

Corticothérapie :

Dr Jekyll ou Mr Hyde ?



Dr JB Nicolas

Matinée scientifique de Médecine Interne

1^{er} décembre 2018

Plan

- Introduction
- Rappels biochimiques
- Complications de la corticothérapie systémique de courte et longue durée
- Comment arrêter une corticothérapie systémique ?
- Cas particuliers
- Conclusions

Introduction



- 0,5% à 4,5% de la population générale est exposée (surtout femmes ménopausées)
- > 10 millions d'américains/an (3%)
- Enregistrement des données de 4,5 millions de patients britanniques adultes dans la base de données The Health Improvement Network sur une période de 20 ans :
 - prévalence annuelle d'utilisation a augmenté de 30 %
 - diminution chez patients asthmatiques, BPCO, Crohn et PR (agents biologiques)
 - stabilité pour RCUH
 - augmentation pour PPR
- Indications multiples et peu claires
- Prescription plus souvent basée sur l'expérience et l'habitude que sur l'évidence
- Effets secondaires multiples liés au mécanisme d'action → utilisation rationnelle



Première synthèse de la cortisone en 1948

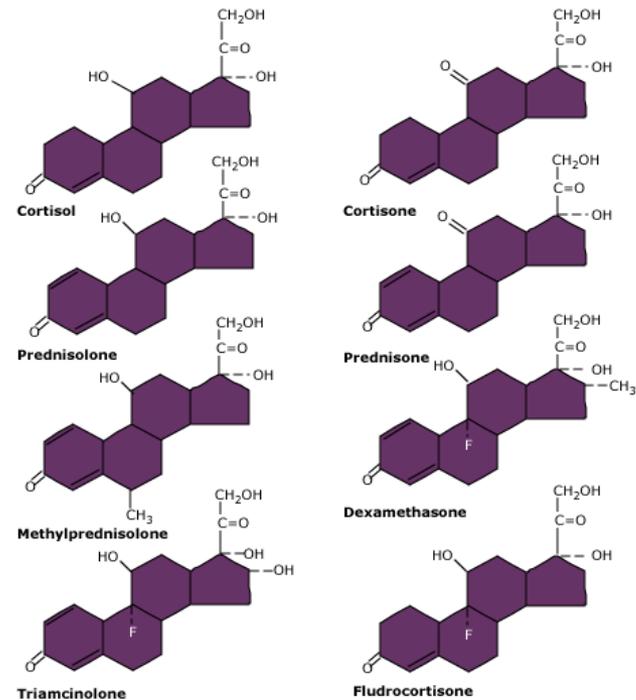
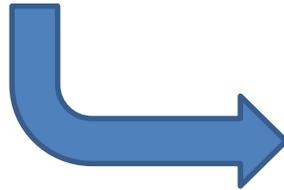
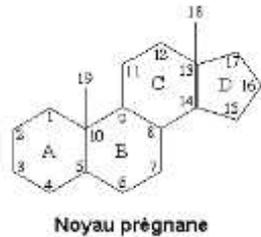
Prix Nobel pour E. Kendall et P. Hench en 1950

Charles H. Slocumb (à gauche), Howard F. Polley, Edward C. Kendall et Philip S. Hench dans le laboratoire où la cortisone fut découverte au sein de la Mayo Clinic (Rochester, États-Unis).

Copyright : Mayo Clinic Foundation.

Quelques rappels biochimiques...

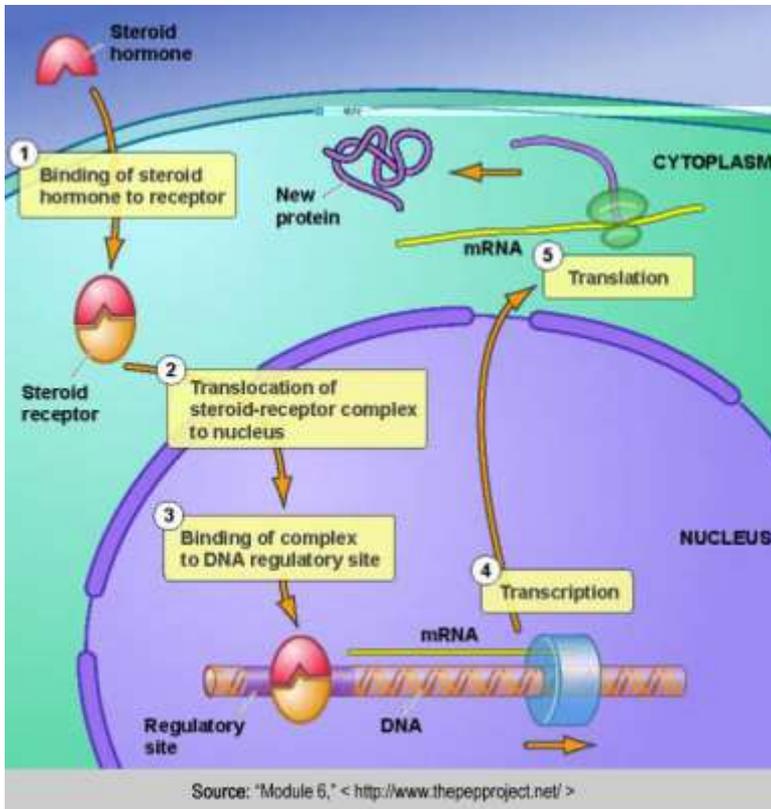
- Les corticoïdes de synthèse ont en commun avec le cortisol un noyau prégénane



	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralo-corticoïde	Equivalence de doses	Demi-vie biologique (heures)
Hydrocortisone	1	1	20 mg	8-12
Cortisone	0.8	0.8	25 mg	8-12
Prednisolone*	4	0.8	5 mg	12-36
Méthylprednisolone	5	0.5	4 mg	12-36
Triamcinolone	5	0	4 mg	12-36
Bétaméthasone	25	0	0.75 mg	36-54
Dexaméthasone	25	0	0.75 mg	36-54
Cortivazol	60	0	0.3 mg	> 60

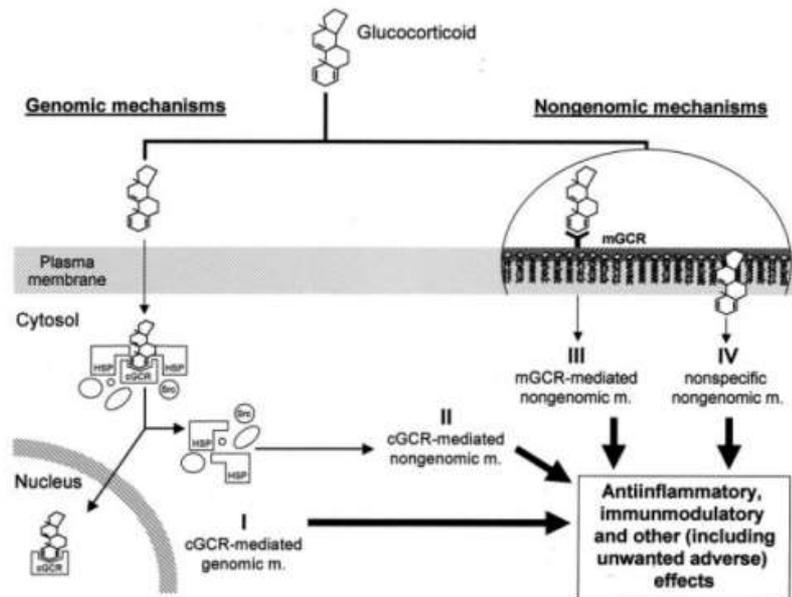
Mécanismes d'action

1. Effet génomique



- Inhibition ou activation de la transcription génique par fixation sur un récepteur cytosolique
- Modulation de l'activité de facteurs de transcription (AP-1, NF- κ B, NF-AT)
→ Inhibition de nombreuses cytokines pro-inflammatoires
- Effet :
 - lent (30 min)
 - 10 à 100 gènes par cellule !
 - Dès faibles doses
 - Saturable (100 mg de méthylprednisolone)
- Responsable de **l'action anti-inflammatoire et immunomodulatrice**

2. Effet non génomique



- Fixation sur récepteurs membranaires
- Insertion dans la bicouche lipidique
- Explique l'effet des bolus
- Responsable de l'action métabolique

Action anti-inflammatoire et immunomodulatrice

- Inhibition de la transcription des **cytokines pro-inflammatoires** (TNF α , IL1, IL2, IL6, IFN, GM-CSF...)
- Synthèse **lipocortine** \rightarrow inhibition phospholipase A2 \rightarrow \downarrow acide arachidonique \rightarrow \downarrow cyclo-oxygénase (surtout COX-2)
- Inhibition de l'expression de certaines **molécules d'adhésion**
- **Cellules sanguines de la lignée blanche**
 - *Macrophages* : diminution de leur différenciation et de leurs activités anti-infectieuses
 - *Polynucléaires neutrophiles* : \uparrow PNN circulants, inhibition de l'adhésion, fonctions peu altérées
 - *Lymphocytes* : \downarrow lymphocytes circulants
 - *Lymphocytes T+++* : inhibition production, prolifération, fonctions lymphocytes T helper, suppresseurs et cytotoxiques
- **Cellules endothéliales** : diminution de la perméabilité vasculaire et de l'activation des cellules endothéliales, inhibition de l'afflux des leucocytes
- **Fibroblastes** : \downarrow prolifération, \downarrow production protéines (collagène)

Action métabolique

- Liée à l'effet glucocorticoïde :

- Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (effet variable selon concentration et molécule)

- Effets osseux :

- * ↓ différenciation des précurseurs ostéoblastiques

- * ↑ apoptose ostéoblastes

- * ↑ apoptose ostéocytes

- * ↓ synthèse protéique

- * ↓ absorption intestinale du calcium

- * ↑ excrétion rénale du calcium

} Hyperparathyroïdie secondaire

→ augmentation du risque fracturaire par altération de la quantité et de la qualité osseuses

- Effets sur le métabolisme glucidique :

- * Stimulation de la formation du glucose et inhibition de son utilisation périphérique, par induction des enzymes de la gluconéogenèse et par augmentation de la résistance à l'insuline ⇒ survenue ou décompensation d'un diabète

- Effets sur le métabolisme protéique :

- * catabolisme : les acides aminés libérés sont utilisés pour la production de glucose et de glycogène ⇒ fonte musculaire, atrophie cutanée, troubles de la cicatrisation

- Effets sur le métabolisme lipidique :

- * lipolyse augmentée, avec libération d'acides gras et de glycérol → augmentation de la triglycéridémie et des LDL

- ⇒ augmentation de l'athérogenèse et du risque cardio-vasculaire

- ⇒ classique obésité facio-tronculaire

- Liée à l'effet minéralocorticoïde :

- Augmentation réabsorption tubulaire de Na⁺ et excrétion K⁺

Major side effects associated with glucocorticoid therapy

Dermatologic and soft tissue	Renal
Skin thinning and purpura	Hypokalemia
Cushingoid appearance	Fluid volume shifts
Alopecia	Genitourinary and reproductive
Acne	Amenorrhea/infertility
Hirsutism	Intrauterine growth retardation
Striae	Bone
Hypertrichosis	Osteoporosis
Eye	Avascular necrosis
Posterior subcapsular cataract	Muscle
Elevated intraocular pressure/glaucoma	Myopathy
Exophthalmos	Neuropsychiatric
Cardiovascular	Euphoria
Arrhythmias (with intravenous pulse therapy)	Dysphoria/depression
Hypertension	Insomnia/akathisia
Perturbations of serum lipoproteins	Mania/psychosis
Premature atherosclerotic disease	Pseudotumor cerebri
Gastrointestinal	Endocrine
Gastritis	Diabetes mellitus
Peptic ulcer disease	Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency
Pancreatitis	Infectious disease
Steatohepatitis	Heightened risk of typical infections
Visceral perforation	Opportunistic infections
	Herpes zoster

Interactions médicamenteuses

Métabolisation par cytochrome P450 3A4

- ↑ métabolisation corticoïdes par inducteurs : rifampicine, hydantoïne, barbituriques
- ↓ métabolisation corticoïdes par inhibiteurs : anti-rétroviraux, dérivés azolés, macrolides

- ↑ concentrations de ciclosporine

- Attention aux médicaments favorisant l'hypokaliémie et/ou la survenue de torsades de pointe (érythromycine, digitaliques,...)

- Attention aux anticoagulants

Quelles complications doit-on craindre
en prescrivant une corticothérapie et
comment les prévenir ?

Vous venez de diagnostiquer chez un patient de 55 ans sans antécédent particulier une sarcoïdose pulmonaire (stade III radiologique avec altération fonctionnelle).

Vous entamez une corticothérapie à base de Medrol 32mg/jour (= 40mg d'équivalent prednisone) pour un minimum de 6 semaines. La dose sera ensuite idéalement diminuée progressivement. La durée totale de corticothérapie attendue est d'environ 1 an.

Vous prescrivez :

1. Un régime hyperprotéiné
2. Un régime pauvre en sel 3g et pauvre en sucres rapides
3. Un inhibiteur de la pompe à protons de votre choix à la dose de 20mg/j
4. Une supplémentation à base de 1g de Ca⁺⁺ et 800UI de vitamine D par jour
5. Un traitement par alendronate 70mg toutes les 2 semaines
6. Une ostéodensitométrie (DEXA)
7. Un traitement par metformine 500mg 2x/j
8. Un somnifère
9. De l'exercice physique (20 minutes quotidiennes)
10. Une prévention de la pneumocystose par Bactrim Forte 1 comp 3x/semaine
11. Une visite chez l'ophtalmologue
12. Tous les traitements précédents

Complications aiguës

- Corticothérapies IV ou PO de courte durée (le plus souvent 10 jours max)
- Surtout secondaires à l'action non génomique des glucocorticoïdes
- Doses-dépendantes

1. Hypertension artérielle , rétention hydro-sodée et hypokaliémie

- Mécanismes probables :
 - *Augmentation de la sensibilité vasculaire périphérique aux agonistes adrénergiques
 - *Augmentation de la production hépatique de substrat pour la rénine (angiotensinogène)
 - *Activation des récepteurs tubulaires rénaux de type 1 (minéralocorticoïdes)
 - *L'augmentation de la kaliurèse peut entraîner une alcalose métabolique
- Surtout chez patients avec pathologie rénale ou cardiaque sous-jacente
- Prise en charge :
 - * Régime sans sel 3g
 - * Régime riche en potassium voire suppléments potassiques PO ou IV
 - * Si HTA ou rétention importante : spironolactone 25 à 50mg/j

2. Hyperglycémie

- Développement d'un diabète de novo rare chez un patient sans intolérance glucidique
- Mais risque non négligeable d'acido-cétose ou état hyperosmolaire de développement rapide chez patient avec intolérance glucidique ou diabète pré-clinique!
- RR de développer un diabète cortico-induit varie de 1,8 chez patients sous $\leq 10\text{mg/j}$ d'équivalent-prednisone, à 10,3 chez patients sous $\geq 30\text{mg/j}$ d'équivalent-prednisone
- Ce risque est modulé par l'âge, les AF, l'obésité et les ATCDs de diabète gestationnel
- Environ 1% resteront diabétiques
- La prise en charge est la même que celle du diabète de type II (régime pauvre en sucres rapides, ADO et insuline si nécessaire)

3. Complications neurologiques

- Surtout insomnie et acathisie (dose-dépendant)
 - Souvent état de bien-être, voire d'euphorie les premiers jours (avec augmentation de l'appétit), parfois même avant l'amélioration des symptômes de la maladie
 - Puis surviennent fréquemment une hypomanie (30%), voire une dépression (10%)
Surtout si antécédents dépressifs ou éthyliques
 - Risque d'agitation, confusion, désorientation surtout chez patients âgés
 - Risque faible de pseudotumor cerebri
 - Risque faible (0,1 cas pour 100 patients-années) de tentative de suicide, surtout chez patients jeunes
-
- Dose la plus faible possible
 - Prise unique le matin préférable
 - Somnifère ou anti-psychotique uniquement si nécessaire (car patients risquant de devenir à risque de chute...)

Complications de la corticothérapie prolongée

Corticothérapie > 20mg/j pendant au moins 3 semaines

ou

Corticothérapie > 7,5mg/j pendant au moins 3 mois

1. Complications osseuses

- Les plus redoutables car irréversibles

A. Ostéonécrose aseptique

- Implique une altération des lipides circulants avec micro-emboles artériels
- Dépend surtout de la dose initiale
- < 3% pour des doses < à 15-20 mg d'équivalent prednisone
- Jusque 17% pour des doses supérieures
- Pas de prévention
- Traitement chirurgical



B. Ostéoporose

- Perte de masse osseuse débutant dès 5mg/j d'équivalent prednisone
- Maximale les 6 premiers mois (12%), puis de l'ordre de 2 à 5%/an
- Risque fracture de hanche x 3 chez patients > 50 ans sous corticothérapie prolongée
- Risque tassement vertébral x 2
- NB : la corticothérapie substitutive n'est pas associée à une perte osseuse

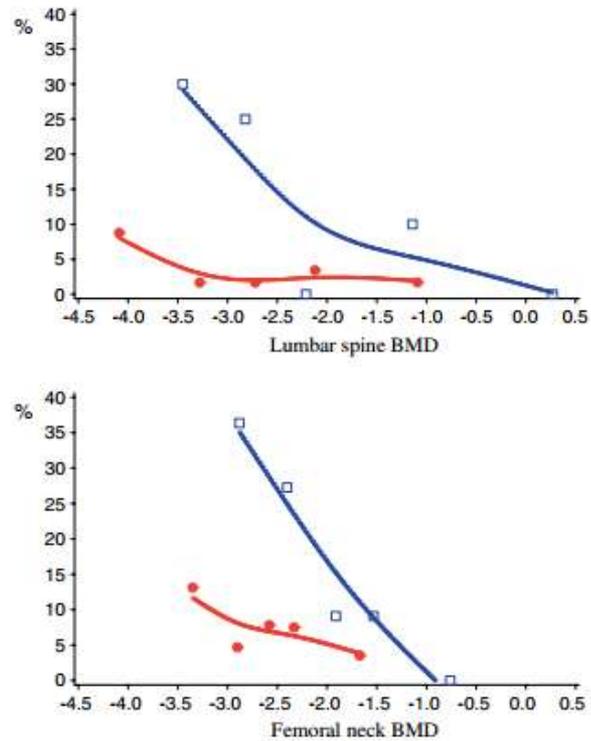


Fig. 1. Incidence of vertebral fracture in oral GC and non-users by baseline lumbar spine and femoral neck BMD (\square = GC users; \bullet = non-users) (the individual data points correspond to the incidence in subgroups of the GC and non-use populations, as based on quintiles of baseline BMD; the line represents a curve smoothing these individual estimates); Source: van Staa et al. *Arthritis & Rheumatism* 2003;**48**(11): 3224–3229 [35].

Prise en charge



- **Exercice physique :**
 - Dans tous les cas

- **Administration de calcium :**
 - L'administration systematique de calcium n'est pas recommandée (pas de bénéfice évident et suspicion d'un risque cardio-vasculaire accru chez les femmes âgées)

Bolland MJ et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. BMJ 2011.

- **Compenser les carences alimentaires en calcium**
 - * un apport de 800 à 1200mg/jour est recommandé = 4 produits laitiers/jour
 - * Sinon prescription de gélules ou préparations commerciales de 500 à 1000mg/jour
 - * Carbonate calcique pendant ou après le repas, le soir
 - * Citrate calcique si achlorhydrie ou IPP
 - * A distance des bisphosphonates
 - * Prudence : hypercalcémie, hypercalciurie, lithiases rénales, IR, sarcoïdose

Tableau d'équivalences calciques

Les valeurs sont données en milligrammes (mg) de calcium pour une portion moyenne, dont le poids (avant cuisson) ou le volume est indiqué entre parenthèses.

Une grosse portion = une portion moyenne x 1,5

Une petite portion = une portion moyenne x 0,5

1	Lait : 1 verre (100 ml) = 1 tasse (1 bol = 3 verres)		120 mg
2	1 yaourt (125 g) = 1 crème dessert		150 mg
3	Fromage blanc (100 g) = 1 pot individuel		95 mg *
4	Petit	petit modèle	28 mg
	suisse	grand modèle	56 mg
5	Fromage à pâte cuite (30 g)		263 mg *
6	Fromage à pâte molle (30 g)		120 mg *
7	Viande et poisson (120 g)		15 mg *
8	1 oeuf		28 mg
9	Pommes de terre (200 g)		20 mg
10	Frites (160 g)		96 mg
11	Pâtes (50 g) = semoule		10 mg
12	Légumes secs (75 g)		53 mg *
13	Légumes verts (200 g)		94 mg *
14	Pain	1 ficelle (100 g)	25 mg
		1 baguette (200 g)	50 mg
		1 biscotte (10 g)	4 mg
15	1 Fruit (150 mg)		25 mg *
16 & 17	Chocolat	1 barre de chocolat au lait ou blanc (20 g)	43 mg
		1 barre de chocolat noir (20 g)	13 mg
		1 tablette de chocolat au lait ou blanc (100 g)	214 mg
		1 tablette de chocolat noir (100 g)	63 mg
18	Eau du robinet (100 ml) = 1 verre		9 mg
19	Eau minérale, pour un verre (100 ml)	Badoit	22 mg
		Evian	8 mg
		Contrexéville	46 mg
		Perrier	14 mg
		Vichy Saint Yorre	8 mg
		Hépar	55 mg
		Vittel Grande Source	20 mg *
autre ou non précisée	10 mg *		
20	Autres boissons : 1 verre de vin, bière, cidre, jus de fruit		7 mg

* Représente la moyenne de plusieurs aliments du même groupe.

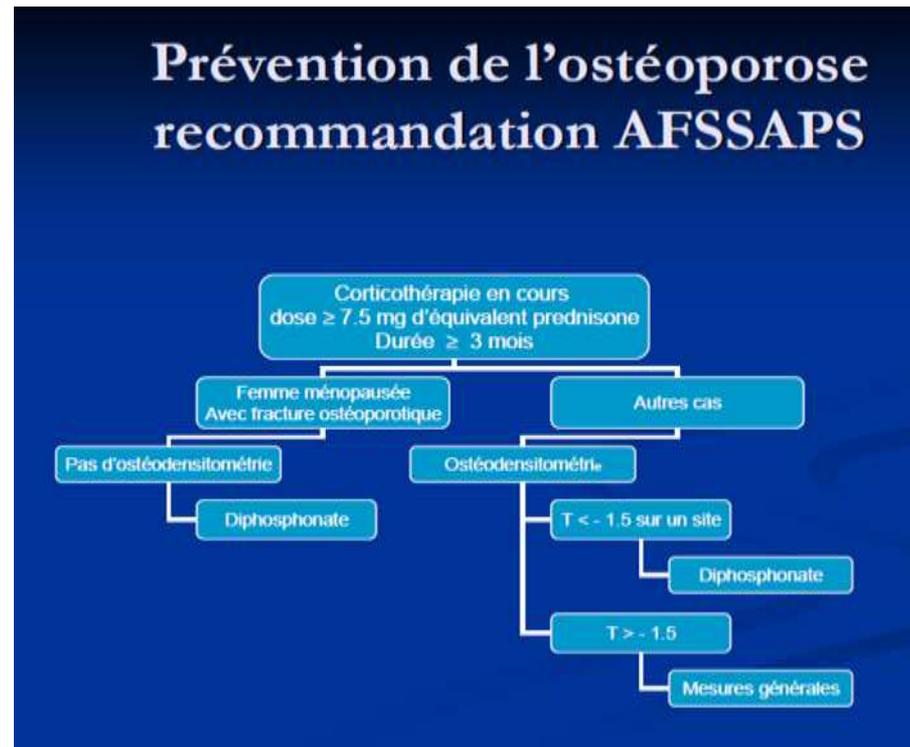
- **Administration de vitamine D :**

- Taux minimal de 30 ng/ml recommandé
- Si taux < 10 ng/ml : 4 prises de Vit D 100.000 unités espacées de 2 semaines puis 800 UI/jour ou 25.000 UI/mois
- Si taux entre 10 et 20 ng/ml : 3 prises de 100.000 UI espacées de 2 semaines puis 800 UI/jour ou 25.000 UI/mois
- Si taux entre 20 et 30 ng/ml : 2 prises de 100.000 UI espacées de 2 semaines puis 800 UI/jour ou 25.000 UI/mois
- Si taux \geq 30 ng/ml : pas de supplémentation systématique mais contrôle régulier
- Dérivés dihydroxylés non recommandés vu risque d'hypercalciurie

- **Quand prescrire un bisphosphonate ?**

Recommandations françaises (AFSSAPS, SFR) et américaines (ACR) concordantes

2003



2013

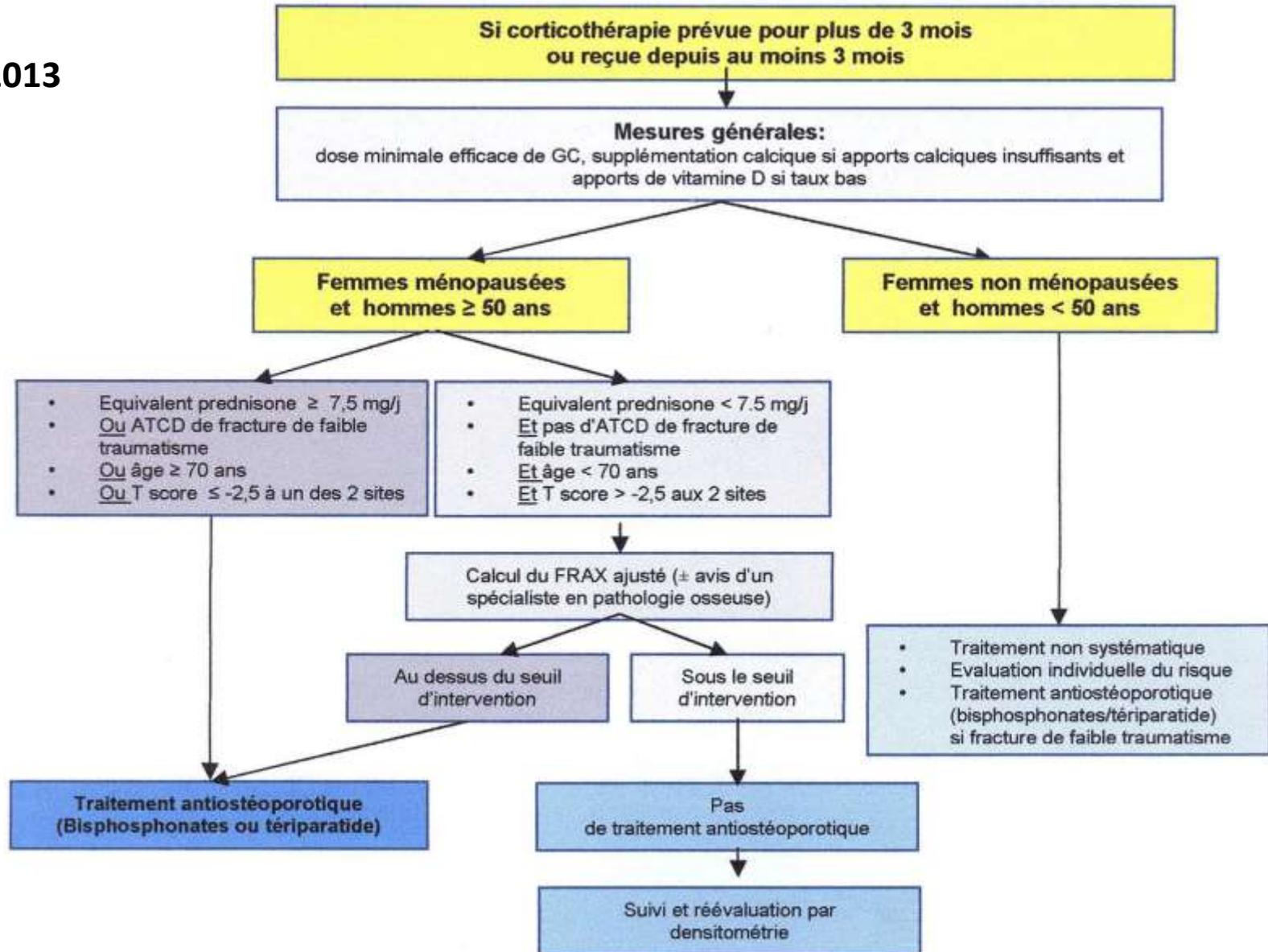


Table 1. Clinical factors that may shift an individual to a greater risk category for glucocorticoid-induced osteoporosis

Low body mass index
 Parental history of hip fracture
 Current smoking
 ≥ 3 alcoholic drinks per day
 Higher daily glucocorticoid dose
 Higher cumulative glucocorticoid dose
 Intravenous pulse glucocorticoid usage
 Declining central bone mineral density measurement that exceeds the least significant change

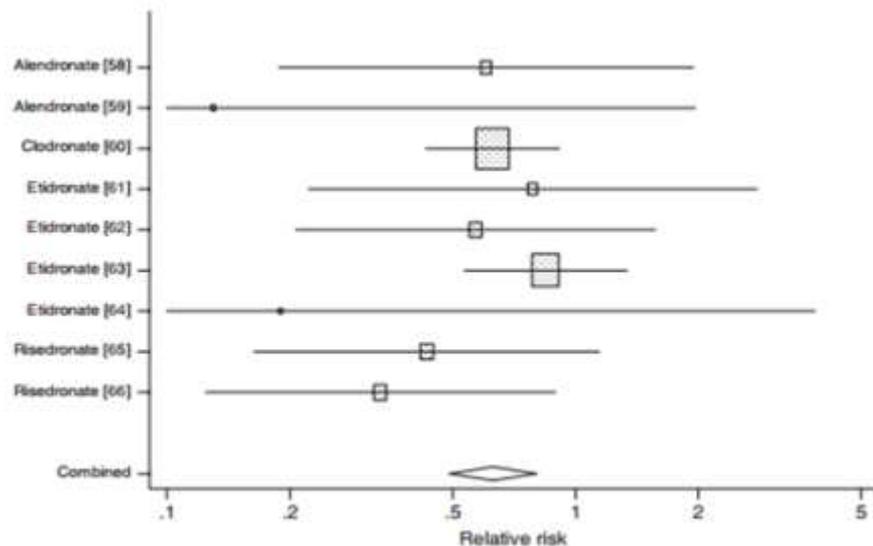
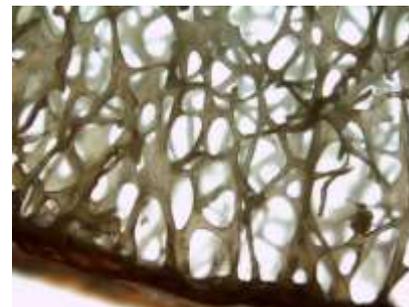


Fig. 2. Efficacy of bisphosphonates on the risk of morphometric vertebral fractures in randomised clinical trials that included more than 50 patients in each treatment arm.

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: **France** Name/ID: [About the risk factors](#)

Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth
 Age: Date of Birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture No Yes

6. Parent Fractured Hip No Yes

7. Current Smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units/day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
 Select BMD



Weight Conversion

Pounds kg

Height Conversion

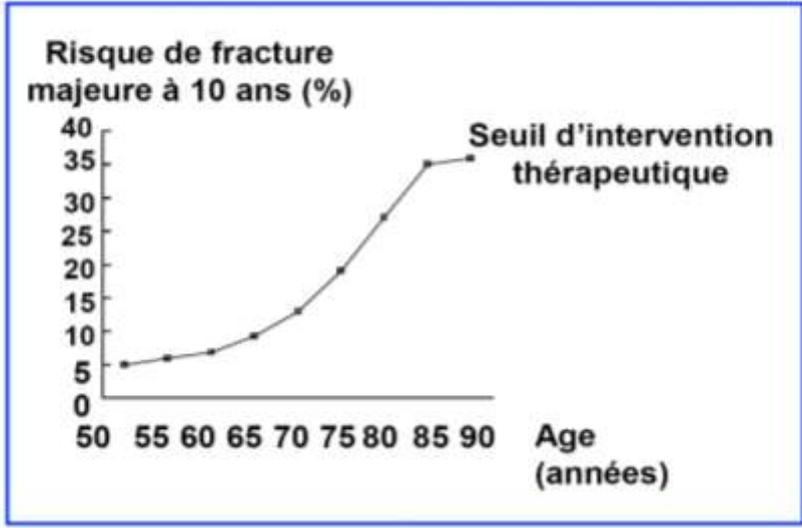
Inches cm

00167503

Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

[Print tool and information](#)

Utile pour les patients pour lesquels l'indication de traitement anti-résorbeur n'est pas claire



Risque des femmes de même âge ayant fait une fracture

Age	50	55	60	65	70	75	80	85	90
%	5	6	6,9	9,3	13	19	27	35	36

Briot K et al. Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Revue du Rhumatisme 2012

- **Quel bisphosphonate ?**

- Alendronate : 70mg/semaine ou 10mg/jour
- Risédronate : 35mg/semaine ou 5mg/jour
- Zolédronate : 5mg IV 1x/an

- **Combien de temps ?**

- Cycles de 2 ans à réévaluer au cas par cas
- Ou 5 ans si traitement antérieur pour ostéoporose post-ménopausique

- **Quel suivi ?**

- Mesure de la DMO par DEXA
 - * corrélation discutable avec risque de fracture mais paramètre objectif, reproductible et accessible
 - * permet évaluation morphologique du rachis
- En l'absence de traitement anti-résorbeur : tous les ans si corticothérapie persiste
- En fin de cycle thérapeutique

2. Complications digestives

- 2 larges méta-analyses (3000 et 6000 patients) :

Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith H, Jr., Chalmers TC. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. N Engl J Med. 1983.

Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. J Intern Med. 1994.

- Risque de survenue d'un ulcère gastro-duodéal **FAIBLE** au cours d'une corticothérapie, prolongée ou non (< 2%)
- Le risque est nettement majoré en cas d'association avec un AINS
OR 1.8 pour corticoïdes seuls, 4.0 pour AINS seuls et 8.9 pour les deux
- Compte-tenu des **effets secondaires potentiels des IPP** (infections à Clostridium difficile, pneumonie, carence en vitamine B12, ostéoporose, néoplasies gastro-intestinales, néphrite interstitielle aiguë, dyskinésie biliaire), la prescription d'un IPP prophylactique en cas de corticothérapie **n'est indiquée qu'en cas de prise concomitante d'AINS, d'antécédent ulcéreux ou de plaintes invalidantes de dyspepsie**

3. Risque infectieux

- Risque infectieux doublé sous corticothérapie, sauf $< 10\text{mg/j}$ ou dose totale cumulée $< 700\text{mg}$
- Risque majoré d'infections
 - bactériennes : pyogènes, mycobactéries
 - virales : Herpès
 - fongiques : cryptococcus, aspergillus, nocardia
 - parasitaires : pneumocystis, toxoplasma, anguillule
- Prévention de l'anguillulose invasive par ivermectine est recommandée chez les patients venant de zones endémiques ou y ayant séjourné
- Prévention pneumocystose par Bactrim à évaluer au cas par cas en fonction de la dose et de la durée de la corticothérapie, de l'existence éventuelle d'un désordre immunologique sous-jacent, de l'architecture pulmonaire et du taux de CD4 (< 200)
- Vaccination anti-grippale recommandée
- Vaccins vivants contre-indiqués
- Réaliser d'emblée des sérologies HBV et HCV vu le risque de réactivations parfois mortelles

4. Myopathie

- 30 à 50 % des patients sous corticothérapie prolongée présenteront une myopathie
- Faiblesse musculaire surtout proximale
- CPK généralement normales
- Exercice physique ou kinésithérapie d'entretien musculaire dès que possible
- Réversible en quelques jours/semaines
- Intérêt d'un régime hyperprotéiné préventif jamais démontré

Fardet L et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events : frequency, risk factors and patient's opinion. Br J Dermatol. 2007.

Fardet L et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events : frequency, risk factors and patient's opinion. Br J Dermatol. 2007.

Walsh LJ et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. Thorax 2001.



5. Risque cardiovasculaire



Taking Glucocorticoids by Prescription Is Associated with Subsequent Cardiovascular Disease

Li Wei, MB, MSc; Thomas M. MacDonald, MD, FRCPE; and Brian R. Walker, MD, FRCPE

Background: Glucocorticoids have adverse systemic effects, including obesity, hypertension, and hyperglycemia, that may predispose to cardiovascular disease. The effect of glucocorticoid use on cardiovascular disease has not been quantified.

Objective: To test the hypothesis that users of exogenous glucocorticoids have an increased risk for cardiovascular disease.

Design: A cohort study using a record linkage database.

Setting: Tayside, Scotland, United Kingdom.

Patients: 68 781 glucocorticoid users and 82 202 nonusers without previous hospitalization for cardiovascular disease who were studied between 1993 and 1996.

Measurements: The average daily dose of glucocorticoid exposure during follow-up was categorized as low (inhaled, nasal, and topical only), medium (oral, rectal, or parenteral <7.5 mg of prednisolone equivalent), or high (≥ 7.5 mg of prednisolone equivalent). Poisson regression model, sensitivity analysis, and propensity score methods were used to investigate the asso-

ciation between glucocorticoid exposure and cardiovascular outcome.

Results: 4383 cardiovascular events occurred in 257 487 person-years of follow-up for a rate of 17.0 (95% CI, 16.5 to 17.5) per 1000 person-years in the comparator group, and 5068 events occurred in 212 287 person-years for a rate of 23.9 (CI, 23.2 to 24.5) per 1000 person-years in the group exposed to glucocorticoids (22.1, 27.2, and 76.5 in low, medium, and high groups, respectively). The absolute risk difference was 6.9 (CI, 6.0 to 7.7) per 1000 person-years (5.1, 10.1, and 59.4, respectively). After adjustment for known covariates, the relative risk for a cardiovascular event in patients receiving high-dose glucocorticoids was 2.56 (CI, 2.18 to 2.99).

Limitations: Because the data were observational, residual confounding cannot be excluded.

Conclusion: Treatment with high-dose glucocorticoids seemed to be associated with increased risk for cardiovascular disease.

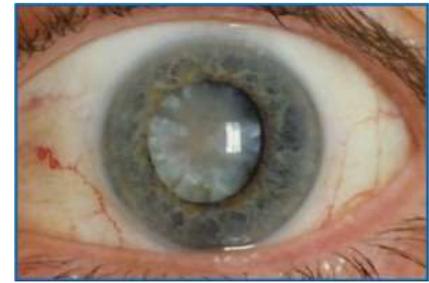
Ann Intern Med. 2004;141:764-771

For author affiliation, see end of text.

www.annals.org

- Chez les patients sous hautes doses de GC (> 7,5 mg d'EP/jour) : risque cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde et AVC) augmenté de **56%** par rapport aux personnes non exposées
- Par ailleurs, constatation d'une majoration significative du risque de **FA** et de **flutter auriculaire** chez les patients sous corticoïdes (6,4% versus 2,6% chez les non-users) - *Christiansen CF et al. Glucocorticoid use and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based, case-control study. Arch Intern Med. 2009*
- Accélération de l'athérosclérose
- **Aucune recommandation** n'existe à ce jour sur l'intérêt d'une prescription systématique d'antiagrégant plaquettaire chez ces patients

6. Complications oculaires



- Augmentation nette du risque de développer une cataracte, postérieure et sous-capsulaire (RR de 3,25 à 8,39)
- Augmentation du risque de développer un glaucome à angle ouvert (OR 1,44 with 95% confidence interval, 1.01-2.06)
- Y compris pour corticoïdes inhalés à hautes doses
- Une consultation chez l'ophtalmologue est recommandée en début de traitement. Pas de consensus pour la fréquence des suivis. Dans notre expérience, un suivi annuel est optimal

Risk factors for age-related cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts. The Italian-American Cataract Study Group. Am J Epidemiol 1991.

Garbe E et al. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. Jama. 1997.

7. Complications cutanées

- Par diminution de la synthèse du collagène et des autres protéines de la matrice extra-cellulaire
- Purpura de Bateman
- Hématomes spontanés

De 2 à 73% des patients



- Cicatrisation retardée
- Hirsutisme et acné chez 10 à 30% des patients
- Sécheresse cutanée chez 30% des patients
- Peu de consensus thérapeutique : hydratation cutanée systématique

8. Troubles menstruels

- Aménorrhée ou dysménorrhée chez 16 à 39 % des femmes sous corticothérapie prolongée
- Pas d'interaction entre GC et OP
- Stérilet plutôt déconseillé vu risque infectieux et efficacité moindre

Rizzato G et al. The long-term efficacy and safety of two different corticosteroids in chronic sarcoidosis. *Respir Med.* 1997.

9. Dyslipidémie

- Augmentation taux de cholestérol total et triglycérides (jusque 20% vs 4% chez non-users)
- Peu d'études disponibles
- Intérêt d'un traitement hypolipémiant non démontré

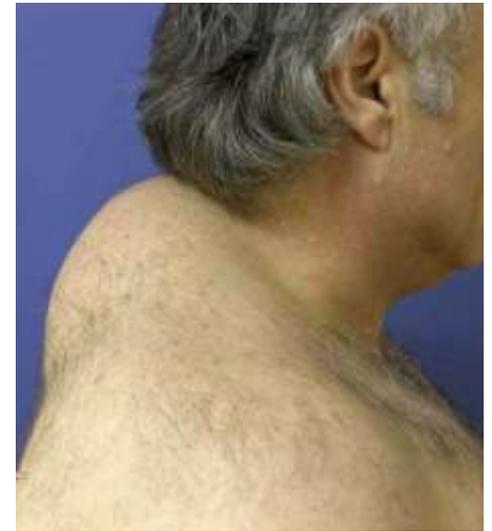
Jefferys DB et al. Corticosteroid treatment, serum lipids and coronary artery disease. *Postgrad Med J.* 1980.

El-Shaboury AH et al. Hyperlipidaemia in asthmatic patients receiving long-term steroid therapy. *Br Med J.* 1973.

Boers M et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003.

10. La lipodystrophie

- Terme à préférer à celui de « syndrome cushingoïde », moins précis
- Redistribution du tissu graisseux vers le visage, l'abdomen, les creux sus-claviculaires et l'espace interscapulaire, souvent aux dépens des tissus graisseux sous-cutanés des membres



- De 35 à 79% selon les études
- Surtout chez les femmes, les patients < 50 ans et les patients en surpoids préalable
- Les apports sodés ne jouent aucun rôle dans la survenue d'une lipodystrophie
- Il semble par contre important de préconiser un régime contrôlé en calories
- Réversible : disparition chez > 70% des patients en cours de décroissance ou dans les 6 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie

Fardet L. Incidence and risk factors for corticosteroid-induced lipodystrophy : a prospective study. J Am Acad Dermatol. 2007.

Vous venez de diagnostiquer chez un patient de 55 ans sans antécédent particulier une sarcoïdose pulmonaire (stade III radiologique avec altération fonctionnelle).

Vous entamez une corticothérapie à base de Medrol 32mg/jour (= 40mg d'équivalent prednisone) pour un minimum de 6 semaines. La dose sera ensuite idéalement diminuée progressivement. La durée totale de corticothérapie attendue est d'environ 1 an.

Vous prescrivez :

1. Un régime hyperprotéiné
2. Un régime pauvre en sel 3g et pauvre en sucres rapides
3. Un inhibiteur de la pompe à protons de votre choix à la dose de 20mg/j
4. Une supplémentation à base de 1g de Ca⁺⁺ et 800UI de vitamine D par jour
5. Un traitement par alendronate 70mg toutes les 2 semaines
6. Une ostéodensitométrie (DEXA)
7. Un traitement par metformine 500mg 2x/j
8. Un somnifère
9. De l'exercice physique (20 minutes quotidiennes)
10. Une prévention de la pneumocystose par Bactrim Forte 1 comp 3x/semaine
11. Une visite chez l'ophtalmologue
12. Tous les traitements précédents

Vous venez de diagnostiquer chez un patient de 55 ans sans antécédent particulier une sarcoïdose pulmonaire (stade III radiologique avec altération fonctionnelle).

Vous entamez une corticothérapie à base de Medrol 32mg/jour (= 40mg d'équivalent prednisone) pour un minimum de 6 semaines. La dose sera ensuite idéalement diminuée progressivement. La durée totale de corticothérapie attendue est d'environ 1 an.

Vous prescrivez :

1. Un régime hyperprotéiné
- 2. Un régime pauvre en sel 3g et pauvre en sucres rapides**
3. Un inhibiteur de la pompe à protons de votre choix à la dose de 20mg/j
4. Une supplémentation à base de 1g de Ca⁺⁺ et 800UI de vitamine D par jour → **selon apports calciques et taux de vit D**
- 5. Un traitement par alendronate 70mg toutes les 2 semaines**
- 6. Une ostéodensitométrie (DEXA)**
7. Un traitement par metformine 500mg 2x/j
8. Un somnifère
- 9. De l'exercice physique (20 minutes quotidiennes)**
10. Une prévention de la pneumocystose par Bactrim Forte 1 comp 3x/semaine → **pas de fibrose pulmonaire, bilan immuno**
- 11. Une visite chez l'ophtalmologue**
12. Tous les traitements précédents

Comment arrêter une corticothérapie ?

- Risque principal = insuffisance cortico-surrénalienne
- L'arrêt peut être brutal, sans schéma dégressif si corticothérapie ≤ 10 jours (1 mois pour certains auteurs)
- Pour les corticothérapies prolongées :
 - aucun consensus
 - insuffisance cortico-surrénalienne CLINIQUE rare ($< 1\%$)
 - en général, diminution de 5 à 10% tous les 10 jours jusqu'à une dose-plateau
 - prise matinale (ou mieux : nocturne)
 - rechercher l'épargne corticonique (methotrexate...)
 - intérêt théorique de l'administration alternée

 - « cut-off » = 5 mg/jour d'EP
 - soit diminution très progressive jusqu'à l'arrêt complet (1mg/mois)
 - soit remplacement des 5mg d'EP par 20 mg d'hydrocortisone puis test au Synacthen 6 semaines après. Si test non concluant : nouveau test 3 à 6 mois plus tard

- Connaître les signes de l'insuffisance cortico-surrénalienne :

- asthénie
- hypotension (orthostatique)
- arthralgies
- myalgies
- anorexie
- nausées
- troubles dépressifs

! Ne pas confondre avec une réactivation de la maladie sous-jacente ou une dépendance aux effets psycho-stimulants des corticoïdes

- NB : chez un patient sous corticothérapie au long cours soumis à un stress physiologique (sepsis, chirurgie), il convient de doubler transitoirement la dose de corticoïdes

Cas particuliers

Grossesse et allaitement

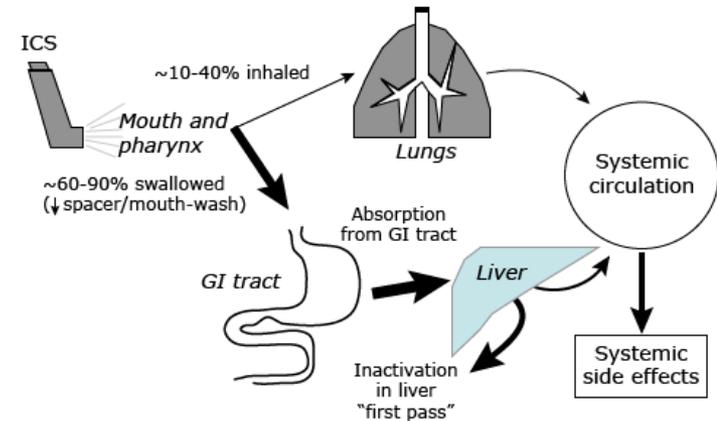
- Risque tératogène très faible (fentes palatines)
- Prednisolone métabolisée par le placenta (faible passage placentaire) → préférée pour traiter la mère
- Beta- et dexaméthasone peu métabolisées par le placenta → préférées pour traiter le fœtus
- Concentration très faible dans le lait maternel. Eviter de donner le lait produit dans les 4h après l'ingestion d'une dose d'EP > 20mg.
- Risque d'insuffisance cortico-surrénalienne péri-partum si corticothérapie prolongée

Toxicité selon la voie d'administration

A. Glucocorticoïdes inhalés :

Surtout pour asthme et BPCO

- Effets secondaires locaux : dysphonie et candidose
- Effets secondaires systémiques :
 - * très rares < 800µg/j chez les adultes et 400µg/j chez les enfants
 - * favorisés par la prise d'inhibiteurs du CYP3A4 (antirétroviraux, azolés)
 - * attention à l'administration intra-nasale concomitante
 - * Surtout croissance légèrement ralentie chez l'enfant (-1,2 cm), insuffisance cortico-surrénalienne (surtout chez enfant sous fluticasone), risque faible de cataracte et d'ostéoporose (DEXA et vit D si facteurs de risque)
 - * Pas d'évidence de majoration du risque de pneumonie ou d'infections à mycobactéries



B. Glucocorticoïdes topiques :

- Effets secondaires locaux en cas d'utilisation prolongée : atrophie cutanée, télangiectasies, vergétures, éruptions acnéiformes, purpura, dyspigmentation, hypertrichose
- Effets secondaires systémiques
 - * surtout préparations très puissantes : dipropionate de bétaméthasone (Diprosone), propionate de clobétasol (Dermovate)
 - * à partir de 2g/jour pendant ≥ 2 semaines : risque d'insuffisance cortico-surrénalienne et d'éclosion d'un diabète latent
 - * surtout en cas d'altération de la barrière cutanée et d'utilisation sur de larges surfaces



C. Glucocorticoïdes intra-articulaires :

- Effets secondaires systémiques rares si intervalles raisonnables entre 2 injections : un maximum de 4 infiltrations/an est généralement recommandé
- Ecchymoses
- Irrégularités menstruelles
- Cataracte
- Ostéoporose
- Inhibition de l'axe corticotrope pouvant durer de 1 à 2 semaines après 1 injection
- Augmentation souvent transitoire des glycémies (3-4 jours) sans développement d'un diabète
- 0,1 à 3% d'ostéonécrose



Conclusions

- Démystifier sur base de l'EBM
- Usage le plus rationnel possible (indications, doses, durée, voie d'administration)
- Attention aux patients à risque
- Suivi régulier et dépistage des effets secondaires
- Ne pas oublier d'arrêter la corticothérapie