

N° Ref :.....

Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf-Mila

Institut des Sciences et de la Technologie

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire préparé En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème :

Étude des effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours

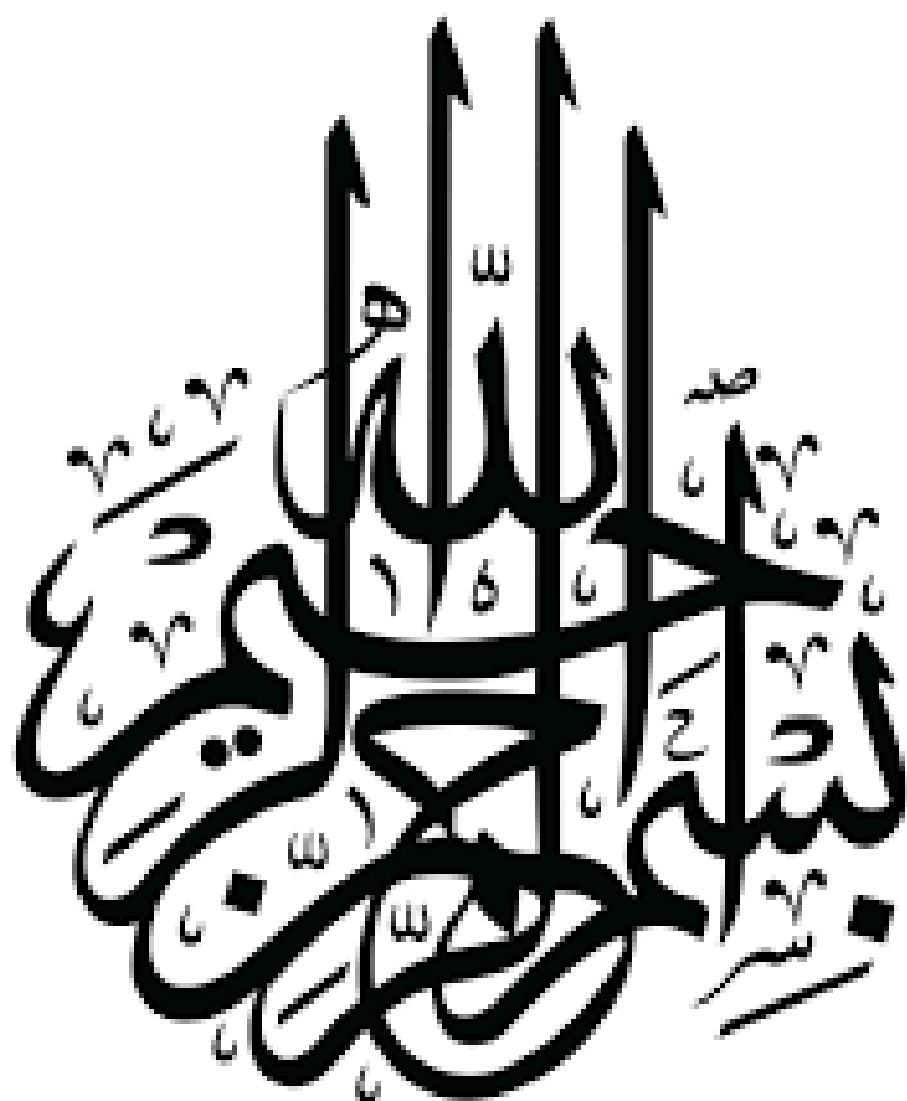
Présenté par :

- BOURAFA Khawla.
- DAMOUS Nada.
- LAIB Imane.

Devant le jury composé de :

Président :	Dr. AHMED-GAID Kelthoum	M.C.B. Centre Universitaire de Mila.
Examineur :	Dr. BOUTELAA Saber	M.C.A. Centre Universitaire de Mila.
Promotrice :	Dr. GHOUT Agena	M.C.B. Centre Universitaire de Mila.

Année Universitaire : 2022/2023





(يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ)





Remerciements

*Tout d'abord, je loue et remercie Dieu Tout-Puissant
de m'avoir donné tant de patience et de force pour accomplir
cet humble travail.*

*Au prophète Mohamad bien aimé paix et salut sur lui.
Un grand merci à **Dr GHOUT Agena** qui n'a épargné ni son
temps ni ses efforts pour me guider et m'orienter tout au long
de mon travail.*

*Mon grand respect à mes professeurs, et enseignants de tous
les cycles par lesquels je suis passé, du primaire à l'université.*

*Grand merci encore aux membres du jury
Dr. KHENNAOUI Badiset Dr.BOUTELAA Saber
pour avoir bien voulu accepter d'évaluer ce travail et lui
apporter les corrections nécessaires.*

*Enfin mes remerciements à tous ceux qui ont contribué de loin
ou de près à la réalisation de ce travail.*

Merci beaucoup





Dédicace

Je dédie ce modeste travail:

- À mes chers parents pour leur tendresse, leurs conseils, leurs sacrifices, leur présence à mes côtés et leur soutien*
- À mes grands parents pour leurs prières*
- À ma seule sœur Roufaïda qui sait toujours me faire sourire merci pour ton soutien et tes encouragements*
- À mon frère aîné et deuxième père Tariq pour m'avoir soutenu et conseillé*
- À mon frère cadet Rostom et à notre chouchou Ramy*
- À mon futur mari Ahmed, mon partenaire de vie Merci pour ton soutien, tes encouragements et d'avoir toujours cru en moi*
- À mon amis Ahlam Merci pour votre aide constante et d'avoir été là quand j'avais besoin de vous*
- À mes amies Asma et Khawla pour les bons jours passés ensemble et pour votre aide et votre soutien.*
- À mon binôme Imane et Nada Ce fut une période de beaucoup de rires, de larmes, de stress et de joie. Je vous souhaite à tous les deux le meilleur dans votre vie*

Je dédie ce travail à tous mes chers amis et que je connais

KHAWLA BOURAFIA



Dédicace



*Du profonde mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers, à ma famille
elle qui ma doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis
aujourd'hui*

Je dédie ce modeste travail

À mon père « Abd elwehab »

L'homme de ma vie, mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir.

À maman « Bariza »

*Pur son amour, et qu'elle m'a toujours témoignage de ma reconnaissance envers sa confiance,
accordé en ses sacrifices et sa tendresse.*

À mon marié « Lotfi »

*Qui n'ont pas cessée de mon conseiller, encourager et soutenir
Tout au long de mes études. Que Dieu le protège.*

À mon frère « Amine »

*Je te remercie pour ta prévenance à mon égard et pour tout ce que tu as fait pour moi, tes
sacrifices et ton dévouement.*

À mes belles-sœurs « Aziza » et « Narimane »

*Ceci est un témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je vous porte. Je vous
dédie ce travail avec mes meilleurs vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

À ma belle-sœur « Amina », son mari « Amer » et « leurs enfants »

Je souhaite à toute la petite famille bonheur et réussite, et la réalisation de tous vos souhaits.

À tous « mes amis »

En particulièrement Imane , kshawla , youssra bouhrour et chada bouchakouf.

Nada damous





Dédicaces

À mes chers parents, la source d'amour, de tendresse et de confiance qu'ils m'ont témoignée, ainsi que leur soutien, leur patience et leurs encouragements durant mon parcours scolaire.

- À mon mari Hamza qui m'a soutenue et qui a été la plus grande motivation.

- À mes sœurs Rahma, Roumaïssa, Soumaïa et Rokïa mon frère Wassim.

- À mes grands-parents pour leurs prières

- À mes amis sans exception, vous avez tout l'amour et merci pour votre soutien constant.

LAÏB IMANE



Table des matières

Remerciements	
Dédicace	
Table des matières	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1

Chapitre I : Généralité sur les corticoïdes

I. Généralité sur les corticoïdes.....	4
I.1. Historique.....	4
I.2. Épidémiologies	5
I.3. Corticoïdes	5
I.3.1. Définition	5
I.3.1.1. Traitements systémiques	6
I.3.1.2. Traitements locaux	6
I.4. Les corticostéroïdes naturels et stéroïdes de synthèse	6
I.4.1. Les corticoïdes naturels	7
I.4.1.1. Biosynthèse.....	7
I.4.1.2. Glande surrénale	7
I.4.1.3. Cortisol	8
I.4.2. Les stéroïdes de synthèse	10
I.4.2.1. Propriétés physico-chimiques.....	10
I.4.2.2. Relation structure activité des glucocorticoïdes de synthèse.....	11
I.4.2.3. Les différentes molécules synthétiques	12
I.4.3. Propriétés Pharmacocinétique	12
I.4.3.1. Absorption	12
I.4.3.2. Distribution.....	13

I.4.3.3. Métabolisme	13
I.4.3.4. Elimination	13
I.4.3.5. Les récepteurs de glucocorticoïdes	13
I.4.3.6. Mode d'action des glucocorticoïdes	17
I.4.4. Propriété Pharmacodynamique	18
I.4.4.1. Activité anti-inflammatoire	18
I.4.4.2. Activité immunosuppressive	19
I.4.4.3. Effet antiallergique	20
I.4.4.4. Effet vasoconstricteur	20

Chapitre II : Les effets indésirables de corticothérapie par voie orale

II. Les effets indésirables	23
II.1. Effets de la corticothérapie sur le système immunitaire	23
II.1.1. Sur l'immunité innée	23
II.1.2. Sur l'immunité adaptative	23
II.1.3. Risque infectieux	25
II.2. Effets métaboliques	25
II.2.1. Actions sur le métabolisme glucidique	25
II.2.1.1. Le diabète	26
II.2.1.2. Mécanismes d'apparition du diabète cortico-induit	26
II.2.1.3. Dysfonctionnement latent des cellules b de Langerhans	26
II.2.1.4. Hypersensibilité aux glucocorticoïdes	27
II.2.2. Action sur le métabolisme lipidique	27
II.2.3. Action sur le métabolisme protidique	28
II.2.4. Action sur le métabolisme osseux	28
II.2.5. Actions sur le métabolisme hydro-électrolytique	29
II.3. Effets sur le système musculo-squelettique	30
II.3.1. Effets des glucocorticoïdes sur la formation osseuse	30
II.3.2. Effets des glucocorticoïdes sur la résorption osseuse	31
II.3.3. Ostéoporose	32

II.3.4. Ostéoporose cortisonique :.....	33
II.3.5. Sur la formation osseuse	33
II.3.6. Les altérations de la résorption	33
II.3.7. Ostéonécroses aseptiques.....	33
II.3.8. La myopathie cortisonique.....	34
II.3.9. Atrophie musculaire.....	36
II.3.10. Rupture tendineuse.....	36
II.4. Troubles sexuels	36
II.5. Insuffisance surrénalienne	37
II.6. Effets de la corticothérapie sur le système nerveux	38
II.7. Effets sur le système cardio-vasculaire	39
II.7.1. Hypertension artérielle.....	39
II.7.2. Athérome	39
II.7.3. Complications ischémiques	40
II.7.4. Troubles du rythme cardiaque et morts subites	41
II.7.5. Prise de poids, lipodystrophie, dyslipidémie	42
II.8. Effets sur la peau	43
II.8.1. L'atrophie cutanée	43
II.8.2. Vergetures	44
II.8.3. L'acné cortisonique.....	44
II.8.4. Les télangiectasies	45
II.9. Effet ophtalmologique	45
II.9.1. Cataracte	45
II.9.2. Glaucome cortisonique	47
II.9.3. Chorioretinopathie séreuse centrale	49
II.9.4. Retard de cicatrisation	49
II.10. Complication rare de la corticothérapie.....	49
II.10.1. Les lipomatoses cortico-induites	49

Chapitre III : Précaution d'emploi et conseil

III. Précaution d'emploi et conseil.....	52
III.1. La durée de prescription.....	52
III.1.1. En urgence	52
III.1.2. La cure courte	52
III.1.2.1. Indications générales.....	53
III.1.3. Modalités de traitement	55
III.1.4. La cure prolongée	56
III.1.4.1. Bilan initial	57
III.1.4.2. Modalités de traitement.....	57
III.1.4.3. Surveillance du traitement	58
III.1.4.4. Modalités d'arrêt du traitement.....	59
III.1.5. Mode d'utilisation et efficacité.....	64
III.2. Les contres indication.....	64
III.2.1. Absolues	64
III.2.2. Relatives	65
III.2.3. Cas particulier de la cure courte	65
III.3. Grossesse et allaitement	65
III.3.1. Grossesse	65
III.3.2. Allaitement	66
III.4. Les médicaments existants	66
III.5. Les interactions médicamenteuses	67
III.6. Conseil à l'officine	69
III.6.1. Les mesures hygiéno-diététiques.....	69
III.6.2. Régime riche en protéines	69
III.6.3. Apport potassique	69
III.6.4. Supplémentation en calcium et vitamine D.....	70
III.6.5. Un repas type	70
III.6.6. L'activité physique	71

III.7. Les autres méthodes non médicamenteuses	71
III.7.1. Les conseils de prise	71
III.7.2. Les formes particulières d'administration	71
III.7.3. Risque infectieux	72
III.7.4. Attitude quotidienne	72
III.8. Divers conseils à l'officine.....	72
Conclusion.....	75
Références bibliographiques.....	78

المخلص

Abstract

Résumé

Liste des abréviations

ACFA : Arythmie complète parfibrillation auriculaire.

ACTH : Adréno-Corticotrophine Hormone.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AF1: Activation function 1.

AF2: Activation function 2.

AGP : α 1-acide glycoprotéine.

AGPI : Acide GrasPoly-Insaturé.

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AP-1 : Protéine activatrice-1.

ARN : Acide RiboNucléique.

ATP : Adénosine triphosphate.

BMP : Bonemorphogenic protéines.

CBP : CREB-bindingprotein.

CBP : Co activateur nucléaire ubiquitaire.

GRE : Élément sensible aux glucocorticoïdes.

CREB : Protéine de liaison aux éléments réactifs.

CRF :Corticolibérine.

CRH : Hormone libérant la corticotropine.

CRP : Protéine C réactive.

DAMPS : Modèles moléculaires associés au danger.

dl : Décilitre.

DXM :Dexaméthasone.

ECG : Eléctrocardiogramme.

GC : Glucocorticoïde.

GR : Récepteur des glucocorticoïdes.

GRE : élément de réponse aux glucocorticoides.

GRIP1 : La glucocorticoid receptor intermediary protein 1.

h : Heure.

H⁺ : Hydrogènes.

HAS : Haute Autorité de Santé.

HDL : Lipoprotéines de haute densité.

HPRA : hydatidose pulmonaire multiple.

Hsp : Protéines de choc thermique.
HSP : Protéines de choc thermique.
HTA : l'hypertension artérielle.
IGF-1 : l'insuline growth-factor1.
IL : Interleukine.
J : Jour.
K+ : Potassium.
kDa : Kilo Dalton.
Kg : Kilogramme.
L : Litre.
MC : Minéralocorticoïde
Mg : Milligramme.
ml : Millilitre.
mmol : Millimole.
Na+ : Sodium.
N-CoR : Corepresseur des Récepteurs Nucléaires.
NFAT : Facteur nucléaire des lymphocytes T activés.
NF-κB : Facteur nucléaire Kb.
NGRE : Élément de réponse négative aux glucocorticoïdes.
NLS : Séquences de localisation nucléaire.
NL : normal.
Nmol : Nanomole.
NO : Monoxyde d'azote.
OR : L'odd ratio.
OPG : L'ostéoprotégérine.
PAMPS : Modèles moléculaires associés aux agents pathogènes.
POMC : Pro-opiomélanocortine.
PRR : Récepteurs de reconnaissance de formes.
PLA2 : Phospholipides membranaires.
PTH : Parathormone.
P300 : Protein 300.
SAFB1 : Facteurs de fixation d'échafaudage B1.
SMRT : Synchronisation de taux d'unité de message unique.
SNC : Système nerveux central.

SRC1 : Coactivateur de récepteurs de stéroïdes 1.

STAT : Transducteur de signal et activateur de transcription = capteur de signal et activateur de la transcription.

SWI/SNF : switch/saccharose non fermentant.

TGF β : Transformer les facteurs de croissance β .

TIH : Thrombopénie induite par l'héparine.

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale.

μ g : Microgramme.

UI : Unité Internationale.

Liste des figures

Figure 01 : Localisation des glandes surrénales	8
Figure 02 : Structure macroscopique de la surrénale	8
Figure 03 : Structure chimique du cortisol	9
Figure 04 : Synthèse de cortisol à partir du cholestérol	10
Figure 05 : Les relations structure-activité	12
Figure 06 : Zones fonctionnelles du GR.....	15
Figure 07 : Fonctionnement du GR après activation par liaison du ligand (d'après 4).GR β s'oppose aux actions de GR α et inhibe l'activation des éléments de réponse GRE dépendants	16
Figure 08 : Effets de transrépression par les corticoïdes via le récepteur GR monomère (d'après 6). Par interaction protéine-protéine, la transcription est bloquée, induisant, par exemple, un effet anti-inflammatoire	16
Figure 09 : la structure de Récepteur a glucocorticoïdes	17
Figure 10 : Mode d'action de GC dans les cellules cibles	18
Figure 11 : Principaux effets inhibiteurs des glucocorticoïdes sur la réponse immunitaire anti-tumorale.....	24
Figure 12 : Les lignées rouges et blanches du sang	25
Figure 13 : Action Les corticoïdes sur le métabolisme lipidique et glucidique	28
Figure 14 : Activité du cortisol sur le métabolisme	29
Figure 15 : Les différentes parties du néphron avec les sites d'absorption et d'élimination ..	30
Figure 16 : Les différentes cellules osseuses.....	32
Figure 17 : Ostéonécroses de la tête fémoral.....	34
Figure 18 : Mécanisme physiopathologiques de la myopathie induit par les glucocorticoïdes.....	36
Figure 19 : Illustration surrénales.....	37
Figure 20 : dermatoporose, pseudocicatrices stellaires	43
Figure 21 : dermatoporose chez une malade traitée par corticothérapie systémique au long court pour maladie de Horton : atrophie, hématomes et érosions superficielles	44
Figure 22 : L'acné cortisonique.....	44

Figure 23 : acné cortisonique : aspect monomorphe papulo-pustuleux typique	45
Figure 24 : Cataracte totale visualisée à la lampe à fente.....	47
Figure 25 : Glaucome cortisonique	49
Figure 26 : Schéma-type d'un sevrage en méthylprednisolone donné au départ à la dose de 16 mg/jour pendant 1 ans	60
Figure 27 : Les trois obstacles à la décroissance d'une corticothérapie prolongée	63

Liste des tableaux

Tableau 01 : Les différents corticoïdes et leur puissance anti-inflammatoire.....	12
Tableau 02 : résumer des différentes propriétés pharmacodynamiques	21
Tableau 03 : Durée de prescription de la corticothérapie en cure court.....	53
Tableau 04 : Corticothérapie prolongée : principales règles de surveillance.....	59
Tableau 05 : Récapitulatif de l'interprétation des tests.....	62
Tableau 06 : Liste des principales molécules administrées par voie générale	66
Tableau 07 : Un repas type lors d'une corticothérapie au long cours	70

Introduction

Introduction

Malgré l'émergence de nouveaux traitements les corticoïdes restent très prescrits. Néanmoins, les preuves scientifiques notamment pour ce qui concernent les effets indésirables sont étonnamment peu nombreuses. Or, ces nombreux effets indésirables sont responsables d'une méfiance à l'égard de ces médicaments et d'une baisse de l'adhérence au traitement. L'étude des facteurs de risque d'effets indésirables et du ressenti de corticothérapie pourrait nous aider à adapter l'éducation thérapeutique et ainsi améliorer l'adhérence (**Morin, 2014**).

La corticothérapie est utilisable dans les différentes spécialités de la médecine, elle couvre un très large anel d'indications allant de l'eczéma de contact à la greffe d'organe. Les voies d'administration sont également très variées, allant du collyre à l'injection intraveineuse. Là où certaines molécules ne sont utilisées que dans des pathologies aiguës et d'autres dans les cas chroniques, la corticothérapie elle peut être utilisée en traitement de courte ou de longue durée (**Baldomir, 2011**).

Les corticoïdes sont largement prescrits et ont révolutionné la prise en charge des maladies auto-immunes, inflammatoires et allergiques. Les glucocorticoïdes ont un rôle important dans de nombreux processus biologiques (production, croissance, réaction inflammatoire et immunes, homéostasie hydro électrolytique, Phénomène de survie et de prolifération cellulaire) (**Hoefsloot, 2021**).

Leur utilisation prolongée peut induire des effets secondaires parfois graves. Il faudra donc ruser de précautions d'emploi pour réduire le risque d'apparition de ces effets en cours et à l'arrêt du traitement. La crainte des patients de développer des effets secondaires peut entraîner une mauvaise observance de la thérapeutique. Il sera donc d'une importance capitale, tant pour les médecins prescripteurs que pour les pharmaciens d'éduquer les patients sur l'importance du suivi des mesures préventives médicamenteuses et ou diététiques associées à la corticothérapie (**Baldomir, 2011**).

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 et les pathologies faisant appel aux corticoïdes sont nombreuses et diverses mais leur effets indésirables ne sont pas négligeables. C'est pour cela que la corticothérapie requière de nombreuses précautions d'emploi. Allons dans ce sens notre travail est divisé en trois chapitres dont le premier est consacré aux généralités sur les

corticoïdes suivi dans le deuxième chapitre par les effets indésirables de la corticothérapie et en termine avec les précautions d'emploi et conseil d'utilisation dans le dernier chapitre.

Chapitre I :
Généralité sur les corticoïdes

I. Généralité sur les corticoïdes

I.1. Historique

Tout commença en 1845 quand Thomas Addison décrit les conséquences cliniques des maladies des glandes surrénales dans sa publication « On the Constitutional and Local Effects of the Suprarenal Capsules » à propos de 11 cas. En 1856, Charles Edouard Brown Sequard démontre le rôle vital des surrénales par des expériences d'ablation chez l'animal **(Le Jeunne, 2012)**.

Il a été le premier à poser l'hypothèse de l'existence des substances (les hormones) secrétées dans le sang pour atteindre des organes distants. Elles sont mises en évidence en 1930-1936, ainsi que leur rôle sur le métabolisme glucidique pour la cortisone et sur le bilan sodé pour la déoxycorticostérone. À la même époque, Hans Seyle, endocrinologue, se consacre d'abord à l'étude des hormones stéroïdes (Textbook of Endocrinology, 1943). De là, il se tourne vers la physiologie des glandes surrénales et dès 1950, il montre dans son ouvrage fondamental « Stress » comment les hormones corticosurrénales sont mises en circulation à l'occasion des réactions de l'organisme aux agressions violentes (brûlures, traumatismes, etc.) **(Le Jeunne, 2012)**.

Tadeus Reichstein de l'université de Basel (Suisse), Philip Showalter Hench et Edward Clavin Kendall de la Mayo Clinic Rochester sont lauréats en 1950 du prix Nobel de physiologie et de médecine « pour leurs découvertes sur les hormones du cortex des glandes surrénales, leur structure et leurs effets biologiques ». Leurs travaux sur les hormones corticosurrénales ont abouti à l'isolement de la cortisone. Kendall et son groupe, parallèlement à Reichstein à l'université de Bâle en Suisse, réussissent, à partir d'extraits très complexes, à isoler, caractériser structuralement et proposer des voies de synthèses d'au moins quatre hormones bioactives, dont la cortisone **(Le Jeunne, 2012)**.

Les propriétés anti-inflammatoires de la cortisone, démontrées par Philip Hench à la Mayo Clinic, Rochester, ont ouvert la voie à la thérapeutique par les corticoïdes. Les hormones substitutives les plus élaborées sont l'hydrocortisone ou cortisol et la 9 α fludrocortisone plutôt que la déoxycorticostérone. Dans la foulée, Roussel et son équipe réussissent à synthétiser la cortisone en grande quantité sous forme d'acétate puis d'hydrocortisone avec les premières administrations à l'homme. C'est dans les 30 dernières années que le mode d'action précis des corticoïdes a été individualisé : mise en évidence en 1980 de l'action moléculaire et cellulaire des corticoïdes, en 1985–1987 identification de la

structure du récepteur intra-cytoplasmique aux corticoïdes et en 1990 les mécanismes d'induction et d'inhibition de la transcription des différents gènes par les glucocorticoïdes sont décrits, ouvrant des perspectives à des nouvelles molécules ayant des modes d'action sélectifs au niveau de la transcription des gènes (**Le Jeunne, 2012**).

I.2. Épidémiologies

Les glucocorticoïdes sont très largement utilisés pour des pathologies diverses allant des maladies chroniques respiratoires aux maladies auto-immunes (**Trijau et al., 2016**).

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 (**Bastian, 2015**).

I.3. Corticoïdes

I.3.1. Définition

Le terme « corticoïdes » est une contraction de corticostéroïdes et correspond aux hormones naturelles sécrétées par les corticosurrénales ainsi qu'à leurs dérivés synthétiques. Elles comprennent les glucocorticoïdes physiologiques synthétisés par la corticosurrénale (zone fasciculée) qui sont des hormones stéroïdes à activité métabolique essentielle et les dérivés synthétiques possédant tout ou partie de leurs propriétés biologiques essentiellement utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires puissantes mais qui possèdent également des propriétés minéralocorticoïdes essentiellement. Les autres hormones sécrétées sont l'aldostérone par la zone glomérulée et les androgènes par la zone réticulée. La médullosurrénale appartient au système sympathique et fabrique des catécholamines, essentiellement l'adrénaline. Cette action anti-inflammatoire puissante et souvent spectaculaire s'accompagne d'effets indésirables plus ou moins inéluctables qui sont à l'origine des difficultés de prescription de ces médicaments (**Le Jeunne, 2012**).

Les corticoïdes de synthèse sont prescrits selon deux modalités (Traitements systémiques, Traitements locaux) (**Le Jeunne, 2012**).

I.3.1.1. Traitements systémiques

La voie orale est la forme systémique la plus utilisée. Le traitement intraveineux correspond souvent aux urgences comme un rejet aigu de greffe, une inondation alvéolaire au cours d'une vascularité. Les corticoïdes sont alors administrés à forte dose sous forme de bolus de 500 à 1000 mg d'équivalent prednisone, trois jours consécutifs et relayés par voie orale (**Le Jeunne, 2012**).

I.3.1.2. Traitements locaux

Dermocorticoïdes, infiltration, inhalation, instillation (gouttes oculaires, nasales, auriculaires), lavements ont pour objectif de réduire les complications systémiques. En fonction de la durée prévisible d'une corticothérapie on définit : les cures courtes, les traitements de longue durée. Les corticothérapies en cure courte qui sont en général bien tolérées et nécessitent moins de précautions. Le traitement est inférieur à 14 jours, en général entre cinq à dix jours. Elles ne doivent pas être répétées trop souvent sous peine de devenir des corticothérapies prolongées (**Le Jeunne, 2012**).

Les corticothérapies de longue durée qui sont définies comme durant plus de trois mois, à des posologies supérieures à 7,5 mg/j de prednisone ou équivalent. En fonction des dérivés de synthèse, les corticoïdes ont des effets anti-inflammatoires plus ou moins puissants et des effets minéralocorticoïdes différents. Le corticoïde de synthèse de référence est la prednisone (**Le Jeunne, 2012**).

I.4. Les corticostéroïdes naturels et stéroïdes de synthèse

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou glucocorticoïdes sont des dérivés synthétiques des hormones naturelles (cortisol et cortisone) (**Le Jeunne, 2012**).

Ils ont une durée d'action plus longue, une activité anti-inflammatoire plus importante et des propriétés minéralocorticoïdes moindre que la molécule mère (corticoïdes naturels) (**Curie, 2006**).

Ils sont une des classes médicamenteuses les plus largement utilisées en médecine à travers l'ensemble des spécialités, comme anti-inflammatoires, anti-œdémateux et comme immunosuppresseurs et aussi bien utilisés en cure courte comme traitement d'appoint qu'au long cours comme traitement de fond de nombreuses maladies systémiques (**Bertin, 2002**).

I.4.1. Les corticoïdes naturels

Le terme « corticoïdes » est une contraction de corticostéroïdes et correspond aux hormones naturelles (cortisol) sécrétées par les corticosurrénales. Elles comprennent les glucocorticoïdes physiologiques synthétisées par la zone fasciculée de la corticosurrénale, à partir du cholestérol à la suite de transformations enzymatiques initiées par l'hormone ACTH, libérée selon un cycle nycthéral, par le lobe antérieur de l'hypophyse (**Le jeune ,2012**).

I.4.1.1. Biosynthèse

Ces hormones sont sécrétées par les glandes surrénales et leur synthèse est placée sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien (**Folligan et al., 2005**).

I.4.1.2. Glande surrénale

Les glandes surrénales sont deux glandes endocrines de forme triangulaire, situées au pôle supérieur de chaque rein, dans la loge rétropéritonéale, aise de la loge rénale. Elles sont entourées du fascia périrénal ainsi que d'un important tissu conjonctif et adipeux. Chacune est vascularisée par trois artères qui forment un plexus dans la capsule de la glande : l'artère surrénale inférieure, l'artère surrénale moyenne, la ou les artère(s) surrénale(s) supérieure(s). Le drainage veineux s'effectue par la veine surrénale principale, rejoignant la veine cave à droite et la veine rénale à gauche. Les glandes surrénales sont divisées en deux structures bien distinctes sur les plans anatomiques, histologiques, physiologiques, et fonctionnels :

- La médullosurrénale est une zone centrale, rougeâtre et de consistance molle, dérivée du neuro-ectoderme et des cellules de la crête neurale.
- La corticosurrénale, quant à elle, est une zone périphérique, gris jaunâtre et de consistance ferme, dérivée du tissu mésodermique.

Elles sont responsables de la sécrétion de plusieurs hormones impliquées dans la gestion des situations de stress (glucocorticoïdes, catécholamines), dans l'homéostasie hydrosodée (minéralocorticoïdes), mais aussi des androgènes (**Turquetil et Reznik, 2019**).

Située en surface de la glande surrénale, sous la capsule, la corticosurrénale est à l'origine de la synthèse d'hormones stéroïdes à partir du cholestérol. Elle comprend trois parties concentriques qui se distinguent sur le plan histologique et fonctionnel : la zone glomérulée, la zone fasciculée et la zone réticulée. Les cellules stéroïdogènes du cortex surrénalien partagent cependant des caractéristiques histologiques communes : elles

présentent un réticulum endoplasmique lisse très développé, de nombreuses mitochondries à crêtes tubulaires, des vacuoles lipidiques et des amas pigmentaires de lipofuscine (Turquetil et Reznik, 2019).

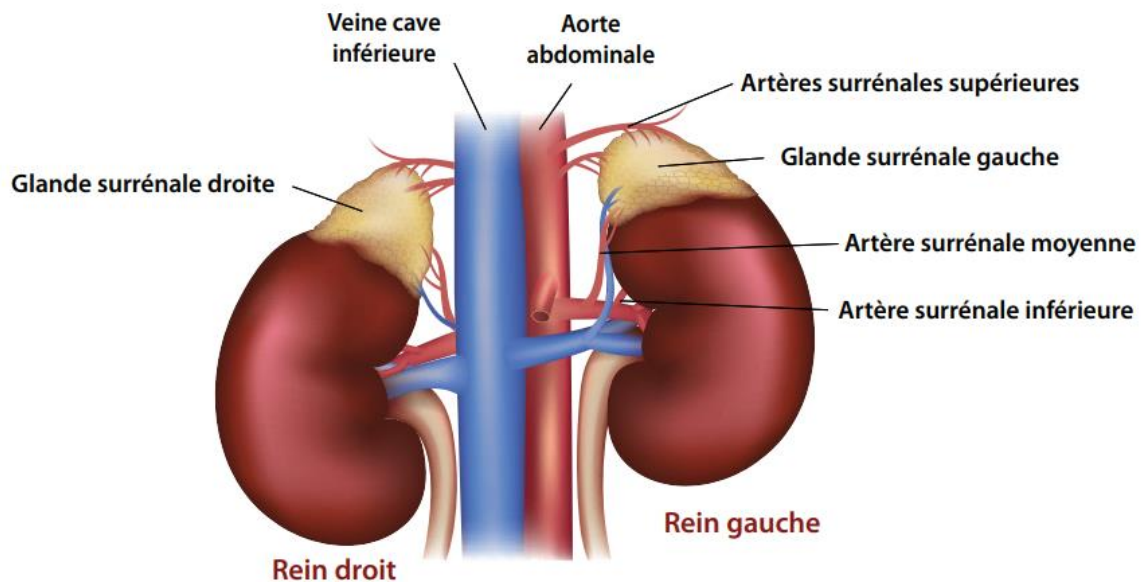


Figure 01 : Localisation des glandes surrénales (Turquetil et Reznik, 2019).

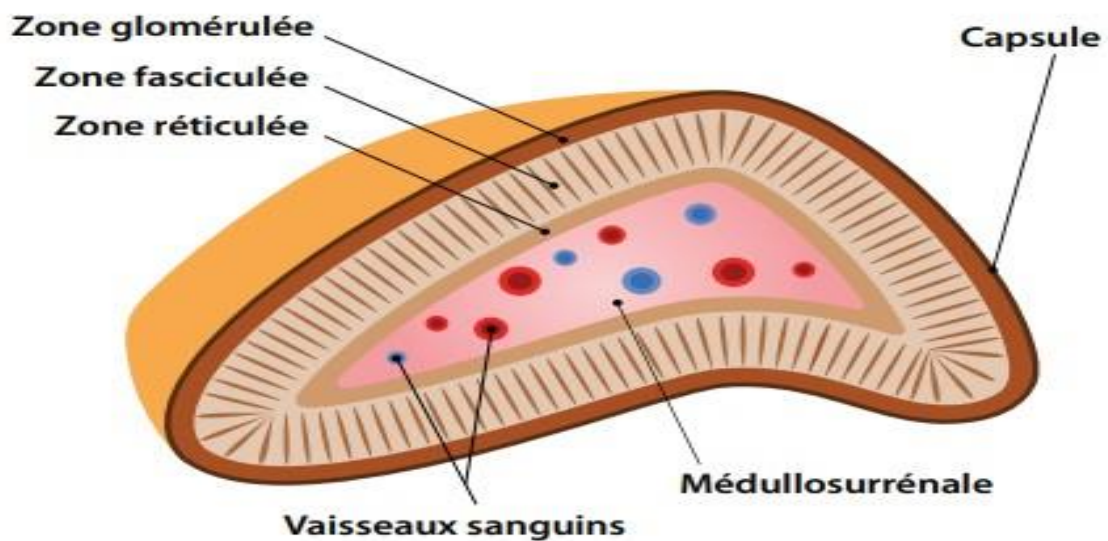


Figure 02 : Structure macroscopique de la surrénale. (Turquetil et Reznik, 2019).

I.4.1.3. Cortisol

Toutes les hormones surrénales sont synthétisées à partir du cholestérol. Le chef de file des GC (glucocorticoïdes) est le cortisol. Le cortisol a pour rôle le maintien de l'homéostasie métabolique et énergétique. Il va être responsable de la mobilisation rapide des glucides, lipides et protéides en cas de réponse à un stress (hypoglycémies, traumatismes,

anesthésies générales, actes chirurgicaux, exposition au froid, administration de pyogènes, brûlures, émotions intenses) (**Jacob, 2008**).

Ils concourent à l'équilibre hydro-électrolytique et influencent les fonctions musculaires, cardio-vasculaires, rénales et cérébrales, toutes ces actions étant qualifiées de physiologiques car se manifestant dans un organisme sain (**Carre et al., 2003**).

Le cortisol possède également des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives retrouvées uniquement lorsque l'organisme est dans un état pathologique inflammatoire. Ce sont ces dernières propriétés qui vont être exploitées en thérapeutique (**Carre et al., 2003**).

La carence en hormones surrénaliennes va entraîner les signes cliniques suivants : anorexie, diminution du poids, asthénie, hypotension artérielle, hypoglycémies et parfois même une pigmentation cutanéomuqueuse appelée mélanodermie. Cette atteinte cutanée ne sera présente que lors d'une insuffisance surrénale primaire (**Oliver, 2009**).

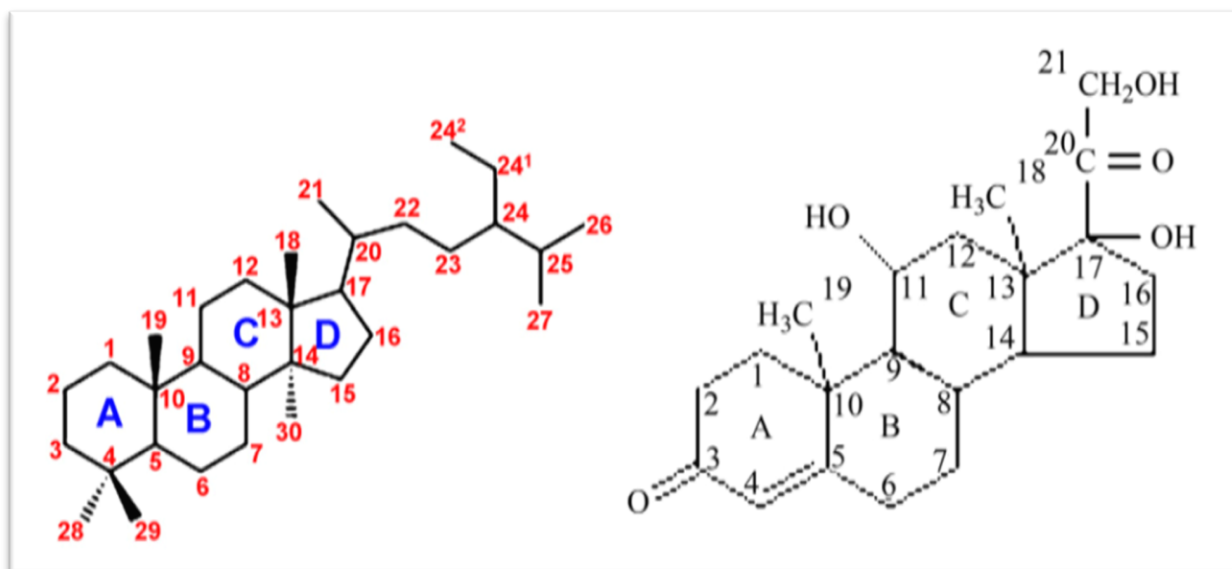


Figure 03 : Structure chimique du cortisol (**Jeunne, 2012**).

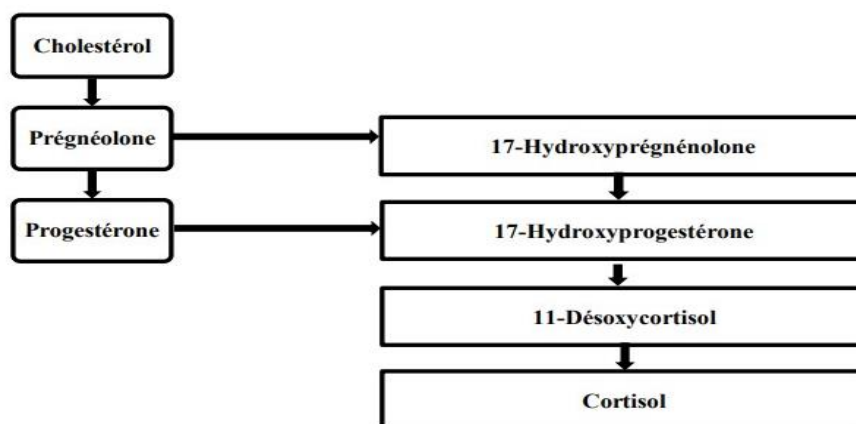


Figure 04 : Synthèse de cortisol à partir du cholestérol (Faure, 2009).

I.4.2. 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 (Wechsler et Chosidow, 1997).

Ils sont utilisés dans les autres indications thérapeutiques (anti-inflammatoires, immunosuppressives, anti-allergiques) et sont définis en :

- Corticoïdes à effets courts (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone), de pouvoir anti-inflammatoire 4 à 5 fois supérieur à celui du cortisol.
- Corticoïdes à effets intermédiaires (triamcinolone, paraméthasone), de pouvoir anti-inflammatoire 5 à 10 fois supérieur à celui du cortisol.
- Corticoïdes à effets prolongés (bêtaméthasone, dexaméthasone, cortivazol), de pouvoir anti-inflammatoire 25 à 30 fois supérieur à celui du cortisol (jusqu'à 60 fois pour le cortivazol) (Pillon, 2011).

I.4.2.1. Propriétés physico-chimiques

Les 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 (Richard et al., 1997).

I.4.2.2. Relation structure activité des glucocorticoïdes de synthèse

Les glucocorticoïdes présentent une homogénéité de structure avec le noyau prégnane qui possède des fonctions indispensables à l'activité biologique et des fonctions modulant cette activité.

Hydrocortisone ou cortisol est caractérisée par une insaturation en 4-5, des fonctions cétones en 3 et 20 et un OH en 21 (action minéralocorticoïde) selon la figure (5) (**Baldomir, 2011**).

Les différences entre les composants sont dues aux substitutions en 17 α et en 11 (OH en β pour le cortisol et cétone pour la cortisone) essentielles pour l'activité glucocorticoïde. De nombreuses tentatives de substitution et de désaturation ont lieu à partir de ces molécules princeps pour trouver des dérivés aux propriétés anti-inflammatoires majoritaires tout en diminuant leurs propriétés minéralocorticoïdes afin de limiter les effets latéraux obligatoires par une affinité plus ou moins importante pour les récepteurs minéralocorticoïdes. Les résultats ont plus ou moins de succès. Les plus simples sont les dérivés définis par une double liaison 1-2 qui intensifie l'activité anti-inflammatoire (**Baldomir, 2011**).

En fonction des substitutions sur les différents carbones, les propriétés varient : La fluoration en C6 ou C9 augmente l'activité anti-inflammatoire mais aussi l'activité minéralocorticoïde. La rétention hydro-sodée est diminuée par les substitutions OH ou CH₃ en C16 ou C17, ce qui permet d'obtenir un pouvoir anti-inflammatoire multiplié par 5 à 40, un pouvoir de rétention hydro-sodée minime mais un effet freinateur hypophysaire accru. La méthylation améliore la solubilité comme la Méthylprednisolone. Un certain nombre de modifications supplémentaires rendent les molécules encore plus lipophiles destinées alors à une action topique (**Baldomir, 2011**).

Sur le carbone C11 : Fonction cétone (cortisone et prednisone) la réduction en fonction hydroxyle (hydrocortisone et prednisolone) au niveau hépatique. La présence de cet oxygène est obligatoire pour avoir une activité anti-inflammatoire, mais pas pour les effets MC. L'hydroxyle sur le carbone C21 est présent sur tous les corticostéroïdes naturels et la plupart des analogues de synthèse. Il confère l'action MC (pouvoir de rétention hydrosodée). La double liaison entre les carbones C1 et C2 augmente l'effet anti-inflammatoire, la néoglucogenèse d'environ 2 (5 fois par rapport) l'hydrocortisone et diminue la métabolisation. Les GC possédant cette liaison se nomment les delta-1 corticoïdes.

(Prednisone, prednisolone) Le groupement méthyl en position 6 α augmente l'effet anti-inflammatoire et diminue un peu les effets MC (Baldomir, 2011).

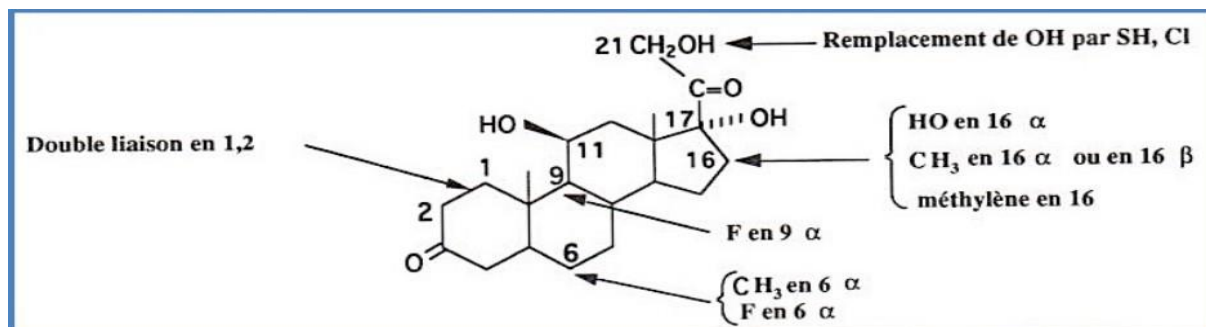


Figure 05 : Les relations structure-activité (Buchwald et Bodor, 2003).

I.4.2.3. Les différentes molécules synthétiques

Les différentes molécules synthétiques et leurs puissances anti-inflammatoires et minéralo-corticoïdes ainsi que leur demi-vie sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 01 : Les différents corticoïdes et leur puissance anti-inflammatoire (pillon, 2011).

Molécule	Équivalent de dose (à 20 mg de cortisone)	Effet anti-inflammatoire	Effet minéralo-corticoïde	Demi-vie
Bêtaméthasone	0,75 mg	30	0	36-54 heures
Cortisone	25 mg	1	0,8	8-12 heures
Cortivazol	—	60	0	—
Dexaméthasone	0,75 mg	30	0	> 60 heures
Méthylprednisolone	4 mg	5	0,5	36-54 heures
Prednisolone	5 mg	4	0,8	18-36 heures
Prednisone	5 mg	4	0,8	18-36 heures
Triamcinolone	4 mg	5	0	36-54 heures

I.4.3. Propriétés Pharmacocinétique

I.4.3.1. Absorption

La voie orale est la plus communément utilisée en cas de traitement d'une affection chronique et entraîne des effets systémiques importants. La plupart des corticoïdes sont absorbés rapidement en moins de 30 minutes. La voie rectale est équivalente à la voie orale en termes de toxicité systémique (Maiter, 2017).

Les corticoïdes sont de nature lipophile et donc bien absorbés (80%) sous forme active (inchangés), seule la Prednisone est une pro-drogue métabolisée en Prednisolone par le foie (**pillon, 2011**).

I.4.3.2. Distribution

La distribution s'effectue en fonction de la fixation aux protéines plasmatiques et de la pathologie elle-même. La fixation protéique des corticoïdes est variable, de 70 à 90 % selon les molécules (**pillon, 2011**).

Les corticoïdes sont transportés par l'albumine (forte capacité mais faible affinité) et la transcortine (faible capacité mais forte affinité). Seule la fraction libre traverse la membrane cellulaire (**Le Jeunne, 2012**).

La mesure de la durée de l'inhibition de l'axe corticotrope permet de déterminer la demi-vie biologique du glucocorticoïde. Les glucocorticoïdes dont la durée d'action est moyenne (demi-vie biologique 12-36 h) sont les dérivés les plus maniables. Ce sont les glucocorticoïdes de référence en thérapeutique : Prednisone, Prednisolone et Méthylprednisolone. La demi-vie, plasmatique de ces trois corticoïdes est superposable (1,5 à 3,5 h) (**Vieillard, 2008**).

I.4.3.3. Métabolisme

Les corticoïdes ont un effet de premier passage hépatique important, ils sont métabolisés dans le foie par hydroxylation et conjugaison. Ces métabolismes sont le fait des cytochromes et de la P glycoprotéine. La Prednisone est transformée en Prednisolone au niveau hépatique par 11- β -hydroxylation. Le métabolisme est mal connu, mais dépendant du cytochrome CYP3A4 au niveau hépatique. La Méthylprednisolone est très sensible aux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques. Le Budésonide subit un effet de premier passage important expliquant son action locale dans les entérocolites inflammatoires (**pillon, 2011**).

I.4.3.4. Elimination

Les corticoïdes sont éliminés par la voie rénale sous forme inactive (**Le Jeunne, 2012**).

I.4.3.5. Les récepteurs de glucocorticoïdes

I.4.3.5.1. Définition

Les récepteurs aux glucocorticoïdes sont retrouvés dans presque tous les types cellulaires et permettent aux GCs de jouer plusieurs rôles dans l'organisme, notamment au

niveau du métabolisme, dans les systèmes immunitaire et cardiovasculaire ainsi que dans le rein. C'est au niveau de ce dernier que nos travaux de recherche se sont précisément portés (Nguyen, 2008).

Comme celui des autres stéroïdes (androgènes, estrogènes, progestérone, aldostérone), le GR appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires. Chaque récepteur comprend une structure modulaire de 5 à 6 régions (dénommées d'A à F), avec en position N-terminale les régions A-B porteuses d'une zone d'activation autonome (AF1, activation function 1), indépendante de la présence de glucocorticoïdes, les régions C et E correspondant au domaine de liaison à l'ADN et à celui de la liaison du ligand, la région D étant une zone charnière (figure 6) (Lecomte, 2006).

Il existe une deuxième zone d'activation, AF2, qui dépend de la liaison des glucocorticoïdes et qui est située dans le domaine de liaison à l'ADN et dans celui de la liaison du ligand à la partie C-terminale de la protéine GR. GR interagit avec des coactivateurs avec un domaine AF2 fonctionnel. En l'absence de ligand, le récepteur est situé dans le cytoplasme et est lié à des protéines de choc thermique (hsp) ainsi qu'à d'autres protéines. Après liaison du cortisol libre, les GR subissent des modifications conformationnelles, se dissocient des protéines hsp, s'homodimérisent et sont transloqués vers le noyau grâce aux nuclear localization sequences (NLS). Le récepteur dimérisé interagit avec des éléments de réponse de l'ADN pour le stéroïde considéré (GRE, glucocorticoid responsive element) et d'autres facteurs de transcription dans la région promotrice du gène (figure 7) (Lecomte, 2006).

L'interaction avec un GRE peut être positive, activant la synthèse d'enzymes de la néoglucogenèse, par exemple, ou négative, comme pour la synthèse d'ostéocalcine, de pro-opiomélanocortine (POMC) ou de prolactine. Le GR monomère module par ailleurs le taux de transcription de gènes ne contenant pas de GRE, comme AP-1, nuclear factor κ B (NF- κ B) et STAT-5, par des interactions protéine-protéine (figure 8) (Lecomte, 2006).

La transcription est activée par des coactivateurs et inhibée par des corépresseurs.

Parmi les coactivateurs, on retrouve les coactivateurs p160 comme le steroid receptor coactivateur 1 (SRC1) ou la glucocorticoid receptor intermediary protein 1 (GRIP1), ainsi que les coactivateurs p300 comme CREB-binding protein (CBP), p/CAF, SWI/SNF et DRIP. CBP est un coactivateur nucléaire ubiquitaire qui interagit avec le complexe de transcription basal. CBPp300 exercent des interactions protéine-protéine non seulement avec le cAMP responsive

élément binding protein (CREB), mais aussi avec les récepteurs stéroïdiens nucléaires et d'autres facteurs de transcription. CBP-p300 et SRC1 ont une activité histone acétyltransférase capable de décompacter l'ADN. Beaucoup d'autres cofacteurs sont à découvrir. Les corépresseurs sont moins bien connus : ils agissent soit par compétition avec les coactivateurs, soit en bloquant la transmission du message. N-CoR est un corépresseur bien défini qui rend l'ADN plus compact et active la désacétylation des histones. La liste des corépresseurs n'est pas close elle non plus (SMRT, SAFB1...) (**Lecomte, 2006**).

Le gène codant le GR est situé sur le chromosome 5. Il contient 9 exons. Il existe deux sites de coupure de l'exon 9, conduisant à deux variants, GR α et GR β . Le premier correspond à la forme classique du récepteur qui lie le cortisol et les glucocorticoïdes. Il est exprimé de façon ubiquitaire dans virtuellement tous les tissus et entraîne une transactivation ou une transrépression selon les éléments GRE qui interagissent et les cofacteurs associés. Le second, GR β , ne lie pas les glucocorticoïdes et agit comme un inhibiteur dominant négatif faible de GR α (figure 7) (**Lecomte, 2006**).

Ce phénomène est commun à d'autres récepteurs stéroïdiens, ceux de la progestérone (hPRA exerce un effet dominant négatif sur hPRB) et de l'estradiol, dont ER β module certaines actions de ER α dans certains tissus (**Lecomte, 2006**).

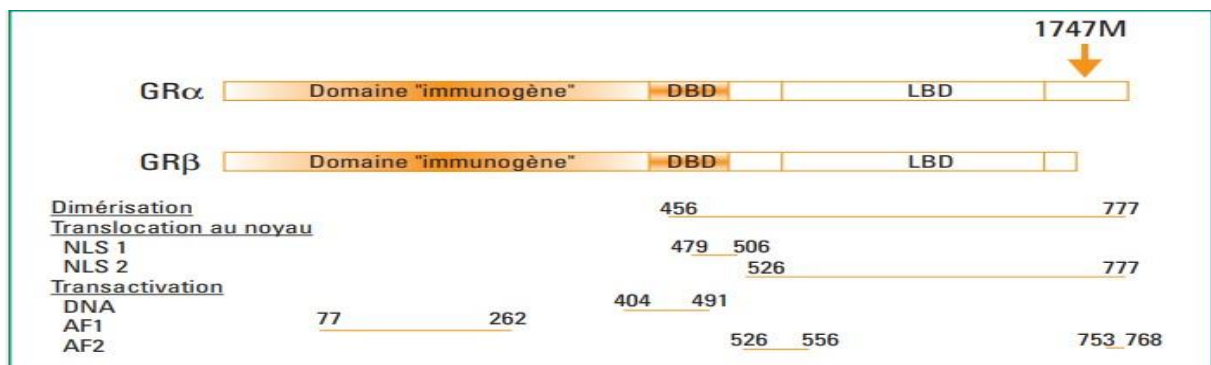


Figure 06 : Zones fonctionnelles du GR (Lecomte, 2006).

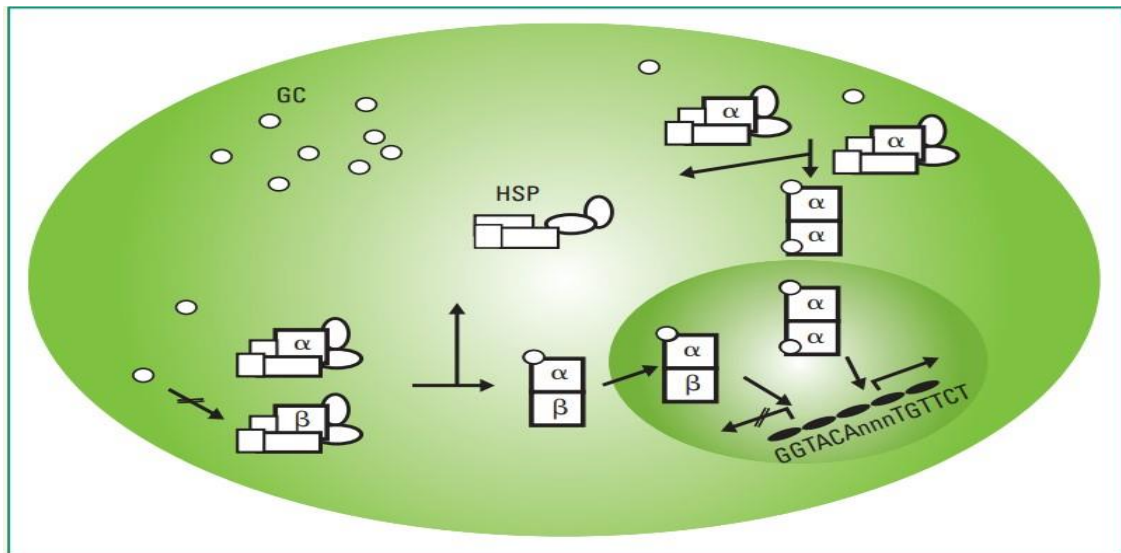


Figure 07 : Fonctionnement du GR après activation par liaison du ligand (d'après 4). GR β s'oppose aux actions de GR α et inhibe l'activation des éléments de réponse GRE dépendants (Lecomte, 2006).

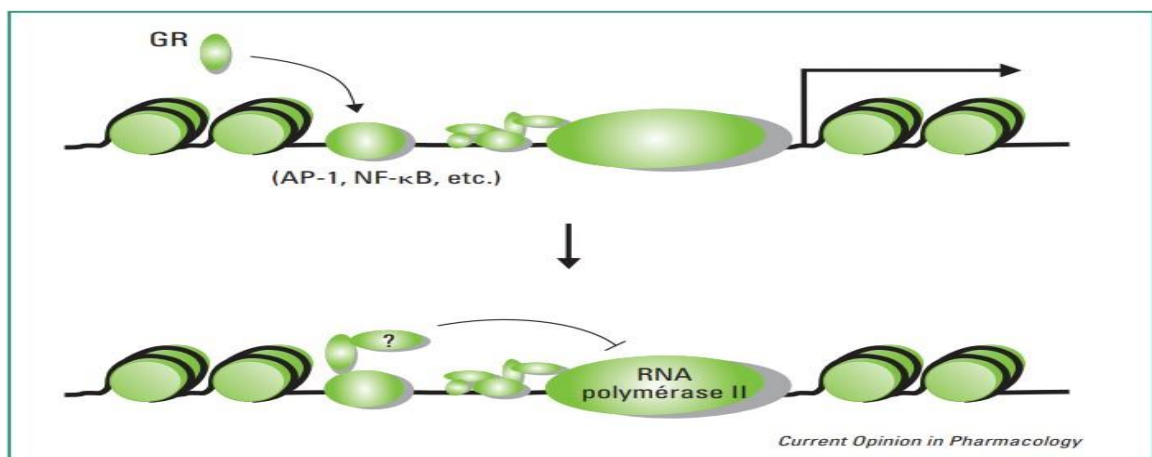


Figure 08 : Effets de transrépression par les corticoïdes via le récepteur GR monomère (d'après 6). Par interaction protéine-protéine, la transcription est bloquée, induisant, par exemple, un effet anti-inflammatoire (Lecomte, 2006).

I.4.3.5.2. La structure de récepteur

De manière classique, les GC accomplissent leur effet en liant l'isoforme du GR. chez l'humain, cette protéine de 95 kDa est formée de l'association de 777 acides aminés (Michele, 2009).

Le GR est exprimé de manière ubiquitaire dans les cytoplasmes et sa densité par cellule varie entre 200 à 30000 récepteurs. L'affinité pour le cortisol, principal hormone de stress chez l'humain, est de 5-10 nM, ce qui corrèle avec la concentration de l'hormone libre dans le

plasma. Le GR est divisé en trois domaines, le premier situé en N – terminal permet la transcription lors de la liaison à l'ADN du récepteur, le second permet la liaison à la troisième. la liaison à l'hormone. Le GR inactif fait partie d'un complexe totalisant 300 kDa formé des protéines chaperones heat shock proteins HSP90, HSP70 et HSP27, de même qu'une immunophiline. Les différents domaines du GR sont représentés dans la figure qui suit (Michele, 2009).

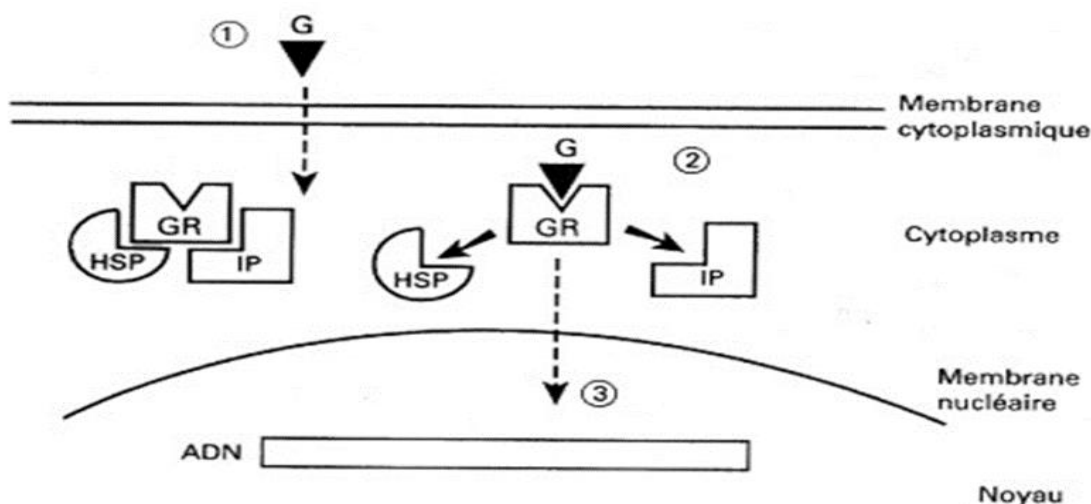


Figure 09 : la structure de Récepteur a glucocorticoïdes (Jollin, 2011).

I.4.3.6. Mode d'action des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont une famille d'hormones synthétisées à partir du cholestérol en suivant une cascade enzymatique complexe. Ces hormones sont essentiellement sécrétées par les glandes surrénales sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire mais également par d'autres organes comme la peau et l'intestin où ils ont un rôle dans l'homéostasie locale (Talabér et *al.*, 2013).

Les glucocorticoïdes sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques comme la croissance, la reproduction, le métabolisme, la régulation du système nerveux central, l'équilibre hydro-électrolytique ou encore le fonctionnement du système immunitaire. Sur le plan moléculaire, les glucocorticoïdes sont des molécules lipophiles qui franchissent librement la membrane cellulaire pour se lier au récepteur des glucocorticoïdes (GR), un récepteur intra cytosolique de la famille des récepteurs nucléaires (Lin et Wang, 2016).

Le complexe glucocorticoïdes/GR migre alors dans le noyau pour moduler l'expression de nombreux gènes. Les glucocorticoïdes peuvent activer ces gènes soit par liaison directe à

des séquences activatrices les GRE (Glucocorticoïd response element) ou inhibitrices, les NGRE (Negative Glucocorticoïd Response Element), soit par interaction indirecte sur d'autres facteurs de transcription (**Lin et Wang, 2016**).

On estime que dans certains types cellulaires notamment les cellules du sang mononuclées, les glucocorticoïdes pourraient avoir un effet sur l'expression de 20 % du génome (**Galon et al., 2002**).

Enfin les glucocorticoïdes ont un effet non génomique sur plusieurs voies de signalisation, et sont par exemple capables d'induire l'apoptose de certains types cellulaires (**Panettier et al., 2019**).

Le mécanisme d'action des glucocorticoïdes est résumé dans la figure 10

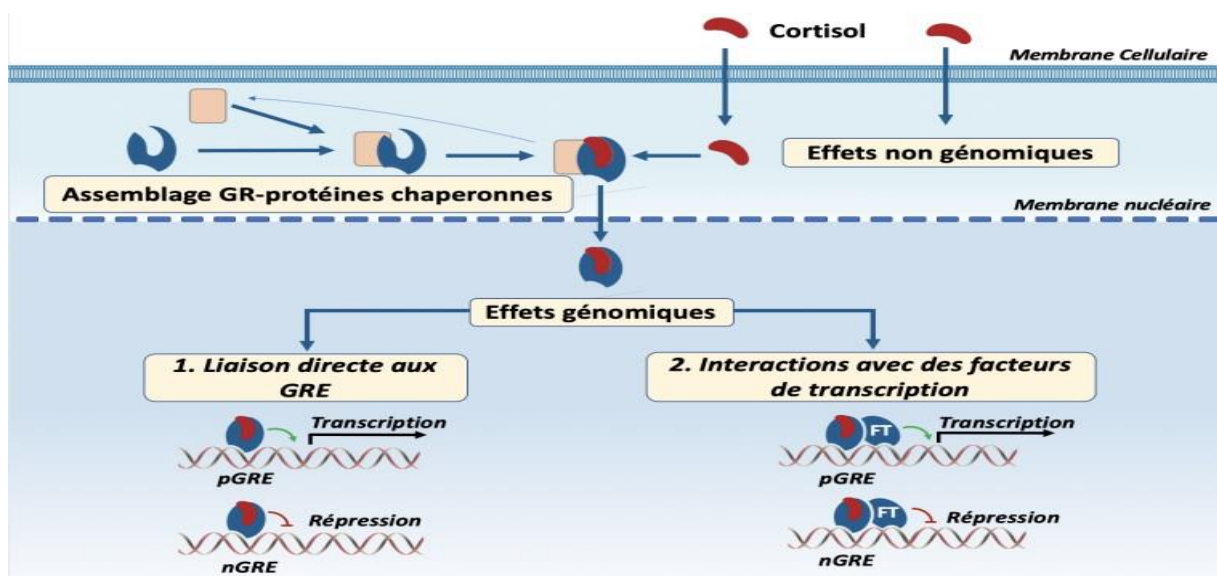


Figure 10 : Mode d'action de GC dans les cellules cibles (Ostermann, 2020).

I.4.4. Propriété Pharmacodynamique

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 (**Omejs, 2008**).

I.4.4.1. Activité anti-inflammatoire

Les glucocorticoïdes diminuent fortement la réaction inflammatoire précoce et ses manifestations cliniques (chaleur, douleur, œdème, rougeur). L'action est complexe : effet vasoconstricteur et diminution au niveau de la zone agressée de la perméabilité capillaire en

réduisant la sécrétion de substances vasodilatatrices (histamine, sérotonine) associé à une réduction de l'extravasation liquidienne et cellulaire (polynucléaires et macrophages) en inhibant l'expression des molécules d'adhésion de type I-CAM1. A la phase précoce, il existe une diminution de la libération des kinines vaso-actives (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) à partir des protéines plasmiques et inhibition du processus de phagocytose des macrophages **(Bibas, 2017)**.

Les corticoïdes inhibent aussi la synthèse des prostaglandines en empêchant la libération de l'acide arachidonique à partir de ses réserves phospholipidiques membranaires, par l'intermédiaire de protéines membranaires, les lipocortines. Pour cette raison, les corticoïdes inhibent à partir de l'acide arachidonique aussi bien la voie de la lipo-oxygénase (inhibition des leucotriènes) que celle de la cyclo-oxygénase, alors que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'ont une action inhibitrice que sur celle de la cyclooxygénase. Enfin, sur la phase effectrice de l'inflammation : ils diminuent la production de monoxyde d'azote (NO) par suppression du gène du NO synthase 2, ils inhibent la prolifération fibroblastique (et par conséquent la synthèse de collagène et de mucopolysaccharides) **(Bibas, 2017)**.

I.4.4.2. Activité immunosuppressive

Les glucocorticoïdes diminuent l'antigénicité des cellules et diminuent la prolifération lymphocytaire. Tout d'abord, les glucocorticoïdes inhibent la synthèse des cytokines (qui interviennent non seulement dans l'activation de la réaction inflammatoire mais aussi dans l'activation de la réaction immunitaire), et entraînent une diminution d'expression des molécules d'histocompatibilité (CMH II) sur les cellules présentatrices d'antigènes, les macrophages **(Bibas, 2017)**.

Ensuite, les glucocorticoïdes sont responsables d'une redistribution du secteur vasculaire vers les compartiments lymphoïdes (rate, moelle osseuse, ganglions lymphatiques, canal thoracique) des macrophages, lymphocytes, polynucléaires éosinophiles, polynucléaires basophiles et mastocytes, d'où une diminution de leurs taux circulants respectifs **(Bibas, 2017)**.

Enfin les glucocorticoïdes modifient l'activation et les fonctions des cellules du système immunitaire : inhibition de la maturation des monocytes en macrophages, diminution du chimiotactisme, de la phagocytose et de la production de monoxyde d'azote des monocytes-macrophages, diminution du chimiotactisme, de la phagocytose et du stress oxydatif des

polynucléaires neutrophiles, diminution de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires éosinophiles, diminution de l'activation et de la prolifération des lymphocytes en inhibant la production d'IL-2 (l'IL2 stimule la prolifération lymphocytaire et la différenciation de la réponse des lymphocytes T auxiliaires) avec une diminution nette du nombre de lymphocytes circulants, notamment les lymphocytes T CD4, et diminution de la production des immunoglobulines par les lymphocytes B **(Bibas, 2017)**.

I.4.4.3. Effet antiallergique

C'est un effet puissant et rapide se base sur l'empêchement de la dégranulation des mastocytes et des basophiles, sous l'influence de l'allergène et des IgE spécifiques **(Jeunne, 2012)**.

Les réactions allergiques sont déclenchées après l'interaction entre l'allergène et des IgE spécifiques, elles-mêmes fixées par leurs régions constantes (portion Fc) aux récepteurs aux IgE de haute affinité (FcεRI) abondamment exprimés à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Cette fixation déclenche l'agrégation des récepteurs, puis la scission du phosphatidyl inositol diphosphate intramembranaire, activant la dégranulation cellulaire et libérant ainsi les médiateurs de l'allergie (histamine, sérotonine, leucotriènes...) **(Omejs, 2008)**.

Les corticoïdes, en inhibant cette scission, bloquent le relargage des médiateurs, les IgE fixées sur leurs récepteurs spécifiques à la surface du basophile ou du mastocyte deviennent incapable de les activer. L'effet antiallergique des corticoïdes est puissant et très rapide, s'exerçant alors même que l'allergène et les IgE spécifiques de cet allergène sont présents **(Omejs, 2008)**.

I.4.4.4. Effet vasoconstricteur

Les corticoïdes possèdent un effet vasoconstricteur propre en particulier au niveau des petits vaisseaux cutanés. Ils diminuent la perméabilité capillaire **(pillon, 2011)**.

Tableau 02 : résumer des différentes propriétés pharmacodynamiques (Bibas, 2017).

Activités Pharmacologiques	Mécanisme d'action	Conséquences biologiques
Activités anti-inflammatoires	Inhibition de la production de cytokines pro inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF alpha) Inhibition de l'expression de molécules d'adhésion (ICAM) Inhibition de la phospholipase A2 et de la cyclooxygénase de type 2 Inhibition de la NO synthase inducible.	-Diminution de l'afflux de macrophages et de granulocytes sur le site inflammatoire -Diminution de la migration transendothéliale des cellules phagocytaires -Inhibition de la synthèse d'eicosanoïdes proinflammatoires (Prostaglandines, thromboxane, leucotriènes) -Diminution de la production d'espèces radicalaires.
Activités Immunosuppresseurs	Diminution de l'expression des molécules du CMH II Inhibition de la production d'IL-2	-Diminution de l'antigénicité des protéines -Diminution de la prolifération lymphocytaire
Activités Anti-allergiques	Inhibition de la production des cytokines (IL-4 et IL-5) Diminution de polynucléaires éosinophiles et le nombre de mastocytes	-Inhibition de la libération de l'histamine

Chapitre II :
Les effets indésirables de
corticothérapie par voie orale

II. Les effets indésirables

La corticothérapie est le traitement par les glucocorticoïdes. Cependant il y a le traitement de courte durée et le traitement prolongé. Le traitement de courte durée est utilisé dans les maladies aiguës par contre le traitement prolongé dans la maladie chronique. Il y a des accidents graves causés par ce traitement que nous mentionnons (**Haïdara, 2021**).

II.1. Effets de la corticothérapie sur le système immunitaire

Les glucocorticoïdes sont de puissants anti-inflammatoires et vont inhiber le système immunitaire à plusieurs niveaux :

II.1.1. Sur l'immunité innée

Les cellules de l'immunité innée possèdent des récepteurs, les PRR (Pattern Recognition Receptors) impliqués dans la reconnaissance des signaux de dangers issus d'agents pathogènes, les PAMPS (Pathogen-Associated Molecular Patterns) ou résultant d'agression cellulaire, les DAMPS (Danger-Associated Molecular Patterns). Les glucocorticoïdes vont interférer avec les voies de transduction de ces signaux notamment NF- κ B (Nuclear Factor Kappa B) et AP-1 (**Lefort, 2019**).

Ils sont également capables de diminuer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires produites en réponse aux signaux de danger et de diminuer les capacités de recrutement des leucocytes sur le site de l'inflammation, via la réduction de production de chemokines et de molécules d'adhésion endothéliale comme les sélécines E. Enfin les glucocorticoïdes diminuent les phénomènes de vasodilatation et de fuite capillaire liés à l'inflammation, en inhibant la sécrétion de prostaglandines et de bradykinines. Ces propriétés antioédémateuses liées à l'inflammation sont à l'origine de leur utilisation dans les syndromes compressifs en cancérologie où les tumeurs notamment cérébrales vont générer un œdème péritumoral en partie responsable de la compression (**Lefort, 2019**).

II.1.2. Sur l'immunité adaptative

Les glucocorticoïdes inhibent les mécanismes impliqués dans l'immunité adaptative, en agissant en particulier sur les lymphocytes T. Au niveau de la synapse immunologique, les glucocorticoïdes diminuent la présentation des molécules du CMH de classe I et II par les CPA, ainsi que l'expression de molécules de co-stimulation dont CD 80 et 86 ou encore de cytokines comme l'IL-2. La cascade d'activation intracellulaire du signal TCR est aussi

perturbée par l'inhibition des voies NFκB et NFAT (Nuclear factor of activated T cells) (Lefort, 2019).

L'ensemble de ces interactions aboutit à une diminution de la capacité d'activation des lymphocytes T et une diminution de leur prolifération. Les glucocorticoïdes ont également un effet pro-apoptotique sur les lymphocytes T. Si cette propriété est utilisée depuis longtemps dans le traitement des hémopathies malignes, il semble que ces mécanismes apoptotiques diffèrent selon le type de lymphocytes T et de leur stade d'activation et de différenciation. Enfin les glucocorticoïdes ont un effet polarisant sur les LT. En modifiant la balance d'expression de certains gènes (Augmentation de FOXP3 et diminution de Tbet), ils vont avoir un effet délétère sur les réponses LTH1 et LTH17 impliquées dans la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Ils vont par contre favoriser la réponse TH2 et l'action des LTreg plutôt impliqués dans la régulation de cette réponse (via la production de cytokines immunosuppressives IL-4 et IL-10) (Lefort, 2019).

Les glucocorticoïdes ont également un probable effet sur l'inhibition de la réponse immunitaire humorale en diminuant notamment la production d'immunoglobulines, mais celui-ci est moins connu. Les principaux mécanismes d'inhibition du système immunitaire par les glucocorticoïdes sont repris dans la figure 11 (Lefort, 2019).

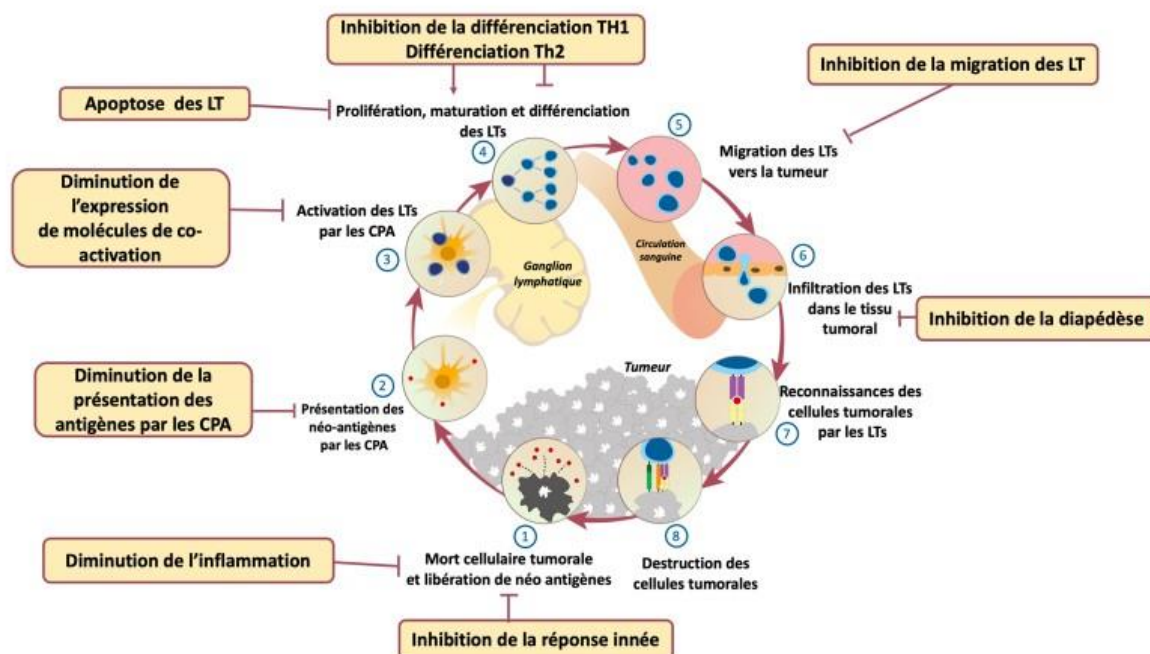


Figure 11 : Principaux effets inhibiteurs des glucocorticoïdes sur la réponse immunitaire anti-tumorale (Lefort, 2019).

II.1.3. Risque infectieux

Les corticoïdes agissent sur les éléments figurés du sang (Figure 12). 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 (**Bastian, 2015**).

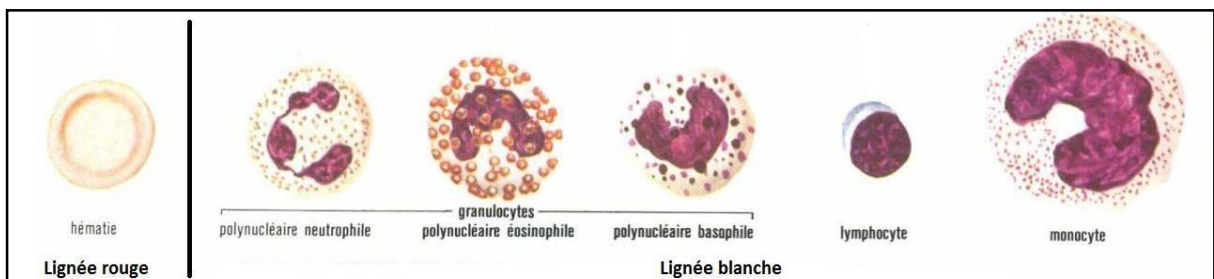


Figure 12 : Les lignées rouges et blanches du sang (Bastian, 2015**).**

II.2. Effets métaboliques

II.2.1. Actions sur le métabolisme glucidique

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 (**Ostermann, 2020**).

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 (**Ostermann, 2020**).

C'est cette activité qui donne leur nom de glucocorticoïde au cortisol et à la cortisone. Physiologiquement, leur rôle est de protéger le système nerveux central d'une carence en glucide, en stimulant la néoglucogenèse et la diminution de l'utilisation de glucose par les tissus périphériques. Ces actions permettent, physiologiquement, une normalisation de la glycémie, et une augmentation de son stockage (**Ostermann, 2020**).

En cas de traitement, la balance physiologique est perturbée, entraînant dans un premier temps une hyperglycémie « chronique », pouvant in fine conduire à une intolérance au glucose puis à un diabète (**Ostermann, 2020**).

II.2.1.1. Le diabète

Les effets secondaires de la corticothérapie sont nombreux, notamment infectieux et métaboliques. Parmi ces effets secondaires, l'apparition d'un diabète ou le déséquilibre d'un diabète préexistant constitue des situations cliniques fréquentes (**Gagliardi et Jeunne, 2012**).

L'effet hyperglycémiant des glucocorticoïdes (GCS) est connu depuis longtemps, dès les modèles de surrénalectomie chez le chien qui remontent à 1908 et qui provoquaient une hypoglycémie. D'adiponectine ainsi que de préciser les facteurs qui influencent l'apparition d'un diabète et les modalités thérapeutiques des diabètes cortico induits (**Gagliardi et Jeunne, 2012**).

II.2.1.2. Mécanismes d'apparition du diabète cortico-induit

La susceptibilité à développer un diabète cortico-induit peut-être en rapport avec un dysfonctionnement latent des cellules β de Langerhans du pancréas précipité par les GCS ou en rapport avec une sensibilité accrue des tissus aux GCS (**Gagliardi et Jeunne, 2012**).

II.2.1.3. Dysfonctionnement latent des cellules b de Langerhans

Les GCS sont capables d'induire une insulino-résistance. Ainsi, chez des rats traités par dexaméthasone (DXM), le risque de diabète cortico-induit serait en rapport avec un déficit de la sécrétion insulinaire destinée à vaincre l'insulino-résistance créée par les GCS (**Gagliardi et Jeunne, 2012**).

Chez l'homme, l'administration de 15 mg/j de DXM pendant 48 h chez des sujets sains, ayant une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) normale, entraîne la même résistance à l'insuline que lors d'un clamp hyperglycémique. Cet effet est observé chez tous les sujets. C'est le pic précoce d'insulinosécrétion survenant après injection intraveineuse de glucose de chaque individu, qui permet de définir les « hauts » et les « faibles répondeurs », qui conditionneraient l'adaptation à la DXM (**Gagliardi et Jeunne, 2012**).

Ainsi, les GCS seraient capables de produire les mêmes effets métaboliques chez tous les individus, mais ils n'entraîneraient l'apparition d'un diabète que chez ceux ayant une incapacité à s'adapter par une augmentation de l'insulinosécrétion. Bien que cela ne soit pas formellement démontré, un déficit d'insulinosécrétion participerait à la fois au développement d'un diabète cortico-induit et à celui d'un diabète de type 2 (**Gagliardi et Jeunne, 2012**).

En effet, des apparentés de patients diabétiques ayant une HGPO normale n'ont pas tous la même réponse à une HGPO associée à la prise de GCS et seuls certains d'entre eux ont une réponse hyperglycémique en présence de GCS. Vingt-six pour cent de ces individus sont devenus diabétiques de type 2 après sept ans de suivi alors que seulement 4 % de ceux qui n'avaient pas une réponse hyperglycémique en présence de GCS le sont devenus (**Gagliardi et Jeunne, 2012**).

II.2.1.4. Hypersensibilité aux glucocorticoïdes

Une hypersensibilité génétiquement déterminée aux GCS pourrait également favoriser l'apparition d'un diabète cortico-induit. Les polymorphismes du gène du récepteur aux GCS seraient impliqués et en particulier le polymorphisme N363S, qui serait associé à une hypersensibilité aux GCS (**Gagliardi et Jeunne, 2012**).

En effet, chez les individus hétérozygotes pour le polymorphisme N363S, une dose faible de DX entraîne un freinage plus efficace de la sécrétion du cortisol, ainsi qu'une réponse insulinaire plus forte avec une glycémie comparable. L'insulino résistance induite par la DXM serait plus importante chez les sujets porteurs du polymorphisme N363S, ce qui entraînerait secondairement une sécrétion insulinaire plus forte. Inversement, d'autres polymorphismes favoriseraient une résistance aux GCS (**Rossum et al., 2002**).

Enfin, l'expression accrue du récepteur aux GCS au niveau musculaire pourrait favoriser l'apparition du diabète, car elle est corrélée à l'IMC, à la résistance à l'insuline et à la quantité de masse grasse (**Whorwood et al., 2002**).

Ainsi, ces anomalies métaboliques seraient secondaires à un effet majoré de GCS endogènes, associées à une expression accrue des récepteurs aux GCS. Cette conception de l'hypersensibilité aux GCS liée à un polymorphisme du récepteur ne fait toutefois pas l'unanimité et l'impact sur la réponse aux GCS n'est pas clairement établi (en particulier leur action sur leurs gènes cibles) (**Gross et al., 2009**).

II.2.2. Action sur le métabolisme lipidique

Dans les adipocytes, les corticoïdes inhibent la synthèse des longues chaînes d'acides gras, et favorisent l'action des hormones lipolytiques. Ces deux mécanismes entraînent une libération de glycérol et d'acides gras. Le premier peut être utilisé comme substrat dans la synthèse de glucose, alors que ces derniers sont une source d'énergie alternative pour les tissus périphériques.

Au cours d'un traitement prolongé, on notera ainsi la présence de lipodystrophie, mais aussi d'une modification de la biologie sanguine avec une augmentation des triglycérides (Ostermann, 2020).

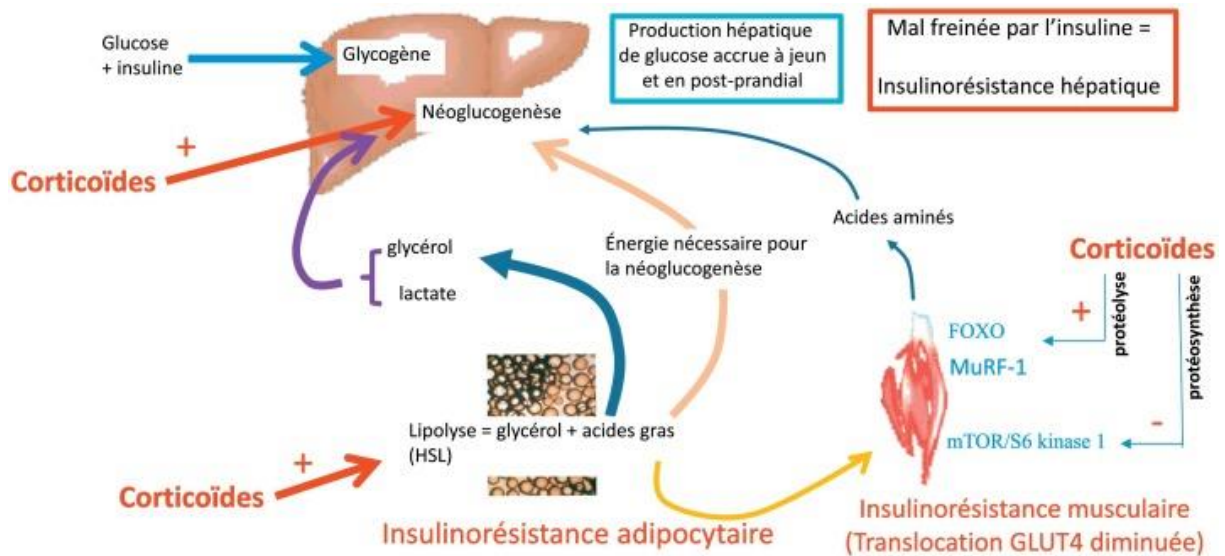


Figure 13 : Action des corticoïdes sur le métabolisme lipidique et glucidique (Bastin et Andreelli, 2020).

II.2.3. Action sur le métabolisme protéidique

Elle découle du point précédent : les acides aminés circulants, mobilisés à partir de différents tissus, sont des substrats des enzymes impliqués dans la production de glucose. Cette mobilisation dérive d'une augmentation du catabolisme des protéines dans les différents tissus, notamment les muscles (Ostermann, 2020).

Lors d'un traitement prolongé, l'utilisation des tissus organiques comme substrats aboutit à une perte importante de ceux-ci, surtout au niveau musculaire, pouvant aller jusqu'à une myopathie (Ostermann, 2020).

II.2.4. Action sur le métabolisme osseux

Les glucocorticoïdes agissent, à dose physiologique, sur le remodelage et la formation osseuse. La cortisone diminue l'absorption digestive de calcium, augmente son élimination, et agit également en diminuant la synthèse de 1,25-OH-D3. Les pertes calciques stimulent la parathyroïde, entraînant une augmentation de la résorption osseuse par diminution de la durée de vie et de l'activité des ostéoblastes (Ostermann, 2020).

De façon indirecte, les corticoïdes agissent par modification de la testostéronémie, voire des taux d'estradiol (Ostermann, 2020).

En cas de traitement prolongé, une ostéoporose plus ou moins importante pourra être détectée par des examens. Cette diminution de la masse osseuse est fonction de différents paramètres qui dépendent à la fois du patient, mais aussi de la durée du traitement et de la dose de corticoïdes (**Ostermann, 2020**).

Il peut être résumé par le schéma suivant :

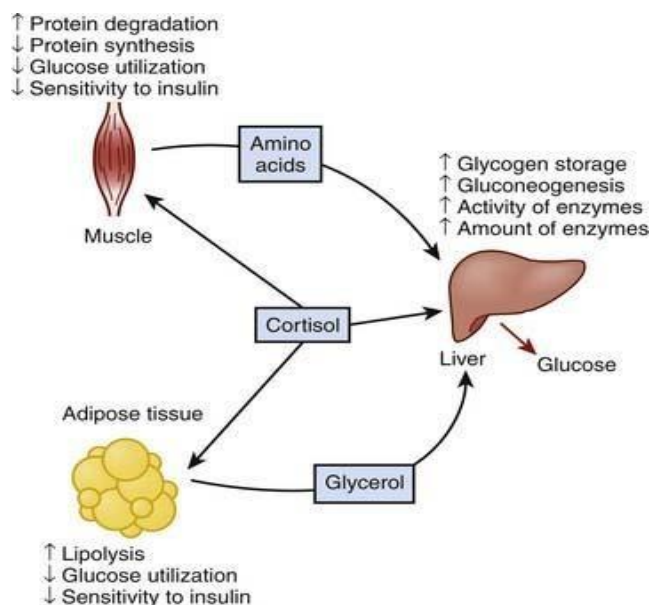


Figure 14 : Activité du cortisol sur le métabolisme (**Ostermann, 2020**).

II.2.5. 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 15) (**Brion, 1998**).

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. Concernant la fuite potassique, elle encourt, au niveau cardiovasculaire, à une hypokaliémie et favorise des torsades de pointes. Cette fuite provoque également des crampes musculaires, une asthénie, des paresthésies et une constipation (**Brion, 1998**).

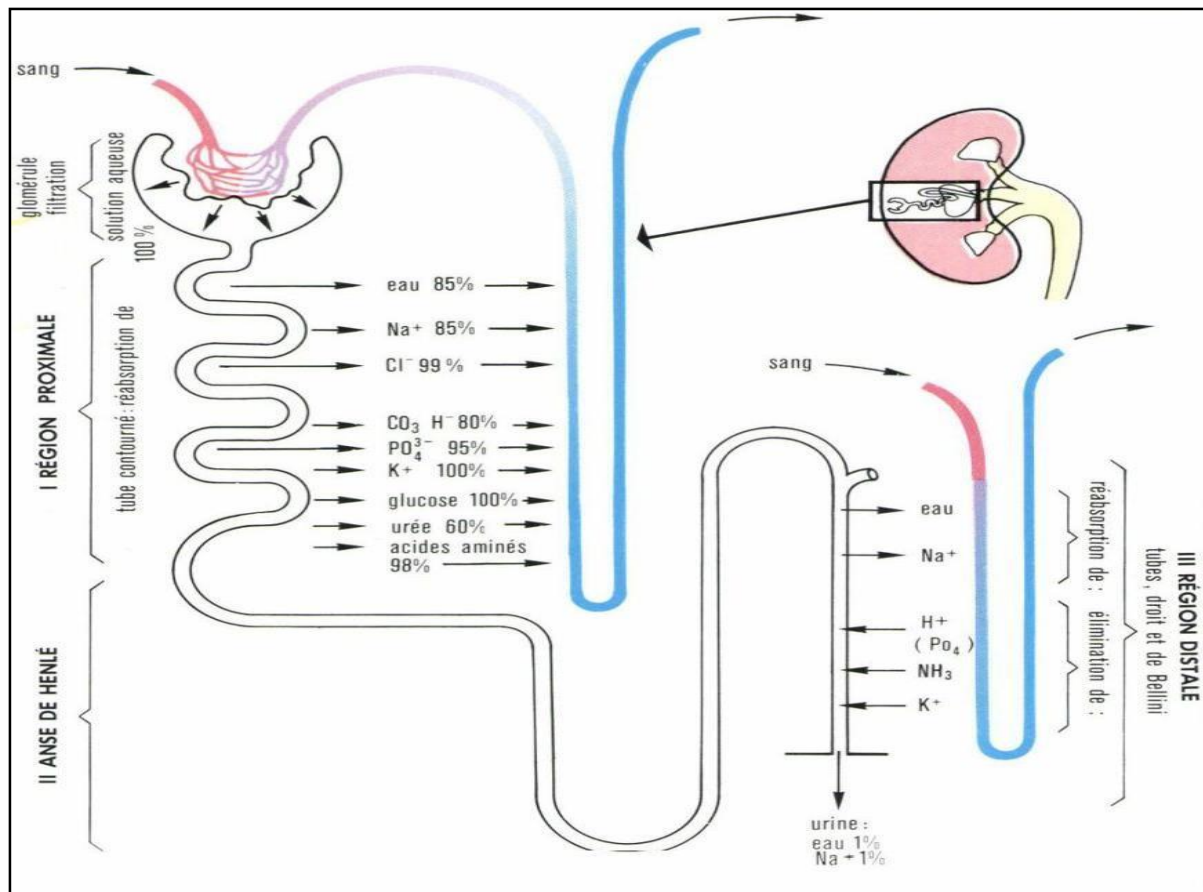


Figure 15 : Les différentes parties du néphron avec les sites d'absorption et d'élimination (Bastian ,2015).

II.3. Effets sur le système musculo-squelettique

II.3.1. Effets des glucocorticoïdes sur la formation osseuse

Les glucocorticoïdes inhibent l'ostéoformation par une action directe sur les ostéoblastes et les ostéocytes. Réduction du nombre des ostéoblastes par diminution de leur répllication et de leur différenciation et par augmentation de leur apoptose, inhibition de leur synthèse du collagène de type I ayant pour conséquence une diminution de la matrice accessible à la minéralisation, majoration de l'apoptose des ostéocytes (Benamou, 2010).

Il existe également des effets indirects des glucocorticoïdes sur les cellules ostéoformatrices par modulation de l'expression des facteurs de croissance, de leur récepteur et de leurs protéines porteuses (Benamou, 2010).

Les glucocorticoïdes modulent en effet la liaison de l'insuline growth-factor 1 (IGF-1) à son récepteur et régulent la synthèse de certaines protéines porteuses telles que les IGF-BP (diminution de la synthèse des IGF-BP 3, 4 et 5 et stimulation de la synthèse de l'IGF-BP 6).

Ils minorent encore la liaison du transforming growth-factor β (TGF β) sur son récepteur et diminuent ainsi la synthèse du collagène et d'autres protéines osseuses. Ils exercent également une action sur Cbfa1 et certaines bone morphogenic protéines (BMP). L'ensemble de ces actions se traduit par une diminution majeure des indices de formation osseuse en histomorphométrie et des marqueurs du remodelage osseux impliqués dans l'ostéoformation, tels que l'ostéocalcine et les phosphatases alcalines osseuses **(Benamou, 2010)**.

II.3.2. Effets des glucocorticoïdes sur la résorption osseuse

L'action des glucocorticoïdes sur la résorption osseuse s'explique par différents mécanismes. Ils diminuent la production des gonadotrophines (LH et FSH) et des stéroïdes sexuels (testostérone et estrogènes), ce qui concourt à une augmentation du taux de Tumor Necrosis Factor (TNF) **(Benamou, 2010)**.

Ce mécanisme peut expliquer une augmentation modérée de la résorption osseuse. L'augmentation de la résorption osseuse sous glucocorticoïdes s'associe à une augmentation de l'expression de RANK-Ligand (RANK-L) secondaire à une diminution de l'ostéoprotégérine (OPG) sécrétée par les ostéoblastes. La diminution des sollicitations mécaniques du fait de l'amyotrophie peut également concourir à une augmentation de l'ostéorésorption **(Benamou, 2010)**.

L'hyperparathyroïdie secondaire classiquement incriminée dans l'augmentation de la résorption osseuse est actuellement remise en cause. Elle s'explique par une diminution de l'absorption intestinale du calcium et une augmentation de l'excrétion urinaire calcique chez les malades bénéficiant d'un traitement par glucocorticoïdes au long cours, qui concourent à une diminution du calcium sérique et favorisent l'hyperparathyroïdie secondaire. Toutefois, les taux sériques des métabolites de la vitamine D et de la parathormone (PTH) demeurent normaux chez les patients traités par glucocorticoïdes **(Benamou, 2010)**.

Par ailleurs, l'augmentation de la résorption osseuse chez les malades atteints d'hyperparathyroïdie primitive est caractérisée par une augmentation du remodelage osseux, alors que ce dernier est plutôt diminué dans l'ostéoporose cortisonique. L'ostéoporose cortisonique prédomine sur le secteur trabéculaire mais sur l'os cortical dans l'hyperparathyroïdie primaire. Enfin les marqueurs de formation osseuse sont diminués dans la 1ère situation mais plutôt augmentés dans la seconde **(Benamou, 2010)**.

Toutes ces données remettent largement en cause une implication forte de la PTH dans la pathogénie de l'ostéoporose cortisonique. La physiopathogénie de l'ostéoporose

cortisonique repose donc essentiellement sur la réduction de l'ostéoformation qui résulte d'une action directe des glucocorticoïdes sur les cellules ostéoblastiques et leurs précurseur (Benamou, 2010).

II.3.3. Ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une faible masse osseuse et une détérioration de la micro-architecture du tissu osseux, responsables d'une fragilité osseuse et d'une augmentation du risque de fracture... Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. 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 ostéoclastes (Bastian ,2015).

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 ostéoblastes ainsi qu'une faible réponse Des ostéocytes lors de microtraumatismes. Tous ces effets aboutissent à l'apparition de l'ostéoporose cortisonique (Bastian ,2015).

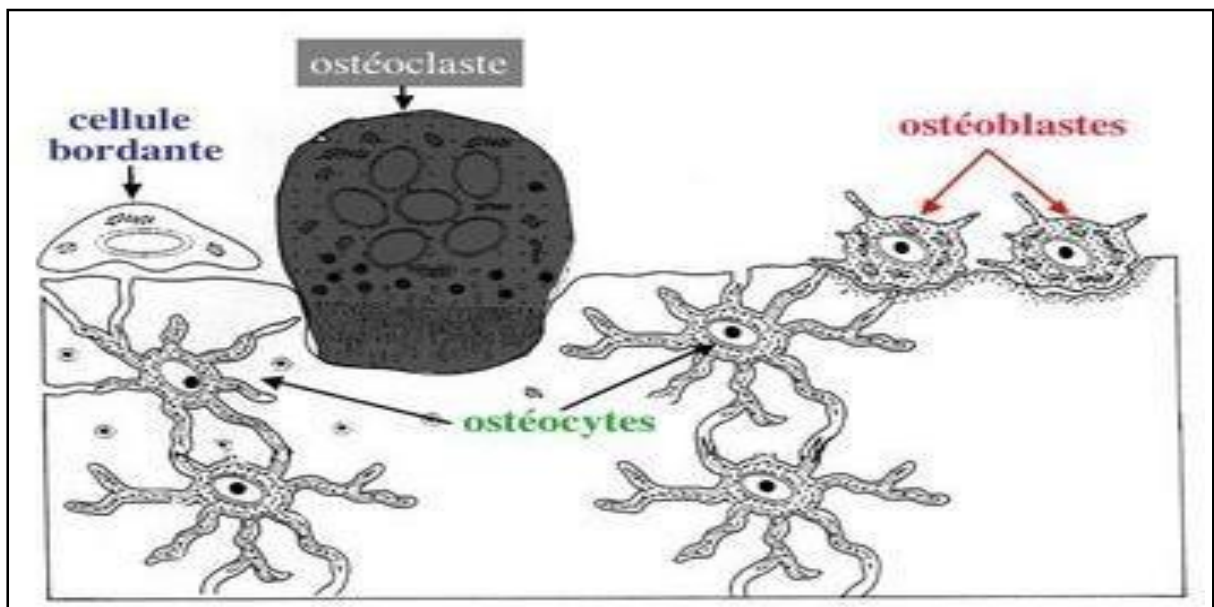


Figure 16 : Les différentes cellules osseuses (Bastian ,2015).

II.3.4. Ostéoporose cortisonique :

L'effet essentiel sur l'os de la corticothérapie par voie générale est une réduction de l'activité ostéoblastique. La diminution de l'ostéoformation résulte d'une action directe des corticoïdes sur les ostéoblastes, avec diminution de la prolifération des précurseurs et diminution des fonctions de synthèse. Il existe également une réduction indirecte de l'activité d'ostéoformation par inhibition de la production d'hormones sexuelles, de gonadotrophines hypophysaires et par diminution de la synthèse et de l'activité des facteurs de croissance ostéoblastique. Ces anomalies s'accompagnent d'une augmentation de la résorption osseuse (Brousse et al., 2004).

II.3.5. Sur la formation osseuse

Les corticoïdes agissent directement sur les ostéoblastes en réduisant leur activité de synthèse et leur différenciation et en stimulant leur apoptose. Ils réduisent aussi la production et l'activité de facteurs de croissance indispensables à leur activité (IGF-1, TGF- β). Cela se traduit par une diminution dose-dépendante et très sensible du taux d'ostéocalcine (Elmaghraoui, 2004).

Cette action directe sur les ostéoblastes est probablement le facteur prépondérant. Les corticoïdes peuvent induire un hypogonadisme par un mécanisme mixte : inhibition directe des hormones gonadiques et inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les corticoïdes peuvent induire une myopathie, parfois précoce et importante, qui sera responsable d'un déficit d'ostéoformation en rapport avec la réduction de la mobilité et des sollicitations mécaniques directes sur l'os (Elmaghraoui, 2004).

II.3.6. Les altérations de la résorption

Les corticoïdes diminuent l'absorption intestinale du calcium et la réabsorption rénale avec, comme effet hypocalcémie et hyperparathyroïdisme secondaire. En plus une modification de l'expression des facteurs de régulation de la différenciation des ostéoclastes (le RANK-ligand et l'ostéoprotégérine) a été démontrée in vitro avec pour conséquence une augmentation transitoire du nombre des ostéoclastes au début de la corticothérapie (Elmaghraoui, 2004).

II.3.7. Ostéonécroses aseptiques

La corticothérapie est un des principaux facteurs de risque, en cause dans 0,6 à 38 % des ONA non traumatiques. Les corticoïdes par voie systémique peuvent entraîner des ONA,

notamment en cas de fortes doses, le degré d'exposition reste un facteur déterminant dans la survenue d'une ONA. Les cas secondaires aux corticoïdes. Les corticoïdes ont une toxicité directe sur les ostéocytes, et favorisent l'adipogénèse intra-médullaire, responsable d'une augmentation délétère de la pression intra-médullaire (Pijnenburg et al., 2019).



Figure 17 : Ostéonécroses de la tête fémorale(Pijnenburg et al., 2019).

II.3.8. La myopathie cortisonique

Les glucocorticoïdes ont un effet catabolique direct sur le muscle, diminuant la synthèse protéique et augmentant le taux du catabolisme des protéines, conduisant ainsi à l'atrophie musculaire. Cet effet catabolique direct peut faire intervenir plusieurs mécanismes : une inhibition du transport des acides aminés dans le muscle, avec des répercussions sur la synthèse des protéines ; une inhibition de l'effet stimulant de l'insuline, de l'insulin-like growth factor I (IGF-I) et des acides aminés (en particulier de la leucine) dans la phosphorylation de deux facteurs qui jouent un rôle clé dans la synthèse protéique : eIF4E-binding protein 4E-BP1 (4E-BP1) et ribosomal protein S6-kinase 1 (S6-kinase 1), inhibition de la myogenèse par le biais d'une inhibition de la synthèse de la myogénine qui est un facteur de transcription impliqué dans la différenciation des cellules satellites au sein des fibres musculaires (Pereira ,2010).

L'inhibition de la synthèse protéique par les glucocorticoïdes est due principalement à un kinase cible de la rapamycine chez les mammifères et responsable de la phosphorylation de 4E-BP1 et de S6-kinase 1. L'effet catabolique des glucocorticoïdes est la conséquence de l'activation des plus importants systèmes cellulaires protéolytiques : le système ubiquitine-protéasome, le système lysosomal (cathepsines) et le système dépendant du calcium (calpaïnes). La dégradation protéique induite par les glucocorticoïdes touche en premier lieu les protéines myofibrillaires comme en témoigne l'augmentation de l'excrétion urinaire de la

3-méthyl-histidine. Puisque les protéasomes ne peuvent pas dégrader les myofibrilles intactes, on pense que l'actine et la myosine doivent être dissociées des myofibrilles avant d'être détruites par le système ubiquitineprotéasome. Certaines études in vivo suggèrent que la caspase 3 pourrait être impliquée dans la destruction musculaire induite par les glucocorticoïdes. Les voies de signalisation impliquées dans cette dégradation protéique sont le facteur de transcription Forkhead box (FOX) de classe O et la glycogène-synthétase kinase 3 bêta (**Pereira ,2010**).

Des facteurs locaux peuvent aussi être impliqués dans la physiopathologie de la myopathie cortisonique. De plus, les glucocorticoïdes peuvent entraîner une atrophie musculaire car ils'agissent sur la production de facteurs locaux de croissance musculaire. Ils inhibent la production musculaire d'IGF-I qui stimule la croissance musculaire en augmentant la synthèse protéique et la myogenèse, mais aussi en diminuant l'apoptose et la protéolyse. D'un autre côté, les glucocorticoïdes stimulent la production musculaire de la myostatine, facteur inhibant la croissance musculaire par le biais d'une diminution de la synthèse protéique, mais aussi de la prolifération et de la différenciation des cellules satellites. La myostatine entraîne une amyotrophie par d'autres mécanismes : elle inverse la voie IGF-I/IP3K/Akt qui est hypertrophiante ; elle augmente le taux de FOX O active augmentant ainsi l'expression des facteurs atrophiants par l'inhibition de la phosphorylation d'Akt (**Pereira ,2010**).

Le dysfonctionnement des mitochondries constitue un autre mécanisme de la myopathie cortisonique. Des études ont montré que les mitochondries sont élargies ou agrégées et que les glucocorticoïdes diminuent les capacités oxydatives des mitochondries (**Pereira ,2010**).

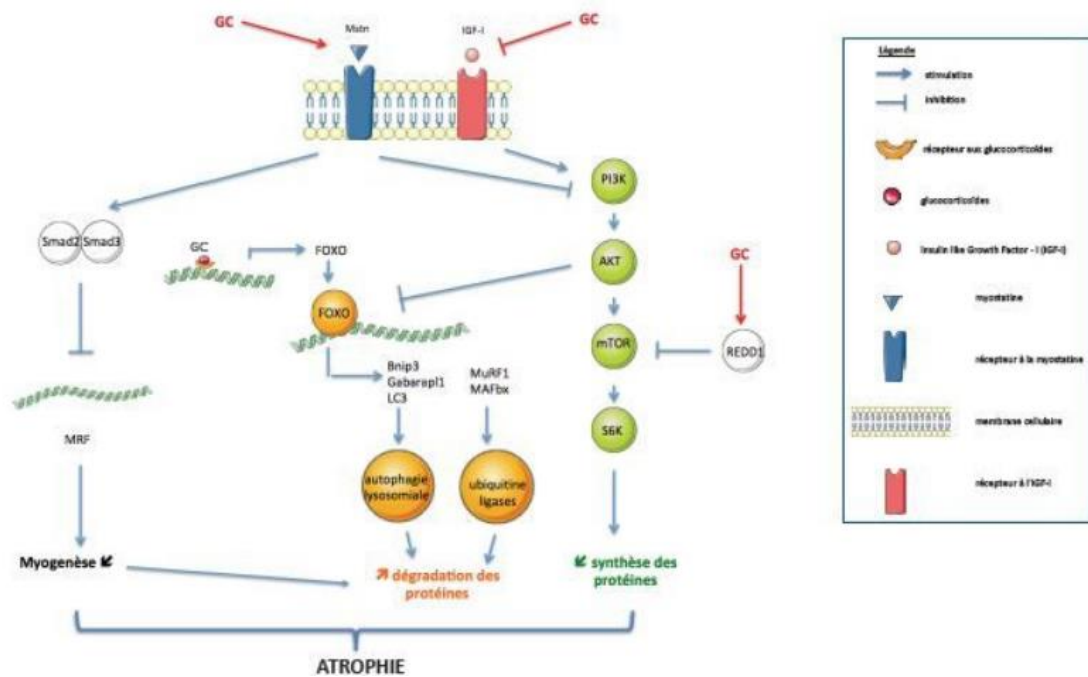


Figure 18 : Mécanisme physiopathologiques de la myopathie induit par les glucocorticoïdes (Montigny et al., 2019).

II.3.9. Atrophie musculaire

Les glucocorticoïdes agissent sur le métabolisme protidique. La stimulation des enzymes hépatiques engendre un hypercatabolisme des protéines en acides aminés afin de satisfaire la néoglucogenèse : 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 (Bastian ,2015).

Ces atteintes sont favorisées par l'administration de dérivés fluorés ainsi que des doses élevées de corticoïdes (Bastian ,2015).

II.3.10. 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 (Bastian ,2015).

II.4. Troubles sexuels

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

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 (**Bastian ,2015**).

II.5. Insuffisance surrénalienne

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 (**Bastian ,2015**).

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 (**Bastian ,2015**).

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 (**Bastian ,2015**).

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 (**Bastian ,2015**).

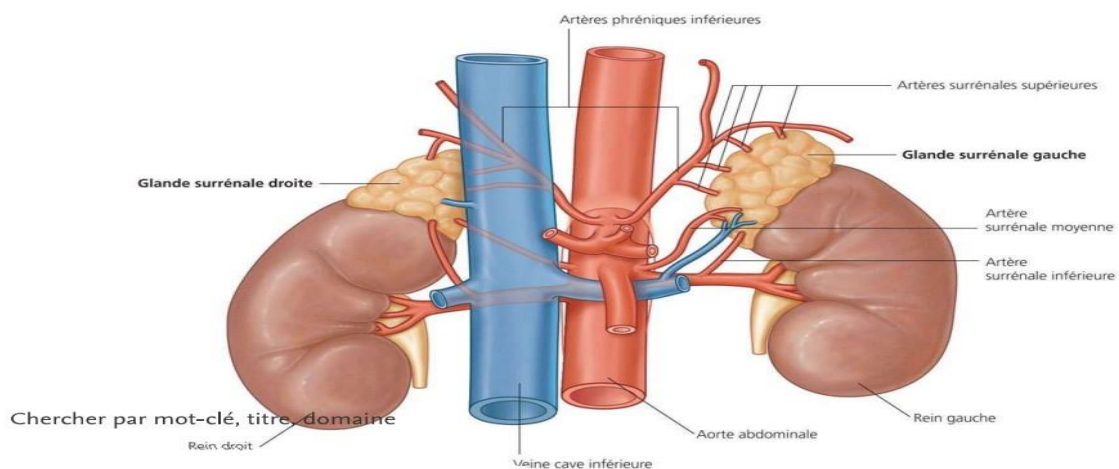


Figure 19 : Illustration surrénales (Colin, 2006).

II.6. Effets de la corticothérapie sur le système nerveux

Les troubles psychiatriques et les troubles cognitifs induits par les corticoïdes peuvent survenir de manière indépendante, bien qu'il existe une grande intrication entre eux. Dans les premières descriptions des "psychoses stéroïdiennes", une distractibilité marquée est mentionnée dans 79 % des cas, une altération mnésique transitoire dans 71% des cas et une altération mnésique persistante dans 7 % des cas. Des dysfonctions cognitives sont relevées dans près d'un tiers des cas de troubles psychiatriques induits par les corticoïdes (**Caroli et al., 2006**).

La distinction entre troubles cognitifs et troubles psychiatriques induits est récente.

La caractérisation des troubles cognitifs, en particulier des troubles mnésiques, a débuté dans les années 80 grâce à des études cliniques chez des patients nécessitant une corticothérapie et chez des volontaires sains. Les troubles cognitifs induits par les corticoïdes sont décrits comme le plus souvent transitoires et rapidement réversibles à l'arrêt du traitement. Bien que plus rares, des altérations cognitives chroniques, évoluant plusieurs mois voire plusieurs années après une corticothérapie, sont également décrites sans qu'aucun facteur de risque puisse être clairement identifié (**Caroli et al., 2006**).

Les troubles psychiatriques cortico-induits sont très variés et peuvent balayer un champ très large de la pathologie psychiatrique. Insomnie, anxiété, troubles cognitifs, troubles de l'humeur, idées suicidaires, agitation, état confusionnels. Ces manifestations psychiatriques ont été décrites depuis plus d'une soixantaine d'années par Rome et Braceland et classées en quatre différents stades :

- 1) le premier se traduit par une certaine euphorie, une baisse du sentiment de fatigue avec une impression de facilité intellectuelle qui peuvent passer inaperçues.
- 2) au second stade les signes psychiques deviennent plus marqués avec une excitation et une insomnie. Ces deux premiers stades concernent près de deux tiers des patients.
- 3) le troisième stade correspond à des tableaux psychiatriques caractérisés de troubles anxieux et de variations thymiques franches.
- 4) le quatrième stade se caractérise par des réactions psychiatriques plus spectaculaires réalisant des épisodes psychotiques aigus ou confusionnels.

Ces réactions sévères sont observées en moyenne chez 5,7% des patients. Le délai d'apparition des manifestations psychiatriques iatrogènes aux corticoïdes est variable.

Généralement il est court, en moins d'une semaine, notamment pour les symptômes maniaques. La symptomatologie dépressive et anxieuse est observée, plus volontiers, lors d'une corticothérapie plus prolongée (**Laffinti et al., 2019**).

Notre observation illustre parfaitement le type de réaction psychiatrique sévère, installée rapidement après introduction du corticostéroïde. Certains facteurs de risques d'apparition de troubles psychiatriques liés à la corticothérapie ont été proposés. La dose du corticoïde administrée semble être le facteur de risque le plus déterminant (**Laffinti et al., 2019**).

II.7. Effets sur le système cardio-vasculaire

II.7.1. Hypertension artérielle

Hypertension artérielle L'hypertension artérielle est une complication classique de la corticothérapie. Dans le cas du sepsis sévère, des études ont mis en évidence une augmentation significative de la pression artérielle lors d'une administration de fortes doses de corticoïdes pendant une durée brève. Ces résultats démontrent l'implication du cortisol dans le maintien de la pression artérielle (**Szwebel et Le Jeunne, 2012**).

Les données scientifiques sur l'hypertension artérielle (HTA) cortico-induite sont minces et l'incidence de cette HTA de novo sous corticoïdes peut varier suivant les études de 0 à 100 %. Cependant, la plupart des études montrent que 10 à 15 % des patients développent une HTA lors d'une corticothérapie systémique prolongée. Un travail, regroupant des patients bénéficiant d'une corticothérapie (prednisone, prednisolone, Méthylprednisolone) mentionne même l'apparition d'une hypertension artérielle chez un quart des patients (**Szwebel et Le Jeunne, 2012**).

Cette variation semble probablement en partie liée à la posologie utilisée, à la durée du traitement et la population étudiée (enfant, adulte, personnes âgées) avec une incidence plus proche de 10 à 15 %. Ainsi, dans l'étude de Sato, tous les patients ayant développé une HTA de novo recevaient plus de 20 mg/j d'équivalent prednisone. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette hypertension iatrogène sont imparfaitement connus (**Szwebel et Le Jeunne, 2012**).

II.7.2. Athérome

Le terme athérome, désignant la plaque occupant une partie de la paroi des artères, est remplacé depuis un siècle par celui faisant alors référence à deux composants de la plaque : l'athérome au cœur lipidique enchâssé dans une gangue scléreuse ou chape fibreuse.

Multifactorielle, la pathogénie de l'athérosclérose n'est pas totalement résolue et fait appel à de nombreux mécanismes : génétiques, environnementaux, métaboliques, inflammatoires, infectieux et immunologiques. Les corticoïdes ont des effets délétères sur le métabolisme lipidique (hypertriglycémie et baisse du HDL cholestérol), glucidique et la tension artérielle. On pourrait donc facilement penser qu'ils puissent favoriser l'athérosclérose. Par ailleurs, ils semblent aussi agir sur l'endothélium vasculaire, en augmentant la production de radicaux libres et donc la consommation de NO (**Szwebel, et Le Jeunne, 2012**).

Cette diminution de la disponibilité en NO pouvant induire une dysfonction endothéliale conduisant à l'hypertension artérielle et à l'athérosclérose. Cependant, l'athérosclérose étant actuellement considérée comme un processus inflammatoire avec activation des macrophages, des cellules T et augmentation de la CRP, de l'IL6 et du TNFa, les corticoïdes pourraient, du fait de leurs propriétés anti-inflammatoires, avoir une action bénéfique et éventuellement diminuer l'athérosclérose (**Szwebel, et Le Jeunne, 2012**).

La dose et surtout la durée semble intervenir dans ces processus et les effets délétères des corticoïdes augmentent avec le temps. Enfin, on peut aussi considérer que l'indication des corticoïdes suggère l'existence d'une maladie inflammatoire plus sévère et pouvant avoir des risques cardiovasculaires propres, comme le lupus, le syndrome des anti-phospholipides ou la polyarthrite rhumatoïde (PR) (**Szwebel, et Le Jeunne, 2012**).

II.7.3. Complications ischémiques

Les complications ischémiques (angor, troubles de la repolarisation, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux) sont moins faciles à imputer aux bolus de corticoïdes. Sur le plan pharmacologique, les corticoïdes entraînent une vasoconstriction artériolaire et une diminution de l'activité fibrinolytique, susceptibles d'expliquer l'apparition de complications ischémiques. Malgré la bonne maîtrise de l'inflammation, les corticoïdes n'ont probablement pas d'activité sur l'agréabilité plaquettaire due au thromboxane(**Szwebel et Le Jeunne, 2012**).

Par ailleurs, dans le cas d'une vascularite et avant d'incriminer la corticothérapie, plusieurs facteurs sont à considérer, afin d'expliquer la survenue de complications ischémiques. Ainsi, on peut supposer que les critères histopathologiques et biologiques propres à l'artérite comme l'augmentation de l'épaisseur de l'intima, la thrombocytose secondaire au syndrome inflammatoire et la libération de thromboxane plaquettaire, facilitent l'agrégation plaquettaire, le thrombus et l'occlusion de la lumière vasculaire. Des

complications ischémiques ont été rapportées pendant ou quelques heures après les bolus de corticoïdes chez des patients atteints de maladie de Horton, de pseudopolyarthrite rhizomélisque, de polyarthrite rhumatoïde et de lupus érythémateux disséminé. Dans l'étude de Chibane et al., trois cas (soit 2,1 %) d'ischémie coronaire ont été rapportés : un cas d'angor avec modification de l'ECG et deux cas asymptomatiques, survenus chez deux patients atteints de maladie coronaire connus et un patient diabétique hypertendu de 71 ans. Les pourcentages d'ischémie coronaire d'autres études ne sont pas plus élevés et ne surviennent que chez des sujets atteints de maladie coronaire connus ou à haut risque vasculaire. Le spasme coronaire, prouvé dans une observation et hautement probable dans deux autres, est proposé comme le principal mécanisme de l'ischémie (**Szwebel et Le Jeunne, 2012**).

Les auteurs insistent sur l'importance de la maladie sous-jacente, des antécédents coronariens et des modalités d'administration. La responsabilité directe des bolus de corticoïdes dans les événements ischémiques artériels, est difficile à affirmer car on sait que la cardiopathie préexistante et l'évolution de la maladie inflammatoire ont probablement une part importante de responsabilité. Néanmoins, de rares cas d'infarctus du myocarde ont été décrits au cours de bolus de corticoïdes chez des patients sans cardiopathie sous-jacente, ni maladie favorisante. Enfin, de nombreux paramètres (artérite, inflammation, artériosclérose) sont susceptibles de favoriser la survenue d'une complication vasculaire, mais la chronologie des événements plaide le plus souvent en faveur d'une responsabilité de la corticothérapie dans la survenue d'accidents ischémiques précoces (**Szwebel et Le Jeunne, 2012**).

II.7.4. Troubles du rythme cardiaque et morts subites

Les troubles du rythme cardiaque et les morts subites, certes rares, sont des complications gravissimes des bolus des corticoïdes. Plusieurs cas d'arythmie ou de bradycardie, parfois sévères, ont été rapportés dans la littérature. Ainsi, Tvede et al. ont observé l'apparition d'une bradycardie sinusale chez cinq patients consécutifs ayant reçu deux à trois bolus de Méthylprednisolone à la dose d'un gramme, avec risque maximum au quatrième jour et se normalisant vers le troisième jour de l'arrêt des bolus (**Szwebel et Le Jeunne, 2012**).

Dans l'étude de Chibane, 10 % des patients ont eu une bradycardie, dont un épisode sévère symptomatique conduisant à l'arrêt de la perfusion. Cette « tendance » bradycardisante des bolus semble fréquente, généralement retardée et asymptomatique sur cœur sain. À l'inverse, des travaux récents suggèrent une association entre arythmie complète par

fibrillation auriculaire (ACFA) et corticoïdes. Dans l'étude de Christiansen, la prévalence de l'ACFA est plus élevée chez la personne âgée (10 %) et le risque d'accident vasculaire cérébral, multiplié par trois ou quatre. La littérature fait d'ailleurs état de plusieurs séries à presque dix années d'intervalle, de cas cliniques décrivant des épisodes d'ACFA après bolus de Méthylprednisolone (**Szwebel et Le Jeune, 2012**).

II.7.5. Prise de poids, lipodystrophie, dyslipidémie

La lipodystrophie et la prise de poids sont deux effets indésirables mal vécus par le patient (**Arena et al., 2010**) et souvent associés aux autres éléments du syndrome métabolique. Le tissu adipeux s'accumule au niveau de la partie céphalique et du tronc, réalisant un aspect « cushingoïde », tandis que les cuisses s'amincissent. Ce risque serait plus élevé chez les femmes, les jeunes et les patients avec un IMC élevé (**Fardet et al., 2007**).

Une susceptibilité individuelle semble être corrélée au profil des adipokines (taux de leptine plus haut et taux de résistine plus bas avant traitement, augmentation plus importante de l'adiponectine sous traitement chez les patients développant une lipodystrophie) (**Fardet et al., 2013**).

Les corticoïdes ont également un effet orexigène orientant vers des aliments à forte teneur calorique et majorant la prise alimentaire. La prévention idéale n'existe pas, mais un régime contrôlé en calories pourrait permettre de limiter ces effets indésirables, bien qu'il soit à pondérer en fonction de l'âge et des comorbidités. Nous proposons une surveillance du poids à chaque consultation et une fois par mois en ambulatoire, une rencontre avec un(e) diététicien(ne) initialement puis en cas de variation importante du poids, ainsi que la réalisation d'un bilan lipidique avant traitement et à 6 mois (**Hoefsloot et al., 2021**).

Ces recommandations devront être particulièrement suivies chez les patients à risque cardiovasculaire et métabolique. Il est aussi essentiel de rechercher les autres facteurs de risque cardiovasculaire tels que définis par l'HAS et de rechercher un syndrome métabolique, syndrome fréquent qui affecte 14 à 21 % de la population française, et participe au risque cardiovasculaire (**Hoefsloot et al., 2021**).

Chez les patients âgés de 40 à 70 ans, on pourra calculer le risque SCORE afin de déterminer le seuil d'intervention thérapeutique, notamment pour la mise en place d'un traitement hypolipémiant (**Mach et al., 2020**).

II.8. Effets sur la peau

II.8.1. L'atrophie cutanée

Elle se manifeste au cours de traitements prolongés par glu- cocorticoïdes à dose élevée. Son aspect clinique est superposable à la dermatoporose observée chez les patients âgés. Quatre stades ont pu être décrits : au stade I, la peau est fine avec une visibilité anormale du réseau vasculaire sous-jacent, des aspects pseudocicatriciels (pseudocicatrices stellaires de Colomb) (Figure 20) et une fragilité vasculaire entraînant des hématomes au moindre traumatisme et réalisant le classique purpura ecchymotique de Bateman (**Guillot, 2012**).

Au stade II, des déchirures cutanées sont provoquées par le moindre traumatisme. Au stade III, des érosions superficielles larges et un retard de cicatrisation se manifestent alors qu'au stade IV des hémorragies sous-cutanées sont fréquentes, pouvant entraîner des hématomes disséquants voire des nécroses superficielles (Figure 21). L'atrophie est particulièrement prononcée sur les zones photo-exposées des personnes âgées, en particulier les avant-bras et la face antérieure des jambes (**Guillot, 2012**).



Figure 20 : dermatoporose, pseudocicatrices stellaires (**Guillot, 2012**).



Figure 21 : dermatoporose chez une malade traitée par corticothérapie systémique au long court pour maladie de Horton : atrophie, hématomes et érosions superficielles (**Guillot, 2012**).

II.8.2. Vergetures

Elles surviennent de préférence sur les zones de tension de la peau, notamment autour de l'ombilic, sur les seins, le dos, les faces internes des cuisses ou les aisselles. Elles ont une couleur pourpre notamment lors de leur apparition, comme dans la maladie de Cushing. L'utilisation de trétinoïne à 0,1 % a été proposée dans les vergetures d'origine mécanique et permet un blanchiment des lésions qui resteront néanmoins définitives (**Guillot, 2012**).

II.8.3. L'acné cortisonique

L'éruption débute rapidement après l'introduction du traitement, en règle générale dans les deux à quatre semaines. L'aspect clinique est classiquement celui d'une acné monomorphe, faite de petites papules érythémateuses et inflammatoires, rapidement pustuleuses (figure 23). Elles débutent sur le visage puis s'étendent sur le tronc et les bras. Après plusieurs mois, les pustules laissent la place à des lésions rétentionnelles comédiennes. Cette acné est souvent résistante aux traitements classiques (cyclines voire isotrétinoïne) et ne s'atténue qu'avec la baisse, voire l'arrêt de la corticothérapie (**Guillot, 2012**).



Figure 22 : L'acné cortisonique(**Asfoder, 2012**).



Figure 23 : acné cortisonique : aspect monomorphe papulo-pustuleux typique (Guillot, 2012).

II.8.4. Les télangiectasies

Liées à une stimulation des cellules endothéliales dermiques, elles peuvent se présenter sous forme de dilatations vasculaires superficielles notamment au niveau du visage, aboutissant à un tableau de couperose plus ou moins sévère. Ce tableau peut se compléter d'acné rosacée cortico-induite avec présence de papulo- pustules inflammatoires caractéristiques. Les traitements sont peu efficaces si la corticothérapie doit être maintenue. Après son arrêt, les cyclines sont le traitement de première intention de la rosacée et le laser à visée vasculaire peut améliorer la couperose et limiter les télangiectasies (Guillot, 2012).

II.9. Effet ophtalmologique

II.9.1. Cataracte

Le cristallin est une lentille biconvexe, avasculaire, transparente, entourée d'une capsule, reliée au corps ciliaire par des fibres zonulaires. Toute opacité cristallinienne s'appelle cataracte. La cataracte cortico-induite est une complication classique et fréquente de la corticothérapie par voie générale. La fréquence varie de 11 à 15 % des patients traités par corticoïdes oraux. Le risque de développer une cataracte cortico-induite est principalement lié de la dose et à la durée de la corticothérapie orale. La dose palier reconnue pour être

inductrice de cataracte est de 10 mg par jour pendant un an d'équivalent prednisolone (Audrey et al., 2012).

Cependant, certaines études ont montré que cette dose palier n'existe pas, la cataracte se développerait quelle que soit la dose, la durée de la corticothérapie ou l'âge du patient. Les patients transplantés d'organe sont souvent traités par les corticoïdes à forte dose et pour des durées prolongées. Le risque d'apparition de cataracte sous capsulaire a été étudié. Ainsi, chez l'adulte transplanté rénal, l'incidence cumulée de la cataracte postérieure à 15 ans est de 37 %. Les facteurs de risque indépendants comprennent l'âge supérieur à 50 ans, l'indice de masse corporelle supérieur à 25 kg/m² et la corticothérapie lorsque la dose reçue est supérieure à 3 mg/kg par mois d'équivalent prednisolone (Audrey et al., 2012).

Le risque de cataracte est faible pendant les premières années qui suivent la greffe, il augmente lentement pour atteindre un plateau après 15 ans. Chez l'enfant greffé rénal, la cataracte est la complication la plus fréquente (8,4 %), qui survient en moyenne à 37 mois. Cependant, il n'a pas été montré d'association significative sur cette étude rétrospective. Enfin, l'utilisation combinée des corticoïdes et d'autres immunosuppresseurs est la règle dans la population des patients greffés d'organe. Il semble que la ciclosporine A associée à la Méthylprednisolone induisent plus de cataracte que la Méthylprednisolone seule dès la première année : 55 % versus 63 % respectivement. Le taux de cataracte cortico-induite augmente lors de l'utilisation concomitante de la cyclosporine A et des bolus de Méthylprednisolone. Outre l'administration par voie générale, les corticoïdes inhalés ou administrés par voie nasale sont-ils pourvoyeurs de complications ophtalmologiques? Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des différentes molécules inhalées sont très différents, ce qui rend toute généralisation difficile (Audrey et al., 2012).

Cependant, le risque de cataracte cortico-induite augmente de 25 % pour chaque augmentation de 1000 mg/j de béclométhasone dipropionate ou équivalent dans une récente méta-analyse. Chez l'enfant, l'administration de fluticasone à la dose de 320 mg/j en traitement intermittent pendant trois à six ans n'est pas associée aux complications oculaires classiques des corticoïdes. L'utilisation intranasale des corticoïdes est recommandée en première intention au cours des rhinites allergiques. La diffusion systémique des corticoïdes administrés par la voie intranasale diffère d'une molécule à l'autre. Le budésonide et le fluticasone propionate passent significativement dans la circulation générale. Il semble que l'administration intranasale de corticoïdes n'induit pas de cataracte (n = 225 dont 70 % traités béclométhasone dipropionate), même si quelques cas sont rapportés (Audrey et al., 2012).

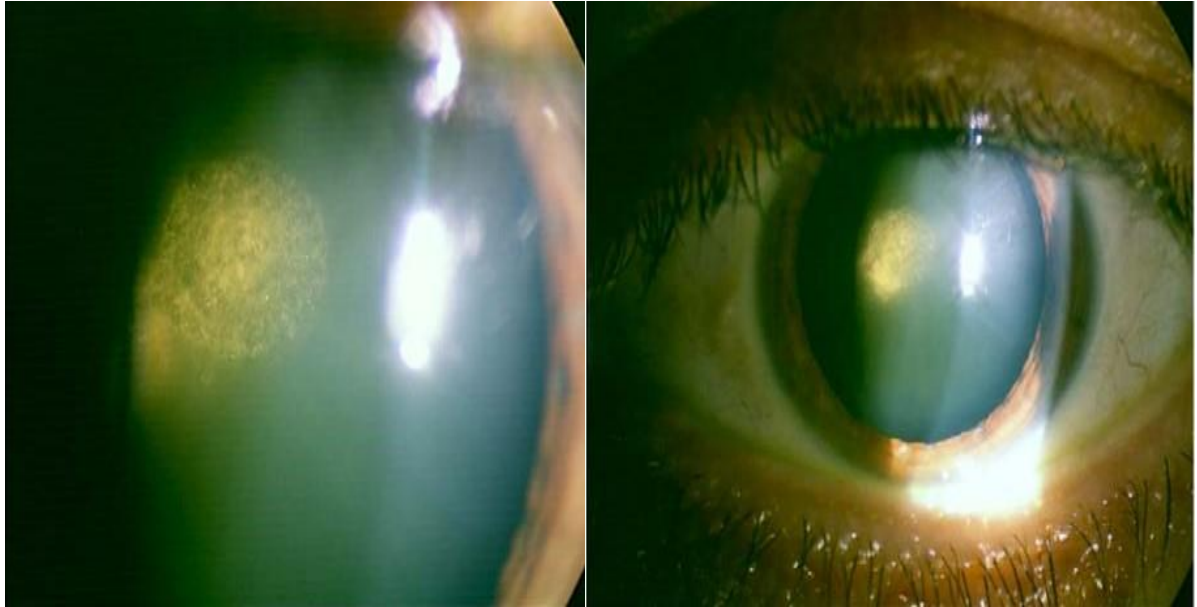


Figure 24 : Cataracte totale visualisée à la lampe à fente (Audrey et al., 2012).

II.9.2. Glaucome cortisonique

Le glaucome se définit comme une neuropathie optique progressive associant l'altération du champ visuel, l'augmentation de l'excavation papillaire, avec ou sans hypertonie oculaire. Il s'agit toujours d'un glaucome chronique à angle ouvert lorsque l'on parle de glaucome cortisoné. La pathogénie du glaucome induite par les corticoïdes est encore mal connue (Audrey et al., 2012).

L'augmentation de la résistance trabéculaire par différents mécanismes, notamment par une accumulation de mucopolysaccharides au niveau du trabéculum, et une modification de taille et d'adhésion cellulaire, semble déterminante. La durée d'exposition aux corticoïdes et la dose palier sont deux facteurs de risques encore débattus. Pour l'équipe de Porubská et al., 12,8 % des 850 patients sous corticothérapie orale de longue durée ont une augmentation de tonus oculaire sans dose palier, ni impact de la durée. Dans l'étude de Garbe et al., qui compare 9793 patients ayant une hypertonie oculaire ou un glaucome à angle ouvert récents, à 38 325 témoins, l'odd ratio us corticoïdes est de 1,41 (IC 95 % [1,22–1,63]) comparé aux témoins. La dose, rapportée en équivalent hydrocortisone, semble directement liée au développement du glaucome : OR = 1,26 pour une dose de moins de 40 mg/j ; OR = 1,37 pour une dose de 40 à 79 mg/j ; OR = 1,88 pour une dose supérieure à 80 mg/j. Le risque de développer un glaucome augmenterait également avec la durée du traitement prolongé au-delà de 11 mois (Audrey et al., 2012).

Toutes les molécules n'induisent pas les mêmes effets indésirables. Chimiquement, les différents corticoïdes ont en commun le noyau stérane qui induit des modifications trabéculaires. En dehors du noyau stérane, les autres composants peuvent également modifier le délai d'apparition du glaucome induit. Ce délai est très variable : de deux mois à 15 ans en fonction des études (**Audrey et al., 2012**).

Enfin, la concentration de corticoïdes mesurée dans les structures cristalliniennes est directement corrélée au risque de développer un glaucome cortisonique. Ainsi, les molécules ayant une diffusion intra-oculaire importante sont plus dangereuses. La voie d'administration modifie également l'incidence du glaucome cortisonique : 30 % lors de l'administration locale des corticoïdes, et 2 à 13 % lors d'une corticothérapie générale. Enfin, le terrain joue un rôle important, la femme caucasienne serait plus à risque de développer un glaucome à angle ouvert avec une tension oculaire très élevée. Les autres facteurs de risque identifiés sont : un antécédent familial de glaucome cortico-induit ou à angle ouvert, un antécédent personnel de glaucome chronique à angle ouvert, une forte myopie. Le diabète semble être un facteur de risque, mais les résultats des études sont contradictoires. L'âge n'est pas considéré comme un facteur de risque (**Audrey et al., 2012**).

On suspecte un possible facteur génétique non encore identifié, puisqu'on distingue deux catégories de patients : les patients qui n'auront jamais de glaucome malgré un traitement de longue durée et les patients qui le développent. L'évolution naturelle se fait en règle vers la disparition de l'hypertonie à l'arrêt du traitement corticoïde, avec ou sans atteinte séquellaire du champ visuel et du nerf optique. Des études récentes trouvent un lien entre la durée du traitement corticoïde et les modifications glaucomateuses. L'hypertonie serait réversible dans les 15 à 45 jours après l'institution d'un traitement anti-glaucomateux quel que soit le type et la durée des corticoïdes utilisés, mais l'excavation papillaire, les anomalies du champ visuel et la cataracte persisteraient (**Audrey et al., 2012**).

Un déficit visuel persiste dans 15 à 28 % des cas, il est lié au diagnostic tardif de cette maladie. Le traitement du glaucome cortico-induit est l'arrêt des corticoïdes. En cas d'impossibilité, il consiste en une thérapie locale par instillation de collyre en monothérapie ou bithérapie, et rarement une chirurgie filtrante est nécessaire. Dans tous les cas, un patient ayant eu un glaucome cortico-induit aura un glaucome à la réintroduction de la corticothérapie (**Audrey et al., 2012**).

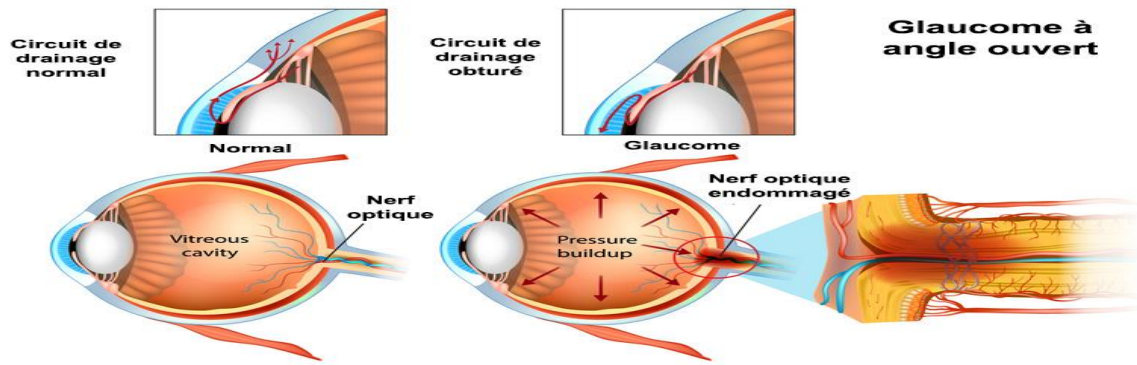


Figure 25 : Glaucoma cortisonique (Chanu et al., 2016).

II.9.3. Chorioretinopathie séreuse centrale

Il s'agit d'un décollement du neuroépithélium ou de l'épithélium pigmenté malpighien pouvant se manifester par un syndrome maculaire avec baisse d'acuité visuelle centrale, scotomes et métamorphopsies. Sa physiopathologie et sa prévalence sont mal connues. Les facteurs de risque identifiés sont la corticothérapie, l'HTA, la grossesse et l'alcoolisme (Haimovici et al., 2004).

Il n'existe pas de recommandation de dépistage systématique des affections oculaires. Nous proposons de suggérer au patient d'informer son ophtalmologue habituel de la prise de corticoïdes et de l'informer des symptômes devant l'amener à consulter rapidement. D'une manière générale, un examen ophtalmologique annuel semble pertinent pour dépister ces complications et comportera un fond d'œil chez les patients présentant un diabète (Hoefsloot et al., 2021).

Dans la pratique quotidienne, on doit évoquer cette hypothèse devant une baisse de l'acuité visuelle avec syndrome maculaire (Audrey et al., 2012).

II.9.4. Retard de cicatrisation

Il s'agit d'un retard à la cicatrisation cornéenne stromale uniquement en cas de corticothérapie débutée avant ou au cours de la chirurgie (Audrey et al., 2012).

II.10. Complication rare de la corticothérapie

II.10.1. Les lipomatoses cortico-induites

L'augmentation des dépôts de graisse est due à l'augmentation parallèle de la taille des adipocytes. Le tissu adipeux est une cible des glucocorticoïdes, ou ils interfèrent avec le métabolisme lipidique. Classiquement, ils augmentent la lipolyse, par activation de la

lipoprotéine lipase, et ils diminuent la lipogenèse par inhibition du métabolisme glucidique. De nombreux auteurs ont souligné une action différente au sein des tissus adipeux brun et blanc. Dans le tissu adipeux blanc, les glucocorticoïdes inhibent le stockage du glucose par blocage de son transport membranaire et activent la lipolyse (**Humblot et al., 1997**).

Dans le tissu brun, ils augmentent le stockage des lipides et du glycogène. De récentes études portant sur les récepteurs bêta-adrénergiques ont montré l'existence d'un troisième sous-type de récepteur, appelé beta-3. Ce récepteur possède un site d'expression privilégié au niveau du tissu adipeux brun. Chez l'homme adulte, ce récepteur est abondant dans les dépôts adipeux profonds en opposition aux dépôts sous-cutanés. Il intervient dans la régulation de la thermogenèse et accroît la lipolyse du tissu adipeux lors d'une stimulation adrénergique. Sous l'action des glucocorticoïdes, certains auteurs ont décrit une réduction de la densité membranaire des récepteurs beta-3 (**Humblot et al., 1997**).

Cette modulation est le fait d'une inhibition de synthèse de leur ARN messager, elle-même secondaire à une action transcriptionnelle du récepteur aux glucocorticoïdes. Cette action pourrait ainsi expliquer une diminution de la lipolyse dans le tissu adipeux brun et son hypertrophie lors d'un traitement prolongé par corticoïdes. Les lipomatoses apparaissent principalement au niveau des sites de répartition du tissu adipeux brun chez les nouveau-nés (cervical, axillaire, péricardique, intercostal, rétropéritonéale et mésentérique) (**Humblot et al., 1997**).

Initialement, ce tissu constitue de volumineux adipocytes multiloculaires, tissu riches en mitochondries, était décrit du début de la vie embryonnaire à la naissance. On considérait qu'il régressait après la naissance, ne persistant que dans les espaces hibernants. Des études récentes ont clairement démontré la persistance de cellules adipeuses brunes durant toute la vie, au sein de dépôts adipeux jusqu'alors considérés comme tissu blanc. Les lipomatoses pourraient ainsi s'expliquer par le développement de dépôts lipidiques au sein du tissu adipeux brun par réduction, sous traitement corticoïde, de l'activité lipolytique dépendant des récepteurs beta-3 adrénergiques (**Humblot et al., 1997**).

Chapitre III :

Précaution d'emploi et conseil

III. Précaution d'emploi et conseil

III.1. La durée de prescription

Selon la situation et la pathologie associée, les corticoïdes peuvent être utilisés en urgence, en cure courte ou en cure prolongée (**Custano et Cudemec, 1998**).

III.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 (**Philippart, 2006**).

Ces situations sont le plus souvent des œdèmes cérébraux, des œdèmes de Quincke, des insuffisances surrénaliennes aiguës et des urgences pulmonaires telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë et l'état de mal asthmatique. Egalement, lors d'un choc anaphylactique, les corticoïdes sont prescrits en complément d'un traitement par l'adrénaline (**Philippart, 2006**).

III.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 (**Repeché, 2010**).

Dans une étude, la durée moyenne de la prescription de la corticothérapie de courte durée variait entre 3 et 7 jours ; Et la majorité des MG (67%) prescrivaient la corticothérapie pendant une durée de 5 jours (**Bouarab, 2018**).

Une étude qualitative et revue de la littérature française menée par Duhot et al a montré que 85,5% des corticothérapies ont été prescrites pour une durée courte, inférieure à 10 jours, principalement pour des problèmes infectieux, allergiques et rhumatologiques. Il y avait peu de concordances avec les recommandations françaises. Les auteurs ont conclu à un manque de formation des MG, et à la nécessité de mener des travaux de recherche sur ce sujet en médecine générale, car les recommandations sont issues de travaux de recherche hospitaliers, pas toujours adaptés à la pratique ambulatoire (**Vignes et Wechsler, 1998**).

Une revue de la littérature de 1998 menée par Wechsler et al, retenait comme critère de brièveté de la corticothérapie une durée inférieure à 21 jours (**Bouarab, 2018**).

Cependant les praticiens cherchent à réduire au maximum la durée prescription (au maximum 7 jours) et elle tend à se réduire à travers les années (**Vignes et Wechsler ,1998**).

Tableau 03 : Durée de prescription de la corticothérapie en cure court (Bouarab, 2018).

Étude	Wechsler et al	Duhot et al
Durée de prescription de la corticothérapie en cure courte	21 jours	Moins de 10 jours dans 85,5% des cas

III.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 (**Bouarab, 2018**).

III.1.2.1.1. En pneumologie

Dans une étude les crises d'asthme étaient les principales indications de la corticothérapie en courte durée, puisque 94% des MG la prescrivaient, suivies des bronchiolites aiguës et des manifestations broncho-obstructives (**Bouarab, 2018**).

Ces résultats sont superposables a ceux retrouvés dans l'étude mené par Belkasir et al (**Belaksir et al.,2013**), et correspond aux recommandations britanniques de The British Thoracic Society de 2008, actualisées en 2016(**John,2016**) sur la prise en charge de l'asthme qui préconisent la prescription de la prednisolone (40-50 mg par jour) pendant au moins 5 jours ou jusqu'à la guérison à tous les patients ayant une crise d'asthme aiguë. Et affirment que les stéroïdes réduisent la mortalité, les rechutes, ainsi que les hospitalisations. (**Bouarab, 2018**).

Concernant les bronchiolites aiguës, la conférence de consensus « prise en charge de la bronchiolite du nourrisson » du 21 septembre 2010 de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) ne recommande pas l'utilisation des glucocorticoïdes oraux dans le traitement de la bronchiolite aiguë du nourrisson, en raison de leur inefficacité, démontrée dans la plupart des études les concernant. Deux études

multicentriques randomisées en double aveugle n'ont montré aucun bénéfice de la corticothérapie (DXM : 1 mg/kg PO) sur le taux d'hospitalisation à 4h, sur la durée d'hospitalisation, sur l'amélioration du score respiratoire, sur les visites médicales ultérieures. Mais à partir du troisième épisode de bronchiolite, la prescription d'une corticothérapie orale en cure courte a été considérée comme étant justifiée dans le contexte d'un vraisemblable asthme du nourrisson, en accord avec la définition de l'asthme de l'enfant de moins de 36 mois de l'HAS (Haute Autorité de Santé). Dans une étude la corticothérapie est prescrite pour des bronchiolites aiguës par 67% des MG (**Bouarab, 2018**).

III.1.2.1.2. En ORL

La prescription de corticoïdes en cure courte dans les infections de la sphère ORL est une prescription fréquente dans la pratique des médecins généralistes. L'intérêt de la corticothérapie systémique dans le traitement de la laryngite aiguë sous glottique est prouvé, et repose sur l'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes qui diminue la dyspnée. La revue systématique de la Cochrane Library de Russel et al. Publiée en 2011, conclue à une amélioration de la symptomatologie clinique de la laryngite aiguë à partir de 6 heures après l'administration du glucocorticoïde systémique (**Russell et al ,2011**).

Cette revue systématique décrit également une diminution du temps de passage aux urgences ainsi qu'une diminution du taux de récurrence et/ou de rechute nécessitant une nouvelle consultation et/ou hospitalisation. Dans notre étude les laryngites aiguës sont les principales indications de la corticothérapie de courte durée, retrouvés chez 83% des MG. Les glucocorticoïdes sont également utilisés en cure courte en médecine générale dans des infections respiratoires hautes très fréquentes telles que l'angine, la rhinopharyngite, la sinusite et l'otite moyenne aiguë où leur indication ne repose pas sur des recommandations d'expert. Il n'y a pas de preuve de l'intérêt de la prescription des corticoïdes dans ces infections de la sphère ORL. Cette utilisation n'est pas sans risque notamment sur le plan infectieux, psychique et gastrique, mais les effets indésirables sont malgré tout très rares. Dans une étude 80% des MG prescrivaient la corticothérapie pour des sinusites aiguës, 65% pour des otites, et 53% pour des rhinites allergiques (**Bouarab, 2018**).

III.1.2.1.3. En dermatologie

L'intérêt de l'utilisation des glucocorticoïdes systémiques dans l'urticaire aiguë repose sur la réduction de la durée de la symptomatologie et l'intensité du prurit qui peut y être associés (**Poon et REID, 2004**).

Les recommandations de l'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) et du GALEN (Global Allergy and Asthma European Network) de 2004 sur la prise en charge de l'urticaire préconisent, en première intention, un traitement de l'urticaire aiguë par les antihistaminiques de deuxième génération (**Zuberbier et al., 2006**).

En cas d'échec du traitement par antihistaminiques, on peut proposer une cure courte de glucocorticoïdes oraux selon ces recommandations. Dans une étude 90% des MG prescrivaient la corticothérapie pour une urticaire, mais l'utilisation en première intention des antihistaminiques n'a pas été précisée. Concernant l'eczéma et le psoriasis, ils étaient une indication fréquente de corticothérapie de courte durée par voie cutanée par les MG d'une étude (**Bouarab, 2018**).

III.1.3. Modalités de traitement

Quelle que soit la voie d'administration, certaines règles doivent être respectées pour éviter les effets indésirables des corticoïdes. Ces règles sont :

- a) 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).
- b) A dissoudre dans un peu d'eau ou à laisser fondre sur la langue.
- c) 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).
- d) 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.
- e) Le respect d'une durée de prescription qui s'étend entre 5 et 10 jours avec une moyenne de 7 jours.
- f) 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-surrénalien est rapide.
- g) L'association à une antibiothérapie dès qu'il y a une étiologie infectieuse afin de traiter efficacement.
- h) L'absence de surveillance clinique et biologique lors d'une corticothérapie en cure courte (**Bodin, 2000**).

III.1.4. La cure prolongée

Un traitement par corticoïdes poursuivi pendant plus de 3 mois consécutifs est équivalent à une corticothérapie prolongée. En particulier, des traitements intermédiaires, c'est-à-dire des traitements d'une durée inférieure à 3 mois mais plus longs que les traitements de courte durée, ont été observés. Dans ces cas, la fréquence de certains effets indésirables est réduite, notamment le risque de maladies rhumatismales. La décision d'utiliser une corticothérapie au long cours repose sur une consultation médicale au long cours au cours de laquelle les effets indésirables, les précautions d'emploi et le bénéfice du traitement doivent être clairement expliqués au patient. Il est nécessaire de le sensibiliser pleinement aux problèmes de ce traitement pour assurer une bonne observance. **(Brion, 1998).**

L'étude menée par belaksir et al, a montré que la polyarthrite rhumatoïde était l'indication principale de prescription de corticoïdes au long cours (plus de 50%) suivie des lombalgies chroniques (23%) et des poussées de gonarthrose (17%) et seul 3% des médecins répondants déclarent avoir prescrit une corticothérapie au long cours devant une pseudopolyarthrite rhizomélitique. **(Belaksir et al., 2013).**

Une étude britannique menée par Fardet et al a montré que la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de horton, la pseudo-polyarthrite-rhizomélitique, l'asthme constituerait les 2/3 des motifs de prescription de la corticothérapie au long cours. Les mêmes résultats ont été rapportés dans une étude de Fardet et ses collaborateurs concernant les indications au long cours qui restent dominées par l'asthme, la pseudopolyarthrite rhizomélitique et la maladie d'Horton. **(Fardet ,2011).**

Une autre étude réalisée par Perdoncini-Roux et al a montré que les motifs étaient surtout les pathologies rhumatismales inflammatoires (47%) et les vascularites (21%) suivies des pathologies néoplasiques (11%) et des pathologies respiratoires (10%) **(Perdoncini et al., 2009).**

Les données obtenues sont relativement superposables à celles disponibles dans la littérature. Les motifs de prescription de la corticothérapie prolongée étaient principalement les polyarthrites (85%), et l'asthme (73%), puis les névralgies cervico-brachiales (44%), et les rachialgies chroniques (25%) **(Bouarab, 2018).**

III.1.4.1. 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 **(Bastian, 2015)**.

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 **(Bastian, 2015)**.

III.1.4.2. Modalités de traitement

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

- a) Respecter la prise matinale du corticoïde afin de conserver le rythme nycthéméral de la sécrétion du cortisol. Dans certaines situations, l'administration du corticoïde est particulièrement frénatrice de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalienne quand il est pris plusieurs fois dans la journée ou un jour sur deux.
- b) 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.
- c) 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 amyotrophies.
- d) Choisir la voie d'administration du traitement la plus efficace sachant que la voie orale est la plus maniable et la plus acceptable.
- e) Avoir recours à des mesures adjuvantes pour compenser ou limiter l'apparition des effets indésirables.

- f) 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 (**Wechsler et Chosidow, 1997**).

III.1.4.3. Surveillance du traitement

Lors d'une corticothérapie au long cours, il est nécessaire de surveiller strictement la thérapie afin de vérifier son efficacité sur le plan pathologique, d'observer d'éventuelles complications et de ralentir leur évolution par des mesures auxiliaires. Ce suivi portera sur la bio analyse et l'observation clinique (**Teknetzian, 2011**).

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 créatinine, 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 (**Teknetzian, 2011**).

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 (**Teknetzian, 2011**).

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 (**Teknetzian, 2011**).

Tableau 04 : Corticothérapie prolongée : principales règles de surveillance (Vieillard et Flipo, 2008).

Surveillance clinique	Surveillance biologique
Poids	Hémogramme
Taille	Glycémie
État psychique	Cholestérol -Triglycérides
État cutané	Ionogramme sanguin (kaliémie)
Trophicité musculaire	Bilan phosphocalcique
Œdème des membres inférieurs Tension artérielle	(calcémie, calciurie)

III.1.4.4. Modalités d'arrêt du traitement

L'arrêt du traitement par GC est généralement envisagé : lorsque l'effet thérapeutique recherché est atteint et que la maladie sous-jacente est stable ou en rémission, lorsque le traitement n'a pas prouvé son efficacité ou a des effets secondaires indésirables malgré une dose et une durée adéquates (**Maiter, 2017**).

Cet arrêt est généralement progressif sauf si la durée totale du traitement n'excède pas 3 semaines ou si deux complications graves surviennent nécessitant un arrêt immédiat et complet:

- (a) une psychose aiguë ne répondant pas à un traitement antipsychotique bien conduit ;
- (b) un ulcère herpétique de la cornée pouvant rapidement se compliquer par une perforation et une perte de l'œil. En dehors de ces cas particuliers, le schéma de diminution dépendra essentiellement de l'indication initiale, du type de GC utilisé et des paramètres dose-durée-facteurs individuels (**Maiter, 2017**).

Le but de ces schémas de diminution progressive du traitement est double: prévenir l'insuffisance surrénalienne liée à la suppression persistante de l'axe HPA et éviter une récurrence de l'affection initiale (les symptômes peuvent parfois être confondants).

En général, on peut recommander le schéma suivant pour la méthylprednisolone (voir la Figure 26):

- Pour une dose de 32 mg ou plus : diminution de 4 à 8 mg/ jour toutes les 1 à 2 semaines.
- De 32 à 16 mg/jour : diminution de 4 mg/jour toutes les 2 semaines.
- De 16 à 8 mg/jour : diminution de 2 mg/jour toutes les 2 à 3 semaines.
- De 8 à 4 mg/jour : diminution de 1 mg/jour toutes les 2 à 4 semaines.
- À partir de 4 mg/jour : tester l'axe HPA et envisager un traitement de couverture par hydrocortisone en fonction des résultats. Poursuivre la diminution des doses de méthylprednisolone à raison de 0,5 mg/jour (en alternant des doses unitaires) toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à l'arrêt complet (Maiter, 2017).
- Maintenir la prise d'hydrocortisone 20 mg/jour et répéter les dosages de cortisol matinal tous les 2 à 3 mois selon contexte jusqu'à récupération de la fonction surrénalienne, ce qui peut parfois prendre des mois, voire des années !. En cas de récurrence des symptômes de la maladie sous-jacente, il peut être nécessaire de remonter d'un palier (ou plus) et d'envisager une diminution plus lente des doses de GC (Maiter, 2017).

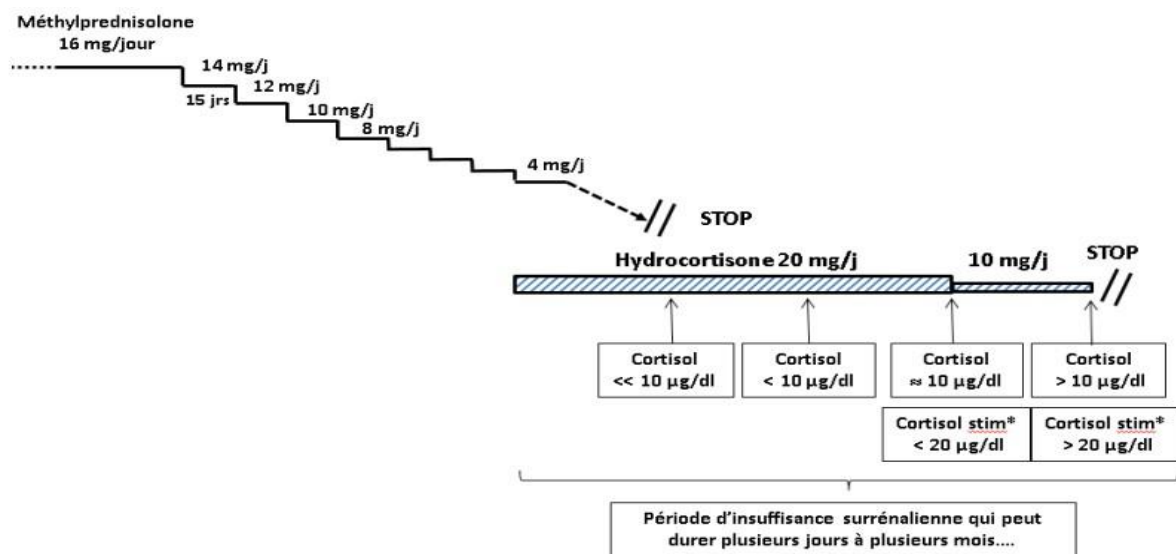


Figure 26 : Schéma-type d'un sevrage en méthylprednisolone donné au départ à la dose de 16 mg/jour pendant 1 ans (Maiter, 2017).

III.1.4.4.1. 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. À 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 5).

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 :

- a) 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.
- b) Une valeur supérieure à 19 µg/dL (ou 524 nmol/L) indique que l'axe est fonctionnel, le traitement par l'hydrocortisone est arrêté.
- c) 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 :

- a) 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.
- b) 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 insulinaire (**Teinturier, 2006**).

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 **(Baldomir, 2011)**.

L'hypoglycémie insulinique consiste en une injection intraveineuse de 1 UI/kg d'insuline jusqu'à ce que la glycémie atteigne 0,4 g/l. Chez les individus ayant un axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien fonctionnel, cette hypoglycémie sévère doit s'accompagner d'une élévation du taux de cortisol supérieur à 20 µg/dL **(Baldomir, 2011)**.

Le test CRF, également effectué à l'hôpital, consiste à stimuler les cellules corticotropes de l'hypophyse pour qu'elles sécrètent de l'ACTH via le cortisol, un peptide de l'hypothalamus. Cela permet de vérifier le fonctionnement de la glande pituitaire **(Baldomir, 2011)**.

Tableau 05 : Récapitulatif de l'interprétation des tests (Vezzos et al., 2015) (Kuhn et Prévost, 2014).

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

III.1.4.4.2. 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, 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 aigüe qui est une urgence **(Richard et al., 1997)**.

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 dyspnée, 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 **(Richard et al., 1997)**.

En plus de ces accidents, les obstacles lors de la décroissance (Figure 27) d'un traitement par les corticoïdes sont :

Un rebond et des rechutes peuvent survenir lorsque la dose est abaissée trop rapidement ou soudainement. Leur différence : le rebond correspond à la guérison de la pathologie, mais avec un degré d'intensité plus élevé par rapport aux symptômes initiaux, tandis que la rechute est la réapparition des symptômes initiaux après un arrêt définitif : on parle alors de rechute. La résistance, comme la rechute, est le retour des symptômes initiaux et survient pendant la phase de déclin dans le but d'arrêter définitivement avec des doses d'entretien ou de réduire les doses épisodiques pour éviter les effets secondaires d'une corticothérapie au long cours. **(Wechsler et Chosidow, 1997)**.

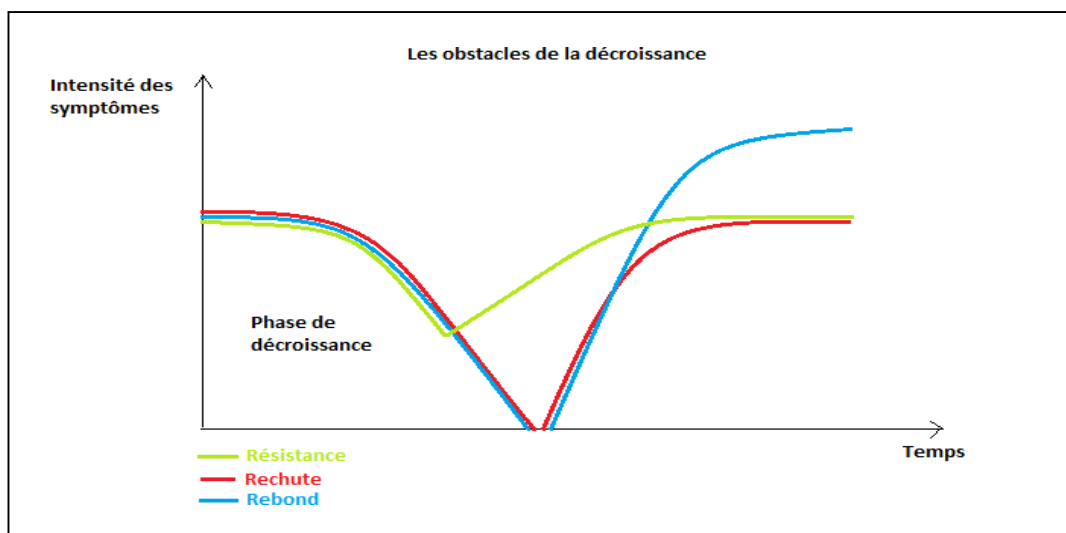


Figure 27 : Les trois obstacles à la décroissance d'une corticothérapie prolongée (Wechsler et Chosidow, 1997).

III.1.5. Mode d'utilisation et efficacité

Les corticoïdes sont un traitement très efficace des poussées de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn. Ils permettent une régression rapide des symptômes dans 60 à 90% des cas, selon la posologie utilisée. Ils ont cependant des inconvénients : ils ne peuvent être maintenus à dose élevée que sur des périodes assez courtes, de quelques semaines ou quelques mois, en raison de leurs effets indésirables. De plus, quand on diminue les doses, certains patients rechutent (ils sont corticodépendants). Ces inconvénients justifient de ne les utiliser que lorsqu'ils sont véritablement indispensables, en tentant de limiter la durée de traitement (**Modigliani et al., 2011**).

Il existe différentes formes de corticoïdes. Les plus employés sont la prednisone (Cortancyl) et la prednisolone (Solupred) qui se donnent par voie orale. Dans les poussées les plus fortes, on utilise parfois aussi des formes injectables (voie intramusculaire ou intraveineuse), par exemple le Solumédrol ou le Célestène (**Modigliani et al., 2011**).

Lorsque la maladie touche le rectum ou la partie sus-jacente du côlon, on peut aussi administrer les corticoïdes par voie rectale sous forme de mousse (Colofoam), de lavements (Betnesolou lavements reconstitués de Solupred) ou de suppositoires (suppositoires reconstitués de Solupred) (**Modigliani et al., 2011**).

Selon le médicament corticoïde utilisé, la posologie n'est pas la même. Ainsi, 50 mg de Solupred ou de Cortancyl correspondent à 200 mg d'Hydrocortisone, à 40 mg de Solumédrol et à 8 mg de Célestène (**Modigliani et al., 2011**).

La posologie utilisée est variable suivant les cas. En cas de maladie sévère, le schéma le plus fréquemment utilisé comporte une période initiale de 3 semaines au maximum avec 40 à 80 mg de prednisone ou de prednisolone par jour. Puis, lorsque l'effet est obtenu, on diminue peu à peu la dose, en faisant des « paliers » de 10 ou 5 mg, chaque semaine (**Modigliani et al., 2011**).

III.2. Les contres indication

III.2.1. 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 (**Baldomire, 2011**).

De plus, les affections à évolution rapide telles que l'ulcère peptique et les états psychotiques, ainsi que la cirrhose alcoolique avec ascite, les crises de goutte et l'administration de vaccins vivants atténués (p. ex., ROR, varicelle) sont des affections dans lesquelles la corticothérapie est contre-indiquée (**Baldomire, 2011**).

Il est tout de même important de préciser que si la vie est en danger, aucune contre-indication ne subsistera, malgré les circonstances dans lesquelles les corticoïdes sont absolument contre-indiqués (**Baldomire, 2011**).

III.2.2. Relatives

Les contre-indications relatives sont principalement les cas où les patients ont déjà un ou plusieurs effets indésirables des corticoïdes avant la corticothérapie. En effet, ces contre-indications seront accompagnées de mesures complémentaires, notamment diététiques et thérapeutiques, afin de ne pas aggraver la pathologie en cours (**Baldomire, 2011**).

Ces contre-indications relatives sont le diabète sucré insulino-dépendant et non insulino-dépendant, l'hypertension artérielle déséquilibrée et l'ostéoporose (**Baldomire, 2011**).

III.2.3. 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 (**Bodin, 2000**).

III.3. Grossesse et allaitement

III.3.1. Grossesse

Les corticoïdes peuvent être utilisés pendant la grossesse. Les fortes doses augmentent le risque de prématurité, d'hypertension gravidique et de diabète gestationnel, le risque d'insuffisance surrénale chez l'enfant est exceptionnel (**Jeune, 2012**).

Les effets tératogènes des corticoïdes démontrés chez l'animal n'ont pas été confirmés chez l'homme. Les dérivés non fluorés (prednisone et prednisolone) sont employés en première intention car leur passage placentaire est très faible. Un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Il n'y a pas de risque d'insuffisance surrénale en dehors de l'utilisation de dérivés fluorés. L'utilisation de bolus intraveineux est possible. Une attention

particulière est nécessaire en cas de traitement associé par β 2-mimétiques, du fait de risque de l'hypokaliémie (Devulder, 2002).

III.3.2. Allaitement

Pour des doses inférieures à 20 mg/j d'équivalent de Prednisone, le passage dans le lait maternel est négligeable et permet un allaitement normal. Pour des doses plus fortes, il est recommandé à la mère de nourrir son enfant à distance de la prise du corticoïde (en général, un délai de 4h est conseillé). Pour des traitements prolongés à fortes doses, l'allaitement est déconseillé (Devulder, 2002).

III.4. Les médicaments existants

Tableau 06 : Liste des principales molécules administrées par voie générale (Haïdara, 2021).

DCI	Princeps	Dosage du corticoïde	Forme galénique
Betaméthasone	DIPROSTÈNE®	7mg/ml	injectable
	CELÈSTÈNE®	2mg	Cp dispersible sécable
		0,05%	Solution buvable
		4mg/ml et 8mg/ml	Injectable
	BETNESOL®	0,5mg	Cp effervescent
		4mg/ml	Injectable
Budésonide	ENTOCORT®	3mg	Gélule
	RAFTON®		
Dexaméthasone	DECTANCYL®	4mg/ml	Injectable
		0,5mg	Cp
Prednisone	CORTANCYL®	1mg	Cp
		5mg	Cp sécable
		20mg	Cp sécable
Prednisolone	SOLUPRED®	5mg et 20mg	Cp effervescent/ Cporodispersible
		1mg/ml	Solution buvable
	HYDROCORTANCYL®	2,5%	Injectable
Méthylprednisolone	MEDROL®	4mg et 16mg	Cp sécable
		100mg	Cp
	DEPO-MEDROL®	40mg	Injectable
	SOLUMEDROL®	40mg/2ml et 120mg/2ml	Injectable
		500mg et 1000mg	Injectable
Triamcinolone	KENACORT RETARD®	40mg/ml	Injectable
		80mg/2ml	
	HEXATRIONE®	2%	Injectable

Cortivazol	ALTIM®	3,75mg/1,5ml	Injectable
------------	--------	--------------	------------

III.5. Les interactions médicamenteuses

De nombreux médicaments peuvent interférer avec les corticoïdes, leur utilisation nécessite des précautions d'emploi :

- Les médicaments non anti-arythmiques donnant des torsades de pointes, comme la lidoflazine et la vincamine : risque d'apparition de torsades de pointes.
- Les médicaments anti-arythmiques donnant des torsades de pointes comme le sotalol, l'amiodarone et le bépridil.
- L'aspirine et les autres salicylés : diminution de la salicylémie pendant le traitement par corticoïdes et risque de surdosage en salicylé après arrêt par augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes. Une adaptation des doses de salicylés est indispensable pendant l'association et après l'arrêt du traitement par corticoïdes.
- Les anticoagulants oraux : la corticothérapie interfère à la fois sur leur métabolisme et sur celui des facteurs de la coagulation. Il existe un risque hémorragique propre aux AIS à fortes doses, ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours (atteinte de la muqueuse digestive, fragilité vasculaire). Un contrôle biologique (taux de prothrombine) est nécessaire au 8^{ème} jour puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

Anticoagulants par voie parentérale : aggravation par l'héparine du risque hémorragique des corticoïdes (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à forte dose ou en traitement prolongé. Renforcer la surveillance (**Coumba, 2009**).

- L'héparine : le risque hémorragique est aggravé lors d'un traitement prolongé (supérieur à 10 jours) ou à forte dose par les AIS. La surveillance biologique (taux de céphaline activée) est nécessaire.
- Les médicaments hypokaliémisants comme l'amphotéricine B (injectable), les diurétiques de l'anse (Furosémide), les diurétiques thiazidiques et apparentés, associés ou non : la surveillance de la kaliémie est indispensable (toxicité accrue).
- Les médicaments digitaliques : la surveillance de la kaliémie permettra de corriger si nécessaire la posologie du digitalique (toxicité accrue).

- L'insuline et les hypoglycémisants oraux (sulfonylurées, biguanides) : leur emploi nécessite une surveillance de la glycémie (risque d'hyperglycémie avec parfois cétose).
- Les antihypertenseurs : une adaptation de leur posologie est parfois nécessaire (abaissement de l'effet antihypertenseur).
- Les inducteurs enzymatiques : (rifampicine, rifabutine, barbituriques, phénytoïne, carbonatation) : l'association de ces traitements entraîne une diminution des taux plasmatiques de ces molécules et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique et parfois par inhibition compétitive des récepteurs aux glucocorticoïdes (rifampicine). Les doses de corticoïdes doivent être adaptées pendant et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.
- Les vaccins vivants atténués : il faut utiliser préférentiellement un vaccin tué s'il existe (risque de maladie généralisée pouvant être mortelle).
- L'interféron alpha (Interféron alfa-2b recombinant, Interféron alfa-2a recombinant) : son action peut être inhibée par la corticothérapie (**Coumba, 2009**).
- Les quinolones (ciprofloxacine, levofloxacine, moxifloxacine, ofloxacine...) administrés conjointement aux glucocorticoïdes augmentent le risque de rupture tendineuse pour des raisons encore mal comprises.

Les oestro-progestatifs et les immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus, everolimus) augmentent aussi l'exposition aux corticoïdes et peuvent donc induire l'apparition d'une toxicité (**Dejean et Richard, 2013**).

- Hormone de croissance : possibilité d'annulation des effets de l'hormone somatotrope, d'où nécessité, en cas de déficit associé en adrenocorticotrophie hormone (ACTH), d'ajuster le traitement par les glucocorticoïdes afin d'éviter leur effet inhibiteur sur la croissance.
- Interleukine (IL) 2 recombinante : les corticoïdes diminuent les effets de l'IL-2.
- Pansements gastriques : diminution de l'absorption digestive des corticoïdes. Prendre les topiques gastriques au moins 2 heures après la prise de corticoïdes
- Isoniazide : diminution des taux plasmatiques de l'isoniazide (renforcer la surveillance clinique et biologique) (**Vieillard et Flipo, 2008**).

III.6. Conseil 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 (**Bastian, 2015**).

III.6.1. 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 (**Schlienger, 2014**).

III.6.2. Régime riche en protéines

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 (**Apfelbaum et al., 2009**).

III.6.3. Apport potassique

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 kaliémie doit être réalisée pour éviter une hyperkaliémie. Les valeurs normales se situent entre 3,5 et 4,5 mmol/L (**Plumey, 2014**).

III.6.4. 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 (**Vital Durand et Le Jeunne ,2013**).

Le calcium est l'élément minéral le plus abondant dans notre corps puisqu'il en renferme 1 à 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 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 (**Vital Durand et Le Jeunne ,2013**).

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 (**Vital Durand et Le Jeunne ,2013**).

III.6.5. 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 7) (**Chevallier, 2008**).

Tableau 07 : Un repas type lors d'une corticothérapie au long cours (Schlienger, 2014).

Petit déjeuner	- Lait demi-écrémé ou thé ou café - Biscotte ou pain - Beurre ou jambon de volaille ou œuf - Fruit
Déjeuner	- 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	- Yaourt nature
Dîner	- Soupe de légumes « maison » - Omelette nature - Salade de laitue - Pain - Fruit

III.6.6. 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 (**Plumey, 2014**).

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 (**Plumey, 2014**).

III.7. 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 (**Teknetzian, 2011**).

III.7.1. 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 (**Teknetzian, 2011**).

III.7.2. 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 (**Teknetzian, 2011**).

III.7.3. 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 (**Teknetzian, 2011**).

III.7.4. 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 (**Brion, 1998**).

III.8. 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 (**Bastian, 2015**).

- Prévenez les praticiens spécialistes que vous consultez (dentiste, ophtalmologiste...) de ce traitement Conseils au médecin référent
- Prévenir rapidement votre médecin en cas de douleur inhabituelle, de fièvre, de troubles du sommeil ou psychique (tristesse, excitation)
- Ne pas prendre d'autres médicaments que ceux prescrits sans avis médical
- Porter sur vous un document (carte, carnet de santé...) qui précise le motif de votre traitement, la dose que vous prenez, et les médecins qui vous suivent

Rechercher à chaque consultation la tolérance du traitement et le contrôle de la maladie (**Chosidow et Lebrun-Vignes, 2007**).

Conclusion

Conclusion

La corticothérapie est utilisable dans différents domaines de la médecine, elle couvre un très large panel d'indications allant de l'eczéma de contact à la greffe d'organe, Les voies d'administration sont également très variées, allant du collyre à l'injection intraveineuse.

La corticothérapie (CT) est fréquemment utilisée de manière prolongée pour le traitement de nombreuses maladies chroniques. Après plus d'un demi-siècle d'utilisation et malgré les nombreux effets indésirables, les glucocorticoïdes sont des molécules dont ne saurait se passer la médecine actuelle. Malgré tous les effets latéraux connus et décriés des corticoïdes, elle reste une thérapeutique la plus incontournable de la pharmacopée.

Une corticothérapie à hautes doses et de courte durée (moins de 10-15 jours) comporte peu de risques. Par contre, un traitement de plus longue durée, même faiblement dosé, s'associe à de nombreux risques d'effets secondaires et parfois graves. Il faudra donc ruser de précautions d'emploi pour réduire le risque d'apparition de ces effets en cours et à l'arrêt du traitement.

L'étude des effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours est d'une importance cruciale pour la santé des patients. Bien que les corticostéroïdes puissent être efficaces dans le traitement de certaines maladies inflammatoires chroniques, leur utilisation prolongée peut entraîner des effets secondaires graves, tels que la perte osseuse, l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, la cataracte et la suppression du système immunitaire. Les professionnels de la santé doivent être conscients de ces risques et prendre en compte les avantages et les inconvénients de la corticothérapie avant de la prescrire à un patient.

Les patients prenant des corticostéroïdes à long terme devraient être surveillés régulièrement pour détecter les effets secondaires et prendre des mesures pour minimiser leur impact sur leur santé. En somme, la corticothérapie orale au long cours doit être utilisée avec précaution et les patients doivent être informés de ses effets indésirables potentiels.

La prescription d'un corticoïde à long cours doit être une décision murement réfléchie par le médecin devra évaluer la supériorité de l'utilisation d'un corticoïde malgré les risques d'effets indésirable par rapport aux complications de la pathologie elle-même.

Il sera donc d'une importance capitale, tant pour les médecins prescripteurs que pour les pharmaciens d'éduquer les patients sur l'importance du suivi des mesures préventives médicamenteuses et/ou diététiques associées à la corticothérapie

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

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Apfelbaum, M., ROMON, M., DUBUS, M. (2009).** Diététique et nutrition, 7ème édition, Elsevier Masson Ed, Issy-les-Moulineaux. P : 516.
- Arena, C., Morin, A-S., Blanchon, T., Hanslik, T., Cabane, J., Dupuy, A. (2010).** Impact of glucocorticoid-induced adverse events on adherence in patients receiving long-term systemic glucocorticoid therapy. Br J Dermatol. P: 163-832, 7.
- Ardigo, Sheila., Lrich, Vischer., Stéphane, Genevay.(2008).** Quand et comment arrêter une corticothérapie au long cours chez la personne âgée. Gériatrie.
- Bastin, M., Andreelli, F. (2020).** Diabète et corticoïdes : nouveautés et aspects pratiques Corticosteroid-induced diabetes: Novelties in pathophysiology and management. P : 607-616. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.007>.
- Baldomir., Emilie, M.(2011).** Buxeraud Jacques. Les effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours. Mesures adjuvantes et conseils lors de la délivrance l'officine. Thèse de doctorat en pharmacie. P : 13, 22, 23, 151.
- Belaksir, L., Sehmani, I., Mkinsi, O.(2013).** Systemic corticosteroid treatment: description the practices of the General Practitioners in Casablanca. Rev Mar Rhum P : 24-39-44.
- Bastian,ml. (2015).** La corticothérapie : précautions d'emploi et conseils à l'officine. Étude sur la qualité de vie de patients sous corticothérapie prolongée. P : 10, 49, 50, 58, 59, 61, 62, 64.
- Benamou, P. (2010).** Ostéoporose cortisonique. Réflexions Rhumatologiques. P : 8.
- BERTIN, R.(2002).** La corticothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde. P : 153, 1, 53-60.
- BODIN, M., BARBEROT, V., FRECHE, C. et al.(2000).** Corticothérapie : les clefs de la pratique, Laboratoires Houde Ed, Paris. P : 150.
- Bouarab, Ilham.(2018).** Prescription de la corticothérapie chez les généralistes de la ville de Marrakech. P : 42.

Brion, n., guillevin, l., le parc, j-m. (1998). La corticothérapie en pratique, Paris : Masson. P :376.

Brousse,C., Nguyen-Plantin, S., Friard, S., Grenet, D., Stern, M.(2004). Traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique. P: 187.

Buchwald, P., Bodor, N. (2003). Soft glucocorticoid design: structural elements and physicochemical parameters determining receptor-binding affinity. Pharmazie. P: 397.

BIBAS, J .2017. Etude qualitative de la pratique des médecins généralistes en Ile-de-France sur l'utilisation des corticoïdes en cure courte dans le traitement des infections respiratoires hautes. France ; Université De Versailles Saint – Quentin En Yvelines ; Thèse de médecine, P : 22-25, 35, 74, 103.

Carre,f., ader, a-l., dinh-xuan, a-t., Rolland, v., prefaut, c. (2003). Glandes surrénales. In Physiologie, Paris : Masson. P : 301-305.

Chevallier, L. (2008). Elsevier Masson Ed, 51 ordonnances alimentaires, Issy-les Moulineaux. P : 260.

Chosidow, O., Lebrun-Vignes, B. (2007).Corticothérapie par voie générale.Ann Dermatol Venereol. P : 134-942 : 8.

Cornic, F., caroli, F. (2006). Les troubles cognitifs. Thérapeutique. P :14.

Coumba,mlle diallo.(2009).Utilisation des corticoïdes chez les patients consultes en ambulatoire dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique du chu gabriel toure P:37.

Custano, I., Cudemec, A. (1998). Fiche de transparence 1999, Agence du médicament, France. P : 255.

Dejean, C., Richard, D. (2013). Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. P :166.<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.02.021>.

Devulder.B P-YH, E. Hachulla.(2002). Préface du Professeur Pierre Godeau. Médecine Interne. (Livre). Masson. P:465.

El Maghraoui, Abdellah.(2004). L'ostéoporose cortisonique. La Presse Médicale. P :12,13.

Fardet, L., Petersen, I., Nazareth, I.(2011). La Revue de médecine interne P : (22):594-9

Fardet, L., Cabane, J., Lebbé, C., Morel, P., Flahault, A.(2007). Incidence and risk factors for corticosteroid-induced lipodystrophy: a prospective study. J Am Acad Dermatol .P: 57:604–9.

Faure S. (2009). Anti-inflammatoire stéroïdiens. P: 6-51.

Fardet, L., Antuna-Puente, B., Vatie, C., Cervera, P., Touati, A., Simon, T. (2013). Adipokine profile in glucocorticoid-treated patients: baseline plasma leptin level predicts occurrence of lipodystrophy. Clin Endocrinol (Oxf). P :78:43–51.

Fel, Audrey., Elisabeth, Aslangul., Claire, Le Jeune.(2012). Indications et complications des corticoïdes en ophtalmologie. La Presse Médicale : 415,416,417.

Folligan, K., Bouvier, R., Targe, F., Morel, Y., Trouillas J. (2005). Le développement de la surrénale humaine. Annales d'Endocrinologie. P :66(4):325-32.

Freedberg, DE., Kim, LS., Yang, Y-X.(2017). The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. P :152:706–15.

Gagliardi, Laura., Claire, Le Jeune. (2012). Corticothérapie et diabète. La Presse Médicale. P :393.394.

Galon, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Bornstein M.(2002). Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. FASEB J. Jan; 16(1):61–71.

Gross KL, Lu NZ, Cidlowski JA.(2009). Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance. Mol Cell Endocrinol. P: 300:7-16.

Guillot B.(2012). Effets indésirables cutanés des glucocorticoïdes. Rev Med Interne. P: 24.2-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed>.

Guillevin Loïc, OMeJS. (2008). Traité des maladies et syndromes systémiques. P:1485.

Haimovici,R., Koh, S., Gagnon, DR., Lehrfeld, T., Wellik, S.(2004).Central serous chorioretinopathy case-control study group. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology*. P : 111,244–9.

Hoefsloot,S., urbanski, C., Lacout, C., Bouvarda, C.(2021). Lavigne, Quelles mesures adjuvantes associer à une corticothérapie orale prolongée dans le cadre des maladies inflammatoires ? Synthèse des recommandations françaises disponibles, *Rev Med Interne*. P : 2,5. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.03.326>.

Haïdara, Mohamed.(2021).Etude de prescriptions des corticoïdes chez les enfants de 0 à 14 ans dans les officines de pharmacie du cercle de Kati.bamak. P :14.

Humblot, I., JC Weber, I., AS Korganow, I., Hammann, B., Pasquali I, JL., Martin I, J.(1997).Les lipomatoses induites par la corticothérapie. P : 400.

Jacob, I. (2008). La corticothérapie orale prolongée chez l'adulte: rôle du pharmacien d'officine dans la prévention des effets secondaires cortico-induits. Thèse d'exercice. Strasbourg : Université Louis Pasteur. P : 170.

Jacques, Blic ., Rola, Abou Taam ., Emmanuelle , Blondet .,Stéphanie, Barré ., Caroline Latapy. (2009). Société Pédiatrique De Pneumologie Et Allergologie, Haute Autorité De Santé.Asthme de l'enfant de moins de 36 mois: diagnostic, prise en charge et traitement en dehors des épisodes aigus.

John, White., James, Y Paton., Robert, Niven., Hilary, Pinnock. (2016). Scottish Intercollegiate Guidelines Network, British Thoracic Society.British guideline on the management of asthma. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Jeune, CL. (2012). Traité De Rhumatologie. (LIVRE). Tsunami. P :1325:47.

Jollin,laëtitia. (2011). Glucocorticoïdes et pratique sportive : Effets sur la prise alimentaire, la composition corporelle et différentes sécrétions hormonales. P :22.

Kuhn, Jean-Marc., Gaëtan, Prévost. (2014). Comment gérer l'arrêt d'une corticothérapie ?. P :457.

Laffinti,Mahmoud Amine., Jalal, El Ouadoudi., Hicham, Guennouni Hassani., Rachid, Najib., Abdeslam, Benali.(2019). Corticoïdes et culture: un cas d'épisode psychotique aigu cortico-induit. Maroc. P : 3.

Lecomte,P., Combe, H., Vottero, A. (2006). Résistance aux glucocorticoïdes. Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition . P : 98, 99,100.

Lefort,Félix.(2019). Impact de la corticothérapie sur l'efficacité de l'immunothérapie dans le traitement du carcinome rénal à cellules claires métastatique. P : 38.

Le Jeunne, C. (2012). Pharmacologie des glucocorticoïdes. La Presse Médicale. P : 41(4):370-7.

Lin,K-T.,Wang, L-H. (2016).New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. Steroids. P : 111:84–8.

Maiter, Dominique.(2017).Usage des glucocorticoïdes synthétiques : effets secondaires en pratique clinique.

Monique,R.(2021). L'anatomie et la physiologie pour les infirmier(e)s. P : 284.

Morin, C. (2014). Corticothérapie systémique : facteurs de risque des effets Indésirables rapportés et perception du traitement enquête transversal en ligne de 820 patient. Médecine interne. P : 65.

MariaRosa, Rodrigues Pereira., Jozélio, Freire de Carvalho.(2010). La myopathie cortisonique. Revue du rhumatisme. P : 575.

Mach,F., Baigent, C., Catapano, AL., Koskinas, KC., Casula .,M, Badimon ,L.(2020). Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart. P: 41:111–88.

Montigny,Pauline., Jean-Paul, Thissen., Bernard ,Lauwerys., Frédéric, Houssiau. (2019).L'atrophie musculaire induite par les glucocorticoïdes : présentation clinique, mécanismes physiopathologiques et implications thérapeutiques. Rhumatologie. P : 413.

Michele,D'Élia. (2009). Régulation des effets de glucocorticoïde sur les lymphocytes T lors de la brûlure sévère. P :25.

Modigliani,R-i., Gendre, J-P. Bellaïche, J., Lémann, M., Colombel, J-F., Louis, E., Peyrin-Biroulet, L. (2011). GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives). P : 1.

Nguyen, Cat-Tuong., Aurélie dinh, cat.(2008). Rôles physiopathologiques des Récepteurs Corticostéroïdes dans le Rein et dans l'Endothélium vasculaire. Apports des modèles conditionnels transgéniques, Paris. P :32.

OLIVER,C.(2009). Corticothérapie et fonction surrénale. EMC: AKOS (traité de médecine). N° [3-0550], p : 5. Doi : 10.1016/S1155-1941(10)51187-9.

Omejs, Loïc Guillevin.(2008). Traité des maladies et syndromes systémiques. P:1485.

Ostermann,Marie-Pierre.(2020). Enquête sur la prise en charge officinale des patients traités par corticothérapie orale au long cours. Université de Lorraine. P :17,18.

Panettieri, Ra., Schaafsma, D., Amrani, Y., Koziol-White, C., Ostrom, R., Tliba, O.(2019). Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View. Trends Pharmacol Sci. P: 40(1):38–49.

Perdoncini-Roux, A., Blanchon, T., Hanslik, T., Lasserre, A., Turbelin, C., Dorleans, Y. (2009). Description of French general practitioners' practices regarding long term systemic corticosteroid therapy-associated measures. Rev Prat. P: 59:19-24.

Philippart, F.(2006). Place de la corticothérapie dans l'arsenal thérapeutique aux urgences: mise au point. Réanimation. P :15, 7(8):533-539.

Pillon,F. (2011). Les corticoïdes. Actualité pharmaceutiques. P :50(503):14-21.

Pijnenburg,L., Felten, R., Javier, R.-M. (2019). Ostéonécroses aseptiques, une revue générale des ostéonécroses de la hanche, et au-delà. Rev Med Interne. P:10.

Plumey,L. (2014). Le grand livre de l'alimentation, Eyrolles, Mayenne .568 p.

Poon,M., REID, C.(2004). Do steroids help children with acute urticaria? Arch Dis Child. P :89 (1): 85-86.

Repressé, Aude. (2010). Représentation sociale de la corticothérapie de courte durée dans la population générale. Diss.

Richard, D., Senon, J-L., Roblot, P.(1997). Corticoïdes et corticothérapie: Herman, Paris. P: 418.

RossumVan, EF., Koper, JW., Huizenga, NA., Uitterlinden, AG., Janssen, JA., Brinkmann, AO.2002. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. Diabetes. P :51 :3128-34.

Roumestan, c., gougat, c., jaffuel, d., mathieu, m.(2004). « Les glucocorticoïdes et leur récepteur: mécanismes d'action et conséquences cliniques ». La Revue de Médecine Interne. Vol. 25, n°9, p. 636-647. Doi: 10.1016/j.revmed.2004.01.012.

Russell,K. F., Liang, Y., O'gorman, K., Johnson, D. W., Klassen, T.(2011). Glucocorticoids for croup .In: The cochrane collaboration, klassen tp, éd. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd,<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001955.pub3>

Schlienger, J-L.(2014). Diététique en pratique médicale courante, Elsevier Masson Ed, Issy-les-Moulineaux. P :407.

Szwebel, Tali-Anne., Claire, Le Jeunne.(2012). Risques cardiovasculaires d'une corticothérapie. La Presse Médicale. P :389.

Talabér,G., Jondal, M., Okret, S.(2013). Extra-adrenal glucocorticoid synthesis: Immune regulation and aspects on local organ homeostasis. Mol Cell Endocrinol. P: 89–98.

Themes. (2016) .Common Endocrinopathies in the Pediatric Intensive Care Unit. Anesthesia Key.

Thomas-Teinturier,C. (2006). Le B.A.-ba des tests en endocrinologie pédiatrique, John Libbey Eurotext Ed, Paris. P : 43.

Teknetzian,M.(2011). Corticoïdes, Le Moniteur des Pharmacies, Cahier II du N° 2864.P : 16.

Trijau, S., Pradel, V., Pham, P. (2016). Lafforgue. Épidémiologie de la corticothérapie en France. *Revue du Rhumatisme*. P :83: A297-A8.

Turquetil, Aurélie., Yves, Reznik. (2019). Les glandes surrénales, rôle et dysfonctionnement. P : 18.19.

Vezzosi, Delphine., Solange, Grunenwald., Antoine, Bennet., Philippe, Caron. (2015). Sevrage d'une corticothérapie au long cours. Service d'endocrinologie et maladies métaboliques, CHU Rangueil-Larrey, Toulouse.

Vignes., Wechsler, B. (1998). Place de la corticothérapie brève dans les affections non malignes. *La Revue de Médecine Interne*. P : 19(11):799-810.

Vieillard, M., H, R.M. (2008). Flipo.Place de la corticothérapie par voie générale en pratique rhumatologique.Traité de Médecine Akos .4p.Doi : 10.1016/S1634-6939(08)39672-0.

Vital, DURAND D., LE JEUNNE, C., Dorosz, Guide (2013). Pratique des médicaments, 32ème édition, Maloine Ed, Paris. P : 1905.

Wechsler, b., chosidow, O. (1997). Corticoïdes et corticothérapie. Condé-sur-Noireau (France), Libbey Euronext. P: 175.

Whorwood, cb., Donovan, SJ., Flanagan, D., Phillips, DI., Byrne, CD. (2002).Increased glucocorticoid receptor expression in human skeletal muscle cells may contribute to the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Diabetes*. P: 51:1066-75.

Zuberbier, T., Bindslev-Jensen, C., Canonica, W., Grattan, C. E. H., Greaves, M. W., Henz, B. (2006).Management of urticaria Allergy. P: 61(3): 321-331.

الملخص

في الوقت الحاضر، تُعتبر الكورتيكوستيرويدات فئة من الأدوية الضرورية التي يتم وصفها للعديد من الأمراض. يركز هذا العمل على الآثار الجانبية للعلاج بالكورتيكوستيرويدات عن طريق الفم لفترة طويلة. الكورتيكوستيرويدات، المعروفة أيضًا بالجلوكوكورتيكوستيرويدات، هي استرويدات طبيعية أو صناعية قد تظهر نشاطًا أيضًا وتقليديًا لنشاط الكورتيكوزول.

الكورتيكوزول (أو هيدروكورتيزون)، المعتبر هرمون الجلوكوكورتيكوستيرويد الحقيقي في الإنسان، والكورتيكوزون والكورتيكوستيرون هي كورتيكوستيرويدات فيزيولوجية. الكورتيكوستيرويدات الصناعية أو الأدوية المضادة للالتهاب التي تتكون من هيكل متجانس مع الكورتيكوستيرويدات الطبيعية. على الرغم من أن هذه الأدوية قد تكون فعالة جدًا في تخفيف أعراض العديد من الأمراض، إلا أن المخاوف المتعلقة بالآثار الجانبية لهذه الفئة الدوائية غير قليلة بالنسبة للمرضى.

بالطبع، جميع الأدوية لها آثار جانبية، ولكن العلاج بالكورتيكوستيرويدات قد يتسبب في ظهور آثار جانبية ضارة بشكل كبير.

يمكن أن تتضمن بعض هذه الآثار الجانبية زيادة ضغط الدم، زيادة خطر الإصابة بالعدوى، زيادة في الوزن، انخفاض كثافة العظام، زيادة خطر الكسور، زيادة خطر الإصابة بالسكري، وتأثير على وظيفة المناعة. نظرًا لهذه الآثار الجانبية المحتملة، فمن المهم أن يقوم الأطباء بتقييم المخاطر والفوائد بعناية للعلاج بالكورتيكوستيرويدات عن طريق الفم لفترة طويلة قبل وصف العلاج للمريض.

الكلمات المفتاحية: الكورتيكوستيرويدات، الكورتيكوزول، الآثار الجانبية، العلاج القصير المدى، العلاج بالكورتيكوستيرويدات لفترة طويلة.

Abstract

Today, corticosteroids represent an essential class of medications prescribed for numerous pathologies. This work focuses on the adverse effects of long-term oral corticosteroid therapy. Corticosteroids, also known as glucocorticoids, are natural or synthetic steroids that can exert metabolic activity and qualitatively mimic the activity of cortisol.

Cortisol (or hydrocortisone), considered as the true glucocorticoid hormone in humans, cortisone, and corticosterone are physiological corticosteroids. Synthetic glucocorticoids or corticosteroid medications have a structural homogeneity with natural corticosteroids. While these medications can be highly effective in relieving symptoms of many diseases, concerns about the adverse effects of this pharmacological class are significant for patients.

Naturally, all medications have side effects, but corticosteroid therapy can generate numerous harmful effects. They can cause unpleasant and sometimes severe side effects when used for prolonged periods. Some of these side effects may include increased blood pressure, increased risk of infection, weight gain, decreased bone density, increased risk of fractures, increased risk of diabetes, and impairment of immune function. Due to these potential adverse effects, it is important for doctors to carefully assess the risks and benefits of long-term oral corticosteroid therapy before prescribing treatment to a patient.

Keywords: corticosteroids, cortisol, adverse effects, short course, long-term corticosteroid therapy.

Résumé

Aujourd'hui, les corticoïdes représentent une classe de médicaments incontournable, prescrite pour de nombreuses pathologies, Ce travail porte sur les effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours, les corticoïdes ou glucocorticoïde sont des stéroïdes naturel ou synthétiques susceptible d'exercer une activité métabolique et mimant qualitativement l'activité du cortisol.

Le cortisol (ou hydrocortisone), considéré comme la véritable hormone glucocorticoïde de l'espèce humaine, la cortisone et la corticostérone sont les corticoïdes physiologiques, Les glucocorticoïdes ou corticoïdes *médicaments* sont des corticoïdes obtenus par synthèse chimique et présentent une homogénéité de structure avec les corticoïdes naturels, bien que ces médicaments puissent être très efficaces pour soulager les symptômes de nombreuses maladies, 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 peuvent causer des effets secondaires désagréables et parfois graves lorsqu'ils sont utilisés pendant de longues périodes. Certains de ces effets secondaires peuvent inclure une augmentation de la pression artérielle, une augmentation du risque d'infection, une prise de poids, une diminution de la densité osseuse, une augmentation du risque de fracture, un risque accru de diabète, et une altération de la fonction immunitaire. En raison de ces effets indésirables potentiels, il est important que les médecins évaluent soigneusement les risques et les avantages de la corticothérapie orale à long terme avant de prescrire un traitement à un patient.

Mots clés : corticoïdes, cortisol, effets indésirables, cure courte, corticothérapie prolongée.
