

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 26 OCTOBRE 2016

Par **Mademoiselle BOUHAOUI Naïma**

**L'EDUCATION THERAPEUTIQUE A LA CORTICOTHERAPIE
SYSTEMIQUE.**

**ETUDE REALISEE CHEZ 30 PATIENTS HOSPITALISES EN MEDECINE
INTERNE A HURIEZ AU CHRU DE LILLE.**

Membres du jury :

Président du jury : Monsieur LUYCKX Michel, Professeur en Pharmacologie,
Université de Lille 2.

Assesseur : Monsieur KAMBIA Kpakpaga Nicolas, Maître de conférences en
Pharmacologie, Université de Lille 2.

Membre extérieur : Monsieur MORELLE Hugues, Docteur en pharmacie à
Maubeuge



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPRez
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUx
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	• GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie

Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

•
•
AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

Sommaire

I-INTRODUCTION.....	17
II-GENERALITES SUR LES CORTICOÏDES.....	18
A- La découverte de la corticothérapie.....	18
B- Les propriétés des Glucocorticoïdes.....	19
C-La pharmacologie des Glucocorticoïdes.....	20
C-1. La synthèse et mode d'action des GC : l'exemple du cortisol.....	20
C-2. Les relations structure-activité des GC.....	21
C-3. Le mode d'action des GC.....	22
C-4. Les effets des GC.....	23
D- La classification et la pharmacocinétique des GC.....	25
D-1. La classification des GC.....	25
D-2. Les voies d'administration des GC.....	29
D-3. Le Solumédrol®, méthylprednisolone : La thérapeutique d'urgence.....	29
D-4. La pharmacocinétique	30
E- Les principales indications.....	31
E-1. La Corticothérapie systémique à court terme.....	31
E-2. La Corticothérapie systémique à long terme.....	32
F- Les contre-indications à la Corticothérapie systémique.....	34
G- Les principales interactions médicamenteuses.....	36
G-1. Les interactions pharmacocinétiques.....	36
G-2. Les interactions pharmacodynamiques.....	38
III. L'atrogénie des Glucocorticoïdes.....	40
A- Les effets indésirables de la Corticothérapie systémique.....	40
A-1. Les différents types d'effets indésirables.....	40
A-2. Les effets indésirables prévisibles.....	41
A-3. Les effets indésirables imprévisibles.....	57

B- La classification des complications générales et de la gêne induite sous corticoïdes : Réalisation d'une enquête transversale en 2007 par le réseau de médecins généralistes du membre sentinelle.....	63
B-1. Les Résultats de l'enquête.....	63
B-2. La classification des effets indésirables considérés comme les plus gênants en fonction de leur fréquence d'apparition.....	64
B-3. Le coût de la prise en charge des complications liées aux corticoïdes...	64
IV. L'Etude épidémiologique de la Corticothérapie systémique chez trente patients hospitalisés dans le service de médecine interne à HURIEZ.....	66
A- Les pathologies rencontrées en médecine interne sous corticothérapie.....	67
A-1. La Maladie de HORTON (HT).....	67
A-2. La Pseudo-arthrite Rhizomélique (PPR).....	69
A-3. Le Lupus Erythémateux Disséminé (LED).....	70
A-4. La Sclérodermie.....	72
A-5. Le Syndrome de Gougerot- Sjögren.....	73
A-6. La Dermatomyosite et la Polymyosite.....	75
A-7. La Maladie de Wegener.....	77
A-8. La Périarthrite Noeuse.....	78
A-9. La Polyarthrite Rhumatoïde (PAR)	79
V. L'Enquête Epidémiologique.....	87
A- L'Elaboration d'un questionnaire adressé aux patients et l'explication de la méthode.....	87
B- Les objectifs de l'étude.....	87
C- Les limites de l'étude.....	88
D- Les Données Epidémiologiques.....	88
D-1. L'âge.....	88
D-2. Le sexe.....	88
D-3. L'IMC.....	89

E- Les Données Cliniques.....	89
E-1. Les antécédents Médicaux.....	89
E-2. Les motifs d'hospitalisations.....	90
E-3. La présence d'une Corticothérapie antérieure.....	92
F- L'Analyse des prescriptions et la présence des mesures adjuvantes.....	92
F-1. La molécule de Glucocorticoïde utilisée.....	92
F-2. La dose administrée : dose d'attaque, dose d'entretien, et durée d'utilisation.....	92
F-3. L'amélioration de l'état général en début de traitement.....	93
F-4. Le mode de diminution posologique.....	94
F-5. Les traitements adjuvants et les molécules prescrites par les internistes.....	94
F-6. L'évaluation du patient sur l'importance des traitements adjuvants.....	95
F-7. La présence, le suivi et l'importance d'un régime diététique.....	95
F-8. La présence d'une kinésithérapie musculaire d'entretien.....	96
F-9. La prescription d'une protection gastrique et les molécules utilisées.....	96
F-10. La prescription d'une vaccination antigrippale.....	96
F-11. La pratique d'un exercice physique régulier.....	96
G- L'Etude du niveau de connaissance du patient face à sa pathologie.....	97
G-1. L'évaluation de la connaissance du patient sur l'intérêt de la Corticothérapie face à sa maladie.....	97
G-2. L'intérêt de la prise en charge matinale et les explications rapportées par le patient.....	98
G-3. L'évaluation des risques sur l'arrêt spontané du traitement : Cas rencontrés chez les patients dont les symptômes sont améliorés ou ne supportant plus leurs thérapeutiques.....	98
G-4. L'oubli d'une prise de Glucocorticoïde et l'action du patient en Cas d'oubli.....	98
H- L'Etude des effets indésirables.....	99
H-1. La prise de poids	99

H-2. Les insomnies.....	99
H-3. Les crampes musculaires.....	100
H-4. L'anxiété, la nervosité et la dépression.....	100
H-5. Les tremblements.....	100
H-6. L'Ostéoporose cortisonique.....	100
H-7. Le diabète.....	100
H-8. L'hypertension artérielle.....	100
H-9. Autres complications rencontrées en cours de traitement.....	100
I. Classification des effets indésirables selon la fréquence d'apparition.....	101
J. Opinion pharmaceutique.....	102
VI. L'Education thérapeutique à la corticothérapie systémique.....	103
A- Les mesures adjuvantes.....	103
A-1. Les mesures adjuvantes médicamenteuses.....	103
A-2. Les mesures adjuvantes diététiques.....	112
B- Le soutien psychologique pour un meilleur suivi du patient.....	118
C- La sensibilisation du patient face à sa pathologie et à l'égard de son traitement.....	119
D- Le rôle du corps médical dans l'amélioration continu de la prise en charge thérapeutique.....	119
E- La surveillance et le suivi du patient sous corticothérapie : vers un suivi du patient en officine.....	120
VII- Conclusion.....	121
VIII- Bibliographie.....	122
IX- Annexe.....	127

Liste des abréviations

ACTH : Adrenocorticotropie hormone

AVK : Anti-vitamine K

BAT : biopsie de l'artère temporale

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

Clr : CLairance

CPK : Créatine phosphokinase

CPP : anticorps anti-citrulline

CT : Corticothérapie

ECG : Electrocardiogramme

EP : Equivalent prednisolone

GC : Glucocorticoïdes

GRE : Glucocorticoïde responsive element

GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

HHP : Axe Hypothalamo-hypophysaire

MH : Maladie de HORTON

HTA : Hypertension artérielle

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

Ig : Immunoglobuline

IDR : Intradermoréaction à la tuberculine

IM : Interaction médicamenteuse

IL : Infection latente

ITL : Infection tuberculeuse latente

LED : Lupus érythémateux disséminé

PNN : Polynucléaire neutrophile

PPR : Pseudo-arthrite rhizomélique

PAR : PolyArthrite Rhumatoïde

RR : Risque relatif

TP : Torsades de pointe

UGD : Ulcère gastro-duodéal

VHB, VHC : Virus de l'hépatite B et C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Liste des figures

Figure 1 : Les deux glandes surrénales

Figure 2 : La synthèse du cortisol

Figure 3 : La structure de base des glucocorticoïdes : « le noyau pregnane »

Figure 4 : Le mécanisme d'action des glucocorticoïdes dans le noyau cellulaire

Figure 5 : L'exemple d'une « bosse de bison ».

Figure 6 : L'exemple d'un « visage arrondi d'aspect lunaire ».

Figure 7 : A. L'érythrose du visage et B. l'hypertrichose, signes cliniques de l'hypercorticisme.

Figure 8 : L'action des glucocorticoïdes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien.

Figure 9 : Les injections ténoniennes et péri-bulbaires.

Figure 10 : L'exemple d'un glaucome cortico-induit

Figure 11 : L'examen d'un fond d'œil : « Le glaucome cortisonique à angle ouvert.

Figure 12 : La classification des médicaments ayant un fort taux d'effets indésirables

Figure 13 : La biopsie de l'artère temporale.

Figure 14 : Le diagramme relatif aux pathologies rencontrées au cours de l'étude.

Figure 15 : La formation de la vitamine D active.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les relations structure-activité des glucocorticoïdes

Tableau 2 : Les glucocorticoïdes

Tableau 3 : Les différents glucocorticoïdes disponibles en France (D'après le Vidal 2015)

Tableau 4 : Le tableau comparatif : cure courte/cure longue

Tableau 5 : La liste des vaccins vivants atténués

Tableau 6 : Les interactions pharmacocinétiques

Tableau 7 : Les interactions pharmacodynamiques

Tableau 8 : Le résumé des recommandations pour prévenir les complications infectieuses sous glucocorticoïdes

Tableau 9 : La classification des effets indésirables considérés comme les plus gênants suivant leur fréquence d'apparition

Tableau 10 : Le tableau comparatif des glucocorticoïdes dans la prise en charge des pathologies rencontrées en médecine interne

Tableau 11 : L'Indice de Masse Corporelle (IMC)

Tableau 12 : Les motifs d'hospitalisations

Tableau 13 : La fréquence d'apparition des effets indésirables

Tableau 14 : Les médicaments disponibles en France à base de potassium.

Tableau 15 : Les apports calciques recommandés en fonction de l'âge

Tableau 16 : Quelques exemples de Biphosphonates les plus prescrits

Tableau 17 : Quelques exemples de médicaments à base de calcium

Tableau 18 : Quelques exemples de médicaments dits « protecteurs gastriques »

Tableau 19 : Schéma de supplémentation vitaminique

Tableau 20 : Sélection d'aliments riches en potassium et pauvres en sodium (à l'état non transformés)

Tableau 21 : Quantité moyenne de calcium contenue dans certains aliments

Tableau 22 : Quantité théorique approximative en vitamine D retrouvée dans certains aliments



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs

Remerciements

Au Professeur Michel LUYCKX, merci de m'avoir dirigé dans ce travail et d'avoir si gentiment accepté de présider mon jury.

Au Professeur Nicolas KAMBIA, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

A mes parents, merci d'avoir toujours été là et de m'avoir permis d'arriver jusqu'ici. Plus particulièrement à ma maman pour son soutien incontestable et sans relâche tout au long de ma vie de jeune fille et qui grâce à elle m'a permis de franchir bien des obstacles.

A mon papa, qui a m'apporté de son aide tout au long de mes études et sans qui je n'aurai pu atteindre mon but.

A ma belle-famille pour leur encouragement et qui m'ont permis de finaliser cette thèse.

A mes frères et sœurs, Khadija, Fatima, Abdelghany, Lahoucine et Jawad, merci pour les fous rires, les retrouvailles, vous me manquez tous.

A Hugues, celui qui a toujours été de bon conseil, très motivé et déterminé, ta compagnie m'a été très enrichissante tant sur le plan professionnel qu'humain. Encore merci pour ta présence à ma soutenance.

Et enfin à mon mari Rahmi, qui m'a apporté son amour, son soutien merci de partager ma vie, sans toi je ne serai pas la femme que je suis aujourd'hui.

I-Introduction

La découverte de la corticothérapie dans les années 1950 a bouleversé considérablement la pratique de la médecine en général en apportant un réel bénéfice thérapeutique à de nombreuses pathologies et une nette amélioration de la survie des malades chroniques.

Depuis, la corticothérapie a radicalement transformé le pronostic des patients allant du traitement de la simple maladie courante comme l'asthme jusqu'à la prise en charge de maladies systémiques autrefois mortelles.

Malgré les nombreux avantages que confèrent la corticothérapie, les effets indésirables qu'elle occasionne, très divers, ne peuvent lui donner bonne réputation et restent un obstacle chez des patients corticophobes. En effet, les malades sont souvent réticent à la «cortisone» parce qu'ils redoutent la prise de poids. Cependant, on peut remédier à cette «corticophobie» en apportant au patient une réelle éducation thérapeutique, elle sera ciblée sur la compréhension de la pathologie et sur la nécessité d'une bonne observance thérapeutique. C'est dans cette démarche éducative que l'on pourrait optimiser les chances d'une meilleure prise en charge du patient.

Dans la plupart des pathologies systémiques et auto-immunes, les glucocorticoïdes sont utilisés en première intention par les internistes. L'étude de leur pratique médicale en matière d'usage de ces médicaments va nous permettre d'identifier leurs stratégies thérapeutiques et énumérer les problèmes rencontrés dans les traitements utilisés (apparition des effets indésirables, surveillance des paramètres biologiques du patient...). La corticothérapie, serait-elle la thérapeutique la mieux tolérée auprès des patients ? Les malades traités sont-ils suffisamment éduqués ? Comment optimiser la prise en charge thérapeutique sous corticoïdes ? Pour répondre à ces trois problématiques, nous avons réalisé une enquête sous la forme d'un questionnaire pour les patients hospitalisés dans le service de médecine interne à Huriez, au CHRU de Lille. L'enquête a été réalisée sur une période de trois mois allant de mars à juin 2011.

Dans le cadre de notre étude, nous aborderons successivement l'iatrogénie des corticoïdes qui constituera notre première partie puis sera analysée dans notre seconde partie l'épidémiologie de la corticothérapie rencontrée en médecine interne. Enfin, nous terminerons par l'éducation thérapeutique et la place du pharmacien en tant qu'acteur de santé à part entière.

II- Généralités sur les corticoïdes

A. La découverte de la corticothérapie [1].

L'histoire de la corticothérapie débute par la découverte des propriétés physiologiques des hormones surrénaliennes au cours du XIXème siècle. En effet, à la même époque, les travaux de Thomas Addison menés sur le déficit corticosurrénalien chez l'Homme, ont permis de mettre en évidence les symptômes de cette pathologie déficitaire qui porte son nom : la très célèbre maladie d'Addison. Ces symptômes se caractérisaient principalement par des troubles hydro-électrolytiques et du métabolisme glucidique. Ce n'est qu'à partir des années 1930, qu'une première synthèse de stéroïde a pu être réalisée par le chercheur Taddeus Reichstein, et a donné lieu à la synthèse de « **la désoxycorticostérone** ». Depuis cette avancée considérable, de nombreuses substances ont été synthétisées par *Kendall et ses collaborateurs*, dont deux particulièrement, ont suscité leur attention : **la 11-déhydrocorticostérone et la cortisone**. Un grand nombre d'applications thérapeutiques propres aux corticoïdes a été découvert à ce jour, la plus marquante d'entre elles était **la propriété anti-inflammatoire**. [1]

Depuis, la corticothérapie a radicalement transformé le pronostic des patients allant du traitement de la simple maladie courante asthme ...jusqu'à la prise en charge de maladies systémiques dites « orphelines » autrefois mortelles.

B. Les propriétés des glucocorticoïdes.

Les **corticostéroïdes** sont connus sous le nom de **corticoïdes**. Il s'agit d'hormones stéroïdiennes synthétisées par le cortex surrénalien situé au-dessus des glandes surrénales. Les surrénales sont situés au niveau du pôle supérieur des reins. Les hormones stéroïdiennes sont classées suivant trois catégories: les **Glucocorticoïdes** (exemple : la cortisone, l'hydrocortisone et prednisone), les **minéralocorticoïdes** (exemple : l'aldostérone, la corticostérone, desoxycortisone) ainsi que les **androgènes**. [1] [2] [3]

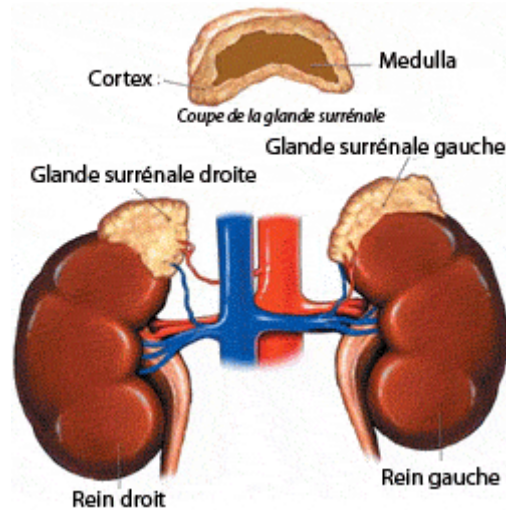


Figure 1. Les deux glandes surrénales [6]

Chacune d'entre elles ont une action qui leur est spécifique : le métabolisme lipidique et glucidique est propre aux **glucocorticoïdes**, la régulation des mouvements du sel et de l'eau dans les reins est possible grâce aux **minéralocorticoïdes** (rétention hydrosodée, élimination du potassium) sans oublier les **androgènes** qui exercent quant à eux une influence sur le comportement sexuel. [1][2][3]

Ainsi, les corticostéroïdes naturels sécrétés par les surrénales ont soit une **activité Glucocorticoïde prédominante**, comme le **cortisol**, soit une **activité minéralocorticoïde prédominante**, comme l'**aldostérone**. [4] [5]

Les glucocorticoïdes de synthèse ont donc été conçus afin d'amplifier les propriétés pharmacologiques des GC naturels (et obtenir un effet anti-inflammatoire ou immunosuppresseur), d'augmenter le temps de demi-vie par rapport au cortisol et mais surtout de limiter certains effets indésirables dus aux effets hormonaux et minéralocorticoïdes du cortisol. Il n'en demeure pas moins que les effets indésirables avec ces molécules synthétiques restent tout de même nombreux !!!

C. La pharmacologie des glucocorticoïdes.

C.1. La synthèse d'un GC : l'exemple du Cortisol

La production du cortisol par la corticosurrénale est stimulée par l'ACTH libérée par l'hypophyse selon un cycle nyctéméral. Ce rythme de synthèse appelé circadien, permet la sécrétion de GC qui passe par un maximum entre 6 et 9 heures du matin, et par un minimum vers minuit. Le cortisol, produit par la zone fasciculée de la corticosurrénale à partir du cholestérol, est le corticoïde de référence. [11]

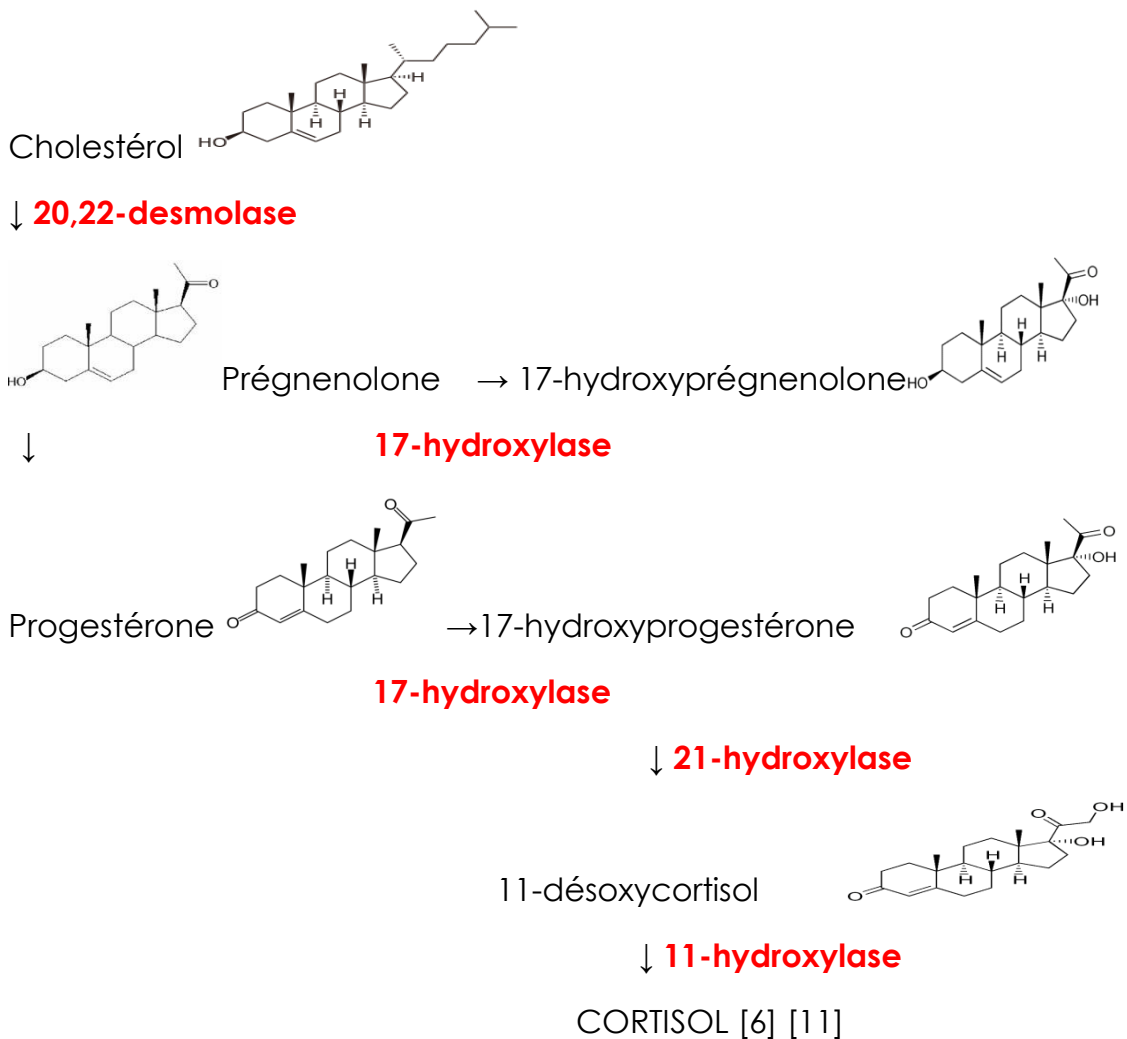


Figure 2. La synthèse du cortisol. [11]

C.2. Les relations structure-activité des GC.

La structure des GC est basée sur **le noyau pregnane** (fig.3, [3]) sur

lequel s'ajoutent des fonctions indispensables à l'activité biologique et des fonctions modulants cette activité.

Ainsi, les principales fonctions nécessaires à l'activité des GC sont :

La fonction cétone C=O en C3 et C20

La double liaison en 4-5

La fonction hydroxyle ou -OH en C11

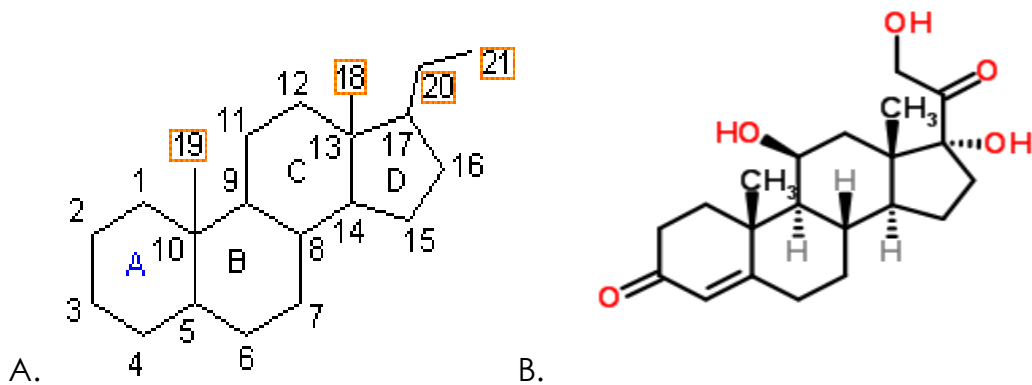


Figure 3. A. La structure de base des glucocorticoïdes « le noyau pregnane » et B. la cortisone [3] [11]

Fonctions nécessaires à l'activité glucocorticoïde	Fonctions augmentant l'activité anti-inflammatoire
Cétone (C=O) en 3	Double liaison 1-2
Cétone en 20	Fluor en 6a ou 9a
Double liaison 4-5 sur le cycle A	Méthylation en 6a
Fonction -OH en 11 β	Hydroxy en 17 et en 21

Tableau 1. Les relations structure-activité [3] [11]

A partir des fonctions précédentes, s'ajoutent d'autres groupements chimiques qui permettent la synthèse d'autres molécules utilisées en thérapeutique.

Exemple 1 : Cortisol (= hydrocortisone) avec un groupement –OH en 17a et 21.

Exemple 2 : Prednisolone → cortisol + double liaison en 1 et 2.

Exemple 3 : Prednisone → prednisolone sauf cétone C=O en 11 à la place du –OH.

Exemple 4 : Méthylprednisolone → prednisolone+ méthyl –CH₃ en C₆ [11]

L'objectif premier de ces modifications est d'augmenter **l'effet anti-inflammatoire en réduisant l'effet** mineralocorticoïde responsable notamment de la **réétention hydrosodée**. [11]

C.3 Le mode d'action des glucocorticoïdes.

On distingue deux principaux modes d'action induits par les GC qui dépendent ou non des gènes : les « **effets génomiques** » et « **effets non génomiques** ». Les GC sont des molécules liposolubles dérivés du cholestérol, exerçant, à forte concentration un effet stabilisant de membrane inhibant la libération de médiateurs tels que l'histamine, l'acétylcholine...

L'effet génomique s'explique par une fixation des GC sur des **récepteurs cytosoliques** appartenant à la superfamille **des récepteurs nucléaires**. Qualifiés d'**ubiquitaires**, ces récepteurs sont présents dans le cytoplasme de nombreuses cellules cibles. La fixation du GC sur son récepteur va induire la formation d'un **complexe récepteur-ligand activé** et la migration du complexe formé vers le noyau cellulaire. Les récepteurs stéroïdes activés sont donc des ligands qui vont se fixer sur les sites accepteurs des gènes cibles appelés **GRE** ou « **Glucocorticoïde Responsive Element** ». Cette fixation du complexe récepteur / glucocorticoïde au niveau des « GRE », induit soit une **activation** ou soit une **répression de la transcription des gènes**. Ces effets génomiques vont induire **une synthèse de protéines** comme la **lipocortine**, protéine qui inhibe la **phospholipase A2**. Mais elle induit la **répression de gènes** tels ceux qui codent pour l'**ACTH** (à l'origine du rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol), de **nombreuses cytokines**, de **collagénases** ainsi que la **stromélysine** (enzymes impliquées dans la destruction des cartilages dans les arthropathies inflammatoires). [11]

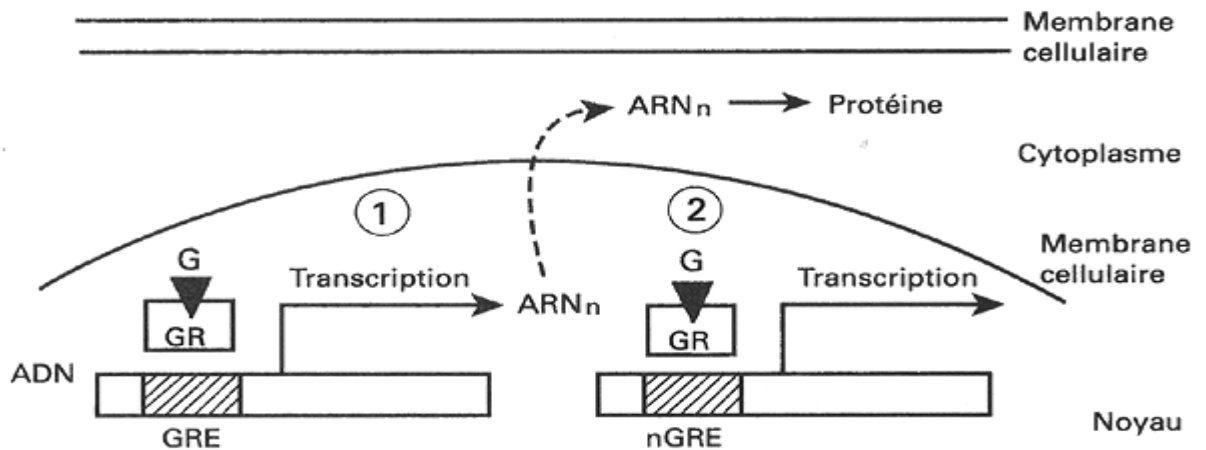


Figure 4. Le mécanisme d'action des **GC** dans le noyau cellulaire [7]

En résumé, le mode d'action des GC va se diviser en deux mécanismes opposés soit en augmentant la transcription des gènes ou en la diminuant. D'une manière générale, l'action anti-inflammatoire et immuno-modulatrice serait probablement liée à une transrépression alors que les effets indésirables seraient plutôt dus à une transactivation génomique.

Les dérivés de synthèse ont été conçus pour exercer un effet immunosuppresseur en agissant sur les cellules de l'immunité. Il est possible de voir apparaître une diminution de l'expression des molécules d'adhésion (diminution de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles), une diminution de la différenciation des macrophages et de leur activité anti-infectieuse mais aussi une inhibition de la production de certaines protéines et certaines fonctions lymphocytaires. [1] [3]

Les corticoïdes sont aussi connus pour l'effet retard qu'ils peuvent occasionner au niveau de la cicatrisation : ces derniers inhibent la prolifération des fibroblastes ainsi que la production de collagène.

Ces différents types d'action expliquent ainsi les principales indications des GC par leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppresseuses mais surtout constitueraient la principale cause d'effets indésirables.

C.4. Les effets des glucocorticoïdes

➤ Les effets métaboliques

Le cortisol exerce dans de nombreux organes différentes actions :

Au niveau du foie : induction d'une série d'enzymes impliquées dans la néogluco- et la néo-glycogénèse (glucose-6-phosphatase, tyrosine-aminotransférase, glycogène synthétase...). Cette induction enzymatique va permettre une augmentation accrue de glucose à partir des acides aminés et

du glycérol. L'effet résultant est une **augmentation de la glycémie et un dérèglement de l'équilibre glycémique chez les sujets diabétiques.** [11]

Tissu adipeux : redistribution des masses grasses et augmentation de la sensibilité du tissu adipeux aux agents lipolytiques (catécholamines, glucagon ou hormone de croissance). [11]

Muscle strié squelettique : augmentation du flux d'acides aminés vers la circulation sanguine conduisant à l'atrophie de la masse musculaire. [11]

Tissu osseux : le cortisol induit un catabolisme osseux global, l'ostéoporose chez l'adulte et un arrêt réversible de la croissance chez l'enfant. [11]

➤ Les effets anti-inflammatoires

L'action anti-inflammatoire des GC s'explique selon plusieurs mécanismes qui impliquent tous une interaction avec leur récepteur : **réduction de la perméabilité capillaire, réduction de la phagocytose, blocage de la libération de sérotonine, d'histamine et de bradykinine.** [11]

L'effet anti-inflammatoire passe aussi par **l'inhibition de la production des prostaglandines et des leukotriènes par blocage de la phospholipase A2.** Ce qui conduit à une diminution de la synthèse d'**acide arachidonique : précurseur des prostaglandines et des leukotriènes.** C'est l'induction de la synthèse de la lipocortine (protéine) qui inhibe directement la **PLA2.** Ce blocage simultané de la production des prostaglandines et des leukotriènes pourrait probablement expliquer la supériorité des effets anti-inflammatoires des AIS face aux AINS. En effet, ces derniers ne bloquent que la production des prostanoides. [11]

➤ Les effets rénaux.

Le rein transforme le cortisol en cortisone pour se « protéger » des effets minéralocorticoïdes. Cependant, **de fortes doses de cortisol miment les effets de l'aldostérone.** Il en est de même avec les molécules synthétiques, non catabolisées par la 11- β -hydroxystéroïde oxydoréductase qui exerceront ces mêmes actions surtout s'ils ont une affinité pour le récepteur des minéralocorticoïdes. D'autre part, l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines va permettre la réduction du flux sanguin rénal. Ainsi, **le cortisol et certains de ces dérivés vont induire une rétention hydrosodée avec hypokaliémie et une hypertension artérielle.** [11]

➤ Les effets immunosuppresseurs

Ces effets immunosuppresseurs concernent aussi bien l'immunité humorale que l'immunité à médiation cellulaire. Cela passe par **une inhibition de la production de cytokines : interleukines 1,2, 3 et 6 ; interféron γ , TNFa.** [11]

D. La classification et la pharmacocinétique des glucocorticoïdes.

D.1 La classification

L'arsenal thérapeutique dont nous disposons actuellement offre un large choix de GC synthétiques. Leurs classifications s'établissent suivant leurs effets minéralocorticoïdes, anti-inflammatoire et également en fonction de leurs durées d'action dans l'organisme.

Les corticoïdes de synthèse sont classés par rapport à l'**hydrocortisone** ou **cortisol** qui est un dérivé naturel de la **cortisone**. La classification s'établit d'une part en fonction de l'activité minéralocorticoïde propre à l'hydrocortisone, d'autre part par rapport à l'activité anti-inflammatoire de celle-ci mais aussi en fonction du temps de demi-vie de chaque corticoïde de synthèse [4] [12].

Dénomination commune internationale	Spécialités	Activité anti-inflammatoire	Temps de demi-vie biologique en heure
Hydrocortisone	Hydrocortisone Roussel®	1	8 à 12
Prednisone	Cortancyl®	4	18 à 36
Prednisolone	Solupred®	4	18 à 36
Méthylprednisolone	Médrol®	5	18 à 36
Triamcilone	Kénacort®	5	36 à 54
Bétaméthasone	Célestène®	25	36 à 54
Dexaméthasone	Dectancyl®	30	36 à 54

Tableau 2 : Les Glucocorticoïdes

Par le biais de cette classification, on peut établir des sous-groupes des corticoïdes synthétiques suivant la durée de leurs effets ainsi que leur activité anti-inflammatoire :

- les corticoïdes à effets courts ayant une demi-vie comprise entre 8-12 heures:

l'hydrocortisone ou **HYDROCORTISONE ROUSSEL** ®

- les corticoïdes à effets moyennement courts ayant une demi-vie biologique comprise entre 18-36 heures :

la prednisone ou **CORTANCYL** ®.

la prednisolone ou **SOLUPRED** ®.

la méthylprednisolone ou **MEDROL** ®, **SOLUMEDROL** ® **DEPOMEDROL** ®.

- les corticoïdes à effets prolongés ayant une demi-vie longue entre 36-54 heures :

la bétaméthasone ou **BETNESOL** ®, **CELESTENE** ®, **CELESTENE CHRONODOSE** ® et **DIPROSTENE** ®.

la dexaméthasone= **DEXAMETHASONE** ® et **DECTANCYL** ®.

La mesure de la demi-vie biologique des molécules synthétiques constitue une donnée importante dans le choix du corticoïde puisqu'elle correspond **au degré d'inhibition de l'axe corticotrope**. Ainsi, **les plus souvent utilisés sont surtout ceux ayant une durée d'action moyenne, avec une demi-vie de 18-36 heures**. Cependant, les dérivés les plus puissants et donc les plus intéressants en terme d'activité anti-inflammatoire sont de loin les plus maniabiles avec une demi-vie biologique pouvant aller jusqu'à 54 heures et de surcroît une inhibition corticotrope plus longue ! [3] [11]

On peut également classer les corticothérapies en fonction de leur posologie quotidienne. Pour des posologies quotidiennes de **GC < à 7,5 mg de prednisone/prednisolone** (ou équivalent), on pourrait considérer qu'il s'agirait d'une **CorticoThérapie** à faibles doses. Lorsque les doses quotidiennes sont comprises entre 7,5 et 30 mg/j en **équivalent prednisone***, on qualifierait de corticothérapie à doses modérées. Lorsqu'elles sont > à 30 mg/j, il s'agirait d'une corticothérapie à doses élevées. En réalité, il s'agit là d'un classement arbitraire des CT suivant les doses de GC administrés, mais cela permettrait d'avoir un ordre d'idée de la CT que l'on reçoit. [3] [11]

Il n'existe pas un mode d'emploi général de la corticothérapie pour traiter une pathologie donnée mais plutôt un profil thérapeutique à rechercher suivant le contexte physiopathologique du patient.

[Equivalent prednisone* : 5 mg de prednisone équivaut à 4 mg de méthylprednisolone].

Principes actifs	Demi-vie biologique (heures)*	Nom de spécialités	Présentation et dosage
Cortisone	8-12	Cortisone Roussel®	Comprimés, 5mg
Hydrocortisone	8-12	Hydrocortisone Roussel®	Comprimés, 5 mg Suspension injectable voie locale, 25 mg Suspension injectable voie locale, 25 mg/ml Poudre lyophilisée IM-IV, 100 mg
Prednisone	12-36	Cortancyl®	Comprimés, 1 mg Comprimés, 5 mg Comprimés sécables, 20 mg
Prednisolone	12-36	Solupred ¹ ®	Comprimés sécables, 5mg Suspension injectable voie locale, 25 mg Suspension injectable voie locale, 25 mg/ml Comprimés effervescents, 5 mg Comprimés effervescents, 20 mg
Méthyl-prednisolone	12-36	Médrol® Médrol® Dépomédrol® Solpredone®	Comprimés sécables, 4 mg Comprimés sécables, 16 mg Suspension injectable IM ou voie locale, 40 mg Suspension injectable IM ou voie locale, 80 mg Préparation injectable IM, IV, ou locale, 120 mg Préparation inject. IM, IV, ou locale lyophilisée et solution pour usage parentérale, 20 mg, 40 mg et 120 mg

Principes actifs	Demi-vie biologique (heures)	Nom de spécialités	Présentation et dosage
Triamcinolone	12-36	Hexatrione longue durée ® Kénacort® Kénacort retard®	Suspension injectable IM ou voie locale, 40 mg Suspension injectable IM ou voie locale, 40 mg Suspension injectable ou voie locale, 80 mg
Dexaméthasone	36-54	Décadron® Soludécadron ® Dectancyl®	Comprimés sécables, 0,5 mg Soluté injectable IM, IV, voie locale, 4 mg Comprimés sécables, 0,5 mg Suspension injectable, voie locale 5 mg Suspension injectable, voie locale, 15 mg
Bétaméthasone	36-54	Betnesol® Célestène® Célestène Célestène Chronodose® Diprostène®	Comprimés solubles, 0,5 mg Soluté injectable, IM, IV voie locale, 4 mg Comprimés, 0,5 mg et 2 mg Soluté buvable 0,5 mg/ml Soluté injectable IM, IV ou voie locale, 4 mg Soluté injectable IM, IV, voie locale 8 mg Soluté injectable IM, IV, voie locale mg Suspension injectable IM, IV, voie locale 7 mg
Corivasol	>60	Altim®	Suspension inj., voie locale 3,75 mg

Tableau 3. Les différents glucocorticoïdes, d'après le Vidal 2015.

NB : Dans ce tableau, on utilise la demi-vie biologique qui correspond à la durée d'inhibition de l'axe Hypothalamo-Hypophysaire Surrénalien alors que la demi-vie plasmatique correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'un médicament diminue de moitié.

D.2. Les voies d'administration des glucocorticoïdes.

Les principales voies d'administration sont représentées par :

La voie orale

La voie parentérale (intraveineuse, intramusculaire)

La voie inhalée (sous forme d'aérosol)

La voie cutanée

Mais il existe également la voie intra-articulaire, nasale, oculaire et rectale.

Il est possible de voir deux modes d'administration combinée au sein d'un même malade, (prise orale+ injection intra-articulaire pour la Polyarthrite Rhumatoïde) ou alternées (prise orale et inhalée dans l'Asthme). [20]

D.3. Le Solumédrol® injecté sous forme bolus, thérapeutique d'urgence utilisée en médecine interne. [30]

Il existe deux dosages de Solumédrol® [hémisuccinate de méthylprednisolone] :

-à **500 mg**, poudre pour solution injectable

B/10 flacons (CIP : 386 777.4)

-à **1 g**, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon (CIP : 386 772.2)

Ce médicament de liste I est soumis obligatoirement à une prescription hospitalière.

Il possède **un service médical rendu assez élevé** puisqu'en effet le rapport bénéfice/risque de celui-ci est important.

Les injections sont pour la plupart du temps réalisées en milieu hospitalier. [30]

Les doses de Solumédrol® à 500 mg et 1 g correspondent à des posologies élevées de la CT systémique et sont utilisées en cas d'échec de la CT à doses conventionnelles. Leurs indications concernent en particuliers la prise en charge symptomatique d'affections graves :

- des manifestations extrarénales de certaines maladies systémiques comme lors d'un Lupus Erythémateux Disséminé.

- un traitement d'attaque de certaines glomérulopathies associées ou non à une maladie systémique

- certaines vascularites nécrosantes en association éventuelle aux échanges plasmatiques
- des transplantations d'organes et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, comme pour le traitement de rejet de greffe ou encore le traitement de la réaction du greffon contre l'hôte
- les manifestations aiguës de la Polyarthrite-Rhumatoïde.
- la sclérose en plaques.
- certains purpuras thrombopéniques très sévères.

A noter que sous cette forme, cette molécule n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébuliseur.

[Rappel : Equivalents anti-inflammatoires ou équipotence : 5 mg de prednisone équivaut à 4 mg de méthylprednisolone]

La posologie est fonction de l'indication :

- Pour les manifestations aiguës de **Polyarthrite Rhumatoïde**, les manifestations extra-rénales de certaines maladies systémiques comme le **LED**, de certaines vascularites nécrosantes, ou les traitements d'attaque de certaines glomérulopathies : la posologie sera donc de 500 mg à 1 g par jour,
- Pour les greffes ou rejets de greffe : la posologie sera de 10 à 15 mg/kg/jour,
- Pour la réaction du greffon contre l'hôte : la posologie sera de 10 à 20 mg/kg/jour jusqu'à 500 mg toutes les 6 heures pendant 48 heures,

L'administration sera faite **en intraveineux** :

- soit directe, en injection lente ; durée minimale : 20 à 30 minutes,
- soit en perfusion dans du soluté injectable isotonique de chlorure de sodium ou de glucose.

Cette CT fortement dosée est en règle générale de courte durée souvent limitée à 3 à 5 jours. [30]

D.4. La pharmacocinétique.

- L'absorption.

Dans la **partie initiale du jéjunum**, l'**absorption de la prednisone est rapide**, cela représente **80%** de la dose initiale qui est absorbée après administration par voie orale. La prednisone est transformée en **prednisolone** qui constitue le **métabolite actif**. A noter que le **Solupred®** ou **métasulfobenzoate de prednisolone est moins bien absorbé**, ce qui lui confère une moins bonne biodisponibilité que le **Cortancyl®** ou **prednisone**. C'est pour cette raison que l'on privilégiera davantage la prednisone dans la prise en charge des maladies inflammatoires. [11]

- La fixation protéique.

Dans le plasma, **90% des GC** circulent sous forme **liée à deux protéines** : l'**albumine** et la **transcortine** qualifiée de « **cortisol binding globulin** » (**CBG**). La transcortine contrairement à l'albumine a une forte affinité pour les **GC** mais une faible capacité de transport des **GC**. [11]

- Le métabolisme.

Il est actuellement mal connu, on sait simplement qu'il existe certaines enzymes responsables de l'élimination des GC : la **11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase** ainsi que la **20 céto-stéroïde réductase**. Bien que mineure dans la métabolisation des corticostéroïdes, la 6- β hydroxylation est dépendante du cytochrome P450 3A4. La voie du CYP P450 3A4 est l'une des voies les plus influencée par les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques responsable d'interactions médicamenteuses. Enfin, le métabolisme de la prednisolone est beaucoup moins influencé par les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques que celui de la méthylprednisolone. [11]

- L'élimination.

On estime entre 1,5 et 3,5 heures la demi-vie d'élimination plasmatique des corticoïdes. La demi-vie d'élimination plasmatique correspond au temps nécessaire pour que la moitié des corticoïdes soient éliminés de l'organisme (elle est différente de la demi-vie biologique qui correspond à la durée d'inhibition de l'axe corticotrope).

- L'essentiel à retenir.

Les glucocorticoïdes, essentiellement utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, ont une absorption digestive rapide. Ils sont métabolisés par le rein et éliminés par voie urinaire. [11]

E. Les principales indications.

On peut cependant classer en deux catégories la thérapeutique à envisager suivant qu'il s'agisse d'une cure courte pour les affections ORL, ou une cure longue pour les pathologies auto-immunes systémiques. [1] [2] [3] [6]

E.1. La corticothérapie systémique à court terme.

C'est un traitement suffisamment long pour faire régresser l'inflammation, et suffisamment court pour que n'apparaisse aucun effet indésirable. Très utile dans les affections aiguës, elle permet de tirer parti de l'action puissante des corticoïdes. La durée de traitement est de 7 jours en moyenne. [11] [12]

Les cures courtes sont fréquemment employées dans la prise en charge des pathologies atteignant la sphère ORL :

- Otite moyenne aiguë
- Sinusite aiguë

- Laryngite aiguë
- Mononucléose infectieuse

Mais également en pneumologie :

- Asthme en cas d'épisode de décompensation

En rhumatologie :

- Sciatiques
- Cruralgies (douleurs siégeant à la cuisse)

Lors des réactions allergiques sévères :

- Urticaires géantes
- Choc anaphylactique
- Œdème pulmonaire

E.2. La CT à long terme, supérieure à trois mois.

En cure longue, les molécules les plus utilisées en pratique restent la **Prednisone** et la **Prednisolone**. En effet, elles possèdent un rapport bénéfice/risque élevé et une facilité d'emploi (prise par voie orale, les comprimés existent sous différents dosages et permettent un ajustement posologique).

Bien souvent la cure prolongée est réservée au traitement des pathologies chroniques rencontrées en Rhumatologie : [11] [12]

- Rhumatisme articulaire aigu (RAA)
- Polyarthrite rhumatoïde (PAR)
- Maladies du collagène : Lupus érythémateux disséminé (LED)

En Pneumologie :

- Asthme grave : traitement par voie générale ou spray inhalé

En Hémato-cancérologie

- Leucoses : prolifération des globules blancs
- Syndrome myéloprolifératif

En Immunologie :

- Prévention du rejet de greffe

En médecine interne :

- Connectivites : Lupus érythémateux, Sclérodermie, Dermato et Polymyosites, Mixed Connective Tissue Disease (Sharp).

- Vascularites: Horton, Takayasu, PAN (péri-artérite noueuse), Cryoglobulines, Behçet, Henoch-Schönlein, Vascularites à ANCA (Wegener, Polyangéite microscopique, Churg & Strauss), Maladie à anti-GBM (Goodpasture).
- Maladies auto-inflammatoires (fièvres périodiques).

Immunodéficiences: CVID,

Le mode d'utilisation des GC se réalise d'une manière générale par voie orale, c'est la voie la plus facile à manier surtout pour les corticothérapies systémiques au long cours supérieure à 3 mois. [11] [12]

La **voie en intraveineuse** est réservée pour des **situations d'urgence** : choc anaphylactique ou encore lors d'insuffisances surrénaliennes aiguës. Bien que ne faisant pas partie de notre sujet d'étude, la voie locale est couramment utilisée pour réaliser des infiltrations intra-articulaires, des collyres ou même en spray dont une partie passe dans la voie générale : il faut prévenir le patient quant à l'apparition d'effets indésirables et envisager des précautions à prendre pour les éviter ou les minimiser. [11] [12]

En résumé, l'administration de corticoïdes en traitement prolongé doit faire l'objet d'une surveillance attentive des effets indésirables. Il est notable qu'une corticothérapie prolongée entraîne une freination sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Pour assurer un retour à la normale le plus complet et le plus rapide possible à l'arrêt du traitement, on a recours à divers procédés. Sachant que le pic de sécrétion de cortisone est situé environ 1 heure après le lever, la dose est administrée le matin afin de mimer la sécrétion surrénalienne naturelle. En théorie, cela a pour objectif de diminuer la freination de l'action hypothalamo-hypophysaire. Mais il est vrai que pour certaines molécules dont la durée de freination peut-être supérieure à 24 heures (méthylprednisolone et dexaméthasone), y-aurait-il un intérêt réel d'effectuer la prise le matin ? L'avis reste assez mitigé, cependant il serait plus prudent de privilégier la prise matinale.

À posologie équivalente, le médicament ayant la plus longue durée d'action aura le plus important pouvoir freinateur sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. On peut utiliser la corticothérapie à jours alternés (1 jour sur 2). En fin de traitement, on pratique un sevrage selon un protocole très précis.

Ce sevrage peut durer plusieurs semaines. La réduction posologique se fait par palier de 5 mg par semaine en équivalent prednisone. [11] [12]

	Corticothérapie orale de courte durée	Corticothérapie orale de longue durée
Nature de l'affection	Aiguë	Chronique
Evolution habituelle de l'affection	En général favorable	Longue et difficile
Schéma posologique	Simple	Nécessité d'un ajustement précis des posologies tout au long du traitement
Durée de traitement	Bien déterminé entre 5 et 10 jours (pas plus de 15 jours)	Souvent imprévisible, plusieurs semaines voire plusieurs mois
Arrêt du traitement	Brutal	Très prudemment dégressif
Surveillance du traitement	Simple	Très attentive
Effets secondaires	Exceptionnels	Fréquents

Tableau 4. Tableau comparatif : cure courte/cure prolongée. [11] [12]

F. Les contre-indications à la corticothérapie systémique.

Les GC font l'objet de contre-indications absolues. Néanmoins, il n'y a pas de contre-indication absolue lorsque l'intérêt vital du patient est engagé. Les contre-indications classiques que constituent certaines pathologies sont de véritables sonnettes d'alarme qui devront interpeller les praticiens du risque majoré sous corticoïdes ! Il s'agit notamment : [14] [19] [20]

- des ulcères gastroduodénaux,
- des états psychotiques en cours ou non contrôlés par un traitement (risque d'exacerbation de la psychose ou d'un état maniaque),
- des infections sévères ou viroses qui évoluent,
- des cirroses hépatiques décompensées,
- du diabète grave insulino-dépendant,
- de l'insuffisance rénale grave,

D'autres contre-indications absolues sont également à prendre en compte comme pour la vaccination par vaccins vivants atténués. [14] [19] [20]

Vaccins viraux	Disponibles en France MMR ®, Priorix® contre la rougeole, les oreillons, la rubéole Varivax® contre la varicelle Typhim ® contre la fièvre typhoïde Rotateq ® contre le rotavirus
Vaccin bactérien	BCG ®

Tableau 5. Liste des vaccins vivants atténués

Les vaccinations doivent être déplacées en dehors de la période sous GC : soit deux semaines avant le début du traitement ou trois mois après. [14]

G. Les principales Interactions Médicamenteuses [IM].

La connaissance des interactions médicamenteuses constitue une donnée importante dans la mise en place d'une CT afin d'ajuster la posologie ou éviter certaines associations à haut risque. Les I.M sont d'une part dues à la pharmacocinétique et d'autre part liées à la pharmacodynamique. [1] [11] [12]

G.1 Les interactions pharmacocinétiques.

Corticoïdes	Médicaments interférents	Effet de l'interaction	Mécanisme	Conduite à tenir
Prednisolone, méthyl-prednisolone	Inducteurs enzymatiques, Anticonvulsivants, rifampicine	Diminution de l'efficacité de la CT	Augmentation du catabolisme hépatique des GC	Il faut augmenter les doses en GC
Prednisolone, méthyl-prednisolone	Inhibiteurs enzymatiques	Augmentation des concentrations des GC	Réduction du catabolisme hépatique des GC	Nécessité de réduire la posologie en GC
Prednisone, prednisolone, dexaméthasone	Anti-acides	Réduction de la bio-disponibilité des corticoïdes	Diminution de l'absorption intestinale	Décaler les prises d'au moins deux heures
Tous	Anticoagulants Oraux (AVK)	Augmentation du taux sanguin des AVK+ risque hémorragique de la CT	Impact sur métabolisme des AVK conduisant à un risque hémorragique	Surveillance plus stricte de l'INR et une adaptation posologique de l'AVK si besoin est

Corticoïdes	Médicaments interférents	Effet de l'interaction	Mécanisme	Conduite à tenir
Prednisolone, Méthyl-prednisolone	Ciclosporine	Potentialisation des effets de la CT+ baisse de la ciclosporinémie	Intéraction croisée	Adaptation posologique
Tous	Sels de lithium	Chute de la lithiémie	Augmentation de la clairance du lithium	Association Déconseillé
Hydrocortisone	Colestyramine	Diminution de la biodisponibilité du corticoïde.	Diminution de l'absorption intestinale	Décaler les prises d'au moins deux heures
Tous	Théophylline	Variable	Perturbation De la clairance rénale et de la théophylline	Réduction des doses de théophylline

Tableau 6. Les interactions pharmacocinétiques.

G.2. Les interactions pharmacodynamiques. [1] [11] [14]

Médicaments associés	Effet clinique de l'association	Conduite à tenir
Anti-arythmiques susceptibles d'induire des Torsades de pointe : Bépridil, Quinidine, Sotalol Amiodarone, Amisulpride Tiapride, erythromycine	TP favorisées par une hypokaliémie sous GC	Association à éviter sinon surveillance de l'ECG et de la Kaliémie très stricte
Digoxine	Troubles du rythme et de la conduction favorisés par une hypokaliémie	Nécessité d'une surveillance et d'une supplémentation potassique si besoin est
Hypokaliémiantes : -amphotéricine B en IV -diurétiques hypokaliémiantes -laxatifs stimulants	Risque accru d'hypokaliémie	Surveillance Supplémentation en K+
Antihypertenseurs	Baisse de l'efficacité de l'antihypertenseur par rétention hydrosodée	Surveillance clinique augmenter les doses de l'antihypertenseur si besoin

Médicaments associés	Effet clinique de l'association	Conduite à tenir
Anticoagulants	Risque hémorragique accru	Surveillance de l'INR
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Risque d'ulcère accru	Administration d'un inhibiteur de la pompe à protons.
Stéroïdes anabolisants Ephédrine et analogues	Potentialisation des corticostéroïdes	
Ciclosporine, tacrolimus, Sirolimus, mycophénolate	Potentialisation de l'effet immunosuppresseur	Suivi thérapeutique pharmacologique étroit
Antidiabétiques oraux, insulines	Déséquilibre de la glycémie	Surveillance de la glycémie et renforcement du traitement antidiabétique
Vaccins vivants atténués	Risque de maladie vaccinale généralisée	Association déconseillée Vacciner à l'arrêt de la corticothérapie

Tableau 7. Les interactions pharmacodynamiques

III. L'IATROGENIE DES GLUCORTICOÏDES.

A. Les effets indésirables de la corticothérapie systémique

Les corticoïdes font l'objet d'un large choix dans l'arsenal thérapeutique dans la médecine courante ou spécialisée, de par leurs nombreuses formes galéniques mais surtout parce qu'ils offrent une multitude d'actions thérapeutiques. La connaissance de leurs propriétés pharmacologiques diverses et variées et leur utilisation courante depuis une cinquantaine d'années chez un grand nombre de patient, ont permis d'apprécier les effets secondaires que confère une corticothérapie systémique à court et à long terme.

Actuellement, on estime qu'environ 60 à 80 % des patient disent avoir été touchés par au moins un effet indésirable après plusieurs semaines de traitement. Forte heureusement, la majorité des effets secondaires concernent des cas non graves tels des troubles du sommeil, prise de poids mais qui ne doivent pas motiver un arrêt spontané du traitement.

A.1. Les différents types d'effets indésirables.

Les effets indésirables peuvent être classés en deux principales catégories selon qu'ils soient ou non en rapport avec les propriétés pharmacologiques de ces stéroïdes de synthèse. Ils sont responsables de nombreux Effets Indésirables (EI) – qui sont classés en deux catégories :

➤ Les EI **prévisibles**

Ils sont dus aux propriétés pharmacologiques des corticoïdes et aux interactions médicamenteuses. Ils peuvent être évités voire atténués par des mesures préventives ou correctives. [19]

Ils sont rencontrés à posologie élevée ou lors de traitements prolongés – en raison de :

- l'activité anti-inflammatoire des corticoïdes,
- leurs propriétés métaboliques,
- leurs propriétés endocriniennes

Leur fréquence et leur importance dépendent :

- de la sensibilité individuelle du patient,
- de la spécialité utilisée,
- du mode d'administration.

Les effets indésirables prévisibles incluent l'hypercorticisme iatrogène, les accidents de sevrage et l'hypocortisolémie endogène observé à l'arrêt brutal du traitement, les accidents digestifs ainsi que l'immunosuppression.

➤ Les EI **imprévisibles**,

Plus rares, sont sans rapport avec l'activité pharmacologique des corticoïdes et peuvent apparaître à tout moment. Ils sont dus à des réactions immuno-allergiques, à l'idiosyncrasie mais aussi au polymorphisme génétique. On peut voir par exemple les effets neuropsychiques, les réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique), les effets oculaires, les thromboses veineuses liées aux pathologies sous-jacentes. [19]

A.2 Les effets indésirables prévisibles.

➤ L'hypercorticisme iatrogène

L'hypercorticisme iatrogène comme son nom l'indique est dû à une exposition importante et chronique de GC. On parle souvent de syndrome « Cushingoïde », où les signes cliniques sont très similaires au syndrome de Cushing (= maladie de Cushing par adénome corticotrope hypophysaire). [21]

L'hypercorticisme iatrogène comprend plusieurs symptômes :

- L'obésité facio-tronculaire, prise de poids, syndrome de Cushing
- Le diabète,
- L'aménorrhée, altération des fonctions sexuelles
- L'hyperlipidémie
- L'hypercatabolisme protidique, la myopathie cortisonique et les ruptures tendineuses
- L'hypertension artérielle, l'hypokaliémie, la rétention hydrosodée
- L'ostéoporose cortisonique
- Les effets cutanés : l'acné, les vergetures, les ecchymoses...
- L'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire [21]

➤ Obésité facio-tronculaire, prise de poids, syndrome de Cushing et hyperlipidémie.

Les glucocorticoïdes induisent une prise de poids souvent modérée, de l'ordre de quelques kilos environ. Ils vont plutôt modifier l'aspect physique. Le visage va s'arrondir et aura un aspect « lunaire » tandis qu'au niveau de la nuque, une bosse apparaîtra donnant un aspect de « bosse de bison ».

Il s'agit d'un tableau clinique typique du syndrome de Cushing et se caractérise par une obésité facio-tronculaire due à une mauvaise répartition des graisses dans la partie supérieure du corps, et au niveau du cou...

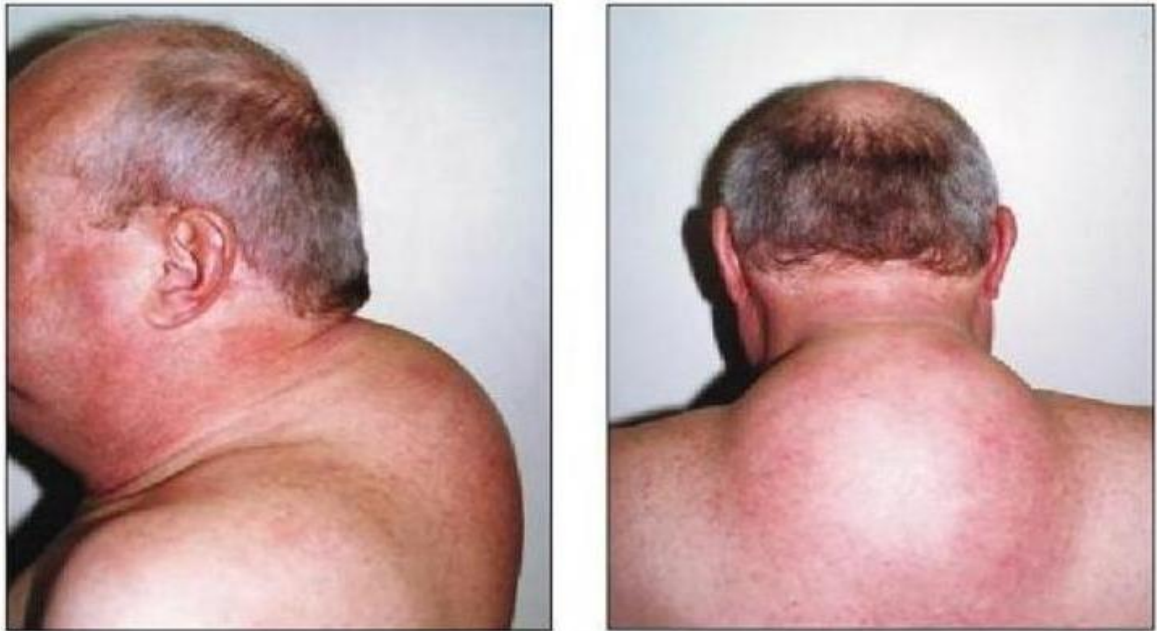


Figure 5 : L'exemple d'une « bosse de bison », d'après Hôpital Bachir Mentouri à Alger [48].



Figure 6 : L'exemple d'un « visage arrondi d'aspect lunaire », d'après Philippe Vez et Rene Auffray, hopital bichat Paris. [49]

Actuellement, on estime qu'après trois mois de traitement, environ 40 à 60% des patients vont présenter une prise de poids et/ou une modification significative de leur aspect physique. Les sujets qui semblent les plus à risque de cette prise de poids concernent les femmes, les plus jeunes et les sujets en surpoids avant l'instauration de la corticothérapie. Par ailleurs, l'augmentation du risque est proportionnelle aux doses prescrites. En effet, le risque de prise de poids et/ou de modification du physique pourrait augmenter à partir **des doses à 10 mg par jour d'équivalent Prednisone**. Ces effets indésirables concernent surtout les cures longues et ne seront visibles qu'après plusieurs mois de traitement.

Ces effets indésirables sont réversibles à l'arrêt du traitement. Néanmoins, un régime alimentaire et un exercice physique régulier seront bénéfiques et limiteront cette prise de poids.

- Effets cutanés : acné, folliculites bactériennes et autres pathologies infectieuses cutanéomuqueuses, vergetures, érythrose, purpura, ecchymoses, télangiectasies, atrophie épidermique, dermique et hypodermique, troubles de la pilosité, retard de cicatrisation, troubles de la pigmentation

Longtemps les corticoïdes ont été utilisés hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) et ont été détournés de leurs usages principaux. En effet ils ont été mis à profit dans le domaine de la cosmétologie par leur fort pouvoir dépigmentant chez les femmes africaines. Mais il n'en demeure pas moins que les effets indésirables cutanés des GC contre-indiquent largement cet effet dépigmentant, ce qui implique la plus grande vigilance chez les adeptes des crèmes blanchissantes ! Les utilisatrices de ces crèmes doivent faire très attention aux produits vendus sur internet ou à la sauvette dans la rue, malheureusement ce sont les plus toxiques et fabriquées dans de mauvaises conditions d'hygiène. La loi française interdit la fabrication de cosmétique dépigmentant à base d'**hydroquinone**, de **cortisone** ainsi que les dérivés du mercure. Les effets indésirables qu'elles peuvent induire peuvent être très graves pour la santé. [22]

L'**hydroquinone**, qui n'est pas un GC, rend la peau plus épaisse, plus rugueuse et induit des petits boutons très foncés. [22]

La **cortisone** peut faire pousser des poils sur le visage et le corps, induire des infections, de l'acné et des vergetures... [22]

Parmi les effets indésirables cutanés, on note : les vergetures et ecchymoses, les infections notamment à la base de la pilosité, l'acné et bien d'autres encore...A ce jour, il est difficile actuellement de statuer quant à leur fréquence d'apparition pouvant s'étendre de 5 à plus de 70% des patients !! Autant dire que ce type d'effet indésirable ne doit pas être négligé et doit être pris très au sérieux surtout chez les sujets déjà atteints de pathologies dermatologiques.

Les manifestations cutanéomuqueuses se caractérisent par une érythrose du visage et du tronc, par un développement de l'acné et de la séborrhée surtout présents chez la femme à hypertrichose modérée mais pouvant conduire parfois à une topographie masculine ! Néanmoins ces signes sont souvent sous la dépendance d'une hyperandrogénie. [23]



A.



B.

Figure 7. A. L'érythrose du visage [50] et B. l'hypertrichose [51], signes cliniques de l'hypercorticisme.

La raréfaction du tissu cellulaire sous cutané explique le développement de vergetures présents majoritairement au niveau de l'abdomen, des flancs, de la racine des membres. La fragilité cutanée va favoriser l'apparition des hématomes, des ecchymoses et va rendre difficile le processus de cicatrisation. Ces signes de fragilité cutanée et de vergetures sont dus à une hypocortisolémie. [22]

En résumé, les effets indésirables cutanés des GC sont plutôt liés à leurs propriétés métaboliques et immunosuppressives. En effet, les complications cutanées liées aux

propriétés métaboliques sont représentées par l'atrophie cutanée, les vergetures, l'acné papulo-pustuleuse, l'hyperpilosité et les retards de cicatrisation. Les complications cutanées liées aux propriétés immunosuppressives sont dominées par des infections mycosiques (dermatophyties), parasitaires (gale norvégienne), bactériennes ou virales (les virus du groupe de l'herpès). [23]

➤ Diabète

Les corticoïdes sont connus sous le terme de « glucocorticoïdes » de par leur action hyperglycémiant. Cette complication métabolique dépend de plusieurs facteurs : [23]

-la **structure chimique** : les molécules oxygénées en position 11 et 17 (l'hydrocortisone) sont les plus hyperglycémiantes. La prednisone aurait une action hyperglycémiant près de quatre fois supérieure à celle de l'hydrocortisone et près de trente fois supérieure à celle de la dexaméthasone. [23]

-des **demi-vies plasmatiques** (demi-vie plasmatique : c'est le temps qu'il faut pour que la concentration plasmatique d'un médicament diminue de moitié, elle permet de prévoir la fréquence d'administration du médicament pour obtenir la concentration plasmatique souhaitée). [23]

-des **demi-vies biologiques** : elle correspond à la durée d'inhibition de l'axe HHP [hypothalamo-hypophysaire surrénalien]. (Demi-vie biologique : temps nécessaire pour que la substance chimique perde la moitié de son activité pharmacologique ou physiologique) [23]

D'un point de vue physiologique, cet effet hyperglycémiant est nécessaire à la protection des fonctions glucose-dépendantes du cerveau. Le but est de maintenir un apport de sucre suffisant nécessaire à une activité cérébrale normale. Comment ces molécules vont permettre l'augmentation du glucose endogène ?

Ces glucocorticoïdes vont agir à plusieurs niveaux :

-au niveau du foie, ils vont contribuer à la synthèse hépatique du glucose.

-au niveau des tissus adipeux, l'utilisation périphérique du glucose sera quant à elle diminuée.

-au niveau des muscles, ils vont stimuler la néoglucogenèse qui sera alors augmentée. (Néoglucogenèse = synthèse de glucose à partir d'acides aminés et de glycérol).

-au niveau des récepteurs à l'insuline, les GC vont diminuer l'activité des récepteurs insuliniques. Ainsi, l'insuline ne pourra plus exercer son effet hypoglycémiant. [24]

- au niveau digestif, ils augmentent également l'absorption et le transport intestinal du glucose.

Ces différents effets vont être à l'origine d'une augmentation de la glycémie, et expliqueraient l'apparition d'un diabète cortico-induit (diabète de type 2) voire une aggravation d'un pré-diabète ou même la révélation d'un diabète latent. [24]

Cette pathogenèse du diabète cortico-induit est assez complexe tant par les divers mécanismes d'action de ces stéroïdes de synthèse et peut toucher jusqu'à 50 % des patients sous corticothérapie selon les auteurs.

Par ailleurs, il a été décrit des cas non négligeables de comas hyperosmolaires fatals suite à un traitement sous corticoïdes.

Alors autant de raisons pour prévenir les complications métaboliques des glucocorticoïdes. [24]

- Hypercatabolisme protéidique, myopathies, ruptures tendineuses.

La fonte musculaire va être responsable d'une amyotrophie, principale cause de l'asthénie physique intense. L'existence des troubles hydro-électrolytiques particulièrement l'hypokaliémie augmenterait l'apparition des crampes musculaires.

- Aménorrhée, altération des fonctions sexuelles

L'autre signe fonctionnel à prendre en compte concerne les troubles génitaux. Chez la femme, cela se manifeste par une aménorrhée due à une irrégularité menstruelle et une virilisation alors que chez l'homme, ces signes sont plus discrets et se caractérisent par une impuissance ainsi qu'une diminution de la libido. [19]

Ces troubles des fonctions sexuelles sont fréquents mais transitoires et disparaissent à l'arrêt du traitement. [19]

- Hypertension Artérielle, hypokaliémie

L'Hypertension Artérielle est souvent modérée et asymptomatique. Le diagnostic sera posé lors de la mesure de la pression artérielle par le médecin. On estime environ à 20 % le nombre de patients ayant une hypertension artérielle et recevant une corticothérapie. Il est difficile actuellement d'énumérer les facteurs de risques d'hypertension artérielle cortico-induite. Cependant, la fréquence d'apparition d'HTA est plus élevée chez les sujets âgés ou ceux ayant des antécédents familiaux ou personnels d'hypertension artérielle. Cependant, le risque serait faible pour des doses de glucocorticoïdes inférieures à 15-20 mg/jour en équivalent prednisone. Cet effet indésirable peut apparaître dès les tous premiers jours de traitement sous Prednisone ou Prednisolone. Mais dans la plupart des cas, on observe cette augmentation de la pression artérielle après plusieurs semaines voire plusieurs mois de traitement. Cet effet indésirable est réversible à l'arrêt du traitement. [19]

- Ostéoporose cortisonique

La plupart des praticiens savent qu'il existe un risque d'ostéoporose sous corticothérapie. Mais paradoxalement, les prescriptions de traitements adjuvants pour prévenir l'ostéoporose cortisonique sont peu nombreuses.

Même les rhumatologues, dermatologues et internistes avouent ne pas toujours prescrire des traitements préventifs de l'ostéoporose sous corticothérapie.

Les GC agissent sur les ostéoblastes en réduisant leur activité de synthèse, leur différenciation et en augmentant leur apoptose. Ils vont réduire également la production et l'activité de facteurs de croissance indispensables à leur activité dans la formation osseuse (IGF-1, TGF- β).

Cette action sur les ostéoblastes peut être le facteur déclencheur dans le développement de l'ostéoporose cortisonique.

Ils vont par ailleurs diminuer l'absorption intestinale du calcium et sa réabsorption rénale.

In vitro, les corticoïdes pourraient être responsables d'une augmentation du nombre des ostéoclastes au début de la corticothérapie. [42]. Ainsi il existe un risque fracturaire sous corticoïdes. La prévalence des fractures ostéoporotiques varie de 30 à 50%. Ces estimations sont généralement issues d'études hospitalières et non de la population générale. Une étude issue d'une base de données de praticiens généralistes britanniques (GRPD : General Practice Research Database) [42] a permis une comparaison entre des patients traités par corticoïdes au long cours comparés à des sujets témoins appariés pour l'âge et le sexe. Il a été observé un risque de fracture non vertébrale, de fracture de l'extrémité supérieure du fémur et un risque de fracture vertébrale.

Le risque fracturaire individuel est difficilement estimable. En effet, la perte osseuse est variable d'un patient à un autre et certains patients ne feront pas de fractures. Il existe cependant quelques facteurs de risques à souligner :

- Le risque est plus important si la Densité Minérale Osseuse est basse avant l'instauration de la corticothérapie : surtout chez les femmes ménopausées et les hommes ayant un hypogonadisme.
- La perte osseuse est dose et durée dépendante et elle est plus rapide dans les six premiers mois de traitement sous GC.
- La présence d'une maladie sous-jacente : une prévalence de 50% observée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) sous GC au long cours.
- Le risque de chute et donc de fracture est plus important chez les patients âgés traités par des benzodiazépines ou à acuité visuelle réduite. [42]

En conclusion, Il a été mis en évidence une relation étroite entre le risque de fracture et la dose de GC : une augmentation rapide du risque de fracture était possible dès le 6^{ème} mois de traitement et une diminution dès le 3^{ème} mois suivant l'arrêt de la corticothérapie. [42]

- Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Les accidents de sevrage et hypocortisolémie liée à l'arrêt brutal des corticoïdes.

L'administration des GC provoque la mise au repos de l'axe hypothalamohypophysaire, où est secrété le cortisol endogène. Ainsi, suite à cet afflux de molécules synthétiques, l'organisme va ainsi réduire la production d'hormones corticoïdiennes. Ce qui explique que lors d'un arrêt soudain d'un traitement prolongé, on observe bien souvent une insuffisance surrénalienne aiguë.

Cette freination est fonction de la puissance des corticoïdes (temps de demi-vie biologique important) et de la durée d'administration.

En effet, les GC exercent un effet de rétrocontrôle négatif tant au niveau hypophysaire qu'hypothalamique inhibant ainsi l'axe corticotrope [figure 4]. Ces molécules vont empêcher la synthèse de **CRH** hypothalamique (**Corticotropin-Releasing Hormone**) par réduction de son acide ribonucléique messager. La libération de CRH hypothalamique

sera alors inhibée dans le système porte hypothalamohypophysaire. Au niveau de l'hypophyse, les GC vont inhiber la synthèse et la sécrétion d'ACTH (adrénocorticotrophine) par la cellule corticotrope. Cet effet inhibiteur des GC sur la sécrétion d'ACTH est rapide. Pour une corticothérapie de moins de cinq jours, la récupération de l'axe corticotrope est rapide voire immédiate. Contrairement à une administration de GC en cure longue, on observe une inhibition durable de l'axe corticotrope responsable d'une mise à repos des surrénales. Cliniquement, on verra apparaître une atrophie surrénalienne secondaire à la baisse de l'ACTH, responsable d'une insuffisance surrénalienne.

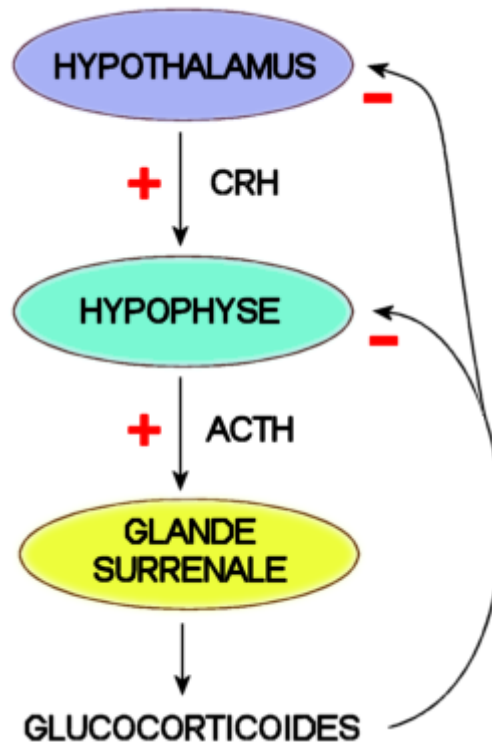


Figure 8. L'action des glucocorticoïdes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire [56]

Par ailleurs, on ne doit pas exclure l'existence de variabilité interindividuelle sur la persistance de l'inhibition de l'axe corticotrope à l'arrêt de la corticothérapie. C'est la sensibilité individuelle aux GC qui pourrait apporter une explication à cette variabilité mais cette hypothèse reste encore à valider à ce jour. Il faut surtout prendre en compte deux facteurs importants influant cette inhibition : la posologie et la durée du traitement. Ainsi, un traitement de 5 jours, où est administrée chez un patient une dose de 40 mg/m² d'EP [Equivalent Prednisone=pour 5 mg de prednisone on aura 5mg de prednisolone, 4 mg de méthylprednisolone, 25mg de cortisone, 20 mg d'hydrocortisone, 4 mg de triamcilonne, 0,6-0,75 de bétaméthasone et 0,75 mg de dexaméthasone] suffit à bloquer l'axe corticotrope de façon prolongée. Il est en de même pour un traitement prolongé avec des posologies plus faibles, 10 mg/jour d'EP, où le risque d'insuffisance surrénalienne sera tout aussi important.

Enfin, la survenue d'insuffisance surrénalienne est également fonction de l'horaire d'administration. La prise d'une dose unique le matin va être moins suppressive sur la fonction surrénalienne que la même dose administrée le soir. C'est pour cette même raison que la substitution est réalisée en une prise le matin chez un patient en cours de récupération de la fonction surrénalienne lors de l'arrêt de la corticothérapie. Ceci va permettre une meilleure récupération de la fonction surrénalienne.

➤ Les effets indésirables infectieux.

La propriété immunosuppressive des corticoïdes va permettre une réduction de l'action néfaste du système immunitaire surexprimé lors de pathologies auto-immunes. Mais cette action d'affaiblissement de l'immunité, bien que bénéfique dans le traitement des pathologies auto-immunes, va engendrer des effets indésirables infectieux. Par quels mécanismes les GC vont-ils exercer leurs rôles d'immunosuppresseurs ?

Les glucocorticoïdes exercent une action d'affaiblissement de l'**immunité notamment cellulaire**, en effet l'**immunité humorale** étant peu touchée.

L'**immunité innée** ou **cellulaire** comporte les monocytes-macrophages, les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, les mastocytes et les cytokines. On observe sous l'action des GC, une redistribution des macrophages du compartiment vasculaire vers les compartiments lymphoïdes. On estime à 40% la baisse des monocytes circulants 4 heures après l'administration de 400 mg d'hydrocortisone. Les mécanismes biologiques des monocytes-macrophages sont également altérés incluant une diminution du chimiotactisme et de la phagocytose, ainsi qu'une diminution de la production de monoxyde d'azote et de la synthèse d'IL1, IL6 et de TNF α . La maturation des monocytes-macrophages est également réduite impliquant une réduction de leur migration au site de l'inflammation. Par ailleurs, la présentation de l'antigène au macrophage est altérée suite à une diminution de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de type II à leur surface. [13]

Les GC provoquent une augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants (PNN), suite à une augmentation de leur libération médullaire, d'une démargination et de l'inhibition de leur migration vers les sites de l'inflammation (conséquence d'une inhibition de leur adhésion aux cellules endothéliales). Une inhibition de leur apoptose est également observée. On estime à 50% l'augmentation du nombre de PNN circulants en moyenne 5 heures après l'administration de 40 mg de prednisone per os. Enfin, les GR ont une action inhibitrice sur l'activation et les fonctions des PNN : cela implique une diminution du chimiotactisme, de la phagocytose et de la libération des E,R,O. (Espèces Réactives de l'Oxygène) [13]

Concernant les autres polynucléaires, on observe une baisse de 50% du taux de polynucléaires éosinophiles circulants 15 jours après le début du traitement par 40 à 80 mg d'EP par jour. Ces molécules entraînent également une dégranulation des mastocytes et des polynucléaires éosinophiles. [13]

Les GC exercent une action inhibitrice de la transcription des gènes codant pour la synthèse des cytokines intervenant dans la mise en œuvre des réponses inflammatoire et immunitaire : IL1 [IL : InterLeukine), IL2, IL3, IL4, IL12, GM-CSF [Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor], INF γ [Interferon], TNF α [Tumor Necrosis Factor]. [13]

Les GC entraînent une importante diminution du nombre de lymphocytes circulants. Cela concerne toutes les sous-populations lymphocytaires, mais plus préférentiellement la sous populations de lymphocytes T CD4. Cette baisse de lymphocytes est due à deux mécanismes : une redistribution des lymphocytes du secteur vasculaire vers le secteur lymphoïde, expliquant l'apparition d'une lymphopénie transitoire, ainsi que l'induction de l'apoptose des lymphocytes activés. Ceci est observé par une baisse de 50 % du taux de lymphocytes circulants quatre heures après l'administration de 400 mg d'EP, avec un retour à la normale en 24 heures. [13]

D'autre part, certaines études ont montré que la lymphopénie est responsable de la survenue d'infections opportunistes comme la pneumocystose chez des patients atteints de connectivites. D'ailleurs, chez les sujets atteints du VIH traités par corticoïdes au long cours, des taux de LTCD4 inférieur à 200, 250 ou 300/mm³ constitueraient des facteurs de risque d'infections bactériennes à *Pneumocystis jirovecii*. En pratique courante, cette surveillance se limiterait aux patients ayant reçu des doses quotidiennes de prednisone supérieures à 15 mg par jour (20 mg pour certaines équipes médicales), traités depuis au moins un mois et ayant un de taux de lymphocytes totaux inférieur à 600/mm³. La lymphopénie va donc être recherchée et mesurée de telle façon à prédire la survenue de complications infectieuses par l'administration d'anti-infectieux. [13]

Qualitativement, les GC vont réduire l'activation et la prolifération des lymphocytes T. Cela aura pour conséquence un déséquilibre de la balance Th1/Th2 impliquant une diminution de la réponse Th1 nécessaire à l'activation des macrophages et la stimulation des réponses cellulaires T cytotoxiques et prolifératives. Il y aura une baisse de la sécrétion par les macrophages, des cytokines qui orientent la réponse immunitaire cellulaire vers une réponse Th1 (IL1, IL12) ainsi que les cytokines produites par les sous-populations de lymphocytes Th1 (IL2, IFN γ et TNF α). En effet, les GC exercent une action inhibitrice sur les facteurs de transcription que sont le NF κ B (Nuclear factor-kappa B) et l'AP-1 (activator protein 1) nécessaires à la synthèse par les monocytes-macrophages de nombreuses cytokines, notamment l'IL1. [13]

Au niveau de **l'immunité humorale**, outre la lymphopénie T, est observée également une lymphopénie B sous corticoïdes, ceci s'explique par une redistribution du secteur vasculaire vers le secteur lymphoïde, moins marquée toutefois que la lymphopénie T. [13]

Cette action des GC sur l'immunité humorale va se traduire par une diminution de la production des immunoglobulines (Ig), une baisse de la synthèse de nombreuses cytokines (IL1 à IL6, IFN γ) responsables de l'activation de la production des Ig par les LB activés. On peut aussi voir apparaître, une augmentation du catabolisme des Ig entraînant une baisse du taux des Ig circulants. A partir de fortes doses de corticoïdes, 20 à 250 mg par jour, pendant une période courte de 4 à 41 jours, on estime à 15% la baisse du taux d'IgG circulant et de 16% celle du taux d'IgA observées environ deux à quatre semaines après le début du traitement. En revanche, aucune variation du taux d'IgM n'a été observée. [13]

L'explication plausible à cette lymphopénie T et B pourrait provenir d'une diminution de la coopération entre les lymphocytes T et B par suppression de l'activité des lymphocytes T. [12]

Enfin, il a été aussi conclu qu'une administration de faibles doses de GC pendant une longue période de traitement engendre également une perturbation de l'immunité

humorale. En effet, l'administration de doses d'EP supérieures à 12,5 mg par jour pendant plus d'un an, entraîne une baisse des taux sériques d'IgG et d'IgA (=baisse de l'activité lymphocytaire B). [13]

En résumé, les GC vont surtout altérer l'immunité à médiation cellulaire causant des complications infectieuses. Ils seront aussi responsables d'une réactivation voire d'une aggravation d'une maladie latente.

Dans la revue « Corticothérapie et risque infectieux » [13], il a été démontré l'imputabilité de la corticothérapie dans l'apparition d'infections graves, souvent à germes opportunistes chez des patients sous GC ou présentant un syndrome de Cushing. [13]

Dans cette même revue précédemment citée [13], il a été préconisé, au vu des données publiées, d'effectuer un dépistage d'une infection chronique chez les patients recevant une corticothérapie systémique. Cela concerne tout particulièrement les patients ayant reçu une dose de plus de 10 mg d'équivalent prednisone par jour. La quantification du risque infectieux sous corticoïdes reste tout de même difficile tant les facteurs confondants sont nombreux et intriqués comme le terrain sous-jacent, les traitements immunosuppresseurs associés, la dose et la durée de la corticothérapie... Cette revue de médecine interne a permis la publication d'un essai clinique randomisé mené en double insu afin d'évaluer la tolérance des corticoïdes comparativement à un placebo. Cette méthode expérimentale que représente cet essai clinique a permis d'avoir un niveau de preuve le plus élevé pour confirmer et quantifier la responsabilité directe des corticoïdes dans la survenue des infections. A partir d'une méta-analyse [12] comportant 71 essais cliniques randomisés, et réalisés dans une période allant de 1960 à 1988, une étude tirée de cette même revue a été effectuée sur 2111 adultes traités par corticothérapie systémique pour une pathologie inflammatoire. Cette étude a été comparée aux 2087 patients contrôlés. L'âge moyen des patients était de 46 ans (26-75 ans). Les pathologies sous-jacentes étaient d'origine pulmonaire, neurologique, rhumatismale, hépatique, rénale, glomérulaire et intestinale. La durée moyenne de la corticothérapie était de 21 jours. Certaines études ont été exclues de cette méta-analyse, en particulier celles incluant dans leur protocole thérapeutique d'autres immunosuppresseurs ou un traitement prophylactique anti-infectieux. A l'issue de cette méta-analyse, il a été bien confirmé une augmentation statistique significative du risque infectieux liée à la corticothérapie, soit 12,7% des complications infectieuses dans le groupe traité contre 8% dans le groupe placebo (le risque relatif étant de 1,5). [13]

Par ailleurs, il a été recherché, la corrélation entre la survenue d'une infection et la dose quotidienne, la dose cumulée ou la durée de la corticothérapie. Le premier constat était l'absence de complication infectieuse quand la dose quotidienne d'EP était inférieure à 10 mg par jour. C'est à partir des doses quotidiennes supérieures à 20 mg d'EP par jour : entre 20-40 mg par jour qu'apparaissaient les complications infectieuses soit 6,8 % dans le groupe traité contre 3,2% dans le groupe placebo (avec un RR de 2,1). Pour des doses quotidiennes de plus de 40 mg d'EP par jour, 13,5% d'infections ont été observées contre 6,3% pour le groupe placebo, soit un RR de 2,1%. A noter que les patients ayant reçu une dose de plus de 40 mg d'EP étaient traités pendant 12 jours en moyenne contre une durée de 28 jours pour les patients recevant 20 à 40 mg d'EP par jour. Ceci expliquerait les RR analogues dans ces 2 groupes comparativement au placebo. [13]

Concernant la dose cumulée de corticoïdes administrés, elle permet de prendre en compte dans les calculs à la fois la dose quotidienne et la durée du traitement. Les estimations tirées de cette méta-analyse, ont montré que le risque infectieux augmentait chez les patients ayant reçu une dose cumulée de plus de 700 mg d'EP, avec un RR de 2. [13]

Cependant, il existe une imprécision des données concernant la nature des complications infectieuses et la possibilité que seules les infections les plus graves aient été retenues. Ce qui implique une sous-estimation du risque. Ces derniers insistent sur la prudence à avoir avant de conclure que les seuils de 10 mg d'EP par jour ou de plus de 700 mg de dose cumulée d'EP, constitueraient en réalité des « limites de sécurité » fiables. En effet, les patients présents dans ces études ont été sélectionnés sur l'absence de multi pathologies et/ou de traitements associés susceptibles d'augmenter le risque infectieux lié à la corticothérapie. [13]

L'autre point de discussion dans cette étude concernait le lien entre la durée de la corticothérapie et l'apparition de l'immunosuppression. A ce jour, il n'y aucune donnée qui permette d'avoir une idée précise à ce sujet. En effet, il faudra prendre en compte le schéma de prescription tout autant que la dose moyenne administrée.

Ainsi, toutes ces études ont démontré l'imputabilité des GC sur l'apparition d'une réactivation voire une aggravation d'infections préexistantes.

Cela concerne particulièrement : la tuberculose (infection bactérienne), l'herpès et la varicelle (infection virale), l'amibiase et l'anguillulose (infection parasitaire) sans oublier des candidoses buccales et digestives (infection fongiques).

Les risques d'aggravation ou de réactivation de maladies infectieuses sous-jacentes. [13]

La tuberculose

La corticothérapie pourrait constituer un facteur de risque dans le développement d'une tuberculose chez les sujets porteurs d'une **Infection Tuberculeuse Latente** (ITL). Par ailleurs, on ne sait toujours pas à partir de quelle dose et de quelle durée de traitement apparaît ce risque. L'incidence de la tuberculose chez les patients traités par GC n'est toujours bien définie. Au Royaume-Uni, il a été observé que l'administration dans les 120 jours précédant le diagnostic de tuberculose à fortes doses ($\geq 7,5$ mg d'EP par jour), est un facteur de risque de réactivation de tuberculose latente. Cependant, ce facteur de risque n'était pas retrouvé chez les patients ayant arrêté le traitement depuis plus de six mois. Il a été conclu que le risque de développer une tuberculose chez un sujet sous GC et ayant une ITL, se manifeste surtout au début de la corticothérapie (dans les premiers mois) et sera d'autant plus élevé que la dose prescrite est importante. [13]

La pratique d'une **IntraDermoRéaction** (IDR) pourrait s'avérer utile chez les patients sous GC et être proposée à des sujets à risque de tuberculose notamment :

- ceux en provenance d'une zone de forte endémie
- ayant une tuberculose maladie traitée de façon inadéquate dans le passé
- ayant eu des séquelles radiologiques et n'ayant jamais été traités
- ayant eu d'autres facteurs de risque comme le diabète, le tabagisme, la dénutrition ou une maladie respiratoire chronique.

Sous corticothérapie, le seuil de positivité de l'IDR a été fixé à 5 mm pour le diagnostic d'une ITL. [13]

Récemment, un nouveau test sanguin de diagnostic de tuberculose est disponible. Cela consiste en un dosage d'IFN γ sécrété par les lymphocytes T d'un individu en présence d'antigènes mycobactériens spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*. L'avantage du test est qu'il ne requière qu'un seul prélèvement sanguin et ne présente pas de réactivité croisée avec le BCG. Comparativement à l'IDR, ces tests ont une meilleure spécificité avec plus de 76% et une meilleure sensibilité située entre 85 et 92 %. Mais leur place dans le diagnostic d'une ITL ou d'une tuberculose maladie n'est toujours pas bien définie. [13]

La varicelle

Des cas graves de varicelle ont été décrits [13] chez des patients traités par des GC par voie systémique pour un purpura thrombopénique idiopathique ou pour un asthme sévère. Il s'agit notamment de patients n'ayant jamais contracté la varicelle auparavant, qui s'infectent au décours d'une corticothérapie systémique. Certains auteurs attirent l'attention sur le risque qu'encourt le patient sous corticothérapie en particulier durant la phase d'incubation de la varicelle. Néanmoins aucune étude à ce jour ne permet véritablement de conclure sur les liens de causes à effets entre l'exposition aux GC et le risque de développer une varicelle. Certaines équipes médicales se contentent de la recherche d'antécédent de varicelle chez un sujet sous corticoïdes. S'il n'y a pas eu d'antécédent d'infection à VZV (Virus-Varicelle-Zona), dans ce cas il peut être proposé de pratiquer une sérologie au patient. Ce qui va permettre d'éduquer au mieux le patient dont la sérologie est négative, à éviter tout contact avec un sujet atteint de varicelle ou de zona, et de prévenir son médecin traitant en cas de contact accidentel avec une personne infectée. [13]

Les hépatites virales.

L'hépatite B

La réactivation d'une hépatite B est majoritairement due aux GC utilisés comme traitement immunosuppresseur. En effet, les corticoïdes vont avoir une action directe sur la réplication du virus de l'hépatite B en activant la réplication de celui-ci.

Ainsi, chez les patients porteurs de l'antigène HBs soumis à un traitement immunosuppresseur, la Lamivudine a été proposée pour prévenir la réactivation du virus de l'hépatite B. C'est une étude menée dans un hôpital israélien entre 1997 et 2000, qui a montré que sur 18 patients, 13 d'entre eux ne présentaient aucune réplication virale 21 mois après l'arrêt de la Lamivudine. En revanche, chez les 5 autres patients non traités par la Lamivudine, deux d'entre eux présentaient une réplication virale symptomatique. L'aboutissement de cette étude a permis de démontrer l'intérêt de la Lamivudine dans la

prévention des réactivations du virus de l'hépatite B chez les patients porteurs de l'antigène HBs et traités sous immunosuppresseurs. [13]

L'hépatite C

Les GC sont responsables également d'une augmentation de la réplication du virus de l'hépatite C, cet effet est rapidement réversible après l'arrêt du traitement. En pratique, les seules recommandations à effectuer consistent au dépistage du virus de l'hépatite C avant toute initiation sous corticothérapie, et la mise en place de paramètres de surveillance des fonctions hépatiques (surtout en cas de positivité du dépistage). Il n'y a pas de contre-indication en cas d'hépatite C mais une surveillance par des sérologies. [13]

La pneumocystose

Les GC constituent un facteur de risque de survenue de pneumocystose chez les patients transplantés, sous chimiothérapie ou ayant une maladie systémique. Le risque est surtout observé chez les patients atteints de la maladie de Wegener. En pratique courante, l'administration prophylactique par triméthoprime-sulfaméthoxazole est effectuée dans les six mois qui suivent une allogreffe de moelle osseuse, cette prophylaxie doit être poursuivie si la corticothérapie est maintenue au-delà de six mois. Parfois, les équipes médicales se basent plutôt sur la détermination du taux de LTCD4 pour prendre des décisions. D'autres préfèrent mettre en place une prophylaxie aux patients ayant reçus une dose de GC d'au moins 20 mg par jour en EP pendant au moins un mois, surtout pour ceux ayant un autre traitement immunosuppresseur ou en facteur de risque d'immunosuppression. [13]

Les infections fongiques.

Il existe des risques de développer des Infections Fongiques Invasives (IFI) sous corticothérapie prescrite à fortes doses. Même si on connaît dorénavant la relation dose-effet, on ne sait toujours pas évaluer la dose seuil au-delà de laquelle apparaît le risque de développer une IFI. [13]

Afin de prévenir l'apparition de candidoses oropharyngées, Il est fortement recommandé un rinçage de la bouche...surtout dans les GC inhalés. [13]

La grippe, pneumocoque.

Les infections pulmonaires peuvent être de très mauvais pronostic chez les sujets immunodéprimés. Il est fortement conseillé de vacciner les patients sous GC, en particulier contre la grippe et le pneumocoque bien que le bénéfice ne soit toujours pas démontrée à ce jour. Cependant, une étude a prouvé que la sécrétion d'anticorps spécifiques après vaccination antigrippale, ne semble pas perturbée chez les malades bronchitiques chroniques sous GC à la posologie de dix mg par jour depuis plus d'un mois, comparés aux sujets non corticothérapés. De même avec les vaccins antipneumococque, l'immunogénicité n'était pas altérée chez des patients vaccinés le jour de l'instauration d'une corticothérapie prescrite pendant un mois pour traiter une bronchite chronique, à la dose initiale de 37,5 mg par jour. [13]

L'anguillulose

Il s'agit d'une parasitose due à un nématode particulier qui peut persister longtemps dans l'organisme par l'existence d'un cycle d'auto-infection interne. Cette infection parasitaire, peut se réactiver et être symptomatique suite à une immunodépression secondaire aux corticoïdes. Mais elle peut aussi se manifester sous la forme d'une anguillulose maligne, potentiellement mortelle. Les GC pourraient consister un facteur de risque d'anguillulose qui peut s'exprimer soit par une simple éosinophilie ou par une anguillulose maligne. La démarche à adopter consiste en l'administration d'Ivermectine= Stromectol ® chez les sujets ayant séjourné en zone d'endémie. [13]

Le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)

Les résultats de l'impact de la corticothérapie chez les patients atteints du VIH reposeraient sur une diminution de la multiplication des LTCD4 non affectés par le VIH. En effet, l'administration de prednisolone à la dose de 0,3 à 0,5 mg/kg par jour, pendant une durée de six mois à dix ans, associée ou non à un traitement antirétroviral, provoquerait un retard du nombre de LTCD4, sans augmenter la charge virale. En effet, la prednisolone va diminuer l'activation du système immunitaire consécutive à l'infection par le VIH, et induirait l'apoptose des LTCD4 non touchées par le VIH. Bien que de l'existence des effets indésirables graves n'a toujours pas été démontrée, la corticothérapie reste cependant un facteur de risque d'ostéonécrose aseptique de hanche chez les malades du VIH. [13]

Infection	Recherche des facteurs de risque favorisant les complications infectieuses sous corticoïdes	Bilan à effectuer avant la corticothérapie	Instauration d'un traitement anti-infectieux prophylactique
Tuberculose	tuberculose antérieure insuffisamment traitée séquelles radiologiques originaire d'une zone d'endémie tabagisme, diabète, maladie respiratoire chronique, dénutrition corticothérapie prévue à une dose d'au moins 15 mg/jour	radiographie du thorax IDR (intra-dermo réaction à la tuberculine) ou quantiféron	traitement d'une infection tuberculeuse latente.
Varicelle	absence de varicelle antérieure	sérologie VZV à contrôler	
Hépatite B	sujets porteurs chroniques du VHB (Ag HBS+)	sérologie HBV à contrôler	
Hépatite C	sujets porteurs chroniques du VHC	sérologie HCV à contrôler	
Pneumocystose	CD4 > 250/mm ³	numération des LTCD4	
Anguillulose	séjour en zone d'endémie	interrogatoire.	
Grippe			vaccination

Tableau 8. Le résumé des recommandations pour prévenir les complications infectieuses sous glucocorticoïdes. [13]

Ce qu'il faut retenir

Connaissant ces risques de diminution de la résistance aux infections, des précautions sont donc à mettre en œuvre afin de surveiller et de prendre des mesures en cas de force majeure. Ces précautions vont reposer sur une radiographie du thorax afin de rechercher une tuberculose latente ainsi qu'un traitement prophylactique en cas d'infection tuberculeuse ancienne ou latente. Il va de soit de ne pas utiliser les glucocorticoïdes en cas d'infections bactériennes et mycosiques non contrôlées. On ne donnera pas non plus ces molécules lors d'infections virales évolutives telles que l'herpès, la varicelle et le zona. Enfin, il ne faut pas oublier qu'il existe une contre-indication à la vaccination par virus vivants (rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose BCG, fièvre jaune, varicelle, polyomyélite) chez un sujet sous corticothérapie. [13]

➤ Les accidents digestifs.

En plus des effets secondaires infectieux, il peut y avoir des effets indésirables non infectieux qui sont dépendants de la dose et sont, par conséquent plus importants lors de l'usage de doses élevées en corticoïdes et lors de traitements d'une durée de plusieurs années. Ainsi, une corticothérapie prise à faible dose (10 mg /24 heures d'équivalent prednisolone) pendant un laps de temps très court, soit une semaine environ, entraînera peu d'effets secondaires et ne nécessiterait pas un arrêt progressif comme le traitement au long cours l'exige.

Les GC sont connus pour induire des symptômes digestifs bénins (régurgitation acide, crampes d'estomac) facilement pris en charge par le médecin. Dans l'état actuel des connaissances, aucune relation de cause à effet n'a été clairement établie entre la survenue d'ulcères gastroduodénaux et le traitement par GC. Ils ne sont donc peu ou pas ulcérogènes et ne nécessitent pas de pansements gastriques couramment prescrits auparavant. D'ailleurs les corticoïdes ne sont pas systématiquement contre-indiqués en cas d'ulcère gastroduodéal à condition d'y ajouter un antiulcéreux adapté. En revanche, bien que peu ulcérogènes à faible dose, les corticoïdes associés aux AINS classiques potentialiseraient le risque d'ulcérogénicité. Leur association thérapeutique ne ferait donc pas bon ménage ! [14]

A.3. Les effets indésirables imprévisibles.

Parmi les effets indésirables imprévisibles, nous avons regroupé les effets neuropsychiques, les effets indésirables oculaires, les thromboses veineuses,

➤ Troubles neuropsychiques : effets stimulants, insomnie, troubles psychotiques

Outre leurs effets orexigènes tant redoutés par les patients et qui leur donnent mauvaise réputation, ils sont de puissants stimulants psychiques responsables d'insomnies et de nervosité. C'est surtout à doses supérieures à 40 mg d'équivalent prednisolone que l'on voit fréquemment apparaître de façon précoce des troubles psychiatriques : dépression, délires, hallucinations, agitation maniaque... [4]

- Les effets oculaires : cataracte postérieure sous-capsulaire, glaucome à angle ouvert, kératite herpétique, endophtalmie purulente

Les complications ophtalmologiques corticoïdiennes ont été décrites pour la première fois au milieu du XXe siècle. Elles sont surtout liées à une modification du tonus oculaire et à l'apparition d'une cataracte sous capsulaire (N.B : La capsule est l'enveloppe qui entoure le cristallin). Ces complications apparaissent fréquemment suite à des injections de corticoïdes sous ténoniennes et péribulbaires (injections péri-oculaires) et intravitréennes (injections intra-oculaires).

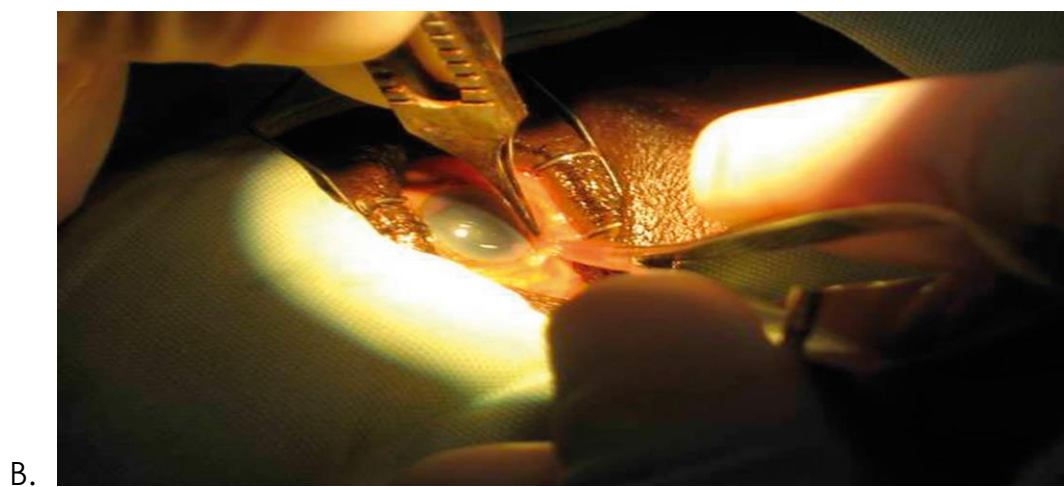


Figure 9 : A. Injection péribulbaire [53], B. Injection sous ténonienne [54]

Les GC responsables d'un glaucome

La corticothérapie générale augmente donc le risque de glaucome (réduction de l'élimination de l'humeur aqueuse) et de cataracte (dû à une opacification du cristallin par modification du métabolisme protéique) surtout chez les patients traités au long cours et à dose élevée! La fréquence d'apparition est difficile à estimer, elle dépend de la dose et de la durée d'utilisation des GC.



Figure 10 : Les différentes formes de cataractes sous-capsulaires postérieures cortico-induits. [D'après, Cataracte sous-capsulaire postérieure dans le cadre d'une rectocolite hémorragique traitée par lavements de corticoïdes] [55]



Figure 11. L'examen de fond d'œil : « le glaucome cortisonique à angle ouvert ». [D'après, Glaucome cortisonique : étude épidémiologique, clinique et thérapeutique] [56]

Les GC responsables d'une hypertonie oculaire.

L'hypertonie oculaire a été décrite pour la première fois en 1954 chez des patients sous corticothérapie générale souffrant de polyarthrite rhumatoïde.

Depuis une cinquantaine d'années, plusieurs travaux ont démontré l'existence d'une susceptibilité individuelle à l'hypertonie oculaire induite par des GC.

Récemment, il a été mis en évidence l'existence des facteurs de risque d'hypertonie oculaire cortico-induite : la prédisposition génétique (antécédents familiaux de glaucome à angle ouvert), la préexistence d'un glaucome chronique à angle ouvert, le diabète... D'autre part, la fréquence de survenue d'une hypertonie cortico-induite (> 20 mmHg) est plus élevée pour une corticothérapie locale avec 41% contre 33% pour une

corticothérapie systémique. Ceci s'explique par une faible pénétration de GC dans l'œil lors d'un traitement par voie générale même à haute dose. Par ailleurs, les injections intravitréennes d'acétonide de triamcinolone sont responsables d'une élévation moyenne de la pression intraoculaire de 6,6 mmHg. Ces mêmes auteurs ont constaté une augmentation de la pression intraoculaire supérieure à 21 mmHg chez 25,6% des patients. Avant l'injection intravitréenne d'acétonide de triamcinolone, il est actuellement mis en place un test cortisonique local pour évaluer le niveau de risque de développer un glaucome. Ce test consiste en l'application d'une goutte trois fois par jour de **Dexaméthasone®** 0,1% pendant un mois. Ainsi, si l'on obtient une augmentation de la pression intraoculaire de plus de 5 mmHg au bout de 15 jours de traitement, le patient serait un sujet à haut risque de développer un glaucome cortisonique.

Par quels mécanismes physiopathologiques les GC vont-ils provoquer une augmentation de la pression intraoculaire ?

Cette augmentation de pression intraoculaire sous corticoïdes est due à une augmentation de la résistance trabéculaire à la résorption de l'humeur aqueuse. Cette augmentation de résistance est la conséquence de plusieurs sites modifiés au niveau des structures cellulaires, sont donc identifiés :

- une altération cortico-induite de la matrice extracellulaire du trabéculum avec modification de la distribution et de la quantité de collagène, élastine et fibronectine.
- une modification d'adhésion et de taille cellulaire.
- une perturbation de l'activité transcriptionnelle des cellules trabéculaires via les récepteurs aux GC.

D'un point de vue clinique, le glaucome cortisonique se manifeste par un déficit grave et irréversible du champ visuel présent dans 15 à 28 % des cas. Dans 90% des cas, l'hypertonie persiste à l'arrêt du traitement, il y aura donc une évolution autonome du glaucome chronique. En revanche, dans 10% des cas, on verra régresser cette hypertonie en une à quatre semaines. L'hypertonie oculaire est constamment réversible avant deux mois de traitement, dans 50% des cas entre deux mois et un an, et rarement au-delà d'un an de corticothérapie.

De façon générale, tous les GC peuvent induire une élévation de la pression intraoculaire quel que soit la voie d'administration. Bien sûr cela va dépendre du corticoïde utilisé et du mode d'administration. En effet, ce sont les traitements locaux (collyres et injections intra-vitréennes) qui induisent des hypertonies précoces et de manière importante 10 jours après le début du traitement.

La molécule de **Dexaméthasone** représente le corticoïde le plus **hypertonisant**.

En général, bien que les risques de glaucome soient rares, on impose un simple arrêt de la corticothérapie ou une prise en charge par un hypotonisant en cas de glaucome non contrôlé. Bien souvent après l'arrêt du traitement on observe une baisse de la pression intraoculaire. La chirurgie sera appliquée en dernière intention en cas de persistance d'une pression élevée et entraînant un risque visuel. Par précaution, un examen ophtalmique préalable est réalisé avant la mise en place d'une corticothérapie systémique au long cours.

Les GC responsables de cataracte

Depuis le milieu du XX e siècle, la relation entre cataracte et traitement sous GC a été établie. Ainsi, la corticothérapie systémique est un facteur de risque de cataracte. Cette complication ophtalmique comporte trois caractéristiques :

- une localisation cristallinienne centrale et postérieure (cataracte sous-capsulaire postérieure)
- due uniquement aux stéroïdes ayant une activité glucocorticoïde.
- serait secondaire à la migration de cellules cristalliniennes épithéliales aberrantes.

Cette cataracte apparaît à une dose d'au moins 10 mg par jour d'EP pendant au moins un an.

Enfin, il n'existe aucun traitement réellement efficace à ce jour bien que la vitamine C ait été proposée et que les bienfaits de la vitamine E aient été démontrés sur un modèle animal. La chirurgie est le seul traitement médical validé de la cataracte sous-capsulaire postérieure.

La ChorioRétinopathie Séreuse Centrale.

La **CRSC** (Chorio Rétinopathie Séreuse Centrale) se manifeste par un **Décollement** séreux du neuroépithélium et/ou de l'**Epithélium Pigmenté** (DEP) rétinien. Elle est localisée au niveau **fovéolaire** ou **justafovéolaire** et est responsable d'un « syndrome maculaire » se caractérisant par une baisse d'acuité visuelle centrale. Les GC constituent un facteur de risque de chorio-rétinopathie soit 37 % face à d'autres facteurs de risque tels que la grossesse (7,1%) et l'antibiothérapie (6,2%). Le traitement de la **CRSC** va simplement reposer sur une éviction des facteurs de risque, dans ce contexte-là, un arrêt de la corticothérapie sera donc nécessaire.

Ainsi, les trois principales complications ophtalmiques de la corticothérapie systémique sont **l'hypertonie oculaire, la cataracte sous-capsulaire postérieure et la CRSC**. La cataracte et la CRSC sont de pathologies symptomatiques et conduisent donc le patient à une prise en charge thérapeutique. En revanche, l'hypertonie oculaire est asymptomatique. On doit donc faire attention au patient ayant eu des antécédents familiaux de glaucome, et veiller à une surveillance régulière pour dépister et traiter de façon précoce ce glaucome cortisonique. [15]

- L'essentiel à retenir sur l'iatrogénie des GC.

Les effets précoces et rarement évitables :

Insomnies, Augmentation de l'appétit et ou prise de poids

Les effets connus surtout chez les sujets à risque ou prenant des traitements favorisants :

Acné, Diabète, HTA, Ulcère gastroduodénal, Hyperlipidémie

Les effets doses-dépendantes :

Myopathie, Hypokaliémie, Aspect Cushingoïde,

Ostéonécrose aseptique

Dépression hypothalamo-hypophysaire

Retard de cicatrisation

Sensibilité aux infections

Les effets retardés et insidieux :

Athérosclérose

Cataracte

Retard de croissance

Ostéoporose

Atrophie cutanée

Stéatose hépatique

Les complications rares et imprévisibles : Glaucome, Psychose et pancréatite

B. La classification des complications générales et de la gêne induite sous corticoïdes suivant leur fréquence d'apparition dans la population générale : enquête transversale réalisée en septembre 2007. [26]

Bien que les effets indésirables de la corticothérapie soient bien connus, la littérature médicale est étonnamment pauvre à ce sujet, la fréquence d'apparition et la gêne induite par une corticothérapie systémique n'ont que rarement été étudiés. La dernière étude date de septembre 2007 où une enquête transversale a été menée à l'aide d'un questionnaire électronique par courriel aux 860 médecins membres du réseau sentinelle. Ce questionnaire était composé de questions à choix simple ou à choix multiples pour évaluer la perception qu'ont les médecins généralistes de la gêne induite sous corticothérapie systémique prolongée face aux patients traités. Deux cent quatre-vingt-treize médecins (34 %) ont répondu au questionnaire. Il s'agissait essentiellement d'hommes (87 %) voyant pour 48 % d'entre eux 400 à 600 patients par mois. [26]

Le problème de l'étude est que l'on ne savait pas si la perception par les médecins généralistes de cette gêne induite par les corticoïdes était superposable aux ressentis des patients. En effet, les effets indésirables les plus évoqués par les médecins généralistes étaient peu fréquents (troubles digestifs, œdèmes des membres inférieurs) ou considérés comme graves (HTA, diabète, ostéonécrose aseptique).

B.1. Les résultats de l'enquête.

Ces résultats ont donc été comparés aux déclarations des 115 patients suivis dans un service de médecine interne, recevant une corticothérapie orale au long cours (>3 mois de traitement). La majorité des patients étaient des femmes (82%), avec un âge moyen de 51 ans. Ces patients étaient traités pendant 44 à 48 mois, à la posologie moyenne de 15 mg /jour sous prednisone (95%) ou prednisolone (5%) le plus souvent pour un lupus (33%) un Horton (15%) ou de myosite inflammatoire (10%). [26]

Ainsi, les effets indésirables les plus rapportés par les patients comme étant les plus gênants étaient la lipodystrophie (25%) suivi de la prise de poids (18%), les troubles neuropsychiatriques (16%) ainsi que l'insomnie (9%).

B.2. La classification des effets indésirables considérés comme les plus gênants suivant leur fréquence d'apparition.

Effet Indésirable	Perception des médecins	Vécu des patients
Prise de poids >3 kg	59,4 %	18,3 %
Lipodystrophie	14,7 %	25,2 %
Troubles cutanés	8,5 %	5,2 %
Diabète	6,2 %	4,3 %
Insomnie	4,4 %	9,6 %
Irritabilité, anxiété, dépression	3,1 %	15,7 %
Myopathie/crampes	1,7 %	7,8 %
Œdème des membres inférieurs	1,0 %	0 %
Ostéonécrose aseptique	0,7 %	2,6 %
Épigastalgies	0,3 %	2,6 %
Hypertension artérielle	0 %	1,7 %
Hyperphagie	0 %	0 %
Tremblements	0 %	7,0 %
Modification du cycle menstruel	0 %	0 %

Tableau 9 : La classification des effets indésirables considérés comme les plus gênants suivant leur fréquence d'apparition. [26]

Les conclusions de l'enquête ont montré une sous-estimation de la gêne induite par les troubles neuropsychiatriques (estimée par 3% des praticiens comme étant la plus gênante) alors que la prise de poids quant à elle, a été surestimée par 59% des praticiens comme étant l'effet indésirable le plus gênant. La gêne induite par les troubles de l'humeur était sous-estimée. Cette discordance peut s'expliquer par le fait que ces manifestations psychiatriques ne sont pas visibles et que les patients n'osent pas les rapporter spontanément à leurs généralistes. Reste à savoir si notre enquête sur la corticothérapie systémique va aboutir à des résultats concordants par rapport à ceux analysés par le réseau sentinelle. [26]

B.3 Le coût de la prise en charge des complications liées aux corticoïdes.

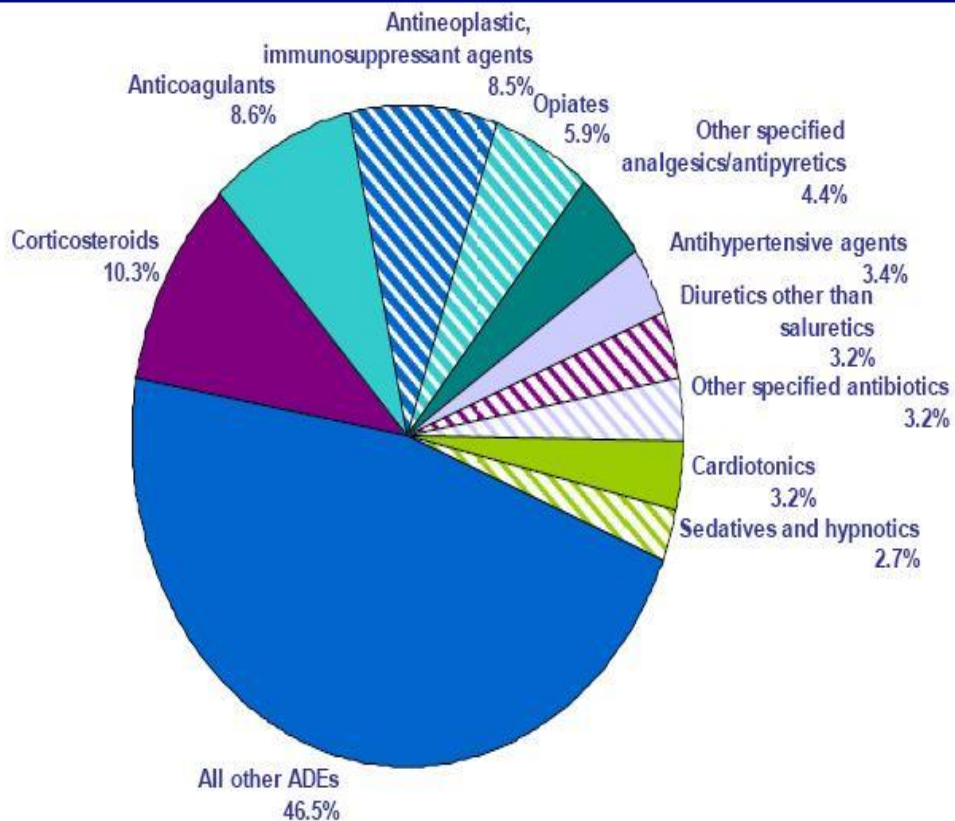
Il est difficile actuellement d'estimer le coût des frais hospitaliers engendrés par la prise en charge des complications liées aux GC. En France rares sont les études publiées à ce sujet mais qui constituerait une donnée importante. En effet les coûts peuvent être réduits par des mesures préventives adaptées. Les entretiens AVK (anti-vitamines K) sont la mise en pratique d'un suivi du traitement sous anticoagulant en officine visant à réduire les complications et de surcroît les hospitalisations imputables à celles-ci. Au cours de l'enquête, une patiente a été admise dans le service de médecine interne suite à une

insuffisance surrénalienne causée par un arrêt brutal des GC. Le manque d'éducation thérapeutique constituerait donc une des raisons majeures des hospitalisations suites aux complications corticoïdiennes.

Au sein des établissements hospitaliers américains, parmi toutes les classes pharmaceutiques, les corticoïdes ont le plus fort taux d'effets indésirables soit 10,3% devant les anticoagulants avec 8,9% et les immunosuppresseurs avec 8,5%. [cf. figure 12].



Figure 4. Most common specific causes of adverse drug events (ADEs)* in U.S. hospitals, 2004



* More than one event can be recorded during a hospital stay. This is based on a total of 1,364,100 events in 1,211,100 hospital stays with at least one ADE event recorded.
 Source: AHRQ, Center for Delivery, Organization, and Markets, Healthcare Cost and Utilization Project, Nationwide Inpatient Sample, 2004.

Figure 12 : La classification des médicaments ayant un fort taux d'effets indésirables [D'après Adverse Drug Events in U.S. Hospitals, 2004][57]

Les français sont de forts grands consommateurs de médicaments au niveau mondial. Il aurait été ici fort intéressant d'évaluer le taux d'effets indésirables liés aux GC face aux autres classes thérapeutiques utilisés en France.

En résumé, les GC sont des molécules qui nécessitent la plus grande prudence quant à leurs usages et requièrent une surveillance rigoureuse à l'instauration du traitement jusqu'au sevrage.

IV. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA CORTICOTHERAPIE SYSTEMIQUE CHEZ TRENTE PATIENTS HOSPITALISES DANS LE SERVICE DE MEDECINE INTERNE A HURIEZ. (CHRU, Lille).

C'est au cours du stage hospitalo-universitaire effectué en médecine interne qu'il m'a paru utile d'effectuer un travail de mémoire sur la corticothérapie systémique. Avec l'équipe médicale, nous nous sommes aperçus que les patients avaient un réel besoin d'éducation thérapeutique, que malheureusement souvent débordé le personnel médical ne pouvait répondre à la demande de chacun. Durant mon stage hospitalo-universitaire, je me suis rendue compte qu'au cours de la réalisation de l'enquête, bon nombre de patients me questionnée pour essayer de comprendre leur maladie et savoir si le traitement instauré était réellement efficace. Il fallait donc accompagner le patient pendant son hospitalisation, le rassurer tout en essayant d'apporter le maximum d'informations vis-à-vis de sa maladie et de sa thérapeutique. Les questionnaires ont été remplis à partir des dossiers médicaux mais surtout au cours des entretiens avec les patients. Cela m'a permis non seulement d'en tirer le maximum d'informations mais surtout de visualiser les difficultés qu'ont les patients face à leur maladie et dans le suivi de leur traitement.

Il a fallu d'abord faire un travail de recherche sur les pathologies que l'on pouvait rencontrer en médecine interne, accompagner l'équipe médicale du diagnostic au traitement (professeur, médecin, interne ainsi que des stagiaires en médecine) et identifier les molécules de GC utilisées ainsi que leur posologie.

Enfin, pour collecter le maximum d'informations nécessaire à mon enquête, je me suis basée sur le dossier médical de chaque patient (antécédents médicaux, poids, âge, traitements antérieurs), sur leur ressenti face à la tolérance et l'efficacité de la corticothérapie systémique.

A. Les pathologies rencontrées en médecine interne sous corticothérapie systémique.

La plupart des pathologies systémiques en médecine interne sont auto-immunes et nécessitent un traitement immunosuppresseur. Pour la grande partie des cas, le chef de file des molécules utilisées dans les protocoles thérapeutiques reste les corticoïdes. Ils occupent une place majeure de par leur efficacité mais surtout parce qu'ils apportent un réel confort en début du traitement.

Nous sommes donc intéressés aux différents traitements sous corticoïdes (molécule utilisée ainsi que le dosage) appliqués aux différentes pathologies relatives à la médecine interne.

Près de 60 % des maladies ont des GC comme traitement de première intention : la Maladie de HORTON (MH) ; le Lupus érythémateux disséminé (LED) ; la pseudo-polyarthrite rhizomélique ; la sclérodermie ; le syndrome de Gougerot –Sjögren ; les dermato-polymyosites ; la maladie de Still et les vascularites : la maladie de Wegener et la périartérite noueuse ; la PolyArthrite Rhumatoïde (PAR) ainsi que le syndrome de Raynaud.

A.1.La Maladie de HORTON (MH)

➤ L'étiologie.

Elle correspond à une artérite gigantocellulaire de l'artère temporale. Les sujets les plus touchés sont ceux âgés de plus de 50 ans et classiquement de plus de 70 ans, avec deux fois plus de femmes touchées que les hommes. Actuellement on ne connaît toujours pas son origine mais certaines hypothèses pourraient être la cause de son déclenchement : il pourrait s'agir d'une association avec le HLA DR4, une exposition solaire voire même une exposition antérieure à certains agents infectieux. [27]

➤ La clinique.

Les signes cliniques évocateurs sont les manifestations oculaires et constituent de véritables sonnettes d'alerte. Le grand risque est la perte de vue pouvant être irréversible ! En cas de diplopie transitoire, d'une paralysie oculomotrice, d'une douleur à la mobilisation oculaire, des hallucinations visuelles, le pharmacien doit prévenir le patient quant à l'urgence de contacter le médecin traitant car le risque encouru est la survenue d'une cécité dans 20% des cas. Cette cécité peut même devenir bilatérale et irréversible dans 25 à 50 % des cas. Autant dire que le pharmacien doit redoubler de vigilance car il s'agit là d'une véritable urgence ophtalmique ! Les autres signes cliniques généraux comme la fièvre à 39-40° C, l'anorexie ainsi que la perte de poids ne sont présentes dans le HORTON que dans 10% des cas. Enfin on peut voir dans certains cas des manifestations rhumatismales telles une Polyarthrite Rhumatoïde et encore plus rarement des arthrites. [27]

➤ Le diagnostic positif.

En pratique courante, on effectue une biopsie de l'artère temporale. On verra bien souvent des lésions d'artérites inflammatoires accompagnées d'une infiltration granulomateuse (cellules géantes) prédominant dans la média. [27]

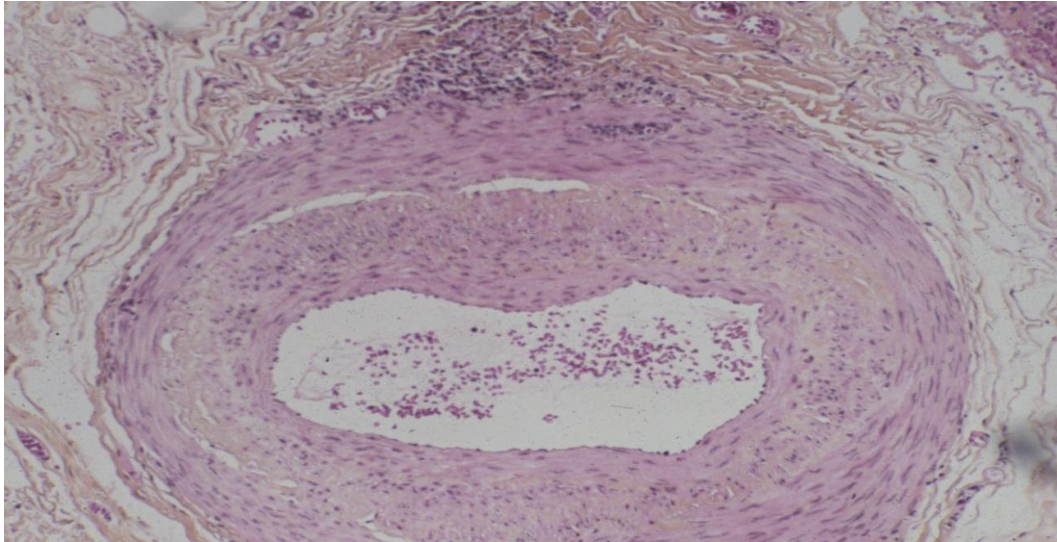


Figure 13. Biopsie de l'artère temporale. [27].

Dans 70% des cas, la Biopsie de l'Artère Temporale (BAT) est positive avant l'instauration d'une corticothérapie et dans 50% des cas elle l'est toujours deux semaines après le début du traitement. L'écho-doppler des artères temporales peut être réalisé pour rechercher la présence d'artérite par identification du signe du halo périvasculaire. Il ne remplacera pas la BAT puisque ce signe du halo périvasculaire disparaît sous corticoïdes.

➤ Le traitement de la MH.

La corticothérapie systémique est le traitement de référence pour la MH. Aucune autre thérapeutique y compris les biothérapies ne peut être envisagée du fait d'une efficacité moindre. D'ailleurs, d'après une étude française randomisée, les bolus intraveineux de GC sont les plus efficaces et il n'existe pas actuellement d'autres alternatives thérapeutiques toute aussi performante. La durée de traitement minimum requis est de deux ans en règle générale. En effet, moins d'un patient sur deux est sevré en moins de deux ans ! Autant dire que l'éducation thérapeutique doit être prioritaire pour ce traitement chronique et permettre au malade de comprendre l'intérêt d'une bonne observance afin d'éviter les rechutes. [27]

La phase d'attaque repose sur une administration de 0,5 mg/kg/j de prednisone per os sans signe de gravité oculaire et jusqu'à la normalisation des signes cliniques et de la CRP. En revanche on augmentera la dose à 1-2mg/kg/j de prednisone per os en présence de complications oculaires. En règle générale, deux à quatre semaines sont nécessaires pour obtenir une amélioration de l'état général. L'efficacité étant rapidement atteint, on

recherche toujours par la suite la dose minimale efficace et en veillant au cours de cette régression posologique qu'il n'y ait pas d'effets rebond. [27]

On effectue alors une décroissance posologique :

- par paliers, jusqu'à la dose minimale efficace (=phase d'entretien) maintenue pendant 1 an, avec une baisse de 10% de la dose tous les 15 jours

Parfois, on retrouve en plus des GC, des traitements antiagrégants plaquettaires qui divisent par quatre le nombre de maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) chez les patients atteints d'un HORTON. Le Méthotrexate peut-être également inclu dans la thérapeutique lorsqu'il y a atteinte des vaisseaux de l'arche aortique. [27]

A.2. La Pseudo-Arthrite Rhizomélique (PPR)

Sa fréquence représente 0,1 à 0,5% de la population de plus de 50 ans aux Etats-Unis et jusqu'à 2% chez les plus de 60 ans au Royaume-Uni. [28]

➤ L'étiologie

L'origine de la maladie n'est pas encore définie. Certains facteurs favorisants (notamment infectieux : *Mycoplasma pneumoniae*) pourraient favoriser son apparition. [27]

➤ La clinique

Elle se caractérise par plusieurs symptômes :

- des douleurs accompagnées de raideur chez les sujets de plus de 60 ans surtout localisées au niveau de la ceinture scapulaire (épaule et cou) et pelvienne (hanche et bas du dos). [28]

- des manifestations articulaires des mains, poignets, genoux

- une altération de l'état général avec fièvre, fatigue, amaigrissement.

➤ Le diagnostic

Il repose sur une évaluation de symptômes chez les plus de 50 ans caractérisés par une douleur matinale persistante avec raideur pénible du cou, des épaules et de la ceinture pelvienne accompagnés d'examens biologiques sanguins d'inflammation : VS et CRP augmentés. Néanmoins, il est nécessaire d'établir un diagnostic différentiel par des examens complémentaires puisque cette association de symptômes peut correspondre à différentes affections. En effet, ces manifestations musculo-squelettiques peuvent mimer les symptômes cliniques d'une Pseudo-Arthrite Rhizomélique. Le gonflement des articulations périphériques (mains), la présence d'érosions articulaires radiologiques et d'anticorps anti-peptides citrulline (anti CCP) sont en faveur de la PolyArthrite Rhumatoïde. Il est difficile également de différencier les Spondylarthropathies à débuts tardifs d'une Pseudo-Arthrite Rhizomélique. Les antécédents familiaux, le typage HLA B 27 et une efficacité moindre de la corticothérapie peuvent aider au diagnostic. [28]

➤ L'évolution de la maladie

Le traitement va permettre une rémission en une semaine chez presque 80% des patients. Ce n'est qu'après 3 ou 4 semaines de traitement que la réduction posologique sera envisagée pour éviter au maximum les rechutes à court terme. Le syndrome inflammatoire est normalisé à 4 semaines de traitement. [28]

➤ Le traitement

Les GC constituent le traitement de référence. Il faudra déterminer la dose initiale, les modalités de diminution de posologie ainsi que la durée optimale.

La Prednisone est la plus souvent prescrite en France à une dose de 0,20 mg/kg. En effet, à cette dose est observée une rémission en sept jours chez 80% des patients.

La prévention de l'ostéoporose cortisonique par des médicaments anti-ostéoporotiques est indispensable et se faisant à base de Calcium et Vitamine D chez les plus de 65 ans. Pour les patients plus jeunes, le traitement vitamino-calcique n'est envisagé qu'avec un T-score de 1,5 ou plus bas de densité osseuse.

Le Methotrexate sera proposé en cas de corticodépendance et comme alternatif à la corticorésistance.

Les anti-TNF a sont moins ou pas administrés. [28]

A.3. Le Lupus Erythémateux Disséminé (LED)

➤ L'étiologie

Le LED ou maladie « aux cents visages », est une maladie auto-immune : ce sont les auto-anticorps produits de façon inadéquate, qui vont se diriger contre différents organes et induire un dysfonctionnement de ceux-ci. Il touche plus les femmes que les hommes (9 femmes pour 1 homme). [29] [30] [31]

➤ La clinique

Les manifestations osseuses et articulaires sont présentes dans 60 à 90% des cas. Elles se caractérisent par des arthralgies des petites articulations (mains et poignet), des arthrites et parfois une polyarthrite qui se distingue d'une Pseudo-Arthrite Rhizomélique par l'absence de sinovites et d'érosions osseuses. [29] [30] [31]

Les manifestations cutané-phanériennes représentent 50% des cas.

Au niveau du visage, on verra apparaître une éruption surtout localisée au niveau des pommettes et du nez. On la qualifie d'érythème en vespertilion ou aile de chauve-souris. Il peut également atteindre le cuir chevelu, les cheveux tomberont à l'endroit des lésions mais cette chute capillaire sera réversible.

Il existe également des manifestations cardiaques rénales musculaires et bien d'autres encore... [29] [30] [31]

➤ Le diagnostic

Il s'agit d'abord de le différencier avec les autres formes cliniques de lupus :

-Lupus Erythémateux Chronique (LEC) qui comporte le lupus discoïde, *tumidus*, *pernio* (à type d'engelures) et profond (o panniculite) ;

-Lupus Erythémateux Cutané Aigu (LEA ou LECA) ;

-Lupus Erythémateux Cutané Subaigu (LES ou LECS)

Le LED peut aussi s'apparenter aux autres connectives auto-immunes, avec lesquelles il est parfois associé : sclérodermie, Syndrome de Goujerot-Sjögren, etc.

C'est une maladie dite « polymorphe » d'expression variée. Elle peut parfois mimer d'autres pathologies comme la Sclérose en plaque lorsque l'atteinte est neurologique ou mimer des maladies organiques lorsque qu'elle est localisée sur un organe ou un système.

Le diagnostic n'est pas facile à établir une multitude d'examens complémentaires seront donc à établir pour pouvoir différencier le LED des autres maladies. [29] [30] [31]

➤ Le Traitement

Les **Anti-Inflamatoires-Non-Stéroïdiens** sont utilisés en première intention.

Les **Antipaludéens de synthèse** ont aussi montré leur efficacité : **l'hydroxychloroquine=Plaquenil®** 400mg/j. Une surveillance ophtalmologique annuelle est nécessaire à la recherche de signes de toxicité rétinienne, qui imposent l'arrêt du traitement.

Dans les formes viscérales, le traitement repose sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs.

La **Prednisone ou Cortancyl®** est le corticoïde de référence. La posologie est de 1 mg/kg/j utilisée dans la prise en charge des formes graves : la glomérulonéphrite proliférative diffuse ainsi que l'anémie hémolytique. Est associé au traitement, la prévention des effets indésirables propres aux GC par adjonction de traitements adjuvants et régime alimentaire approprié.

En générale, la CorticoThérapie (CT) d'attaque est prescrite pendant 4 à 6 semaines.

La réduction posologique se fait par diminution de 10% de la dose antérieure, tous les 10 à 15 jours. Le sevrage doit être précédé de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.

Les fortes doses de GC peuvent être utilisées dans les poussées graves rénales et neurologiques par voie intraveineuse. Cela consiste à injecter des doses massives les GC appelées « bolus de GC » à raison de 1 g de méthylprednisolone (Solu-médrol IV®) en une heure pendant 3 jours consécutifs, relayée par une CT per os.

Enfin les immunosuppresseurs sont employés dans les formes viscérales graves ou corticodépendantes. Dans les protocoles traditionnels, on retrouve le cyclophosphamide ainsi que l'azathioprine. [29] [30]

A.4. La Sclérodermie

De la même famille que le lupus et la polyarthrite rhumatoïde, la Sclérodermie est une maladie auto-immune rare mais sérieuse qui se caractérise par un durcissement de la peau. Elle possède des caractéristiques communes avec ces maladies notamment une forte prédominance chez les femmes adultes. En effet, elle est trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Elle est surtout présente chez la population âgée de 30 à 50 ans mais peut se déclarer aussi chez les enfants et les personnes âgées. [32] [33]

➤ L'étiologie

Ni contagieuse ni héréditaire, la cause exacte de la maladie n'est toujours pas bien définie. Dans cette maladie, c'est la production excessive de collagène (protéine qui constitue les tissus conjonctifs des tendons et des ligaments) qui va provoquer un durcissement des tissus par un dépôt du collagène excédentaire dans la peau et les autres organes du corps. [32] [33]

➤ La clinique

Le tableau clinique caractéristique repose sur un ensemble de symptômes comprenant :

- des engourdissements et des douleurs des extrémités augmentés par le froid et le stress émotionnel ;
- un épaissement et durcissement de la peau ;
- un gonflement des mains et des pieds particulièrement le matin
- une perte de flexibilité secondaire au durcissement graduel de la peau surtout au niveau des bras, du visage ou des mains ;
- des problèmes digestifs avec des difficultés à avaler [32] [33]

➤ Le diagnostic

Il n'existe pas de test permettant un diagnostic fiable de la Sclérodermie et excluant les autres pathologies. C'est par l'expérience du médecin qu'une situation clinique complète peut-être établie (comparaison des symptômes, des antécédents médicaux, et examen face aux résultats des tests sanguins et des biopsies). [32] [33]

Une fois l'établissement du diagnostic, le médecin peut déterminer s'il s'agit d'une forme localisée ou généralisée.

➤ L'évolution de la maladie.

Cette maladie dégénérative peut durer toute une vie et constitue une véritable gêne pour le patient et peut devenir fatale dans certains des cas.

➤ Le traitement

Aucun médicament ou traitement ne sont actuellement capables de guérir de cette maladie. Ils vont atténuer les symptômes et minimiser l'atteinte des organes.

Habituellement, on traite avec des traitements topiques comme des hydratants ou des crèmes corticostéroïdes.

Pour la prise en charge du syndrome de Raynaud, quelques recommandations sont à conseiller :

- Rester bien au chaud quand il fait froid et se vêtir de vêtements appropriés (des gants).
- Essayer d'éviter les situations stressantes pouvant déclencher une attaque
- Faire du sport pour maintenir la souplesse du corps et améliorer la circulation...

Les GC sont surtout utilisés pour atténuer les symptômes du raidissement et des douleurs articulaires.

En général, la **Prednisone** est prescrite à une dose faible de 5 à 10 mg/ j au cours d'une sclérodémie systémique. A cette posologie, elle est efficace dans les atteintes articulaires inflammatoires en association avec un traitement de fond par Méthotrexate.

Il est possible de voir administrer une corticothérapie à la dose de 15 mg/j dans la prise en charge des atteintes interstitielles pulmonaires lorsqu'elles sont évolutives en association avec un traitement immunosuppresseur chez certains patients.

Dans le cas d'une péricardite volumineuse ou responsable d'une mauvaise contraction des ventricules, une corticothérapie peut-être indiquée à la dose de 0,5 mg/j de Prednisone.

Pour une myosite causant un déficit musculaire et une élévation des enzymes musculaires, une CT peut-être administrée à la dose de 1 mg/kg, qui sera réduite après trois semaines de traitement.

Dans les formes œdémateuses de la sclérodémie systémique, il est recommandé de ne pas dépasser une dose de 15 mg/j, en effet la survenue d'une complication rénale sclérodémique est importante chez ces patients. C'est pourquoi il est proposé au patient sclérodémique, la prescription d'un IEC de façon à réduire la survenue d'une complication rénale même si cette attitude n'est pas validée.

Autant dire que le dosage de la CT peut passer du simple au double suivant le stade de gravité de la maladie. [32] [33]

A.5. Le syndrome de Gougerot-Sjögren

C'est une maladie auto-immune des glandes exocrines. Il est responsable d'un tarissement des sécrétions notamment salivaires et lacrymales. [34]

Elle concerne 0,5% de la population française et de 2 à 5% chez les plus de 55 ans et est plus présente chez les femmes (90%) que chez les hommes. [34]

➤ L'étiologie

Comme la plupart des maladies auto-immunes, il n'existe pas une cause mais plusieurs causes à la fois génétiques et environnementales qui peuvent expliquer la survenue de la maladie. [34]

➤ Le diagnostic

Diagnostiquer un syndrome sec va reposer sur deux phénomènes : la xérostomie (sécheresse de la bouche) et la xérophtalmie (sécheresse des yeux).

Concernant la xérostomie, on verra apparaître une sensation de bouche sèche, un besoin de s'hydrater, une modification du goût accompagnée de douleur dans la bouche mais aussi une fissuration au niveau de la bouche et de la lèvre. La xérophtalmie se manifeste par une sensation de corps étrangers, de brûlure, rougeur et démangeaison, les paupières souvent collées le matin mais surtout une absence de larmes.

Il ne faut pas oublier d'exclure certains facteurs causant le syndrome sec : l'infection par l'hépatite C ou le VIH, l'antécédent de radiothérapie de la tête ou du cou, un lymphome préexistant, une sarcoïdose, la ménopause, le diabète, l'amylose et certains médicaments (hydroxyzine, dexchlorphéniramine, amitriptyline...)

Enfin pour poser le diagnostic positif d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, il faut établir une série de tests et d'examens qui permettent d'objectiver les deux sécheresses :

✓ Sécheresse buccale

Test du morceau de sucre : normalement chez un sujet ne déglutissant pas, le morceau de sucre fond en 3 ou 4 minutes. L'allongement de ce temps objective la réduction du flux salivaire.

Abaissement du pH buccal au-dessous de 6.

La sialographie et/ou la scintigraphie sont nécessaires, ainsi qu'une biopsie de plusieurs glandes salivaires (recherche des anticorps impliqués et précision du diagnostic anatomo-pathologique). D'autre part, l'infiltration de plasmocytes et de lymphocytes induit un rétrécissement de la lumière des canaux excréteurs. Tout ceci conduit à une xérostomie. D'ailleurs la biopsie révélera des lésions atrophiques du parenchyme des glandes salivaires.

Un taux élevé d'anticorps antinucléaires et autres anticorps dirigés contre les structures des tissus salivaires.

✓ Sécheresse oculaire

Test de **SCHIEMER** : cela consiste à mesurer la sécrétion lacrymale au moyen de bandelette de papier absorbant, par comparaison avec la mesure chez un sujet normal.

➤ La clinique

L'ensemble des glandes exocrines est affecté. Des cellules lymphocytaires et plasmocytaires s'infiltrent dans ces glandes et induisent à terme une destruction de leur parenchyme et la constitution d'un syndrome sec. On verra apparaître chez ces patients : -un syndrome sec oculaire et buccal mais aussi une sécheresse de la muqueuse vaginale, de la peau, des voies aériennes supérieures (gorge sèche), des voies aériennes

inférieures (laryngotrachéite), des muqueuses digestives (œsophagite, gastrite atrophique, insuffisance pancréatique exocrine). [34]

➤ L'évolution

Il existe trois sortes de complications :

Des complications pulmonaires avec fibrose interstitielle diffuse pouvant être fatale mais rare

La survenue d'un pseudo-lymphome par infiltration lymphocytaire et plasmocytaire

La survenue d'une hémopathie maligne par prolifération lymphoïde : leucémie lymphoïde du type maladie de Waldenström ou lymphosarcome. [34]

➤ Le traitement

Hyposialie : Artisial® à raison de 6 à 8 pulvérisations par jour.

Sulfarlem® (anétholtrithione) : 3 comprimés par jour.

Syaline-spray : 6 à 8 pulvérisations par jour.

Teinture de jaborandi (pilocarpine): X gouttes avant les repas.

Sécheresse oculaire : Nombreuses préparations de larmes artificielles (Dulcilarmes®, Gel-larmes®, Celluvisc®, Visméd®, Hylovis®...).

Mais on peut aussi traiter par des agonistes des récepteurs muscariniques (à action cholinergiques) tels que le chorhydrate de pilocarpine =Salagen® soit une gélule de 5 mg 4 fois par jour. Environ 60% des malades observent une amélioration du syndrome sec buccal et 40% du syndrome sec oculaire avec le **Salagen®**.

Traitement de fond : Il repose principalement sur le Plaquénil® et la CT avec les effets indésirables que cela engendre.

La CT est habituellement prescrite à petites doses, 10 à 15 mg suffisent à avoir une efficacité. Difficile de l'arrêter, il est souvent proposé aux patients des cures courtes de telle façon à réduire le risque d'effets indésirables. [34]

A.6. La dermatomyosite et la polymyosite

La polymyosite est une pathologie de type connectivite caractérisée par une inflammation des muscles. [35]

➤ L'étiologie

Aucune connaissance à ce jour sur l'origine de la maladie, mais on suspecte une probable réaction auto-immune suite à une infection. Pouvant intervenir à toutes les

tranches d'âges, elle reste dominante chez les plus de 50 ans. Deux fois plus de femmes sont atteintes que les hommes. [35]

➤ Le diagnostic

Il va reposer sur des examens complémentaires notamment :

- Recherche d'anticorps antinucléaires
- Recherche d'une élévation des enzymes au niveau musculaire (CPK, aldolase, transaminase, LDH).
- L'électromyographie va permettre d'objectiver des signes d'atteintes musculaires.
- La biopsie musculaire indispensable à la recherche de lésions musculaires caractéristiques. [35]

➤ La clinique

Dans 50% des cas, le patient se plaindra de douleurs musculaires accompagnées d'une diminution progressive de la force des muscles de la ceinture (épaule, hanche et cuisse) et du cou. On verra apparaître parfois une augmentation du volume des muscles avec parfois la présence d'œdèmes. Le patient pourra également avoir des problèmes de déglutition, liée à une atteinte des muscles de la face et de la gorge, une chute des paupières et une vision double. Une fibrose suivie d'une rétraction musculaire peut survenir chez certains malades plus tardivement. [35]

Dans 50% des cas, le patient aura plutôt des signes cutanés caractérisés par des rougeurs du visage avec gonflement des paupières, mais aussi des rougeurs avec desquamations des membres en particulier aux mains. [35]

Des atteintes inflammatoires articulaires, un syndrome de Raynaud, fièvre, amaigrissement peuvent-être également présents dans le tableau clinique. [35]

En revanche, les atteintes cardiaques (myocardite) et pulmonaire (pneumopathie interstitielle) sont de très mauvais pronostic. [35]

➤ Le traitement

En première intention, les polymyosites et dermatomyosites sont traitées par des **immunomodulateurs** que sont les **GC** à fortes doses (1mg/kg/j de prednisone). Une fois la phase aiguë inflammatoire passée, la kinésithérapie sera alors la prise en charge indispensable au remodelage musculaire. [35]

L'amélioration des symptômes s'observe en moyenne en 3 à 8 semaines après le début de la corticothérapie. Les fortes doses en prednisone (1mg/kg/j) sont maintenues pendant une durée de 4 à 10 semaines environ, jusqu'à diminution des signes cliniques et une nette diminution ou normalisation des enzymes musculaires. La régression posologique pourra alors être entreprise par diminution de 10% de la dose précédente

toutes les 2 à 3 semaines jusqu'à la recherche de la dose minimale efficace à maintenir. Il est à noter que de simples fluctuations des taux de CPK ne justifient en rien la modification de la CT de base. [35]

Néanmoins chez 30 à 50% des polymyosites et des dermatomyosites vont développer une résistance, une intolérance ou une dépendance aux GC, justifiant alors l'ajout d'une seconde ligne thérapeutique agent immunosuppresseur ou Ig par voie intraveineuse. [35]

La maladie de Still et les vascularites : maladie de Wegener, périartérite noueuse.

A.7. La maladie de Wegener

Maladie auto-immune correspondant à une vascularite systémique, la maladie de Wegener, est caractérisée par un aspect anatomopathologique de granulome et une localisation oto-rhino-laryngologique et pulmonaire. Cette vascularite touche les petits et moyens vaisseaux. [36]

➤ L'étiologie

L'origine de cette maladie semble provenir d'une infection bactérienne à *E.coli*, mais rien n'est encore prouvé à ce jour. [36]

➤ Le diagnostic

Les **ANCA** (anticorps antineutrophiles cytoplasmiques) à taux élevé constituent la preuve de l'existence de la maladie. Cependant, en cas de négativité du test, le diagnostic ne doit pas être rejeté. [36]

➤ La clinique

Fréquentes et d'apparition précoce, les manifestations ORL sont présentes en première ligne chez un sujet touché par un Wegener. Le patient développera une rhinite croûteuse et ulcérée, avec obstruction, rhinorrhée purulente et sanglante

Le tableau clinique comportera également des manifestations pulmonaires (douleurs thoraciques, dyspnée, toux sèche et hémoptysies), des manifestations rénales (glomérulonéphrite avec HTA et protéinurie), neurologiques (atteinte nerveuse périphérique), cutanéomuqueuses avec purpura, locomotrices avec arthralgies et ophtalmiques avec keratoconjonctivite. [36]

➤ L'évolution

Dans un tiers des cas, on peut voir apparaître une rechute de la maladie accompagnée de poussées différentes des poussées observées initialement. [36]

➤ Le traitement

Classiquement la thérapeutique d'un Wegener, comporte le cyclophosphamide ainsi qu'une CT. Le cyclophosphamide est administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines à une posologie de 2 mg/kg. [36]

Les GC sont administrés à une posologie de 1 mg/kg/j de prednisone. Dans la prise en charge des formes sévères, on administrera des bolus de méthylprednisolone à une posologie élevée de 7,5 à 15 mg/kg/j) pendant 3 jours. [36]

Une fois la rémission atteinte, on maintiendra la posologie du cyclophosphamide pendant six à douze mois puis elle sera progressivement diminuée. En revanche, l'initiation de la réduction de doses en GC ne se fera qu'après un mois de traitement, pour obtenir une posologie réduite de 50% en un à trois mois. Le patient pourra poursuivre son traitement en monothérapie sous cyclophosphamide après l'arrêt de la CT. [36]

A.8. La PériArtérite Noeuse (PAN)

Faisant partie des maladies rares, la PAN est une vascularite nécrosante touchant les vaisseaux de moyens calibres. [37]

➤ L'étiologie

La survenue de la maladie pourrait se déclencher suite à une infection virale (virus de l'hépatite B et plus rarement VIH et parvovirus B19). Dans la majorité des cas, aucun autre élément n'est responsable de son déclenchement. [37]

➤ Le diagnostic

Sur la base de l'examen clinique, il est difficile d'établir un diagnostic. Ce dernier est confirmé par une biopsie musculaire, neuromusculaire et de nodule sous-cutané. Il est parfois proposé une angiographie afin d'objectiver des microanévrismes des artères digestives et rénales mais aussi de détecter des lésions artérielles sténosantes. [37]

➤ La clinique

La maladie touche de nombreux organes, et se manifeste par une altération de l'état général, un amaigrissement rapide, une atteinte rénale (60% des cas pouvant conduire à la dialyse), une paralysie des nerfs périphériques (70% des cas), des manifestations digestives (50% des cas : hémorragie, perforation, appendicite...) et des atteintes cutanées (50% des cas). Parfois, dans un tiers des cas, la clinique peut présenter des manifestations cardiaques et cérébrales mais plus rarement oculaires. [37]

➤ L'évolution

Un traitement adapté permettra de guérir de cette maladie et éviter les rechutes. Néanmoins, pour certains patients, il peut y avoir un décès rapide lié à une forme de PAN non contrôlable par un traitement habituel. [37]

➤ Le traitement

Il comporte : les GC, le cyclophosphamide, d'autres immunosuppresseurs, les échanges plasmatiques et les traitements adjuvants.

La base de la thérapeutique repose essentiellement sur la CT qui est parfois associée à des immunosuppresseurs.

Dans le cas d'une PAN liée au VIH, la CT est administrée pendant quelques jours. Pour la majeure partie des cas, elle est prolongée sur une période de 12 mois. Habituellement les bolus de Solumédrol® (méthylprednisolone) sont administrés à raison de 15 mg/kg en perfusion de 60 min, réitérés toutes les 24 heures pendant 1 à 3 jours. Ces fortes doses sont utilisées à la phase initiale des vascularites systémiques sévères surtout lorsque le pronostic vital est engagé mais aussi à la phase d'extension d'une polyneuropathie. L'avantage de ces bolus, repose évidemment sur une efficacité rapide lors de situation d'urgence mais aussi sur des effets indésirables qui restent transitoires et discrets. [37]

La CT per os est administrée à la dose de 1mg/kg/j de prednisone ou son équivalent méthylprednisolone. On peut envisager une décroissance posologique au bout d'un mois de traitement surtout si l'état clinique du patient s'est amélioré et que la vitesse de sédimentation s'est améliorée. [36]

En effet, la baisse des posologies des GC se faisait de façon progressive de 2,5 mg tous les 10 jours pendant un mois, puis de 2,5 mg chaque semaine jusqu'à atteindre 50% de la dose initiale alors poursuivie en plateau pendant 3 semaines. Par ailleurs, on préconisait une décroissance hebdomadaire de 2,5 mg jusqu'à atteindre la dose de 20 mg/jour. Par la suite, la dose de GC était réduite d'1mg par semaine ou par quinzaine jusqu'à 10mg/jour. Après un nouveau palier de 3 semaines, la décroissance se poursuivait à raison d'1 mg chaque mois jusqu'au sevrage. [37]

La CT est une thérapeutique qui peut suffire à elle-même sans adjonction d'immunosuppresseurs. En cas d'association de l'Endoxan® à la CT, il faudra envisager une décroissance de la CT encore plus rapide surtout pour éviter les complications infectieuses. [37]

A.9. La PolyArthrite Rhumatoïde (PAR)

➤ L'étiologie

Il s'agit d'une maladie inflammatoire des articulations. Elle représente la pathologie rhumatismale inflammatoire la plus fréquente et touche 200 000 cas en France soit 0,3% de la population. Elle peut survenir à tous les âges mais apparaît le plus souvent entre 40 et 60 ans surtout chez la femme en période périménopausique. [38]

Son origine provient d'un dérèglement du système immunitaire. Ce dérèglement de l'immunité est qualifié de réaction auto-immune puisque l'organisme devient intolérant à ces propres cellules. L'origine de cette réaction auto-immune reste toujours inconnue, cependant plusieurs hypothèses sont plausibles : il pourrait s'agir d'un virus ou d'un agent interne. Mais il est à prendre en considération la présence de plusieurs facteurs e risque qui peuvent également jouer leur rôle dans le déclenchement de ce phénomène. Il s'agit donc d'une **maladie polyfactorielle**. [38]

Les facteurs favorisants sont multiples :

- une prédisposition génétique

- des facteurs hormonaux : la Polyarthrite Rhumatoïde est plus fréquente lors de la ménopause

- des facteurs psychologiques : une séparation, un deuil voire même un accouchement.

- un dérèglement du système immunitaire. [38]

➤ La clinique

Elle repose principalement sur le gonflement de plusieurs articulations, l'apparition de douleurs nocturnes ou encore les raideurs matinales qui durent au moins une demi-heure. [38]

Les articulations atteintes présentent différentes modifications :

-un épaissement de la synoviale

-un amincissement du cartilage

-un épanchement de liquide synovial

➤ Le diagnostic

Pour établir le diagnostic de la Polyarthrite Rhumatoïde, plusieurs critères cliniques, biologiques et radiologiques sont nécessaires. [38]

Les critères cliniques reposent sur le gonflement ainsi que les douleurs articulaires.

Les critères biologiques permettent **l'évaluation de l'importance de l'inflammation** : il faut mesurer la vitesse de sédimentation et quantifier la protéine C réactive, ainsi que **le caractère auto-immun ou non de la maladie** : il faut rechercher la présence de **facteurs rhumatoïdes** et **anticorps anti-peptides citrullinés**.

Les critères radiographiques mettent en relief les lésions du cartilage et de l'os. [38]

➤ Le traitement de la PolyArthrite Rhumatoïde

Les traitements de fond de la Polyarthrite Rhumatoïde ont pour principal objectif de freiner l'évolution de la maladie. Ils sont souvent associés aux traitements à visée symptomatique lors des premières semaines de la maladie. [38]

-Le **méthotrexate**.

Il s'agit du traitement de fond de référence contre la PAR. Il va permettre la réduction de l'activité du système immunitaire et des réactions inflammatoires. C'est au cours des six premiers mois de traitement qu'une réponse maximale est obtenue et permet l'amélioration des symptômes, de la mobilité des articulations et surtout de la qualité de vie. Généralement bien supporté, le méthotrexate est utilisé pendant au moins trois à cinq ans. On l'associe souvent avec de la vitamine B9 (folates) pour éviter les effets indésirables. [38]

Méthotrexate : IMETH, METHOTREXATE BELLON, METHOTREXATE BIODIM, METOJECT, NOVATREX.

-Les **medicaments immunosuppresseurs**.

Ils permettent la diminution de l'activité du système immunitaire et sont indiqués lorsque le Méthotrexate n'est pas efficace. Le **léflunomide** présente une efficacité et des effets indésirables identiques à ceux du méthotrexate. [38]

La **ciclosporine** : **NEORAL®** et **SANDIMMUN®**, l'**anakinra** : **KINERET®** et l'**azathioprine** : **IMUREL®** sont d'autres médicaments immunosuppresseurs prescrits parfois chez des patients atteints de PR.

-La **sulfasalazine** : **SALAZOPYRINE®**

En complément ou à la place du méthotrexate, cette molécule est administrée à des doses progressivement croissantes. Néanmoins, la sulfasalazine est moins bien tolérée chez certains patients qui développent des réactions d'hypersensibilité. [38]

-Les **molécules anti-TNF**

Les anti-TNF bloquent l'action d'une substance produite par les cellules de l'immunité : le **Tumor Necrosis Factor** ou **TNF**. Ce dernier joue un rôle dans la progression de la polyarthrite rhumatoïde. Ils sont souvent prescrits en traitement de fond avec le méthotrexate dans les formes sévères de la PR.

Avant la mise en route sous anti-TNF, un bilan préalable est nécessaire afin de rechercher la présence d'une éventuelle infection. En effet, ces médicaments vont diminuer la résistance des patients aux infections. Pour toute infection détectée une mise en place d'un traitement antibiotique est nécessaire avant de démarrer un traitement sous anti-TNF. Néanmoins, même après sa mise en place, il faut rester vigilant quant à l'apparition d'une fièvre ou perte de poids, cela peuvent-être des signes d'une infection. Une infection non traitée peut avoir de lourdes conséquences graves chez des patients sous anti-TNF. [38]

HUMIRA® : **adalimumab**, **CIMZIA®** : **certolizumab**, **ENBREL®** : **étanercept**, **SIMPONI®** : **golimumab**, **REMICADE®** : **infliximab**.

-Le **rituximab** et l'**abatacept**

Ces deux molécules sont des anticorps qui bloquent certains éléments de la réaction inflammatoire. Ils sont administrés à l'hôpital, et sont réservés aux patients chez qui les traitements de fond décrits précédemment n'ont pas ralenti la progression de la maladie. Les mesures de précautions sont similaires aux anti-TNF car ces molécules exposent le patient à des risques d'infections très sévères. La survenue d'une éruption cutanée implique un arrêt du traitement. [38]

MABTHERA® : **rituximab**, **ORENCIA®** : **abatacept**.

-Les **antipaludiques de synthèse**

Habituellement utilisés contre le paludisme, ces médicaments ont des propriétés anti-inflammatoires mises à profit dans le traitement de la PR. Ils permettent une réduction des symptômes mais ne préviennent pas la destruction des articulations. Employés dans les formes débutantes et peu actives de la polyarthrite, on les retrouve souvent associés à la sulfasalazine et le méthotrexate. En raison du risque de survenue d'une rétinopathie, ce traitement impose une surveillance régulière des yeux.

NIVAQUINE® : **chloroquine**, **PLAQUENIL®** : **hydroxychloroquine**. [38]

- Les **glucocorticoïdes**

L'utilisation des glucocorticoïdes dans la Polyarthrite Rhumatoïde a été une révolution thérapeutique dans les années 1950 et a permis à de nombreux patients d'avoir une meilleure qualité de vie. Ce sont de puissants agents anti-inflammatoires par leur action inhibitrice des médiateurs de l'inflammation : les cytokines pro-inflammatoires, le TNF...

La posologie initiale de la corticothérapie dépend de la sévérité de la maladie. En règle générale, la posologie initiale est de 10 à 15 mg par jour de prednisone ou prednisolone en monoprise matinale. Cette posologie sera réduite progressivement en dessous de 10 mg. Il faut toujours rechercher la dose minimale efficace afin de réduire les effets indésirables liés à la corticothérapie. [38]

Dans les formes sévères particulièrement inflammatoires, des bolus de Solumédrol® : méthylprednisolone peuvent être prescrits à la dose de 1g par jour pendant 3 jours.

Les modalités de réduction posologique s'effectuent par paliers :

- à la dose de 15 mg/j, on effectue une réduction de 5 mg toutes les deux semaines
- à la dose de 7,5mg, on réalise une réduction de 2,5 mg/j toutes les deux semaines
- à partir de 7,5 mg/j, la réduction sera de 1 mg toutes les deux semaines [16]

Maladies	CT en 1 ^{ère} intention	Molécules Utilisées liées à la CT	Doses administrées	Amélioration de l'état général	Décroissance posologique
Maladie De HORTON (MH)	OUI	Prednisone	phase d'attaque : 0,5mg/kg/j si formes graves : 1 à 2 mg/kg/j	en 2 à 3 semaines	Recherche de la dose minimale efficace maintenue pendant 1 an. baisse de 10% tous les 15 jours. baisse de 10mg/15 jour jusqu'à 30 mg/j puis baisse de 5 mg/15j jusqu'à 10mg/j puis 1mg/15j.
Pseudo-arthritis rhizomélisque (PPR)	OUI	Prednisone	dose faible : 0,20 mg/kg/j	Rémission observée en 7 jours chez 80% des patients	
La maladie De Wegener	Oui	Prednisone	-1mg/kg/j -dans les formes sévères bolus de SMD de 7,5 à 15 mg/kg/j pdt 3 jours.	-en 4 semaines	Diminution de 50% de la dose initiale se faisant progressivement sur une période d'1 à 3 mois.
La	Non, mais surtout pour atténuer les	Prednisone	-à une faible dose, 5 à 10 mg/j	En 15 à 21 jours	Réduction de 10% de la dose initiale jusqu'à

sclérodémie	symptômes du raidissement et des douleurs articulaires.		<p>+Novatrex® si sclérodémie systémique.</p> <p>-15mg/j, action immunosuppressive pour traiter les atteintes interstitielles pulmonaires</p> <p>-0,5 mg/j si péricardite volumineuse+ mauvaise contraction des ventricules.</p> <p>-1 mg/kg/j si myosite et ↑ des CPK.</p> <p>-15mg/j si sclérodémie</p> <p>Systémique av formes oedemateuses + IEC car risque d'une crise rénale</p>		la dose minimale efficace
Le syndrome de Gougerot Sjögren	Oui en traitement de fond	Prednisone	<p>-doses faibles 10 à 15 mg/j en cures courtes, efficacité Suffisante à cette dose.</p>	-en 4 à 5 semaines	<p>Diminution de la dose antérieure</p> <p>Tous les 10 à 15 jours.</p>
	Oui	Prednisone	-fortes doses 1 mg/kg/j	-en 3 à 8 semaines	Réduction de 10% de la dose précédente ttes les 2 à 3

La dermato- Polymyosite			maintenues pendant 4 à 10 semaines.		semaines jusqu'à la recherche de la dose minimale efficace à maintenir.
La maladie De Wegener	Oui	Prednisone	-1mg/kg/j -dans les formes sévères bolus de SMD de 7,5 à 15 mg/kg/j pdt 3 jours.	-en 4 semaines	Diminution de 50% de la dose initiale se faisant progressivement sur une période d'1 à 3 mois.
Le lupus Erythémateux disséminé (LED)	Non mais AINS et Plaquenil CT dans les formes viscérales sévères	Prednisone en per os Méthyl- prednisolone en IV sous forme de bolus	1mg/kg/j dans les formes graves (glomérulo- néphrite diffuse, Anémie hémolytique) 0,5 mg/kg/j dans les sérites bolus de Solumédrol® 1gr en 1 heure pdt 3 jours consécutifs relayée par une CT per os.	En 3 ou 4 semaines	Diminution de la dose antérieure Tous les 10 à 15 jours.

La péri-artérite noeuse (PAN)	Oui	Prednisone per os et méthylprednisolone en IV	1mg/kg/j Bolus de méthylprednisolone en perf. De 60 min pdt 1 à 3 j (ttt des vascularites Systémiques Sévères).	en 4 semaines	↓ de 2,5 mg ts les 10j pdt 1 mois ↓ de 2,5 mg/semaine jusqu'à ↓ de 50% de la dose initiale. ↓ hebdomadaire de 2,5 mg jusqu'à atteindre la dose de 20 mg/j puis ↓ 1mg/semaine ou 1mg/15j jusqu'à atteindre 10 mg/j. Après un palier de 3 semaines, ↓ d'1 mg/mois jusqu'au sevrage.
La PolyArthrite Rhumatoïde	Oui pour traiter les symptômes inflammatoires	Prednisone, prednisolone et parfois méthylprednisolone en IV	10 à 15 mg/j dans la phase d'attaque. en dessous des 10 mg dans la phase d'entretien	En 15 à 21 jours	à la dose de 15 mg/j réduction de 5 mg toutes les 2 semaines à la dose de 7,5mg réduction de 2,5 mg/j toutes les deux semaines à partir de 7,5 mg/j réduction de 1 mg toutes les deux semaines

Tableau 10. Tableau comparatif de la CT dans la prise en charge des différentes pathologies en médecine interne.

V. L'Enquête épidémiologique

L'enquête épidémiologique a été réalisée sur une période de trois mois allant d'avril à juin 2011.

A. Elaboration d'un questionnaire adressé aux patients et explication de la méthode d'étude.

Ainsi pour cibler les réels besoins du patient et identifier les difficultés qu'ont les internistes, j'ai donc établi un questionnaire composé de questions à choix simple ou à choix multiples adressé aux trente patients hospitalisés dans le service de médecine interne à Huriez.

Ce questionnaire (cf. annexe 1) est subdivisé en trois parties :

-les antécédents médicaux des patients et motifs de l'hospitalisation.

-les bénéfices apportés par les corticoïdes ainsi que les complications rencontrées par les patients au cours de la corticothérapie (identifications des effets indésirables les plus fréquents).

-l'évaluation du niveau de connaissance du patient sur les corticoïdes, sur l'importance d'un bon suivi de traitement et sur les risques associés à ces molécules.

-l'analyse des prescriptions et la présence de mesures adjuvantes prescrites par les internistes.

B. Les objectifs de l'étude.

Le but de notre étude est :

- d'évaluer l'importance de la corticothérapie systémique utilisée comme traitement de référence auprès des internistes.
- déterminer la prévalence des effets indésirables chez un échantillon de patients hospitalisés en médecine interne sous corticothérapie systémique.
- d'identifier les principaux aspects cliniques de ces effets indésirables
- D'évaluer l'implication du patient dans la prise en charge de sa maladie et la connaissance de sa thérapeutique
- sensibiliser le patient dans l'observance thérapeutique
- Optimiser la prise en charge thérapeutique par des mesures préventives et correctives des effets indésirables.
- Etablir une opinion pharmaceutique face aux prescriptions médicales établies par les praticiens hospitaliers. (Les mesures adjuvantes sont-elles régulièrement prescrites ? Propose-t-on systématiquement au patient des régimes alimentaires adaptés ? Y-a-t-il un réel suivi et accompagnement du patient ? etc.,)

- Sensibiliser le personnel soignant dans l'éducation thérapeutique et le suivi psychologique

C. Les limites de l'étude.

Par ailleurs, comme toutes études épidémiologiques, il existe des difficultés méthodologiques à prendre en compte :

- la variabilité épidémiologique de notre échantillon (âge ; sexe, antécédents médicaux...)

- la variabilité des pathologies, les différentes spécialités et doses des corticoïdes.

D. Les données épidémiologiques.

D.1. L'âge.

Sur les 30 patients, on compte 2 cas âgés de 15-30 ans, 6 cas de 31-45 ans, 18 cas de 46-60 ans et 4 cas âgés de 61-80 ans. On peut s'apercevoir ici que la corticothérapie est présente pratiquement à toutes les tranches d'âge confondu, mais surtout majoritairement présente pour les patients âgés de 46-60 ans.

D.2. Le sexe.

Sur les trente patients interrogés, j'ai rencontré plus de femmes, soit 23 cas que d'hommes soit 7 cas. L'étude épidémiologique s'est déroulée sur plusieurs semaines à raison de dix patients par semaine en moyenne. Malgré le fait que j'ai été amenée à revenir plusieurs fois dans le service, j'ai été plus souvent confrontée à une population majoritairement représentée par des patients de sexe féminin. Notre étude peut donc être biaisée par un faible pourcentage de patient de sexe masculin. Mais j'ai pu constater que chez les hommes, ce sont leurs conjointes plus soucieuses, qui étaient très assidues au traitement d'où une très bonne observance chez les hommes. Elles étaient donc très impliquées et très intéressées par les conseils qu'on pouvait leur apporter et s'interroger surtout sur les méfaits d'une CT systémique à long terme.

D3. IMC.

IMC (kg/m2)	Interprétation	Nombre de patients
Moins de 16,5	dénutrition ou famine	0
16,5 à 18,5	Maigreur	0
18,5 à 25	corpulence normale	12
25 à 30	surpoids	16
30 à 35	obésité modérée	1
35 à 40	obésité sévère	1
Plus de 40	Obésité morbide ou massive	0

Tableau 11 : L'Indice de Masse Corporelle [IMC]

On dénombre 12 patients sur les 30 qui présentent un IMC compris entre 18,5 et 25, ce qui correspond à une corpulence normale.

En revanche on note que 16 sujets présente un IMC compris entre 25 et 30, ce qui reflète une majorité de personnes en surpoids, le poids sera donc à contrôler régulièrement.

Un seul cas présente un IMC supérieur à 30 correspond à une obésité modérée et un autre possède un IMC à 35 révélant une obésité sévère. Ces deux sujets doivent être suivis par un nutritionniste.

E. Les données cliniques.

E.1. Les antécédents médicaux

Les antécédents médicaux furent nombreux et variés, bien souvent nous étions confrontés à des sujets ayant plusieurs pathologies à la fois. On retrouve parmi ces derniers, des problèmes de vascularites, de myosites et polymyosites, des hyperlipidémies (hypercholestérolémie notamment), **Diabète de Type II**, **Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs**, syndrome de Raynaud, **HTA** et **HTA Pulmonaire**, **Ulcère Gastro Duodéal**, de nombreux épisodes dépressifs, des paresthésies des membres inférieurs, de cardiopathie ischémique, des polyarthralgies et **Pseudo-Polyarthrite Rhizomélique**, de cataracte...

Nous sommes donc face à des patients fragilisés sur le plan physiopathologique chez qui la corticothérapie sera à manier avec précaution.

E.2. Les motifs d'hospitalisation

Les pathologies que nous avons rencontrées au cours de notre enquête sont regroupées ci-dessous :

Pathologies	Nombre de Cas
polymyosite	4
Lupus Erythémateux Disséminés	4
Réévaluation d'une Polyarthrite rhumatoïde	4
Poussées de Wegener	3
Suspicion d'un Horton	3
Vascularites	2
Syndrome de Raynaud	2
PériArthrite-Noueuse évolutive	2
Syndrome de Gougerot Sjörgren	1
Syndrome de Churg et Strauss	1
Thrombose Veineuse Profonde	1
Syndrome d'Hyperglobulinémie	1
Mastocytose accompagnée d'un Toloser hunt	1
Hématome plancher de la bouche sur hémophilie acquise anti-VII	1

Tableau 12 : Les motifs d'hospitalisation.

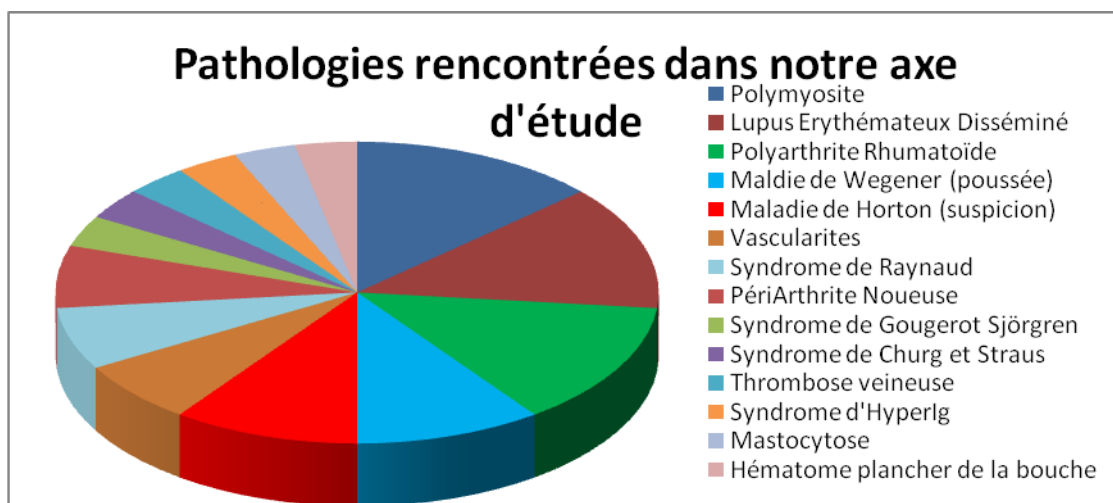


Figure 14. Diagramme relatif aux pathologies rencontrées au cours de l'étude.

Nous avons établi un classement des différents motifs d'hospitalisation relatifs aux pathologies précédemment citées montrant les principales raisons d'admission des patients dans le service de médecine interne. Ainsi nous avons pu rencontrer :

- 15 cas de suspicion d'une nouvelle maladie pour l'établissement d'un diagnostic
- 7 cas de poussées ou de réévolutivité d'une maladie préexistante
- 5 cas de réévaluation de la CT suite à une cortico-résistance s'effectuant principalement sous la forme de bolus de Solumédrol® ou de Cortancyl®.
- 3 cas d'introduction d'un nouveau traitement autre que les GC [dont une cure de Tégéline® et deux de cyclophosphamide.

Conclusion

Le service de médecine interne a comme principale fonction l'établissement de diagnostic pour des pathologies systémiques en particulier ou des maladies rares non identifiées par les autres spécialistes. Il a aussi pour fonction :

- la surveillance d'une pathologie préexistante
- la réévaluation de celle-ci en modifiant la thérapeutique initiale [modification de dosage, ou remplacement d'un corticoïde par un autre
- le changement du mode d'administration par des injections pour une thérapeutique d'urgence sous forme de bolus de CT qui sera relayée par des corticoïdes par voie orale.

Enfin, nous avons pu rencontrer des patients hospitalisés pour des poussées de PR ou de manifestations extrarénales de LED ou toutes autres réactivités de maladies préexistantes

Enfin, nous avons pu rencontrer des patients hospitalisés pour des poussées de PR ou de manifestations extrarénales de LED ou toutes autres réactivités de maladies préexistantes et qui ont reçu des bolus de Solumédrol® dosés à 500 mg ou à 1 g [à raison d'une injection par mois pendant trois mois]. Les internistes ont souvent recours à cette thérapeutique d'urgence [bolus de Solumédrol®] possible uniquement en milieu hospitalier.

E.3. La présence d'une corticothérapie antérieure

Sur les trente patients hospitalisés, vingt-six d'entre eux avaient déjà reçu des GC contre quatre patients qui n'avaient jamais eu recours à cette thérapeutique. Sur les vingt-six patients, seulement deux d'entre eux avaient reçu une CT datant de moins de trois mois contre vingt-quatre qui quant à eux, avaient reçu une CT au long cours datant de plus de trois mois. Il est ici intéressant de voir que nous sommes face à une population ayant reçu majoritairement une CT systémique au long cours supérieure à trois mois. Cela nous a permis d'avoir une plus grande visibilité sur la CT :

- savoir si le patient supportait bien son traitement malgré tous les effets secondaires qu'il aurait pu rencontrer

- évaluer le patient quant à la connaissance de sa thérapeutique et des mesures à suivre pour optimiser son traitement

- visualiser l'implication du patient vis-à-vis de la CT.

F. L'analyse des prescriptions et la présence de mesures adjuvantes.

F.1. La molécule utilisée

La **Prednisone= Cortancyl®** est la molécule récurrente la plus utilisée à travers toutes les thérapeutiques rencontrées au cours de l'étude. Elle représente à elle seule plus de **80% des prescriptions** établies par des spécialistes ou des internes, loin derrière l'**Hydrocortisone®** très peu prescrite (**2 cas**), **Methyprednisolone= Solumédrol® (2cas)** et enfin la **Prednisolone= Solupred®** n'était présente qu'**une seule fois** parmi les 30 ordonnances étudiées. La Prednisone et la Prednisolone font parties des molécules à durée de vie moyenne les plus utilisées actuellement.

F.2. La dose administrée : dose d'attaque, dose d'entretien et durée d'administration.

Comme nous l'avons souligné au début de notre étude, la majorité des patients étaient initialement sous CT, soit **24 cas sur les 30**. Ils étaient bien souvent admis dans le service de médecine interne pour différents motifs (crises, exacerbations des symptômes, réactivation des maladies, etc...) et la plupart nécessitait une augmentation des doses de GC. On était donc confronté à des patients ayant reçu des doses d'équivalent prednisone pouvant aller de **40 mg à 70 mg** pour des **doses d'attaques** et de **10 mg à 20 mg** pour des **doses d'entretien**. Parfois certains patients avaient reçu comme traitement de l'**Hydrocortisone®** dosée à **15 et 30 mg**, soit **2 cas**, ainsi que **2 cas** de traitement d'urgence sous forme de Bolus de **Methylprednisolone** dosé à 1 g. Concernant la durée d'administration, les doses d'attaques étaient administrées sur **une durée moyenne de 7 jours** à l'issue de laquelle une décroissance posologique était appliquée. La dose d'attaque pouvait être néanmoins maintenue si les symptômes persistaient. C'est lors de l'amélioration de l'état général qu'une recherche de la dose minimale efficace était envisagée. En règle générale une fois la CT mise en place, il est rare de voir un arrêt de

cette thérapeutique même en cas d'amélioration de l'état de santé, la CT est donc bien un traitement au long cours pour la grande majorité de ces affections de longue durée.

F.3. L'amélioration de l'état général en début de traitement

Bien que la liste des effets indésirables soit assez conséquente, la CT fait partie des classes pharmacologiques les plus efficaces. Notre enquête a abouti à un résultat très satisfaisant où **28 patients ont vu leur état de santé s'améliorer** de façon plus ou moins rapide, cela pouvait s'étendre de quelques heures à plusieurs semaines. En réalité, tout dépend de la voie d'administration et de la dose du GC utilisée. En effet, **lors d'injection de GC sous forme de bolus de Methylprednisolone dosé à 1 g**, deux cas ont reçu ce traitement et ont eu les mêmes effets, à savoir **une amélioration de leur état de santé en seulement quelques heures** (l'injection était effectuée le matin, l'amélioration était ressentie dès l'après-midi). C'est lors d'injections ou d'administration per os de doses d'attaque supérieures à **50mg de Prednisone**, que les bénéfices des GC ont été ressentis le plus rapidement. Pour **des doses de GC inférieures à 50 mg**, l'amélioration de l'état général ne s'effectuait **qu'au bout de quelques jours voire plusieurs semaines**.

Seulement deux patients n'ont pas été suffisamment soulagés.

Voici les ressentis des patients témoignant de l'amélioration ou non de leur état de santé :

« le traitement était bien efficace, je pouvais marcher dès le lendemain, l'amélioration s'était faite dès le lendemain »

« je me sentais très en forme »

« en quelques semaines je ressentais ma maladie se stabiliser »

« l'amélioration des symptômes s'est faite en moins d'une semaine »

« je me suis sentie beaucoup mieux dans mon corps en quelques jours comme si que j'étais sous médicaments dopant »

« ma vision était devenue plus nette de jour en jour »

« en quelques semaines je me sentais bien et j'avais beaucoup d'énergie à revendre je faisais beaucoup plus de tâches ménagères qu'à l'habitude »

« cela a un effet court mais intense et efficace mais ça fait gonfler lorsque le traitement dure plusieurs semaines »

« en quelques jours, 8 à 10j, j'avais beaucoup moins de douleurs »

« cela soulage au début, ça marche puis ça ne marche plus »

« mon état de santé s'est améliorée très rapidement, en quelques heures pour des doses de **Cortancyl® à 60mg** »

« très bien, belle évolution »

En résumé le bénéfice apporté par la CT est incontestable, il est surtout fréquemment observé à fortes doses en quelques heures voire quelques jours. C'est la raison pour

laquelle cette thérapeutique est utilisée en première intention chez les internistes pour la plupart des pathologies systémiques et auto-immunes.

F.4. Le mode de diminution posologique

Nous n'avons pas pu relever le mode de diminution des doses de glucocorticoïdes au cours de notre enquête car les patients n'étaient hospitalisés que quelques jours en moyenne durant 3-10 jours. Classiquement, la décroissance posologique s'effectue par palier en réduisant les doses d'environ 10% tous les 7 à 15 jours. Il est possible également de remplacer le corticoïde de synthèse (à partir de 5 mg de prednisone ou équivalent) par l'hydrocortisone (glucocorticoïde naturel) à 20 mg/j avant de poursuivre la décroissance posologique.

Le sevrage d'une corticothérapie au long cours constitue l'étape la plus cruciale. En effet, les risques encourus en cas d'arrêt brutal sont majeurs. Cela peut provoquer un rebond de la maladie causale, l'hypocorticisme suite à une inertie de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien) et la corticodépendance (se manifestant par une asthénie, une anorexie et des troubles du caractère traduisant un phénomène de manque). Cette insuffisance surrénalienne est réelle mais faible.

Actuellement, les protocoles de sevrage ne sont pas consensuels et se basent sur les recommandations d'experts. Cependant, la décision d'arrêt de la corticothérapie et les modalités de sevrage reposent avant tout sur les risques de réactivation de la maladie traitée.

F.5. Les traitements adjuvants et molécules utilisées prescrits par les internistes.

Nous avons dénombré **deux tiers des patients qui ont reçu une supplémentation calcique et potassique** et parfois associée à des compléments alimentaires hyperprotidiques. Il y a toute de même **un tiers des sujets âgés de 50 à 82 ans** (dont 6 femmes contre 4 hommes), qui **ne sont pas traités par ces molécules adjuvantes**. Cela constitue un problème majeur à long terme surtout que ces derniers sont sous corticothérapie à long terme et la majorité de la population est représentée par le genre féminin à risque ostéoporotique !

Les médicaments utilisés pour combler le déficit calcique sont représentés majoritairement par le **Calcit D3 1000 mg/880 UI** (soit 6 cas parmi les 30), à raison d'un sachet le matin, suivi du **Calciprat®** (2 cas sur les 30), à raison de trois comprimés par jour, un patient sous **Caltrate® 600mg** (1 cas sur les 30, 3%), un sujet sous **Orocal® D3 500 mg/200 UI**(3%) à raison de deux comprimés par jour et enfin un cas sous **Calcidose®** (3%) à une posologie d'un sachet par jour. On dénombre au total **11 patients sous supplémentation calcique**, ce qui représente un nombre assez faible surtout que notre population d'étude est représentée majoritairement par des femmes âgées de 46-60 ans où le risque d'ostéoporose est important.

Associé à la supplémentation calcique, il n'y avait qu'un seul cas sous **Dédrogyl®** gouttes, ce qui semble très insuffisant surtout pour les patients traités par du **Calciprat®** ou **Caltrate®**. En effet, la vitamine D serait utile dans la fixation osseuse du calcium.

S'agissant de la supplémentation potassique, **9 patients** sont sous **Diffu-K ®** à raison d'un à deux comprimés par jour suivant les cas, suivi du **Kaléorid ® 600mg** chez deux sujets à

raison de deux comprimés par jour et enfin le **Kaléorid® 1000 mg** chez un malade avec un comprimé par jour.

On constate que très peu de patients reçoivent une supplémentation potassique, il est fortement probable que ces derniers présentent une kaliémie correcte.

F.6. L'évaluation du patient sur l'importance des traitements adjuvants

Seulement **5 patients** sur les **30** (moins du tiers de notre population d'étude) affirment connaître l'importance des traitements adjuvants. Les différentes explications rapportées sont les suivantes :

-« le calcium est bon pour les os »

-« pour compenser les pertes en calcium, potassium et vitamine D sous corticothérapie »

-« pour éviter l'ostéoporose due à la cortisone »

-« il existe une diminution du taux de calcium et de potassium sous corticothérapie ».

-« il existe des problèmes osseux sous corticoïdes ».

Nous pouvons constater que ces patients connaissent l'importance des traitements dits « adjuvants ». Cela représente un très faible pourcentage de notre population et montre encore une fois le manque de connaissance de la corticothérapie ainsi que ses traitements associés. En effet, les 25 sujets restant préféraient ne pas répondre ou passer à la question suivante.

F.7. La présence, le suivi et l'importance d'un régime diététique

Le suivi d'un régime hypocalorique et hyposodé est assez important puisqu'il représente deux tiers de notre échantillon, cela reste relativement satisfaisant. C'est surtout les régimes hyposodé et hypocalorique qui restent majoritaires face aux régimes hyperprotéiques et hypolipidiques qui ne sont que rarement présents.

Nous avons également évalué la connaissance des patients sur l'importance du régime alimentaire à suivre. Un peu plus de la moitié (16 cas parmi les 30) de notre population déclare savoir l'importance du régime en apportant certaines explications à ce propos : il s'agirait de réduire le risque d'HTA, de diabète, d'hypercholestérolémie, de prise de poids et d'œdèmes.

Enfin nous avons évalué dans un troisième temps l'assiduité au régime prescrit, ils étaient la moitié à répondre favorablement à la question. Ces derniers faisaient scrupuleusement attention à leur consommation en sel et en sucre de façon régulière mais très rarement en graisses et insuffisamment en protéines (uniquement un cas parmi les trente bénéficie d'un régime hyperprotidique).

Ce qui reste fort motivant mais toujours incomplet au vu des effets indésirables lipidiques et du catabolisme protidique induits par les GC.

F.8. La présence d'une kinésithérapie musculaire d'entretien

Douze patients sur les trente bénéficient d'une kinésithérapie musculaire d'entretien. D'ailleurs les patients étaient bien soulagés par les séances de kinésithérapie et souhaitaient renouveler leur prescription.

F.9. La prescription d'une protection gastrique et les molécules utilisées

Un peu plus de deux tiers des patients (soit 21 sujets parmi les 30) sont traités par un protecteur gastrique souvent représenté par un inhibiteur de la pompe à protons. Parmi ces IPP on retrouve l'Inexium® 20 mg (4 parmi les 21) et 40 mg (7 cas sur les 21), le Mopral® 20 mg (4 parmi les 21), le Pariet® 20 mg (1 parmi les 21), l'Inipomp® 20 mg (2 parmi les 2), l'Inipomp® 40 mg (3 cas parmi les 21).

Il existe donc une hétérogénéité au niveau des molécules d'IPP utilisées pour chaque prescription. On s'aperçoit aussi que la présence d'une protection gastrique n'est pas systématique dans notre étude, en revanche elle doit être prescrite pour des sujets ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal et recevant des anti-inflammatoires non stéroïdiens associés à des GC.

F.10. La prescription d'une vaccination antigrippale dans les cas envisageables

La moitié des patients a bénéficié d'une couverture vaccinale antigrippale avant la mise en route de leur traitement. Néanmoins, l'autre moitié n'ayant pas été vaccinée seront des sujets à risque en cas d'épidémie de grippe. Il est donc important d'effectuer un rappel sur l'importance de la vaccination antigrippale avant la mise en route d'une CT.

F.11. La pratique d'un exercice physique régulier

Moins d'un tiers de notre population d'étude soit 9 patients sur les 30 disent pratiquer une activité physique régulière. Les 21 patients qui ne pratiquent pas de sport affirment ne pas avoir la force ni la motivation pour pouvoir le faire de manière régulière. Ils font très peu de marche et avouent utiliser comme moyen de locomotion les voitures et transports en commun pour de petites distances. Face à leurs pathologies certains patients devraient être orientés vers la gymnastique corrective afin de renforcer la musculature et l'ossature. L'équipe médicale a donc un rôle de conseil et doit insister sur la pratique d'un sport pour améliorer la forme physique des patients. Le corps médical pourrait même être amené à prescrire des séances de gymnastique corrective ou de sport afin d'améliorer l'hygiène de vie du patient

G. L'étude du niveau de connaissance du patient face à la corticothérapie.

G.1. L'évaluation de la connaissance du patient sur l'intérêt de la CT face à sa maladie.

Nous avons interrogé le patient sur ce qu'il savait de l'intérêt de la CT dans la prise en charge de sa pathologie. Nous nous sommes rendu compte que la majorité d'entre eux n'avaient aucune connaissance à ce sujet soit 22 patients parmi les 30. Les autres intéressés (8 cas parmi les 30) avaient répondu « oui » à la question et affirmaient qu'ils maîtrisaient le sujet.

C'est pourquoi en essayant d'approfondir leur connaissance nous nous sommes aperçu qu'ils étaient incapables d'apporter d'explications précises sur l'utilité de la CT. Seulement six patients sur les 30 affirmaient que la CT traitait le phénomène inflammatoire lié à leur pathologie et deux autres patients affirmaient qu'il s'agissait d'un traitement antidouleur. Ce faible pourcentage prouve encore une fois qu'il y a tout un travail d'éducation thérapeutique à fournir en amont pour aider le patient à mieux connaître et gérer la CT.

G.2. L'intérêt de la prise des GC le matin et les explications apportées par le patient.

Nous avons également évalué le patient sur sa connaissance de la chronobiologie de la CT. Seulement **9** patients sur les **30** connaissent réellement l'importance de la prise matinale. Sur ces neuf cas nous avons relevé les explications apportées par le patient :

« Pour éviter les insomnies du soir : 6 cas sur les 9 ont apporté cette explication »

« Pour être au niveau du pic de cortisol s'effectuant le matin aux alentours de 8H, explication rapportée par une patiente âgée de 50 ans »

« Pour éviter les effets indésirables de la « cortisone », explication rapportée par un patient parmi les neuf »

« le soir ça énerve » explication rapportée également par un patient.

Pratiquement **2/3 des patients** n'ont **aucune connaissance sur l'intérêt de la prise matinale**, certains d'entre eux affirment même qu'en cas d'oubli ils avaient pour habitude de rattraper le soir la prise oubliée.

Autant dire qu'il est bon la de faire également une petite piqûre de rappel sur la chronobiologie de la CT en expliquant plus en détail l'importance de la prise matinale.

G.3. L'évaluation des risques sur l'arrêt spontané du traitement pour les patients ayant des symptômes améliorés ou ne supportant plus le traitement

La question que nous avons soumise au patient était la suivante : « Vous est-il déjà arrivé de ne plus supporter le traitement et de vouloir l'arrêter à tout prix ? »

A cette question, 11 patients affirment ne plus supporter le traitement et l'interrompre spontanément. Ce nombre de patient est non négligeable en matière d'inobservance thérapeutique et de complications cortisoniques surtout que notre population d'étude comprenait 24 patients ayant une CT au long cours [supérieure à trois mois]. Autant dire que nous sommes face à des patients qui auront de lourdes répercussions au niveau des complications cortisoniques en cas d'arrêt brutal de leur traitement au long cours.

Les autres patients représentant 63% de notre échantillon, sont ceux supportant bien la CT en affirmant par ailleurs être correctement soulagés par la CT, en effet cela reste pour eux la seule thérapeutique efficace. Ils sont par ailleurs sensibilisés sur l'importance d'un avis médical avant toute interruption de traitement.

Parmi les 11 patients voulant arrêter à tout prix la CT, ils avouent n'avoir aucune connaissance des complications en cas d'arrêt brutal. Leur motivation principale de tout arrêter est liée aux effets secondaires notamment les atteintes psychologiques et la prise de poids. Se voyant déformé par ces molécules et surtout au niveau du visage [obésité faciotronculaire], en plus d'une baisse d'humeur assez importante pour certains d'entre eux, ils pensent résoudre leur mal-être par un arrêt inopiné de la CT. Le manque d'éducation thérapeutique et de prise en charge psychologique pourraient constituer la cause principale de cet arrêt brutal.

G.4. L'oubli d'une prise de GC et ce que fait le patient en cas d'oubli

Cette partie du questionnaire traite surtout le problème de l'observance thérapeutique.

Environ sept patients sur les 30 affirment avoir oublié au moins une fois la prise de corticoïde contre 23 sujets n'ont jamais manqué une prise. Alors nous nous sommes intéressés à leur action en cas d'oubli et nous nous sommes rendu compte d'un manque d'assiduité de leur traitement. Les explications rapportées par le patient sont les suivantes :

-« il m'arrive d'oublier mais je ne reprends pas le comprimé oublié, je préfère shunter la prise ! »

-« si la dose est oubliée je ne reprend la dose manquante »

-« l'oubli est rare mais cela m'étais déjà arrivé !! »

-« rarement, mais dans le cas d'un oubli la prise s'effectuera le soir » »

-« je préfère attendre le lendemain en cas d'oubli ! ».

-« assez souvent je suis de nature tête en l'air !!! »

Nous pouvons tirer de ces explications plusieurs constats : Il existe trois cas où la dose oubliée ne sera pas reprise le soir, ce qui permet de limiter les effets indésirables. S'agissant du cas où la prise s'établira le soir, cette personne risque d'accroître et exacerber les effets néfastes de la CT.

Pour le dernier cas, l'oubli récurrent pose le problème de l'inobservance thérapeutique et surtout le manque d'éducation thérapeutique qui devra donc être plus que nécessaire.

Ceci nous amène à conclure que pas moins du tiers des patients ne sont pas assidus à leur traitement et qu'il va falloir établir en amont un travail rigoureux en matière d'éducation thérapeutique au sein du personnel soignant.

H. L'étude des effets indésirables

H-1. La prise de poids

La prise de poids est bel et bien l'effet indésirable le plus redouté chez la gente féminine notamment. Bien souvent la cortisone est synonyme de gonflement, d'œdème de modifications morphologiques inesthétiques. Nous sommes dans une société où l'image de soi prime de plus en plus, où dans de nombreux spots publicitaires défilent une multitude de méthodes de régimes ou produits minceurs divers et variés, alors autant dire que la cortisone fait peur. Il sera donc nécessaire d'effectuer une surveillance régulière du poids et d'aider le patient à adopter un régime alimentaire sain et régulier.

Au cours de notre enquête, nous avons pu relever une prise de poids observée chez deux tiers des patients contre un tiers n'ayant pas pris voire perdu du poids. La prise de poids pouvait s'étendre de 2 à 22 kg, avec une augmentation moyenne de 10 kg. Pour le tiers restant, la non prise de poids s'explique par le fait que ces patients atteints de diabète, d'HTA, d'hypercholestérolémie, et autres maladies métaboliques, faisaient attention à leur régime alimentaire : diminution des sucres, du sel et des matières grasses.

Nous pouvons constater l'importance d'une application systématique d'un régime alimentaire hypocalorique et hyposodée.

H-2. Les insomnies

Les insomnies ont été observées chez deux tiers des sujets, qui disent avoir un sommeil perturbé entrecoupé de réveils nocturnes. La plupart d'entre eux ont recours aux hypnotiques : le Zolpidem et la Zopiclone.

H-3. Les crampes musculaires

La moitié des sujets disent avoir eu des crampes musculaires sous corticoïdes. Ce qui n'est pas négligeable et justifie la prescription d'une kinésithérapie musculaire d'entretien mais surtout de surveiller la kaliémie. En effet, le manque de potassium peut provoquer des crampes. Ainsi tant que la carence existe, les crampes persistent.

H-4. L'anxiété, la nervosité et la dépression

Environ la moitié des patients ont ressentis des troubles psychologiques se manifestant par des épisodes dépressifs. Les troubles de l'humeur sont classés parmi les effets indésirables majeurs qui doivent motiver une prise en charge et soutien psychologique surtout à l'instauration du traitement.

H-5. Les tremblements

Les tremblements sont présents dans 11 cas contre 19 cas parmi les 30. Ce type d'effet indésirable n'est pas tout à fait caractéristique de la CT puisqu'il est rencontré dans certaines pathologies musculaires telles les polymyosites. Il est donc difficile de différencier des tremblements dus à la thérapeutique et ceux dus aux maladies musculaires.

H-6. L'ostéoporose cortisonique

On estime à 5 cas sur 30, le nombre de sujets atteints d'ostéoporose cortisonique. Ce nombre de cas doit nous inciter de tout de même à redoubler de vigilance sur la survenue éventuelle de cet effet indésirable et conduire à des prescriptions plus rigoureuses en matière de traitements adjuvants.

H-7. Le diabète

On dénombre 2 cas sur les 30, qui ont un **Diabète Cortico-Induit**. Il s'agissait de personnes ne suivant pas de régime hypocaloriques et consommant de façon régulière des sucres d'absorption rapide. Une surveillance de la glycémie régulière sera à effectuer.

H-8. L'hypertension artérielle

L'HTA induit par les corticoïdes représente 7 cas sur 30 contre 23, ce qui avoisine le tiers de notre échantillon et nécessite une surveillance plus rapprochée ainsi qu'un régime alimentaire désodé.

H-9. Les autres problèmes ou gênes rencontrés au cours du traitement

Il existe cinq sujets chez qui d'autres gênes ont été décrits au cours de leur thérapie. Les symptômes qui étaient alors décrits correspondaient à des troubles de la pigmentation cutanée, des sueurs nocturnes, des douleurs faciales, des dents déchaussées et gencives abîmées, des ecchymoses et vergetures, des pertes de cheveux, et de l'essoufflement accompagné d'une fatigue physique et chronique

I. Classification des effets indésirables de l'étude selon la fréquence d'apparition.

Ressenti des patients	Fréquence d'apparition Des effets indésirables (nombre de cas/30)
Prise de poids	5
Insomnie	5
Troubles de l'humeur	5
Crampes musculaires	4
Tremblements	3
Hypertension artérielle	2
Ostéoporose cortisonique	2
Diabète	1
Troubles cutanéomuqueuses	1
Autres troubles	2

Tableau 13. La fréquence d'apparition des effets indésirables.

La prise de poids, l'insomnie ainsi que les troubles de l'humeur sont majoritairement présents.

Ainsi, le corps médical devra insister sur les mesures diététiques mais aussi d'apporter un soutien psychologique au patient afin de réduire au mieux les effets indésirables majeurs.

J. Opinion pharmaceutique

Les prescriptions médicales restent très hétérogènes dans la majeure partie du temps. Les mesures adjuvantes sont parfois présentes chez les sujets à risque d'ostéoporose ou d'hypokaliémie. Elles sont en effet adaptées au profil physiopathologique du patient.

En revanche, dans notre étude, les sujets à risques d'ostéoporose ne bénéficient pas toujours pour la plupart des cas d'une supplémentation vitamino-calcique en préventive. Il est possible que ces derniers avaient déjà reçu antérieurement une supplémentation en vitamines D et en calcium, et qui ont conduit à des paramètres biologiques normaux. Cependant, il faudra toujours vérifier les paramètres biologiques par une analyse sanguine ainsi que la mesure de **Densité Minérale Osseuse** pour écarter tout risque d'ostéoporose.

La moitié des patients ne bénéficient pas d'une couverture vaccinale antigrippale, ce qui reste un problème majeur dans la mesure où la CT immunosuppressive sera administrée bien souvent au long cours.

Il n'existe pas de réel suivi du patient vis-à-vis de sa diététique. Hors notre population s'étude est principalement composée de sujets à risque d'obésité et de maladies cardiovasculaires. Il aurait été ici fort intéressant qu'un suivi par un(e) diététicien(ne) se fasse durant quelques semaines voire quelques mois à l'instauration d'une CT systémique au long cours (supérieure à 3 mois).

Les patients ne sont pas suffisamment rassurés et éduqués face à leur maladie et leur thérapeutique. Le pharmacien d'officine peut jouer son rôle d'éducateur thérapeutique sous forme de consultation en pharmacie, il pourra apporter au patient un soutien psychologique nécessaire à une meilleure prise en charge.

Enfin, l'établissement d'un consensus médical réunissant toutes les spécialités (médecin interniste, nutritionniste, psychologue, et pharmacien) pourrait permettre d'harmoniser les pratiques médicales. Cette réunion permettra l'établissement d'un accord sur les pratiques des mesures adjuvantes et du suivi du patient (diététique, psychologique) tout au long de la CT.

VI - L'EDUCATION THERAPEUTIQUE A LA CORTICOTHERAPIE SYSTEMIQUE.

A- Les mesures adjuvantes de la corticothérapie.

La plupart des effets indésirables prévisibles des corticoïdes peuvent être évité par des mesures correctives et préventives. Il est également recommandé le suivi par un professionnel de la diététique tout au long du traitement.

Actuellement, les mesures de prévention ou de correction des effets indésirables ne font l'objet d'aucun consensus en médecine générale et spécialisée. Néanmoins, seule la prévention de l'ostéoporose fait l'objet de recommandations officielles. Alors qu'elles devraient être les mesures à établir pour optimiser la prise en charge sous glucocorticoïdes ?

Classiquement, en cas de traitement sous GC au long cours :

- **L'apport sodé** (le sel) sera réduit en raison d'une rétention sodée inductrice d'œdèmes. Cependant un régime désodé strict ne semble pas être systématiquement recommandé même en cas de corticothérapie à forte dose et prolongée. En effet aucune étude ne prouve l'imputabilité de l'apparition d'une HTA cortico-induite et la rétention hydrosodée liée à la CT. Néanmoins, l'apport sodé doit donc être adapté aux éventuelles pathologies associées (HTA, insuffisance cardiaque).

- **Un régime pauvre en sucre d'absorption rapide et hyperproditique**, doit être associé en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique.

- **les apports caloriques doivent être contrôlés** et adaptés à l'activité physique du patient (moins de 30 kcal/kg/jour) pour limiter l'apparition d'une lipodystrophie cortico-induite.

- **La supplémentation potassique** n'est justifiée qu'en cas d'hypokaliémie, de troubles du rythme cardiaque, de crampes musculaires ou d'associations avec des médicaments hypokaliémiants.

- Le patient doit avoir systématiquement **un apport en calcium et en vitamine D**.

On distingue des mesures adjuvantes médicamenteuses et diététiques. Nous aborderons dans un premier temps les mesures adjuvantes médicamenteuses.

A- 1. Les mesures adjuvantes médicamenteuses.

L'ordonnance médicale doit-être détaillée et comprise par le patient lui-même afin d'obtenir la meilleure observance possible.

Nous allons commencer par traiter la prise en charge des effets indésirables des plus fréquents ou moins fréquents.

➤ Traitement des insomnies

Dans notre enquête, les insomnies figuraient parmi les premiers soit 67 % de notre population d'étude. Ainsi, afin d'éviter les insomnies lors d'une CT d'attaque, le traitement est prescrit en générale en 2 prises : le matin et le midi. Si malgré tout, cela ne suffit pas, on peut être amené à prescrire un hypnotique en cas de fortes insomnies ou de difficultés d'endormissement : le **Zolpidem** ou la **Zopiclone**.

Pour des insomnies faibles à modérées, il existe d'autres alternatives à base de plantes sédatives : la **Spasmine®**, l'**Euphytose®**, le **Tranquital®**.

Pour retrouver un sommeil de qualité, on peut aussi conseiller le médicament **Novanuit®** [39] qui est une formule à base de plantes relaxantes et de Mélatonine (hormone du sommeil synthétisée la nuit, a une action centrale sur la régulation des rythmes chronobiologiques)[2 gélules par jour en une prise]. Il s'agit de complément alimentaire ayant une triple action :

-une action relaxante grâce à la Passiflore

-une action sur la phase d'endormissement : grâce à un apport en Mélatonine qui contribue à réduire le temps d'endormissement, efficacité prouvée pour une prise de 1 mg/jour.

-une action sur la qualité du sommeil par une diminution des réveils nocturnes : grâce aux extraits de Pavot de Californie et de Mélisse. [39]

En homéopathie, il existe le **Sédatif PC®** à base de plantes sédatives, sous forme granule ou comprimé, il peut aider à lutter contre le stress et les insomnies.

➤ La prévention et le traitement de l'hypokaliémie.

Pour compenser la fuite en potassium dans les urines, on administre au patient des gélules de **Diffu-k®**, **Kaléorid®** ou du **sirup de potassium**. On adaptera la dose en fonction des symptômes du patient (présence de crampes musculaires) ou si l'on constate une anomalie de la kaliémie.

L'hypokaliémie se définit par un taux de potassium inférieur à 3,5 mmol/L. La kaliémie normale est entre 3,5 et 5 mmol/l. L'hypokaliémie est souvent bien tolérée par les sujets sains mais elle peut avoir un pronostic vital si elle est sévère. Les signes cliniques sont nombreux et peuvent être : une asthénie, une diminution de la force musculaire, des myalgies, un ralentissement du transit ainsi qu'une baisse de la tension artérielle. Au niveau cardiaque, ces signes se manifestent par une fibrillation auriculaire, des extrasystoles ventriculaires, une tachycardie et fibrillation ventriculaire ainsi que des torsades de pointe.

Le traitement de l'hypokaliémie va principalement s'effectuer par un apport en potassium par voie orale. L'apport quotidien se situe autour de 6 à 8 grammes.

Spécialités	Dosage (mg)	Forme pharmaceutique
KALEORID LP®	600, 1000	Comprimés
DIFFU-K®	600	Gélules
CHLORURE DE POTASSIUM®	500	Comprimés
SIROP DE POTASSIUM RICHARD 3%®	400 mg/15 ml	Sirop

Tableau 14. Les médicaments disponibles en France à base de potassium.

- Prévention et traitement de l'ostéoporose cortisonique.

Pour prévenir l'ostéoporose cortisonique, un traitement associant calcium et vitamine D doit-être présent dans l'ordonnance du patient.

Les médicaments à base de Calcium

L'arsenal thérapeutique renferme de nombreuses spécialités à base de calcium :

CACIT® ; CALCIPRAT® ; OSTRAM®...carbonate de calcium

Comprimés dosés à 500, 750, 1000 voire 1200 mg

Posologie : Adulte 1000-1500 mg/j

Enfant : 500-1000 mg/j

Il existe aussi des médicaments à base de calcium et vitamine D3 :

CACIT VITAMINE D3® ; FIXICAL VITAMINE D3® ; IDEOS® sous forme de comprimés (Caltrate®, Orocal D 3®, Idéos®...)

Population (femmes)	APPORT CALCIQUE QUOTIDIEN OPTIMUM (mg)
Adultes	900
Grossesse/allaitement	1000
65 ans	1200
75 ans	1200

Tableau 15. Les apports calciques en fonction de l'âge [42]

L'apport conseillé en calcium pour un adulte est de 900 mg/j et de 1200 mg chez une personne ostéoporotique. [42]

Par ailleurs l'apport en Calcium peut provoquer des troubles digestifs, il faudra donc essayer de trouver le médicament calcique le plus adapté au patient. On peut aussi conseiller de boire un litre d'eau hépar riche en calcium et très bon laxatif, d'ailleurs utilisé contre la constipation des bébés, permet de réduire la posologie du calcium à un comprimé jour sans avoir de signes digestifs associés. [42]

La vitamine D

La vitamine D (calciférol) est une vitamine liposoluble. Il existe plusieurs formes de vitamine D, celles qui nous intéressent principalement sont :

- la vitamine D2 ou ergocalciférol, elle est d'origine végétale, on la retrouve dans la plupart des aliments

- la vitamine D3 ou cholécalciférol, synthétisée au niveau de la peau par photoactivation des ultraviolets sur le cholestérol. Elle est également présente dans les aliments d'origine animale comme les poissons gras, l'huile de foie de poisson et le jaune d'œuf. L'organisme fabrique lui-même de la vitamine D selon un processus mettant en jeu 3 organes : la peau, le foie et le rein.

Au niveau des cellules de l'épiderme, la 7-déhydrocholestérol par l'action des ultraviolets (UVB) va former un précurseur de la vitamine D : la pré-vitamine D3. L'action d'une enzyme cutanée va permettre la formation de la vitamine D3 à partir de la pré-vitamine D3. [42]

Le transport dans le sang de la vitamine (D2 ou D3) est réalisé grâce à une protéine : la « vitamin D binding protein » (DBP). Elle sera alors amenée jusqu'au foie où elle sera hydroxylée pour former la 25 hydroxy-vitamine D (25(OH)D). La [25(OH)D] sera hydroxylée dans le rein pour former la 1,25 dihydroxyvitamine D [1,25(OH)2D] ou calcitriol (forme active de la vitamine D). Le calcitriol est le métabolite actif de la vitamine D et sa demi-vie dans le sérum est d'environ 4 heures. [42]

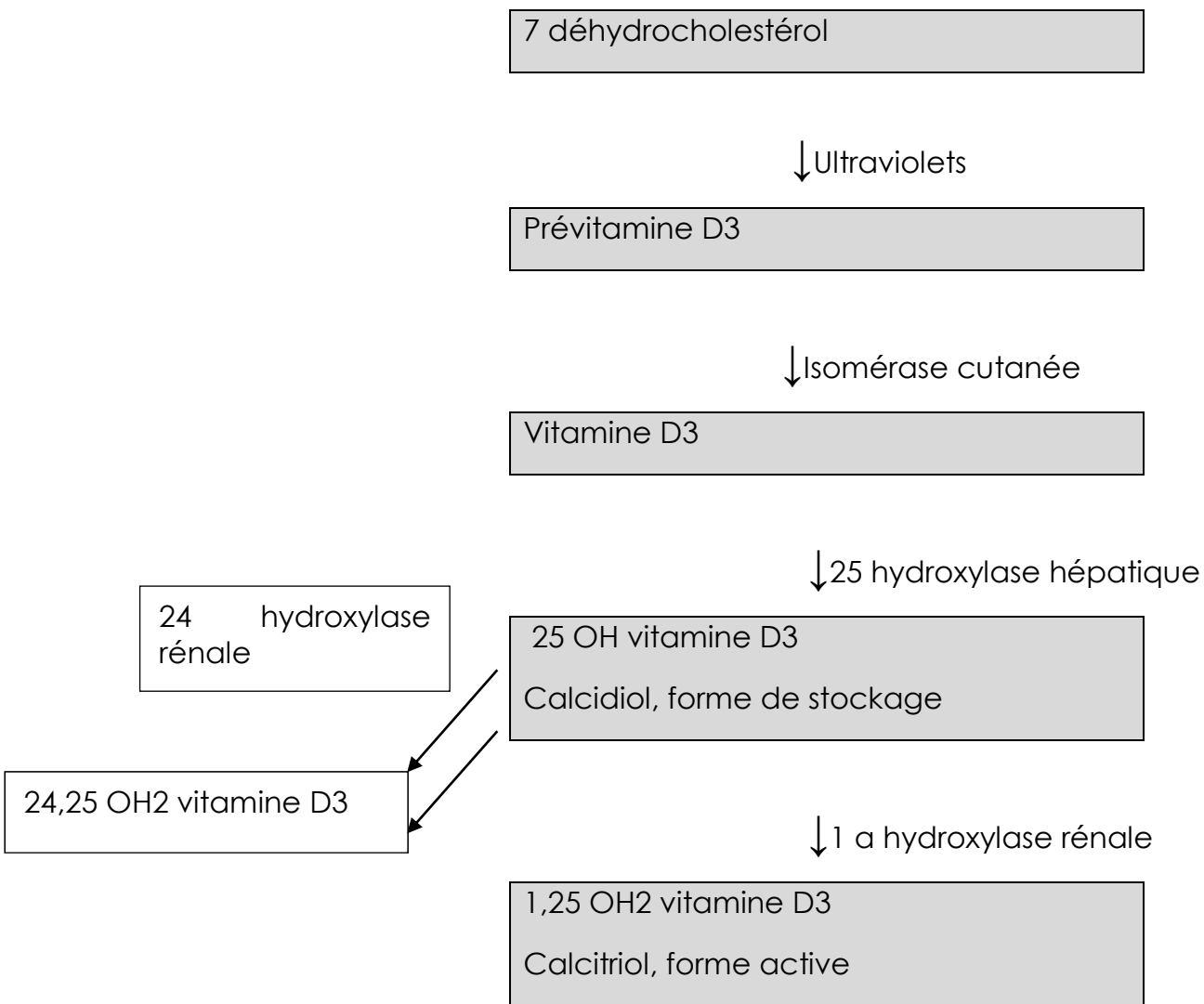


Figure 15. Formation de la vitamine D active [42]

La vitamine D possède plusieurs actions :

- Elle permet le maintien de l'homéostasie phosphocalcique.
- Elle facilite l'absorption intestinale du phosphore.
- Elle aide à la fixation du calcium sur les os. Le calcitriol, forme active de la vitamine D, a un rôle dans la stimulation de la synthèse d'ostéocalcine (marqueur de l'ostéof ormation) par une fixation sur les récepteurs spécifiques présents sur les ostéoblastes.

-Elle agit comme une hormone hypercalcémiante.

La vitamine D seule n'a pas d'AMM concernant l'ostéoporose. Elle est surtout indiquée aux âges extrêmes de la vie (nourrisson ou personnes âgées) car leur production endogène ne sera pas suffisante. Chez ces sujets, nous allons retrouver des réserves en vitamine D très faible car leur production rénale de calcitriol moins efficace. [42]

Âge	Taux de vitamine D recommandé
NOURRISON	1000 UI/j
ENFAN-ADULTE	100 à 400 UI/j
GROSSESSE-ALLAITEMENT	800 UI/j
SUJET ÂGE	800 à 1000 UI/j

Tableau 16 : Besoins vitaminiques D en fonction de l'âge. [42]

	Traitement (cholécalférol) d'attaque
Carence <10 ng/ml	4 prises de 100000 UI espacées de 15 jours
Insuffisance entre 10-20 ng/ml	3 prises de 100000 UI espacées de 15 jours
Insuffisance entre 20-30 ng/ml	2 prises de 100000 UI espacées de 15 jours
	Traitement (cholécalférol) d'entretien
Après obtention taux \geq 30 ng/ml	5600 à 7000 UI/semaine ou 100000 UI/trimestre ou ZymaD 3 gouttes/j (900 UI de D3) ou Stérogyl 2 à 3 gouttes/j (800 à 1200 UI de D2)

Tableau 17 : Schéma de supplémentation vitaminique [42] [43]

DCI	NOM	FORME ET DOSAGE	POSOLOGIE
Cholécalciférol	ZYMAD®	Flacon ou ampoule	<u>Prophylaxie :</u> Nourrisson 600 à 2000 UI/j <u>Traitement curatif :</u> Enfant 4000 à 8000 UI/j pendant 1 à 2 mois Adulte 4000 à 20000 UI/j jusqu'à guérison
	UVEDOSE D®	Ampoule de 100000 UI	<u>Prophylaxie :</u> Enfant et adulte 1 amp. 4 fois/an
Ergocalciférol	UVESTEROL®	Flacon de 20 ml 1500 UI/ml (1 dose n°2)	<u>Prophylaxie :</u> Nourrisson et enfant 1 dose n°1 (1000 UI)
	UVESTEROL ADEC®	Flacon de 20 ml 1000 UI/ml en vit.D 3000 UI/ml en vit. A 5 mg/ml en vit.E 50 mg/ml en vit. C	<u>Prophylaxie :</u> Nourrisson et enfant 1 ml/j

Tableau 18 : Quelques exemples de médicaments à base de vitamine D. [42] [43]

Pour favoriser la fixation de calcium dans les os, nous avons à notre disposition les biphosphanates : Actonel® (risédronate), Fosamax® (acide alendronique), Fosavance... **Ils sont surtout recommandés chez les sujets recevant une CT où la dose de Prednisone (Cortancyl®) ou de Médrol® est supérieure à 7 mg/j et où la durée de prescription est supérieure à 3 mois.**

L'usage des **biphosphonates** a apporté une augmentation significative de la **Densité Minérale Osseuse** (surtout avec l'**Alendronate** et le **Risédrionate**) ainsi qu'une réduction de l'incidence des fractures vertébrales. L'**Alendronate** et le **Risédrionate** sont utilisés dans la

prévention et le traitement de l'**ostéoporose cortisonique**. L'**Alendronate** est administré à la dose de **70 mg/semaine** et le **Risédrone** à **35 mg/semaine**. [42] [43]

NB : Il est important de ne pas prendre de façon concomitante le calcium (médicament ou présents dans les aliments) avec les biphosphonates. Ils peuvent être pris tous les jours- 2 heures après le petit déjeuner et 2 h avant le déjeuner ; néanmoins ces 2 repas ne doivent pas contenir de calcium. Dans le cas d'une prise une fois par semaine (le dosage n'étant pas le même), ces molécules peuvent-être prises le matin à jeun (avec l'eau du robinet) une demi-heure avant le petit déjeuner mais qui ne doit pas contenir de calcium, en précisant au patient qui doit rester debout pendant cette demi-heure. [42]

Nom commercial DCI	Forme pharmaceutique	Posologie
DIDRONEL® Etidronate disodique	Cp 200 mg Cp 400 mg	Cycle de 400 mg/j Pendant 2 semaines (puis 1g/j de calcium pendant 2,5 mois).
FOSAMAX® Alendronate Monosodique NB : dans ADROVANCE® et FOSAVANCE® associé à 2800 ou 5600 UI de cholécalficérol	Cp 10 et 70 mg	10 ou 70 mg/j en 1 prise 70 mg/j en 1 prise pour l'ostéoporose masculine.
ACTONEL® Risédronate Monosodique NB : dans ACTONELCOMBI® : associé avec 1 g de calcium et 880 UI de cholécalficérol	Cp 5, 35 et 75 mg NB : il existe une forme à 30 mg ayant pour indication : « traitement de la maladie osseuse de Paget ».	Soit 5 mg/j Soit 35 mg/sem Soit 75 mg 2 jours consécutifs/mois

Tableau 19 : Quelques exemples de bisphosphonates les plus prescrits [42] [43]

CONCLUSION

L'Ostéoporose Cortisonique doit être prévenue et doit être traitée si elle est présente. Il faut éviter les facteurs de risque de chute et conseiller l'arrêt du tabac et de l'alcool. La Densité Minérale Osseuse doit être mesurée au rachis et/ou au col fémoral : **il faudra démarrer une supplémentation calcique (1g/j) et en vitamine D (800 UI de vitamine D naturelle 1 mg/j d'alfacalcidol), prescrire un bisphosphonate si T score < -1,5 ; âge > 65 ans et s'il existe des antécédents de fracture par fragilité osseuse.** Ce traitement doit être maintenu tant que le patient sera traité par des GC. Enfin si la DMO est normale, il sera nécessaire de surveiller et répéter une fois par an ou tous les six mois s'il existe d'autres facteurs de risque d'ostéoporose. [44]

➤ Protection gastrique

Un traitement par un Inhibiteur de la Pompe à Protons (**IPP**) n'est pas recommandé lors d'une CT systémique orale prolongé sauf si le terrain fragilisé du patient l'exige surtout en cas d'antécédents d'épigastralgies, de gastrites, d'ulcère ou de prise d'un AINS.

Dans notre étude, la protection gastrique était prescrite chez 70 % des patients. Ceci s'explique par la physiopathologie du patient, nombreux antécédents médicaux mais aussi les sujets étaient polymédicamentés d'où la prescription d'IPP pour éviter les E.I des autres molécules.

Inhibiteurs de la Pompe à Protons :

-Oméprazole : MOPRAL ® 10 et 20 mg, gélules gastrorésistantes

-ésoméprazole : INEXIUM ® 20 et 40 mg, comprimés gastrorésistants

-lansoprazole : LANZOR ® 15 et 30 mg, gélules ; OGAST ® et OGASTORO® 15 et 30 mg, comprimés orodispersibles.

-pantoprazole : INIPOMP ® 20 mg, comprimés gastrorésistants

-rabéprazole : PARIET ®, 10 et 20 mg, comprimés gastrorésistants

A-2. Les mesures adjuvantes diététiques : Les règles hygiéno-diététique

- Pour réduire la prise de poids...

Comme il a été démontré dans l'étude, les patients corticophobes ont surtout peur de la prise de poids et de la lipodystrophie. Cette crainte concerne surtout les jeunes femmes en raison de leur impact d'un point de vue esthétique. A ce jour, pour limiter la lipodystrophie, on propose une réduction des sucres rapides dont on peut attendre un bénéfice sur l'équilibre glycémique. On sera aussi attentif sur l'évolution de la prise de poids en effectuant des contrôles réguliers et conseiller en parallèle un suivi par une nutritionniste. En revanche le problème de la dyslipidémie et donc du risque cardiovasculaire n'est jamais remis en question.

- Pour éviter les déséquilibres glycémiques...

Pour prévenir l'apparition d'un **Diabète Corticoïde Induit (DCI)**, il est primordial de limiter la consommation d'aliments d'index glycémique élevé, « les sucres rapides » inducteurs d'une prise de poids rapide :

-Le sucre, la confiture, le chocolat, le miel, les fruits...

Il faut en revanche privilégier les aliments à index glycémiques bas : les haricots blancs, rouges.

Afin de mieux orienter le patient dans ses choix alimentaires, nous nous sommes basés sur une liste d'aliments à index glycémique faible.

Les aliments acceptés sont :

- Les laitages nature ou yaourt à 0% de matières grasses.
- Gâteau maison sans sucre.
- Poudre de cacao Van Houten ou poulain sans sucre.
- Tarte aux fruits sans sucre.
- Crème dessert sans sucre ou édulcorés.
- Boissons lights avec modération car certains avis restent mitigés sur leur consommation et l'augmentation probable de la glycémie.
- Produits de régime sans sucre : confiture, céréales, compote...
- Edulcorants : canderel® ou à base de plante Stévia®

Les aliments refusés sont :

- Les laitages et desserts sucrés : Lait concentré, lait concentré sucré,
- Les sucres rapides : miel, confiture, chocolat, nougat, les différents sirops, bonbons, barres chocolatés...
- Les biscuits, pâtisseries du commerce, viennoiseries
- Les salades de fruits en conserves
- Les fruits secs.

- Limiter la consommation en sel pour améliorer les chiffres tensionnels et réduire les œdèmes...

Il faut débusquer le sel caché dans nos aliments. En moyenne, la consommation de sel estimée s'élève à 11 g alors qu'il est recommandé d'en consommer moitié moins...

Quelques exemples d'aliments riches en sel :

-Le pain : La baguette est plus salée que les autres pains avec 2 g de sel pour 100g de pain.

-Les boissons : En moyenne, les boissons gazeuses renferment 5 g de sel par litre hormis le Perrier® qui quant à lui contiendrait 0,20 g par litre.

-Les plats cuisinés : Ils font partis des aliments qui contiennent le plus de sel. On retrouve en moyenne, 3 à 5 g de sel. Par exemple, les chips peuvent se composer d'une quantité impressionnante dans un paquet de 100 g. Les soupes en sachet sont également les champions dans la teneur en sel qu'ils renferment.

-La charcuterie : Le jambon en contient 2g pour 100g alors que le saucisson en contient 5 g pour 100g.

Par conséquent, les aliments à éviter en priorité sont parmi ceux cités précédemment : les eaux gazeuses, la charcuterie, les conserves en boîte, les plats préparés du commerce renfermant une très forte teneur en sodium ainsi que tous les fromages et les condiments type moutarde ou équivalent.

Ce qu'il faut retenir

- Limiter le sel (4 g par jour maximum)
- Ne pas resaler à table
- Toujours vérifier l'étiquetage des aliments. Plusieurs termes sont employés pour désigner le sel : Sodium (1 g de sodium= 2,54 g de sel), NaCl, bicarbonate ou Benzoate de sodium (E 211 ou E 20), glutamates.
- Eliminer tous les plats cuisinés du commerce : conserves, surgelés, traiteur
- Utiliser les aromates (herbes de province : persil, estragon, basilic, romarin, thym...menthe...etc.) afin d'exhausser le goût des aliments et les rendre moins fades.
- Réduire les assaisonnements riches en sodium : sauce soja, sauce à l'oignon, sauce céleri,Sauce à l'ail...
- Les aliments à éviter :
Viandes et poissons salés, séchés, panés, fumés, en conserves, coquillages et crustacés, œuf de lump, caviar...
Pain grillé salé, biscottes salés,....

Tous les légumes en conserve même rincés,

Les potages en sachets, tétra-brick ou en conserves.

Beurre demi-sel, saindoux, végétaline.

Assaisonnements : sel, épices mélangés, condiments du commerce, mayonnaise, ketchup, et toutes autres sauces du commerce.

Eaux gazeuses : Vichy®, Badoit®, San Pellegrino®, Quezac®,

Fromages salés,

Biscuits apéritifs, pâtisseries industrielles.

- Les aliments autorisés :

Fromage sans sel.

Viandes et poissons frais surgelés et non cuisinés.

Œufs (durs, mollets, à la coque)

Tous les légumes frais surgelés ou sous vide et non cuisinés

Pâtes, riz, semoule, tapioca, légumes secs, petits pois

Pain, biscottes et pain grillé sans sel

Beurre doux et crème fraîche

Pâtisseries et tartes aux fruits maison, levure de boulanger

Biscuits peu salés type « petit beurre »

Café, thé, infusions, eaux plates, du robinet, de sources ou minérales, eaux non gazeuses peu salées type Salvetat®, Perrier®, les sodas lights

Sels de régime sur avis médical (Xal, Bouillet).

Épices non mélangés : curry ou poivre si tolérés.

Conclusion.

Le régime hyposodé va surtout permettre la réduction des œdèmes causés par les effets minéralo-corticoïdes (rétention de sel et d'eau). Mais il sera indispensable de faire appel à une diététicienne professionnelle pour sensibiliser le patient, qu'il suive bien les recommandations en lui montrant que ces dernières sont toutes aussi importantes que les prescriptions médicales médicamenteuses.

- Consommer des aliments riches en potassium

En l'absence de troubles de la coagulation et sous traitement par AVK, la consommation d'aliments riches en potassium serait fortement conseillée afin de réduire les crampes liées à une hypokaliémie induite par la CT. Le potassium est majoritairement présent en forte quantité dans les fruits secs non salés (cajou, noix de pécan pistaches), les bananes, le persil...

Les aliments riches en potassium et pauvre en sodium

Avocat, abricot et autres fruits à noyau	Banane	Légumineuses telles que lentilles, fèves, pois	Dattes, raisins et autres fruits secs
Herbes et épices persil et piment: frais ou déshydratés	Chou vert, épinard, laitue et autres légumes à feuilles vertes	Poissons tels que la morue, la sardine, la truite, le thon	Champignons : frais ou déshydratés
Oranget autres agrumes jus	Melon, melon d'eau, pomme et autres fruits à pépins	Cacahouètes, noix et autres fruits à coque	Pomme de terre et patate douce
Viande rouge et blanche	Fèves de soja, lait caillé, lait	Tomate et produits à base de tomate	Yaourt et produits laitiers allégés (sauf le fromage)

Tableau 20 : Sélection d'aliments riches en potassium et pauvres en sodium (à l'état non transformés) [40]

- Consommer des aliments riches en calcium et vitamine D.

L'apport en produits laitiers va permettre de couvrir les besoins journaliers en calcium nécessaire au renforcement osseux surtout chez les sujets à risque ostéoporotique.

ALIMENTS	QUANTITE	CALCIUM (mg)
Fromage (cheddar)	100 g	800
Lait (demi-écrémé)	1 verre	729
Lait (entier)	1 verre	702
Sardines à l'huile	100 g	550
Figues sèches	100 g	230
Yaourt	125 g	225
Chocolat au lait	100 g	220
Epinards	100 g	130
Muesli	55 g	110
Brocoli (cru)	100 g	100
Fromage de lait de ferme	100 g	69
Pain blanc	1 tranche	55
Haricots cuits	100 g	45
Beurre	100 g	15
Pain complet	1 tranche	13

Tableau 21 : Quantité moyenne de calcium contenue dans certains aliments.

ALIMENT	QUANTITE QUOTIDIENNE
Œufs	18 œufs moyens
Fromage	600 g
Lait	60 Litres
Beurre	2 kg
Céréales vitaminées	1200 g
Margarine	250 g
Thon en conserve	3 boîtes
Saumon en conserve	1 boîte
Sardines	2 boîtes

Tableau 22 : Quantité théorique approximative en vitamine D retrouvée dans certains aliments.

Ces deux tableaux représentent des quantités théoriques en calcium et en vitamine D qu'on ne pourrait pas consommer de façon quotidienne. Il faudra une alimentation diversifiée pauvre en sel, en sucres rapides et en acides gras saturés retrouvés dans les graisses animales. En cas de fortes carences, il serait utile d'y apporter une supplémentation vitamino-calcique pour recouvrir les besoins journaliers nécessaires.

➤ Pratiquer une activité physique régulière...

L'exercice physique régulier va permettre d'entretenir la musculature et l'ossature et surtout de contrôler la prise de poids tout au long du traitement. En effet, l'activité physique permet de réduire l'ostéoporose cortisonique puisqu'elle aide à former les os (activation des ostéoblastes) et à rétablir un capital osseux difficilement récupérable après l'arrêt du traitement. Il est donc primordial d'instaurer chez un patient sous traitement au long cours un entretien physique régulier. Le praticien pourra donc prescrire sur ordonnance des séances de sport (marche, vélo, montée des escaliers) ceci afin de responsabiliser le patient. Cela va permettre de muscler les bras, les cuisses et le dos pour éviter de perdre sa force, de maintenir un poids santé et de permettre un amaigrissement si besoin, et de prévenir l'ostéoporose.

➤ Résumé des mesures adjuvantes ayant un intérêt pour la CT :

-la supplémentation vitaminocalcique à démarrer systématiquement avec une corticothérapie au long cours.

-le traitement par des biphosphonates suivant les facteurs de risques de fractures, si la DMO est basse et l'âge du patient (> 65 ans)

-la vaccination antigrippale

-la kinésithérapie musculaire d'entretien

-l'exercice physique régulier

-le régime hyperprotidique, hypolipidique, hypoglucidique

Les mesures adjuvantes nécessaires si le terrain physiopathologie du patient l'exige :

-un régime hypocalorique (si IMC ↑)

-une supplémentation potassique si le sujet est âgé, si présence de diurétiques et hypokaliémie biologique.

-une protection gastrique en cas : épigastalgies, gastrite, ulcère et prise concomitante d'AINS.

Les mesures adjuvantes actuellement discutables : régime hyposodé

B- Le soutien psychologique pour un meilleur suivi du patient.

➤ Vers une prise en charge psychologique...

La prise en charge psychologique est primordiale à la corticothérapie. Elle permet d'accompagner le patient et de l'aider à mieux vivre avec sa maladie. Ce travail de mémoire m'a permis de me rendre compte de la réalité du terrain, j'étais confronté à des patients qui avaient surtout besoin d'un soutien psychologique. En tant qu'acteur de santé, mon rôle était de leur apporter toutes les informations nécessaires à la compréhension de leur pathologie et du bénéfice thérapeutique apporté par la corticothérapie. Le fait de leur donner davantage d'explication, leur permettait d'être plus serein, plus confiant envers le corps médical. Le rôle de conseil était donc plus que nécessaire, il était surtout primordial, car chacun des patients voyait qu'il existait une issue favorable à leur maladie à condition de bien suivre les indications et recommandations données par le praticien. Ils savaient ainsi qu'ils avaient une certaine part de responsabilité dans la non-observance thérapeutique, et que s'ils souhaitaient se rétablir rapidement il fallait suivre scrupuleusement le régime conseillé afin de prévenir et réduire au maximum les effets indésirables.

Les troubles psychiatriques liés aux GC ont fait l'objet d'une étude prospective longitudinale sur douze mois rédigé par M.BARRIMI pour la réalisation de sa thèse [4]. Il a été démontré que ces manifestations psychiatriques apparaissaient entre quatre et trente jours suivant les cas, retrouvées chez 31% des patients. Le pic atteint son maximum au bout d'un mois de traitement puis régresse au fil du temps [4]. Il est donc important de suivre le patient au début du traitement en apportant une psychothérapie adaptée et en

proposant une psychothérapie de groupe pour que le patient ne soit pas seul face à sa pathologie. [3]

C- La sensibilisation du patient face à sa pathologie et à l'égard de son traitement.

Au cours de la réalisation de mon enquête, j'étais souvent confronté à des patients souvent découragés, qui ne comprenaient pas leur maladie ni même leur thérapeutique pensant qu'il n'existait aucune solution face à leur pathologie. Il fallait donc tout reprendre, réexpliquer l'utilité du traitement, qu'ils pouvaient améliorer leur qualité de vie s'ils suivaient les conseils hygiéno-diététiques qu'on pouvait leur apporter. Ils devaient accepter leur maladie et les contraintes que cela implique. Il est vrai que les multiples régimes, le fait de se restreindre et de faire attention à beaucoup d'éléments peuvent les amener à les décourager, et les pousser à ne pas suivre leur traitement et autres prescriptions adjuvantes. Il fallait qu'ils comprennent que ça ne sera jamais comme avant mais qu'ils pouvaient apporter une amélioration de leurs conditions de vie s'ils faisaient attention à ne pas faire d'écart. Le démarrage du régime alimentaire est souvent difficile pour le patient, mais dès lors où il va ressentir un sentiment de bien-être, le patient sera plus motivé à poursuivre son régime. Donc il faut de la patience du courage et de la rigueur. Le personnel soignant (médecin, pharmacien, diététicien, infirmier(e)) doivent savoir consacrer un peu de leur temps pour écouter le patient, que ce dernier puisse nous parler quand il est à bout, et l'aider à surmonter ses difficultés lors de phase de découragement et à lui redonner confiance en lui.

D- Le rôle du corps médical dans l'amélioration continue de la prise en charge thérapeutique.

La phase la plus fastidieuse dans la corticothérapie est la prise en charge des effets indésirables. Sa prévention doit passer par une prise en charge globale, multidisciplinaire, coordonnée et si possible par le même praticien. Aucun paramètre ne doit être négligé. Ceci requiert beaucoup de vigilance de la part du praticien, beaucoup d'énergie et de courage de la part du patient, et une confiance réciproque entre les deux.

Il y a beaucoup de consensus à établir pour fixer des recommandations officielles face à la CT. Cela nécessite beaucoup d'études (méta-analyse...) pour valider l'intérêt des mesures préventives et correctives et leurs bénéfices face aux effets indésirables. Pour l'instant, on se base sur les expériences de certains médecins mais les pratiques restent tout de même différentes d'un praticien à un autre. Il faudra à l'avenir établir une liste de recommandations officielles de façon claire et précise afin d'éviter de donner au patient des conseils n'ayant pas grand intérêt et qui nuisent inutilement à l'observance thérapeutique.

E- La surveillance et le suivi du patient sous corticothérapie, vers un suivi du patient en officine.

Cette enquête nous permis de voir la nécessité d'un suivi du patient au cours de la CT. Il est difficile pour le patient de gérer seul les symptômes liés à sa maladie et les différentes complications propres à sa thérapeutique. Il faut donc un suivi régulier par un contrôle du poids, de sa tension, sa glycémie, mais aussi de sa baisse d'humeur. Un suivi régulier va permettre au personnel soignant d'intervenir plus rapidement et éviter que la situation ne s'aggrave par une augmentation de poids, de la glycémie du cholestérol etc...

A l'image des consultations AVK réalisées en officine, on pourrait effectuer ce même travail de ce suivi du patient pour le responsabiliser davantage, lui donner des conseils, lui apporter le soutien psychologique dont il a besoin. La guérison passe d'abord par des mots, de l'écoute pour redonner confiance au patient.

VII Conclusion

La corticothérapie systémique occupe une place centrale en médecine interne. Par sa rapidité d'action, et son faible coût, cette thérapeutique est une très bonne alternative aux autres thérapies ciblées que sont les biothérapies très onéreuses et ayant de nombreux effets indésirables. C'est pour cette raison que les prescriptions des internistes comportent pour la majeure partie du temps les GC utilisés en première intention. Cette utilisation fréquente des GC, devraient permettre d'avoir plus de recul vis-à-vis de la prise en charge des complications corticoïdiennes, et améliorer au mieux la qualité de vie du patient. Hors, nous sommes toujours au même stade, à savoir un manque d'éducation thérapeutique du patient. En effet le facteur temps et le manque de personnel au sein du service hospitalier constitueraient l'une des raisons de cette non-prise en charge globale.

Au cours de notre enquête nous nous sommes fixés plusieurs objectifs.

Nous avons pu avoir une approche sur la prévalence ainsi que les aspects cliniques des effets indésirables des GC. Ceci permettra d'orienter le personnel soignant sur la prise en charge des complications les plus fréquentes.

D'identifier les connaissances du patient sur sa maladie et sa thérapeutique, ceci nous a permis de comprendre qu'il y avait un manque d'éducation thérapeutique pour plusieurs raisons : soit le patient n'était pas plus curieux et ne cherchait pas à en savoir plus sur sa maladie ou soit le corps médical n'avait pas suffisamment accompagné le patient lors de la mise en place de sa thérapeutique. Il y avait donc là un travail de sensibilisation du personnel soignant. Pour se faire, il faudra à l'avenir réunir un groupe multidisciplinaire composé de différents spécialistes afin d'harmoniser les pratiques médicales face à une CT au long cours. L'objectif premier à cette problématique sera une application des mesures adjuvantes complètes et validées par des experts médicaux. En tant qu'éducateur thérapeutique, le pharmacien d'officine a également un rôle primordial dans le suivi régulier du patient et de le sensibiliser sur l'intérêt d'une bonne observance thérapeutique.

Ensuite, il fallait responsabiliser le patient, lui donner un maximum d'information, le renseigner sur l'apparition des E.I qui pouvaient être facilement pris en charge. En un mot, le dialogue à instaurer avec le patient est important pour le rassurer notamment mais aussi pour que ce dernier comprenne l'intérêt d'un bon suivi de son traitement et afin qu'il supporte au mieux sa maladie.

Dernièrement, notre rôle consistait à insister auprès du personnel soignant sur l'intérêt d'une éducation thérapeutique de qualité et la nécessité d'un bon suivi psychologique du patient.

VIII Bibliographie

[1] Cacheux_Massry.Mawasif. Les glucocorticoïdes-effets-systémiques-et-locaux.Th D Pharm, Lille2 ; 2004 (50.378-DE.2004-75)

[2] Delannoy Véronique. Corticothérapie au long cours et croissance. Th D Pharm, Lille 2 ; 1998 (50.378_1998.104)

[3] Martin Anthony, Glucocorticoïdes et Dopage, mémoire de pharmacie 5ème année, 28 mars 2011, Université de Montpellier 1, UFR des Sciences Pharmaceutiques et biologiques.

[4] M.Barrimi Mohammed. Les troubles psychiatriques iatrogènes aux corticoïdes (Etude longitudinale prospective sur 12 mois). Th D Medecine, Fes, Maroc, 2010 (N°085/10)

[5] Desques Aurélie. Meunier Jessica. Traitements corticoïdes, mémoire tutoré par Baglin Isabelle, enseignant chercheur en Pharmacochimie, Université d'Angers

[6] Dr Georges MOUTON. Les glandes surrénales. Site internet disponible sur <http://www.gmouton.com/blog-20:-l-importance-des-glandes-surrenales-1-4.html>, consulté le 20 mai 2012

[7] V. Morice. Le mécanisme d'action des GlucoCorticoïdes dans le noyau cellulaire, Site internet disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.14.2html>, consulté le 20 mai 2012.

[8] L.Fardet, L.Petersen, L.Nazareth. Description des prescriptions de corticothérapies orales en population générale. La revue de médecine interne, volume 32, pages 594-599

[9] Lamyaa Belaksir, Ilham Sehban, ouafa Mkinsi. Corticothérapie systémique. Description des pratiques des médecins généralistes de Casablanca. Rev Mar Pharm 2013 ; 25 :39-44. Site internet disponible sur http://smr.ma/revue_n7/6-corticotherapie-systemique-description-des-pratiques-des-medecins-generalistes-de-Casablanca-n24.pdf, consulté le 20 mai 2012

[10] Pascal Deléage, Martial Koenig, Pascal Cathébras. Corticothérapie orale prolongée et immunosupresseurs en médecine générale. Méd 2006.0035. Site internet disponible sur <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=18533057>, consulté le 30 mai 2012.

[11] Wechsler Bertrand et Chosidow olivier. Corticoïdes et corticothérapie. John Libey Eurotext ; 1997

[12] Brion Nathali, Guillevin Loïc et Le Parc Jean-Marie. La corticothérapie en pratique. Masson, Paris, 1998.

[13] H. Dussauze, I. Bourgault, L.-M.Doleris, J. Prinseau, A. Baglin, T. Hanslik. Corticothérapie et risque infectieux. La Revue de Médecine Interne 2007

[14] Dr. Henzen .C, Traitement aux glucocorticoïdes : Risques et effets secondaires. Forum Med Suisse N° 19, 7 mai 2003. Site internet disponible sur

<http://medicalforum.ch/docs/smf/archiv/fr/2003/2003-19/2003-19-419.pdf>, consulté le 10 juin 2012

[15] D'après, Cataracte sous-capsulaire postérieure dans le cadre d'une rectocolite hémorragique traitée par lavements de corticoïdes. Site internet disponible sur <http://www.em-consulte.fr>, consulté le 25 novembre 2012.

[16] Jean Sibilia. Corticoïdes et inflammation. La Revue du praticien 2003 ; 53, consulté le 20 décembre 2013.

[17] Chef de service de Rhumatologie, CHU Limoges, corticoïdes par voie générale. Site internet disponible sur

http://www.medecine.unilim.fr/IMG/pdf/corticoides_par_voie_generale.pdf, octobre

2009, consulté le 15 janvier 2013.

[18] R Berrady, W Bow, service médecine interne, CHU Hassan II, Fes, Maroc. Site internet disponible sur

<http://www.fmpusmba.ac.ma/amether/N2/17%20comment%20je%20pr%C3%A9viens.pdf> consulté le 30 janvier 2013.

[19] Assistance publique, Hopitaux de Paris. Le site d'information sur la cortisone et la corticothérapie, Site internet disponible sur [Http// : www.cortisone-info.fr](http://www.cortisone-info.fr), consulté le 5 février 2013.

[20] Dr A. SPREUX. Les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. Centre Régional de Pharmacovigilance et d'information sur le médicament. CHU de Nice.

[21] V. Morice. Pharmacologie. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Chapitre 14- Corticostéroïdes, Site internet disponible sur

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/Pharmaco.pdf>, consulté le 5 mars 2013.

[22] Blanchiment de la peau, une pratique à risque. Site internet disponible sur <http://www.lasantepourtous.com/Infos-Sante/Blanchiment-de-la-peau-une-pratique-a-risque>, consulté le 5 mai 2015

[23] B.Guillot. Effets indésirables cutanés des glucocorticoïdes. La Revue de Médecine Interne. Site internet disponible sur <http://www.em-consulte.com/es/article/802710/article/effets-indesirables-cutanes-des-glucocorticoides>, consulté le 10 octobre 2013

[24] Pr P. LECHAT. Pharmacologie. Université Pierre et Marie Curie. Service de pharmacologie. Paris. 2006. Site internet disponible sur

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/Pharmaco.pdf>, consulté le 20 octobre 2013

[25] C. Loichot et M. Grima. Chapitre 7 Pharmacocinétique- Données complémentaires, Faculté de médecine de Strasbourg. Module de Pharmacologie générale DCEM1 2005 /2006, Site internet disponible sur http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_7_Pharmacocinetique_donnees_complementaires_septembre_2005.pdf,

consulté le 6 mai 2015.

[26] Aurélie Perdoncini-Roux, Laurence Fardet, Thierry Blanchon, Clément Turbelin, Yves Dorleans. Effets indésirables des corticoïdes. Perception par les médecins généralistes des effets indésirables d'une corticothérapie systémique prolongée. Enquête RS2007-6. Septembre-Octobre 2007. Site internet disponible sur <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/document.php?doc=867.fr>, consulté le 25 novembre 2012.

[27] Pr Christian Massot. Maladie de HORTON. Faculté de Médecin de Grenoble. Juillet 2002. Site internet disponible sur <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/medint/sdssystem/119a/lecon119a.htm>, consulté le 10 mars 2013

[28] Bernard Verlhac. Jean Marie Le Parc. La Pseudo-arthrite rhizomélique (PPR). <http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/OG-dossier-pseudo-polyarthrite/sommaire-pseudo.asp>, consulté le 15 mai 2013

[29] PNDS Le Lupus Erythémateux Disséminé (LED). Haute-Autorité-de-Santé. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/ald_21_pnds_lupus_web.pdf, consulté le 5 juin 2013.

[30] J.-M. Bonnetblanc. Item 117. Lupus Erythémateux disséminé. Syndrome des anti-phospholipides. Vol 135-N° 115.p. F103-F112 ; Site internet disponible sur <http://www.em-consulte.com>, consulté le 5 juin 2013.

[31] L. Arnaud ; Z. Amoura. Service de médecine interne 2. Centre National de référence lupus systémique et syndrome des anticorps anti-phospholipides. Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris. Site internet disponible sur <http://www.em-consulte.com>, consulté le 5 juin 2013.

[32] Haute Autorité de Santé. La Sclérodermie. Causes, Symptômes, Diagnostic, Traitement. Site internet disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/lap_sclerodermie_web.pdf, consulté le 6 juin 2013.

[33] E. Puzenat : Praticien hospitalier, F. Aubin : Professeur de dermatologie, P. Humbert : Professeur de dermatologie. La Sclérodermie systémique. Site internet disponible sur <http://www.em-consulte.com>, consulté le 6 juin 2013.

[34] Xavier Mariette. Traitements actuels et potentiels du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Site internet disponible sur <http://www.em-consulte.com/article/10081>, consulté le 10 juin 2013.

[35] Eric HACHULLA. La Dermatomyosite et polymyosite : aspects cliniques et traitement. Site internet disponible sur

<http://www.em-consulte.com/article/74600/dermatomyosite-et-polymyosite-aspects-cliniques-et>, consulté le 25 mai 2013.

[36] Alexandre Karras, Elsa Guiard, Charlène Lévi, Eric Thervet. Granulomatose avec polyangéite (Maladie de Wegener). Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Européen Georges-Pompidou, service de néphrologie. La Presse Médicale, Volume 41, n°10 pages 1014-1023 (octobre 2012),

[37] Pr Loïc GUILLEVIN. La Périartérite Noeuse. Site internet disponible sur http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=767, consulté le 10 mars 2014.

[38] B. Combe. Service d'immunorhumatologie, CHU Lapeyronie, Université Montpellier 1. La Polyarthrite Rhumatoïde. Site internet disponible sur <http://www.em-consulte.com/en/article/257353>, consulté le 20 mars 2014

[39] Laboratoire Sanofi. Le Novanuit®, complément alimentaire de la gamme novasanté. <http://www.novasante.com>, consulté le 5 mai 2015.

[40] La sélection d'aliments riches en potassium et pauvres en sodium (à l'état non transformés). <http://www.eufic.org/article/fr/Maladies/regime-alimentaire/cardio-vasculaire/artid/sel-potassium-pression-arterielle>, consulté le 10 mai 2015.

[41] Vaubourdolle Michel. Médicaments. 3^{ème} édition Tome 4 : Le moniteur-internat ; 2007 .p 833-853

[42] ROULLAND Alain. L'Ostéoporose post-ménopausique : Maladie, Traitements et Rôle du Pharmacien. Th Pharmacie, Université de LIMOGES, année 2011.

[43] JEANPIERRE Emmanuel. L'Ostéoporose et son traitement à l'épreuve des faits. Etude rétrospective des pratiques cliniques de la prise en charge « pour la Qualité de l'Os en Lorraine » (QOL). Th D Médecine, 19 juin 2014

[44] Philippe Orcel. Fédération de rhumatologie, Centre Viggo Petersen, Hôpital Lariboisière, Paris. L'Ostéoporose Cortisonique. Site internet disponible sur <http://www.em-consulte.com/article/102777/mise-au-point-prise-en-charge-de-l-osteoporose-cor>, consulté le 10 mai 2015.

[45] P ; -J. Pisella, C. Creuzot-Garcher, C. Baudouin. Actualités sur le syndrome de Gougerot-Sjögren. Journal Français d'Ophtalmologie. Vol 22, N°8- septembre 1999, p.889. Edition Masson, Paris, 1999.

[46] Haute Autorité de santé (HAS), Collège français des enseignants en rhumatologie, Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Polyarthrite rhumatoïde. Site internet disponible sur [http://www.améli-santé.fr](http://www.ameli-santé.fr), consulté le 20 mai 2015. Inserm. <http://www.inserm.fr>, consulté le 20 mai 2015.

[47] Vidal 2016. Les traitements de fond de la polyarthrite. Site internet disponible sur <http://www.eurekasante.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html>, consulté le 20 mai 2015.

[48] La bosse de bison, Site internet disponible sur <http://medecinealgerie.actifforum.com/t1194-cas-cliniques-varies>, consulté le 21 mai 2015

[49] Le Visage arrondi, d'aspect lunaire, Hopital bichat PHILIPPE VEZ ET RENE AUFFRAY 2008-2009 <http://slideplayer.fr/slide/500916/> , consulté le 21 mai 2015

[50] L' Erythrose du visage ,Site internet disponible sur http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio13/site/html/2_6.htmlterne, consulté le 21 mai 2015

[51] L' Hypertrichose des bras . Site internet disponible sur <http://www.dermis.net/dermisroot/fr/35853/image.htm>, consulté le 21 mai 2015

[52] Encyclopaedia Universalis. Site internet disponible sur http://fr.wikipedia.org/wiki/Hormone_corticotrope , consulté le 22 mai 2015

[53] Emmanuel NOUVELLON, Jacques RIPART. Injection péribulbaire. Site internet disponible sur <http://www.cehjournal.org/article/anesthesie-oculaire-principes-techniques-et-complications/>, consulté le 22 mai 2015

[54] Emmanuel NOUVELLON, Jacques RIPART. Injection sous ténonienne. Site internet disponible sur <http://www.cehjournal.org/article/anesthesie-oculaire-principes-techniques-et-complications/>, consulté le 22 mai 2015

[55] J.-C. RIGAL-SASTOURNE, Pr agrégé du VAL-de-GRÂCE. Les différentes formes de cataractes sous-capsulaires postérieures cortico-induits. Site internet disponible sur www.em-consulte.com/en/article/112654, consulté le 22 mai 2015.

[56] R. VIGNAL. L'examen de fond d'oeil: «le glaucome cortisonique à angle ouvert», Site internet disponible sur www.em-consulte.com/en/article/113382, consulté le 23 mai 2015.

[57] Anne Elixhauser et Pamela Owens D'après Adverse Drug Events in U.S. Hospitals, 2004, <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb29.jsp>, consulté le 24 mai 2015.

IX Annexe

Questionnaire de l'étude sur la corticothérapie systémique.

Enquête de la corticothérapie systémique chez près de 30 patients hospitalisés en médecine interne à Huriez au CHRU de Lille.

Questionnaire anonyme :

Patient X n° :

-âge :

-poids :

-sexe :

-IMC :

-durée du séjour dans l'établissement hospitalier :

-motif de la consultation :

-antécédents médicaux (physiopathologie) :

-traitement à domicile :

-traitement instauré à l'entrée dans le service de médecine interne :

-Y-a-t-il eu une corticothérapie antérieure :

oui

non

-Si oui, depuis combien de temps : -moins de 3 mois

oui

non

-plus de 3 mois

oui

non

-Connaissez-vous l'utilité des corticoïdes dans la prise en charge de votre pathologie ?

oui

non

Si oui, explication du patient :

-Votre état de santé s'est-il amélioré au début de votre traitement ?

oui

non

-Savez-vous pourquoi la prise du médicament doit s'effectuer le matin ?

oui

non

Si oui explication rapportée par le patient :

-Avez-vous déjà oublié une prise ?

oui

non

Si oui que faites-vous en cas d'oubli ?

-Vous est-il déjà arrivé de ne plus supporter votre traitement et de vouloir l'arrêter à tout prix ?

oui

non

Si oui, connaissez-vous les complications en cas d'arrêt brutal ?

-Avez-vous pris du poids depuis le début de votre traitement ?

oui

non

Si oui, de combien de kilos ?

Au cours de votre traitement, avez-vous eu des insomnies ?

oui

non

Des crampes ?

oui

non

Anxiété ?nervosité ?

oui

non

tremblements ?

oui

non

ostéoporose ?

oui

diabète ? non
oui

HTA ? non
oui

Troubles cutanés ? non
oui
non

-Avez-vous rencontrés d'autres problèmes au cours de votre traitement ?
oui non

Si oui, lesquels ?

-Connaissez-vous l'importance des traitements dits « adjuvants » à base de calcium, vitamine D, potassium... associés à la corticothérapie ?

oui
non

Si oui, noter les explications apportées par le patient :

-Suivez-vous un régime ? oui
non

-Respectez-vous scrupuleusement votre régime ? oui
non

-Connaissez-vous l'importance de votre régime ? oui
non

-Suivez-vous une kinésithérapie musculaire d'entretien ?
oui
non

-Avez-vous reçu une vaccination antigrippale ? oui
non

-Suivez-vous un exercice physique régulier ? oui
non

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2014/2015

Nom : BOUHAOUI

Prénom : Naïma

Titre de la thèse : L'Education thérapeutique à la corticothérapie systémique. Etude réalisée chez trente patients hospitalisés en Médecine Interne à Huriez, CHRU de LILLE. Chef de service Professeur HATRON.

Mots-clés : Glucocorticoïdes. Iatrogénie. Corticothérapie systémique. Pathologies en médecine interne. Enquête sur la corticothérapie. Education thérapeutique. Prise en charge psychologique. Opinion pharmaceutique.

Résumé : Cette thèse d'exercice a permis la réalisation d'une enquête au sein d'une population d'étude comprenant 30 patients atteints de maladies auto-immunes. Ce travail réalisé dans le service de médecine interne au CHRU d'Huriez (chef de service le Professeur Hatron), a permis de voir le ressenti des patients vis-à-vis de leur maladie et de leur thérapeutique, d'identifier également les pratiques des praticiens internistes.

Nous nous sommes aperçu que les patients n'étaient pas suffisamment éduqués, que les pratiques des internistes étaient très hétérogènes, qu'il fallait une prise en charge globale des malades par un groupe multidisciplinaire comprenant : un médecin généraliste, un(e) diététicien(ne), un kinésithérapeute, un psychologue si nécessaire et un pharmacien pour un suivi en officine.

Il est vrai également que les pratiques des praticiens devront faire l'objet d'un consensus afin d'homogénéiser la prise en charge des effets indésirables et afin d'éviter toute dispersion dans les pratiques médicales.

Enfin, la solution que l'on pourrait apporter à ce travail, consiste à mettre en place un suivi des patients en officine de ville pour sensibiliser, responsabiliser et aider au mieux le patient.

Membres du jury :

Président du jury : Monsieur LUYCKX Michel, Professeur en Pharmacologie, Université de Lille 2.

Assesseur : Monsieur KAMBIA Kpakpaga Nicolas, maître de conférences en Pharmacologie, Université de Lille 2.

Membre extérieur : Monsieur MORELLE Hugues, docteur en pharmacie à Maubeuge