine n'a pas montré d'efficacité dans la prévention de la perte osseuse sous GC, ni dans la réduction du risque de fracture. Elle augmente la DMO au niveau du rachis mais ne modifie pas la DMO du col fémoral. Sa seule indication est la prescription en cas de contre-indication aux bisphosphonates (insuffisance rénale sévère, grossesse et allaitement [73]). [33]

## 3.2. Prévention et traitement du risque infectieux

Au vue du risque infectieux encouru, l'apparition d'une fièvre persistante doit par mesure de précaution amener le patient à consulter son médecin.

### 3.2.1. Tuberculose

En cas d'antécédent de tuberculose, si un traitement par une bithérapie ou une trithérapie contenant à minima de la rifampicine et de l'isoniazide a été suivi correctement, il n'y a pas de mesure particulière à adopter. S'il y a un risque de récurrence un traitement antibacillaire contenant les deux molécules précédemment citées doit être suivi pendant une durée d'au moins six mois [7]. A noter que la rifampicine est un inducteur enzymatique, que cette molécule va provoquer une augmentation des enzymes qui vont dégrader le corticoïde et diminuer son activité. Il faudra donc penser à augmenter les doses de corticoïdes sachant qu'une induction s'installe progressivement en une quinzaine de jours.

### 3.2.2. Anguillulose

Comme cela a été expliqué dans la deuxième partie, les patients originaires ou ayant voyagés dans les zones d'endémies à l'anguillulose risquent une anguillulose maligne. Une prise unique d'ivermectine (STROMECTOL®, MECTIZAN®) sera administrée systématiquement en même temps que le début de la corticothérapie. Une cure unique par du tiabendazole MINTEZOL® à la posologie de 50mg/kg peut également être instaurée [3].

### 3.3. Mesures préventives des complications digestives

Si le patient ressent des brûlures digestives, il faut penser à un risque d'ulcère, d'autant plus si les brûlures sont améliorées par l'alimentation. Le patient peut également ressentir des douleurs et des difficultés pour digérer. Dans ces cas là il faudra diriger le patient vers son médecin traitant pour qu'il surveille la fonction digestive et qu'il prescrive un protecteur gastrique si nécessaire. Toutefois la prise de corticoïdes expose à un moindre risque ulcérogène que les AINS.

Les IPP ne possèdent pas d'AMM quant à la prévention d'atteintes digestives sous corticothérapie, contrairement aux traitements par les AINS. Cependant en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal et chez les patients de plus de 65 ans un IPP sera tout de même prescrit par mesure de précaution. Dans la pratique médicale actuelle, les IPP sont trop fréquemment prescrit à tort dans la corticothérapie orale prolongée. En effet les GC sont « les anti-inflammatoires les mieux tolérés par la muqueuse digestive » [25]. Un traitement à base de sucralfate ou d'antihistaminiques H2 peut également être proposé [24].

Si le patient a des antécédents d'ulcères, un examen préalable à l'aide d'une fibroscopie devra être effectué. Le pharmacien conseillera à son patient de réduire voire même d'éviter la consommation de café, de tabac et d'alcool [26]. Pour améliorer l'observance du traitement il peut être judicieux de prescrire un pansement digestif au patient [21]. Il faut lui expliquer qu'il peut s'en servir en cas de manifestations digestives. Dans ce cas il le prendra après un repas et à au moins deux heures de distance du GC (voir partie sur les interactions médicamenteuses).

### 3.4. Prévention et traitement des complications oculaires

La cataracte cortisonique se soigne par un traitement chirurgical, il n'existe aucun traitement médicamenteux. Le glaucome quant à lui, nécessite un traitement local avec des collyres antiglaucomateux (bétabloquants, agents myotiques) ou par une injection d'acétazolamide DIAMOX® [12]. Le pharmacien devra rappeler au patient l'importance du suivi ophtalmologique.

### 3.5. Prévention et traitement des complications psychiatriques

Un patient peut nécessiter un traitement antipsychotique. Le médicament sera préférentiellement choisit en fonction des symptômes et des antécédents du patient. La molécule la plus prescrite est la chlorpromazine avec comme spécialité le LARGACTIL®. L'halopéridol HALDOL® est également souvent prescrit. Ces antipsychotiques sont torsadogènes, il faudra donc effectuer une surveillance accrue lors de l'association à un GC. Si le patient développe des effets indésirables extrapyramidaux (dyskinésies, hyperkinésies), la prescription d'antipsychotiques dits « atypiques » sera préférée (rispéridone RISPERDAL®, olanzapine ZYPREXA®) [12].

Le pharmacien devra rester attentif à tout changement de comportement et d'humeur du patient. Face à des plaintes d'insomnies ou des irritabilités le pharmacien à son rôle à jouer, il devra diriger son patient vers son médecin généraliste.

### 3.6. Prévention des troubles cutanés

Les troubles cutanés pouvant être infectieux, le lavage des mains devra être fréquent et une bonne hygiène corporelle du patient sera essentielle. Afin de diminuer le risque de développer une mycose cutanée, le pharmacien conseillera à son patient d'utiliser un savon neutre ou un syndet sans savon pour se laver et d'éviter les produits contenant de l'alcool [18].

Il existe un risque d'atrophie cutanée et donc une fragilité accrue de la peau. Il faudra conseiller aux patients traités au long cours par des corticoïdes d'utiliser une crème hydratante et nourrissante sur le corps, le visage et sans oublier les mains [26].

En cas de blessures, une plaie même minime doit être désinfectée [12]. Le pharmacien pourra conseiller des produits améliorant la cicatrisation (CICATRYL®, CICAPLAST® de la Roche Posay, CICALFATE® d'Avène). En cas de mycose vaginale, un traitement par un antifongique de type GYNOPEVARYL LP®, MONAZOL® sera instauré, le pharmacien conseillera à la patiente d'utiliser un savon à pH alcalin [47]. Une nouvelle spécialité antifongique est disponible sur le rayon des produits conseils pour le traitement des mycoses vaginales, il

s'agit du MYCOHYDRALIN®. Cependant, étant donné la baisse d'efficacité du système immunitaire il est préférable de diriger la patiente chez son médecin traitant.

Les lésions cutanées telles que l'acné, les vergetures et les télangiectasies pourront être camouflées par du maquillage médical. De nombreux produits sont aujourd'hui disponibles en pharmacie (La Roche Posay, Vichy, Avène) [12].

### 3.7. Conduite à tenir en cas de diabète

Le diabète n'est pas une contre-indication à la corticothérapie, cependant il faudra effectuer une surveillance accrue des glycémies et réévaluer les traitements des patients. En effet, le risque de déclarer une acidocétose ne devra pas être sous-estimé pour les patients atteints de diabète de type 1, pour y pallier les doses d'insulines devront être augmentées. Concernant les patients présentant un diabète de type 2, il existe un risque de décompensation viscérale aiguë. Si avant le début de la corticothérapie le diabète est bien équilibré (hémoglobine glyquée inférieure à 6,5%), le risque de décompensation du diabète est plus faible que si l'équilibre n'est pas atteint (hémoglobine glyquée supérieure à 8%). [25]

Les hyperglycémies provoquées par les GC sont réversibles. On observe lors de corticothérapie à jour alterné, des glycémies significativement inférieures les jours sans prise de corticoïdes. D'après certaines études les hyperglycémies sont reproductibles, en effet les pics hyperglycémiques s'observent quatre heures après la prise de prednisone ou d'équivalent et sont accrues en postprandial ainsi qu'en fin d'après-midi. Les glycémies à jeun quant à elles, sont peu modifiées. La prednisone aurait une action hyperglycémiant 3,5 à 4 fois supérieure à l'action de l'hydrocortisone. La dexaméthasone augmenterait de 30 fois la glycémie par rapport à l'hydrocortisone. La connaissance de la pharmacocinétique est essentielle pour prévoir la durée du déséquilibre glycémique et également pour pouvoir ajuster les doses d'hypoglycémiant [49].

La prise en charge des patients diabétiques de type 1 consiste en l'augmentation des doses d'insulines, particulièrement pour pallier les hyperglycémies postprandiales et de fin d'après-midi. Les doses d'insulines devront être réadaptées à chaque fois qu'est modifiée la posologie du corticoïde. Un schéma à trois injections quotidiennes sera recommandé.

La prise en charge du diabétique de type 2 possède différentes variantes. Si le patient n'est pas encore sous insuline mais que sa pathologie présente des risques de complications rénales, cardiaques ou respiratoires, l'insulinothérapie seule sera le meilleur des traitements. Les biguanides exposant à un risque d'acidose lactique seront dans ce cas contre-indiqués. Les sulfamides hypoglycémiantes, eux, seront déconseillés. Si de telles complications ne sont pas à craindre, l'insuline ne sera pas nécessaire. Si la glycémie est inférieure à 2g/l le traitement antidiabétique oral pourra être poursuivi à une posologie supérieure. Si elle est supérieure à 2g/l, l'insulinothérapie sera instaurée avec les mêmes schémas thérapeutiques que pour le diabète de type 1. Si le diabète de type 2 du patient est déjà insulino-requérant, la prise en charge sera identique à un diabète de type 1 [49].

La surveillance pour un diabète de type 1 devra au moins être égale à 4 glycémies capillaires quotidiennes et de façon régulière pour un type 2. Dans les deux cas, l'acétonurie sera vérifiée chaque matin ainsi qu'en cas de glycémie supérieure à 2,50g/l. La surveillance devra être effective tout le long du traitement par le corticoïde, mais également à l'arrêt de la thérapeutique lors de la diminution des doses pour pallier aux risques d'hypoglycémies [49].

Dans tous les cas les mesures diététiques devront être suivies. Par mesure de prudence, on conseillera également aux personnes n'ayant pas d'antécédent d'hyperglycémie, de diminuer leurs prises de sucres rapides (sodas sucrés, chocolat, miel ...) et également de boissons alcoolisées. Si le patient diabétique est obèse il sera judicieux de lui prescrire un régime hypocalorique et l'insulinothérapie sera la meilleure des thérapeutiques hypoglycémiantes. L'obésité étant déjà un facteur de risque d'insulinorésistance, lors de l'instauration d'insuline chez un patient obèse la normalisation des glycémies ne sera pas trop stricte [21].

Concernant les patients non diabétiques nécessitant une corticothérapie prolongée, un contrôle de la glycémie sera effectué avant le début du traitement pour vérifier qu'il n'y a pas de problèmes préalables. En effet beaucoup de diabétiques de type 2 s'ignorent. Un questionnaire permettra de déterminer les différents facteurs de risques pouvant être susceptibles de provoquer un diabète cortico-induit. Depuis la découverte des glycémies capillaires, la glycosurie n'a plus de valeur dans le suivi du diabète. Cependant son coût peu

élevé et sa praticité rendraient cet examen utile dans le suivi des diabètes cortico-induits [49].

### 3.8. Prévention et traitement des complications cardio-vasculaires

Chez les sujets âgés particulièrement à risque de développer des maladies athéromateuses, le recours à des antiagrégants plaquettaires (aspirine à faible dose KARDEGIC® ou clopidogrel PLAVIX®) a été proposé en prévention primaire cardio-vasculaire lorsqu'une corticothérapie prolongée est nécessaire [25].

Les patients présentant une hypercholestérolémie chez qui les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été suffisantes, se verront prescrire un hypocholestérolémiant de type statines. Les fibrates sont quant à eux préférentiellement prescrits en cas d'hypertriglycémies. En cas de dyslipidémies mixtes, l'association de ces deux classes médicamenteuses est contre-indiquée, elle expose à un risque de rhabdomyolyse [12].

## 4. Conseils divers

### 4.1. Conseils de prise

Les GC sont à prendre le matin au cours du petit déjeuner en une prise unique ou en deux prises matin et midi. La prise le matin pourra limiter les troubles du sommeil. De plus la sécrétion physiologique du cortisol s'effectue le matin, la prise lors du petit déjeuner permettra de mieux se superposer au rythme nyctéméral. Les comprimés ne doivent être ni croqués, ni mâchés. S'il s'agit d'un comprimé orodispersible, le patient doit laisser fondre le comprimé dans sa bouche avant d'avaler, puis il devra se rincer la bouche afin de réduire le risque de développer une mycose [12]. Le patient ne devra pas s'automédiquer, il devra toujours demander l'avis d'un professionnel de santé.

### 4.2. Corticoïdes et sportifs

Ces molécules sont largement utilisées par les sportifs à des fins de dopage. Les corticoïdes vont agir par leurs propriétés euphorisantes, antiasthéniques, antalgiques. Ces molécules sont difficilement décelables par les techniques habituelles de détection comme le « screening » effectué sur des échantillons d'urines. La prise de corticoïdes par voie générale est interdite

par la loi française du 28 juin 1989 et de l'arrêté du 3 janvier 1991 dans les sports de compétitions. Seules certaines formes pharmaceutiques peuvent être utilisées sous justificatif thérapeutique (exemple de VENTIDE® salbutamol-béclométasone). Le C.I.O (comité International Olympique), lui, interdit l'usage des glucocorticoïdes. Cependant il est à l'heure actuelle quasi-impossible de faire la différence entre les glucocorticoïdes administrés et les corticoïdes endogènes. Si un médecin veut prescrire un corticoïde « autorisé » par voie directement intra-articulaire ou par voie locale (voie ophtalmique, auriculaire ...), il doit en informer par écrit les organismes suivants : C.I.O et l'U.C.I (Union cycliste International).

### 4.3. Et en post-corticothérapie ?

Des risques de complications tardives sont possibles des mois voire des années suivant l'arrêt du traitement [25]. Même après le sevrage de la corticothérapie le patient doit préciser lors de consultations médicales qu'il a bénéficié de GC au long cours car en cas de stress provoqué involontairement par une infection ou volontairement par un acte chirurgical, un risque d'insuffisance surrénalienne retardée est encore possible [25]. En cas d'intervention chirurgicale programmée chez un patient traité par corticoïdes au long cours ou ayant bénéficié dans le passé d'une corticothérapie prolongée, la fonction surrénalienne devra être explorée à l'aide d'un test au SYNACTHENE® et d'un dosage de la cortisolémie. Des mesures préventives seront mises en œuvre (voir *Tableau 8*).

# CONCLUSION

La prescription d'une corticothérapie sur du long cours doit être une décision murement réfléchie par le prescripteur. Il devra évaluer la supériorité de l'utilisation d'un corticoïde malgré les risques d'effets indésirables par rapport aux complications de la pathologie elle-même si le traitement n'est pas instauré. La recherche de la DME sera la première ligne de défense face aux risques de complications liés à la corticothérapie. Lors de la prescription initiale, le prescripteur devra évaluer les risques inhérents à la corticothérapie prolongée au cas par cas. L'instauration des mesures adjuvantes se fera dès la première consultation. Le suivi de la tolérance de la corticothérapie est essentiel pendant la durée du traitement. La difficulté résidera dans le choix de continuer ou d'arrêter le traitement qui n'est que symptomatique mais qui pourrait provoquer lors de son arrêt une recrudescence de la pathologie. De ce fait la corticothérapie sera arrêtée de façon progressive [21]. Le patient devra être informé des raisons de cette prescription, des risques de complications de sa pathologie, des risques encourus par la prise du traitement cortisonique et des moyens de prévention à mettre en œuvre pour diminuer ces risques. Souvent il est noté une mauvaise observance des patients, du fait de la peur des effets secondaires de la corticothérapie. Le pharmacien prendra le temps d'expliquer à son patient l'importance de suivre ce traitement et les mesures adjuvantes [12]. Il pourra accompagner son conseil de documents écrits comme ceux des annexes 1 (le sel et le régime hyposodé) et 3 (Exemple de dépliant à délivrer aux patients).

Le développement de nouvelles molécules comme les anti-TNF $\alpha$  et les anti-IL6 permet de diminuer les prescriptions de corticothérapie [9]. Comme l'activité anti-inflammatoire des GC semble être majoritairement liée à l'inhibition des facteurs de transcriptions AP-1 et NF-kappaB et que la plupart des effets indésirables semblent être liés à la transactivation [23], les laboratoires pharmaceutiques recherchent des GC à profil dissocié avec une capacité de transrépression nettement supérieure à la transactivation [23]. La structure de ces molécules n'est plus stéroïdienne [17]. Ces composés provoqueraient apparemment moins d'ostéoporose, de glaucome, d'insuffisance surrénalienne, de diabète, d'hypertension artérielle et d'atrophie musculaire. Seulement après expérimentation il n'y a pas de séparation entre les effets anti-inflammatoires et les effets indésirables *in vivo* chez l'animal [23]. Il a été déterminé que certains effets indésirables sont liés à la transrépression et d'autres à la transactivation génique. Pour pouvoir prévoir ces effets il faudrait connaître le détail des mécanismes moléculaires.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Le sel et le régime hyposodé [12,71,75]

Catégories d'aliments	Conseillés	Déconseillés
Produits laitiers	lait écrémé et demi-écrémé	Fromage (à limiter), lait en poudre
viandes, œufs, poissons	poissons frais de mer ou d'eau douce, volailles, jambon et charcuterie appauvris en sodium	charcuteries (bacon, saucissons, y compris jambon blanc), produits fumés, crustacés, fruits de mer, anchois à l'huile
Féculeux, produits céréaliers	pain sans sel (1 mg de sodium/100 g de pain), biscottes sans sel, farine, semoule, pâte, riz, tapioca, levure de boulanger	pain, viennoiseries, pâtisseries, chips, pommes dauphines, pâte feuilletée, brisée, sablée, purée instantanée, céréales de petit déjeuner, farine à levure incorporée, levure chimique (alsacienne)
fruits/légumes	légumes verts crus ou cuits sans sel, potage fait maison sans sel	potages en sachet, olives en saumure, pistaches, cacahouètes, légumes en conserve, choucroute
Matières grasses	beurre sans sel, crème fraîche, huiles végétales	Graisses d'oie, de canard, mayonnaise du commerce, viennoiseries, pâtisseries, chips, pommes dauphines, pâte feuilletée, brisée, sablée
Produits sucrés	sucre, miel, gelée et confitures (garantie sans benzoate de sodium) Edulcorants (attention certains contiennent du sodium : SUCREDULCOR Sucrette®, SUCARYL®, CANDEREL effervescent®)	pâtes de fruit, chocolat au lait
Boissons	eau du robinet non adoucie, Perrier®, Vittel®, Evian®, Volvic®	eau du robinet adoucie, eaux gazeuses (Badoit®, Vichy®) sauf Perrier®
Autres	condiments appauvris en sel	condiments (moutarde, ketchup), bouillons cubes déshydratés, vinaigrette, sauces soja, plats cuisinés industriels, conserves, certains médicaments (sirop pour la toux, tisanes, « médicaments effervescents »)

**Conseils hygiéno-diététiques :** Mangez assis à table et dans le calme, mâchez bien les aliments, évitez le grignotage, ne sautez pas de repas et pratiquez 30 minutes d'activité physique quotidiennement.

**Conseils :** enlevez le sel de l'eau de cuisson, goûtez les plats avant de saler, préférez les préparations dites « maisons », utiliser des herbes aromatiques, des bouquets garnis, des épices, du jus de citron par exemple pour donner du goût à vos préparations

## Annexe 2 : Le sel BOUILLET®

# Bouillet



Selon les critères de l'O.M.S., le cap de l'hypertension se situe à 14/9 pour un adulte de 40/45 ans. Au delà de ce chiffre on parle de tension artérielle "limite" puis d'hypertension plus ou moins élevée (la tension s'accroît avec l'âge).

L'hypertension peut avoir des conséquences dramatiques : infarctus du myocarde, déchirure de l'aorte, rupture d'artère cérébrale.... **En France, 5 à 7 millions de personnes sont concernées par l'hypertension.** Malheureusement beaucoup ignorent leur état car celui-ci peut évoluer pendant longtemps sans trouble particulier.

Dans 90% des cas, cette hypertension n'est pas d'origine organique mais a pour cause une mauvaise hygiène de vie, et notamment de **mauvaises habitudes alimentaires.** On sait depuis longtemps que dans certains cas le sel "classique" fait monter la tension artérielle et favorise les maladies cardio-vasculaires.

Depuis 20 ans, le sel désodé **Bouillet** (sans sodium) se substitue au sel classique et s'impose comme la référence incontournable sur la table des personnes désireuses de soigner leur hypertension efficacement et quotidiennement.

Conseillé par les médecins (associé ou non à un traitement médicamenteux) et disponible uniquement en pharmacie, le sel **Bouillet** est totalement fiable et s'utilise exactement comme le sel fin traditionnel, pour la cuisson ou à table. Associé à une bonne hygiène de vie, le sel **Bouillet** est un précieux allié pour faire baisser la pression artérielle.

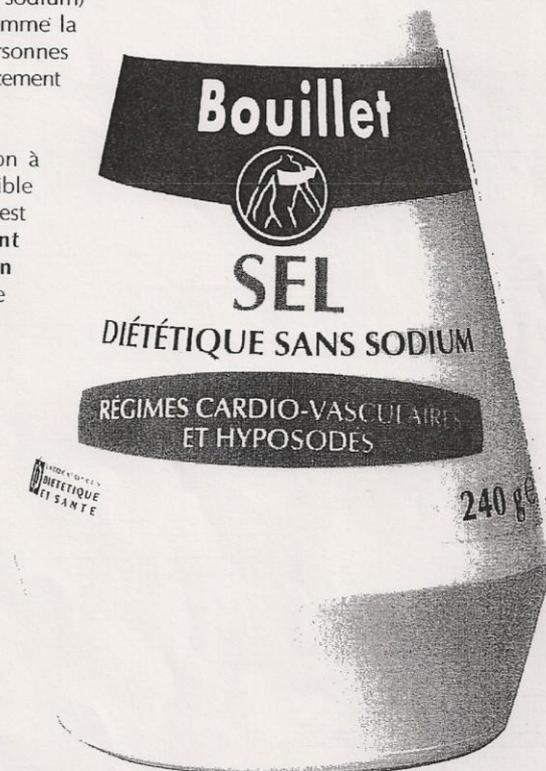
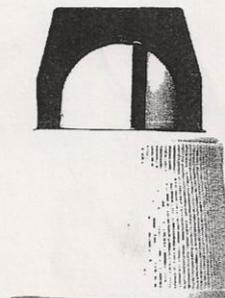
**Ingrédients :** Chlorure de potassium, Glutamate de calcium, Acide adipique, Acide glutamique, Carbonate de magnésium.

**Composition analytique pour 100 g :**  
Valeur énergétique : 31 kcal - 130 kJ,  
Protéines : 7,5 g, Lipides 0,1 g,  
Glucides : 0,1 g, Magnésium : 200 mg,  
Calcium : 1200 mg, Potassium : 40 g,  
Sodium : < 0,01 g,

Flacon de 240 g

Prix de vente public conseillé : 9 €

Disponible en pharmacie et parapharmacie





## Conseils hygiéno-diététiques

**Avoir une alimentation équilibrée, c'est important!!!**  
 A chaque repas veillez à consommer :  
 -1 produit laitier  
 -1 féculent  
 -1 portion de protéines (viande, poisson ou œuf)  
 -1 légume et 1 fruit

Buvez au moins 1,5 litre d'eau quotidiennement  
 1 verre de vin rouge est autorisé par jour  
 Faites 3 à 4 repas par jour, n'en sautez pas !!  
 Mangez lentement et dans le calme !

Respectez la quantité de sel prescrite par votre médecin.  
 Réduisez votre consommation de café et de tabac qui favorisent les douleurs digestives.

### Avoir une activité physique quotidienne et régulière

Intensité	Equivalence de 30 minutes de marche	Exemples d'exercices physiques	Durée (en minutes)
FAIBLE	Arroser le jardin, faire la poussière, la vaisselle, le repassage...		45
MODEREE	Laver la voiture, passer l'aspirateur		30
ELEVEE	Courir, faire du vélo, jouer au tennis ou foot, au basket, nager rapidement		20

**La peau synthétise la vitamine D : 1 heure d'ensoleillement par jour (visage et bras nus) est conseillée.**  
 Ne prenez pas de médicaments sans l'avis d'un professionnel de santé.  
 Rincez-vous la bouche après la prise du traitement pour diminuer le risque de développer une mycose buccale.

## VOTRE TRAITEMENT NECESSITE UNE ALIMENTATION PARTICULIERE :



CONSEILLES		A EVITER		POURQUOI???	
<b>Réduire la consommation de sucre, de sel et de graisses</b>					
<b>SUCRE</b>	Edulcorants (attention certaines sucettes contiennent du sel), fruits frais	Sodas, bonbons, sucettes, sirop d'érable, pâtisseries, confiture, gâteaux, crème glacée, sucre, miel...	Risque d'augmentation de la glycémie. Les sucres augmentent l'appétit et grignotage.		
<b>SEL</b>	Pain sans sel, condiments sans sel, jambon appauvri en sodium, levure de boulanger, poissons d'eau douce - Enlevez sel de l'eau de cuisson - Préférez les préparations « maisons » - Pas de salière sur la table - Utilisez herbes et épices pour cuisiner	Charcuteries (jambon blanc et cru, bacon...), viandes et poissons fumés, crustacés, bouillons concentrés, sauce soja, olives en saumure, anchois, levure chimique, plats cuisinés industriels, céréales de petit déjeuner, chips, lait en poudre, plus d'1 portion de fromage...	Risque de rétention d'eau, d'œdèmes, de prise de poids, d'hypertension artérielle.		
<b>GRAISSES</b>	Lait écrémé ou demi-écrémé - Préférez cuisson à la vapeur et au four - Utilisez des plats antiadhésifs ou le beurre et la crème fraîche	Lait entier, crèmes glacées, pâtisseries, viennoiseries, viandes grasses (oie, canard), beurre, crème fraîche, sauces riches, mousse au chocolat, crèmes desserts, plus d'1 portion de fromage...	Risque d'augmentation du cholestérol et des triglycérides, prise de poids		
<b>Augmenter la consommation de protéines, de potassium, de calcium et de vitamine D</b>					
<b>PROTEINES</b>	Viandes maigres (volaille, veau), poissons, fruits de mer, œufs, fromage (à portion)...	Viandes grasses (canard, oie)	Pour prévenir le risque de fonte des muscles.		
<b>POTASSIUM</b>	Fruits séchés, bananes, oranges, pommes de terre, brocolis, sardines, cacao...		Risque de fuite urinaire du potassium		
<b>CALCIUM</b> vitamine D	Yaourts, lait, sardines avec os, certaines eaux (Hepar® Contrex®, Vitell®), cresson, pissenlit, betterave... Huile de foie de poisson, poissons gras (thon, maquereau, hareng)...	Evitez les aliments riches en acide oxalique, ils diminuent l'absorption de calcium (oseille, groseilles, figue, rhubarbe, épinards). Beurre et crème fraîche = matières grasses ≠ produits laitiers	Risque d'ostéoporose, en prévention, consommer au moins 3 produits laitiers/jour		

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] BRION N. *Les corticoïdes et la corticothérapie: cure courte, urgence, cure prolongée, cas particuliers*. Paris : APNET, 1995. 121 p.
- [2] BOUTIN F., LAGORCE J.-F., MARQUET P., MERLE L., ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX F., COMBY F., BUXERAUD J. « Les glucocorticoïdes (1ère partie) ». *Lyon pharmaceutique*. 1995a. Vol. 46, n°4, p. 204-219.
- [3] BRION N., GUILLEVIN L., LE PARC J.-M. *La corticothérapie en pratique*. Paris : Masson, 1998. 376 p.
- [4] BIOLA A., PALLARDY M. « Mode d'action des glucocorticoïdes ». *La presse médicale*. 2000. Vol. 29, n°4, p. 215-223.
- [5] FAURE S. « Anti-inflammatoires stéroïdiens ». *Actualités pharmaceutiques*. août 2009. Vol. 48, n°487, p. 51-56.
- [6] SINDING C. *Découverte de la cortisone* [En ligne]. *Encyclopaedia Universalis*. 2008. Disponible sur : < <http://www.universalis-edu.com.ezproxy.unilim.fr/encyclopedie/decouverte-de-la-cortisone/> > (consulté le 23 juillet 2011)
- [7] CHAGNON A. « La corticothérapie générale: indications et effets secondaires ». *Concours médical*. 2001. Vol. 123, n°14, p. 971-973.
- [8] CARRE F. (PROFESSEUR), ADER J.-L., DINH-XUAN A.-T., ROLLAND V., PREFAUT C. « Glandes surrénales ». In : *Physiologie*. Paris : Masson, 2003. p. 301-305.
- [9] GRAND A.-M. *La corticothérapie au long cours chez l'enfant: effets secondaires et précautions d'emploi*. Thèse d'exercice. Limoges : Université de Limoges, 1996. 63 p.
- [10] HADDAD V., MAS R., LEGRAND A. *Biochimie clinique*. Paris : Vernazobres-Gregory, 2007. 281 p.(Pharmacie-mémoire).
- [11] RAUX DEMAY M.-C. « Corticosurrénales: physiopathologie et explorations ». *EMC:Pédiatrie - Maladies infectieuses*. 2010. n°[4-107-A-15], p. 1-14.
- [12] JACOB A.-L. *La corticothérapie orale prolongée chez l'adulte: rôle du pharmacien d'officine dans la prévention des effets secondaires cortico-induits*. Thèse d'exercice. Strasbourg : Université Louis Pasteur, 2008. 170 p.
- [13] OLIVER C. « Corticothérapie et fonction surrénale ». *EMC:AKOS (traité de médecine)*. 2009. n°[3-0550], p. 5.
- [14] PILLON F. « Les corticoïdes ». *Actualités pharmaceutiques*. février 2011. Vol. 50, n°503, p. 14-21.
- [15] ALLAIN P. « Glucocorticoïdes ». In : *Pharmacorama-Connaissance des médicaments* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2011. Disponible sur : < [http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Hormones\\_CRH\\_ACTHa3.php](http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Hormones_CRH_ACTHa3.php) > (consulté le 12 août 2010)

- [16] WECHSLER B., CHOSIDOW O. *Corticoïdes et corticothérapie*. Condé-sur-Noireau (France) : Libbey Eurotext, 1997. 175 p.(Collection Pathologie, sciences, formation).
- [17] ROUMESTAN C., GOUGAT C., JAFFUEL D., MATHIEU M. « Les glucocorticoïdes et leur récepteur: mécanismes d'action et conséquences cliniques ». *La Revue de Médecine Interne*. septembre 2004. Vol. 25, n°9, p. 636-647.
- [18] KONE-PAUT I. « Corticothérapie prolongée chez l'enfant: comment réduire les effets secondaires? ». *Archives de Pédiatrie*. mai 2011. Vol. 8, n°S2, p. 233-235.
- [19] GOICHOT B. « L'interniste iatrogène: l'exemple de la corticothérapie ». *La Revue de Médecine Interne*. décembre 2009. Vol. 30, n°S4, p. S299-S301.
- [20] TRELUYER J. M. « Pharmacologie des corticoïdes chez l'enfant et l'adulte ». *Réanimation Urgences*. 2000. Vol. 9, n°8, p. 639-645.
- [21] WECHSLER B. « Corticothérapie: mode d'emploi ». *EMC:AKOS (traité de médecine)*. 1998. n°[7-1200], p. 4.
- [22] DUSSAUZE H., BOURGAULT I., DOLERIS L.-M., PRINSEAU J., BAGLIN A., HANSLIK T. « Corticothérapie systémique et risque infectieux ». *La Revue de Médecine Interne*. décembre 2007. Vol. 28, n°12, p. 841-851.
- [23] SCHÄCKE H., DÖCKE W.-D., ASADULLAH K. « Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids ». *Pharmacology & Therapeutics*. octobre 2002. Vol. 96, n°1, p. 23-43.
- [24] BOUTIN F., LAGORCE J.-F., MARQUET P., MERLE L., ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX F., COMBY F., BUXERAUD J. « Les glucocorticoïdes (2ème partie) ». *Lyon pharmaceutique*. 1995b. Vol. 46, n°5, p. 281-299.
- [25] DEFUENTES G., DUTASTA F., FICKO C. « DOSSIER - Corticothérapie générale ». *Revue Du Praticien Medecine Generale*. 24 novembre 2009. n°830, p. 741-745.
- [26] PILLON F., BUXERAUD J. « En pratique - Un cas clinique ». *Actualités pharmaceutiques*. février 2011. Vol. 50, n°503, p. 27.
- [27] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS). *Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse*. [En ligne]. juillet 2006. Disponible sur : < [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose\\_synthese.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf) > (consulté le 2 octobre 2011)
- [28] BOUVARD B., LEGRAND E., AUDRAN M., CHAPPARD D. « Ostéoporose secondaire à la corticothérapie systémique ». *Revue du Rhumatisme Monographies*. avril 2011. Vol. 78, n°2, p. 69-75.
- [29] ORCEL P. « 18ème Congrès Français de Rhumatologie: Ostéoporose cortisonique ». In : *SFR: société française de rhumatologie* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2005. Disponible sur : < <http://www.rhumatologie.asso.fr/Data/FlashConfs/2005/016/index.htm> > (consulté le 16 septembre 2011)

- [30] BACCHETTA J., HARAMBAT J., COCHAT P. « Corticothérapie prolongée chez l'enfant: quelle place pour un traitement adjuvant dans le syndrome néphrotique ? ». *Archives de Pédiatrie*. novembre 2008. Vol. 15, n°11, p. 1685-1692.
- [31] ORCEL P., ROUX C. « Ostéoporose cortisonique ». *Revue du Rhumatisme*. septembre 2001. Vol. 68, n°8, p. 678-684.
- [32] LAFAGE-PROUST M.-H., BOUDIGNON B., THOMAS T. « Ostéoporose cortico-induite: données physiopathologiques et thérapeutiques récentes ». *Revue du Rhumatisme*. mars 2003. Vol. 70, n°3, p. 217-227.
- [33] EL MAGHRAOUI A. « L'ostéoporose cortisonique ». *La presse médicale*. octobre 2004. Vol. 33, n°17, p. 1213-1217.
- [34] ROUX C., ORCEL P. « Prévention et traitement de l'ostéoporose cortisonique ». *La Revue de Médecine Interne*. juin 2003. Vol. 24, n°6, p. 384-388.
- [35] RODRIGUEZ PEREIRA R. M., FREIRE DE CARVALHO J. « La myopathie cortisonique ». *Revue du Rhumatisme*. décembre 2010. Vol. 77, n°6, p. 575-578.
- [36] BIELEFELD P. « Actualités sur la myopathie cortisonique ». *La Revue de Médecine Interne*. mars 1996. Vol. 17, n°3, p. 255-261.
- [37] FARDET L., HANSLIK T., BLANCHON T., PERDONCINI-ROUX A., KETTANEH A., TIEV K. P., TURBELIN C., DORLEANS Y., CABANE J. « Mesures adjuvantes à une corticothérapie systémique prolongée: description des pratiques des médecins internistes français ». *La Revue de Médecine Interne*. décembre 2008. Vol. 29, n°12, p. 975-980.
- [38] ARDIGO S., GENEVAY S., VISCHER U. « Quand et comment arrêter une corticothérapie au long cours chez la personne âgée? ». *Revue médicale Suisse*. 5 novembre 2008. n°4, p. 2374-2381.
- [39] ROBERT C., URBAN J., COTLIER E. « Corticosteroid-induced cataracts ». *Survey of Ophthalmology*. septembre 1986. Vol. 31, n°2, p. 102-110.
- [40] RASQUIN F. « Corticoïdes et chorioretinite séreuse centrale ». *Bull. Soc. belge Ophthalmol.* 2007. Vol. 304, p. 83-88.
- [41] STEICHEN O., CHAUVEHEID M.-P., LIDOVE O., DOAN S., PAPO T. « Baisse de l'acuité visuelle chez une patiente traitée par corticoïdes pour maladie de Horton: chorioretinopathie séreuse centrale iatrogène ». *La Revue de Médecine Interne*. septembre 2006. Vol. 27, n°9, p. 702-705.
- [42] CHAINE G., HAOUAT M., MENARD-MOLCARD C., FAVARD C., VIGNAL-CLERMONT C., CAMPINCHI-TARDY F., MASSIN P., GAUDRIC A., BADELON I., NICOLON L., SABATIER P., GUILLEVIN L. « Chorioretinite séreuse centrale et corticothérapie systémique ». *Journal Français d'Ophthalmologie*. 2001. Vol. 24, n°2, p. 139-146.
- [43] « Effets indésirables neuropsychiatriques des corticoïdes chez des enfants et des adolescents ». *La Revue Prescrire*. novembre 2008. Vol. 28, n°301, p. 830.

- [44] CORNIC F., CAROLI F. « Les troubles cognitifs induits par les traitements glucocorticoïdes ». *Thérapeutique*. décembre 2006. Vol. 4, n°17, p. 11-19.
- [45] FAUCHAIS A. L., BOIVIN V., HACHULLA E., MICHON-PASTUREL U., LAMBERT M., QUEYREL V., HEBBAR M., HATRON P. Y., DEVULDER B. « Complications psychiatriques de la corticothérapie chez le sujet âgé de plus de 65 ans traité pour maladie de Horton ». *La Revue de Médecine Interne*. octobre 2002. Vol. 23, n°10, p. 828-833.
- [46] VIATTE S., WAEBER G., VOLLENWEIDER P. « Effets secondaires méconnus des glucocorticoïdes: prévention et traitement spécifique requis? ». *Revue médicale Suisse* [En ligne]. 31 octobre 2007. n°131,. Disponible sur : < <http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=32646#top> > (consulté le 7 septembre 2011)
- [47] « Corticoïdes 15 cas pratiques ». *Le moniteur des pharmacies*. 15 janvier 2011. Vol. cahier formation n°113, n°2864.
- [48] GOICHOT B. « Peut-on prédire l'insuffisance surrénale secondaire à la corticothérapie? ». *La Revue de Médecine Interne*. mai 2010. Vol. 31, n°5, p. 329-331.
- [49] JANNOT-LAMOTTE M. F., RACCAH D. « Prise en charge du diabète lors d'une corticothérapie ». *La presse médicale*. février 2000. Vol. 29, n°5, p. 263-266.
- [50] YAO A., PARIS J. F., MARLIER S., KOLOGO K., CARLI P. « Lipomatose prémaïaire cortico-induite: à propos de deux observations ». *La Revue de Médecine Interne*. 1999. Vol. 20, n°2, p. 181-182.
- [51] CADOR-ROUSSEAU B., KERJEAN M., MEUNIER C., DAUBERT J. C., GROSBOIS B. « Lipomatose cardiaque symptomatique: Une complication exceptionnelle de la corticothérapie ». *La Revue de Médecine Interne*. décembre 2002. Vol. 23, n°S5, p. 705s.
- [52] CAMACHO M., MUGNIER B., FOUTRIER-MORELLO C., ROUX H. « Lipomatose épïdurale cortico-induite ». *Revue du Rhumatisme*. juillet 2001. Vol. 68, n°7, p. 648-653.
- [53] DUJARDIN L., MARCELLI C., HERISSON C., SIMON L. « La lipomatose épïdurale: une complication de la corticothérapie au long cours. A propos de deux cas ». *La Revue de Médecine Interne*. juillet 1996. Vol. 17, n°7, p. 563-567.
- [54] FARDET L., FLAHAULT A., KETTANEH A., TIEV K.-P., TOLEDANO C., LEBBE C., CABANE J. « Corticothérapie systémique et alimentation: suivi des recommandations diététiques et relation entre apports alimentaires et apparition d'une lipodystrophie ». *La Revue de Médecine Interne*. mai 2007. Vol. 28, n°5, p. 284-288.
- [55] FARDET L., TIEV K.-P., KETTANEH A., TOLEDANO C., CABANE J. « Corticothérapie systémique et perturbations du bilan lipidique: étude prospective ayant inclus 45 patients ». *La Revue de Médecine Interne*. décembre 2006. Vol. 27, n°S3, p. S325.
- [56] SANFIORENZO C., CAIMMI S., GALERA C., BOUSQUET P.-J., DEMOLY P. « Réactions systémiques aux glucocorticoïdes ». *Revue Française d'Allergologie*. avril 2010. Vol. 50, n°3, p. 163-170.
- [57] DOROSZ P. (1950?-2007), VITAL DURAND D., LE JEUNNE C. *Guide pratique des médicaments*. 30<sup>e</sup> éd. Paris : Maloine, 2010.

- [58] *Vidal 2010: le dictionnaire. - 86e édition.* Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2010. 2474 p.
- [59] BERTHERAT J. « Corticothérapie et fonction surrénalienne ». *EMC:Endocrino-Nutrition*. 2002. n°[10-015-A-20], p. 6.
- [60] GOICHOT B., VINZIO S., LUCA F., SCHLIENGER J.-L. « Que reste-t-il de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie? ». *La presse médicale*. août 2007. Vol. 36, n°7-8, p. 1065-1071.
- [61] VIEILLARD M.-H., FLIPO R.-M. « Place de la corticothérapie par voie générale en pratique rhumatologique ». *EMC:AKOS (traité de médecine)*. 2008. n°[7-0885], p. 1-7.
- [62] « 18-1 Patients asthmatiques ou bronchitiques chroniques ». *La Revue Prescrire*. décembre 2009. Vol. 29, n°314 (suppl. Interactions médicamenteuses), p. 236-239.
- [63] PUGNET G., SAILLER L., ASTUDILLO L., VERNET J., BENNET A., ARLET P. « Fréquence et déterminants de l'insuffisance surrénalienne biologique dépistée par le test au Synacthène(r) à 250 microgrammes lors du sevrage d'une corticothérapie prolongée. Etude chez 100 patients. ». *La Revue de Médecine Interne*. mai 2010. Vol. 31, n°5, p. 332-336.
- [64] PERRIN A. E., SCHLIENGER J. L., RUELLAN A., PRADIGNAC A., GRUNENBERGER F., SIMON C., GOICHOT B. « Syndrome de sevrage aux corticoïdes: un diagnostic trop souvent méconnu ». *La Revue de Médecine Interne*. décembre 2001. Vol. 22, n°S4, p. 480s.
- [65] PUGNET G., SAILLER L., ASTUDILLO L., CARREIRO M., MADAULE S., ARLET P. « Le test au synacthène au moment du sevrage cortisonique à propos d'une série de 45 patients ». *La Revue de Médecine Interne*. décembre 2006. Vol. 27, n°S3, p. S325-S326.
- [66] FARDET L., KETTANEH A., TIEV K.-P., TOLEDANO C., CABANE J. « Effets secondaires précoces des corticothérapies systémiques: fréquence et gêne ressentie par les patients ». *La Revue de Médecine Interne*. décembre 2006. Vol. 27, n°S3, p. S324.
- [67] GIL H., MEAUX-RUAULT N., MAGY-BERTRAND N., HAFSAOUI C., DUPOND J.-L. « Corticothérapie prolongée: impact sur la qualité de vie des patients.«la cortisone...est-ce vraiment l'enfer?» ». *La Revue de Médecine Interne*. décembre 2006. Vol. 27, n°S3, p. S323-S324.
- [68] CHEVALLIER L. « Fiche 16-Corticoïdes-Traitement de longue durée ». In : *51 ordonnances alimentaires*. Paris : Elsevier Masson, 2008. p. 69-72.
- [69] CREFF A.-F., LAYANI D. *Manuel de diététique en pratique médicale courante*. Paris; Milan; Barcelone : Masson, 1997. 246 p.
- [70] « mangerbouger.fr, les fiches conseils ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.mangerbouger.fr/espace-info/outils-d-information/les-fiches-conseils.html> > (consulté le 8 octobre 2011)
- [71] « Conseils nutritionnels associés aux pathologies ». *Le moniteur des pharmacies et des laboratoires*. 8 octobre 2005. Vol. cahier formation n°65, n°2598.

- [72] « Corticothérapie: pas de prévention des fractures cliniques par les médicaments ». *La Revue Prescrire*. décembre 2008. Vol. 28, n°302, p. 926-927.
- [73] « Recommandation de Bonne Pratique. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique ». *Revue des Maladies Respiratoires*. février 2004. Vol. 21, n°1, p. 185-189.
- [74] SARAVAL M. « Glucocorticoïdes et os ». *Annales d'Endocrinologie*. mars 2006. Vol. 67, n°1, p. 97.
- [75] CHEVALLIER L. « Maladies cardio-vasculaires (MCV) et syndrome métabolique ». In : *Nutrition: principes et conseils*. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2009. p. 143-162.

# LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH = adrénocorticotrophine hormone  
ADN = acide désoxyribonucléique  
AFSSAPS = agence française de sécurité sanitaire des produits de santé  
AgHBS = antigène de l'hépatite B  
AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien  
AMM = autorisation de mise sur le marché  
AMP = adénosine monophosphate  
AP-1 = activator protein-1 = Protéine activatrice  
ARN = acide ribonucléique  
ATP = adénosine triphosphate  
BCG = bacille de Calmette et Guérin  
CD8+ = cluster of differentiation 8+ = groupe de différenciation 8+  
CMH = complexe majeur d'histocompatibilité  
CMV = cytomégalovirus  
CPAg = cellules présentatrices de l'antigène  
CRH = corticotropin releasing hormone = corticolibérine  
CRP = protéine C réactive  
CRSC = chorioretinite séreuse centrale  
CSP = cataracte subcapsulaire postérieure  
CY = cytochrome  
CYP3A4 = cytochrome P450 isoenzyme 3A4  
DC = dénomination commune  
DHEA = dehydroépiandrostérone  
dl = décilitre  
DME = dose minimale efficace  
DMO = densité minérale osseuse  
EAL = exploration d'une anomalie lipidique  
ECBU = examen cytbactériologique urinaire  
ECG = électrocardiogramme  
EMG = électromyogramme  
g = gramme  
GC = Glucocorticoïde  
GH = growth hormone

GM-CSF = granulocyte macrophage – colony stimulating factor = facteur stimulant la colonie  
GR = récepteur des glucocorticoïdes  
GRE = glucocorticoid responsive element = élément de réponse aux glucocorticoïdes  
HAS = haute autorité de santé  
HDL = high density lipoproteins = lipoprotéine de haute densité  
HHS = hypothalamo-hypophysio-surrénalien  
HSP = Heat shock protein = protéine de choc thermique  
IGF-1 = insulin-like growth factor  
INR = international normalized ratio  
IPP = inhibiteur de la pompe à protons  
IRM = image par résonance magnétique  
ICAM-1 = Inter Cellular Adhesion Molecule-1  
IL = interleukine  
IM = intramusculaire  
IPP = inhibiteur de la pompe à protons  
IS = insuffisance surrénalienne  
ITL = infection tuberculeuse latente  
IV = intraveineuse  
jr = jour  
kDa = kilodaltons  
LDL = low density lipoproteins = lipoprotéine de basse densité  
LH = hormone lutéinisante  
Lpp = liaison aux protéines plasmatiques  
kg = kilogramme  
MC = minéralocorticoïde  
mg = milligramme  
NF-kappaB = nuclear factor-kappa B = facteur nucléaire kappa B  
NFS = numération formule sanguine  
ng = nanogramme  
NLS = séquence de localisation nucléaire  
PAF = platelet activating factor = facteur d'activation plaquettaire  
PIO = pression intraoculaire  
RC = rétrocontrôle

SNC = système nerveux central

STAT = signal transducer and activator of transcription = capteur de signal et activateur de la transcription

THS = traitement hormonal substitutif

TNF = tumor necrosis factor = facteur de nécrose tissulaire

UI = unité internationale

Vd = volume de distribution

µg = microgrammes

# TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	5
SOMMAIRE.....	6
INTRODUCTION.....	12
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES GLUCOCORTICOÏDES.....	14
1. Historique de la corticothérapie.....	15
2. Hormones endogènes et analogues de synthèse.....	16
2.1. Les glandes surrénales.....	16
2.2. Synthèse et rôle du cortisol.....	18
2.3. Régulation de sa synthèse .....	20
2.4. Relation structure activité des glucocorticoïdes de synthèse .....	22
3. Les récepteurs des glucocorticoïdes .....	26
3.1. Structure des récepteurs.....	26
3.2. Mode d'action des glucocorticoïdes.....	29
3.3. Régulation.....	32
3.3.1. Régulation génomique .....	33
3.3.1.1. Transactivation.....	33
3.3.1.2. Transrépression .....	33
3.3.1.2.1. Via les nGREs.....	33
3.3.1.2.2. Indépendante de la liaison à l'ADN .....	33
3.3.2. Régulation non génomique.....	34
4. Pharmacologie des glucocorticoïdes.....	35
4.1. Pharmacocinétique .....	35
4.1.1. Résorption.....	35
4.1.2. Distribution .....	36
4.1.3. Métabolisation.....	37
4.1.4. Elimination.....	37
4.1.5. Variations physiologiques.....	38
4.1.6. Variations pathologiques .....	39
4.2. Pharmacodynamie.....	39
4.2.1. Qu'est ce que l'inflammation ?.....	40
4.2.2. Activité anti-inflammatoire .....	42
4.2.3. Activité immunosuppressive .....	43
4.2.4. Activité antiproliférative .....	44

4.2.5. Autres effets pharmacodynamiques .....	44
DEUXIEME PARTIE : LES EFFETS INDESIRABLES DE LA CORTICOTHERAPIE ORALE PROLONGEE .....	47
1. Généralités .....	48
2. Effets sur le système cardio-vasculaire.....	49
2.1. Rétention hydrosodée.....	49
2.2. Hypokaliémie.....	50
3. Effets sur le système musculo-squelettique.....	50
3.1. Ostéoporose cortisonique .....	50
3.2. Ostéonécrose aseptique .....	54
3.3. Retard de croissance .....	54
3.4. Myopathie cortisonique .....	55
3.5. Autres .....	56
4. Effets sur le système immunitaire .....	56
5. Effets sur le système gastro-intestinal .....	59
6. Effets sur le système oculaire .....	60
6.1. Cataracte.....	60
6.2. Glaucome.....	61
6.3. Choriorétinite séreuse centrale.....	62
7. Effets sur le système nerveux .....	63
8. Effets sur la peau.....	64
8.1. Atrophie cutanée.....	65
8.2. Retard de cicatrisation.....	65
8.3. Effets sur les systèmes pileux et capillaires .....	66
8.4. Acné stéroïdienne .....	66
8.5. Autres effets cutanés .....	66
9. Effets sur le système endocrinien .....	67
9.1. Insuffisance surrénalienne secondaire .....	67
9.2. Diabète .....	67
9.3. Effets sur les lipides .....	69
9.3.1. Prise de poids et lipomatoses .....	69
9.3.2. Perturbation du bilan lipidique .....	70

10. Effets divers .....	71
10.1. Hypersensibilité.....	71
10.2. Hypogonadisme .....	72
10.3. Corticodépendance.....	72
TROISIEME PARTIE : LA CORTICOTHERAPIE ORALE PROLONGEE EN PRATIQUE .....	73
1. Molécules disponibles sur le marché et classification .....	74
2. Les équivalents prednisone.....	76
3. Modalités de prescription .....	76
3.1. Choix de la molécule .....	76
3.2. Voies et modes d'administration .....	77
3.2.1. Voie orale.....	77
3.2.2. Autres voies.....	77
3.2.3. Le bolus .....	77
3.2.4. Prise à jour alterné.....	78
3.3. Posologies .....	78
4. Les indications.....	80
4.1. Généralités.....	80
4.2. Les affections aiguës .....	81
4.3. Les affections chroniques .....	82
5. Les contre-indications .....	83
5.1. Les contre-indications absolues et relatives.....	83
5.2. Grossesse et allaitement .....	84
6. Les interactions médicamenteuses .....	84
6.1. Majoration des effets indésirables .....	84
6.2. Autres interactions médicamenteuses .....	86
6.2.1. L'induction enzymatique.....	86
6.2.2. L'inhibition enzymatique .....	87
6.2.3. Interactions diverses .....	87
7. Le bilan préalable et la surveillance pendant le traitement .....	88
7.1. Interrogatoires et examens préalables.....	88
7.2. Surveillance pendant le traitement .....	89
8. Modalités d'arrêt de la corticothérapie prolongée.....	90

8.1. Généralités à propos du sevrage.....	90
8.2. Obstacles à la décroissance de la corticothérapie.....	92
8.3. Le sevrage .....	93
8.3.1. Diminution jusqu'à la dose de 5 mg d'équivalent prednisone.....	93
8.3.2. Sevrage définitif.....	94
8.3.3. Le test au SYNACTHENE®.....	94
8.3.3.1. Etude portant sur l'intérêt de ce test.....	94
8.3.3.2. Mise en pratique du test.....	95
8.3.4. Les autres tests.....	97
QUATRIEME PARTIE : MESURES ADJUVANTES A LA CORTICOTHERAPIE ET CONSEILS A L'OFFICINE .....	99
1. Avis des patients.....	100
2. Mesures hygiéno-diététiques.....	101
2.1. Régime hyposodé.....	101
2.2. Apports potassique et vitamino-calcique.....	104
2.2.1. Potassium.....	104
2.2.2. Calcium et vitamine D.....	104
2.3. Diminution des apports en sucres rapides .....	105
2.4. Diminution des apports lipidiques .....	105
2.5. Régime hyperprotidique.....	106
2.6. Mesures hygiéno-diététiques diverses.....	107
3. Mesures médicamenteuses.....	108
3.1. Prévention et traitement de l'ostéoporose cortisonique .....	108
3.1.1. Supplémentation en calcium et vitamine D :.....	108
3.1.2. Bisphosphonates .....	109
3.1.3. Tériparatide FORSTEO®.....	112
3.1.4. Traitement hormonal substitutif .....	112
3.1.5. La calcitonine.....	113
3.2. Prévention et traitement du risque infectieux .....	113
3.2.1. Tuberculose.....	113
3.2.2. Anguillulose.....	113
3.3. Mesures préventives des complications digestives .....	114
3.4. Prévention et traitement des complications oculaires .....	114
3.5. Prévention et traitement des complications psychiatriques.....	115
	142

3.6. Prévention des troubles cutanés .....	115
3.7. Conduite à tenir en cas de diabète .....	116
3.8. Prévention et traitement des complications cardio-vasculaires.....	118
4. Conseils divers.....	118
4.1. Conseils de prise.....	118
4.2. Corticoïdes et sportifs .....	118
4.3. Et en post-corticothérapie ?.....	119
CONCLUSION .....	120
ANNEXES.....	122
Annexe 1 : Le sel et le régime hyposodé [12,71,75] .....	123
Annexe 2 : Le sel BOUILLET®.....	124
Annexe 3 : Exemple de dépliant à délivrer aux patients [68,69,71].....	125
BIBLIOGRAPHIE .....	127
LISTE DES ABREVIATIONS.....	134
TABLE DES MATIERES.....	138
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	144
TABLE DES TABLEAUX.....	146

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1. Constitution des glandes surrénales [8,10].....	17
Illustration 2. Synthèse du cortisol [9,12,14].....	19
Illustration 3. Régulation de la sécrétion du cortisol [2,9,15].....	21
Illustration 4. Rythme circadien du cortisol [3,5].....	22
Illustration 5. Structure de base des GC [4].....	23
Illustration 6. Schéma de la relation structure-activité [4].....	25
Illustration 7. Schéma du récepteur des glucocorticoïdes [4,17].....	29
Illustration 8. Liaison à l'ADN et dimérisation des récepteurs via les structures en doigts de zinc [3].....	31
Illustration 9. Mode d'action des GC dans les cellules cibles [17].....	32
Illustration 10. Rôle des mastocytes non phagocytaires lors de la phase vasculaire [3].....	41
Illustration 11. Action des GC sur la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes [1,9]...43	
Illustration 12. Mécanisme de la perte osseuse [23,29].....	53
Illustration 13. Formules chimiques des molécules disponibles par voie orale [3,14].....	75
Illustration 14. Exploration hormonale surrénalienne [13].....	98
Illustration 15. Indications des bisphosphonates chez les femmes ménopausées [29,32].....	110
Illustration 16. Indications des bisphosphonates chez les femmes non ménopausées et les hommes [29].....	110

# TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Molécules synthétisées par la corticosurrénale [10] .....	17
Tableau 2. Fonctions essentielles des glucocorticoïdes [1,4] .....	24
Tableau 3. Evolution du volume de distribution (Vd) en fonction de la dose de corticoïdes [3] .....	36
Tableau 4. Pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques (Lpp) des principales molécules [1,12] .....	36
Tableau 5. Demi-vies des principaux GC [1,16].....	38
Tableau 6. Etude sur le bilan lipidique des patients sous corticoïdes [55] .....	71
Tableau 7. Classification des principaux glucocorticoïdes (en vert sont représentées les formes injectables) [7,13–15,20,25,47,57] .....	74
Tableau 8. Adaptation des doses de corticoïdes en fonction du stress [38] .....	80
Tableau 9. Récapitulatif des posologies .....	81
Tableau 10. Majoration des effets indésirables des GC [12,58,61,62].....	86
Tableau 11. Surveillance pendant le traitement [1,16,38,61] .....	90
Tableau 12. Validité des tests au SYNACTHENE® en fonction des valeurs des cortisolémies [65] .....	95
Tableau 13. Activités équivalentes à 30 minutes de marche [70] .....	107

## **SERMENT DE GALIEN**

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.



**TITRE :**

Les effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours. Mesures adjuvantes et conseils lors de la délivrance à l'officine.

---

**RESUME :**

Dans cet écrit, seront dans un premier temps abordées les généralités, partant de la synthèse et du rôle du cortisol, passant par les récepteurs des glucocorticoïdes pour aller jusqu'à la pharmacologie des molécules. Une partie sera consacrée aux modalités d'utilisation de ces médicaments, tant sur les modalités de prescription, de surveillance avant et pendant le traitement que du sevrage des corticoïdes. Les effets indésirables tant redoutés de la corticothérapie orale prolongée seront décrits ainsi que les mesures adjuvantes à mettre en œuvre pour réduire les risques de complications. Un exemple de dépliant pouvant être donné aux patients en complément des conseils délivrés au comptoir de l'officine est présent en annexe de ce document.

---

**DISCIPLINE :** Pharmacie

---

**MOTS-CLES :** corticoïdes, glucocorticoïdes, effets indésirables, effets secondaires, fiche patient

---

Faculté de pharmacie  
2 rue du Docteur Marcland  
87025 LIMOGES Cedex