



HAL
open science

La corticothérapie : précautions d'emploi et conseils à l'officine. Etude sur la qualité de vie de patients sous corticothérapie prolongée

Lindsay Bastian

► To cite this version:

Lindsay Bastian. La corticothérapie : précautions d'emploi et conseils à l'officine. Etude sur la qualité de vie de patients sous corticothérapie prolongée. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01733604

HAL Id: hal-01733604

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733604v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE
2015**

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le, **08 Juin 2015**

Sur un sujet dédié à :

**LA CORTICOTHÉRAPIE : PRÉCAUTIONS D'EMPLOI ET
CONSEILS À L'OFFICINE.**

**ÉTUDE SUR LA QUALITÉ DE VIE DE PATIENTS SOUS
CORTICOTHÉRAPIE PROLONGÉE.**

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par

Melle Lindsay BASTIAN

Née le 05 septembre 1989 à Metz (57)

Membres du Jury

<u>Président</u> :	M. Stéphane GIBAUD	MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de pharmacie Université de Lorraine et CH de Neufchâteau
<u>Directeur</u> :	M. Gabriel TROCKLE	MCU en Pharmacologie, Faculté de pharmacie Nancy
<u>Juges</u> :	Mme Aurélie AUBRY Mme Valérie BOUDOCHA	Pharmacien, CH de Briey Pharmacien titulaire, Auboué

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

***Responsable de la filière Officine
Responsables de la filière Industrie***

Béatrice FAIVRE
Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Béatrice DEMORE
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Raphaël DUVAL
Marie-Paule SAUDER
Béatrice FAIVRE

***Responsable de la filière Hôpital
Responsable Pharma Plus ENSIC
Responsable Pharma Plus ENSAIA
Responsable de la Communication
Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle***

Béatrice FAIVRE

***Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage
Responsables des échanges internationaux
Responsable ERASMUS***

Bertrand RIHN
Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

À mon Président du Jury,

Monsieur Stéphane GIBAUD.

Maître de conférences en Pharmacie clinique et Pharmacien Hospitalier.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury ainsi que l'intérêt porté à mon travail.

Je vous prie d'accepter mes sincères remerciements.

À mon Directeur de Thèse,

Monsieur Gabriel TROCKLE.

Maître de conférences en Pharmacologie.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse.

Je tiens à vous remercier pour l'intérêt que vous avez porté à ma thèse et pour la qualité de vos enseignements durant mes années universitaires.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements et mon profond respect.

À mes Juges,

Pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger ma thèse.

J'en suis très honorée, et je vous prie de recevoir le témoignage de ma sincère gratitude, et de mon profond respect.

Madame Aurélie AUBRY.

Pharmacien au Centre Hospitalier de Briey.

Tout d'abord jury de thèse et au fil des mois une amie, je te remercie pour ta disponibilité, ta patience, ta gentillesse et le partage de tes connaissances pour cet encadrement.

Je t'adresse mes remerciements les plus sincères et les plus profondes.

Madame Valérie BOUDOCHA.

Pharmacien Titulaire à Auboué.

Mes débuts ont commencé dans votre officine, c'est pourquoi je voulais terminer cette aventure avec vous lors de la soutenance de ma thèse.

Je vous remercie pour le partage de vos expériences et de vos connaissances, également votre joie de vivre et vos encouragements tout au long de ces années.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de ma plus haute considération.

À mes parents et mon frère Mickaël,

Merci de m'avoir soutenu lors de mes études et d'avoir été là quand j'en avais le plus besoin.

Merci d'avoir eu confiance et cru en moi. Vous m'avez donné la force de réussir et de terminer courageusement ces années universitaires.

Vous avez toute ma reconnaissance et mon amour.

À Kévin,

Merci pour ton amour, ton soutien, tes encouragements et d'avoir toujours cru en moi.

Une page se tourne avec la fin de mes études mais une autre s'ouvre à tes côtés.

À Sabrina,

Merci pour ton soutien, ton encouragement et pour tes nombreuses relectures.

Merci pour tous ces moments inoubliables, ton amitié sincère et ta bonne humeur.

À Aurélie, mon binôme de toujours,

Rires, pleurs, stress, joie sont les émotions qui ont coexisté durant toutes ces années à tes côtés.

Je garde en tête tous ces bons moments et ces fous-rires.

Que notre amitié et notre complicité persistent durant des années !

À mes Amis de la faculté, Lucie, Claire, Floriane, Céline, Alex, Elodie, Mathilde et tous les autres,

Merci pour toutes ces années vécues à vos côtés. Je vous souhaite une très belle réussite professionnelle et sentimentale.

À mes Amis, Mike, Seb, Mimo, Geoffroy, Manon, Marjo et tous les autres,

Merci pour votre amitié et pour tous ces bons moments passés ensemble.

À la pharmacie MARTINI, mes maîtres de stage,

Merci de m'avoir accueilli durant mes différents stages. Merci pour vos disponibilités et le partage de votre passion pour ce métier.

Aux équipes des Pharmacies du CENTRE, HOUARD et MATHIEU,

Merci pour la confiance que vous m'avez accordé, à travailler, durant mon apprentissage.

À l'équipe de la pharmacie du Centre Hospitalier de Briey,

Merci pour ces agréables moments passés à vos côtés et pour la découverte de ce milieu hospitalier.

À l'équipe de la pharmacie DE LA VALLÉE,

Merci pour votre gentillesse. Je suis très contente de travailler auprès de vous.

Table des matières

Introduction	6
Partie 1	7
Les corticoïdes, généralités et indications thérapeutiques	7
1. Historique de la corticothérapie	8
2. Épidémiologie	10
3. Corticoïdes naturels et stéroïdes de synthèse	10
3.1. Les corticoïdes naturels	11
3.1.1. Biosynthèse	11
3.1.1.1. Les glandes surrénales	11
3.1.1.2. L'axe hypothalamo-hypophysaire-cortico-surrénalien	15
3.1.1.3. Structure de base	16
3.1.1.4. Biosynthèse	17
3.1.2. Rythme circadien et rôle physiologique du cortisol	19
3.2. Les stéroïdes de synthèse	19
3.2.1. Propriétés physico-chimique	20
3.2.2. Relation structure activité des glucocorticoïdes	20
3.2.3. Les différentes molécules synthétiques	20
3.3. Propriétés pharmacocinétiques	22
3.3.1. Absorption	22
3.3.2. Transport plasmatique	24
3.3.3. Récepteurs aux glucocorticoïdes	25
3.3.3.1. Structure du récepteur	25
3.3.3.2. Mécanisme d'action du récepteur	26
3.3.3.3. Régulation génomique	27
3.3.3.4. Régulation non génomique	28
3.3.4. Biotransformation	29
3.3.5. Métabolisme et élimination	29
3.4. Propriétés pharmacodynamiques	30
3.4.1. Activité anti-inflammatoire	30
3.4.2. Activité immunosuppressive	31
3.4.3. Activité anti-allergique	32
3.4.4. Autres activités	33
3.5. Les indications	33
3.6.1. Allergologie	33

3.6.2.	Cancérologie	34
3.6.3.	Dermatologie	34
3.6.4.	Endocrinologie	38
3.6.5.	Hématologie	38
3.6.6.	Hépatogastro-entérologie	38
3.6.7.	Maladies infectieuses	39
3.6.8.	Maladies systémiques	39
3.6.9.	Néphrologie	40
3.6.10.	Neurologie	40
3.6.11.	Ophtalmologie	40
3.6.12.	Oto-Rhino-Laryngologie	42
3.6.13.	Pédiatrie	43
3.6.14.	Pneumologie	44
3.6.15.	Rhumatologie	46
3.6.16.	Transplantation d'organes	47
Partie 2		48
Précautions d'emploi		48
1. Les différentes durées de prescription		49
1.1.	En urgence	49
1.2.	La cure courte	49
1.2.1.	Indications générales	49
1.2.2.	Modalités de traitement	50
1.3.	La cure prolongée	50
1.3.1.	Indications générales	51
1.3.2.	Bilan initial	51
1.3.3.	Modalités de traitement	51
1.3.4.	Surveillance du traitement	52
1.3.5.	Modalités d'arrêt du traitement	53
1.3.5.1.	Les tests de stimulation de l'axe corticotrope	54
1.3.5.2.	Les accidents liés à la décroissance du traitement	56
2. Les effets indésirables		58
2.1.	Risque infectieux	58
2.2.	Effets métaboliques	59
2.2.1.	Actions sur le métabolisme glucidique	59
2.2.2.	Actions sur le métabolisme lipidique	60
2.2.3.	Actions sur le métabolisme hydro-électrolytique	60

2.3.	Effets musculo-squelettiques _____	62
2.3.1.	Ostéoporose _____	62
2.3.2.	Atrophie musculaire _____	63
2.3.3.	Retard de croissance _____	63
2.3.4.	Rupture tendineuse _____	63
2.4.	Troubles sexuels _____	63
2.5.	Insuffisance surrénalienne _____	64
2.6.	Effets neuropsychiatriques _____	64
2.7.	Effets gastroduodénaux _____	65
2.8.	Effets cutanés _____	65
2.9.	Effets ophtalmologiques _____	66
2.10.	Autres _____	66
2.11.	Syndrome de Cushing _____	67
2.11.1.	Définition _____	67
2.11.2.	Manifestations cliniques _____	68
3.	Les interactions médicamenteuses _____	69
3.1.	Les interactions pharmacodynamiques _____	69
3.1.1.	Majoration des effets indésirables _____	70
3.1.1.1.	Les médicaments hypokaliémiants _____	70
3.1.1.2.	Les médicaments torsadogènes _____	71
3.1.1.3.	Les médicaments hyperglycémiantes _____	71
3.1.1.4.	Les médicaments ulcérogènes _____	72
3.1.1.5.	Les médicaments immunodépresseurs _____	72
3.1.1.6.	Les autres catégories de médicaments _____	72
3.1.2.	Diminution des effets de divers médicaments _____	73
3.2.	Les interactions pharmacocinétiques _____	73
3.2.1.	Absorption _____	74
3.2.2.	Distribution _____	74
3.2.3.	Métabolisation _____	74
3.2.3.1.	Inducteurs enzymatiques _____	74
3.2.3.2.	Inhibiteurs enzymatiques _____	75
4.	Les contre-indications _____	76
4.1.	Absolues _____	76
4.2.	Relatives _____	76
4.3.	Cas particulier de la cure courte _____	76
5.	Cas particulier d'utilisation _____	77
5.1.	L'enfant _____	77

5.2.	La grossesse	77
5.3.	L'allaitement	78
5.4.	L'insuffisance hépatique	78
5.5.	L'insuffisance rénale	78
5.6.	L'insuffisance cardiaque	79
5.7.	Le sujet âgé	79
5.8.	L'obésité	79
5.9.	Le diabète	80
5.10.	Le sport	80
Partie 3		81
Conseils à l'officine		81
1. Les mesures hygiéno-diététiques		82
1.1.	Le régime alimentaire	82
1.1.1.	L'apport calorique	82
1.1.2.	Régime hyposodé	82
1.1.3.	Régime contrôlé en glucides	84
1.1.4.	Régime contrôlé en lipides	85
1.1.5.	Régime riche en protéines	87
1.1.6.	Apport potassique	88
1.1.7.	Supplémentation en calcium et vitamine D	88
1.1.8.	Un repas type	90
1.2.	L'activité physique	90
1.3.	Les autres méthodes non médicamenteuses	91
1.3.1.	Les conseils de prise	91
1.3.2.	Les formes particulières d'administration	91
1.3.3.	Risque infectieux	91
1.3.4.	Attitude quotidienne	91
2. Les mesures médicamenteuses		92
2.1.	De l'ostéoporose	92
2.1.1.	Prévention de l'ostéoporose	92
2.1.2.	Traitement de l'ostéoporose cortisonique	93
2.2.	De l'hypokaliémie	94
2.3.	Des gastralgies	94
2.4.	Des infections opportunistes	95
2.5.	Des autres effets indésirables	95
3. Divers conseils à l'officine		96

Partie 4	97
Étude à l'officine sur la qualité de vie des patients sous corticothérapie prolongée	97
1. Présentation de l'étude	98
1.1. Les pharmacies participantes	98
1.2. Recueil des données	98
1.3. Questionnaire	98
1.4. Résultats	98
1.4.1. Étude de la population	99
1.4.2. Étude des molécules prescrites	100
1.4.3. Pathologies traitées	102
1.4.4. Les effets indésirables recensés	103
1.4.5. Règles hygiéno-diététiques	104
1.4.6. Évolution de la pathologie	105
1.4.7. Avis global	106
1.4.8. Conclusion de l'étude	107
Conclusion	108
Annexes	109
Table des figures	118
Table des tableaux	120
Table des annexes	121
Liste des abréviations	122
Bibliographie	124

Introduction

Les corticoïdes sont des médicaments dont la découverte a bouleversé le traitement de certaines maladies. Ils sont considérés à l'heure actuelle extrêmement efficaces et irremplaçables dans la médecine.

Effectivement, cette classe thérapeutique n'a pas de restriction d'âge puisque les patients recevant ce traitement peuvent être aussi bien des nouveaux nés que des personnes âgées.

De plus, les pathologies faisant appel aux corticoïdes sont nombreuses et diverses, c'est-à-dire qu'ils peuvent être utilisés dans le traitement de maladies bénignes aiguës comme des angines ou au contraire être intégrés dans la prise en charge de pathologies chroniques beaucoup plus lourdes comme la polyarthrite rhumatoïde ou la greffe d'organes.

Cependant, les craintes des patients concernant les effets indésirables de cette classe pharmacologique ne sont pas négligeables. Bien évidemment, tous les médicaments ont des effets secondaires mais la corticothérapie génère de nombreux effets néfastes ; ils conduisent le plus souvent à une mauvaise observance des patients.

C'est pour cela que la corticothérapie requière de nombreuses précautions d'emploi et il est nécessaire d'éduquer le patient afin d'éviter ces effets indésirables prévisibles.

Partie 1

Les corticoïdes, généralités et indications thérapeutiques

1. Historique de la corticothérapie

Tout commença en 1855 par les observations anatomo-cliniques de l'Anglais Thomas ADDISON¹ attirant son attention sur la pathologie des glandes surrénales. En effet, il décrit une maladie qui induisait des lésions de ces glandes et pouvait conduire au décès. Le nom de « maladie d'Addison » a été donné à cette maladie ; celle-ci correspondait à une insuffisance cortico-surrénale. Grâce à cette découverte, William OSLER² montre, en 1896, la possibilité de traiter des patients souffrants de cette maladie en leur donnant des extraits frais de glandes surrénales provenant d'animaux (1).

Au début du XX^{ème} siècle, la recherche concernant le rôle des hormones sécrétées par les glandes surrénales se développe très nettement mais, cependant, il n'y a pas à l'époque de dissemblance entre les différentes hormones produites par les glandes surrénales.

Aux Etats-Unis, en 1933, une équipe de chimistes parvient à isoler à partir d'extraits de glandes surrénales animales plusieurs hormones parmi lesquelles figure le cortisol. Pour la première fois, une patiente souffrant de polyarthrite rhumatoïde est traitée par cette hormone et l'amélioration est spectaculaire. Les travaux sont poursuivis et d'autres patients sont traités durant plusieurs mois par cortisol avec des résultats prometteurs. Bien que les patients ne guérissent pas, leurs symptômes disparaissent dans la majorité des cas (2).

En 1948, il y a eu la découverte de la cortisone : chef de file d'une longue série de dérivés apparentés. Grâce à celle-ci, en 1950, le Prix Nobel de Physiologie et de Médecine fut attribué à trois scientifiques : Edward CALVIN KENDALL³ et Tadeusz REICHSTEIN⁴ pour leurs travaux sur les hormones corticosurrénales et à Philip SHOWALTER HENCH⁵ pour l'utilisation thérapeutique de la cortisone (Figure 1).

¹ **Thomas ADDISON** (1793 - 1860) : médecin et scientifique anglais.

² **William OSLER** (1849 - 1919) : médecin canadien.

³ **Edward CALVIN KENDALL** (1886 - 1972) : chimiste américain spécialisé dans la chimie de synthèse.

⁴ **Tadeusz REICHSTEIN** (1897 - 1996) : chimiste polonais spécialisé dans la chimie extractive.

⁵ **Philip SHOWALTER HENCH** (1896 - 1965) : physicien américain spécialisé dans la recherche clinique.

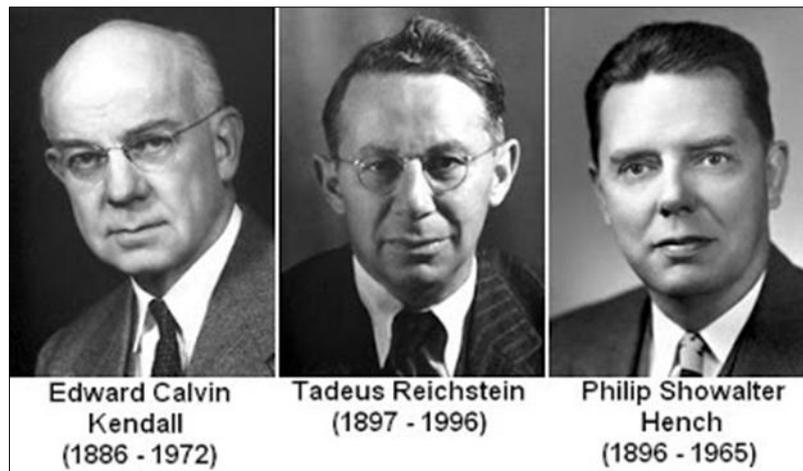


Figure 1 : Les lauréats du Prix Nobel de Médecine et de Physiologie de 1950 (3)

Parallèlement, pendant la seconde guerre mondiale (1940 - 1945), les Américains et les Allemands ont eu la folle idée de fabriquer ce qu'ils croyaient être une drogue qui permettrait à leurs soldats, et particulièrement aux aviateurs, d'être insensibles à la fatigue. Cet espoir ne s'est pas réalisé, mais d'autres effets spectaculaires ont peu après la fin de la guerre, défrayé la chronique.

Grâce aux avancées de la médecine, des patients initialement très invalidés par leur polyarthrite rhumatoïde ont vu leur vie quasiment transformée. Parmi eux, se trouvait le célèbre peintre français Raoul DUFY⁶ invité à traverser l'Atlantique pour bénéficier de ce traitement « miraculeux ». Auparavant, sa maladie avait progressivement abîmé ses articulations au point de le rendre incapable d'exercer sa passion. Après quelques doses de cortisone, il s'est senti revivre ; ses douleurs ont été grandement améliorées de même que sa mobilité, et il a pu reprendre son travail de peintre. Il a même dédié à ce médicament un tableau intitulé « la cortisone » (1) (Annexe 1).

Au cours des années 1950, les indications de la corticothérapie se sont élargies. Ce traitement n'est plus exclusivement réservé aux patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde mais commence à être prescrit avec succès pour de nombreuses pathologies. En effet, depuis 1951, la qualité des produits dérivés de la cortisone s'est nettement développée, et grâce aux progrès scientifiques, les chimistes ont réussi à synthétiser la cortisone à partir des plantes. Celle-ci est d'ailleurs beaucoup plus puissante par rapport à la cortisone naturelle extraite des glandes surrénales de bœufs. Également, tous les autres corticoïdes

⁶ **Raoul DUFY** (1877 – 1953) : français ayant eu de nombreux métiers comme peintre, dessinateur, graveur, illustrateur de livres, créateur de tissus, céramiste, créateur de tapisseries et de mobilier, décorateur d'intérieur, d'espaces publics et de théâtre français.

synthétisés, pendant des années, étaient 4 à 10 fois plus puissants que les corticoïdes naturels. En effet, ils possédaient une nette amélioration de la tolérance et avaient un temps de demi-vie plus important grâce à l'adjonction de quelques radicaux sur la structure chimique de base de la cortisone. Cependant, leurs prescriptions à doses élevées avaient des conséquences parfois fâcheuses sur certaines fonctions de l'organisme.

En France, l'autorisation de mise sur le marché de la prednisone (CORTANCYL®) date de 1955 et cette autorisation concerne actuellement le traitement de plus d'une centaine de maladies (2).

2. Épidémiologie

Aujourd'hui, les corticoïdes représentent une classe de médicaments incontournable, prescrite pour de nombreuses pathologies.

Au Royaume-Uni, des études montrent qu'à chaque instant environ 1 % de la population est traité par corticoïdes par voie orale, intraveineuse ou intramusculaire. Ce chiffre n'a cessé d'augmenter au cours des vingt dernières années.

En France, plus de deux millions d'ordonnances par an comportent la prescription de glucocorticoïdes et plusieurs centaines de milliers de personnes sont traitées chaque année par des corticoïdes, sur des périodes le plus souvent courtes.

Les motifs de prescriptions les plus fréquents sont les maladies broncho-pulmonaires et rhumatologiques et environ 60 % des prescriptions sont destinées à des femmes.

L'âge moyen des patients traités de façon prolongée par cortisone est de l'ordre de 65 ans à 70 ans et celui des patients traités par cortisone sur de plus courte période est de l'ordre de 55 ans (4).

3. Corticoïdes naturels et stéroïdes de synthèse

Les corticoïdes, nom résultant de la contraction du terme corticostéroïde, sont *stricto sensu* des hormones stéroïdes naturelles bio-synthétisées par les glandes corticosurrénales (5). Par extension, on inclut dans cette famille les stéroïdes de synthèse apparentés à ces molécules naturelles et possédant tout ou une partie de leurs propriétés biologiques.

L'usage tend à exclure de ce groupe les hormones minéralocorticoïdes et androgènes, sécrétées par ces mêmes glandes surrénales, et à réserver, l'appellation « corticoïdes » aux seuls glucocorticoïdes (6).

Pour résumer, un glucocorticoïde ou corticoïde est un stéroïde naturel ou synthétique susceptible d'exercer une activité métabolique et mimant qualitativement l'activité du cortisol, hormone glucocorticoïde physiologique (7).

3.1. Les corticoïdes naturels

Le cortisol (ou hydrocortisone), considéré comme la véritable hormone glucocorticoïde de l'espèce humaine, la cortisone et la corticostérone sont les corticoïdes physiologiques (8).

3.1.1. Biosynthèse

Ces hormones sont sécrétées par les glandes surrénales et leur synthèse est placée sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien.

3.1.1.1. Les glandes surrénales

Ainsi désignée en raison de sa situation anatomique au-dessus du rein, la glande surrénale a la forme d'une pyramide un peu irrégulière et possède un poids, à l'état normal, de 5 grammes environ (Figure 2).

La surrénale droite a pour rapport anatomique principal la veine cave inférieure à sa face interne, et en avant le foie. La surrénale gauche a pour rapport principal l'aorte à sa face interne et la queue du pancréas en avant. Les glandes surrénales sont donc des organes profonds dont l'accès est complexe (8) (9).

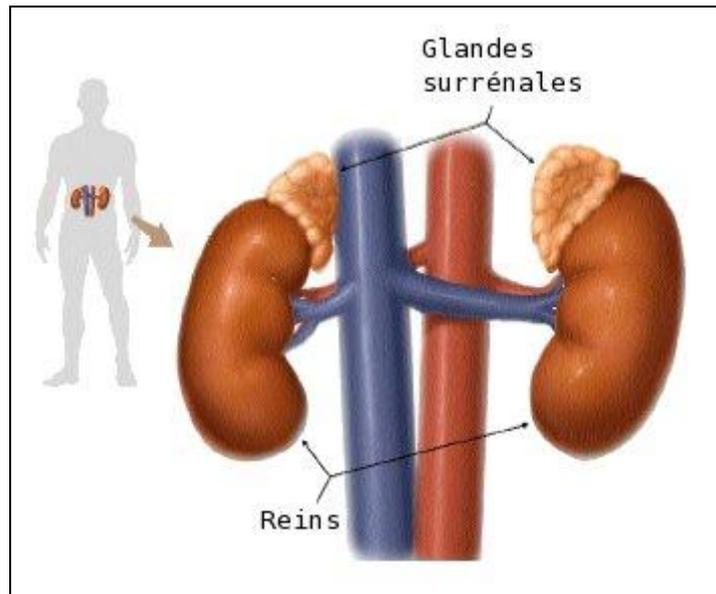


Figure 2 : Situation anatomique de la glande surrénale (10)

De couleur jaune chamois, ces deux glandes endocrines sont formées chacune de deux parties : la médullosurrénale et la corticosurrénale ont chacune des origines cellulaires différentes (8).

- **La médullosurrénale**

Partie centrale de la glande surrénale, elle est issue de cellules primitives de la plaque neurale qui ont migré et sont venues coloniser la corticosurrénale fœtale vers la 8^{ème} semaine de gestation. Elle est constituée de tissu chromaffine⁷ et fait partie du système nerveux végétatif. On peut la considérer comme étant un ganglion sympathique dénué de fibres post-synaptiques et dont ses cellules ont pour seule capacité d'assurer la synthèse des catécholamines : adrénaline principalement, noradrénaline et dopamine à un moindre degré (8) (5).

Cette synthèse est possible grâce à la tyrosine, acide aminé contenu dans l'alimentation, celle-ci est hydroxylée en DOPA (dihydroxyphénylalanine), elle-même transformée en dopamine puis en noradrénaline et enfin en adrénaline (Figure 3).

⁷ **Tissu chromaffine** : Cellules, sous l'action des sels de chrome, présentent sur les coupes histologiques une couleur brunâtre caractéristique.

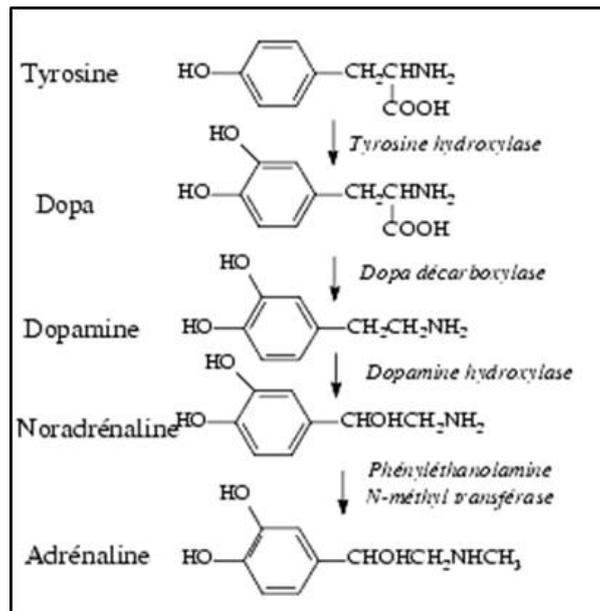


Figure 3 : Biosynthèse des catécholamines (11)

- **La corticosurrénale**

Partie externe de la glande surrénale, elle est composée de cellules épithéliales riches en lipides et comporte trois zones qui sécrètent chacune respectivement, à partir du cholestérol, un type d'hormone stéroïdienne : les hormones minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes et gonadocorticoïdes (12) (8). Parmi ces trois zones (Figure 4), on y trouve :

- La zone glomérulée : la plus superficielle des zones, elle possède une fine épaisseur. Des cellules serrées les unes contre les autres sont groupées en amas aux limites imprécises. Cette zone glomérulaire sécrète l'hormone minéralocorticoïde ou aldostérone (Figure 5). Celle-ci joue un rôle essentiel dans l'homéostasie sodée et la pression artérielle.
- La zone fasciculée : située en dessous de la zone glomérulée, elle contient des cellules plus volumineuses disposées en cordons parallèles. Cette zone synthétise les glucocorticoïdes : cortisol, cortisone et corticostérone (Figure 5).
- La zone réticulée : partie la plus interne de la corticosurrénale, elle est composée de cellules de taille moyenne ou de grande taille, dispersées en un réseau irrégulier. Cette zone synthétise les stéroïdes sexuels ou hormones gonadocorticoïdes (Figure 5). L'androgène principal, d'origine surrénalienne et de faible activité biologique, est la déhydroépiandrostérone (DHA ou DHEA) ou DHEAS (sulfure de DHEA). Elle produit également de la testostérone et des

androgènes mais en quantité tellement minime que leur activité est négligeable (5) (9) (6).

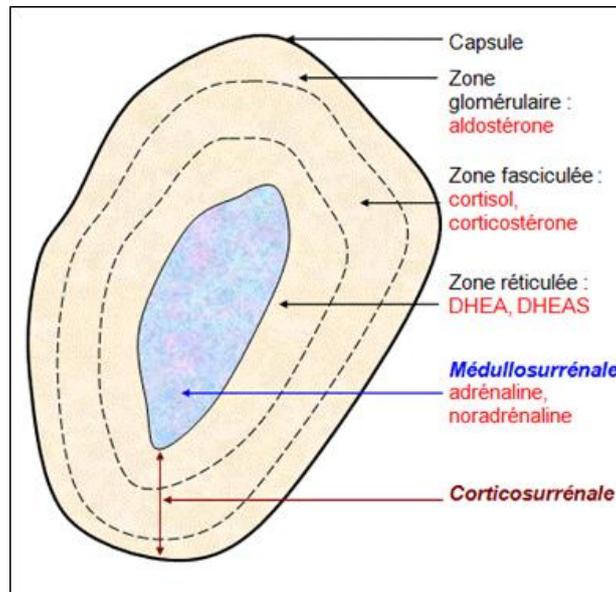


Figure 4 : Structure interne de la glande surrénale (12)

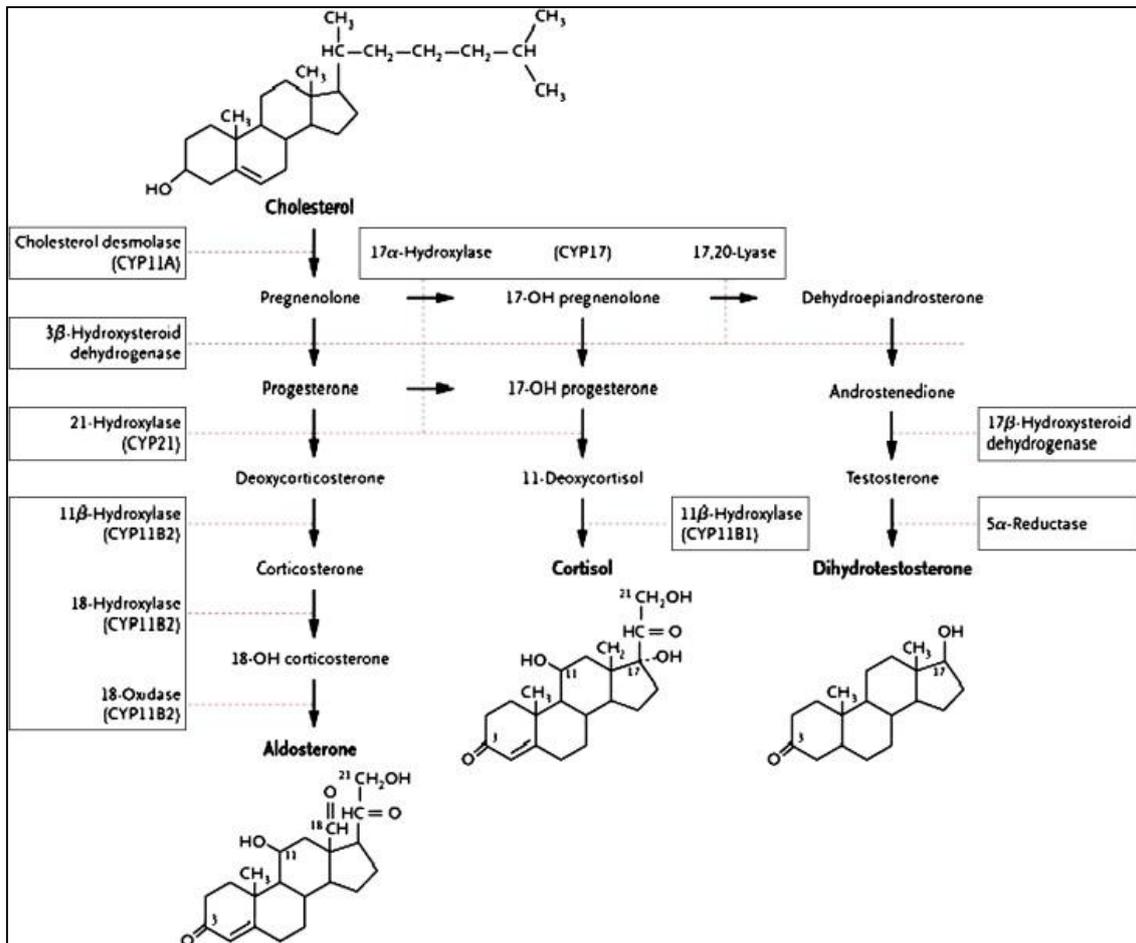


Figure 5. Schéma général de la biosynthèse des hormones stéroïdes (13)

3.1.1.2. L'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien

La régulation de la synthèse de ces hormones se fait sous l'influence de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien. En effet, la corticolibérine ou CRH (Corticotropin Releasing Hormone) synthétisée au niveau de l'hypothalamus, influence l'antéhypophyse sécrétant l'ACTH (Adreno-CorticoTrophine Hormone), appelée aussi corticotrophine. Cette ACTH stimule la biosynthèse et la sécrétion des hormones cortico-surréaliennes. Elle exerce un effet trophique sur les zones fasciculées et réticulées, dont la capacité sécrétoire est maintenue à long terme et la sécrétion stimulée à court terme. Son rythme de sécrétion est circadien, avec un taux plasmatique maximal entre 5 et 8 heures du matin et minimal à minuit, responsable du cycle de sécrétion parallèle du cortisol.

De plus, l'aldostérone est sous l'influence de deux autres mécanismes : la stimulation par le système rénine-angiotensine II et par l'augmentation de la kaliémie⁸ (Tableau I) (8) (14).

Tableau I : Sécrétion de la corticosurrénale (8)

	Zone Glomérulée	Zone Fasciculée	Zone Réticulée
Molécule(s) synthétisée(s)	<u>Minéralocorticoïdes :</u> Aldostérone	<u>Glucocorticoïdes :</u> Cortisol, Cortisone et Corticostérone	<u>Androgènes :</u> Déhydroépiandrostène (DHEA, DHEAS) <u>Oestrogènes :</u> en petite quantité
Régulation par	Angiotensine II (Système Rénine Angiotensine Aldostérone = SRAA), ACTH (Adrénocorticotrophine Hormone) Kaliémie	CRH (Corticotropin Releasing Hormone) ACTH (Adrénocorticotrophine Hormone)	

La modulation de l'activité sécrétoire du système hypothalamo-hypophysaire se fait, d'une part par un rétro-contrôle négatif du cortisol circulant libre (= cortisolémie), dont la baisse

⁸ **Kaliémie** : concentration plasmatique du potassium

stimule la sécrétion d'ACTH et dont l'élévation la freine et, d'autre part, par des afférentes du système nerveux intégrées au niveau hypothalamique (Figure 6). Ainsi, l'hypoglycémie, le stress, les traumatismes, les anesthésies générales, par exemple, stimulent la sécrétion d'ACTH. La CRH, quant à elle, est soumise à un rétrocontrôle court de l'ACTH et par la cortisolémie (10) (14).

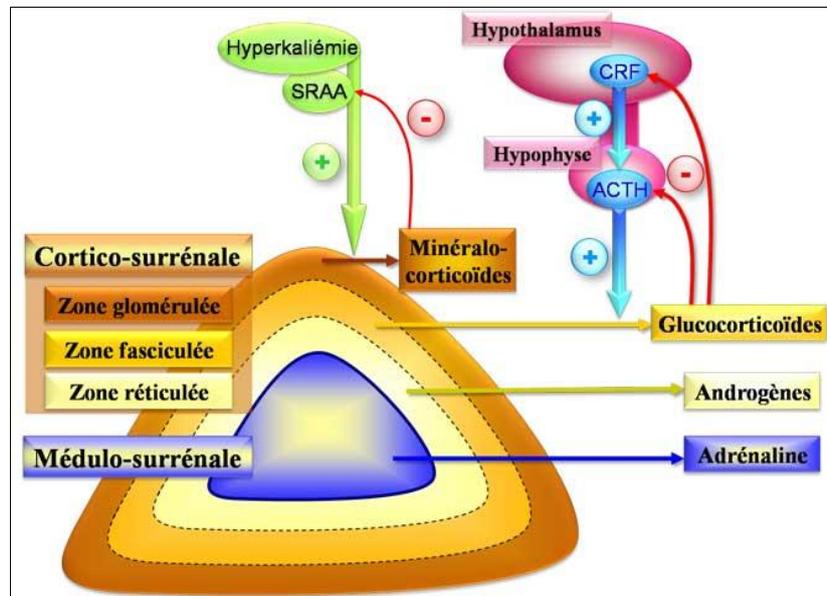


Figure 6 : Régulation des glandes surrénales (15)

3.1.1.3. Structure de base

La cortisone, le cortisol et la corticostérone possèdent tous les trois le noyau 10,13-diméthylcyclopentanoperhydro-phénanthrène ou le noyau 5 β -prégnane (Figure 7). Ces trois molécules ont comme caractéristiques sur ce noyau, une chaîne éthyle en position 17, une double liaison en 4-5, une fonction cétone (C=O) en 3 et 20 et un hydroxyle (OH) en 21.

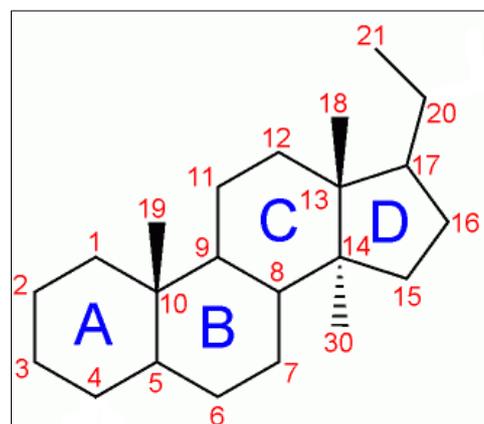


Figure 7 : Structure chimique du noyau prégnane additionné de la chaîne éthyle en position 17 (16)

La corticostérone (Figure 8 : molécule 3) a un hydroxyle en 11 β mais se différencie des deux autres par l'absence de substituant en 17 α . La cortisone (Figure 8 : molécule 1) et le cortisol (Figure 8 : molécule 2) possèdent par contre un OH en 17 α et le substituant en 11 est une cétone pour la cortisone et un OH en β pour le cortisol (13).

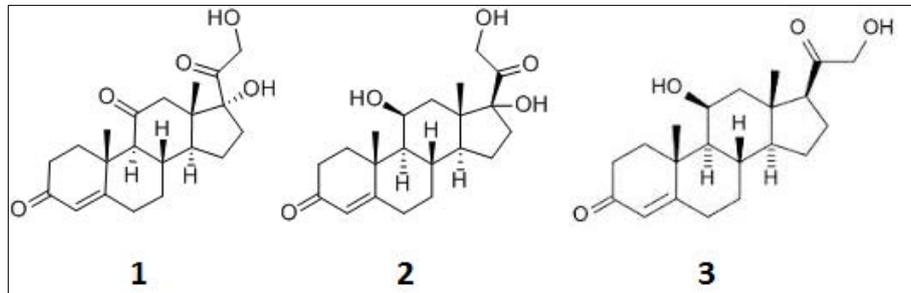


Figure 8 : Structure chimique de la cortisone « 1 », du cortisol « 2 » et de la corticostérone « 3 » (17) (18) (19)

3.1.1.4. Biosynthèse

Le cholestérol (Figure 9), substance de base commune à la production de tous les stéroïdes physiologiques est essentiellement d'origine alimentaire (LDL-cholestérol), accessoirement produit *de novo* à partir de l'acétate.

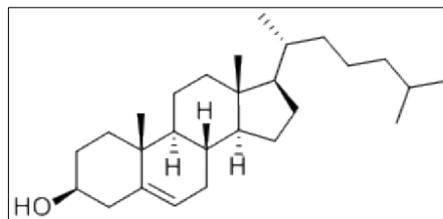


Figure 9 : Structure chimique du cholestérol (20)

Les étapes de la biosynthèse des corticoïdes naturels sont divisées de la façon suivante :

- **1^{ère} étape : la formation de prégnénolone**

Le cholestérol est capté dans la circulation sanguine. La scission de la chaîne latérale de la molécule se fait dans les mitochondries⁹, au niveau d'un système enzymatique complexe (hydroxylases, desmolases), donnant la prégnénolone (Figure 10). Cette première étape est soumise au contrôle de l'ACTH et elle est limitante (14) (6) (7).

⁹ **Mitochondrie** : organe cellulaire où se déroule la respiration cellulaire.

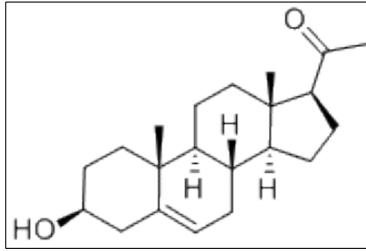


Figure 10 : Structure chimique de la prégnénolone (21)

- **2^{ème} étape : la synthèse du cortisol**

Cette étape s'effectue essentiellement dans la couche fasciculée. La prégnénolone est hydroxylée en 17-hydroxyprégnénolone. Après oxydation en C3 puis isomérisation au niveau de la liaison éthylénique, celle-ci donne la 17-hydroxyprogestérone. Cette dernière est hydroxylée en C21, donnant le 11-désoxycortisol et une ultime hydroxylation sur la position 11 β donne le cortisol (Figure 11).

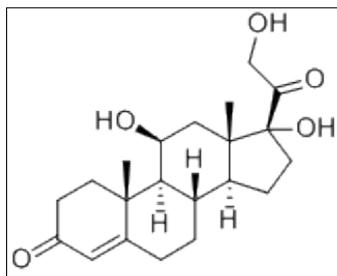


Figure 11 : Structure du cortisol (17)

- **3^{ème} étape : l'obtention de la cortisone**

La cortisone (Figure 12), faiblement active est obtenue secondairement par catabolisme du cortisol. L'équilibre entre les deux molécules est régi par une 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase.

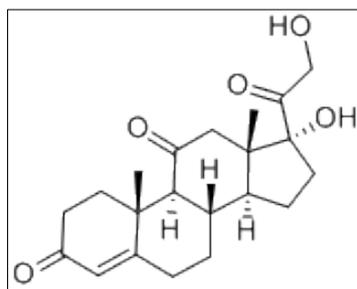


Figure 12 : Structure chimique de la cortisone (19)

3.1.2. Rythme circadien et rôle physiologique du cortisol

Seul sera envisagé ici le cortisol, principale hormone glucocorticoïde. Sa production moyenne est 15 à 30 mg, soit environ 55 $\mu\text{mol}/\text{j}$ chez l'homme et 44 $\mu\text{mol}/\text{j}$ chez la femme. Sa sécrétion est répartie selon un rythme circadien qui n'est que la conséquence de celui de l'ACTH : c'est donc le matin à 8h00 où la cortisolémie est la plus importante, de l'ordre de 15 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (Figure 13). On estime à 5 - 10 % la quantité de forme active. Le reste étant lié aux protéines plasmatiques.

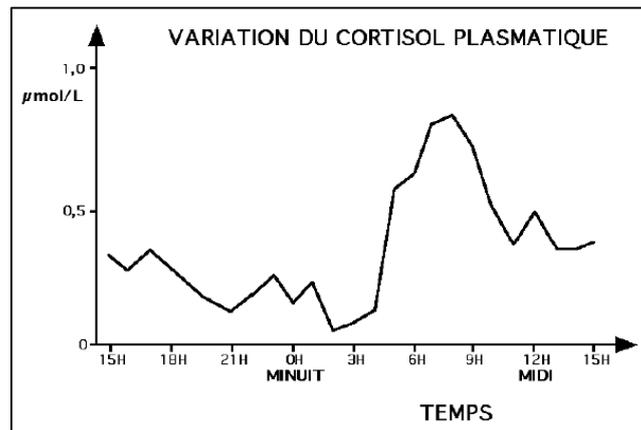


Figure 13 : Rythme circadien du cortisol (22)

Le cortisol est responsable de plusieurs effets physiologiques. Il possède un rôle dans le maintien de l'homéostasie métabolique et énergétique. En réponse à un stress, il permet la mobilisation rapide des glucides, des lipides et des protéines. Il intervient également dans l'équilibre hydro-électrolytique et influence de nombreuses fonctions de l'organisme notamment musculaires, cardiovasculaires, rénales et cérébrales. Ses propriétés sont à l'origine des effets indésirables lors d'une corticothérapie prolongée. Les propriétés utilisées dans la thérapeutique sont ses effets anti-inflammatoires et immunosuppresseives (cf.3.4 Propriétés pharmacodynamiques) (23) (7).

3.2. Les stéroïdes de synthèse

À partir des corticoïdes naturels, ont été synthétisés des dérivés glucocorticoïdes de durée d'action plus longue, d'activité anti-inflammatoire plus importante et de propriétés minéralocorticoïdes moindres que la molécule mère afin d'éviter ou d'atténuer tous leurs effets indésirables (24).

3.2.1. Propriétés physico-chimique

Ces stéroïdes de synthèse se présentent sous forme de poudres cristallines blanches et inodores. Ces molécules sont toutes très peu hydrosolubles, moyennement solubles dans les alcools et relativement solubles dans les solvants organiques. Du fait de leurs nombreux substituants, ce sont des produits hautement réactifs et donnent lieu à des réactions ayant un intérêt en thérapeutique (7).

3.2.2. Relation structure activité des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes ou corticoïdes *médicaments* sont des corticoïdes obtenus par synthèse chimique et présentent une homogénéité de structure avec les corticoïdes naturels. Sur le noyau prégnane, diverses modifications ont été apportées afin d'augmenter la puissance thérapeutique et de diminuer les effets physiologiques non désirés des corticoïdes naturels tels que l'activité minéralocorticoïde (Tableau II) (25) (23).

Tableau II : Relation structure-activité des corticostéroïdes (24)

Structure chimique - Groupement	Activité Glucocorticoïde	Activité Minéralocorticoïde
Double liaison 4-5 (Cycle A)	Indispensable	Indispensable
Cétone C3 (Cycle A)	Indispensable	Indispensable
Cétone C20	Indispensable	Indispensable
Hydroxyle 11 β (Cycle C)	Indispensable	-
Hydroxyle 17 α (Cycle D)	Augmentation	-
Hydroxyle C21 (Cycle D)	-	Indispensable
Double liaison 1-2 (Cycle A)*	Forte augmentation	Faible augmentation
Fluor 9 α (Cycle B)	Forte augmentation	Forte augmentation
Méthyl/hydroxyle C16 (Cycle D)	-	Suppression
Méthyl 6 α (Cycle B)	Augmentation	Effet variable

* Permet une diminution du métabolisme hépatique donc une augmentation de la demi-vie d'élimination (prednisone et prednisolone)

3.2.3. Les différentes molécules synthétiques

De nombreuses spécialités de corticoïdes ont vu le jour depuis le début de la corticothérapie. Voici la liste non exhaustive des glucocorticoïdes de synthèse administrés par voie orale et injectable présents sur le marché (Tableau III) ainsi que leur équivalence d'activité anti-

inflammatoire (Tableau IV). Les autres formes galéniques sont citées dans les parties correspondantes à leurs utilisations.

Tableau III : Liste des principales molécules administrées par voie générale (26)

DCI	Princeps	Dosage du corticoïde	Forme galénique
Bétaméthasone	DIPROSTENE®	7 mg/ml	Suspension injectable
	CELESTENE®	2 mg	Cp* dispersible sécable
		0,05%	Solution buvable
		4 mg/ml	Solution injectable
		8 mg/ml	Solution injectable
	BETNESOL®	0,5 mg	Cp effervescent
4 mg/ml		Solution injectable	
Budésonide	ENTOCORT®	3 mg	Gélule
	RAFTON®		
Dexaméthasone	DECTANCYL®	0,5 mg	Cp
Prednisone	CORTANCYL®	1 mg	Cp
		5 mg	Cp sécable
		20 mg	Cp sécable
Prednisolone	SOLUPRED®	5 mg	Cp effervescent
		20 mg	
		5 mg	Cp orodispersible
		20 mg	
	HYDROCORTANCYL®	1 mg/ml	Solution buvable
		2,5 %	Suspension injectable
Méthylprednisolone	MEDROL®	4 mg	Cp sécable
		16 mg	
		100 mg	Cp
	DEPO-MEDROL®	40 mg	Suspension injectable
	SOLUMEDROL®	2 mg/2 ml	Lyophilisat et Solution injectable
		40 mg/2 ml	
		120 mg/2 ml	
500 mg		Poudre pour solution injectable	
1 g			
Triamcinolone	KENACORT RETARD®	40 mg/ml	Suspension injectable
		80 mg/2 ml	
	HEXATRIONE®	2 %	Suspension injectable
Cortivazol	ALTIM®	3,75 mg/1,5 ml	Suspension injectable

* Cp = comprimé

Tableau IV : Equivalence d'activité anti-inflammatoire des principaux corticoïdes (6)

Formes orales équivalentes à 1 comprimé de Prednisone 5 mg	
Cortisone	25 mg
Hydrocortisone	20 mg
Prednisolone	5 mg (variable selon le sel utilisé)
Méthylprednisolone	4 mg
Triamcinolone	4 mg
Dexaméthasone	0,75 mg
Bétaméthasone	0,75 mg
Cortivazol	0,30 mg

3.3. Propriétés pharmacocinétiques

Ces propriétés dépendent des diverses molécules.

3.3.1. Absorption

L'absorption est différente selon les voies d'administration.

- **Administration par la voie orale**

L'absorption, essentiellement jéjunale, concerne 80% de la dose. Le pic plasmatique est obtenu rapidement (en moyenne 30 minutes à 2 heures). Il convient de prendre en compte des modifications d'absorption pour certaines molécules. Par exemple :

- L'effet du premier passage hépatique : le budénoside a une biodisponibilité de 10% pour la voie orale contre 70% pour la forme inhalée.
- La nature chimique : la prednisolone est moins absorbée sous forme estérifiée.
- La présentation galénique : la forme effervescente de la prednisolone diminue la biodisponibilité et retarde l'apparition du pic plasmatique qui se situe vers la 4^{ème} heure après son administration ce qui la rapproche d'une forme à libération retardée.

Également d'autres facteurs peuvent faire varier l'absorption intestinale des corticoïdes comme l'alimentation et l'administration simultanée d'autres traitements médicamenteux (6) (7).

- **Administration par la voie parentérale**

L'absorption se fait en fonction de la forme galénique ainsi que du type d'estérification de la molécule mais le délai d'action est de 30 minutes en moyenne. Il existe deux sortes d'administration intraveineuse de fortes doses de corticoïdes :

- Le bolus (ou pulse) consiste en une perfusion intraveineuse lente d'une durée comprise entre 1 à 3 heures sur 1 à 3 jours de suite avec relais par voie orale.
- L'assaut cortisonique correspond à une injection sur un temps très bref et sous forme de courtes perfusions (en moyenne 5 à 6 jours), à posologie dégressive avec un relais par voie orale (7).

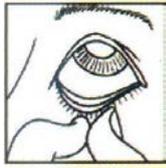
- **Administration par la voie inhalée**

L'utilisation plus ou moins correcte d'un aérosol, la taille des particules inhalées ainsi que les variations physiopathologiques du patient (capacité vitale, volume courant, rythme respiratoire, diamètre des voies respiratoires) sont des facteurs qui influencent l'absorption pulmonaire des corticoïdes. En général, on considère que 90 % de la dose se déposent au niveau du pharynx, 10 % gagnent les poumons, dont 4 à 5 % atteignent les voies aériennes distales et seulement 1 % de la dose totale pénètre dans les alvéoles pulmonaires (23).

- **Administration par la voie oculaire**

L'absorption oculaire diffère selon l'état pathologique de l'œil, selon le type d'ester de corticoïde utilisé mais également selon les conditions d'instillations. Effectivement, un épithélium lésé, des dérivés de type acétate ou alcool sous forme de suspension permettent une meilleure pénétration des corticoïdes.

Pour ce qui est des conditions d'instillations, tous les collyres avec ou sans corticoïdes se mettent de la façon suivante (Figure 14) :



- Regarder vers le haut et tirer la paupière inférieure vers le bas.



- Faire tomber une goutte sans toucher l'œil ni les cils avec l'embout du collyre.



- Fermer doucement l'œil pendant 1 à 2 minutes.



- Appuyer en même temps sur la racine du nez pour augmenter le temps de contact du collyre avec l'œil (7) (27).

Figure 14 :
Etapas
d'administration
d'un collyre (27)

- **Administration par la voie cutanée**

La composition des dermocorticoïdes doit être adaptée à la structure hydrolipidique de la couche cornée pour optimiser la biodisponibilité. Pour cela, des modifications de la structure chimique des corticoïdes sont nécessaires pour obtenir des produits très lipophiles, l'ajout d'excipients gras ou d'activateurs de pénétration (éthanol, propylène-glycol) potentialisent l'absorption cutanée.

Également, les paramètres cutanés du patient jouent un rôle dans cette absorption. Citons aussi, l'intégrité cutanée où une peau lésée laissera passer plus de principes actifs qu'une peau saine (20 - 30 % voire 90 % de passage systémique contre 1 à 3 %), la localisation de l'application, le taux d'hydratation ainsi que les pathologies adjacentes (7).

3.3.2. Transport plasmatique

Une fois absorbé, les glucocorticoïdes circulent dans le sang, soit sous forme liée à des protéines de transport, soit sous forme libre. Ces protéines de transport sont des protéines plasmatiques et se nomment l'albumine, la transcortine ou Cortisol Binding Globulin (CBG) et les globulines. Les deux premières protéines transportent les corticoïdes naturels et de synthèse et les globulines, quant à elles, s'occupent de quelques corticoïdes de synthèse.

La fraction libre est la forme active et ne concerne qu'une faible proportion de molécules. Celle-ci traverse, par diffusion passive, la membrane cellulaire et permet les activités physiologiques du corticoïde, via l'intermédiaire de récepteurs intracellulaires spécifiques : les récepteurs aux glucocorticoïdes (24) (23).

3.3.3. Récepteurs aux glucocorticoïdes

Il y a deux types de récepteurs : le plus important est le récepteur glucocorticoïde de type II (ou GRII). Celui-ci est relativement ubiquitaire, contrairement au deuxième type qui est le récepteur minéralocorticoïde ou récepteur glucocorticoïde de type I (GRI) (6).

3.3.3.1. Structure du récepteur

C'est une protéine de 777 acides aminés appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes (progestérone, œstrogènes, hormones thyroïdiennes, acide rétinoïque, vitamine D) ayant en commun une même séquence d'acides aminés (Figure 15). Leur spécificité est portée par des domaines fonctionnels différents (24). Le récepteur aux glucocorticoïdes comporte trois domaines fonctionnels majeurs :

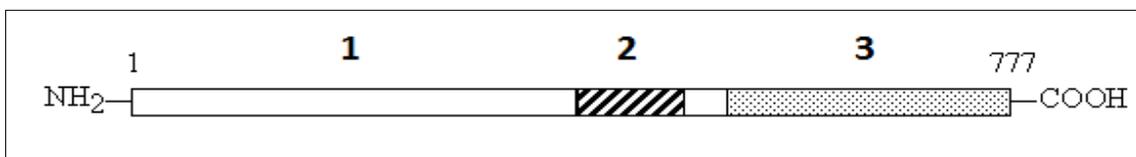


Figure 15 : Récepteur aux glucocorticoïdes (28)

- 3 **Le domaine de liaison au ligand (partie C-terminale)** est le domaine de fixation de l'hormone. C'est une zone de dimérisation. Lorsque ce domaine est libre, l'activité du récepteur est inhibée et lorsqu'il est occupé par le ligand, une modification de la conformation générale de l'ensemble se produit. Ceci permet au domaine de liaison à l'acide désoxyribonucléique (ADN) d'être exposé en surface.
- 2 **Le domaine de liaison à l'ADN (partie intermédiaire)** présente une structure globulaire, divisée en deux sous-domaines. Chaque domaine est composé de deux doigts de zinc (deux structures sous forme d'hélices alpha, organisées chacune autour d'un atome de zinc coordonné par quatre cystéines). Un doigt de zinc du GRII sert d'ancrage avec l'ADN au niveau du grand sillon et l'autre doigt de zinc contrôle la dimérisation du récepteur avec l'autre GRII.

- 1 Le domaine de régulation transcriptionnelle (ou d'activation du gène)** également appelé domaine immunologique en raison de ses propriétés antigéniques (partie N-terminale) possède, par sa composition, une structure secondaire complexe. Il est impliqué dans la modulation de la transcription des gènes cibles et porte une kinase pour réaliser des hyperphosphorylations (7) (6).

3.3.3.2. Mécanisme d'action du récepteur

Le GRII non lié à son ligand se trouve en équilibre dans le cytoplasme et le noyau. Il n'est pas libre car il est maintenu dans un état inactif par l'interaction de plusieurs protéines de choc thermique : l'HSP90, l'HSP70, l'HSP56 (appartenant à la famille des immunophilines) et trois protéines de poids moléculaires respectifs de 14 kDa (p. 14), 23 kDa (p. 23) et 50 kDa (p.50). Lorsque le ligand arrive, le complexe se dissocie, le récepteur change de conformation afin de pénétrer dans le noyau (Figure 16).

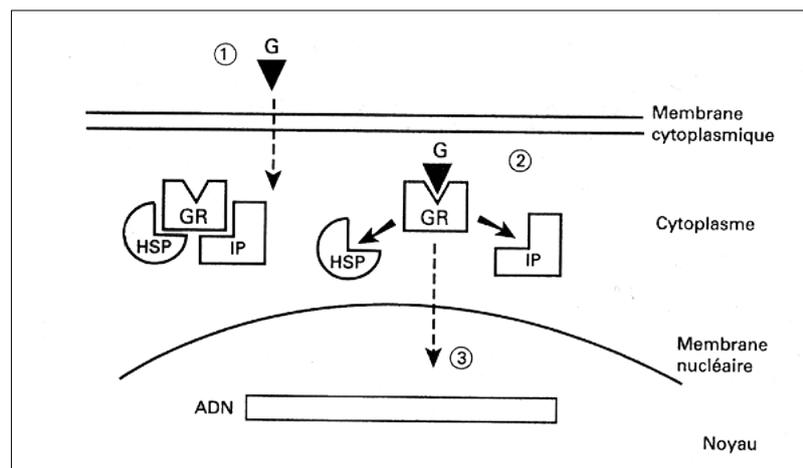


Figure 16 : Arrivée du ligand (G) sur le récepteur glucocorticoïde (GR) maintenu en état d'équilibre par plusieurs protéines (HSP et IP) (28)

Une fois dans le noyau, le récepteur activé expose son site de liaison à l'ADN, ceci permet l'ancrage du récepteur ainsi que sa dimérisation avec un autre récepteur homologue. La dimérisation du récepteur glucocorticoïde ne se fait qu'avec un autre récepteur identique formant des homodimères. Au niveau de cet ADN, le récepteur reconnaît des sites accepteurs : les GREs (Glucocorticoids Responsive Elements). Ce sont des séquences nucléosidiques d'environ 15 paires de bases se liant au niveau des doigts de zinc. Ainsi, la partie centrale du dimère constitue la zone d'interaction des deux récepteurs alors que les parties distales du dimère sont liées chacune à un motif de l'ADN. Ceci permet à l'ARN polymérase de commencer la transcription du gène (6).

3.3.3.3. Régulation génomique

Le récepteur se comporte comme un facteur de transcription et va aller réguler l'expression de ses gènes cibles :

- de façon positive (= activation transcriptionnelle des gènes) si la séquence de GRE est positive,
- de façon négative (= répression ou inhibition transcriptionnelle des gènes), si la séquence de GRE est négative (nGRE) (6).

- **Activation transcriptionnelle**

Les GREs sont situées dans les séquences promoteurs des gènes cibles. Après fixation du complexe glucocorticoïde-récepteur, les GREs ont la capacité d'activer spécifiquement la transcription des gènes cibles. L'induction de cette activité transcriptionnelle va ainsi permettre la formation d'acide ribonucléique (ARN) messager puis de protéines comme la lipocortine¹⁰ (Figure 17) (24).

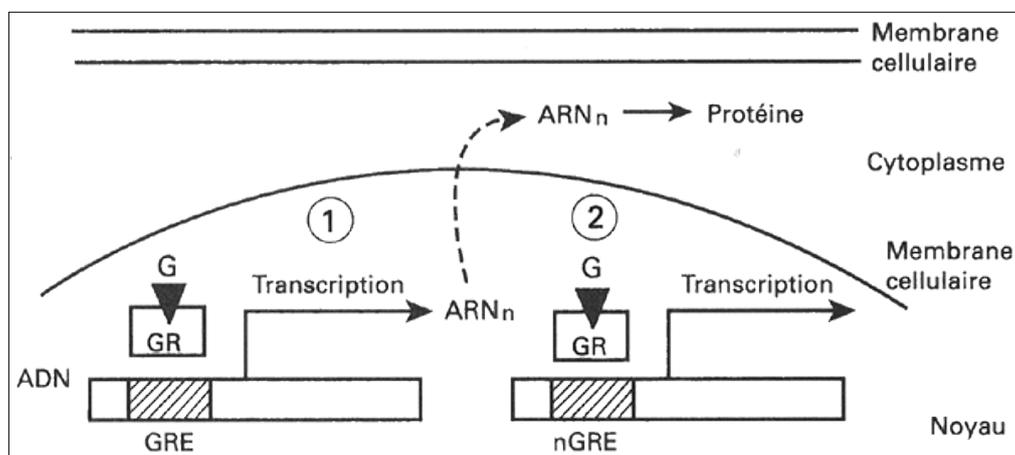


Figure 17 : Situation 1, le complexe ligand-récepteur (G/GR) se fixe aux séquences promoteurs des gènes cibles (GRE), il y a synthèse des protéines. Situation 2, ce même complexe se fixe sur des séquences négatives (nGRE), il n'y a pas de synthèse de protéines. (28)

¹⁰ **Lipocortine** : protéine qui inhibe la synthèse de l'acide arachidonique en inhibant la phosphatase A2 dans le processus de l'inflammation.

- **Inhibition transcriptionnelle**

L'inhibition transcriptionnelle peut être expliquée par plusieurs mécanismes :

- **1^{er} cas :** le complexe ligand-récepteur agit directement comme un régulateur négatif de la transcription par l'intermédiaire d'un nGRE (*feedback* négatif des glucocorticoïdes) (Figure 17).
- **2^{ème} cas :** en passant par la famille des protéines de régulation transcriptionnelle (Fos et Jun) (Figure 18). L'association de ces deux protéines est appelée AP-1 (*activator protein-1*) dont la principale fonction est d'activer l'expression de multiples gènes comme ceux des cytokines et des collagénases. En interagissant directement avec AP-1, le complexe ligand-récepteur va empêcher sa fixation sur ses sites de liaison et ainsi inhiber la synthèse des cytokines et des collagénases. Ce mécanisme est responsable des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes (24).

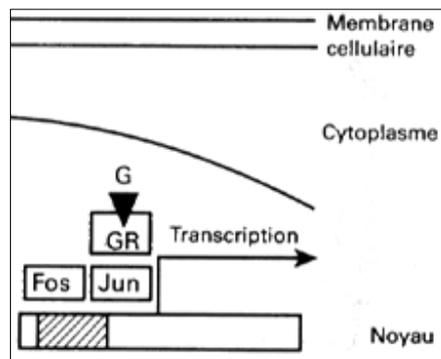


Figure 18 : le complexe ligand-récepteur (G/GR) interagit avec les protéines (Fos et Jun). Ceci empêche la synthèse de protéines. (28)

3.3.3.4. Régulation non génomique

Les effets de la régulation transcriptionnelle apparaissent après un certain temps. Des effets non génomiques expliqueraient le caractère instantané des glucocorticoïdes. Ces effets passent dans un certain nombre de cas par des récepteurs membranaires. Ces effets non génomiques comprennent l'action permissive rapide sur l'AMP cyclique intracellulaire, l'inhibition partielle de la contraction musculaire provoquée par l'histamine ou l'acétylcholine dans les modèles expérimentaux, les effets sur les transports ioniques et l'effet antioxydant (24).

3.3.4. Biotransformation

Les glucocorticoïdes sont actifs sans transformation sauf la prednisone et la cortisone, celles-ci doivent subir une hydroxylation hépatique afin d'obtenir la prednisolone et le cortisol (29).

3.3.5. Métabolisme et élimination

Les corticoïdes sont éliminés pour la plupart d'entre eux par la voie rénale. La forme inchangée n'excède pas 5 % dans les urines, le reste étant métabolisé dans l'organisme. Ceci explique la clairance totale soit représentée par la clairance métabolique puisque la clairance rénale est de 10 ml/min environ alors que la clairance totale varie de 100 à 750 ml/min selon le corticoïde.

Au niveau hépatique et extra-hépatique et selon les molécules, les métabolites résultent soit d'une réduction des fonctions cétones en 20 et/ou en 3, d'une réduction de la double liaison 4-5, d'une oxydation de la fonction alcool en 17, ou soit d'une hydroxylation suivi le plus souvent d'une glucuroconjugaison ou d'une sulfoconjugaison en 3.

Les demi-vies biologiques et plasmatiques déterminent la durée d'action des molécules et permettent de distinguer trois groupes de corticoïdes : ceux à activité brève, ceux à activité intermédiaire et ceux à activité prolongée (Tableau V). La demi-vie plasmatique correspond au temps nécessaire pour que la concentration de la molécule diminue de moitié et la demi-vie biologique correspond à la durée d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (6) (7) (30).

Tableau V : Demi-vie des principaux corticoïdes (7)

DCI		Demi-vie Plasmatique (heure)	Demi-vie Biologique (heure)
Activité brève	Cortisol	1,3 – 2	8 – 12
	Cortisone	0,5 – 1,5	8 - 12
Activité intermédiaire	Prednisone	1 – 3,5	18 - 36
	Prednisolone	2 – 3,5	18 - 36
	Méthylprednisolone	1,5 – 3	18 - 36
Activité prolongée	Dexaméthasone	2,5 – 4,5	36 – 54
	Bétaméthasone	2,5 – 4,5	36 – 54
	Cortivazol	> 5	> 60

3.4. Propriétés pharmacodynamiques

Les glucocorticoïdes ont diverses propriétés qu'ils exercent sur l'ensemble des tissus de l'organisme. Mais les plus utilisées en thérapeutique sont celles sur l'inflammation et sur l'immunité. Les autres propriétés sont, en règle générale, responsables de leurs effets indésirables.

3.4.1. Activité anti-inflammatoire

L'inflammation se situe au niveau du tissu conjonctif et possède diverses origines comme les traumatismes, les agressions physiques ou chimiques, les infections et les dérèglements immunologiques mais son déroulement comporte quatre étapes souvent concomitantes :

- **La phase de reconnaissance de l'agent « étranger »** donne le signal à l'organisme de se défendre.
- **La phase vasculaire** est la phase précoce, elle se traduit par une vasodilatation avec une augmentation de la perméabilité capillaire, la présence d'un œdème interstitiel ainsi qu'un gonflement des tissus et des douleurs dues à la compression des tissus environnants. Il y a également la libération de médiateurs pro-inflammatoires humoraux (kinines diverses, facteur du complément) et cellulaires (prostaglandines, histamine, leucotriènes, PAF-acéther).
- **La phase cellulaire**, plus retardée, est caractérisée par la migration des leucocytes sur le lieu de l'inflammation. En effet, les polynucléaires neutrophiles et les macrophages vont phagocyter ou capter par pinocytose les éléments particuliers pour pouvoir les détruire par protéolyse et hydrolyse. De ce fait, la participation lymphocytaire permet l'amplification de la réponse inflammatoire en relarguant divers médiateurs (lymphokines).
- **La phase de réparation** est la phase finale de l'inflammation. La synthèse de la trame du tissu conjonctif (collagène et mucopolysaccharides) se fait par la prolifération des fibroblastes sur le lieu de l'inflammation. Une diminution des médiateurs pro-inflammatoire ainsi que le rétablissement de la circulation sanguine permet à la situation de redevenir normale. Dans certains cas, cette dernière phase peut être différée, incomplète ou inexistante provoquant une destruction tissulaire importante.

Les glucocorticoïdes vont agir au niveau des trois dernières phases de l'inflammation. Au niveau de la phase vasculaire, ils vont agir de façon à limiter la vasodilatation et s'opposer à l'augmentation de la perméabilité capillaire en provoquant une diminution des œdèmes et des douleurs. Également, ils induisent la synthèse de lipocortine bloquant la phosphatase A2 ce qui inhibent la production des médiateurs pro-inflammatoires cellulaires (prostaglandines et leucotriènes) (Figure 19). Lors de la phase cellulaire, l'auto-entretien de l'inflammation est limité par la réduction du chimiotactisme empêchant l'afflux de leucocytes ainsi que la phagocytose qui en découle. Au stade de la phase de réparation, les glucocorticoïdes affectent la prolifération de la trame du tissu conjonctif (6) (7).

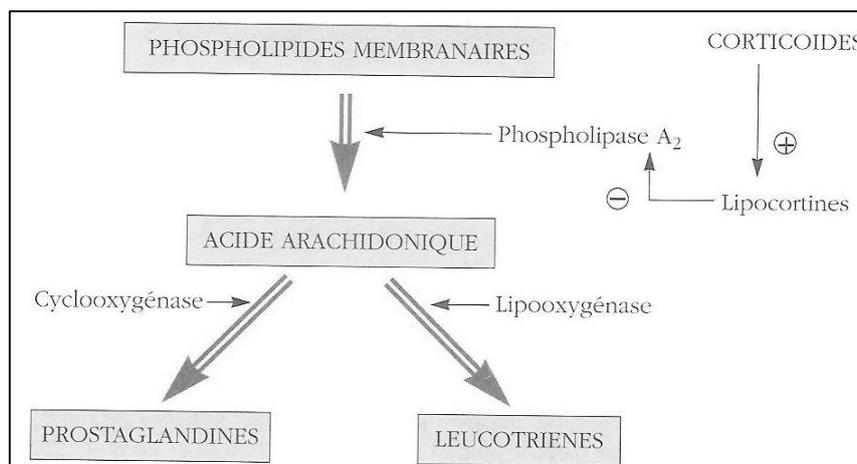


Figure 19 : Inhibition des médiateurs de l'inflammation par les corticoïdes (29)

3.4.2. Activité immunosuppressive

Dans certaines pathologies où le contrôle de la réponse immunitaire est prioritaire, les corticoïdes sont utilisés pour leur effet immunosuppresseur. Ils agissent au niveau de chacune des trois étapes de la réponse immunitaire :

- **La 1^{ère} étape est la reconnaissance de l'antigène.** Effectivement, une fois l'antigène capté par les éléments figurés du système immunitaire (macrophages, lymphocyte B), celles-ci expriment à leur surface, par l'intermédiaire des molécules HLA-D, des fragments antigéniques afin d'activer les lymphocytes T spécifiques. Cette 1^{ère} étape est entièrement inhibée par les glucocorticoïdes.
- **La 2^{ème} étape est l'amplification de la réponse** c'est-à-dire que les lymphocytes T activés vont se multiplier et s'activer contre cet antigène par l'intermédiaire de

contacts intercellulaires. Les glucocorticoïdes vont perturber ces contacts intercellulaires pour empêcher l'amplification.

- **La 3^{ème} étape est la phase effectrice de la réponse.** Les glucocorticoïdes inhibent la destruction des agents pathogènes par les macrophages ou par la phagocytose des polynucléaires et agissent également sur la cascade du complément (7).

Remarque : de petites doses de corticoïdes inhibent le mécanisme de l'immunité cellulaire alors que des doses plus fortes sont nécessaires pour interférer avec l'immunité humorale (6).

3.4.3. Activité anti-allergique

Les mastocytes et les polynucléaires basophiles expriment à leur surface des récepteurs où vont se fixer les IgE activées par l'allergène : c'est la réaction allergique. À partir de cette fixation, une scission du phosphatidyl-inositol diphosphate intramembranaire va initier un enchainement de réactions pour aboutir à la dégranulation des médiateurs de l'allergie (histamine, sérotonine, leucotriènes, PAF-acéther). Les glucocorticoïdes agissent en inhibant cette scission engendrant le blocage du relargage des médiateurs (Figure 20). Cet effet est puissant et très rapide (6) (7).

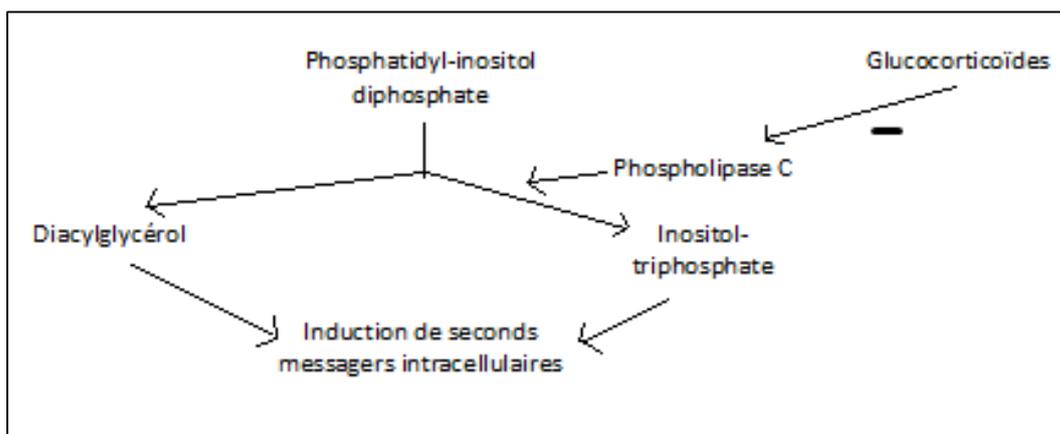


Figure 20 : Blocage de la scission du phosphatidyl-inositol diphosphate (29)

3.4.4. Autres activités

Les corticoïdes agissent, également, sur les métabolismes glucidiques, lipidiques, protidiques, osseux, hydroélectrolytiques, sur les éléments figurés du sang et sur l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien. Ces activités seront abordées dans la partie II correspondante aux effets indésirables. En effet, elles ne sont pas utilisées en thérapeutique mais sont considérées comme des effets néfastes sur l'organisme lors d'une utilisation plus ou moins prolongée des corticoïdes.

3.5. Les indications

Les indications sont nombreuses et variées. Celles citées sont les plus couramment rencontrées ; cette liste d'indications est loin d'être exhaustive.

3.6.1. Allergologie

Grâce à leurs effets anti-inflammatoire et antiallergique, les corticoïdes agissent sur la réponse retardée de l'hypersensibilité immédiate. L'utilisation par voie locale est préférée par rapport à la voie générale (elle est réservée aux urgences : choc anaphylactique, œdème de Quincke, crise d'asthme sévère).

Selon la localisation, les manifestations allergiques susceptibles d'être traitées par les corticoïdes sont :

- Au niveau cutané : dermatite atopique, eczéma de contact, dyshidroses palmo-plantaires¹¹.
- Au niveau de l'appareil respiratoire supérieur : rhinite, pharyngite, sinusite, polypose ethmoïdo¹²-nasale, trachéite, laryngite.
- Au niveau de l'appareil respiratoire inférieur : asthme, BPCO.
- Au niveau oculaire : blépharite, kératite, uvéite, conjonctivite.
- Autres : œdème de Quincke et choc anaphylactique (6).

¹¹ **Dyshidroses palmo-plantaires** : est une forme d'eczéma appelée eczéma bulleux.

¹² **Ethmoïde** : est un os constituant le toit des fosses nasales ayant l'apparence d'une éponge.

3.6.2. Cancérologie

Les corticoïdes sont inclus dans les protocoles de chimiothérapie pour leur action immunosupresseur notamment dans les lymphomes, les tumeurs mammaires, la maladie de Hodgkin et autres.

Grâce à leurs diverses propriétés pharmacologiques, ils participent aux traitements symptomatiques en luttant contre l'inflammation, les phénomènes compressifs, la douleur, les nausées et les vomissements, l'hypercalcémie ainsi que l'altération de l'état général avec asthénie, anorexie et amaigrissement (31).

3.6.3. Dermatologie

En dermatologie, on a recours, le plus souvent, à des corticoïdes par voie cutanée, dénommées des dermocorticoïdes. Ils sont utilisés pour leurs divers effets :

- L'effet anti-inflammatoire inhibe la phospholipase A2 lors de la cascade de l'inflammation.
- L'effet antiprolifératif évite la prolifération cellulaire notamment celle kératinocytaire.
- L'effet vasoconstricteur limite l'apport de facteurs inflammatoires sur le site.
- L'effet immunosuppresseur agit sur la cellule présentatrice de l'antigène et diminue la prolifération des lymphocytes T activés.

Selon la sévérité et l'étendue des lésions, la corticothérapie locale est indiquée, le plus souvent, dans des cas d'eczéma et de dermatoses eczématiformes (dermatite atopique, eczéma de contact, eczéma lichénifié), de psoriasis, de divers lichens, de lupus érythémateux chronique, de piqûres d'insectes, de prurigos, d'urticaire.

Selon un rapport bénéfices - risques, l'usage de la corticothérapie systémique, est indiqué, le plus souvent, dans des cas de lupus systémique, de dermatomyosite et de maladies bulleuses auto-immunes (pemphigus, pemphigoïde bulleuse).

En fonction de leur pouvoir vasoconstricteur sur les vaisseaux dermiques, les dermocorticoïdes ont été répartis en 4 classes d'activité :

- **La classe I** : activité très forte.
- **La classe II** : activité forte.
- **La classe III** : activité modérée.
- **La classe IV** : activité faible.

Le choix de prescription de l'une de ces classes dépend de l'âge du patient et du site d'application, ce qui permet de déterminer approximativement l'épaisseur de la peau et le degré de pénétration du dermocorticoïde (Tableau VI). En général, les classes I et II seront utilisées sur une peau épaisse contrairement aux deux autres classes qui seront appliquées sur une peau fine.

De plus, le type de pathologie est un facteur déterminant dans le choix de la classe (Tableau VII) (6) (7) (32).

Tableau VI : Choix de la classe d'activité selon l'âge et le site d'application (7)

Site d'application	Nourrisson	Enfant	Adulte
Visage	IV	IV-III	III
Corps	III	III-II	II
Fesses	IV	III	II
Paumes et plantes	III-II	II	I
Cuir chevelu	IV	III	II

Tableau VII : Choix de la classe d'activité selon les pathologies rencontrées (33)

Activité très forte (Classe I) Utilisation brève sur lésions résistantes et de surface limitée – Relais par classe de puissance inférieure	Activité forte et modérée (Classe II et III)	Activité faible (Classe IV) Traitement d'entretien – Relais des dermocorticoïdes plus puissants
Psoriasis (localisation palmo – palmaire +++)	Eczéma de contact	Dermite séborrhéique
Lichen	Dermatite atopique	Eczéma (paupières)
Cicatrices hypertrophiques, chéloïdes	Psoriasis (autres localisations)	
Pemphigoïde bulleuse	Lichen	
Sclérodermie en plaques	Prurigo non parasitaire	
Pelade	Dyshidrose	
	Piqûre d'insectes	
	Erythème solaire	
	Sarcoïdose	

De nombreuses spécialités de dermocorticoïdes sont disponibles sur le marché. Voici la liste non exhaustive des dermocorticoïdes classés selon leur activité (Tableau VIII).

Tableau VIII : Principaux dermocorticoïdes locaux classés selon leur activité (32)

Classe d'activité	DCI	Princeps	Dosage du corticoïde	Forme galénique
Classe I (très forte)	Bétaméthasone dipropionate	DIPROLENE®	0,05 %	Crème Pommade
	Clobétasol propionate	DERMOVAL®	0,05 %	Crème Gel capillaire
Classe II (forte)	Bétaméthasone dipropionate	DIPROSONE®	0,05 %	Crème Pommade
	Bétaméthasone Valérate	BETNEVAL®	0,1 %	Lotion
	Bétaméthasone / Acide salicylique	DIPROSALIC®	-	Pommade Lotion
	Désônide	LOCATOP®	0,1 %	Crème
	Diflucortolone valérate	NERISONE®	0,1 %	Crème Pommade
NERISONE GRAS®		Pommade anhydre		

Classe II (forte)	Diflucortolone valérate / chlorquinaldol ¹³	NERISONE C®	-	Crème
	Diflucortolone / Acide salicylique	NERISALIC®	-	Crème
	Difluprednate	EPITOPIC®	0,05 %	Crème
	Fluticasone	FLIXOVATE®	0,05 %	Crème
			0,005 %	Pommade
	Hydrocortisone butyrate	LOCOÏD®	0,1 %	Crème
				Crème épaisse
				Pommade
Emulsion fluide				
Hydrocortisone acéponate	EFFICORT HYDROPHILE®	0,127 %	Crème	
	EFFICORT LIPOPHILE®			
Classe III (modérée)	Bétaméthasone valérate	CELESTODERM RELAIS®	0,05 %	Crème
		BETESIL®	2,25 mg	Emplâtre médicamenteux
	Désonide	LOCAPRED®	0,1 %	Crème
		TRIDESONIT®	0,05 %	
	Fluocortolone	ULTRALAN®	-	Pommade
Classe IV (faible)	Hydrocortisone	HYDRACORT®	0,5 %	Crème
		CORTAPAYSIL®		
		CORTISEDERMYL®		
	Hydrocortisone / Chlorhydrate de lidocaïne ¹⁴ / Méthylsulfate de mefenidramium ¹⁵	ONCTOSE HYDROCORTISONE®	-	Crème

¹³ Chlorquinaldol : antiseptique.

¹⁴ Chlorhydrate de lidocaïne : anesthésiant.

¹⁵ Méthylsulfate de mefenidramium : anti-histaminique H1 (antiallergique).

3.6.4. Endocrinologie

En endocrinologie, les pathologies les plus souvent traitées en partie par les corticoïdes, concernent les pathologies thyroïdiennes ainsi que les insuffisances surrénaliennes.

Les pathologies thyroïdiennes retrouvées sont des thyroïdites ainsi que l'ophtalmopathie thyroïdienne. C'est une maladie auto-immune associant un goitre thyroïdien, une exophtalmie et des signes d'hyperthyroïdie comme la tachycardie, la sudation, l'amaigrissement, l'anxiété, l'insomnie et la soif. Dans toutes ces pathologies, l'action anti-inflammatoire des corticoïdes est mise à profit.

Les insuffisances surrénaliennes sont la conséquence d'un déficit, de degré variable, en hormones surrénaliennes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et androgènes). Ceci engendre la disparition du retro-contrôle négatif exercée par le cortisol ce qui accroît la synthèse de CRH et d'ACTH responsables de nombreux signes cliniques. Le traitement consistera en un traitement substitutif des hormones surrénaliennes notamment celui par les corticoïdes (6).

3.6.5. Hématologie

Dans les hémopathies malignes, le corticoïde est le traitement de base grâce à ses effets anti-inflammatoire, antiémétique et immunosuppresseur. Les pathologies traitées par cette classe thérapeutique sont la leucémie aigüe lymphoblastique, la leucémie lymphocytaire chronique, les lymphomes dont la maladie de Hodgkin, les lymphomes non-Hodgkiniens et le myélome multiple.

Dans les hémopathies bénignes, le purpura thrombopénique immunologique, l'anémie hémolytique auto-immune, les érythroblastopénies auto-immune, les neutropénies auto-immune et les pathologies de l'hémostase sont traitées en partie avec les corticoïdes (6).

3.6.6. Hépatogastro-entérologie

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) sont des affections évoluant par poussées, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Elles sont constituées principalement de la Rectocolite Hémorragique (RCH) et de la Maladie de Crohn (MC). Ce sont des pathologies où les corticoïdes constituent avec les salicylés et les immunosuppresseurs les trois principales classes de médicaments prescrites. Les

corticoïdes, administrés par voie orale, parentérale ou rectale, jouent un important rôle dans les poussées inflammatoires de ces maladies (Tableau IX).

Concernant les indications des corticoïdes en hépatologie, on retrouve le plus souvent l'hépatite chronique active auto-immune, l'hépatite alcoolique aiguë sévère où ce sont les effets anti-inflammatoires des corticoïdes qui dominent et la transplantation hépatique où l'immunosuppression est visée (6) (7).

Tableau IX : Les corticoïdes administrés par voie rectale (7)

DCI	Princeps	Dosage du corticoïde	Forme galénique
Tixocortol	RECTOVALONE®	250 mg	Suspension rectale
Bétaméthasone	BETNESOL®	5 mg/poche de 100 ml	Solution rectale
Hydrocortisone	COLOFOAM®	100 mg/dose	Mousse rectale
	PROCTOCORT®	90 mg/dose	Mousse rectale

3.6.7. Maladies infectieuses

Pour ces pathologies, il faut prendre en considération le rapport risques - bénéfiques de la corticothérapie puisque celle-ci a un effet immunosuppresseur et peut avoir de lourdes conséquences sur l'évolution de la pathologie.

Les maladies infectieuses sont celles qui surviennent au cours du SIDA comme la pneumocystose pulmonaire et la toxoplasmose cérébrale mais aussi, on peut citer, les pathologies ORL et pulmonaires (cf. 3.6.12 Oto-Rhino-Laryngologie et 3.6.14 Pneumologie) ainsi que d'autres pathologies diverses et variées : les méningites bactériennes ou tuberculeuses, les péricardites, les arthrites, les pleurésies, les thyphoïdes, les hépatites virales et le choc septique. Toutes celles où les effets des corticoïdes permettent de diminuer la mortalité ou les complications graves de ces maladies infectieuses (6) (7).

3.6.8. Maladies systémiques

Les maladies systémiques ont comme point commun des atteintes pluri-viscérales, un syndrome inflammatoire et des mécanismes immunologiques avec la présence, le plus souvent, d'autoanticorps, par exemple, la maladie de Horton et diverses périartérites. Au cours de ces pathologies, la corticothérapie est souvent administrée de façon prolongée par voie veineuse ou par voie orale, seule ou en association avec des immunosuppresseurs tels

que la ciclosporine ou le méthotrexate. Les corticoïdes restent la base du traitement mais leur emploi doit être bien maîtrisé afin de limiter la survenue d'effets indésirables (6).

3.6.9. Néphrologie

Les principales indications des corticoïdes en néphrologie sont les glomérulopathies¹⁶. Ces pathologies ont des composantes inflammatoires et des mécanismes immunologiques d'où l'emploi de corticoïdes. Dans les glomérulopathies, on retrouve les glomérulopathies primitives accompagnées le plus souvent d'un syndrome néphrotique, les glomérulopathies secondaires ainsi que les glomérulonéphrites.

Concernant les autres indications, l'emploi des corticoïdes est ponctuel. Il s'agit de certaines insuffisances rénales aiguës, obstructives ou non, même si les corticoïdes sont sécrétés par voie rénale, ils ne sont pas contre-indiqués (7).

3.6.10. Neurologie

De nombreuses pathologies existent en neurologie. Il y a la myasthénie, une maladie auto-immune de la jonction neuromusculaire. Elle est due à des anomalies au niveau de la synapse et à un blocage des récepteurs à l'acétylcholine par des anticorps. Les corticoïdes vont diminuer la sécrétion des anticorps par leur action immunosuppresser.

La sclérose en plaque est une affection inflammatoire démyélinisante. Pour soulager les poussées de cette pathologie, les corticoïdes ont une place importante. Ils sont administrés par voie orale, intraveineuse ou intrathécale¹⁷. Leur mécanisme d'action sur la sclérose en plaque n'est pas totalement élucidé. Le seul corticoïde ayant l'AMM pour l'administration intrathécale est l'HYDROCORTANCYL® (6) (34).

3.6.11. Ophtalmologie

Toutes les maladies oculaires d'origine inflammatoire sont traitées en partie par les corticoïdes. Les inflammations oculaires, les plus souvent, rencontrées sont l'inflammation de la rétine, celle de la paupière dénommée chalazion, celle de la conjonctive dénommée

¹⁶ **Glomérulopathie** : est la maladie des glomérules. Le glomérule constitue la première barrière de filtration rénale entre le sang et l'urine primitive.

¹⁷ **Intrathécale** (ou intrarachidienne ou spinale) : injection dans l'espace sous-arachnoïdien (entre l'arachnoïde et la pie-mère) au niveau lombaire.

conjonctivite, celle de l'épisclère et de la sclère dénommées épisclérite et sclérite, celle de la cornée dénommée kératite et celle de l'uvée dénommée uvéite (Figure 21).

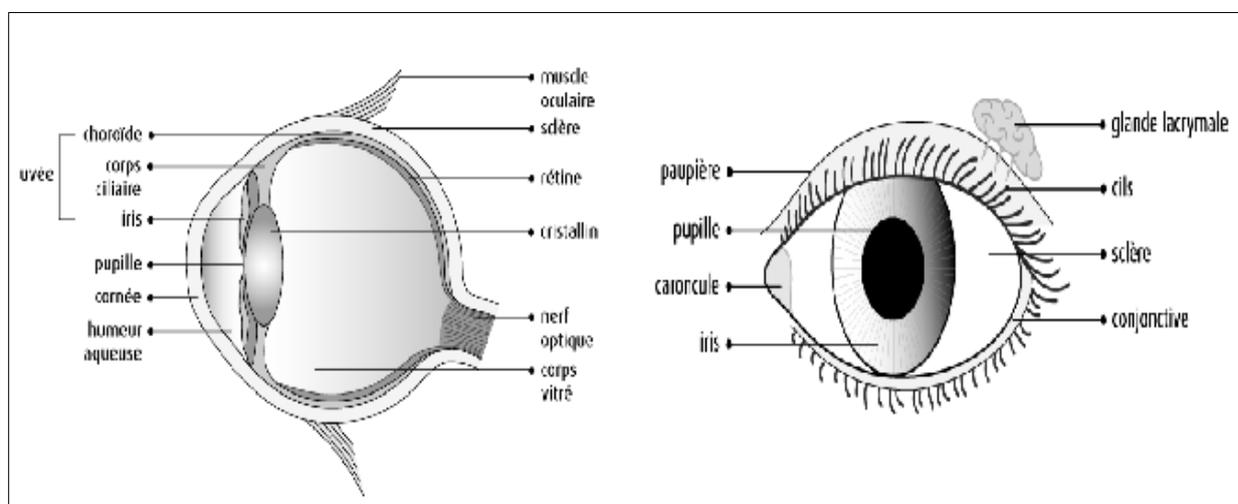


Figure 21 : Anatomie de l'œil (35)

Les corticoïdes peuvent être administrés par voie locale, péri-oculaire (sous conjonctivale, latéro-bulbaire, rétro-bulbaire), intra-oculaire (intra-camérulaire¹⁸, intra-vitréenne) ou par voie générale (en bolus ou orale) (Tableau X) (6).

Tableau X : Les corticoïdes administrés par la voie oculaire (36) (37)

DCI	Principes	Forme galénique
Dexamétasone	DEXAFREE®	Collyre
	MAXIDEX®	
	OZURDEX®	Implant intra-vitréen
Dexamétasone / Framycétine*	FRAKIDEX®	Collyre
		Pommade ophtalmique
Dexaméthasone / Néomycine* / Polymyxine b*	MAXIDROL®	Collyre
		Pommade ophtalmique
Dexamétasone / Néomycine*	CHIBRO-CADRON®	Collyre
Dexamétasone / Oxytétracycline*	STERDEX®	Pommade ophtalmique
Dexaméthasone / Tobramycine*	TOBRADEX®	Collyre
Fluorométholone	FLUCON®	Collyre
Hydrocortisone / Bacitracine* / Colistiméthate sodique*	BACICOLINE®	Poudre et solvant pour collyre
Rimexolone	VEXOL®	Collyre

* antibiotique

¹⁸ **Intra-camérulaire** : injection dans la chambre antérieure de l'œil.

3.6.12. Oto-Rhino-Laryngologie

De nombreuses pathologies en ORL sont des inflammations justifiant l'emploi de corticoïdes.

En pathologie auriculaire, ils existent différentes otites notamment les otites moyennes aiguës, les otites séro-muqueuses et les otites barotraumatiques où, le plus souvent, l'association corticoïde / antibiotique est rencontrée. L'administration des corticoïdes se fait par voie générale et / ou par voie loco-régionale à l'aide de gouttes auriculaires (Tableau XI) ou d'un aérosol manométrique pour accéder jusqu'à la trompe d'Eustache. Les surdités brusques sont aussi traitées par cette classe thérapeutique à la fois pour leur action anti-inflammatoire et pour leur action immuno-suppressive puisque l'origine de cette surdité est souvent auto-immune ou dans les autres cas inflammatoire.

Les oto-rhino-laryngologistes recommandent la prescription de corticoïdes dans les cas de sinusites afin de réduire l'œdème des régions ostiales¹⁹ pour faciliter le drainage sinusien.

Tableau XI : Les corticoïdes administrés par voie auriculaire (38)

DCI	Princeps	Forme galénique
Dexaméthasone / Polymyxine B* / Néomycine*	POLYDEXA®	Solution pour instillation auriculaire
Dexaméthasone / Polymyxine B* / Oxytétracycline*/ Nystatine**	AURICULARUM®	Poudre et solvant pour suspension pour instillation auriculaire
Fludrocortisone/ Polymyxine B* / Néomycine* / Lidocaïne***	PANOTILE®	Solution pour instillation auriculaire
Fluocinolone / Néomycine* / Polymyxine*	ANTIBIO-SYNALAR®	Solution pour instillation auriculaire

* Antibiotiques ** Antifongique *** Anesthésique

Également dans les pathologies ORL tels que les rhinites allergiques, les corticoïdes sont administrés par voie nasale (Tableau XII).

¹⁹ **Ostiale** : orifice anatomique permettant l'entrée dans une cavité ou servant à faire communiquer deux cavités.

Tableau XII : Les corticoïdes administrés par voie nasale (38)

DCI	Princeps	Dosage du corticoïde	Forme galénique
Béclométhasone	RINOCLENIL®	100 µg/dose	Suspension pour pulvérisation nasale
	RHINOMAXIL®		
	BECONASE®	50 µg/dose	Suspension pour pulvérisation nasale
Budésonide	RHINOCORT®	64 µg/dose	Suspension pour pulvérisation nasale
Fluticasone	AVAMYS®	27,5 µg/dose	Suspension pour pulvérisation nasale
	FLIXONASE®		
Mométasone	NASONEX®	50 µg/dose	Suspension pour pulvérisation nasale
Prednisolone / Oxymétazoline*	DETURGYLONE®	17,8 mg/flacon	Poudre et solution pour pulvérisation nasale
Prednisolone / Naphazoline*	DERINOX®	20 µg/dose	Suspension pour pulvérisation nasale
Tixocortol	PIVALONE®	1 mg/dose	Suspension pour pulvérisation nasale
Triamcinolone	NASACORT®	55 µg/dose	Suspension pour pulvérisation nasale

*Vasoconstricteurs

D'autres pathologies ORL sont traitées en partie par les corticoïdes, on retrouve toutes les pathologies aiguës inflammatoires, par exemple les angines, la mononucléose infectieuse, les rhinites et les laryngites (6).

3.6.13. Pédiatrie

Les corticoïdes sont utilisés dans de multiples indications aussi bien en traitement aigu qu'en traitement chronique. Les voies d'administration chez l'enfant sont comparables à celle de l'adulte : voie orale, inhalée, parentérale et locale.

Les principales indications de la corticothérapie en pédiatrie touchent tous les domaines et sont généralement :

- En ORL : laryngites, otites, sinusites, angines.
- En pneumologie : asthme, mucoviscidose.

- En endocrinologie : insuffisance surrénalienne ou hypophysaire.
- En rhumatologie : rhumatisme articulaire aiguë.
- En hématologie : leucémies.
- En néphrologie : syndromes néphrotiques, transplantation rénale.
- En neurologie : syndrome de West (spasmes en flexion).
- En dermatologie : dermites atopiques (6) (7).

3.6.14. Pneumologie

En France, l'asthme est représenté par 2 millions d'individus soit 1 français sur 30 environ. L'effet anti-inflammatoire des corticoïdes apparaît comme l'une des solutions les plus adaptées au problème de l'inflammation chronique de la maladie asthmatique. En effet, les voies aériennes de ces patients ont les mêmes caractéristiques qu'une réponse inflammatoire sévère notamment la libération de médiateurs pro-inflammatoires.

Par analogie avec l'asthme, la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) est une maladie caractérisée par une hyperréactivité et un œdème de la muqueuse bronchique provoquant une diminution des débits expiratoires. L'intérêt de la corticothérapie est de lever cette obstruction bronchique.

D'autres indications ont aussi comme traitement la corticothérapie avec l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique, la sarcoïdose, la tuberculose pulmonaire et les diverses pneumopathies.

Les médicaments sont administrés soit par voie orale, veineuse ou soit utilisés par voie locale sous forme inhalée ou nébulisée par l'intermédiaire de différents dispositifs médicaux (Tableau XIII) (23) (6).

Tableau XIII : Les corticoïdes inhalés et nébulisés (37) (39)

DCI	Princeps	Dosage du corticoïde	Forme galénique
Béclométhasone	ASMABEC®	100 µg/dose	Clickhaler
		250 µg/dose	
	BECLOJET®	250 µg/dose	Aérosol doseur
	BECLOSPIN®	400 µg/1ml	Nébulisation
		800 µg/2ml	
	BECLOSPRAY®	50 µg/dose	Aérosol doseur
		250 µg/dose	
	BECOTIDE®	250 µg/dose	Aérosol doseur
	ECOBEC®	250 µg/dose	Aérosol doseur
	MIFLASONE®	100 µg/gélule	Aerolizer
		200 µg/gélule	
400 µg/gélule			
QVAR AUTOHALER®	100 µg/dose	Autohaler	
QVARSPRAY®	100 µg/dose	Aérosol doseur	
Béclométasone + Formotérol*	FORMODUAL®	100/6 µg/dose	Aérosol doseur
	INNOVAIR®	100/6 µg/dose	Aérosol doseur
Budésonide	BUDESONIDE®	0,50 mg/2 ml	Nébulisation
		1 mg/2 ml	
	MIFLONIL®	200 µg/gélule	Aerolizer
		400 µg/gélule	
	NOVOPULMON®	200 µg/dose	Novolizer
		400 µg/dose	
	PULMICORT®	100 µg/dose	Turbuhaler
		200 µg/dose	
		400 µg/dose	
		0,5 mg/2 ml	Nébulisation
1 mg/2 ml			
Budésonide + Formotérol*	SYMBICORT®	100/6 µg/dose	Turbuhaler
		200/6 µg/dose	
		400/12 µg/dose	
Ciclésonide	ALVESCO®	80 µg/dose	Aérosol doseur
		160 µg/dose	

Fluticasone	FLIXOTIDE®	50 µg/dose	Aérosol doseur
		125 µg/dose	
		250 µg/dose	
	FLIXOTIDE DISKUS®	100 µg/dose	Diskus
		250 µg/dose	
		500 µg/dose	
Fluticasone + Salmétérol*	SERETIDE®	50 µg/25 µg/dose	Aérosol doseur
		125 µg/25 µg/dose	
		250 µg/25 µg/dose	
	SERETIDE DISKUS®	100 µg/50 µg/dose	Diskus
		250 µg/50 µg/dose	
		500 µg/50 µg/dose	
Fluticasone + Formotérol*	FLUTIFORM®	50/5 µg/dose	Aérosol doseur
		125/5 µg/dose	
Mométasone furoate	ASMANEX®	200 µg/dose	Twisthaler
		400 µg/dose	

* Association à un bêta-2 agoniste d'action prolongée

3.6.15. Rhumatologie

Une des pathologies les plus connues en rhumatologie est la polyarthrite rhumatoïde. C'est une pathologie systémique représentée par une polysynovite²⁰ inflammatoire prolongée et destructrice. La corticothérapie permet une réduction du phénomène inflammatoire.

D'autres pathologies sont également soulagées par la corticothérapie telle que la pseudo-polyarthrite rhizomélique²¹, les tendinopathies et le syndrome de Gougerot Sjögren²².

En rhumatologie, l'administration des corticoïdes est souvent effectuée sous forme d'infiltrations. Ceci permet de traiter un foyer inflammatoire résistant à une corticothérapie prolongée (6).

²⁰ **Polysynovite** : inflammation de plusieurs synoviales (= zone entre deux articulations).

²¹ **Pseudo-polyarthrite rhizomélique** : rhumatisme inflammatoire touchant essentiellement les racines des membres.

²² **Syndrome de Gougerot Sjögren** : affection caractérisée par le tarissement des glandes exocrines, principalement lacrymales et salivaires.

3.6.16. Transplantation d'organes

Les corticoïdes sont les plus anciens immunosuppresseurs utilisés dans la transplantation d'organes. Ils représentent le traitement de première intention du rejet aigu de greffe.

Concernant le traitement au long cours, il repose sur l'association de plusieurs immunosuppresseurs comme la ciclosporine (NEORAL®), l'azathioprine (IMUREL®) et les corticoïdes (6)

Partie 2

Précautions d'emploi

1. Les différentes durées de prescription

Selon les situations et la pathologie concernée, les corticoïdes sont prescrits soit pour des cas d'urgences, soit en cure courte ou en cure prolongée.

1.1. En urgence

Les corticoïdes, administrés par voie parentérale et utilisés pour leur action anti-inflammatoire puissante et rapide, sont indiqués dans des situations mettant en danger une fonction vitale de l'organisme.

Ces situations sont le plus souvent des œdèmes cérébraux, des œdèmes de Quincke²³, des insuffisances surrénaliennes aiguës et des urgences pulmonaires telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë²⁴ et l'état de mal asthmatique²⁵. Egalement, lors d'un choc anaphylactique, les corticoïdes sont prescrits en complément d'un traitement par l'adrénaline (40).

1.2. La cure courte

La cure courte désigne un traitement suffisamment long pour voir régresser la pathologie et suffisamment court pour ne pas voir apparaître les effets indésirables des corticoïdes. En général, la durée du traitement par les corticoïdes est de 5 à 10 jours (29).

1.2.1. Indications générales

La corticothérapie en cure courte, la plus fréquente en officine, s'utilise pour des affections aiguës courantes où l'effet anti-inflammatoire est principalement recherché.

Les domaines de prescription, les plus souvent rencontrés, sont la pneumologie, la rhumatologie et l'Oto-Rhino-Laryngologie. En effet, la rapide efficacité des corticoïdes permet de soulager les symptômes hyperalgiques aiguës de ces affections (6).

²³ **Œdème de Quincke** ou angio-œdème : urgence médicale se manifestant par un gonflement de la peau et des muqueuses causé le plus souvent par une réaction allergique.

²⁴ **Syndrome de détresse respiratoire aiguë ou SDRA** : urgence pulmonaire de survenue aiguë.

²⁵ **Etat de mal asthmatique** ou « asthme aigu grave » : urgence médicale se traduisant par un asthme avec un état asphyxique.

1.2.2. Modalités de traitement

En principe et quel que soit la voie d'administration, quelques règles sont à respecter afin d'éviter la survenue des effets indésirables des corticoïdes. Ces règles sont :

- L'utilisation d'un corticoïde à demi-vie biologique courte afin de freiner au minimum l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (exemple : les molécules de prednisolone et de prednisone).
- L'adaptation de la posologie en fonction du poids de l'individu aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant (exemple : 1 mg/kg/jour pour la prednisolone et 10 gouttes/kg/jour pour la bétaméthasone).
- L'administration en une prise unique le matin afin de reproduire le rythme circadien physiologique du cortisol ou en deux prises maximales : le matin et le midi.
- Le respect d'une durée de prescription qui s'étend entre 5 et 10 jours avec une moyenne de 7 jours.
- La possibilité d'un arrêt brutal car il est inutile d'arrêter la cure par des posologies dégressives puisque la reprise de l'axe hypothalamo-hypophyso-surénalien est rapide.
- L'association à une antibiothérapie dès qu'il y a une étiologie infectieuse afin de traiter efficacement.
- L'absence de surveillance clinique et biologique lors d'une corticothérapie en cure courte (29).

1.3. La cure prolongée

Un traitement par les corticoïdes d'une durée de plus de 3 mois consécutifs correspond à une corticothérapie prolongée. On observe notamment des traitements intermédiaires c'est-à-dire des traitements d'une durée inférieure à 3 mois mais supérieure à la cure courte. Dans ces cas-là, certains effets indésirables seront moins fréquents notamment les risques rhumatologiques (6).

La décision de traiter par une corticothérapie prolongée relève d'une longue consultation médicale où effets indésirables, précautions d'emploi et bénéfices thérapeutiques doivent être clairement expliqués au patient. Il est nécessaire de bien lui faire comprendre les enjeux d'un tel traitement afin d'assurer une bonne observance (24).

1.3.1. Indications générales

Les indications d'une corticothérapie prolongée sous-entendent des pathologies chroniques, invalidantes, évolutives. Les pathologies les plus souvent rencontrées sont les pathologies respiratoires, les rhumatismes inflammatoires chroniques, les maladies systémiques et diverses (6).

1.3.2. Bilan initial

Il est nécessaire que le patient ait subi, avant l'instauration de son traitement médicamenteux, un bilan médical afin de rechercher les contre-indications à l'emploi des corticoïdes et de limiter au mieux l'apparition de leurs effets indésirables.

Le praticien va prendre connaissance, par un interrogatoire, des antécédents médicaux familiaux (diabète, glaucome) et personnels (ulcère gastrique, diabète, traitement médical en cours) du patient. Ceci l'orientera à prendre des mesures préventives à d'éventuels prédispositions aux effets secondaires des corticoïdes. Également, un examen clinique (poids, taille, pression artérielle, état psychique) et un examen paraclinique (hémogramme, glycémie, créatininémie) sont indispensables pour rechercher d'autres contre-indications ou pour mettre en place des surveillances renforcées lors de la corticothérapie prolongée (6).

1.3.3. Modalités de traitement

Comme dans la cure courte, il y a des règles à respecter concernant le traitement médicamenteux. Il est nécessaire de :

- Respecter la prise matinale du corticoïde afin de conserver le rythme nyctéméral de la sécrétion du cortisol. Dans certaines situations, l'administration du corticoïde est particulièrement freinatrice de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalienne quand il est pris plusieurs fois dans la journée ou un jour sur deux.

- Prescrire de fortes doses de corticoïdes en traitement d'attaque d'une pathologie sévère puis trouver une posologie minimale efficace pour le traitement d'entretien afin de minimiser la survenue des effets indésirables. La dose choisie dépend donc de la sévérité de la maladie, des habitudes de prescription du thérapeute et de la littérature.
- Choisir au mieux le corticoïde adapté au patient. Par exemple, dans certaines situations, il ne faut pas de dérivés fluorés chez les personnes dénutries car ces dérivés sont très amyotrophisants.
- Choisir la voie d'administration du traitement la plus efficace sachant que la voie orale est la plus maniable et la plus acceptable.
- Avoir recours à des mesures adjuvantes pour compenser ou limiter l'apparition des effets indésirables (cf Partie 3).
- Savoir qu'il n'y a pas de durée de prescription précise du traitement puisque celui-ci dépendra de l'évolution de la maladie et de la tolérance du patient (6) (24).

1.3.4. Surveillance du traitement

Lors d'une corticothérapie prolongée, il est nécessaire de mettre en place une surveillance rigoureuse du traitement afin de vérifier son efficacité sur la pathologie, d'observer d'éventuelles complications et d'en ralentir leurs progressions par des mesures adjuvantes. Cette surveillance portera sur des analyses biologiques et des observations cliniques.

Les analyses biologiques couramment effectuées sont des analyses sanguines où l'on vérifie les valeurs de la glycémie à jeun, du bilan lipidique (cholestérol et triglycéride), de l'ionogramme (potassium, calcium), de la créatinine²⁶, de la numération formule sanguine (hématies, leucocytes) ainsi que les marqueurs de l'inflammation (vitesse de sédimentation et protéine C réactive). Il y a également l'analyse de l'état osseux de l'individu s'effectuant par une ostéodensitométrie.

²⁶ **Créatinine** : produit de dégradation de la créatine servant de marqueur de la fonction rénale et de la masse musculaire du patient.

Les surveillances cliniques, les plus fréquentes, sont la prise de la température corporelle permettant de révéler une éventuelle infection, la mesure du poids avec la recherche d'œdème et la prise de la tension artérielle. De plus, il est nécessaire d'avoir une surveillance oculaire, cutanée et cardiaque. Chez les enfants, il y a en plus la mesure de la taille pour évaluer la croissance.

Concernant la surveillance de l'efficacité du traitement, elle nécessite des examens propres aux pathologies comme le dosage des marqueurs des cellules cancéreuses lors des cancers ou ceux des anticorps spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde par exemple (6) (30) (26).

1.3.5. Modalités d'arrêt du traitement

Le jour où l'arrêt d'une corticothérapie prolongée est envisageable, il est nécessaire d'effectuer un sevrage c'est-à-dire en aucun cas le traitement doit être arrêté afin de ne pas déclencher d'accidents liés à son arrêt. Le sevrage débute quand la pathologie est jugée guérie ou quand le risque de sa reprise est nul. Une fois cela, les modalités du sevrage, variables d'un praticien à l'autre, s'effectuent en plusieurs étapes mais le principe reste identique.

La première étape consiste à obtenir une administration en une dose unique et matinale de corticoïde d'action courte égale à 5 mg équivalente prednisone. Si ce n'est pas déjà le cas, il est nécessaire d'obtenir cette posologie correspondante à la sécrétion physiologique. Pour cela, les modifications concernent :

- La molécule, si c'est un corticoïde d'action prolongé, il est nécessaire de le remplacer par un corticoïde d'action courte à doses équivalentes.
- La dose, si elle est supérieure à 20 mg/24h, la conduite à tenir pour un sevrage optimale est de diminuer progressivement la dose antérieure de corticoïde de 10 % tous les 10 à 15 jours jusqu'à avoir une posologie de 15 mg/24h. Puis de diminuer milligramme par milligramme tous les 8 jours jusqu'à 10 mg/24h et tous les 15 jours à 1 mois jusqu'à 5 mg/24h.
- Les administrations, si elles sont pluriquotidiennes, il est nécessaire de baisser dans un premier temps la prise de la soirée, puis celle de la mi-journée et finir par celle de la matinée.

La deuxième étape consiste à remplacer les 5 mg/24h de corticoïde de synthèse par une dose équivalente d'hydrocortisone soit 15 à 20 mg/24h. Cette molécule est une hormone proche de la cortisone naturelle et possède une demi-vie d'action plus courte afin de diminuer le risque d'insuffisance surrénalienne. La dose d'hydrocortisone sera elle aussi diminuée de 5 mg tous les 8 à 10 jours.

La troisième étape est le sevrage définitif. Avant l'arrêt complet de la corticothérapie, il est important de vérifier le fonctionnement de l'axe corticotrope afin de détecter une éventuelle insuffisance surrénalienne. Pour cela, il existe différents tests (6) (7) (29) (30) (24).

1.3.5.1. Les tests de stimulation de l'axe corticotrope

Pour dépister une insuffisance surrénalienne, il est nécessaire d'explorer le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. A savoir, la sécrétion hypothalamique est restaurée en premier puis c'est celle de l'hypophyse qui reprend son action avant les surrénales entre cinq et neuf mois après l'arrêt de la corticothérapie. Plusieurs dosages existent pour évaluer les différents segments de l'axe (Tableau XIV).

Le premier test est le dosage de la cortisolémie, celle-ci s'effectue le matin à 8h à jeun. Bien évidemment, ce test est réalisé au minimum 12 h à 24 h après la dernière prise d'hydrocortisone afin de doser seulement le cortisol physiologique. Trois cas de résultats peuvent se présenter :

- Une valeur de la cortisolémie inférieure à 3 µg/dL (ou 83 nmol/L) signifie un hypocortisolisme c'est-à-dire que l'axe est déficient donc le traitement substitutif par l'hydrocortisone est maintenu pendant 3 à 6 mois avant de refaire un dosage de la cortisolémie.
- Une valeur supérieure à 19 µg/dL (ou 524 nmol/L) indique que l'axe est fonctionnel, le traitement par l'hydrocortisone est arrêté.
- Entre ces deux valeurs, il est nécessaire d'effectuer le test au Synacthène® pour faire le diagnostic.

Le test au Synacthène® classique ou immédiat permet d'évaluer la réponse de la corticosurrénale. Il est réalisé en ambulatoire dans les laboratoires de biologie médicale. Le principe est de réaliser la mesure de la cortisolémie après avoir administré de l'ACTH

thérapeutique (Synacthène®) dénommé tétracosactide et correspondant à la fraction bêta 1-24 de l'ACTH. L'administration, par voie intraveineuse, de 250 µg de Synacthène® est réalisée le matin à 8h, à jeun, minimum 12h à 24h après la dernière prise d'hydrocortisone. La mesure de la cortisolémie est faite 60 minutes après l'injection. Concernant les valeurs obtenues :

- Une cortisolémie inférieure à 20 µg/dL (ou 550 nmol/L) justifie de continuer le traitement substitutif d'hydrocortisone pour compenser l'insuffisance surrénalienne et de recommencer un prochain test dans 3 à 6 mois,
- Une cortisolémie supérieure à 20 µg/dL (ou 550 nmol/L) démontre qu'il n'y a pas d'insuffisance surrénalienne donc la corticosurrénale fonctionne mais ceci n'écarte pas une éventuelle insuffisance corticotrope puisque ce test n'explore pas la totalité de l'axe. En effet, la dose administrée d'ACTH thérapeutique correspond à une dose supra physiologique pouvant cacher une insuffisance corticotrope partielle. Il est nécessaire de recourir à d'autres tests : le test au Synacthène® faible, le test à la métyrapone (Métopirone®), le test au CRF et l'hypoglycémie insulinique.

Le test au Synacthène® faible utilise 1 µg de Synacthène® et se réalise dans les mêmes conditions que le test au Synacthène classique ou immédiat. Une valeur de la cortisolémie supérieure à 18 µg/dL (ou 500 nmol/L) est une valeur normale mais n'excluant toujours pas la possibilité d'une insuffisance corticotrope partielle du fait de la sensibilité du test s'élevant qu'à 70 %.

Le test à la métyrapone (Métopirone®) et l'hypoglycémie insulinique permettent d'explorer en entier l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, réalisé à l'hôpital, il est contre-indiqué chez les sujets âgés et ceux ayant des antécédents cardio-vasculaires ou neurologiques.

Le test à la métyrapone (Métopirone®) consiste à bloquer l'activité de la 11-bêta-hydroxylase, précurseur du cortisol et entraîne une baisse de la cortisolémie ce qui provoque un rétro-contrôle négatif engendrant une stimulation de la sécrétion de l'ACTH. Cette cascade d'évènements va stimuler la sécrétion de composés se trouvant en amont de la 11-bêta-hydroxylase tels que le 11-désoxycortisol, celui-ci sera dosé dans les urines. La réponse de l'axe corticotrope est considérée comme normale si la concentration urinaire du composé 11-désoxycortisol est supérieure à 70 ng/ml.

L'hypoglycémie insulinique consiste à administrer par voie intraveineuse 1 UI/kg d'insuline jusqu'à obtenir une glycémie de 0,4 g/l. Cette hypoglycémie sévère doit s'accompagner d'une augmentation de la cortisolémie s'élevant au-dessus de 20 µg/dL chez des individus ayant un axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien fonctionnel.

Le test au CRF, réalisé également à l'hôpital, consiste à stimuler les cellules corticotropes de l'hypophyse afin de sécréter l'ACTH par la corticolibérine, celle-ci étant le peptide de l'hypothalamus. Ceci permet de vérifier la fonctionnalité de l'hypophyse (7) (24) (30) (41).

Tableau XIV : Récapitulatif de l'interprétation des tests (7) (24) (30) (41)

Nom du test	Exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
Cortisolémie	Explore la fonctionnalité de l'axe en entier
Synacthène® classique ou immédiat	Explore la fonctionnalité des surrénales
Synacthène® faible	Explore la fonctionnalité de l'axe en entier
Test à la métyrapone	Explore la fonctionnalité de l'hypothalamus
Hypoglycémie insulinique	Explore la fonctionnalité de l'axe en entier
Test au CRF	Explore la fonctionnalité de l'hypophyse

1.3.5.2. Les accidents liés à la décroissance du traitement

L'arrêt d'une corticothérapie n'est pas sans risque puisqu'il peut y avoir divers accidents tels que :

- L'insuffisance surrénalienne chronique est bien évidemment la première complication à laquelle on pense. Son mécanisme et les symptômes seront traités dans la partie sur les effets indésirables (Partie 2, 2.5. Insuffisance surrénalienne). Le traitement repose sur l'administration d'un glucocorticoïde naturel : l'hydrocortisone à la posologie de 20 mg/24h en moyenne ainsi qu'un minéralocorticoïde : le fludrocortisone à la posologie de 25 à 75 µg/24h. Les tests de stimulation de l'axe corticotrope, vu précédemment, permettront d'arrêter ou non ce traitement substitutif. Ces posologies seront adaptées en cas de stress, de grossesse, d'interactions médicamenteuses, d'interventions chirurgicales afin d'éviter une insuffisance surrénalienne aiguë qui est une urgence.

- Le syndrome de sevrage survient chez les patients possédant une fonction corticotrope normale et se manifestant par des nausées, des arthralgies, une faiblesse musculaire, une anorexie, des malaises, de la fièvre, une dyspnée²⁷, un état anxieux, dépressif ou au contraire un état d'agitation, une hypotension orthostatique ainsi qu'une hypoglycémie. Ce syndrome est évité quand la baisse de la corticothérapie se fait de façon progressive.

En plus de ces accidents, les obstacles lors de la décroissance (Figure 22) d'un traitement par les corticoïdes sont :

- Le rebond et la rechute surviennent lorsque que la baisse de la posologie s'est faite trop rapidement ou brutalement. Ce qui les différencie : le rebond correspond à la reprise de la pathologie mais a un plus haut degré d'intensité par rapport à la symptomatologie initiale alors que la rechute est la réapparition des symptômes initiaux après un arrêt définitif : cela s'appelle une récurrence.
- La résistance qui, tout comme la rechute, est une reprise des symptômes initiaux et survient pendant la phase de décroissance, ayant pour but un arrêt définitif ou une diminution de la posologie d'attaque par une posologie d'entretien afin d'éviter les effets secondaires de la corticothérapie prolongée (7) (24).

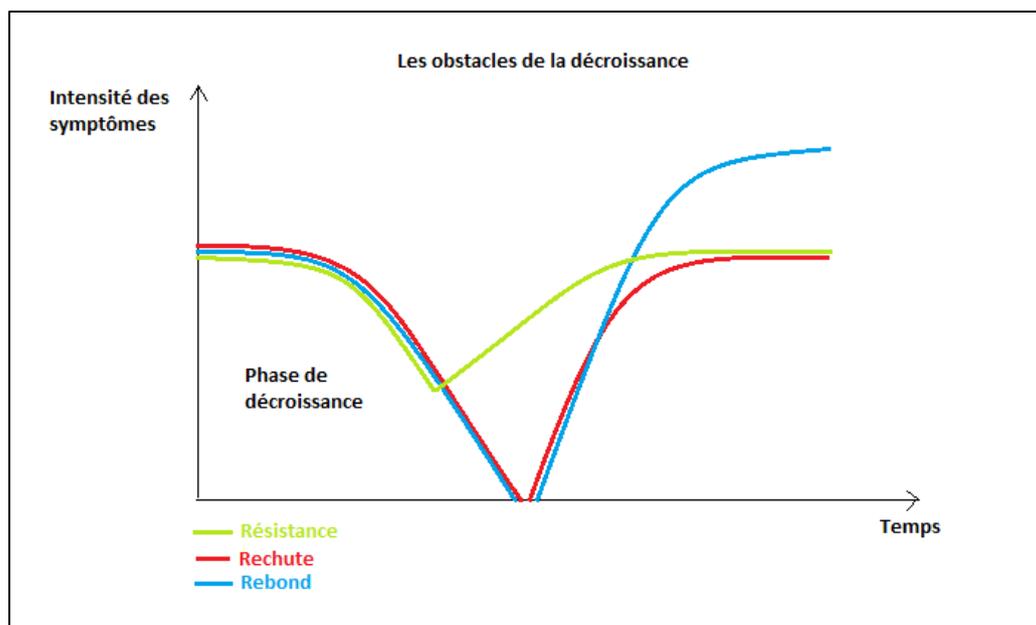


Figure 22 : Les trois obstacles à la décroissance d'une corticothérapie prolongée (24)

²⁷ **Dyspnée** : difficulté à respirer.

2. Les effets indésirables

Le risque de survenue d'effets indésirables dépend de différents paramètres tels que la dose administrée, la durée du traitement et la voie d'administration. En effet, une administration prolongée, par voie générale, d'une importante dose de corticoïde est une situation optimale pour l'apparition d'effets secondaires. Cependant, ils peuvent aussi s'observer avec les formes locales de corticoïdes à cause d'un possible passage systémique.

De plus, la durée d'apparition de ces effets néfastes est variable. Certains peuvent se manifester brutalement tels que des infections opportunistes et d'autres peuvent s'observer progressivement comme la prise de poids ou l'ostéoporose (26).

2.1. Risque infectieux

L'effet immunosuppresseur des corticoïdes expose les patients à un risque plus accru aux infections bactériennes, fongiques, virales et parasitaires. Ces infections peuvent toucher tous les organes et être grave comme la tuberculose, les infections par le cytomégalovirus²⁸ et les aspergilloses²⁹.

De plus, les corticoïdes agissent sur les éléments figurés du sang (Figure 25). Concernant la lignée blanche, on observe une rapide diminution des lymphocytes, des polynucléaires éosinophiles, ainsi que des monocytes. Ces diminutions sont appelées respectivement lymphopénie, éosinopénie et monocytopenie, engendrant une immunité moins fonctionnelle. Par contre, les glucocorticoïdes provoquent une augmentation des polynucléaires neutrophiles en accélérant leur sortie du pool de stockage médullaire et en diminuant leur sortie de la circulation sanguine. Cette polynucléose peut masquer une éventuelle infection ou retarder son diagnostic (6) (7).

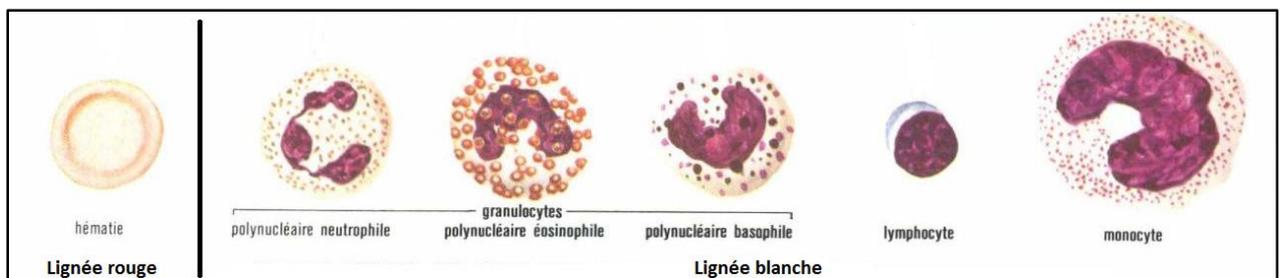


Figure 23 : les lignées rouges et blanches du sang (42)

²⁸ **Cytomégalovirus** : virus à ADN de la famille des *Herpesviridae* (= herpès virus).

²⁹ **Aspergilloses** : infection pulmonaire par un champignon du genre *Aspergillus*.

Remarque : concernant la lignée rouge, les corticoïdes stimulent la moelle osseuse et tendent à retarder l'érythrophagocytose³⁰ ce qui aboutit à une polyglobulie c'est-à-dire à une augmentation de la concentration en hémoglobine et en hématies (7).

2.2. Effets métaboliques

2.2.1. Actions sur le métabolisme glucidique

Petit rappel : une glycémie à jeun normale se situe entre 0,70 g/L et 1,00 g/L, une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L à deux reprises définit un diabète et une valeur comprise entre 1,00 g/L et 1,26 g/L est le signe d'une intolérance au glucose.

Les glucocorticoïdes sont hyperglycémisants, ils s'opposent aux effets métaboliques de l'insuline c'est-à-dire qu'ils augmentent la glycémie et ceci par différents mécanismes :

- Ils augmentent la glycémie au repos pour permettre la protection des fonctions glucodépendantes du système nerveux central.
- Ils activent la néoglucogénèse correspondant à la synthèse dans le foie de glucose à partir de molécules non glucidiques comme les acides aminés et le lactate.
- Ils favorisent la glycogénogénèse qui est la synthèse et l'accumulation hépatique du glycogène à partir du glucose en stimulant diverses enzymes hépatiques dont le glucose-6-phosphatase et le glycogène synthétase.
- Ils diminuent l'utilisation du glucose périphérique entraînant une baisse de la sécrétion d'insuline.
- Ils augmentent la sécrétion de glucagon ce qui engendre une baisse de la tolérance des cellules vis-à-vis du glucose.

Tous ces phénomènes peuvent provoquer la survenue relativement fréquente d'un diabète « cortisonique ». Le traitement par les corticoïdes peut donc, soit révéler un diabète latent chez l'individu, soit aggraver un diabète existant. Si le diabète n'est pas traité, l'hyperglycémie

³⁰ **Erythrophagocytose** : destruction des hématies (= globule rouge).

peut aboutir à un risque de coma acido-cétose chez un individu insulinodépendante (anciennement diabète de type I) et à un risque de coma hyperosmolaire chez un individu non insulinodépendant (anciennement diabète de type II) (6) (7) (14) (30) (43).

2.2.2. Actions sur le métabolisme lipidique

Les glucocorticoïdes augmentent la lipolyse, en inhibant, par l'intermédiaire d'hormones, la synthèse des acides gras à longue chaîne et en étant indispensable à l'activité des hormones lipolytiques³¹ (catécholamines, glucagon, hormone de croissance). Tout cela entraîne une libération dans le sang d'acides gras libres et de glycérol. Concernant les triglycérides, les glucocorticoïdes stimuleraient probablement leur synthèse hépatocytaire. Une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie sont donc retrouvées lors d'un bilan lipidique et tendent à une athérosclérose³².

De plus, les glucocorticoïdes modifient la répartition du tissu adipeux appelée la lipodystrophie ou lipomatose. Une des lipodystrophies connues lors d'une corticothérapie prolongée est la localisation facio-tronculaire nommée le faciès « cushingoïde ». En effet, on observe un amas graisseux au niveau du cou, du visage et de la tête (cf. 2.11 Syndrome de Cushing) (6) (7) (30).

2.2.3. Actions sur le métabolisme hydro-électrolytique

Les glucocorticoïdes agissent sur le métabolisme hydro-électrolytique. Selon leur degré d'activité minéralocorticoïde, ils provoquent, dans les mêmes proportions, au niveau du tubule distal et du tube collecteur rénal, une augmentation de la réabsorption hydrosodée (eau et sodium (Na⁺)) et facilitent l'élimination du potassium (K⁺) et des ions hydrogènes (H⁺) (Figure 24).

Cette rétention hydro-sodée provoque une prise de poids et encourt à des conséquences au niveau du système cardio-vasculaire. En effet, elle est responsable d'œdèmes, d'une augmentation de la tension artérielle et d'une aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante.

³¹ **Lipolytique** : dégradation des lipides.

³² **Athérosclérose** : maladie des vaisseaux ayant pour origine une plaque d'athérome sur la paroi.

Concernant la fuite potassique, elle encourt, au niveau cardiovasculaire, à une hypokaliémie et favorise des torsades de pointes³³. Cette fuite provoque également des crampes musculaires, une asthénie³⁴, des paresthésies³⁵ et une constipation (6) (7).

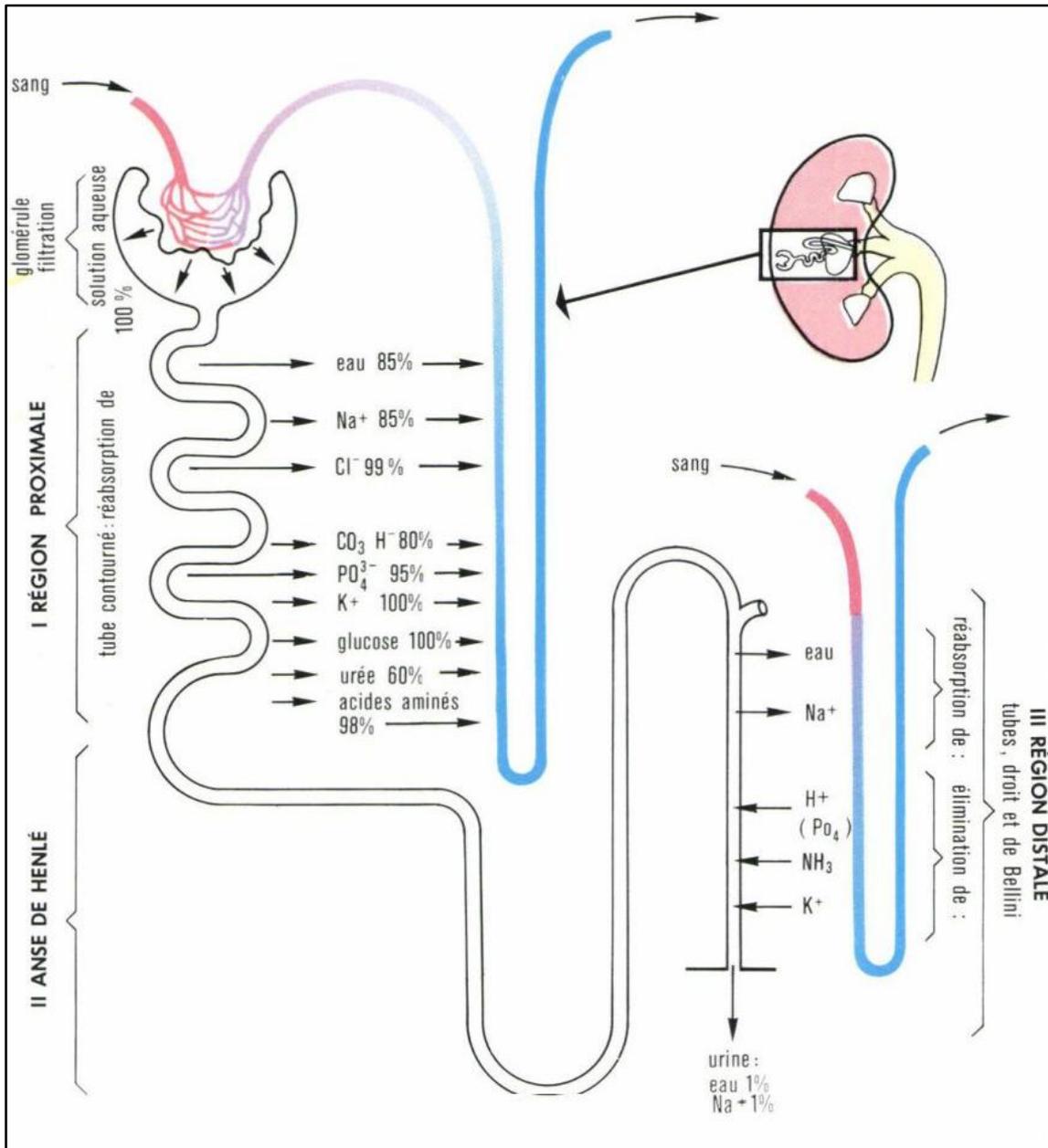


Figure 24 : Les différentes parties du néphron avec les sites d'absorption et d'élimination (44)

³³ **Torsade de pointe** : trouble du rythme cardiaque de type tachycardie ventriculaire.

³⁴ **Asthénie** : fatigue.

³⁵ **Paresthésie** : trouble de la sensibilité tactile caractérisée par des fourmillements.

2.3. Effets musculo-squelettiques

2.3.1. Ostéoporose

L'os est en perpétuel remodelage. Les glucocorticoïdes agissent de façon directe et indirecte sur ce métabolisme osseux. Effectivement :

- Les effets indirects des corticoïdes sur l'os touchent le métabolisme du calcium. Son absorption intestinale et sa réabsorption tubulaire sont diminuées. Il y a donc une négativation du bilan calcique. Cette baisse de calcium provoque, également, une hyperparathyroïdie engendrant une stimulation des ostéoclastes³⁶.
- Les effets directs des corticoïdes sur l'os sont la présence de travées osseuses fines, une diminution de la prolifération et de la fonction des ostéoblastes³⁷ ainsi qu'une faible réponse des ostéocytes³⁸ lors de microtraumatismes (Figure 25).

Tous ces effets aboutissent à l'apparition de l'ostéoporose cortisonique. C'est la première cause d'ostéoporose secondaire. Elle se manifeste le plus souvent par un tassement vertébral et diverses fractures. De plus, l'hypercalciurie peut provoquer une lithiase rénale³⁹.

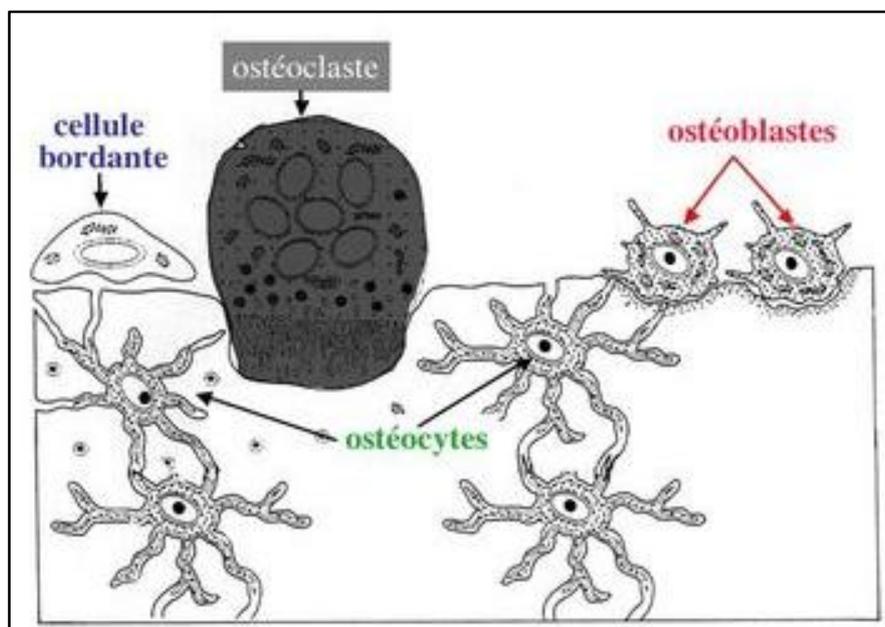


Figure 25 : Les différentes cellules osseuses (45)

³⁶ **Ostéoclaste** : cellule du tissu osseux qui assure la destruction osseuse.

³⁷ **Ostéoblaste** : cellule du tissu osseux qui assure la formation osseuse.

³⁸ **Ostéocyte** : cellule qui compose le tissu osseux.

³⁹ **Lithiase rénale** : calculs urinaires.

Il existe un cas particulier rare : c'est l'ostéoporose aseptique. Elle peut apparaître lors d'administrations de fortes doses de corticoïdes sur de courtes périodes et chez un individu ayant une anomalie préexistante du tissu osseux. Ceci se manifeste par la destruction des cellules osseuses engendrée par une obstruction vasculaire osseuse. Le plus souvent cette ostéonécrose se manifeste au niveau de la tête fémorale (46) (6) (7) (47).

2.3.2. Atrophie musculaire

Les glucocorticoïdes agissent sur le métabolisme protidique. La stimulation des enzymes hépatiques engendre un hypercatabolisme⁴⁰ des protéines en acides aminés afin de satisfaire la néoglucogénèse : la balance azotée est négative. Ainsi, l'incorporation des acides aminés dans les différents tissus de l'organisme, dont les muscles, n'est plus effective. A long terme, cela provoque une fonte et une faiblesse musculaire parfois spectaculaire se manifestant généralement au niveau des quadriceps, des muscles de la ceinture abdominale et des bras.

Ces atteintes sont favorisées par l'administration de dérivés fluorés ainsi que des doses élevées de corticoïdes (6) (7).

2.3.3. Retard de croissance

Cet effet indésirable est le plus redouté lors d'une corticothérapie prolongée chez l'enfant. La diminution de la sécrétion physiologique de l'hormone de croissance ainsi que la diminution de l'absorption intestinale du calcium affecte la croissance et la maturation osseuse (6) (7) (30).

2.3.4. Rupture tendineuse

Quelques cas de rupture de tendons, notamment le tendon d'Achille, sont à prendre en compte. Cet effet est plus fréquent lors d'injection locale de corticoïdes (7) (30).

2.4. Troubles sexuels

Les corticoïdes agissent au niveau des gonades en diminuant la synthèse des hormones sexuelles : progestérone, œstrogène et testostérone.

⁴⁰ **Catabolisme** : dégradation.

Chez la femme, ceci, se manifeste par des troubles du cycle menstruel allant jusqu'à l'aménorrhée (l'absence de menstruations).

Chez l'homme, la baisse de testostérone engendre une impuissance ainsi qu'une modification de la motilité et du nombre de spermatozoïdes (7).

2.5. Insuffisance surrénalienne

Précédemment dans la première partie, nous avons vu que le cortisol circulant libre modulait l'activité sécrétoire de l'axe hypothalamo-hypophysaire par un rétrocontrôle négatif afin d'avoir des concentrations optimales en glucocorticoïdes.

L'administration prolongée des corticoïdes synthétiques va inhiber cet axe de façon dose-dépendante qui engendre, par cet effet freinateur, l'inhibition de la sécrétion du CRH, de l'ACTH et du cortisol ainsi que l'apparition secondairement d'une atrophie surrénalienne. Ce phénomène s'intitule l'insuffisance surrénalienne, également dénommée insuffisance corticotrope.

Les manifestations couramment observées sont l'apparition d'une pigmentation de la peau, d'une asthénie, de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales), d'une hypotension artérielle, d'un manque d'appétit, d'une tachycardie, d'une déshydratation ainsi que d'autres symptômes pouvant conduire au coma.

Différents facteurs influencent l'apparition de l'insuffisance corticotrope. C'est le cas de la dose journalière reçue de corticoïde, sans oublier de la durée du traitement, de la molécule utilisée et de l'horaire d'administration (6) (7) (48).

2.6. Effets neuropsychiatriques

Des modifications psychiques sont fréquentes sous corticothérapie même chez des personnes sans antécédent psychiatrique et peuvent se manifester dès la première semaine chez des individus prédisposés. On distingue des signes mineurs comme le phénomène d'imprégnation cortisonique se manifestant par une excitabilité, une euphorie, une insomnie, des troubles de l'humeur et une logorrhée⁴¹. Les signes majeurs, plus rare et nécessitant des

⁴¹ **Logorrhée** : besoin irrésistible de parler.

surveillances ou des hospitalisations, sont les épisodes maniaques, les syndromes anxio-dépressifs, la psychose cortisonique et les passages à l'acte suicidaire notamment.

Le seuil d'excitabilité corticale est également abaissé. Des convulsions peuvent donc survenir chez des patients sujets aux crises d'épilepsie (6) (7) (24).

2.7. Effets gastroduodénaux

Sous corticothérapie, il existe des risques de survenue de nausées, de vomissements et de gastralgies⁴². Ces risques sont dose-dépendants et d'autant plus fréquents chez des personnes prédisposées aux ulcères et lors d'administration concomitante avec de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

D'autres manifestations peuvent survenir comme des perforations de l'œsophage, de l'intestin grêle ou du côlon, un retard de cicatrisation d'un ulcère préexistant et des pancréatites (6).

2.8. Effets cutanés

Ils sont nombreux et variés. Ces effets touchent aussi bien la peau que les phanères et les vaisseaux. Les administrations par voie injectable et locale favorisent ces effets indésirables et inesthétiques.

Au niveau cutané, les corticoïdes empêchent la synthèse du collagène rendant la peau plus fine et plus fragile avec apparition de stries violacées appelées vergetures. L'acné, les érythèmes et le retard de cicatrisation sont aussi des effets indésirables de cette classe pharmacologique.

Au niveau de la pilosité, on peut citer une chute de cheveux avec un hirsutisme inesthétique surtout chez les femmes.

Au niveau vasculaire, la fragilité des vaisseaux due à la disparition du collagène sous cutanée conduit à l'apparition de pétéchies et d'ecchymoses (6) (7) (24).

⁴² **Gastralgies** : douleurs vives localisées au niveau de l'estomac.

2.9. Effets ophtalmologiques

Les complications oculaires dominantes sont la cataracte et le glaucome cortisonique. La cataracte est une opacification se trouvant particulièrement dans la partie postérieure du cristallin. On parle de cataracte postérieure sous-capsulaire. Elle est souvent bilatérale et entraîne une diminution de l'acuité visuelle aussi bien de loin que de près. Un glaucome est une augmentation de la pression intra-oculaire engendrée par la diminution de l'élimination de l'humeur aqueuse.

Ces pathologies sont provoquées par une corticothérapie administrée localement mais apparaissent également quel que soit la voie d'administration. L'utilisation locale doit se faire sur plusieurs mois avant de voir apparaître une cataracte contrairement au glaucome où quelques semaines d'administrations suffisent pour augmenter la pression intra-oculaire.

L'existence de terrains pathologiques tels que le diabète ou les pathologies oculaires comme l'uvéite rendent l'œil fragile et vulnérable ce qui augmente le risque d'apparition de ces effets néfastes (6) (24).

2.10. Autres

D'autres effets indésirables sous corticothérapie existent malgré tous ceux vus précédemment.

Les corticoïdes sont des médicaments et peuvent tout simplement provoquer des réactions d'hypersensibilité c'est-à-dire des allergies néanmoins rares.

Certains effets sont spécifiques de la voie d'administration comme la présence d'une voix rauque et d'un muguet buccal lors de séances d'inhalations.

Ils augmentent également l'appétit d'où une prise de poids fréquente sous corticothérapie.

Des cas de thromboses veineuses lors d'immobilisation ou de déshydratation sont à citer aussi (6) (7).

2.11. Syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing est l'association de plusieurs effets indésirables de la corticothérapie soumise à de fortes doses de corticoïdes.

2.11.1. Définition

Le syndrome de Cushing est un syndrome rare touchant 1 à 3 personnes sur 1 million par an, correspondant à 130 individus en France. Il se réfère à un hypercortisolisme c'est-à-dire que l'organisme a été exposé régulièrement et durablement à un excès d'hormones glucocorticoïdes : soit l'hormone naturelle, le cortisol, soit les hormones synthétiques, les corticoïdes *médicaments*.

Différentes circonstances peuvent provoquer un hypercortisolisme chronique et ceci peut être d'origine endogène⁴³ ou exogène⁴⁴.

Les causes d'origine endogène sont :

- L'adénome hypophysaire est une tumeur bénigne et va sécréter en excès l'ACTH. Cette hormone va stimuler anormalement les glandes surrénales ce qui engendre en parallèle un excès de sécrétion de cortisol. On l'appelle la « maladie de Cushing ».
- D'autres tumeurs comme les tumeurs aux poumons, peuvent sécréter de l'ACTH. Ceci engendre un excès de cortisol par l'intermédiaire des glandes surrénales. On le nomme le « syndrome de Cushing paranéoplasique » ou le « syndrome de Cushing par sécrétion ectopique d'ACTH ».
- Les tumeurs des surrénales vont sans stimulation excessive de l'ACTH, provoquer un excès de cortisol.

La cause d'origine exogène ou iatrogène⁴⁵ est le traitement médicamenteux obtenu par de fortes doses de corticoïdes de synthèse. Dans ce cas, on parle du « syndrome de Cushing » et ce syndrome fait partie des effets indésirables de la corticothérapie prolongée.

⁴³ **Origine endogène** : cause interne, qui prend naissance à l'intérieur du corps.

⁴⁴ **Origine exogène** : cause extérieur, qui provient de l'extérieur du corps.

⁴⁵ **Iatrogène** : occasionné par le traitement médicamenteux.

Il est donc important de ne pas confondre le « syndrome de Cushing endogène » qui est représenté par la maladie de Cushing et par les autres tumeurs (sécrétion ectopique d'ACTH et tumeurs surrenaliennes) avec le « syndrome de Cushing exogène » ou iatrogène (49) (50) (51).

2.11.2. Manifestations cliniques

L'excès de cortisol entraîne de nombreux signes d'installation progressive. Effectivement, la personne avant de savoir qu'elle est atteinte de ce syndrome sera amenée à consulter, selon son problème de santé, différents spécialistes : nutritionniste, cardiologue, dermatologue etc.

À terme, lorsque les différents signes s'accumulent, le diagnostic devient plus évident et la personne sera orientée vers un endocrinologue.

Il existe de nombreuses manifestations cliniques, celles-ci ne sont pas obligatoirement toutes présentes et s'observent à différents endroits de l'organisme (Figure 26) :

- Au niveau de l'aspect général de l'individu : prise de poids, obésité du tronc et du visage dénommée obésité facio-tronculaire, obésité androïde.
- Au niveau de l'aspect cutané : amincissement de la peau, vergetures pourpres, fragilité vasculaire avec ecchymoses, rougeur du visage, retard de cicatrisation, acné, hirsutisme⁴⁶, mycoses cutanées et unguéales.
- Au niveau de la motricité : fonte musculaire prédominante aux cuisses avec ostéoporose entraînant un manque de force avec un risque accru de fracture.
- Au niveau hormonal : absence ou irrégularité des menstruations chez la femme avec une perte de désir touchant les deux sexes.
- Au niveau du système nerveux central : anxiété, confusion, troubles du sommeil, perte de mémoire, difficulté de concentration, dépression.
- Autres : hypertension artérielle, sensibilité accrue aux infections, diabète, dyslipidémie, tendance aux thromboses veineuses (50) (49).

⁴⁶ **Hirsutisme** : augmentation de la pilosité.

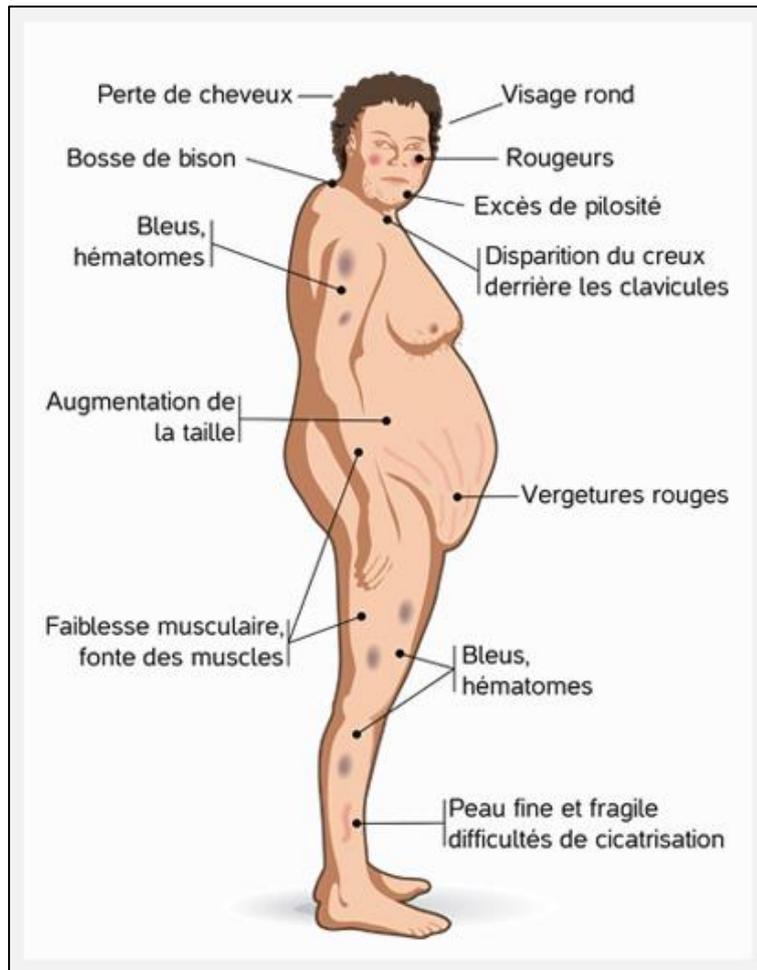


Figure 26 : les principaux symptômes visibles du syndrome de Cushing (51)

3. Les interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses correspondent à l'administration concomitante de deux ou plusieurs médicaments pouvant engendrer des conséquences graves au sein d'un organisme vivant.

Les corticoïdes possèdent de nombreuses interactions médicamenteuses réparties en deux catégories : les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (30).

3.1. Les interactions pharmacodynamiques

La pharmacodynamique d'un médicament correspond à son action exercée sur l'organisme. Deux médicaments aux mêmes effets pharmacologiques sont considérés comme agonistes et à l'inverse ceux possédant des effets pharmacologiques opposés sont des antagonistes.

3.1.1. Majoration des effets indésirables

Certains médicaments ont des effets indésirables en commun avec les corticoïdes. Leurs associations vont donc potentialiser le risque d'apparition de ces effets néfastes.

3.1.1.1. Les médicaments hypokaliémiants

Ces médicaments vont augmenter le risque d'une hypokaliémie. Cette perte en potassium peut être obtenue par différentes voies notamment :

- La voie urinaire où certains médicaments provoquent des pertes urinaires de potassium comme les diurétiques de l'anse (ex : Furosémide, LASILIX®), les diurétiques thiazidiques (ex : Hydrochlorothiazide, ESIDREX®), l'inhibiteur de l'anhydrase carbonique (Acétazolamide, DIAMOX®) et certains antibiotiques (ex : la famille des aminosides).
- La voie digestive où certains médicaments provoquent des pertes digestives de potassium tels que les laxatifs notamment les laxatifs stimulants (ex : Bisacodyl, CONTALAX®).
- La voie cellulaire où certains médicaments font diminuer le potassium par son entrée dans les cellules de l'organisme comme les immunodépresseurs (ex : Sirolimus, RAPAMUNE®), les bêta-2 mimétiques de courte durée d'action (ex : Salbutamol, VENTOLINE®) et de longue durée d'action (ex : Salmétérol, SEREVENT®), les insulines (ex : LANTUS®), la caféine, etc...
- D'autres voies où le mécanisme d'élimination du potassium est peu ou pas connu. Les médicaments en cause sont notamment les antiviraux (ex : Bocéprévir, VICTRELIS®), les digitaliques (ex : Digoxine, HEMIGOXINE®) etc...

En dehors des médicaments, l'alcool et la réglisse sont à prendre en compte car ils provoquent également une hypokaliémie (52) (38).

3.1.1.2. Les médicaments torsadogènes

Une torsade de pointe se manifeste par des tachycardies excessives au niveau des ventricules du cœur. Elle est favorisée par la présence d'une hypokaliémie, d'une bradycardie ou d'un allongement de l'espace QT⁴⁷ sur un électrocardiogramme.

Les corticoïdes, quant à eux, peuvent engendrer une torsade de pointe par leurs effets hypokaliémisants et leurs associations avec d'autres médicaments torsadogènes tels que :

- Les médicaments hypokaliémisants vu précédemment.
- Les médicaments allongeant l'espace QT de l'électrocardiogramme notamment les antiarythmiques de la classe I (ex : Flécaïnide, FLECAINE®) et la classe III (ex : Sotalol, SOTALEX®), les neuroleptiques (ex : Pimozide, ORAP®), les antiémétiques (ex : Domperidone, MOTILIUM®), les fluoroquinolones (ex : Moxifloxacine, IZILOX®), les macrolides (ex : Spiramycine, ROVAMYCINE®), les antiviraux (ex : Darunavir, PREZISTA®), les antihistaminiques H1 (ex : Mizolastine, MIZOLLEN®), les antipaludéens (ex : Méfloquine, LARIAM®), les antifongiques (ex : Fluconazole, TRIFLUCAN®), les antiparasitaires (ex : Pentamidine, PENTACARINAT®), les médicaments des troubles de l'érection (ex : Sildénafil, VIAGRA®), les opioïdes (ex : Méthadone, METHADONE®), les antidépresseurs (ex : Citalopram, SEROPRAM®), le stabilisateur de l'humeur (ex : Lithium, THERALITHE®), ainsi que d'autres (52) (38).

3.1.1.3. Les médicaments hyperglycémisants

De nombreux médicaments exposent au risque de l'hyperglycémie. Leur association avec les corticoïdes majore le risque de survenue d'un diabète.

Les médicaments hyperglycémisants sont principalement les neuroleptiques (ex : Olanzapine, ZYPREXA®), les hormones thyroïdiennes (ex : Levothyroxine, LEVOTHYROX®) , les antiviraux (ex : Inhibiteurs de la protéase du VIH), les diurétiques thiazidiques (Hydrochlorothiazide, ESIDREX®) et de l'anse (Furosémide, LASILIX®), les immunodépresseurs (ex : Ciclosporine, NEORAL®), l'hormone de croissance (Somatropine, GENOTONORM®), les bêta - 2 mimétiques de courte durée d'action (ex : Terbutaline,

⁴⁷ **Espace QT** : L'intervalle QT est une des données électriques de l'électrocardiogramme, il correspond à la durée électrique de la contraction cardiaque (systole).

BRICANYL®) et de longue durée d'action (ex : Indacatérol, ONBREZ®), un antituberculeux (Isoniazide, RIMIFON®), une statine (Rosuvastatine, CRESTOR®), un antigonadotrophine (danazol, DANATROL®).

D'autres médicaments, selon les circonstances, peuvent provoquer des hypoglycémies ou des hyperglycémies tels que les fluoroquinolones (ex : Ofloxacine, OFLOCET®), les antihypertenseurs d'action centrale (ex : Clonidine, CATAPRESSAN®), un antispastique (Baclofène, LIORESAL®), un antiparasitaire (Pentamidine, PENTACARINAT®) etc... (52) (38).

3.1.1.4. Les médicaments ulcérogènes

Associés aux corticoïdes, les médicaments provoquant des ulcérations gastroduodénales et des hémorragies digestives amplifient ces phénomènes digestifs.

Les médicaments principalement en cause sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (ex : Diclofénac, VOLTARENE®) et les salicylés (ex : acétylsalicylate de lysine, ASPEGIC®).

L'alcool et le tabac font partie des facteurs de risques ulcérogènes (52) (38).

3.1.1.5. Les médicaments immunodépresseurs

L'effet immunosuppresseur des corticoïdes est un effet thérapeutique recherché dans certaines situations comme la greffe d'organes et les cancers et dans d'autres situations, cet effet est à proscrire.

L'association à un autre immunosuppresseur augmente ce risque sur l'immunité notamment les immunosuppresseurs proprement dit (ex : Ciclosporine, NEORAL®), les anticancéreux (ex : Etoposide, CELLTOP®), les anti-TNF alpha (ex : Léflunomide, ARAVA®) (52) (38).

3.1.1.6. Les autres catégories de médicaments

D'autres catégories de médicaments associées aux corticoïdes amplifient la survenue de :

- Tendinite par les fluoroquinolones (ex : Lévofloxacine, LOGIFLOX®).

- Rétention hydrosodée par les AINS (ex : Kétoprofène, KETUM®).
- Variations d'INR par les antivitamines K (AVK) (ex : Coumadine, COUMADINE®).
- Virulence par l'administration de vaccins vivants atténués (ex : Rougeole, Oreillon, Rubéole, ROR VAX®).
- Pancréatite par un hypolipémiant (Ezétimibe, EZETROL®), un antiépileptique (Acide valproïque, DEPAKINE®), les cyclines (ex : tétracycline, TETRALYSAL®) etc... (52) (38).

3.1.2. Diminution des effets de divers médicaments

Les corticoïdes peuvent faire baisser l'effet pharmacologique de certaines classes médicamenteuses :

- Des médicaments antihypertenseurs et de l'insuffisance cardiaque où la rétention hydrosodée provoquée par les corticoïdes s'oppose aux effets pharmacologiques par augmentation de la tension artérielle et de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque,
- Des antidiabétiques où l'hyperglycémie engendrée par les corticoïdes va perturber la glycémie,
- Des traitements pour le glaucome car les corticoïdes s'opposent à la diminution de la pression intraoculaire,
- Des anti-infectieux du fait de l'effet immunosuppresseur des corticoïdes, même s'ils sont souvent co-prescrits lors d'affections ORL (52) (38).

3.2. Les interactions pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'un médicament correspond à l'évolution de sa concentration dans le temps à l'intérieur d'un organisme. Elle est divisée en quatre étapes : absorption, distribution, métabolisation et élimination. Les interactions pharmacocinétiques concernent la modification de ces étapes par d'autres médicaments. L'absorption, la distribution et la métabolisation sont les étapes les plus souvent impliquées dans ces interactions (30).

3.2.1. Absorption

La biodisponibilité des corticoïdes est réduite par l'administration simultanée d'un topique ou d'un pansement gastro-intestinaux (ex : Alginate GAVISCON®, Siméticone CARBOSYLANE®) s'expliquant par une diminution de l'absorption intestinale des corticoïdes (52) (38).

3.2.2. Distribution

Vu dans la première partie, les corticoïdes sont en majorité liés aux protéines plasmatiques (albumine et CBG), le reste étant une fraction libre. Lors de l'administration concomitante d'un médicament fortement liés aux protéines plasmatiques, celui-ci provoque la libération des corticoïdes fixés aux protéines, augmentant ainsi la fraction libre. Ceci peut être le signe d'un surdosage avec l'apparition d'effets indésirables.

C'est le cas de la progestérone et des progestatifs de synthèse possédant la même fixation protéique que le cortisol sur la CBG. Egalement, les AINS, qui ne devraient pas être co-administrés normalement avec les corticoïdes, sont des molécules fortement fixées aux protéines plasmatiques engendrant la défixation protéique des glucocorticoïdes (7) (30) (6).

3.2.3. Métabolisation

Les corticoïdes sont en partie métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450. Ils sont donc sensibles aux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques.

3.2.3.1. Inducteurs enzymatiques

Les inducteurs enzymatiques sont responsables d'une métabolisation accélérée du médicament. Lors d'une administration simultanément avec un inducteur enzymatique, la durée d'action ainsi que l'efficacité du corticoïde seront moindre puisque son élimination sera accélérée. Des adaptations posologiques et des surveillances seront nécessaires pour obtenir l'action optimale du médicament.

Les principaux inducteurs enzymatiques sont :

- Des antiépileptiques comme la carbamazépine (TEGRETOL®), la phénytoïne (DILANTIN®) et le phénobarbital (GARDENAL®).

- Des antibiotiques comme la rifabutine (ANSATIPINE®) et la rifampicine (RIFADINE®).
- Des antirétroviraux comme le ritonavir (NORVIR®).
- Un antidépresseur d'origine végétale : le millepertuis.
- Un antifongique : griséofulvine (GRISEFULINE®).
- Un agoniste de l'endothéline : bosentan (TRACLEER®) (38) (52).

3.2.3.2. Inhibiteurs enzymatiques

Les inhibiteurs enzymatiques, à l'inverse des inducteurs vu précédemment, vont ralentir le métabolisme des corticoïdes. En effet, ils augmentent la concentration plasmatique du corticoïde et peuvent conduire à un risque d'hypercorticisme. Si possible, un traitement alternatif est envisagé sinon, il est nécessaire d'avoir une surveillance biologique et clinique du patient plus fréquente.

Les principaux inhibiteurs enzymatiques sont :

- Des antibiotiques comme la famille des macrolides comme clarithromycine (ZECLAR®).
- Des antifongiques azolés tels que fluconazole (TRIFLUCAN®) et voriconazole (VFEND®).
- Des antirétroviraux comme le darunavir (PREZISTA®).
- Un antihistaminique des récepteurs H2 : cimetidine (CIMETIDINE®).
- Un aliment : le jus de pamplemousse (38) (52).

4. Les contre-indications

4.1. Absolues

Les contre-indications absolues, indifféremment de la voie d'administration, sont des situations infectieuses comprenant les syndromes infectieux ou mycosiques non contrôlés par un traitement spécifique ainsi que les viroses en évolution comme la varicelle, l'herpès, les hépatites.

De plus, des pathologies en pleine évolution comme les ulcères gastro-duodénaux et les états psychotiques mais également la cirrhose alcoolique avec la présence d'ascite⁴⁸, la crise de goutte et la vaccination par des vaccins vivants atténués (ex : ROR, varicelle) sont des situations contre-indiquant la corticothérapie.

Il est quand même important de préciser que si le risque vital est en jeu, malgré une situation contre indiquant absolument les corticoïdes, aucune contre-indication est retenue (30) (6).

4.2. Relatives

Les contre-indications relatives sont surtout des situations où un ou plusieurs effets indésirables des corticoïdes sont déjà présents chez le patient avant sa corticothérapie. En effet, ces contre-indications seront accompagnées de mesures adjuvantes notamment diététiques et thérapeutiques afin de ne pas aggraver la pathologie en cours.

Ces contre-indications relatives sont le diabète insulino-dépendant et non insulino-dépendant, l'hypertension artérielle mal équilibré et l'ostéoporose (30).

4.3. Cas particulier de la cure courte

Dans la première partie, on a cité que le traitement de courte durée ne permet pas l'apparition des effets indésirables donc les contre-indications absolues vu précédemment sont exceptionnelles. Néanmoins quelques situations sont à prendre en compte comme les syndromes infectieux non contrôlés par un traitement spécifique, les viroses en évolution, la cirrhose alcoolique avec la présence d'ascite et les états psychotiques en évolution.

⁴⁸ **Ascite** : accumulation de liquide dans l'abdomen, plus précisément entre les deux feuillets du péritoine.

Également, les situations particulières vues précédemment dans le chapitre des contre-indications relatives, en réalité demandent une attention particulière et ne sont pas à considérer comme des contre-indications relatives en cure courte. Ces situations concernent l'hypertendu correctement traité, le diabétique insulino-dépendant et non insulino-dépendant, les antécédents psychiatriques, personnels ou familiaux, les infections aiguës banales et la maladie ulcéreuse gastro-duodénale (29).

5. Cas particulier d'utilisation

5.1. L'enfant

La corticothérapie en cure courte n'a aucune incidence sur la croissance de l'enfant. Au contraire, ce traitement est couramment utilisé pendant 2 à 5 jours.

Concernant la corticothérapie prolongée, l'administration de façon alternée, c'est-à-dire 1 jour sur 2, réduit le risque de ralentissement de la vitesse de croissance. Sinon, il est recommandé d'administrer en une dose unique, le matin, des molécules à demi-vie plasmatique courte comme la molécule de prednisone ou de prednisolone.

Pour les autres effets secondaires, les surveillances à adopter sont identiques à ceux d'un adulte (29).

5.2. La grossesse

« La maladie de la mère est plus à redouter pour le devenir des enfants à la naissance, que les médicaments eux même. » (6)

Jadis, les corticoïdes étaient accusés de provoquer chez le fœtus un syndrome de Cushing et chez le nouveau-né une insuffisance surrénalienne. Cette pensée s'est révélée être une fausse idée aujourd'hui. Effectivement, le placenta participe au métabolisme des corticoïdes par l'intermédiaire de l'enzyme 11 β -déshydrogénase les catalysant en dérivés inactifs.

Qu'elle que soit le terme de la grossesse, de la durée et de la posologie de la corticothérapie, les corticoïdes sont dépourvus d'effets tératogènes ou foetotoxiques (Annexe 2). On privilégiera plus par la voie orale les molécules de prednisolone (SOLUPRED®), de prednisone (CORTANCYL®) ou de méthylprednisolone (MEDROL®). Pour les autres voies d'administration, il n'y a pas de préférence mais l'administration par la

voie générale en fin de grossesse nécessite de prévenir les intervenants prenant en charge le nouveau-né, du traitement corticoïde pris par la mère afin de vérifier les surrénales du nouveau-né.

Globalement, les précautions à prendre sont les mêmes que les précautions générales d'utilisations des corticoïdes (6) (7) (23) (53).

5.3. L'allaitement

Si l'on autorise l'administration des corticoïdes pendant la grossesse, leur poursuite l'est aussi pendant la période du post-partum. Les effets bénéfiques psychologiques, nutritionnels et anti-infectieux de l'allaitement ne doivent pas être une interdiction lors d'une corticothérapie.

Les corticoïdes les plus recommandés par la voie orale sont identiques à ceux administrés pendant la grossesse : prednisone (CORTANCYL®), prednisolone (SOLUPRED®) ou méthylprednisone (MEDROL®). La prise du corticoïde et l'allaitement doivent être espacées de 4 heures environ afin de minimiser le passage du médicament dans le lait maternel. Pour les formes utilisées localement, le contact prolongé de l'enfant, avec la zone de peau traitée chez la mère, devra être évité et en cas d'utilisation sur les seins, la peau devra être nettoyée avant chaque tétée (Annexe 2) (6) (53).

5.4. L'insuffisance hépatique

La métabolisation des corticoïdes se fait au niveau hépatique et extra-hépatique. Chez un insuffisant hépatique, la clairance métabolique est réduite pouvant provoquer une toxicité avec l'apparition précoce d'effets indésirables. Par précaution, il est nécessaire de réduire les doses de corticoïdes surtout dans les traitements au long cours (6).

5.5. L'insuffisance rénale

Lors d'une insuffisance rénale ou d'une dialyse, les doses de corticoïdes ne nécessitent pas d'être adaptées même si leur élimination se fait par voie rénale. Les précautions à prendre portent sur des surveillances biologiques notamment la kaliémie, la calcémie et sur la rétention hydrosodée. En effet, l'insuffisance rénale provoque une hypocalcémie et une hypokaliémie pouvant être potentialisées par une corticothérapie. Des supplémentations en minéraux et vitamines sont nécessaires (6).

5.6. L'insuffisance cardiaque

La corticothérapie provoque une rétention hydrosodée engendrant chez les personnes hypertendues et / ou atteints d'une insuffisance cardiaque une majoration de leur pathologie. Pour diminuer ce risque, la correction des facteurs de risque cardiovasculaire est fondamentale. Il est nécessaire de suivre une supplémentation en potassium, un régime strict sans sel et d'utiliser un corticoïde dépourvu d'activité minéralocorticoïde et d'un diurétique. Egalement, une surveillance de la tension artérielle, du poids et un électrocardiogramme doivent être effectués (6).

5.7. Le sujet âgé

En plus des mêmes problèmes que posent la corticothérapie chez le jeune adulte, la personne âgée est soumise aux phénomènes de l'ostéoporose et des atteintes oculaires : cataracte et glaucome. Des surveillances osseuses et ophtalmiques doivent être renforcées chez les personnes âgées (6).

5.8. L'obésité

Au cours d'une obésité, surtout de type androïde⁴⁹, l'individu est soumis à un risque accru de développer un diabète non insulino-dépendant par une insulino-résistance. Si une corticothérapie est débutée chez ces personnes, les effets indésirables vont dans le sens d'une aggravation des complications de l'obésité : vergetures, prise de poids, hypertension artérielle, diabète... Il est donc nécessaire de surveiller différents paramètres : la glycémie capillaire, la tension artérielle ainsi que le poids tout le long de la corticothérapie.

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) est une grandeur déterminant la corpulence d'une personne en prenant en compte sa masse corporelle et sa taille. En fonction de ces deux valeurs, on détermine à quel stade se situe la corpulence de la personne : dénutrition, normal, surpoids ou obèse (Annexe 3) (6).

⁴⁹ **Obésité androïde** : est un important excès de masse grasseuse localisé au niveau de l'abdomen donnant un ventre très volumineux. S'oppose à l'obésité gynoïde, retrouvé le plus souvent chez la femme, où le surplus grasseux se situe au niveau des fesses et des cuisses.

5.9. Le diabète

Les corticoïdes sont diabétogènes car ils agissent sur le métabolisme glucidique. Les personnes diabétiques ne sont pourtant pas à l'abri de pathologies inflammatoires, allergiques ou autres. Lorsqu'une corticothérapie, quel que soit la voie d'administration, est nécessaire, la surveillance glycémique doit être rapprochée.

Chez le diabétique insulino-dépendant, les doses d'insuline doivent être augmentées surtout sur celle du matin car c'est à ce moment-là de la journée que se fait la prise du corticoïde.

Chez le diabétique non insulino-dépendant, le régime et le traitement oral doivent être renforcés mais il se peut que la thérapeutique soit changée transitoirement par un autre antidiabétique oral ou avoir recours aux injections d'insuline (6).

5.10. Le sport

« Le dopage est entendu comme l'usage de substances ou de procédés qui ont pour but soit de modifier artificiellement les capacités d'une personne exerçant une activité sportive, quelle que soit la discipline, quelles que soient les conditions dans lesquelles cette activité est pratiquée, soit de masquer l'emploi de substances ou de procédés ayant cette propriété.

Ces substances et ces procédés sont dûment énumérés par les états ou les structures compétentes. Un sportif peut recourir au dopage soit directement à l'occasion d'une compétition ou d'une manifestation sportive, soit lors de la préparation à une épreuve par exemple pour accroître le volume et l'intensité des efforts réalisés à l'entraînement ou pour réduire la durée des phases de récupération. » (54)

L'euphorie, la stimulation psychique, le recul du seuil de fatigue entraînant une augmentation de l'endurance, l'effet anti-inflammatoire et antalgique sont les effets recherchés des corticoïdes face à l'effort sportif. Selon le décret d'application 66-373 du 10 juin 1966 de la loi française du 1er juin 1965, l'utilisation des corticoïdes par voie systémique (voies orale, parentérale et rectale) est interdite en compétition dans le cadre de la lutte antidopage. Les autres voies d'administration comme les voies ophtalmique, auriculaire, cutanée ainsi que les inhalations et les injections locales sont tolérées à condition que le schéma thérapeutique et les indications de l'AMM soient respectés. Toute utilisation doit être accompagnée d'une déclaration obligatoire (Annexe 4) (7)

Partie 3

Conseils à l'officine

Afin d'éviter ou de retarder l'apparition de certains effets indésirables, il est nécessaire de mettre en place des mesures adaptées médicamenteuses ou non en fonction de la durée de prescription de la corticothérapie. Le patient doit prendre conscience et respecter ces mesures adjuvantes pour ne pas observer d'effets néfastes prévisibles et ainsi favoriser l'observance de son traitement pour une prise en charge optimale de sa pathologie.

1. Les mesures hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques sont les premières mesures mise en place et doivent être systématiques lors d'une corticothérapie prolongée à une dose supérieure à 10 mg/24h. En effet, l'alimentation et les activités physiques sont primordiales pour une meilleure prise en charge.

1.1. Le régime alimentaire

« Il n'existe aucun aliment qui soit mauvais. Seul l'usage que l'on en fait pourrait l'être. »

Citation de J-L Schlienger, médecin (55)

Tout régime alimentaire doit suivre la pyramide alimentaire mais certaines pathologies et traitements médicaux nécessitent quelques règles particulières. La mise en route de ce régime doit se faire dans les mêmes conditions que celles d'un traitement médicamenteux afin de faire comprendre aux patients l'importance de la diététique dans la réussite de la thérapeutique (56) (55).

1.1.1. L'apport calorique

Chez un adulte sain, l'apport calorique journalier est compris entre 1800 et 2200 calories réparti en trois à quatre repas. Lors d'une corticothérapie, cet apport ne sera pas modifié sauf chez les individus en surpoids ou obèses. L'aide d'une diététicienne peut s'avérer nécessaire et efficace pour maintenir un poids idéal puisque le traitement provoque une augmentation de l'appétit (24).

1.1.2. Régime hyposodé

Rappel : 1 gramme de sel ou 1 gramme de chlorure de sodium (NaCl)
= 400 mg de sodium (Na) + 600 mg de chlorure (Cl).

Aujourd'hui, la consommation de sel est en excès dans la population puisqu'en moyenne un homme consomme 10 à 12 grammes de sel par jour et une femme 7 grammes par jour alors que les besoins physiologiques sont de 2 grammes par jour au maximum.

Vu précédemment, la corticothérapie provoque une rétention hydrosodée avec diverses conséquences sur l'organisme. La conduite à tenir est un régime pauvre en sel. La quantité quotidienne de sodium est fonction de la molécule choisie et de sa posologie mais également de l'état du patient avant la corticothérapie c'est-à-dire son état tensionnel, cardiaque, rénal et de son âge. Il existe trois types de régimes hyposodés qui diffèrent par leur apport en sodium :

- Le régime hyposodé strict correspond à une quantité inférieure à 0,5 gramme de sodium par jour sans pour autant avoir une consommation nulle en sel puisque qu'on ne peut jamais totalement le supprimer.
- Le régime standard ou relatif correspond à une quantité de 0,5 à 1 gramme de sodium par jour.
- Le régime hyposodé large correspond à une quantité de 1 à 2 gramme de sodium par jour soit 2,5 à 5 grammes de sel. Ce régime sera le plus souvent conseillé par le praticien.

Pour réussir à suivre ce régime hyposodé large, de nombreuses attitudes sont à adopter le plus rapidement possible :

- Il ne faut pas ajouter de sel dans la préparation des aliments, ni mettre une salière sur la table. Comme alternative pour rehausser le goût des aliments, il faut utiliser des épices et des plantes aromatiques tels que le persil, le poivre, le basilic, le curry.
- Il faut supprimer les aliments riches en sel comme les biscuits apéritifs, les chips, la charcuterie, les viandes fumées et séchées, les fromages, les fruits de mer, les condiments (ketchup, moutarde), les plats cuisinés et les sauces industrielles.
- Il faut privilégier les aliments où la dénomination « sans sel » est indiquée sur les emballages tels que la moutarde, le pain, la biscotte et le jambon sans sel.

- Il faut éviter les aliments allégés en sel et le sel allégé car ils contiennent, malgré leur appellation, une quantité de sel non négligeable pour ces régimes hyposodés.
- Il existe un sel de régime (« faux sel ») où le chlorure de sodium (« vrai sel ») est remplacé par du chlorure de potassium donnant un goût salé aux aliments, exemple du sel BOUILLET® (Figure 27).



Figure 27 : le sel BOUILLET® (57)

Concernant l'apport hydrique, il ne doit pas être restrictif sauf avis contraire du praticien mais il convient d'éviter les eaux gazeuses riches en sodium comme Vichy Célestins®, St-Yorre® et Arvie® (58) (59).

Remarque : lors du traitement de l'insuffisance surrénalienne, il ne doit pas y avoir de régime désodé ; le régime doit être normalement salé (24).

1.1.3. Régime contrôlé en glucides

Le régime pauvre en sucre est moins connu que celui du sel lors d'une corticothérapie prolongée. La perturbation de la glycémie est bien réelle lors de cette thérapeutique surtout s'il existe un terrain prédisposant ou un diabète latent. En plus de ce risque diabétogène, le sucre provoque une augmentation de l'appétit car il est orexigène, tout comme les corticoïdes, et peut donc s'accompagner d'une prise de poids.

Pour éviter tous ces risques, il est nécessaire de réduire l'apport en sucre rapide, pour cela :

- Il faut supprimer par exemple les boissons sucrées et alcoolisées, les sucreries, les gâteaux, le chocolat, le miel et les pâtisseries afin de ne pas provoquer une augmentation trop importante de la glycémie post prandiale⁵⁰.
- Si les produits alimentaires sucrés sont consommés en très faible quantité, ils ne doivent pas être pris en dehors des repas mais occasionnellement à la fin de ceux-ci.
- Il faut bien lire les étiquettes des produits et se méfier des produits « allégés en sucre » et « sans sucre ajouté » car ceux-ci contiennent quand même du sucre (60) (55) (30).

1.1.4. Régime contrôlé en lipides

Le désordre lipidique et le risque athéromateux justifie l'emploi d'une alimentation cardio-protectrice.

Les lipides ou graisses ont un rôle énergétique pour le bon fonctionnement de l'organisme, un rôle structurel en tant que constituants des membranes cellulaires et un rôle fonctionnel car ils sont les précurseurs des prostaglandines⁵¹. Ils existent plusieurs groupes de lipides dérivant tous de l'acétyl coenzyme A⁵²:

- **Le groupe des isopénoïdes** comportent les terpènes et les stéroïdes. Le cholestérol, appartient aux stéroïdes et est synthétisé, pour ces deux tiers, par le foie et le dernier tiers provient de l'alimentation. Ce cholestérol est divisé en deux branches :
 - Les lipoprotéines LDL (Low Density Lipoproteins) transportent le cholestérol de l'intestin vers les tissus périphériques (artères, cellules) ; c'est le « mauvais cholestérol » car c'est celui-ci qui engendre la maladie athéromateuse.

⁵⁰ **Post prandiale** : deux heures après le repas.

⁵¹ **Prostaglandines** : médiateurs chimiques possédant divers effets biologiques.

⁵² **Acétyl coenzyme A** : est l'intermédiaire commun de dégradation des glucides, acides aminés et acides gras.

- Les lipoprotéines HDL (High Density Lipoproteins) transportent le cholestérol des tissus périphériques vers le foie pour y être recyclé ; c'est le « bon cholestérol » car il préserve le système cardio-vasculaire entre autres.
- **Le groupe des acides gras**, principale branche des lipides se divise en différentes familles parmi lesquelles on peut citer les triglycérides. Ils proviennent de l'alimentation et du foie et se divisent également en différents groupes :
 - Les acides gras saturés (AGS) sont associés au risque cardiovasculaire et sont contenus dans le beurre, les margarines, tous les aliments constitués de beurre et de margarines, le lait entier, la viande grasse (côtelettes...), les charcuteries, les fromages gras, l'huile de palme, les plats industriels prêt à l'emploi par exemple.
 - Les acides gras « trans » sont des produits fabriqués par l'industrie alimentaire (huiles chauffées et margarines) et sont également associés au risque cardiovasculaire.
 - Les acides gras mono-insaturés (AGMI) et les acides gras poly-insaturés (AGPI) ont un effet protecteur contre le risque cardio-vasculaire car ils diminuent le LDL et augmentent les HDL. Ces AGPI comportent deux acides gras essentiels donc ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation ; ce sont l'acide alpha-linolénique ou oméga 3 et l'acide linoléique ou oméga 6.

Pour un régime contrôlé en lipides, on privilège donc les acides gras insaturés au profit des matières grasses saturées et « trans » pour protéger le système cardiovasculaire. Il est évident que ce type de régime doit être adopté par tous, malade ou non.

Les sources riches en matières grasses insaturées se trouvent dans les huiles végétales (maïs, tournesol, colza, noix, olive), les poissons gras (saumon, thon, sardine, hareng, maquereau) et les œufs riches en oméga 3 (56) (55) (60) (58) (61).

Pour information, l'alimentation doit fournir 3 à 4 fois plus d'oméga 6 par rapport à l'oméga 3 pour ne pas déstabiliser la balance de leurs effets physiologiques, ceci s'explique par une dégradation plus rapide des omégas 6.

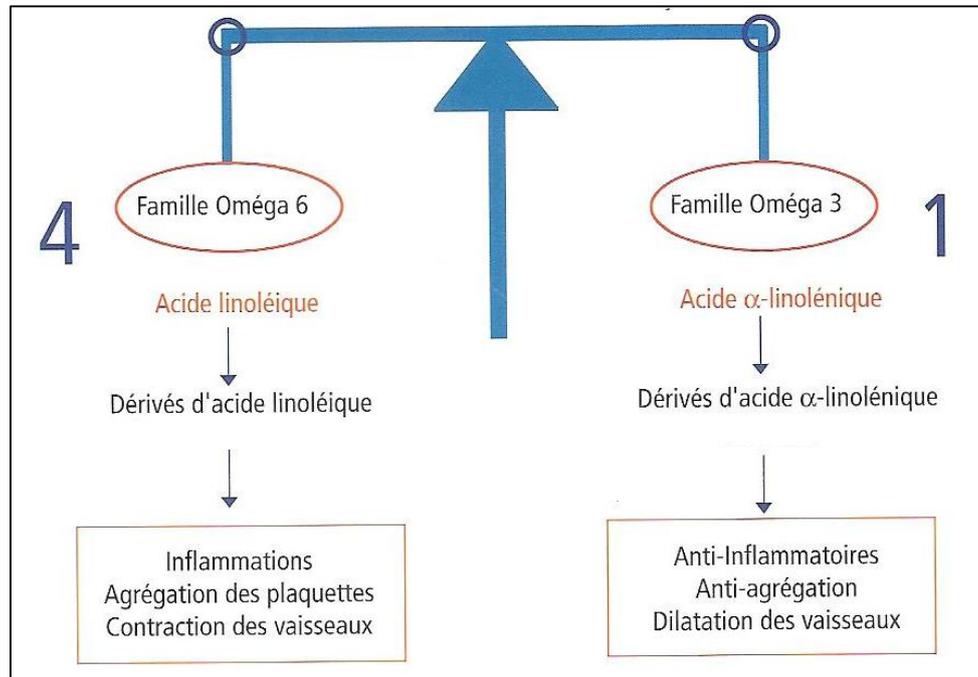


Figure 28 : balance des effets physiologiques des omégas 3 et 6 (61)

1.1.5. Régime riche en protéines

Les protéines sont des nutriments formées d'acides aminés (ils en existent vingt sortes) comportant des radicaux azotés. Selon l'OMS, l'apport journalier de protéines pour avoir un apport azoté neutre est de 0,75 grammes de protéines par kilos de poids corporel.

Afin de lutter contre le catabolisme azoté de la corticothérapie prolongée, il est indispensable d'avoir un apport alimentaire protéique suffisant dans le but d'éviter une fonte musculaire notamment pour neuf acides aminés dits « essentiels ». Comme les AGPI « dits essentiels », ils ne peuvent être synthétisés par l'organisme et doivent donc être apportés par l'alimentation ; ces neuf acides aminés essentiels sont dénommés histidine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane et valine.

Deux apports de protéines existent et doivent être consommés à chaque repas :

- Les protéines d'origine végétale contenues dans les légumineuses (lentilles, haricots blancs et verts, pois chiches, soja) dans les céréales (pain, biscottes,

pâtes), dans les graines oléagineuses⁵³ (graines de sésame, de courges, de citrouille) et des fruits oléagineux (amandes, noix, noisettes, pistaches).

- Les protéines d'origines animales dites « complètes » ont des teneurs très élevées en acides aminés essentiels. Elles proviennent des viandes maigres (poulet, dinde), le poisson, les crustacés, les œufs, les produits laitiers (yaourt nature, fromage blanc) (55) (56) (61).

1.1.6. Apport potassique

Lorsque l'individu n'a pas de pathologie particulière et contrairement à de nombreux minéraux, il n'y a pas d'apport nutritionnel précis et conseillé pour le potassium puisque celui-ci est souvent excédentaire ; il couvre donc tous les besoins de l'organisme.

Lors d'une corticothérapie prolongée, les pertes urinaires en potassium doivent être compensées par une alimentation riche en ce minéral pour ne pas provoquer de troubles cardio-vasculaires. Pour cela, il faut privilégier les légumes secs (lentilles, pois cassés, haricots blancs et rouges), les pommes de terre et les légumes à feuilles (épinards, choux), les fruits frais notamment la banane, celle-ci contient le plus de potassium et les fruits secs (pruneaux, abricot). Le sel BOUILLET®, vu précédemment, est également un apport de potassium.

Une surveillance de la kaliémie⁵⁴ doit être réalisée pour éviter une hyperkaliémie. Les valeurs normales se situent entre 3,5 et 4,5 mmol/L (58) (55) (54).

1.1.7. Supplémentation en calcium et vitamine D

Une supplémentation en calcium et vitamine D doit être envisagée dès le début d'une corticothérapie prolongée pour prévenir et ralentir l'apparition ou l'évolution d'une ostéoporose cortisonique.

Le calcium est l'élément minéral le plus abondant dans notre corps puisqu'il en renferme 1 à 1.2 kg. En fonction de l'âge, les apports et les besoins en calcium sont différents mais pour un adulte, il faut veiller à en obtenir 900 mg par jour. Dans un premier temps, l'alimentation sera son principal apport. Les sources riches en calcium, doivent être consommées à

⁵³ **Oléagineux** : graines ou fruits riches en lipides.

⁵⁴ **Kaliémie** : taux de potassium dans le sang.

chaque repas et sont contenues dans les produits laitiers (lait, yaourt, fromage blanc) en excluant certains fromages trop salés. Egalement, il existe des eaux minérales riches en calcium comme Contrex®, Hépar® et Courmayeur®.

La vitamine D est une vitamine intervenant dans le métabolisme phospho-calcique. Elle permet d'augmenter l'absorption intestinale du calcium afin de préserver le capital osseux. Il y a deux principales sources d'apports de vitamine D :

- L'alimentation apporte de l'ergostérol (ou pro-vitamine D), il sera métabolisé en différents intermédiaires de synthèse.
- L'exposition solaire permet la synthèse de vitamine D à partir de la peau et des rayons ultra-violetes (Figure 29).

L'apport alimentaire journalier de vitamine D est de 5 µg sauf si l'exposition solaire est importante. Les sources alimentaires de cette vitamine se trouvent dans les laitages enrichis en vitamine D et les poissons gras frais ou surgelés comme la sardine, le maquereau et le saumon (38) (56) (61) (60) (58).

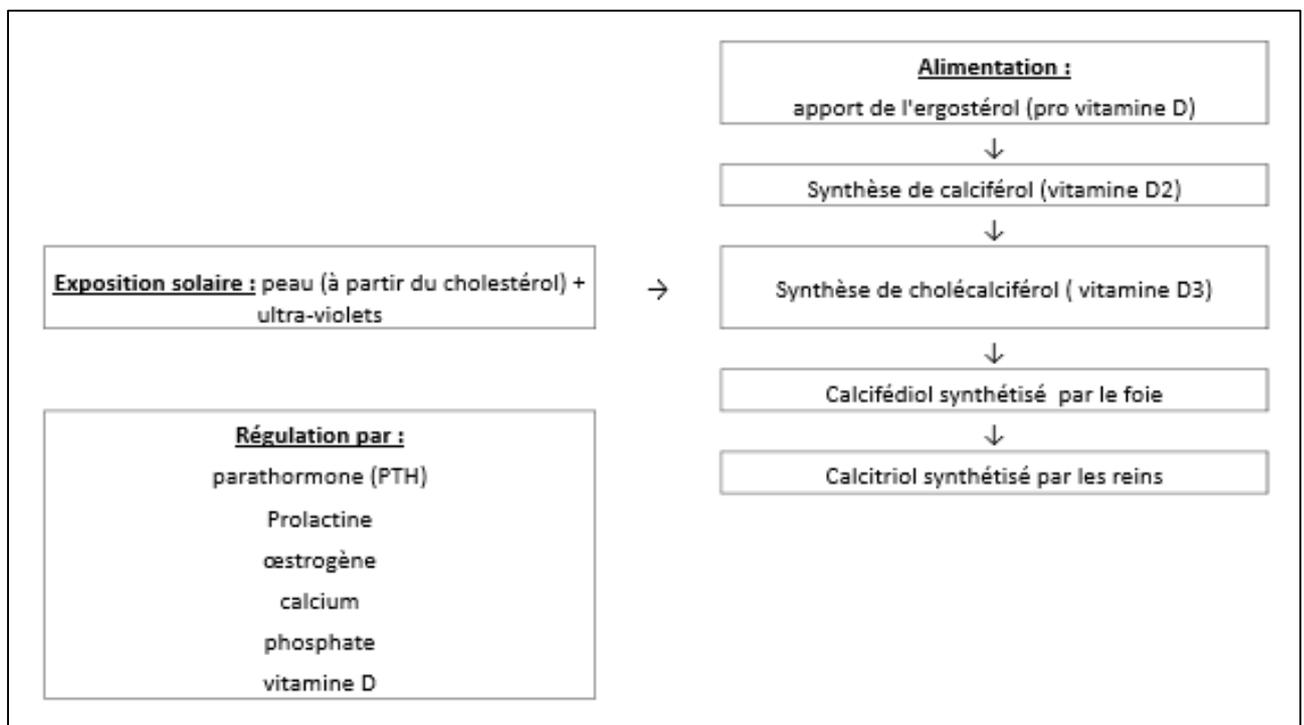


Figure 29 : Synthèse de la vitamine D (61)

1.1.8. Un repas type

L'équilibre alimentaire est toujours à rechercher en priorité. Il ne faut pas basculer avec tous ces régimes vers la dénutrition ou inversement avoir tendance à grignoter entre des repas trop légers. Voici, à titre d'exemple, un repas type de toute une journée lorsqu'une corticothérapie prolongée est mise en place (Tableau XV) (56) (60).

Tableau XV : Un repas type lors d'une corticothérapie au long cours (55)

Petit déjeuner	<ul style="list-style-type: none">- Lait demi-écrémé ou thé ou café- Biscotte ou pain- Beurre ou jambon de volaille ou œuf- Fruit
Déjeuner	<ul style="list-style-type: none">- Crudité sans sel ajouté- Blanc de poulet- Purée de pomme de terre et poireau- Pain- Petit-suisse ou compote de pomme sans sucre ajouté
Collation	<ul style="list-style-type: none">- Yaourt nature
Dîner	<ul style="list-style-type: none">- Soupe de légumes « maison »- Omelette nature- Salade de laitue- Pain- Fruit

1.2. L'activité physique

Si l'état de santé du patient le permet, l'activité physique, pratiquée de façon régulière et suffisante, présente divers bénéfices. Elle permet de préserver la vitalité et le tonus, de contrôler son poids mais également de minimiser la protéolyse musculaire et de lutter contre le risque d'une insulino-résistance.

Cette activité physique doit être adaptée aux capacités du patient mais aussi choisie par rapport à ses préférences. Il ne signifie donc pas obligatoirement de pratiquer un sport mais peut-être tout simplement une marche d'un pas vif de 30 minutes par jour au minimum. Les sports violents tels que la boxe et le ski sont à éviter pour ne pas fragiliser les muscles et les tendons et ainsi éviter le risque de fractures (55) (58).

1.3. Les autres méthodes non médicamenteuses

Quelles que soient les durées de prescription, les méthodes non médicamenteuses permettent d'éviter d'autres effets indésirables prévisibles de la corticothérapie.

1.3.1. Les conseils de prise

Pour préserver la sécrétion physiologique de cortisol et diminuer les troubles du sommeil, les corticoïdes doivent être administrés le matin vers 8h et au cours du petit déjeuner pour ne pas entraîner de gastralgies (26).

1.3.2. Les formes particulières d'administration

Après l'administration de gouttes buvables, de comprimés orodispersibles⁵⁵ ou de formes inhalées, il est important de rincer la bouche avec un verre d'eau ou de boire afin de réduire la survenue d'une mycose buccale et l'apparition d'une raucité de la voix.

Si une mycose buccale apparaît, on peut conseiller des bains de bouche au bicarbonate de sodium (26).

1.3.3. Risque infectieux

À cause de l'effet immunosuppresseur, un patient sous corticothérapie, surtout en cure prolongée, doit éviter des contacts étroits avec un entourage malade et doit avoir une bonne hygiène buccodentaire et intime pour ne pas contracter une infection.

En cas de fièvre ou de signes infectieux, une consultation médicale est nécessaire (26).

1.3.4. Attitude quotidienne

Pour avoir une bonne hygiène de vie, on rappelle que la consommation de tabac et d'alcool sont à proscrire aussi bien pour les patients sous corticothérapie mais également pour la population générale. En effet, ces deux produits addictogènes sont responsables d'une augmentation du risque d'ostéoporose.

⁵⁵ **Orodispersible** : médicament qui, lorsque placé dans la bouche, se disperse, sans même l'avaler.

La prise en charge du sevrage tabagique pourra être proposée par le pharmacien d'officine par différents substituts nicotiniques (patchs, gommes, comprimés à sucer, inhalateurs) (6).

2. Les mesures médicamenteuses

Dans certaines situations, il est nécessaire d'avoir recours à des mesures médicamenteuses en plus des mesures hygiéno-diététiques qui ne suffisent pas totalement à freiner l'apparition de certains effets indésirables.

2.1. De l'ostéoporose

Le diagnostic de l'ostéoporose ainsi que l'évaluation du risque de fractures se mesurent par un examen radiologique dénommé ostéodensitométrie. Son résultat se dénomme T score. Cet examen est systématique pour tout traitement par les corticoïdes à une dose supérieure à 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone depuis au moins trois mois. Ces mesures se font au niveau du rachis lombaire et du col du fémur. Le T score s'exprime en écart type et correspond à l'écart de valeur de la densité minérale osseuse obtenue entre celle du patient et la valeur de référence de la densité mesurée chez l'adulte jeune, au niveau de la même localisation osseuse. Une ostéodensitométrie normale correspond à un T score supérieur à -1, un T score entre -2,5 et -1 correspond à une ostéopénie et un T score inférieur à -2,5 désigne une ostéoporose (62).

2.1.1. Prévention de l'ostéoporose

Lors d'un T score normal mais en présence de facteurs de risque (âge, sexe féminin, immobilisation, alcoolisme, tabagisme, faible IMC) associant ou non une carence en calcium et en vitamine D, malgré les mesures hygiéno-diététiques recommandées, seule la prévention de l'ostéoporose est nécessaire.

Il convient de mettre en place une supplémentation médicamenteuse correspondant à 1 gramme de calcium par jour et 400 à 800 UI de vitamine D chez un adulte. Cette supplémentation permet de réduire la perte osseuse engendrée par les corticoïdes. Un grand nombre de spécialités sont à disposition :

- Celles contenant du calcium sont par exemple : CACIT®, CALCIDOSE®, CALTRATE®, OROCAL®.

- Celles contenant de la vitamine D sont par exemple : UVEDOSE®, ZYMAD®, UVESTEROL®, STEROGYL®.
- Celles contenant les deux principes actifs sont par exemple CACIT VITAMINE D3®, FIXICAL VITAMINE D3®, OROCAL D3®, CALTRATE D3® (63).

2.1.2. Traitement de l'ostéoporose cortisonique

Concernant le traitement de l'ostéoporose cortisonique, ceci se fait selon divers profils d'individus.

Chez les femmes non ménopausées et chez les hommes :

- Sans antécédent de fracture, sans facteurs de risque et avec un T score normal, le traitement n'est pas nécessaire. Seul des ostéodensitométries seront à faire régulièrement.
- Ayant des antécédents de fractures, et/ou en cas d'un T score inférieur à -1,5 associant ou non des facteurs de risque, un traitement doit être mis en route le plus tôt possible. Les praticiens font appel aux biphosphonates en complément de la supplémentation vitamino-calcique. Ce sont des anti-ostéoclastiques qui permettent de réduire la résorption osseuse par les ostéoclastes. Il existe différentes spécialités mais trois ont un AMM pour l'ostéoporose cortisonique :
 - L'étidronate dosé à 400 mg (DIDRONEL®) est remboursé par la sécurité sociale pour tout type de patient, sans restriction de sexe et d'âge.
 - L'alendronate dosé à 5 mg (FOSAMAX®) n'est pas remboursé.
 - Le risédronate dosé à 5 mg (ACTONEL®) est réservé à la femme ménopausée et il est remboursé.

Chez une femme ménopausée :

- Lors d'un T score inférieur à -1,5 et/ou avec antécédent de fracture, la patiente recevra automatiquement un traitement par les biphosphonates (ACTONEL® vu

au-dessus) puisqu'elle est considérée à risque élevé de fractures et de perte osseuse.

- Lors d'un T score supérieur à -1,5 et en absence de fracture, un traitement hormonal substitutif aux œstrogènes est recommandée pour maintenir le capital osseux et des ostéodensitométries sont à effectuer régulièrement (63).

2.2. De l'hypokaliémie

Si l'apport diététique n'est pas suffisant, le praticien mettra en place une supplémentation médicamenteuse orale de potassium par DIFFU-K® ou KALEORID® en surveillant minutieusement la kaliémie pour ne pas engendrer de troubles cardiaques (26).

2.3. Des gastralgies

Des gastralgies peuvent survenir lors de la prise de corticoïdes même si ce sont les anti-inflammatoires les mieux supportés par rapport aux AINS. La prescription d'un traitement antiulcéreux n'est pas systématique et est réservée aux patients ayant des symptômes digestifs.

Les anti-acides locaux, par exemple MAALOX® et XOLAAM®, ainsi que les pansements gastriques comme GAVISCON® et TOPAAL®, seront nécessaire en cas de brûlures digestives mais doivent être administrés au moins deux heures après la prise des corticoïdes afin de ne pas diminuer leurs effets thérapeutiques. Chez les patients ayant des antécédents d'ulcères et chez les plus de 65 ans, des IPP⁵⁶ comme INEXIUM® et MOPRAL® seront prescrits par mesure de précaution.

Il est important de rappeler que ces troubles digestifs peuvent amener le patient à prendre de façon moins régulière le traitement. Comme ces symptômes peuvent être facilement traités, mieux vaut les orienter vers leur médecin au lieu qu'ils réduisent d'eux même leurs doses de cortisone. Une fibroscopie digestive sera envisagée en cas de douleurs persistances et sévères pour vérifier l'intégrité de l'estomac (30) (7).

⁵⁶ **IPP (inhibiteur de la pompe à proton)** : molécules qui entraînent une réduction de la production et de la sécrétion d'acide gastrique.

2.4. Des infections opportunistes

Les anti-viraux, les antibiotiques, les antituberculeux et les antifongiques seront utilisés pour traiter les infections. Une consultation médicale est nécessaire pour évaluer le degré de l'infection et ainsi prescrire le traitement le plus adapté (29).

2.5. Des autres effets indésirables

Les patients ayant d'autres effets indésirables recevront les mêmes traitements que ceux n'ayant pas été soigné par les corticoïdes.

Les troubles oculaires seront sous la surveillance d'un ophtalmologue. La cataracte sera traitée chirurgicalement et le glaucome engendrera un traitement local via des collyres pour diminuer la pression intra-oculaire.

Les troubles psychiatriques sévères seront atténués par la prise d'antipsychotiques ayant le moins d'effets torsadogènes.

Les troubles cardiovasculaires seront bien évidemment suivis par un cardiologue avec la réalisation régulière d'électrocardiogrammes et la prise de tension artérielle. Le traitement sera adapté à chaque patient.

Les troubles cutanés devront être prévenus par l'utilisation de crème hydratante afin de prévenir l'atrophie cutanée et sa fragilité. Les plaies et écorchures devront bien être désinfectées et l'utilisation de crèmes cicatrisantes sera conseillée pour une meilleure prise en charge de la cicatrisation. Les soins anti-acnéiques locaux pourront être conseillés également lors de l'apparition des lésions acnéiques. Des savons à pH alcalin accompagneront les traitements antifongiques des mycoses cutanées et vaginales.

Le diabète sera surveillé par de nombreuses glycémies capillaires et l'insulinothérapie sera préférée pour une meilleure adaptation des doses (6) (30) (26) (24).

3. Divers conseils à l'officine

En plus des règles précédemment énoncées, il est nécessaire de répondre aux éventuelles questions du patient :

- Préciser la différence entre la prise de poids induite par la corticothérapie et la reprise des quelques kilos perdus en raison de sa pathologie.
- Ne pas arrêter brutalement la corticothérapie prolongée en raison d'effets néfastes pour ne pas engendrer une insuffisance surrénalienne et de consulter un médecin pour résoudre le problème.
- Ne pas hésiter à citer tout effet néfaste visible ou ressenti pour envisager des mesures adjuvantes.
- Expliquer que la plupart des effets indésirables induits par les corticoïdes ne sont pas graves et disparaissent lorsque le traitement est diminué ou arrêté.
- Préciser à tous professionnels de santé, l'administration de corticoïdes de façon prolongée, pour ne pas engendrer d'interactions médicamenteuses avec d'autres traitements ou afin d'éviter une insuffisance surrénalienne en cas de stress.
- L'orienter vers d'autres thérapies pour soulager certains effets indésirables. En officine, les domaines de l'homéopathie, de l'aromathérapie et de la phytothérapie sont couramment conseillés et sont exonérés de prescription médicale pour pouvoir être dispensés.
- Remettre aux patients des fiches conseils (Annexe 5) (29) (6).

Partie 4

Étude à l'officine sur la qualité de vie
des patients sous corticothérapie
prolongée

1. Présentation de l'étude

Cette étude a été faite pour obtenir un avis de patients sous corticothérapie prolongée concernant leur qualité de vie depuis l'instauration des corticoïdes. Elle permettra de faire un avis sur ce traitement.

1.1. Les pharmacies participantes

Le questionnaire a été mis en place à la pharmacie MARTINI située à JOEUF (54), à la pharmacie REGIONALE à AUBOUÉ (54) ainsi qu'à la pharmacie DE LA VALLEE à SÉRÉMANGE-ERZANGE (57).

1.2. Recueil des données

Si une ordonnance comportait un corticoïde prescrit quotidiennement, je demandais au patient son accord pour participer à mon étude au moment de la dispensation de son traitement.

Au total, 18 patients ont bien voulu répondre à ma demande. Ce n'est pas une grande étude représentative mais les réponses recueillies sont très proches les unes des autres et permettent d'avoir un avis global sur ce traitement.

1.3. Questionnaire

Moins de 10 questions constituent le questionnaire pour permettre une mise en place facile au comptoir lors de la dispensation pharmaceutique (Annexe 6).

Le temps passé à poser les questions est de moins de deux minutes afin de ne pas garder trop longtemps le patient à l'officine.

1.4. Résultats

Les réponses au questionnaire sont regroupées sous forme de graphiques pour une meilleure visualisation des réponses.

1.4.1. Étude de la population

Les femmes sont les plus concernés sur cette étude par rapport aux hommes. Ce résultat peut s'expliquer en partie par la pathologie mise en cause, la polyarthrite rhumatoïde. On sait pour ce rhumatisme inflammatoire chronique que la prédominance est principalement féminine (Figure 30).

De plus, la polyarthrite rhumatoïde apparait vers l'âge de 40 à 50 ans ce qui peut également expliquer en partie la répartition des âges pour ce traitement. D'autres pathologies, comme les cancers et les maladies auto-immunes, se développent vers des âges plus avancées ce qui démontre aussi cette répartition des âges (Figure 31)

Pour terminer, la population de mon étude est une population poly-médicamentée puisqu'elle prend en moyenne 6 médicaments par jour. Ceci s'explique en partie par les traitements adjuvants à la corticothérapie comme la prise de calcium et de vitamine D, les traitements contre le diabète ou l'hypertension artérielle ou tout simplement d'autres traitements n'ayant pas de lien avec la corticothérapie prolongée (Figure 32) (64).

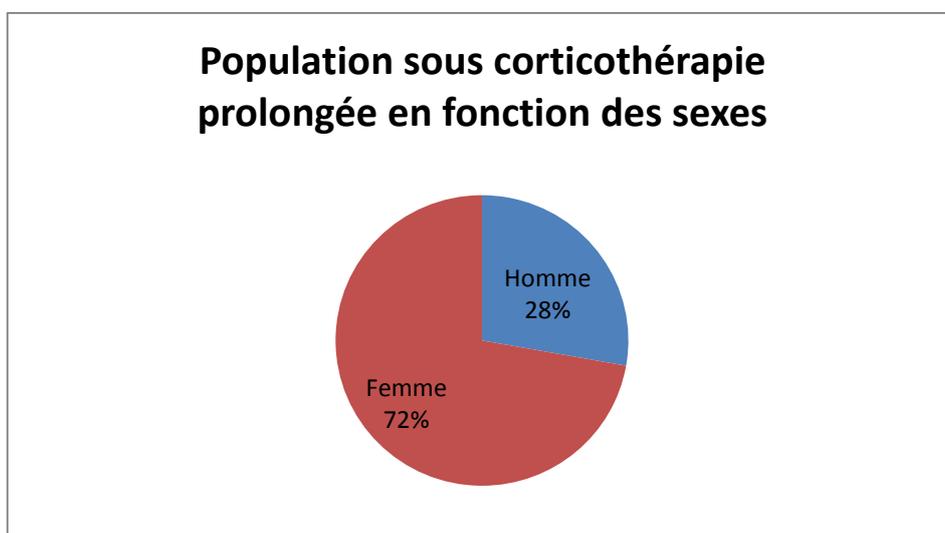


Figure 30 : Répartition des sexes sous corticothérapie prolongée

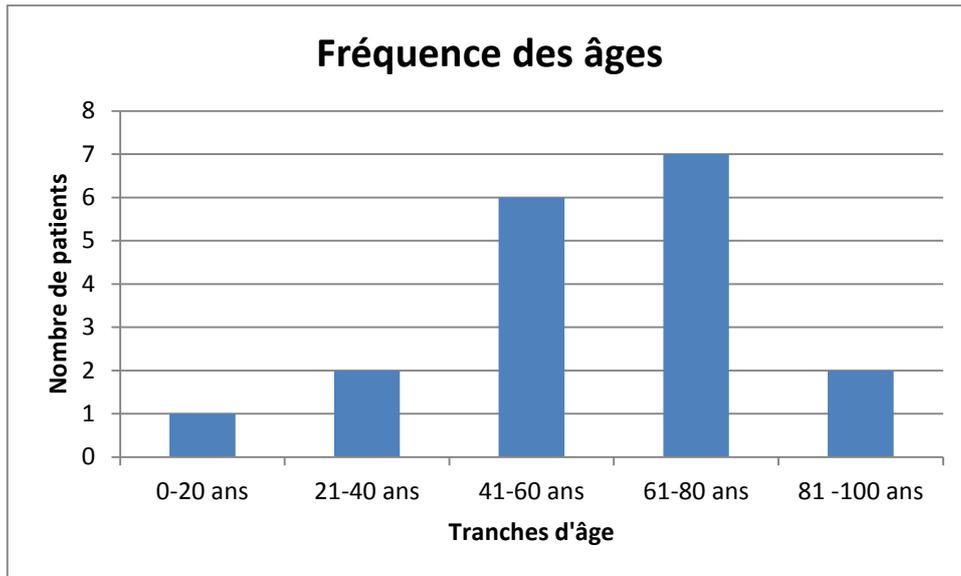


Figure 31 : Répartition des âges sous corticothérapie prolongée

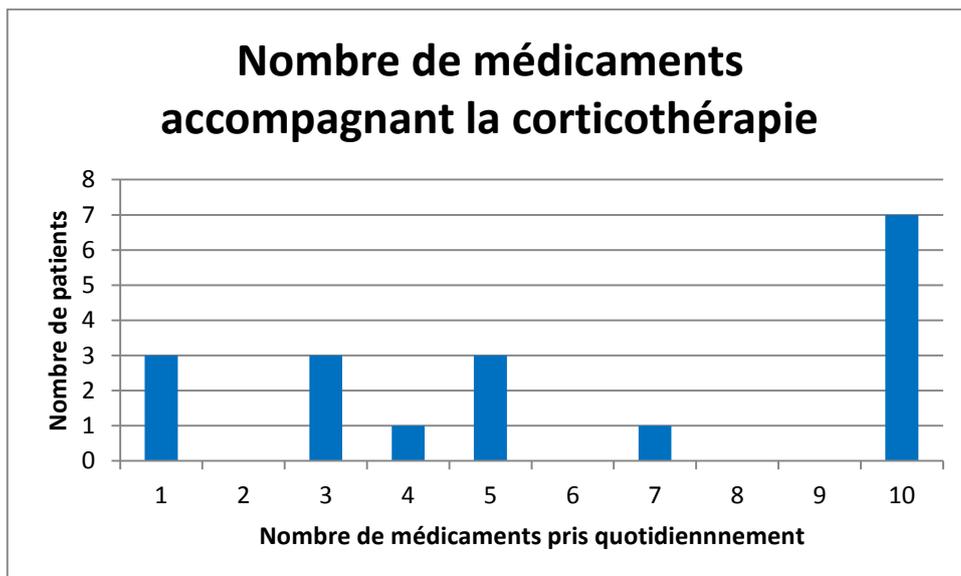


Figure 32 : Répartition du nombre de médicaments prescrits parallèlement sous corticothérapie prolongée

1.4.2. Étude des molécules prescrites

Des molécules à demi-vie courte (Cortancyl® et Solupred®) sont les plus fréquemment prescrites afin d'éviter d'importants effets secondaires causés par l'accumulation de fortes quantités de corticoïdes dans l'organisme (Figure 33).

De plus, on remarque que les doses administrées quotidiennement sont en majorité inférieure à 10 mg (Figure 34).

À noter, les patients de mon questionnaire ayant des doses supérieures à 20 mg par jour de corticoïdes sont en traitement d'attaque ; le début de leur traitement date de moins de six mois (Figure 35). En effet, au début de la corticothérapie prolongée et pour des pathologies sévères, les doses de corticoïdes sont les plus importantes pour diminuer les symptômes de la maladie.

On peut dire que les modalités de prescription sont bien respectées dans la prise en charge des pathologies sous corticothérapie prolongée puisqu'il y a bien la prescription de fortes doses de corticoïdes en traitement d'attaque, puis le respect d'une posologie minimale efficace pour le traitement d'entretien afin de minimiser la survenue des effets indésirables.

Également, 100% des patients de l'étude administrent le corticoïde par voie orale en respectant la prise matinale.

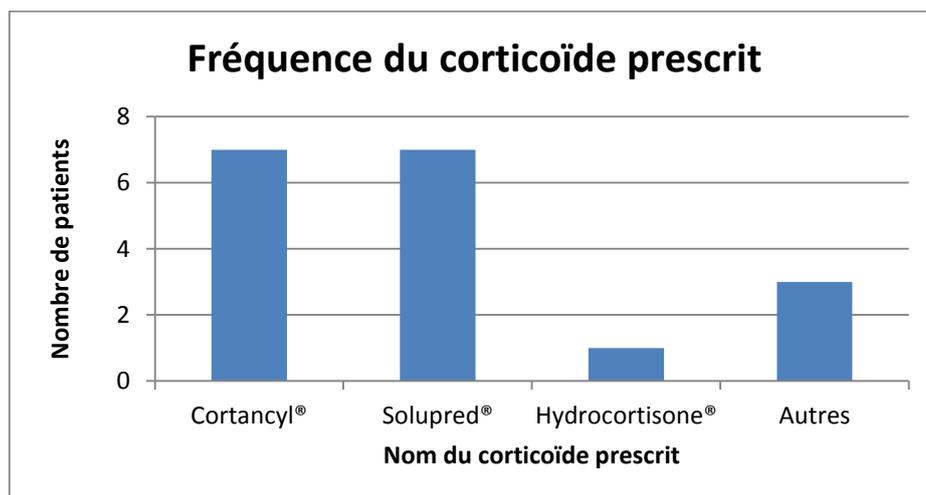


Figure 33 : Répartition de la molécule prescrite sous corticothérapie prolongée

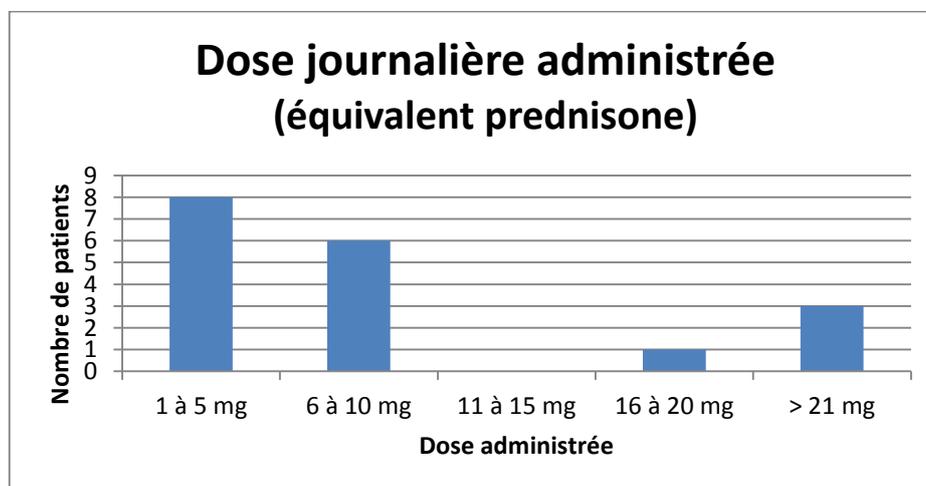


Figure 34 : Répartition des doses prescrites sous corticothérapie prolongée

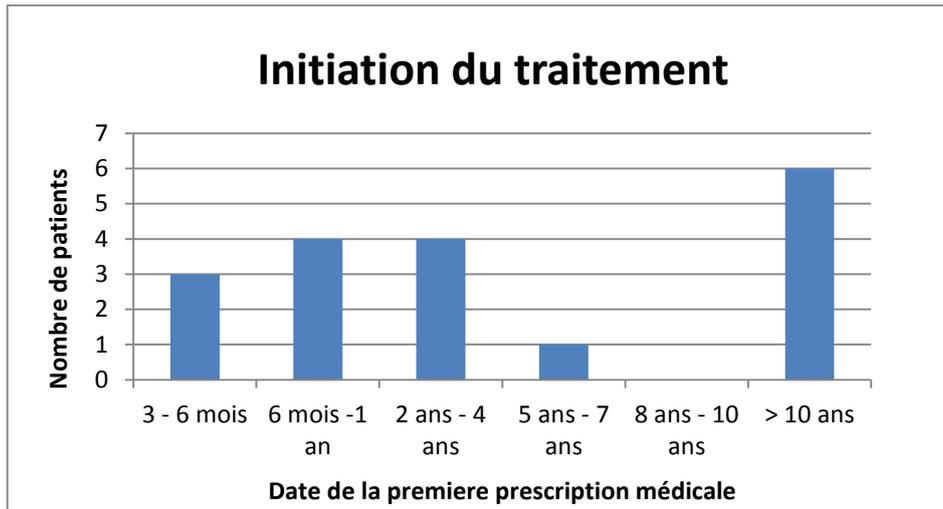


Figure 35 : Répartition des durées d'administration depuis la prescription initiale

1.4.3. Pathologies traitées

Vu précédemment pour la répartition des sexes et de l'âge, les pathologies les plus traitées par la corticothérapie prolongée lors de mon étude sont les pathologies rhumatologiques notamment la polyarthrite rhumatoïde.

Mais, il y a eu d'autres pathologies recensées lors de mon étude comme :

- Un syndrome néphrotique développé par une petite fille de 7 ans.
- Des pathologies digestives comme la maladie de Crohn.
- Des pathologies hématologiques comme la leucémie.
- Un cas d'une insuffisance surrénalienne traités par l'hydrocortisone (Figure 36).

Bien évidemment de nombreuses autres pathologies sont prises en charge par les corticoïdes mais elles n'ont pas été rencontrées lors de mon étude.

Concernant l'initiation de la corticothérapie, elle débutait, en majorité, par des spécialistes car ce sont des pathologies dans la plupart des cas sévères où le suivi par celui-ci est nécessaire (Figure 37).

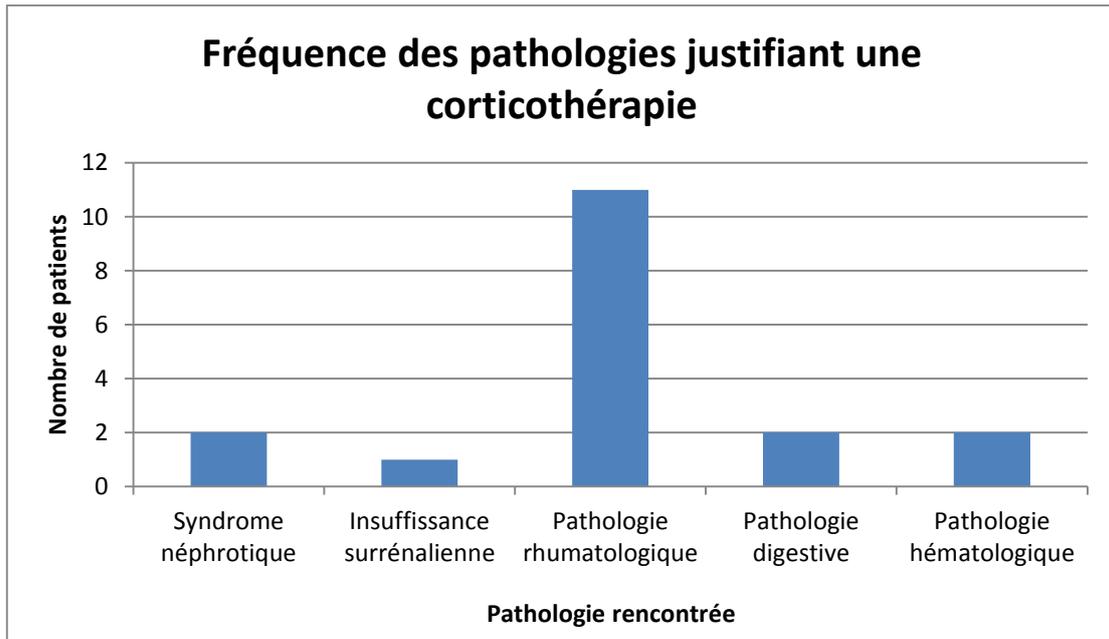


Figure 36 : Répartition des pathologies traitées par la corticothérapie prolongée

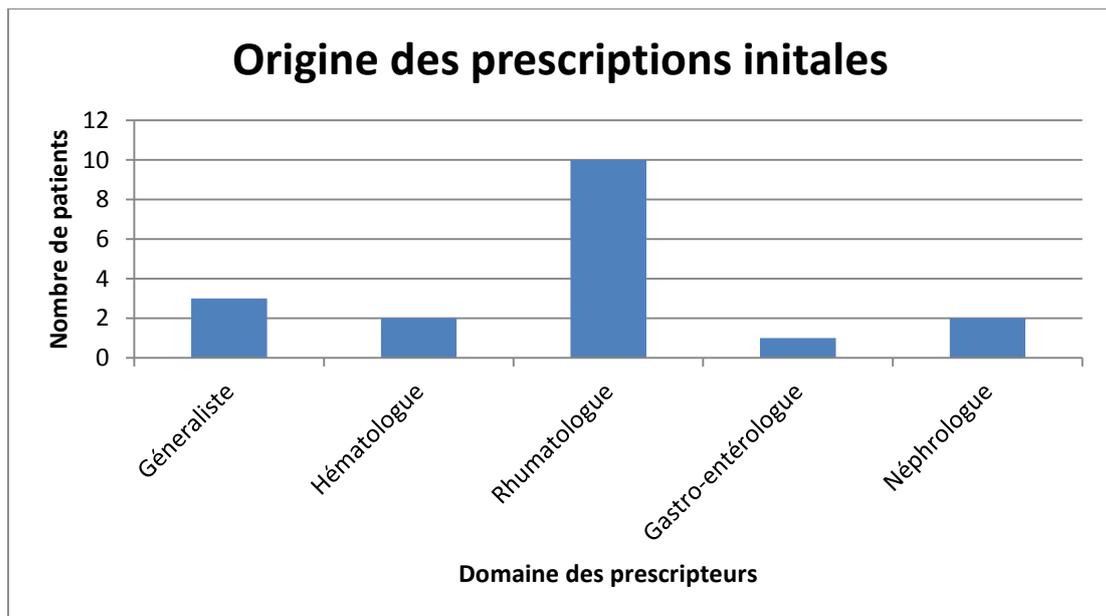


Figure 37 : Répartition des prescripteurs à l'origine de la corticothérapie prolongée

1.4.4. Les effets indésirables recensés

Les effets indésirables cités par les patients lors de mon étude sont nombreux et variés mais la grande majorité d'entre eux m'ont précisé les effets les plus visibles notamment la prise de poids, les œdèmes, les insomnies et les troubles de l'humeur. Ceci se manifestaient lors du traitement d'attaque c'est-à-dire quand la dose de corticoïde était la plus forte (Figure 38).

Lors du traitement d'entretien, ces effets se sont atténués ou ont disparu pour la majorité d'entre eux dont la prise de poids, tant redoutée par les patients. De plus, deux patients n'ont pas ressenti d'effets indésirables sous ce traitement.

A noter que dans la catégorie « autres », la corticodépendance m'a été énoncée à plusieurs reprises.

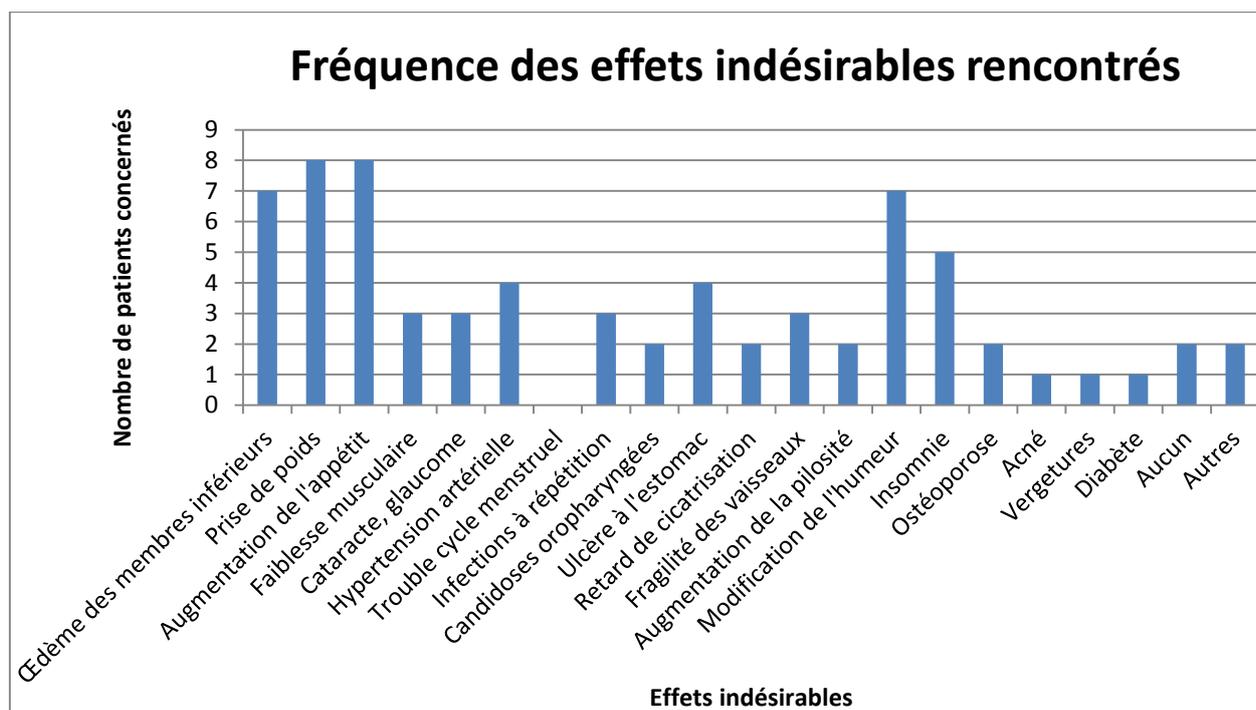


Figure 38 : Répartition des effets indésirables sous corticothérapie prolongée

1.4.5. Règles hygiéno-diététiques

Après avoir énoncé les règles hygiéno-diététiques et les traitements accompagnant la corticothérapie prolongée (cf. Partie 3), les patients dans l'ensemble respectent bien toutes ces règles. Leur bonne compréhension est une très bonne attitude dans la prise en charge de leur pathologie.

En effet, concernant l'alimentation, les patients considèrent que manger équilibré sans excès de sel, de sucre, à base de fruits et de légumes et sans matières grasses saturées ajoutées est normalement le régime à suivre pour tous suivant ou non une corticothérapie prolongée (Figure 39).

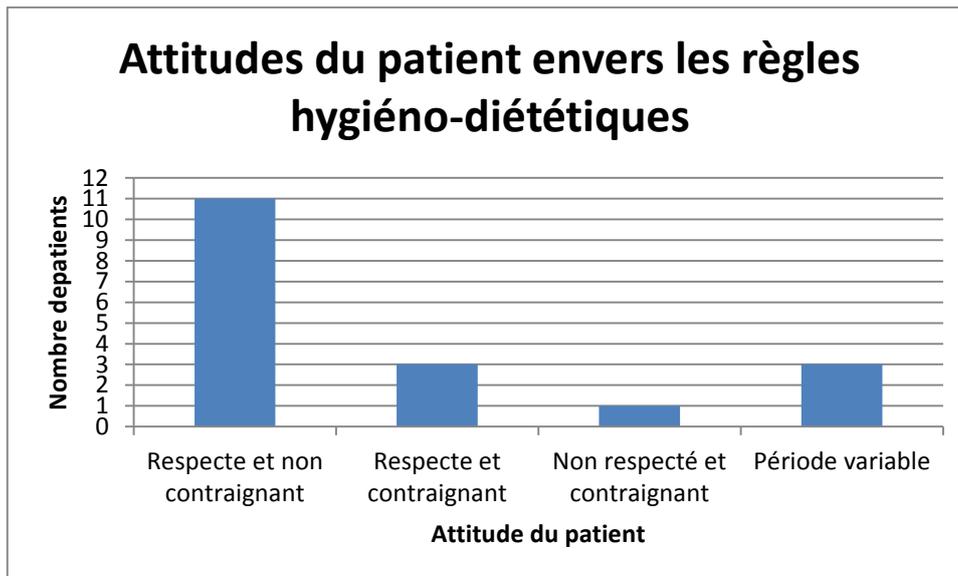


Figure 39 : Répartition des attitudes du patient face aux différentes règles hygiéno-diététiques à respecter sous corticothérapie prolongée

1.4.6. Évolution de la pathologie

Depuis l'instauration de leur corticothérapie, les patients sont nombreux à m'avoir précisé la régression de leurs symptômes et se sentent mieux surtout concernant les pathologies rhumatologiques. Effectivement, c'est dans ces pathologies là où l'on ressent beaucoup de douleurs au niveau des articulations (Figure 40).

Une femme d'une soixantaine d'année atteinte de polyarthrite rhumatoïde m'a précisé, avant sa corticothérapie, la pathologie dont elle souffre l'avait complètement empêché de faire des tâches quotidiennes tellement que la douleur était paralysante. Actuellement en traitement d'entretien à une dose minimale efficace, elle a repris goût à la vie et effectue de nouveau ses tâches quotidiennes comme n'importe quel individu. Ce vécu nous renvoi à celui du peintre DUFY Raoul, énoncé dans la partie 1, qui s'est vu également renaître.

Les patients « sans avis » sont atteints de maladies n'ayant pas à l'origine des douleurs ou des symptômes ressentis ou visibles donc ils ne peuvent pas évaluer l'effet bénéfique de la corticothérapie.

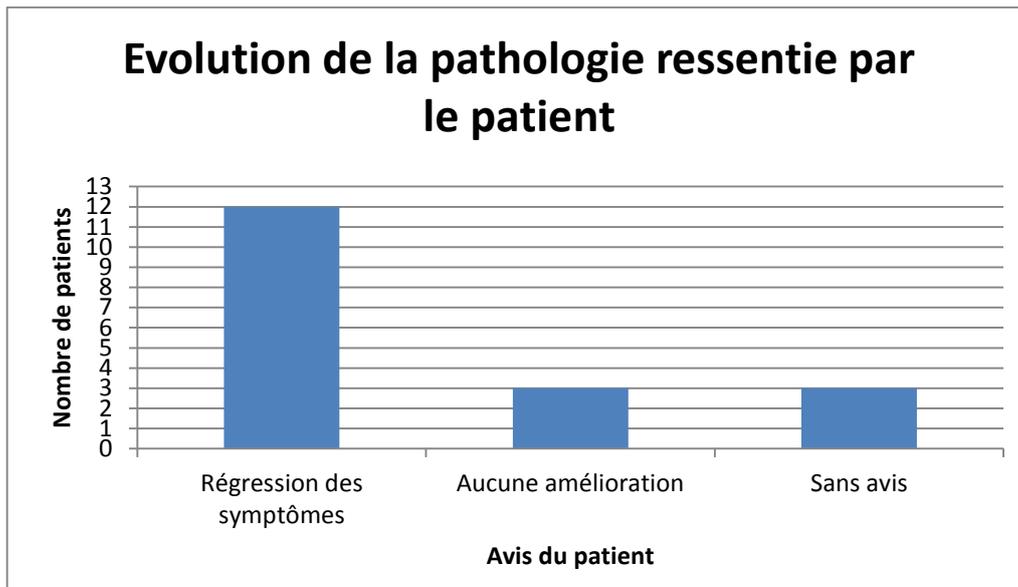


Figure 40 : Répartition du ressenti du patient sur l'évolution de sa pathologie sous corticothérapie prolongée

1.4.7. Avis global

En prenant en compte les éventuels effets indésirables, les règles hygiéno-diététiques à respecter et l'impact de ce traitement sur l'évolution de la pathologie, la note accordée par les patients concernant l'avis global sur la qualité de vie depuis l'instauration de la corticothérapie est une note moyenne de 6,94 sur 10 dont 61 % des patients ont donné une note supérieure à 7 (Figure 41).

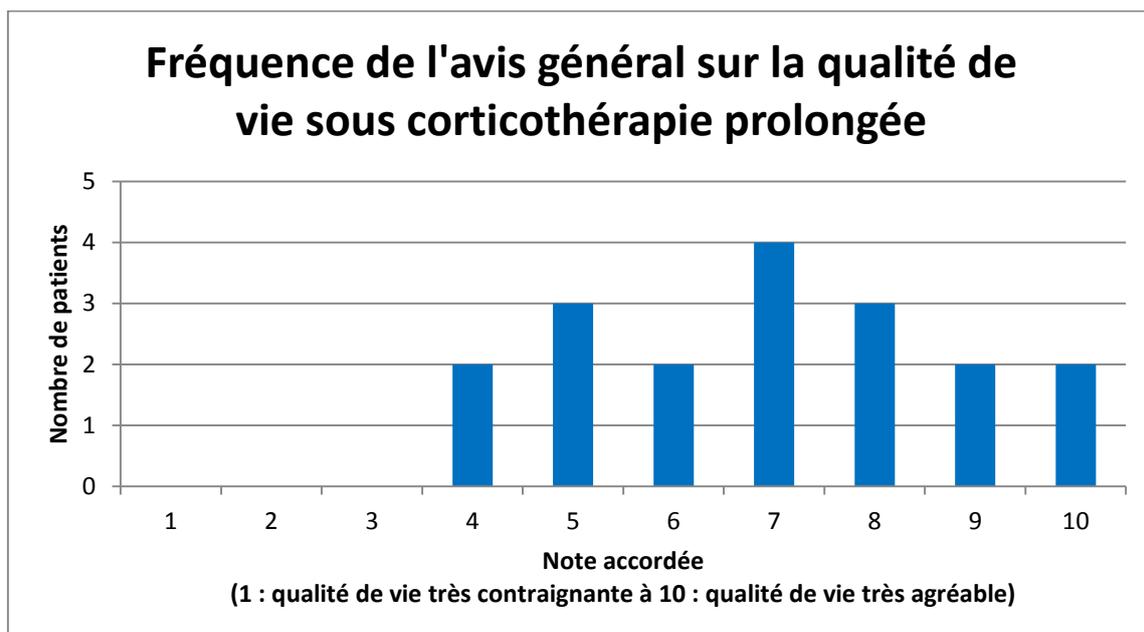


Figure 41 : Répartition des notes accordées par les patients pour leur qualité de vie depuis l'instauration de la corticothérapie prolongée

1.4.8. Conclusion de l'étude

Je considère la note de l'avis global correcte concernant la qualité de vie dans la prise en charge de pathologies lourdes.

Les patients de mon étude renvois dans l'ensemble un avis positif sur la corticothérapie prolongée surtout au moment du traitement d'entretien.

Conclusion

Tout médicament confondu engendre des effets indésirables plus ou moins visibles et plus ou moins gênants.

Le fait d'énoncer le mot « cortisone » renvoie chez les patients la notion de « prise de poids » et de « gonflement » quelle que soit la durée de prescription. Il faut leur faire comprendre en l'officine que les traitements de courtes durées n'affectent pas l'organisme d'effets secondaires redoutés.

Cependant, il est vrai que ces manifestations sont des effets indésirables de la corticothérapie prolongée mais ils apparaissent le plus souvent au début du traitement ; au moment où les doses de corticoïdes sont les plus élevées pour combattre les signes de la pathologie. Il faut prendre en compte que l'amélioration de la pathologie sous corticothérapie ainsi que les témoignages recensés lors de l'étude sont confiants et permettent d'avoir un avis positif sur cette classe thérapeutique aux effets bénéfiques divers.

De plus, les mesures adjuvantes doivent être bien expliquées et comprises dans le but d'obtenir une qualité de vie optimale. La mise en place de ces mesures doit être le plus tôt possible pour une meilleure observance.

Annexes

Annexe 1 : Tableau « La cortisone » du peintre Raoul DUFY (65)





CLASSES THERAPEUTIQUES

Corticoïdes en cours de grossesse et d'allaitement

Mise à jour : 21 avril 2011

Les corticoïdes (glucocorticostéroïdes) sont utilisés par voie générale ou locale. Certains corticoïdes ont une indication spécifique en obstétrique : prévention anténatale de la maladie des membranes hyalines (**bétaméthasone (Célestène®)**, **dexaméthasone (Dectancyl®)**).

En règle générale les effets indésirables systémiques des corticoïdes par voie locale sont rares à posologie usuelle en raison de leurs concentrations plasmatiques faibles.

EN PRATIQUE

Les corticoïdes peuvent être utilisés chez la femme enceinte et allaitante quels que soient leurs voies d'administration, leurs posologies et le terme de la grossesse.

- **En prévision d'une grossesse**
 - D'une manière générale, il n'est pas justifié d'arrêter ou de modifier un traitement par corticoïde.
- **En cours de grossesse**
 - **Rassurer** la patiente quant au risque malformatif des corticoïdes.
 - Par voie locale, les corticoïdes peuvent être utilisés en cours de grossesse quelles que soient la molécule et sa voie d'administration (inhalée, cutanée, articulaire, ophtalmique, nasale, auriculaire, rectale et intraarticulaire).
 - Par voie générale (en dehors des indications obstétricales) :
 - On préférera, si possible, la **prednisolone (Solupred®)**, la **prednisone (Cortancyl®)** ou la **méthylprednisolone (Solumédrol®)** (puissance d'action modérée, métabolisme placentaire ...).
 - En cas de traitement par voie générale en fin de grossesse, prévenir les intervenants prenant en charge le nouveau-né, du traitement corticoïde pris par la mère.
- **Allaitement**
 - Par voie générale, on préférera **la prednisone (Cortancyl®)**, **la prednisolone (Solupred®)** ou **la méthylprednisone (Médrol®)**.
 - Par voie locale (inhalée, cutanée, articulaire, ophtalmique, nasale, auriculaire, rectale et intraarticulaire), l'utilisation des corticoïdes est possible en raison d'un passage systémique faible.
 - Par voie cutanée :
On évitera le contact prolongé de l'enfant avec la zone de peau traitée chez la mère.
En cas d'utilisation sur les seins, on nettoiera la peau avant chaque tétée.
 - Par voie intramusculaire :
 - Réévaluer la prise en charge de la rhinite allergique saisonnière
 - On préférera un corticoïde par voie nasale ou orale.

ETAT DES CONNAISSANCES

- **Aspect malformatif**
 - Les données chez les femmes enceintes traitées par corticoïdes, quelles que soient la molécule et la voie d'administration, sont rassurantes (les publications sont nombreuses et le recul est important). On peut considérer à ce jour que la survenue de fentes faciales évoquée avec les corticoïdes n'est pas retenue.
- **Aspect fœtal et néonatal**
 - Des retards de croissance intra utérins et des petits poids de naissance ont été signalés chez des enfants de mère traitée au long cours par des corticoïdes (par voie générale ou locale) dans le cadre de pathologies chroniques (lupus, asthme, greffe d'organe ...). Le rôle propre de la maladie ne peut être exclu.
 - Un impact sur la surrénale fœtale et néonatale est possible en théorie avec tous les corticoïdes administrés à la mère par voie générale en fin de grossesse. Cependant, le retentissement sur la surrénale néonatale est peu probable avec un traitement d'entretien par corticoïdes en cours de grossesse.

Pour plus de précisions consulter les fiches individuelles des corticoïdes (voies générale et locale) :

- **Béclométasone (Bécotide®)**
- **Bétaméthasone (Célestène®)**
- **Budésonide (Pulmicort®)**
- **Clobétasol (Dermoval®)**
- **Cortivazol (Altim®)**
- **Désonide (Locapred®, Locatop®, Tridesonit®)**
- **Dexaméthasone (Dectancyl®)**
- **Diflucortolone (Nérisone®)**
- **Difluprednate (Epitopic®)**
- **Flunisolide (Nasalide®)**
- **Fluocinolone (Antibio-Synalar®)**
- **Flucortolone (Ultralan®)**
- **Fluorométholone (Flucon®)**
- **Fluticasone (Flixotide®)**
- **Hydrocortisone**
- **Méthylprednisolone (Solumédrol®)**
- **Mométasone (Nasonex®)**
- **Prednisolone (Solupred®)**
- **Prednisone (Cortancyl®)**
- **Rimexolone (Vexol®)**
- **Triamcinolone (Kénacort®)**
- **Tixocortol (Pivalone®)**

Seuls quelques noms de spécialités sont mentionnés dans ce site. Cette liste est indicative et n'est pas exhaustive.

CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 PARIS
Tel/fax : ++33 (0)143412622 - www.lecrat.org

Copyright CRAT 2013 - Tous droits réservés 2013 -

Annexe 3 : Fiche de l'HAS sur l'IMC (66)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Table d'indice de masse corporelle (IMC)

L'indice de masse corporelle (IMC) permet d'estimer l'excès de masse grasse dans le corps et de définir la corpulence. Plus l'IMC augmente et plus les risques liés à l'obésité sont importants. Pour le calculer, il suffit de diviser le poids (en kg) par la taille (en mètres) au carré. $IMC (kg/m^2) = poids (kg) / taille (m) \times taille (m)$

Taille (en mètres)	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162																																				
2,10	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162

Classification de l'IMC*

Poids normal	IMC en kg/m ²
Surpoids	18,5-24,9
Obésité classe I	25-29,9
Obésité classe II (sévère)	30-34,9
Obésité classe III (massive)	35-39,9
	> 40

1. World Health Organization. BMI classification 2004. <http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html> [consulté le 30-06-2009].

Annexe 4 : Liste des interdictions du centre de dopage (67)

Extrait du 31 décembre 2013 du JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE (Texte 2 sur 148)

INTERDITES EN COMPÉTITION

Outre les catégories S0 à S5 et M1 à M3 définies ci-dessus, les catégories suivantes sont interdites en compétition :

SUBSTANCES INTERDITES

S6. STIMULANTS

Tous les stimulants, y compris tous leurs isomères optiques (par ex. *d-* et *l-*) s'il y a lieu, sont interdits, à l'exception des dérivés de l'imidazole en application topique et des stimulants figurant dans le Programme de surveillance 2014*.

Les stimulants incluent :

a : Stimulants non spécifiés :

Adrafinil, amfépramone, amphétamine, amphétaminil, amiphénazol, benfluorex, benzylpipérazine, bromantan, clobenzorex, cocaïne, cropropamide, crotétamide, fencamine, fenétylline, fenfluramine, fenproporex, fonturacétam [4-phenylpiracétam (carphédon)], furfénorex, méfénorex, méphentermine, mésocarbe, méthamphétamine (*d-*), *p* méthylamphétamine, modafinil, norfenfluramine, phendimétrazine, phenmétrazine, phentermine, prénylamine, prolintane. Un stimulant qui n'est pas expressément nommé dans cette section est une substance spécifiée.

b : Stimulants spécifiés (exemples) :

Benzfétamine, cathine**, cathinone et ses analogues (par ex. méphédrone, méthédrone, *a*-pyrrolidinovalerophénone), diméthylamphétamine, éphédrine***, épinéphrine**** (adrénaline), étamivan, étylamphétamine, étyléfrine, famprofazone, fenbutrazate, fencamfamine, heptaminol, hydroxyamphétamine (parahydroxyamphétamine), isométheptène, levmétamfétamine, méclofénoxate, méthylènedioxyamphétamine, méthyléphédrine***, méthylhexaneamine (diméthylpentylamine), méthylphénidate, nicéthamide, norfénefrine, octopamine, oxilofrine (méthylsynéphrine), pémoline, pentétrazone, phenprométhamine, propylhexédrine, pseudoéphédrine*****, sélégiline, sibutramine, strychnine, tenamphétamine (méthylènedioxyamphétamine), trimétazidine, tuaminoheptane ; et autres substances possédant une structure chimique similaire ou un (des) effet(s) biologique(s) similaire(s).

* Les substances figurant dans le Programme de surveillance 2014 (bupropion, caféine, nicotine, phényléphrine, phénylpropanolamine, pipradrol, synéphrine) ne sont pas considérées comme des *substances interdites*.

** La **cathine** est interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 5 microgrammes par millilitre.

*** L'**éphédrine** et la **méthyléphédrine** sont interdites quand leurs concentrations respectives dans l'urine dépassent 10 microgrammes par millilitre.

**** L'usage local (par ex. par voie nasale ou ophtalmologique) de l'**epinéphrine (adrénaline)** ou sa co-administration avec les anesthésiques locaux ne sont pas interdits.

***** La **pseudoéphédrine** est interdite quand sa concentration dans l'urine dépasse 150 microgrammes par millilitre.

S7. NARCOTIQUES

Ce qui suit est interdit :

Buprénorphine, dextromoramide, diamorphine (héroïne), fentanyl et ses dérivés, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, oxymorphone, pentazocine, péthidine.

S8. CANNABINOÏDES

Le **_9-tétrahydrocannabinol** (THC) naturel (par ex. le **cannabis**, le **haschisch**, la **marijuana**) ou synthétique et les cannabimimétiques (par ex. le « **Spice** », le **JWH018**, le **JWH073**, le **HU-210**) sont interdits.

S9. GLUCOCORTICOÏDES

Tous les glucocorticoïdes sont interdits lorsqu'ils sont administrés par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou rectale.

Sites internet utiles :

Agence Française de Lutte contre le Dopage : <https://www.aflid.fr/>

Agence Mondiale Antidopage : <http://www.wada-ama.org/fr/>

Annexe 5 : Exemple de fiche conseils à remettre au patient à l'officine (29) (2) (26)

Votre médecin vous a prescrit un corticoïde ...

Qu'est-ce qu'un corticoïde ?

Un corticoïde est un médicament qui possède des propriétés anti-inflammatoires, anti-allergiques et immunosuppresseurs. Il permet de contrôler ou de traiter diverses pathologies mais une administration prolongée expose à certains risques et impose des précautions à prendre.

Quelles sont les précautions à prendre pour limiter au maximum le risque d'effets indésirables ?

A noter : les effets indésirables ne sont pas tous cités ; les méthodes médicamenteuses et les surveillances sont des précautions instaurées par le médecin. Elles sont citées, ici, pour une meilleure compréhension des traitements adjuvants à votre corticothérapie.

Effets indésirables	Méthodes médicamenteuses	Méthodes non médicamenteuses	Surveillances
Ostéoporose	<ul style="list-style-type: none"> • Apport de calcium et de vitamine D • Biphosphonates (médicament contre l'ostéoporose) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pratiquer une activité physique régulière 	<ul style="list-style-type: none"> • Ostéodensitométrie = mesure de la solidité osseuse
Douleur à l'estomac	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement antiulcéreux 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne pas manger épicé, boire gazéifié, café... 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibroscopie digestive
Infections	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccins 	<ul style="list-style-type: none"> • Eviter les sources infectieuses 	-
Insomnie, humeur marquée	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement hypnotique et/ou anxiolytique 	<ul style="list-style-type: none"> • Bien prendre son traitement le matin et/ou le midi 	<ul style="list-style-type: none"> • Rendez-vous avec un psychologue
Diabète	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement anti-diabétique 	<ul style="list-style-type: none"> • Régime pauvre en sucre 	<ul style="list-style-type: none"> • Glycémie
Œdème	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement anti-œdémateux 	<ul style="list-style-type: none"> • Bas de contention 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance médicale
Hypertension	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement anti-hypertenseur 	<ul style="list-style-type: none"> • Régime pauvre en sel 	<ul style="list-style-type: none"> • Tension artérielle
Prise de poids	-	<ul style="list-style-type: none"> • Régime pauvre en sucre • Limiter les apports caloriques globaux • Pratiquer une activité physique régulière 	<ul style="list-style-type: none"> • Poids
Augmentation du cholestérol	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement contre les dyslipidémies 	<ul style="list-style-type: none"> • Limiter sa consommation d'abats, de charcuterie, d'œufs, de chocolat, de fromage ... 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilan lipidique
Augmentation de l'appétit	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Rendez-vous avec un diététicien
Faiblesse et fonte musculaire	-	<ul style="list-style-type: none"> • Un régime riche en protéines • Pratiquer une activité physique 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance médicale
Cataracte, glaucome	<ul style="list-style-type: none"> • Collyres, pommades ophtalmiques 	-	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance ophtalmologique
Insuffisance surrénalienne	<ul style="list-style-type: none"> • Test au Synacthène® • Et/ou un traitement temporaire par de l'hydrocortisone 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt progressif lors d'une corticothérapie prolongée 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance médicale

Questionnaire sur la qualité de vie des patients
sous corticothérapie prolongée

Sexe : Homme Femme **Age :**

Nom du corticoïde prescrit ?

Dosage : **Posologie :** **Voie d'administration :**

Depuis combien de temps êtes-vous traité(e) par les corticoïdes ?

Pour quelle pathologie recevez-vous les corticoïdes ?

Quel médecin vous a prescrit votre traitement par les corticoïdes ?

Généraliste Spécialiste (préciser) :

En moyenne, combien de médicaments prenez-vous par jour (tous traitements confondus) ?

Avez-vous ressentie des effets indésirables depuis l'instauration de votre corticothérapie ?

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Œdème des membres inférieurs | <input type="checkbox"/> Infections à répétition | <input type="checkbox"/> Insomnie |
| <input type="checkbox"/> Prise de poids | <input type="checkbox"/> Candidoses oropharyngées | <input type="checkbox"/> Ostéoporose |
| <input type="checkbox"/> Augmentation de l'appétit | <input type="checkbox"/> Ulcère à l'estomac | <input type="checkbox"/> Acné |
| <input type="checkbox"/> Faiblesse musculaire | <input type="checkbox"/> Retard de cicatrisation | <input type="checkbox"/> Vergetures |
| <input type="checkbox"/> Cataracte, glaucome AO | <input type="checkbox"/> Fragilité des vaisseaux | <input type="checkbox"/> Diabète |
| <input type="checkbox"/> Hypertension artérielle | <input type="checkbox"/> Augmentation de la pilosité | <input type="checkbox"/> Aucun |
| <input type="checkbox"/> Troubles du cycle menstruel | <input type="checkbox"/> Modification de l'humeur | <input type="checkbox"/> Autres : |

Vous est-il facile de respecter les règles hygiéno-diététiques qui accompagnent votre traitement par les corticoïdes ? (Régime sans sel, sans sucre, les suppléments en calcium, vitamine D...)

- Oui vous les respectez car ce n'est pas contraignant
- Oui, vous les respectez mais c'est contraignant et c'est difficile à ne pas faire d'écarts
- Non, vous ne les respectez pas car c'est très contraignant
- Oui et non : il y a des périodes où vous les respectez et d'autres périodes non

Selon vous, les corticoïdes ont-ils eu un effet bénéfique sur votre pathologie :

- Oui, il y a eu une régression des symptômes
- Non, il n'y a eu aucun changement depuis l'instauration des corticoïdes
- Sans avis

En prenant en compte vos éventuels effets indésirables, les règles de vie à respecter et l'évolution de votre pathologie, quelle note, de 1 à 10, accordez-vous sur votre qualité de vie depuis l'instauration de votre corticothérapie ? (1 : qualité de vie très contraignante et 10 : qualité de vie très agréable)

Note :

Table des figures

Figure 1 : Les lauréats du Prix Nobel de Médecine et de Physiologie de 1950 (3).....	9
Figure 2 : Situation anatomique de la glande surrénale (10).....	12
Figure 3 : Biosynthèse des catécholamines (11)	13
Figure 4 : Structure interne de la glande surrénale (12).....	14
Figure 5. Schéma général de la biosynthèse des hormones stéroïdes (13).....	14
Figure 6 : Régulation des glandes surrénales (15)	16
Figure 7 : Structure chimique du noyau prégénane additionné de la chaîne éthyloxy en position 17 (16).....	16
Figure 8 : Structure chimique de la cortisone « 1 », du cortisol « 2 » et de la corticostérone « 3 »	17
Figure 9 : Structure chimique du cholestérol (20)	17
Figure 10 : Structure chimique de la prégénolone (21)	18
Figure 11 : Structure du cortisol (17)	18
Figure 12 : Structure chimique de la cortisone (19)	18
Figure 13 : Rythme circadien du cortisol (22)	19
Figure 14 : Etapes d'administration d'un collyre (27)	24
Figure 15 : Récepteur aux glucocorticoïdes (28)	25
Figure 16 : Arrivée du ligand (G) sur le récepteur glucocorticoïde (GR) maintenu en état d'équilibre par plusieurs protéines (HSP et IP) (28)	26
Figure 17 : Situation 1, le complexe ligand-récepteur (G/GR) se fixe aux séquences promoteurs des gènes cibles (GRE), il y a synthèse des protéines. Situation 2, ce même complexe se fixe sur des séquences négatives (nGRE), il n'y a pas de synthèse de protéines. (28).....	27
Figure 18 : le complexe ligand-récepteur (G/GR) interagit avec les protéines (Fos et Jun) (28).....	28
Figure 19 : Inhibition des médiateurs de l'inflammation par les corticoïdes (29)	31
Figure 20 : Blocage de la scission du phosphatidyl-inositol diphosphate (29).....	32
Figure 21 : Anatomie de l'œil (35).....	41
Figure 22 : Les trois obstacles à la décroissance d'une corticothérapie prolongée (24).....	57
Figure 23 : les lignées rouges et blanches du sang (42).....	58
Figure 24 : Les différentes parties du néphron avec les sites d'absorption et d'élimination (44).....	61
Figure 25 : Les différentes cellules osseuses (45)	62

Figure 26 : les principaux symptômes visibles du syndrome de Cushing (51)	69
Figure 27 : le sel BOUILLET® (57).....	84
Figure 28 : balance des effets physiologiques des omégas 3 et 6 (61).....	87
Figure 29 : Synthèse de la vitamine D (61).....	89
Figure 30 : Répartition des sexes sous corticothérapie prolongée	99
Figure 31 : Répartition des âges sous corticothérapie prolongée	100
Figure 32 : Répartition du nombre de médicaments prescrits parallèlement sous corticothérapie prolongée	100
Figure 33 : Répartition de la molécule prescrite sous corticothérapie prolongée.....	101
Figure 34 : Répartition des doses prescrites sous corticothérapie prolongée	101
Figure 35 : Répartition des durées d'administration depuis la prescription initiale.....	102
Figure 36 : Répartition des pathologies traitées par la corticothérapie prolongée	103
Figure 37 : Répartition des prescripteurs à l'origine de la corticothérapie prolongée	103
Figure 38 : Répartition des effets indésirables sous corticothérapie prolongée.....	104
Figure 39 : Répartition des attitudes du patient face aux différentes règles hygiéno-diététiques à respecter sous corticothérapie prolongée	105
Figure 40 : Répartition du ressenti du patient sur l'évolution de sa pathologie sous corticothérapie prolongée	106
Figure 41 : Répartition des notes accordées par les patients pour leur qualité de vie depuis l'instauration de la corticothérapie prolongée.....	106

Table des tableaux

Tableau I : Sécrétion de la corticosurrénale (8)	15
Tableau II : Relation structure-activité des corticostéroïdes (24).....	20
Tableau III : Liste des principales molécules administrées par voie générale (26).....	21
Tableau IV : Equivalence d'activité anti-inflammatoire des principaux corticoïdes (6).....	22
Tableau V : Demi-vie des principaux corticoïdes (7).....	29
Tableau VI : Choix de la classe d'activité selon l'âge et le site d'application (7)	35
Tableau VII : Choix de la classe d'activité selon les pathologies rencontrées (33).....	36
Tableau VIII : Principaux dermocorticoïdes locaux classés selon leur activité (32).....	36
Tableau IX : Les corticoïdes administrés par voie rectale (7).....	39
Tableau X : Les corticoïdes administrés par la voie oculaire (36) (37).....	41
Tableau XI : Les corticoïdes administrés par voie auriculaire (38).....	42
Tableau XII : Les corticoïdes administrés par voie nasale (38).....	43
Tableau XIII : Les corticoïdes inhalés et nébulisés (37) (39).....	45
Tableau XIV : Récapitulatif de l'interprétation des tests (7) (24) (30) (41)	56
Tableau XV : Un repas type lors d'une corticothérapie au long cours (55).....	90

Table des annexes

Annexe 1 : Tableau « La cortisone » du peintre Raoul DUFY (65)	110
Annexe 2 : Fiche du CRAT sur les corticoïdes au cours de la grossesse et de l'allaitement (53).....	111
Annexe 3 : Fiche de l'HAS sur l'IMC (66).....	113
Annexe 4 : Liste des interdictions du centre de dopage (67).....	114
Annexe 5 : Exemple de fiche conseils à remettre au patient à l'officine (29) (2) (26)	116
Annexe 6 : Questionnaire mis en place à l'officine (29) (30) (7).....	117

Liste des abréviations

ACTH : Adréno-CorticoTrophine Hormone
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AGMI : Acide Gras Mono-Insaturé
AGPI : Acide Gras Poly-Insaturé
AGS : Acide Gras Saturé
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMP : Adénosine MonoPhosphate
AP-1 : Activator Protéin -1
ARN : Acide RiboNucléique
AVK : Anti-Vitamine K
BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
C : Carbone
CBG : Cortisol Binding Globulin
Cf : Confer
Cp : Comprimé
CRF : Corticolibérine
CRH :Corticotropin Releasing Hormone
DHA ou DHEA : DéHydroEpiAndrostérone
DHEAS : Sulfure de DéHydroEpiAndrostérone
dL : DéciLitre
DOPA : DihydrOxyPhénylAlanine
GR I : Récepteur des glucocorticoïdes de type I
GR II : Récepteur des glucocorticoïdes de type II
GREs : Glucocorticoïdes Responsive Elements
h : Heure
H+ : hydrogène
H2 : Récepteur de l'histamine de type 2
HDL : High Density Lipoproteins
HLA : Antigène des Leucocytes Humains
HSP : Protéine de la famille des Immunophilines
Ig E : Immunoglobuline E
IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : International Normalized Ratio
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton
K+ : Potassium
kDa : KiloDalton
kg : Kilogramme
L : Litre
LDL : Low Density Lipoproteins
MC : Maladie de Crohn
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
mg : Milligramme
ml : MilliLitre
mmol : MilliMole
Na+ : Sodium
nGRE : Glucocorticoïdes Responsive Elements Négative
nmol : NanoMole
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PAF : Facteur d'Activation Plaquettaire
PR : Polyarthrite Rhumatoïde
RCH : RectoColite Hémorragique
ROR : Rougeole Oreillon Rubéole
SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone
TNF : Facteur de Nécrose Tumorale
µg : Microgramme
UI : Unité Internationale

Bibliographie

1. HAKKOU F., *Histoire de la corticothérapie*, Repère Médical, Mai 2007, N°10
2. FARDET L., *Qu'elle est l'histoire de la cortisone ?*, [En ligne], 2013
Disponible sur : <http://www.cortisone-info.fr/Generalites/Histoire-de-la-corticotherapie>, [Consulté le 12 Septembre 2013]
3. MORAN L., *Nobel Laureates : Edward Kendall, Tadeus Reichstein and Philip Hench*, [En ligne], 2008
Disponible sur : <http://sandwalk.blogspot.fr/2008/06/nobel-laureates-edward-kendall-tadeus.html>, [Consulté le 07 novembre 2013]
4. FARDET L., *Qui est concerné ?*, [En ligne], 2013
Disponible sur : <http://www.cortisone-info.fr/Generalites/Qui-est-concerne>, [Consulté le 12 Septembre 2013]
5. LAROUSSE MEDICAL, *Corticoïde*, [En ligne], 2006
Disponible sur : <http://www.larousse.fr/archives/medical/page/229#122208>, [Consulté le 15 octobre 2013]
6. BRION N., GUILLEVIN L., LE PARC J-M., *La corticothérapie en pratique*, Masson Ed, Paris, 1998, 376 p.
7. RICHARD D., SENON J-L., ROBLOT P., *Corticoïdes et corticothérapie*, Hermann Ed, Paris, 1997, 418 p.
8. MEDCOM LEARNING SYSTEMS, *Clinician : Les glandes surrénales*, G. D. Searle & Co Ed, New York, 1971, 131 p.
9. CHASSERANT P., KRACHT M., PAVLOVICH E., *et al.*, *Surrénales*, [En ligne], 2010
Disponible sur : <http://www.lachirurgie-digestive.fr/surrenales.html>, [Consulté le 17 septembre 2013]
10. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER, *Managing Adrenal Insufficiency*, [En ligne], 2007

Disponible sur : <http://www.cc.nih.gov/ccc/patient-education/pepubs/mngadrins.pdf>,
[Consulté le 17 octobre 2013]

11. ALLAIN P., *Métabolisme des catécholamines endogènes*, [En ligne], 2004

Disponible sur : <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Catecholaminesa2.php>,
[Consulté le 17 octobre 2013]

12. DOLISI G., *Glande surrénale*, [En ligne], 2012

Disponible sur : <http://www.medicalorama.com/encyclopedie/13344>, [Consulté le 17 octobre 2013]

13. ENNA S-J., *Congenital adrenal hyperplasia - Pharmacologic interventions from the prenatal phase to adulthood*, ELSEVIER Ed, Netherlands, 2011, Vol. 132, 124 p.

14. BROOK C-G-D., MARSHALL N-J., *Endocrinologie*, 3^{ème} édition, De Boeck Université Ed, Bruxelles, 1998, pp. 59-82

15. NEDELEC A., *Physiologie des glandes surréaliennes*, [En ligne], 2011

Disponible sur : http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_su_ph.html, [Consulté le 07 novembre 2013]

16. FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE, *Chapitre 14 – Corticostéroïdes*, [En ligne], 2013

Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/corticoides.html>, [Consulté le 30 janvier 2014]

17. CHEMICAL BOOK, *Hydrocortisone (50-23-7)*, [En ligne], 2008

Disponible sur : http://www.chemicalbook.com/ProdSupplierGNCB9756715_EN.htm,
[Consulté le 30 janvier 2014]

18. WIKIMEDIA COMMONS, *Corticosterone*, [En ligne], 2014

Disponible sur : <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Corticosterone.svg>, [Consulté le 04 février 2014]

19. CHEMICAL BOOK, *Cortisone (53-06-5)*, [En ligne], 2008,

Disponible sur : http://www.chemicalbook.com/ProdSupplierGNCB6413305_EN.htm,
[Consulté le 30 janvier 2014]

20. CHEMICAL BOOK, *Cholestérol (57-88-5)*, [En ligne], 2008
Disponible sur : http://www.chemicalbook.com/ProdSupplierGNCB7383339_EN.htm,
[Consulté le 30 janvier 2014]
21. CHEMICAL BOOK, *Pregnenolone (145-13-1)*, [En ligne], 2008
Disponible sur : http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB1684326_EN.htm, [Consulté le
30 janvier 2014]
22. FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE, *Chapitre 4 - Métabolisme des corticostéroïdes*, [En ligne], 2013
Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/MMbioch/POLY.Chp.4.14.html>,
[Consulté le 06 mai 2014]
23. LACRONIQUE J., MARSAC J., *La corticothérapie générale et inhalée dans l'asthme*,
Roger Dacosta Ed, Paris, 1989, 216 p.
24. WECHSLER B., CHOSIDOW O., *Corticoïdes et corticothérapie*, Libbey Eurtotext Ed,
Condé-sur-noireau, 1997, 175 p.
25. FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE, *Chapitre 14 – Corticostéroïdes*,
[En ligne], 2006/2007
Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/Pharmaco.pdf>, [Consulté le
27 décembre 2012]
26. TEKNETZIAN M., *Corticoïdes*, Le Moniteur des Pharmacies, 2011, Cahier II du N° 2864,
16 p.
27. DELEPOULLE A-S., *Collyres et pommades ophtalmiques*, [En ligne], 2013
Disponible sur : http://www.pharmaciedelepouille.com/Collyres_pommades_ophtalmiques.htm, [Consulté le
04 mars 2014]
28. FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE, *Chapitre 14 – Corticostéroïdes*,
[En ligne], 2006/2007
Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.14.2.html>,
[Consulté le : 30 janvier 2014]

29. BODIN M., BARBEROT V., FRECHE C. *et al.*, *Corticothérapie : les clefs de la pratique*, Laboratoires HOUDE Ed, Paris, 150 p.
30. BALDOMIR E., *Les effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours. Mesures adjuvantes et conseils lors de la délivrance à l'officine*, Thèse de doctorat en pharmacie, Limoges : université de Limoges, 2011, 151 p.
31. KRAKOWSKI I., *La corticothérapie en cancérologie : indications et effets secondaires*, Laboratoires HOUDE Ed, Nancy, 31 p.
32. GRISON G., CHARAVIN-COCUZZA M., *Crèmes, pommades, lotions*, Le Moniteur des Pharmacies, 2010, Cahier II du N°2848, 16 p.
33. FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE, Chapitre 14 – Corticostéroïdes, [En ligne], 2006
Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.14.7.html#ID-163>, [Consulté le : 23 avril 2014]
34. OMEDIT CENTRE, *Quels médicaments par voie intrathécale ?*, [En ligne], 2013
Disponible sur : http://omedit-centre.fr/ITH/co/caracteristiques_traitement.html, [Consulté le 06 mai 2014]
35. SOCIETE CANADIENNE DU CANCER, *Anatomie et physiologie de l'œil*, [En ligne] 2014
Disponible sur : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/eye/anatomy-and-physiology/?region=qc>, [Consulté le 28 avril 2014]
36. EUREKA SANTE, *Les traitements des conjonctivites*, [En ligne], 2014
Disponible sur : <http://www.eurekasante.fr/maladies/yeux/yeux-rouges-conjonctivite.html?pb=traitements>, [Consulté le 30 avril 2014]
37. GERMAN C., BARBE J., THIEVENT S. *et al.*, *Vidal Recos : Recommandations et pratique*, 3^{ème} édition, Flammarion Ed, Issy les Moulineaux, 2011, 2220 p.
38. VITAL DURAND D., LE JEUNNE C., *Dorosz – Guide pratique des médicaments*, 32^{ème} édition, Maloine Ed, Paris, 2013, 1905 p.

39. BONTEMPS F., *L'asthme*, Le Moniteur des Pharmacies, 2014, Cahier II du N° 3029, 16 p.
40. CUSTANO I., CUDEMEC A., *Fiche de transparence 1999*, Agence du médicament, France, 1998, 255 p.
41. THOMAS-TEINTURIER C., *Le B.A.-ba des tests en endocrinologie pédiatrique*, John Libbey Eurotext Ed, Paris, 2006, 43 p.
42. LAROUSSE MEDICAL, Hématopoïèse, [En ligne], 2006
Disponible sur : <http://www.larousse.fr/archives/grande-encyclopedie/page/6547>, [Consulté le 11 septembre 2014].
43. RANDOUX A., *Biochimie Dynamique*, Boeck Supérieur Ed, 1997, 938 p.
44. LAROUSSE MEDICAL, Diurétique, [En ligne], 2006
Disponible sur : <http://www.larousse.fr/archives/grande-encyclopedie/page/4333>, [Consulté le 11 septembre 2014]
45. NATAF S., *Le tissu osseux*, [En ligne], 2009
Disponible sur : <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-osseux>, [Consulté le 11 septembre 2014]
46. CLUNIE G., KEEN R., *Ostéoporose*, Elsevier Ed, Issy-les-moulineaux, 2009, 198 p.
47. MEUNIER J-P, *L'ostéoporose*, MASSON Ed, Paris, 2002, 215 p.
48. CHANSON P., YOUNG J., *Endocrinologie*, DOIN Ed, 2000, Courtry, 535 p.
49. ASSOCIATION SURRENALES, *Syndrome et maladie de Cushing*, [En ligne], 2013
Disponible sur : <http://www.surrenales.com/syndrome-et-maladie-de-cushing>, [Consulté le 23 juin 2014]
50. BERTAGNA X., *Syndrome de Cushing*, [En ligne], 2006
Disponible sur : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=553, [Consulté le 26 mai 2014]

51. SFENDOCRINO.ORG, *Quelles sont les manifestations du syndrome de Cushing ?*, [En ligne], 2010
Disponible sur : <http://www.sfendocrino.org/cushing-infos/symptome.php>, [Consulté le 26 mai 2014]
52. LA REVUE PRESCRIRE, *Interactions médicamenteuses*, 2012, Vol. 32, N°350, 560 p.
53. CENTRE DE REFERENCE SUR LES AGENTS TERATOGENES, *Corticoïdes en cours de grossesse et d'allaitement*, [En ligne], 2011
Disponible sur : http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=15, [Consulté le 08 Avril 2014]
54. ORDRE DES PHARMACIENS, *Guide de stage de pratique professionnelle en officine*, 21^{ème} édition, Paris, 2014, 464 p.
55. SCHLIENGER J-L., *Diététique en pratique médicale courante*, Elsevier Masson Ed, Issy-les-Moulineaux, 2014, 407 p.
56. APFELBAUM M., ROMON M., DUBUS M., *Diététique et nutrition*, 7^{ème} édition, Elsevier Masson Ed, Issy-les-Moulineaux, 2009, 516 p.
57. BOUILLET NUTRITION, *Sel sans sodium*, [En ligne]
Disponible sur : <http://www.dietetique-bouillet.fr/hypertension/17-sel-sans-sodium.html>, [Consulté le 13 janvier 2015]
58. PLUMEY L., *Le grand livre de l'alimentation*, Eyrolles, Mayenne, 2014, 568 p.
59. PAULE N., *Se soigner par l'alimentation*, Odile Jacob Ed, Mayenne, 2008. p. 489
60. CHEVALLIER L., *51 ordonnances alimentaires*, Elsevier Masson Ed, Issy-les-Moulineaux, 2008, 260 p.
61. MEDART J., *Manuel pratique de nutrition*, 2^{ème} édition, De Boeck Ed, Bruxelles, 2009, 293 p.
62. HORDE P., *Ostéodensitométrie*, [En ligne], 2012
Disponible sur : <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/2124-osteodensitometrie>, [Consulté le 17 mars 2015]

63. HAUTE AUTORITE DE SANTE, *Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose*, [En ligne], 2006

Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf, [Consulté le 17 février 2015]

64. PEROCHEAU D., *Polyarthrite rhumatoïde*, [En ligne], 2006

Disponible sur : www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0D-dossier-polyarthrite/sommaire-polyarthrite.asp, [Consulté le 10 mars 2015]

65. DUFY R., *La cortisone*, [En ligne], 2014

Disponible sur : <http://catalogue.drouot.com/ref-drouot/lot-ventes-aux-encheres-drouot.jsp?id=1798473>, [Consulté le 31 mars 2015]

66. HAUTE AUTORITE DE SANTE, *Tableau d'indice de masse corporelle (IMC)*, [En ligne] 2009

Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/table_imc_230909.pdf, [Consulté le 29 avril 2014]

67. AGENCE MONDIALE ANTIDOPAGE, *Liste des interdictions 2014*, [En ligne], 2013

Disponible sur : http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-Prohibited-list/2014/WADA-prohibited-list-2014-FR.pdf, [Consulté le 27 février 2014]

68. DE ROUX P., *Biosynthèse et fonction des hormones stéroïdes et eïcosanoïdes*, [En ligne], 2007

Disponible sur : http://www.google.fr/imgres?sa=X&rlz=1T4ADFA_frFR480FR481&biw=1280&bih=673&tbnid=ZyISoPMQbW6q9M:&imgrefurl=http://clement.ad.free.fr/fac/biochimie/presentation.steroides.ecosanoides.pdf&docid=K-FUaDmSoELnWM&imgurl=x-raw-image:///6e6d10f3a0522967d, [Consulté le : 17 octobre 2013]

69. SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, *Corticoïdes*, [En ligne], 2011

Disponible sur : <http://www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour/Corticoides.html>, [Consulté le 28 janvier 2014]

70. AGENCE FRANCAISE DE LUTTE CONTRE LE DOPAGE, *Liste des substances interdites*, [En ligne], 2013

Disponible sur : <https://www.afld.fr/aut>, [Consulté le 27 février 2014]

71. FREDOT E., *Régimes*, Lavoisier Ed, 2011, Paris, 274 p.

72. CHANSON P., YOUNG J., *Traité d'endocrinologie*, Flammarion Médecine-Science Ed, Paris, 2007, 1183 p.

73. HILBERT G., *Syndrome de détresse respiratoire aiguë*, [En ligne], 2009

Disponible sur : <http://www.respir.com/doc/abonne/base/SDRA.asp>, [Consulté le 20 juin 2014]

N° d'identification :

TITRE

**LA CORTICOTHÉRAPIE : PRÉCAUTIONS D'EMPLOI ET CONSEILS À L'OFFICINE.
ÉTUDE SUR LA QUALITÉ DE VIE DE PATIENTS SOUS CORTICOTHÉRAPIE PROLONGÉE.**

Thèse soutenue le 08 Juin 2015

Par Lindsay BASTIAN

RESUME :

Au moins une fois dans leur vie, un grand nombre de patients a été traité par les corticoïdes. Cette classe médicamenteuse, connue pour ses nombreux effets thérapeutiques, est couramment prescrite pour traiter une grande diversité de pathologies.

Aujourd'hui, les corticoïdes sont considérés comme des médicaments irremplaçables.

Certes, de nombreux effets indésirables sont responsables de craintes et peuvent être la cause du non-respect de l'observance chez certains patients.

Une compréhension des précautions d'emploi et des divers conseils sont indispensables pour la réussite d'une corticothérapie, notamment en cure prolongée.

MOTS CLES :

CORTICOTHÉRAPIE – CORTICOÏDES – EFFETS INDÉSIRABLES – CONSEILS - OFFICINE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Gabriel TROCKLE	Laboratoire de Pharmacologie	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
③ – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
⑥ – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 08 Juin 2015

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Lindsay BASTIAN

Sujet :LA CORTICOTHÉRAPIE : PRÉCAUTIONS D'EMPLOI ET
CONSEILS À L'OFFICINE.ÉTUDE SUR LA QUALITÉ DE VIE DE PATIENTS SOUS
CORTICOTHÉRAPIE PROLONGÉE.Jury :

Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences

Directeur : M. Gabriel TROCKLE, Maître de Conférences

Juges : Mme Aurélie AUBRY, Pharmacien

Mme Valérie BOUDOCHA, Pharmacien titulaire

Vu,

Nancy, le

5 Juin 2015

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M. Stéphane GIBAUD

M. Gabriel TROCKLE

Vu et approuvé,

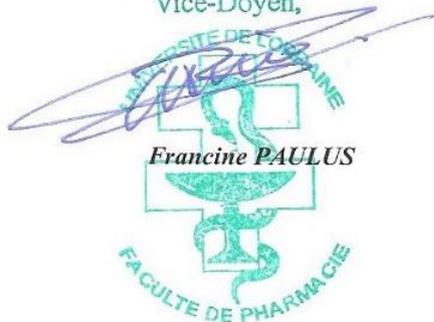
Nancy, le 11. 05. 2015

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Béatrice FAIVRE

Vice-Doyen,

Francine PAULUS



Vu,

Nancy, le

15 MAI 2015

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6705.