



**HAL**  
open science

## Le sevrage de la corticothérapie au long cours : protocole et fiches de conseils

Jean-Christophe Carraz

► **To cite this version:**

Jean-Christophe Carraz. Le sevrage de la corticothérapie au long cours : protocole et fiches de conseils. Sciences pharmaceutiques. 1999. dumas-01280264

**HAL Id: dumas-01280264**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01280264v1>**

Submitted on 29 Feb 2016

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

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

## AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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



1<sup>er</sup> exemplaire

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 1999

N° D'ordre : 7022

**LE SEVRAGE DE LA CORTICOTHÉRAPIE AU LONG COURS :**  
**PROCOLE ET FICHES DE CONSEILS**

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ÉTAT

CARRAZ Jean Christophe  
Né Le 23 mars 1971 à Grenoble

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 JUIN 1999  
A 18 HEURES DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

- Monsieur le Professeur **Pierre DEMENGE**, Président du jury
- Monsieur le Professeur **Robert JUVIN**,
- Madame le Docteur **Michèle BOITARD**,
- Monsieur le Docteur **Olivier CHABRE**,

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 1999

N° D'ordre :

**LE SEVRAGE DE LA CORTICOTHÉRAPIE AU LONG COURS :**  
**PROTOCOLE ET FICHES DE CONSEILS**

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ÉTAT

CARRAZ Jean Christophe  
Né Le 23 mars 1971 à Grenoble

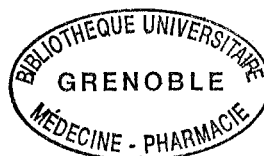
THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 JUIN 1999  
A 18 HEURES DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Monsieur le Professeur **Pierre DEMENGE**, Président du jury

Monsieur le Professeur **Robert JUVIN**,

Madame le Docteur **Michèle BOITARD**,

Monsieur le Docteur **Olivier CHABRE**,







**MERCI ...**

**A ma Mère**

Pour son amour et sa présence.

**A mon Père**

Pour l'exemple qu'il a été et la pertinence de ses conseils.

**A mon Frère**

Pour notre complicité.

**A Sophie**

Pour sa présence à mes côtés.

**A ma famille et à mes amis.**

**A Monsieur le Professeur DEMENGE**  
Doyen de la faculté de Pharmacie de GRENOBLE

Pour l'honneur qu'il me fait de présider ce jury.

**A Monsieur le Professeur JUVIN**

**Pour son accueil chaleureux dans le service de rhumatologie lors de mon stage hospitalier.**

**A Madame le Docteur BOITARD**

Pour sa disponibilité et son aide précieuse durant mon cursus universitaire.

**A Monsieur le Docteur CHABRE**

Pour le temps qu'il m'a consacré et les conseils qu'il m'a prodigués au cours de la réalisation de ce travail.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	Josette	Chimie Analytique
BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-technique
CUSSAC	Max	Chimie Thérapeutique
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Générale
DEMENGE	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Microbiologie-Immunologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique-Pharmacie
GRILLOT	Renée	Parasitologie
LECLERC	Gérard	Chimie Organique
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
ROCHAT	Jacques	Hygiène environnement Droit et Economie Pharmaceutiques
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacie Galénique



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
**FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE**

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté  
 Vice-Doyen  
 Assesseurs

M. le Professeur J. L. DEBRU  
 M. le Professeur A. HADJIAN  
 M. le Professeur B. RAPHAEL  
 M. le Professeur J.P. ROMANET  
 M. le Professeur B. SELE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

AMBLARD	Pierre	Dermato. Vénérologie	HADJIAN	A.-Jean	Biochimie et biol.Mol
AMBROISE-THOMAS	Pierre	Parasitologie et Mycol.	HALIMI	Serge	Nutrition
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques et Informatique Méd.	HOMMEL	Marc	Neurologie.
BACHELOT	Ivan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques	HOSTEIN	Jean	Hépto-Gastro-Entérol.
BARGE	Michel	Neurochirurgie	JUVIN	Robert	Rhumatologie
BARRET	Luc	Médecine Légale	JOUK	Pierre-Simon	Biologie du Dévelop.. et de la reproduction.
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et Imag. Méd.	LE BAS	François	Biophys.et Trait. de l'Image.
BEANI	J.-Claude	Dermatologie, Vénérologie	LEBEAU	Jacques	Stomat. et Chirurgie Maxillo-Faciale
BENABID	Al.-Louis	Biophys. et Trait. de l'image	LEROUX	Dominique	Génétique
BENSA	J. Claude	Immunologie	LETOUBLON	Christian	Chirurgie Générale
BERNARD	Pierre	Gynéco et Obstétrique	LEVERVE	Xavier	Thérapeutique
BESSARD	Germain	Pharma. Fondamentale	LEVY	Patrick	Physiologie
BLIN	Dominique	Chir. Thor.et Cardio Vascul.	LUNARDI	Joël	Biochimie et Bio. Molécu.
BOLLA	Michel	Radiothérapie	MACHECOURT	Jacques	Cardio. et Maladie Vascul.
BOST	Michel	Pédiatrie	MAGNE	Jean-Luc	Chir. Vasculaire
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes	MALLION	J. Michel	Méd.du Trav. et Risques Prof.
BOUCHARLAT	Jacques	Pédo Psychiatrie	MASSOT	Christian	Médecine Interne
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie	MERLOZ	Philippe	Chir. Ortho. et Traumatol.
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et Cyto. Pathol.	MOREL	Françoise	Bioch. et Biol. Moléculaire
BRICHON	P.Yves	Chir. Thor. et Cardio.Vasc.	MICLOUD	Max	Maladies Infect. et Trop.
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique	MOUILLON	Michel	Ophthalmologie
CARPENTIER	Patrick	Méd.Interne	MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
CHAMBAZ	Edmond	Biologie Cellulaire	MOUTET	François	Chir. Plast.Reconst. et Esth.
CHARACHON	Robert	O.R.L.	PASQUIER	Basile	Anat. et Cyto.Pathol
CHIROSSEL	J. Paul	Anatomie	PASSAGIA	J.-Guy	Anatomie.
CINQUIN	Philippe	Biostatistique et Inf. Méd.	PAYEN de LA		
COLOMB	Maurice	Immunologie	GARANDERIE	J. François	Anesthésiologie
COMET	Michel	Biophys. et Trait. de l'image	PELLAT	Jacques	Neurologie
CORDONNIER	Daniel	Néphrologie	PHILIP	Xavier	Rhumatologie
COULOMB	Max	Radiologie et Imagerie Méd.	PISON	Christophe	Pneumologie
CROUZET	Guy	Radiologie et Imagerie Méd.	POLACK	Benôit	Hématologie
DEBRU	Jean-Luc	Médecine Interne	POLLAK	Pierre	Neurologie
DE GAUDEMARIS	Régis	Méd. du Trav. et des risques professionnels.	PONS	Jean-Claude	Gynécologie et Obstétrique
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistique et Inf. Méd.	RAMBAUD	Pierre	Pédiatrie
DENIS	Bernard	Cardio. et Malad. Vascul.	RAMBEAUD	J. Jacques	Urologie
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie	RAPHAEL	Bernard	Stomato. et Chirurgie Maxillo-faciale
DUPRE	Alain	Chirurgie Générale	REYT	Emile	O.R.L.
DYON	J.François	Chirurgie Infantile	ROMANET	J. Paul	Ophthalmologie
FAGRET	Daniel	Bioph et Trait. Image	SARAGAGLIA	Dominique	Chir. Orthopédique et Traumatologique
FAURE	Claude	Anatomie	SCHAERER	René	Cancérologie
FAVROT	Marie C.	Cancerologie CLB Lyon	SEIGNEURIN	Daniel	Histo.embryo.cytogénét. Reproduction
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie	SEIGNEURIN	J. Marie	Bactério-Viro - Hygiène.
FOURNET	Jacques	Hépto-Gastro-Entéro.	SELE	Bernard	Biologie du Développement et de la Reproduction
FRANCO	Alain	Médecine. Interne	SOTTO	J. Jacques	Hématologie et Transfusion
FRANCOIS	Patrice	Épidém., Écon. de la Sant. et Prévention.	STAHL	J. Paul	Maladies Infect. et Trop.
GARNIER	Philippe	Pédiatrie	VIALTEL	Paul	Néphrologie
GIRARDET	Pierre	Anesthé. et Réa. Chir.	VROUSOS	Constantin	Radiothérapie
GOULLIER	Andrée	Parasitologie et Mycologie	ZARSKI	J.Pierre	Hépto-Gastro-Entérol.
GUIDICELLI	Henri	Chirurgie Vasculaire			
GUIGNIER	Michel	Réanimation Médicale			

## **SOMMAIRE**

<b>A. Introduction.....</b>	<b>16</b>
<b>B. Historique .....</b>	<b>17</b>
<b>I. Définition.....</b>	<b>17</b>
<b>II. Les grandes étapes.....</b>	<b>17</b>
<b>III. L'origine des corticoïdes et l'évolution vers les corticoïdes de synthèse .....</b>	<b>18</b>
<b>C. Les corticoïdes .....</b>	<b>20</b>
<b>I. Les activités des corticoïdes .....</b>	<b>20</b>
1. L'activité anti-inflammatoire.....	20
1.1. La physiopathologie de la réaction inflammatoire.....	20
1.2. Le mécanisme de l'action anti-inflammatoire des corticoïdes de synthèse.....	21
1.2.1. La fixation sur des récepteurs intracellulaires spécifiques.....	21
1.2.2. La synthèse des lipocortines .....	22
1.2.3. L'inhibition de la phospholipase A2 .....	24
1.2.4. L'action anti-inflammatoire tissulaire.....	24
2. L'activité anti-allergique .....	25
3. L'effet immunosuppresseur .....	25
<b>II. La pharmacologie des corticoïdes .....</b>	<b>26</b>
1. La relation structure/activité .....	26
2. L'équivalence des glucocorticoïdes .....	27
3. La pharmacocinétique des glucocorticoïdes.....	29
3.1. Introduction.....	29
3.2. La résorption.....	30
3.2.1. La voie orale .....	30
3.2.2. La voie parentérale.....	31
3.2.3. La voie intra-articulaire .....	31
3.2.4. La voie percutanée .....	31
3.2.5. La voie bronchique.....	32
3.3. La distribution et l'activité en fonction de la liaison aux protéines plasmatiques...32	
3.4. La métabolisation.....	34
3.5. L'élimination.....	35
3.6. Les variations physiologiques, circadiennes et chronopharmacologiques.....	36
3.7. Les variations pathologiques .....	36
3.8. Les demi-vie plasmatique et demi-vie biologique .....	37

<b>III. Les effets secondaires et indésirables .....</b>	<b>38</b>
1. Les effets prévisibles en rapport avec l'activité pharmacologique des corticoïdes .....	38
1.1. Les effets métaboliques .....	38
1.1.1. Les glucides .....	38
1.1.2. L'hyperlipidémie.....	39
1.1.3. Les dysfonctionnements protidiques.....	39
1.1.4. Les troubles hydroélectriques .....	40
1.2. Les conséquences endocriniennes.....	40
1.3. Les complications osseuses .....	41
1.3.1. L'ostéoporose.....	41
1.3.2. L'ostéonécrose cortisonique .....	42
1.3.3. Le retard de croissance .....	42
1.4. Les complications gastroduodénales .....	43
1.5. La sensibilité accrue aux infections .....	44
1.6. Les effets cutanés .....	45
2. Les effets imprévisibles sans rapport avec l'activité pharmacologique des corticoïdes	46
2.1. Les complications psychiatriques .....	46
2.2. Les effets oculaires.....	46
<b>D. La cure prolongée.....</b>	<b>47</b>
<b>I. Définition .....</b>	<b>47</b>
<b>II. Les Indications.....</b>	<b>47</b>
1. Rhumatologie .....	48
1.1. Maladie de Horton.....	48
1.2. Pseudo polyarthrite rhizomélique .....	48
1.3. Polyarthrite rhumatoïde .....	48
2. Collagénose.....	49
3. Pneumologie .....	50
4. Gastro-entérologie.....	51
4.1. Colite ulcéreuse et Maladie de Crohn .....	51
4.2. Hépatite auto-immune .....	51
5. Neurologie .....	52
5.1. Paralysie faciale à Frigore .....	52
5.2. Myasthénie.....	52

6. Endocrinologie.....	52
<b>III. Les contre- indications.....</b>	<b>53</b>
1. L'ulcère gastroduodéal.....	53
2. Les infections.....	53
3. Le diabète.....	54
4. L'hypertension artérielle.....	54
5. Les états psychotiques.....	54
<b>IV. Les interactions médicamenteuses.....</b>	<b>55</b>
1. Les interactions médicamenteuses vraies.....	55
1.1. Les antiacides.....	55
1.2. Les antiépileptiques.....	55
1.3. La rifampicine.....	55
1.4. Les contraceptifs oraux.....	56
1.5. La ciclosporine.....	56
1.6. Les dérivés azolés.....	56
2. Les associations médicamenteuses présentant une synergie avec un ou plusieurs des effets indésirables des glucocorticoïdes.....	57
<b>V. Les modalités de traitement.....</b>	<b>58</b>
1. Le choix du corticoïde.....	58
2. La posologie et sa répartition.....	58
<b>VI. Le bilan avant traitement.....</b>	<b>59</b>
<b>E. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....</b>	<b>60</b>
<b>I. Schéma général.....</b>	<b>60</b>
<b>II. Rappels physiologiques.....</b>	<b>60</b>
1. L'ACTH.....	60
2. Le CRF.....	62
3. Le cortisol.....	63
<b>III. Les caractéristiques de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....</b>	<b>63</b>
1. Le rythme nyctéméral.....	63
2. La réponse au stress.....	64
3. Le rétrocontrôle négatif.....	65
<b>IV. Les conséquences d'une corticothérapie prolongée sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....</b>	<b>66</b>

1. Les facteurs déterminant le degré de l'action suppressive .....	66
1.1. En fonction du type de glucocorticoïdes utilisés .....	66
1.1.1. La demi-vie plasmatique et biologique .....	66
1.1.2. L'affinité des stéroïdes pour les récepteurs glucocorticoïdes.....	67
1.1.3. La demi-vie tissulaire .....	68
1.2. En fonction du type de traitement .....	68
1.2.1. La posologie.....	68
1.2.2. La durée du traitement.....	69
1.2.3. L'horaire d'administration.....	70
1.2.4. La voie d'administration.....	70
1.2.4.1. La voie orale .....	70
1.2.4.2. La voie parentérale.....	70
1.2.4.3. La voie cutanée .....	71
1.2.4.4. La voie intra-articulaire .....	71
1.2.4.5. Les aérosols .....	72
1.3. En fonction du patient .....	72
2. Conclusion .....	73
<b>F. Le sevrage d'une corticothérapie au long cours.....</b>	<b>74</b>
<b>I. Introduction .....</b>	<b>74</b>
<b>II. Les risques encourus lors du sevrage d'une corticothérapie au long cours.....</b>	<b>74</b>
1. La reprise de l'affection sous-jacente.....	74
2. L'insuffisance surrénale aiguë .....	74
2.1. Les signes cliniques.....	75
2.2. Les signes biologiques.....	76
2.3. Le traitement .....	76
3. Le syndrome de sevrage ou syndrome de "manque" aux corticoïdes .....	77
3.1. Les signes cliniques.....	77
3.2. Les circonstances d'apparition.....	78
3.3. Le traitement .....	78
3.4. La physiopathologie .....	79
3.5. Cas clinique.....	80
<b>III. La chronologie de la récupération hypothalamo-hypophyso-surrénalienne .....</b>	<b>82</b>
<b>IV. Le protocole de sevrage d'une corticothérapie prolongée .....</b>	<b>82</b>

1. Introduction.....	82
2. La réduction jusqu'à des doses substitutives .....	83
2.1. La corticothérapie à jours alternés .....	84
3. La récupération de la sécrétion basale.....	85
3.1. La surveillance biologique.....	85
3.1.1. L'exploration statique de la fonction surrénalienne.....	85
3.1.2. L'exploration dynamique de la fonction surrénalienne.....	86
3.1.2.1. Le test à l'ACTH, test au Synacthène® immédiat.....	86
3.1.2.2. Le test à la métopirone .....	87
3.1.2.3. Le test de l'hypoglycémie insulinique .....	88
3.1.2.4. Le test au CRH (corticotrophin-releasing hormone).....	89
3.2. Discussion.....	90
4. Le protocole .....	91
5. Les accidents de sevrage.....	94
6. Les conseils au patient en cours de sevrage.....	94
6.1. Les conseils au patient.....	94
6.2. La fiche pratique .....	95
7. Les conseils au prescripteur.....	95
7.1. L'indication.....	96
7.2. La voie d'administration.....	96
7.3. La posologie.....	96
7.4. Les traitements complémentaires pendant la corticothérapie.....	97
7.5. Les conseils pendant la phase de sevrage.....	98
<b>Conclusion .....</b>	<b>100</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>102</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>109</b>



## **A. Introduction**

Les corticoïdes occupent une place majeure dans la thérapeutique anti-inflammatoire. Ils font preuve d'une remarquable efficacité dans le traitement des manifestations inflammatoires des pathologies chroniques. Leur prescriptions pour des périodes prolongées expose le patient à de nombreux effets secondaires que le thérapeute devra prendre en compte dans la gestion du traitement corticoïde.

L'importance et les conséquences de ces effets secondaires sont fonction d'un grand nombres de paramètres (posologie, durée de traitement, ...) qui déterminent également les conditions d'arrêt du traitement du fait de l'influence de la corticothérapie sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Nous avons pu constater, au cours de différents stages hospitaliers que la gestion de ces paramètres restait encore empirique. Nous avons donc entrepris ce travail afin, d'essayer, à partir de la littérature, de donner aux thérapeutes des repères précis dans la gestion du sevrage des corticothérapies pour leur permettre d'éviter ainsi les deux risques majeurs que sont le rebond de la pathologie initiale et l'insuffisance surrénalienne aiguë.

La dernière partie de ce travail sera consacrée à la réalisation d'"outils", en l'occurrence d'une fiche conseil et d'un tableau de prescription, afin de faciliter au thérapeute ses explications à son patient des modalités de l'arrêt du traitement par les corticoïdes.

## **B. Historique**

### **I. Définition**

Les corticoïdes, contraction de corticostéroïdes, sont des hormones élaborées par le cortex surrénalien.

La corticosurrénale sécrète 3 séries d'hormones : les glucocorticoïdes, possédant principalement des propriétés anti-inflammatoires, les minéralocorticoïdes, entraînant essentiellement une rétention hydrosodée, et les androgènes (23).

Depuis leur découverte, les corticoïdes ont fait l'objet de nombreux travaux permettant de rationaliser leurs indications.

Les premières années de leur utilisation ont été marquées par le développement probablement excessif de produits retard prescrits à des doses empiriques. Cette attitude a contribué à amplifier les effets secondaires tant redoutés.

Cinq millions d'américains utilisent les corticoïdes sous différentes formes et voies d'administration. En France, plusieurs centaines de milliers de personnes sont traitées chaque année par des corticoïdes. Plus de 2 millions d'ordonnances par an portent la prescription de glucocorticoïdes. Ces chiffres soulignent l'ampleur médico-sociale du problème soulevé par leur prescription.

### **II. Les grandes étapes**

En 1855, ADDISON décrit un syndrome clinique lié à la destruction des surrénales, maladie qui porte aujourd'hui son nom (45).

Un an plus tard, BROWN SEQUART confirme l'importance vitale de ces glandes par ses expériences de surrénalectomie.

BIEDL en 1910, HOUSSAY et LEWIS en 1922, montrent que le cortex, plus encore que la médullosurrénale, est indispensable à la vie, sa destruction engendrant un ensemble de désordres électrolytiques aboutissant à la mort.

Dès 1930, HARTMAN, SWINGLE et PFIFFNER réussissent à obtenir des extraits de cortex surrénalien provenant de glandes de chien ou de bœuf.

En 1935 KENDALL isole la cortisone.

En 1948, HENCH utilise, pour la première fois, la cortisone chez une malade atteinte de polyarthrite rhumatoïde. Il découvre alors les remarquables propriétés thérapeutiques des corticoïdes.

### **III. L'origine des corticoïdes et l'évolution vers les corticoïdes de synthèse**

En 1943 REICHSTEIN et SHOPPE décrivent, 28 dérivés provenant d'un même noyau : le cyclopentanohydrophenanthrène. Cinq de ces dérivés se révéleront actifs : la cortisone, le cortisol, la corticostérone, la 11-déhydrocorticostérone et la 11-désoxycorticostérone (45).

La cortisone et le cortisol sont peu étudiés au départ, car il faut 500 kg de glandes pour isoler 1 gr de corticostéroïdes. Se pose alors le problème de la synthèse chimique. Les recherches débutent par la mise au point de la désoxycorticostérone, dérivé le plus simple sur le plan chimique. Elle se révélera active comme minéralocorticoïde.

En 1946, SARETT réussit à préparer les premiers milligrammes d'acétate de cortisone.

Les études cliniques réalisées par HENCH et KENDALL commencent en septembre 1948. La première communication relative à l'utilisation de la cortisone dans la polyarthrite rhumatoïde date d'avril 1949. Cette observation soulève le plus grand intérêt. En moins d'un an, ce type d'hormonothérapie connaît un succès extraordinaire. Puis rapidement, on commence à décrire des effets secondaires, tels que les œdèmes, l'hypertension artérielle, le faciès cunshingoïde, ...et la "freination" de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Les chercheurs tentent alors d'obtenir des composés possédant les mêmes qualités mais avec des effets indésirables moindres. Les recherches ne se limitent pas aux hormones naturelles, rapidement elles permettent d'obtenir des dérivés de synthèse par modification successive du noyau de base.

Ainsi en 1955, l'apparition d'une double liaison en position 1-2, représente un progrès décisif, car elle entraîne une augmentation de l'activité anti-inflammatoire sans augmentation de l'effet minéralocorticoïde. Apparaissent alors la prédnisone, puis la prédnisolone. Au cours de cette même année, on s'aperçoit qu'en apportant à la molécule de base non plus une mais plusieurs modifications structurales, on obtient des dérivés plus puissants et présentant des qualités pharmacologiques différentes. Naissent ainsi la triamcinolone, la méthylprednisolone, puis la dexaméthasone, la béthaméthasone...

Les dernières étapes de la recherche correspondent à la préparation de formes retard et à la synthèse de dérivés actifs par voie locale.

Un demi siècle après l'observation de HENCH, les corticoïdes demeurent encore aujourd'hui un des médicaments les plus efficaces et les plus prescrits dans un grand nombre de pathologies présentant un caractère inflammatoire.

## C. Les corticoïdes

### I. Les activités des corticoïdes

#### 1. L'activité anti-inflammatoire

Les corticoïdes sont actuellement les anti-inflammatoires les plus puissants, ce qui explique essentiellement leur emploi en thérapeutique. De nombreux progrès ont été réalisés au cours des dernières années dans la compréhension de leur mode d'action, sans toutefois que ce dernier soit parfaitement élucidé.

L'activité anti-inflammatoire des corticoïdes est le résultat d'une cascade de réactions débutant à l'intérieur de la cellule et aboutissant à la correction des phénomènes inflammatoires tissulaires. Un bref rappel du déroulement de la réaction inflammatoire permet de mieux comprendre leur action (7).

#### 1.1. La physiopathologie de la réaction inflammatoire

Quel que soit le stimulus en cause (traumatique, physique, chimique, infectieux ou immunologique), le phénomène inflammatoire se développe dans le tissu conjonctif en trois phases successives, le plus souvent imbriquées (7) :

- la phase précoce, vasculaire : elle se caractérise par une vasodilatation importante et une augmentation de la perméabilité capillaire génératrice d'œdème interstitiel et donc de gonflement. Ces réactions sont dues à des médiateurs humoraux (kinines, complément) et cellulaires (histamine, prostaglandines, leucotriènes, PAF-acéther) libérés dans le foyer inflammatoire.

- la phase d'infiltration cellulaire : elle est caractérisée par un afflux de leucocytes en deux vagues. Attirés par des substances chimiotactiques variées, les polynucléaires neutrophiles migrent les premiers vers le foyer inflammatoire ; les macrophages y apparaissent ensuite. Polynucléaires et macrophages ont pour fonction essentielle l'ingestion des particules par pinocytose et phagocytose, puis leur destruction intracellulaire grâce aux enzymes protéolytiques et hydrolytiques contenues dans leurs lysosomes ; le foyer inflammatoire est ainsi nettoyé. Mais cette ingestion peut aussi aboutir à la mort de la cellule, et donc à la persistance, voire à la majoration de la réaction inflammatoire.

Les lymphocytes sont eux aussi abondamment représentés lors de la seconde vague de la phase cellulaire. Ils libèrent des médiateurs propres, les lymphokines et contribuent ainsi à amplifier l'ensemble de la réaction inflammatoire.

- la phase de réparation : la prolifération des fibroblastes assure la synthèse des fibres de collagène et des mucopolysaccharides, qui vont former la trame du nouveau tissu conjonctif. Simultanément, la production de médiateurs se tarit et la circulation locale reprend son cours normal.

Si, dans les cas favorables, le processus inflammatoire évolue vers une cicatrisation naturelle, il arrive souvent :

- que la douleur soit intense,
- que la cicatrice soit à l'origine, dans certains tissus très différenciés, de graves désordres fonctionnels,
- que le processus évolue vers la chronicité avec destruction tissulaire grave en particulier au niveau des organes essentiels.

## 1.2. Le mécanisme de l'action anti-inflammatoire des corticoïdes de synthèse

### 1.2.1. La fixation sur des récepteurs intracellulaires spécifiques

Du fait de leur solubilité, les corticoïdes traversent librement les membranes cellulaires cytoplasmiques. Parvenus dans le cytoplasme, ils se fixent sur un récepteur spécifique après l'avoir séparé d'une protéine appelée HSP 90 (Heat Shock Protein), à laquelle ce récepteur se trouve déjà lié. La formation du complexe glucocorticoïde/récepteur est alors suivie de sa migration dans le noyau.

Le complexe se fixe à son tour sur des sites spécifiques de l'ADN nucléaire et induit, soit une augmentation, soit une inhibition de l'activité des gènes voisins (Fig 1). Parmi les protéines synthétisées sous l'effet de cette régulation, certaines déterminent l'action anti-inflammatoire des corticoïdes car elles sont impliquées dans la cascade de réactions biochimiques produisant les médiateurs de l'inflammation (7).

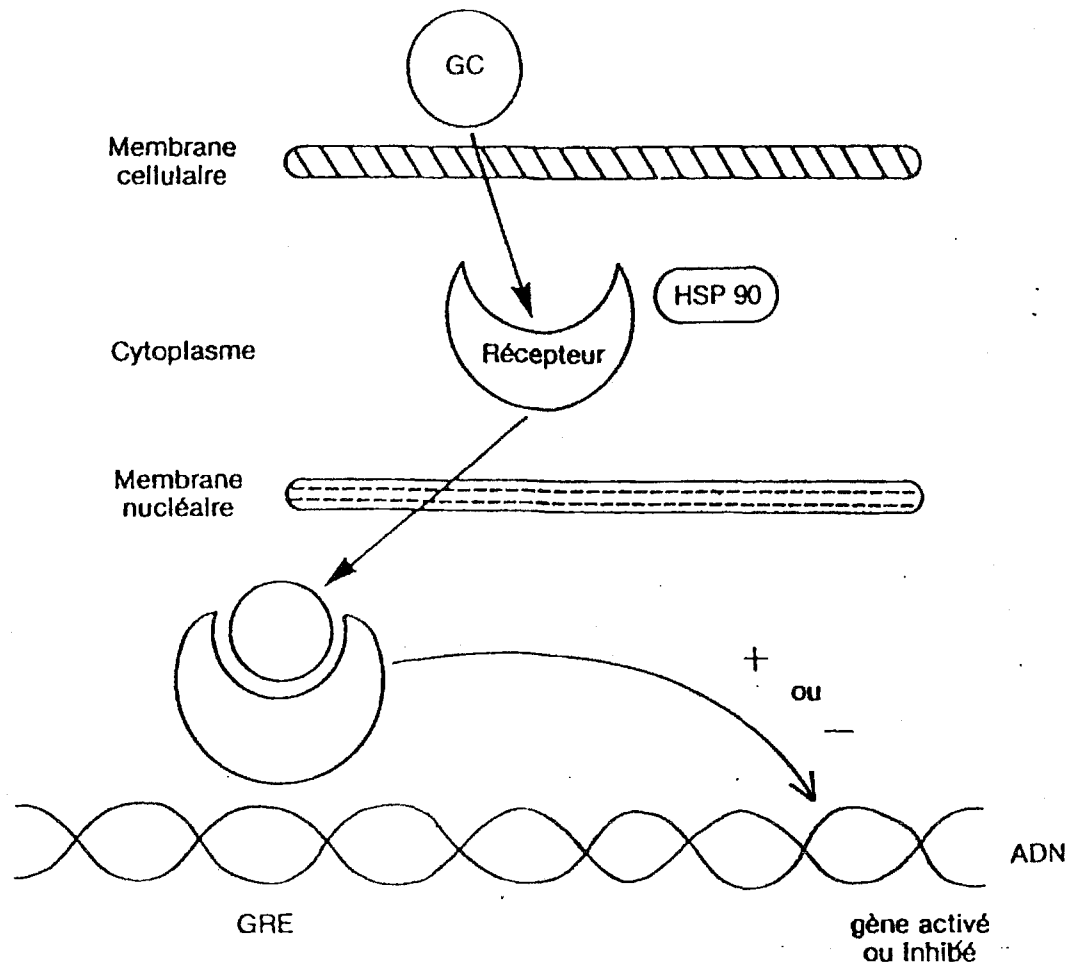


Fig 1 : Mode d'action intracellulaire des glucocorticoïdes (7).

### 1.2.2. La synthèse des lipocortines

Les lipocortines (macrocortine, lipomoduline, rénocortine) sont des protéines présentes à l'état normal dans la plupart des cellules. L'activation de leur synthèse et de leur libération par les corticoïdes, rendrait compte de la plupart des effets anti-inflammatoires observés.

Pour comprendre plus précisément l'action des lipocortines, il est nécessaire de reprendre la description des événements intracellulaires à l'origine de la réaction inflammatoire (7) :

- toute réaction inflammatoire débute par la transformation des phospholipides membranaires en acide arachidonique sous l'effet de la phospholipase A2.



- l'acide arachidonique donne à son tour naissance aux prostaglandines (voie de la cyclooxygénase) et aux leucotriènes (voie de la lipooxygénase), fortement impliqués dans le processus inflammatoire et son entretien.

- les prostaglandines agissent surtout sur la composante vasculaire de la réaction inflammatoire en provoquant une vasodilatation et en augmentant la perméabilité capillaire. Elles sont sans action sur les phagocytes, mais semblent avoir une activité "freinatrice" sur les fonctions lymphocytaires (production de lymphokines).

- les leucotriènes sont surtout de puissants agents chimiotactiques, participant ainsi à la phase cellulaire de l'inflammation. Ils interviennent sur l'activation des phagocytes et la libération d'enzymes.

- par leur activité antiphospholipase A2, les lipocortines inhibent la formation de l'acide arachidonique, bloquant ainsi les réactions intracellulaires impliquées dans la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes. (Fig 2)

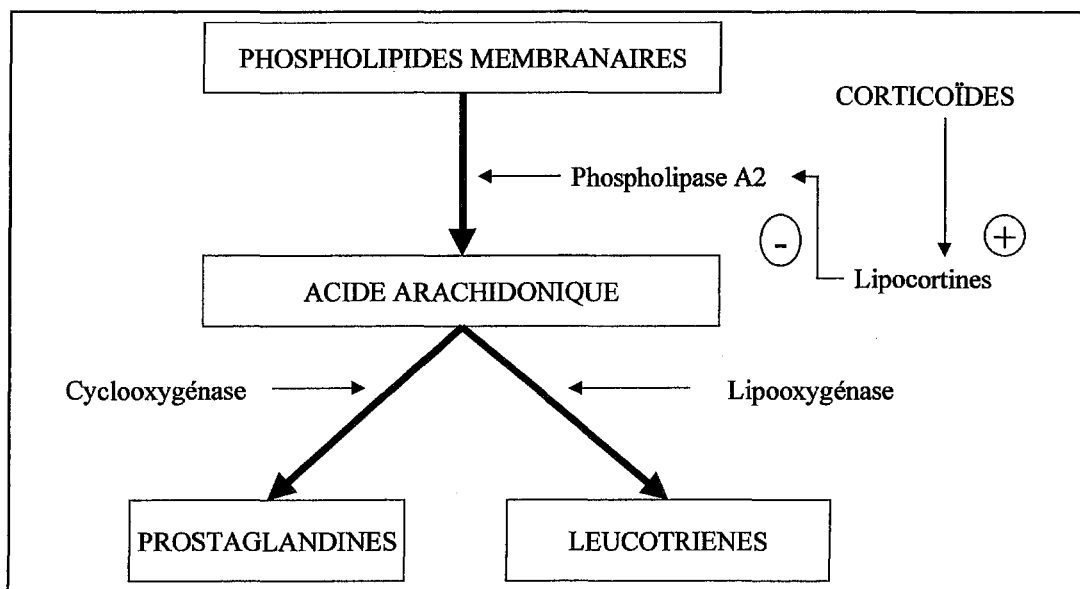


Fig 2 : Inhibition des médiateurs de l'inflammation par les corticoïdes (39).

### 1.2.3. L'inhibition de la phospholipase A2

Les corticoïdes inhibent la production des médiateurs de l'inflammation en bloquant, de façon probablement non spécifique, l'action de la phospholipase A2. Cet effet n'est sans doute pas direct mais passe par l'induction de la synthèse des lipocortines. Il semble que le rôle de la lipocortine soit d'empêcher l'interaction entre les phospholipides membranaires et la phospholipase A2.

La puissance anti-inflammatoire des corticoïdes résulte de l'interruption du phénomène inflammatoire (7) :

- dès son origine
- avec inhibition de l'ensemble des médiateurs de l'inflammation issus de l'acide arachidonique.

### 1.2.4. L'action anti-inflammatoire tissulaire

Les corticoïdes agissent dès la phase initiale du processus inflammatoire tissulaire (7).

A la phase vasculaire, ils corrigent la vasodilatation et l'hyperperméabilité vasculaire présentes dans la zone agressée, d'où réduction de l'extravasation liquidienne et cellulaire. Ils s'opposent ainsi, de façon souvent spectaculaire, aux manifestations cliniques précoces les plus bruyantes : œdèmes et douleur.

A la phase cellulaire, plusieurs phénomènes concourent à l'interruption du processus d'auto-entretien de la réaction inflammatoire :

- diminution du chimiotactisme et donc de l'afflux des leucocytes vers la lésion inflammatoire
- réduction de l'activité de phagocytose
- stabilisation des membranes lysosomiales des polynucléaires et des macrophages, empêchant ainsi la libération des enzymes protéolytiques pérennisant l'inflammation.

A la phase terminale, les glucocorticoïdes affectent la prolifération fibroblastique, donc la synthèse de collagène et de mucopolysaccharides. Ils présentent ainsi un intérêt tout particulier dans les processus chroniques prolifératifs et sclérosants.

Les corticoïdes interviennent donc aux 3 phases de l'inflammation.

## 2. L'activité anti-allergique

Les réactions allergiques sont déclenchées par la fixation des IgE activées par l'allergène sur des récepteurs spécifiques exprimés à la surface des mastocytes et des basophiles. Cette fixation déclenche la scission du phosphatidyl-inositol-diphosphate intra-membranaire, ce qui active la dégranulation cellulaire, libérant ainsi les médiateurs de l'allergie (histamine, sérotonine, leucotriènes...).

Les corticoïdes, en inhibant cette scission, bloquent le relargage des médiateurs. Ainsi, l'IgE fixée sur le basophile ou le mastocyte devient incapable d'activer ce dernier. L'effet anti-allergique des corticoïdes est puissant et très rapide, s'exerçant même alors que sont présents l'allergène et les IgE spécifiques (7).

## 3. L'effet immunosuppresseur

Dans certaines pathologies où le contrôle de la réponse immunitaire est prioritaire, les corticoïdes sont utilisés pour leur effet immunosuppresseur. Il s'agit alors d'un traitement prolongé sur plusieurs semaines et non pas d'une prescription en cure courte de quelques jours. Dans ce cadre, leurs effets sont recherchés sur les différentes étapes de la réponse cellulaire :

- inhibition de la reconnaissance antigénique,
- inhibition des mécanismes d'amplification,
- inhibition de la phase effective de la réponse immunitaire.

Il faut souligner qu'il agissent également sur la réaction inflammatoire faisant partie intégrante de la réponse immunitaire et que c'est sur cette réaction inflammatoire que leur effet bénéfique est le plus important (7).

## II. La pharmacologie des corticoïdes

### 1. La relation structure/activité

Les hormones corticosurréaliennes ont, comme structure de base, un noyau stéroïde composé de 17 atomes de carbone (49).

La nature et l'orientation des fonctions fixées sur cette structure conditionnent l'activité biologique de la molécule. Seules les formes dextrogyres sont actives.

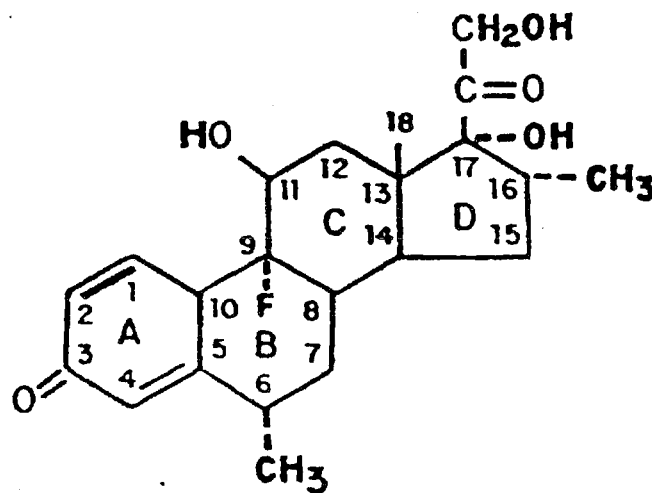


Fig 3 : Schéma de la molécule d'un stéroïde surrénalien.

- Cycle A

La double liaison en 4-5 et la fonction cétone en 3 sont nécessaires à l'activité glucocorticoïde (11). Une double liaison en 1-2 provoque une augmentation de l'activité anti-inflammatoire (x4) et une faible baisse de l'effet minéralocorticoïde (x0,8). Elle est également responsable d'un accroissement de la demi-vie plasmatique de la molécule (40).

- Cycle B

Pour le cortisol, la 6 $\alpha$  méthylation augmente à la fois l'effet anti-inflammatoire et la rétention sodée. Au contraire, la 6 $\alpha$  méthyl-prednisolone a un pouvoir anti-inflammatoire plus grand, mais son effet minéralocorticoïde est moindre que celui de la prednisolone (49). La présence d'un fluor en 9 $\alpha$  augmente toutes les activités biologiques des corticostéroïdes. Cependant, lorsque cette modification est isolée, seul l'effet minéralocorticoïde est renforcé alors qu'associée à d'autres modifications, c'est l'effet anti-inflammatoire qui prédomine sur la rétention sodée (40).

- Cycle C

La présence d'un atome d'oxygène en C11 est indispensable à l'activité anti-inflammatoire de la molécule (49).

- Cycle D

La méthylation ou l'hydroxylation en position 16 provoque une forte baisse du pouvoir de rétention sodée, sans modifier l'activité anti-inflammatoire (17).

Tous les stéroïdes anti-inflammatoires utilisés actuellement sont des composés hydroxylés en 17 $\alpha$  (7).

Cependant aucune manipulation n'a pu dissocier les effets anti-inflammatoires bénéfiques des conséquences endocrino-métaboliques néfastes (7).

## 2. L'équivalence des glucocorticoïdes

Les tables d'équivalence établies pour les glucocorticoïdes sont données en termes d'équivalence in vitro.

Aujourd'hui le clinicien choisit produits et doses en s'appuyant essentiellement sur ces données in vitro (Tableau 1). Pourtant, seules les équivalences établies sur des modèles in vivo devraient servir de référence en raison de la nécessité de tenir compte des caractères spécifiques de chaque glucocorticoïde en ce qui concerne son absorption, sa liaison aux protéines de transport et sa clairance.

En effet, l'équivalence de l'action anti-inflammatoire de deux corticoïdes donnés, déterminée in vitro, peut être très différente lorsque sont pris en compte leur absorption, leur système

protéique de transport plasmatique et finalement leur biodisponibilité. Cela permet de souligner que les correspondances des doses proposées aujourd'hui ont un caractère empirique.

Tableau 1 : Table d'équivalence pour les glucocorticoïdes in vitro (44) (Annexe 1)

<i>DCI</i>	<i>SPECIALITE</i>	<i>ACTIVITE MINERALO- CORTICOÏDE</i>	<i>ACTIVITE ANTIINFLAMMATOIRE</i>	<i>DOSE EQUIVALENTE</i>
Cortisone	<b>CORTISONE®</b>	1	0,8	25 mg
Hydrocortisone	<b>HYDROCORTISONE®</b>	1	1	20 mg
Prednisone Prednisolone	<b>CORTANCYL® SOLUPRED® HYDROCORTANCYL®</b>	0,8	4	5 mg
Méthylprednisolone	<b>MEDROL® SOLUMEDROL®</b>	0,5	5	4 mg
Triamcinolone	<b>KENACORT-RETARD®</b>	0	5	4 mg
Paraméthasone	<b>DILAR®</b>	0	10	2 mg
Bétaméthasone Dexaméthasone	<b>CELESTENE® DECADRON® DECTANCYL®</b>	0	25-30	0,75 mg
Cortivazol	<b>ALTIM®</b>	0	60	0,3 mg

C'est bien in vivo que les équivalences devraient être données afin qu'elles aient toute leur signification.

Ainsi, la dexaméthasone présente in vitro une activité anti-inflammatoire 30 fois supérieure à celle de l'hydrocortisone alors que, in vivo, elle lui est 100 fois supérieure.

L'acétonide de triamcinolone a un effet anti-inflammatoire in vivo 48 fois supérieur à celui de l'hydrocortisone et plus de 15 fois supérieur à celui de la prednisolone (Tableau 2).

La différence entre les résultats in vitro et in vivo est liée, avant tout, à la demi-vie plasmatique très longue de certains produits.

Tableau 2 : Action anti-inflammatoire in vivo (chez le rat) (7)

<i>DCI</i>	<i>ACTION ANTI-GRANULOME</i>	<i>INVOLUTION THYMIQUE</i>
Hydrocortisone	1	1
Prednisone acétate	1	0,9
Prednisolone acétate	2,7	4
Méthyl-prednisolone	6	3
Acétonide de triamcinolone	48,5	37,7
Béthaméthasone	35,8	11,7
Paraméthasone	63,6	45,1
Dexaméthasone	104	47

### 3. La pharmacocinétique des glucocorticoïdes

#### 3.1. Introduction

La pharmacocinétique d'un glucocorticoïde dépend de sa résorption, de sa distribution, de sa métabolisation et de son élimination.

Il existe de grandes variations individuelles dans la sensibilité aux corticoïdes. Elles peuvent être liées à :

- des changements dans la structure de la molécule
- l'existence d'interactions médicamenteuses
- des pathologies particulières
- des facteurs physiologiques.



## 3.2. La résorption

### 3.2.1. La voie orale

Les glucocorticoïdes sont bien absorbés par voie digestive. De nombreuses études ont comparé la biodisponibilité de la prednisone et de son métabolite actif : la prednisolone (dans le foie la prednisone est transformée en prednisolone par la  $11\beta$  hydroxydeshydrogénase). Après une prise orale de 20 mg de prednisone ou de prednisolone, on obtient un pic plasmatique une à deux heures après l'administration, ceci de façon identique pour les 2 molécules (51). (Figure 4)

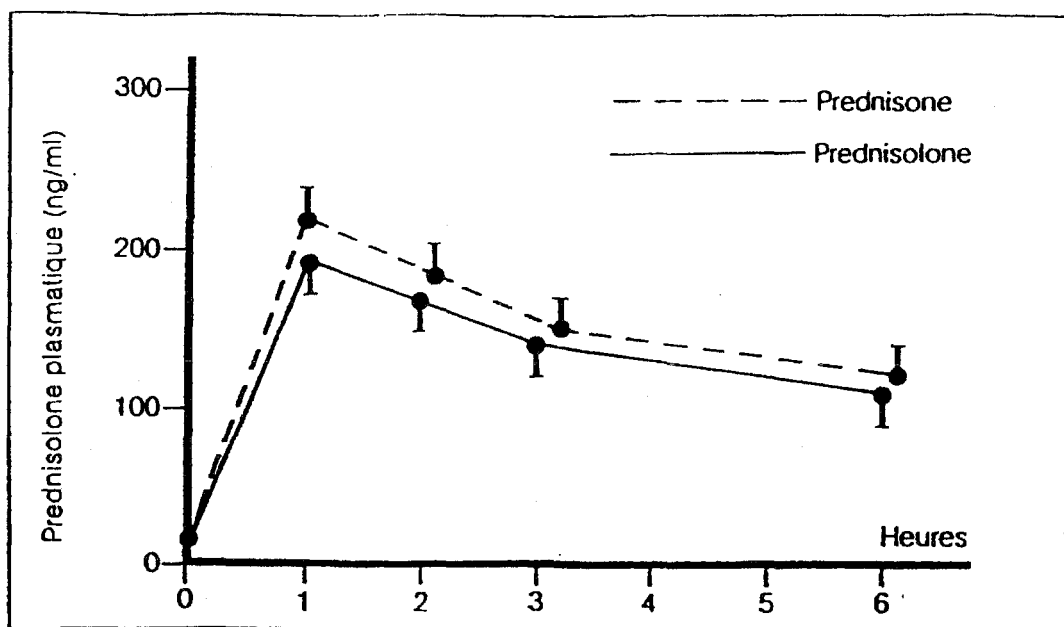


Fig 4 : Cinétique d'apparition de la prednisolone et de la prednisone dans le plasma (40)

### 3.2.2. La voie parentérale

Pour les voies intraveineuse ou intramusculaire, on utilise des esters des différents stéroïdes. Les esters-phosphates et les succinates sont obtenus en faisant réagir le groupement hydroxy en C 21. Ils sont particulièrement solubles et conviennent donc à la voie intraveineuse. Après injection intramusculaire, certaines préparations ont des cinétiques d'absorption particulières. Les acétates sont peu solubles, ils sont résorbés lentement et leur taux plasmatique peut persister à des taux élevés pendant plusieurs semaines (63).

### 3.2.3. La voie intra-articulaire

Le but recherché est d'apporter une grande concentration de principe actif sur le site de l'inflammation. Il s'agit toutefois d'une corticothérapie "générale par voie locale", c'est-à-dire que la répétition trop fréquente des infiltrations expose aux mêmes inconvénients généraux que la corticothérapie systémique. En effet les glucocorticoïdes injectés dans une cavité articulaire enflammée passent en partie dans la circulation générale.

L'utilisation de la prednisolone à forte dose, injectée dans plusieurs articulations, peut provoquer une augmentation du taux plasmatique des stéroïdes pendant au moins 5 jours (49).

### 3.2.4. La voie percutanée

L'application d'un glucocorticoïde sur la peau laisse passer dans la circulation une fraction du médicament. 1 à 3 % d'une préparation d'acétate de cortisol diffuse sur une peau saine, mais elle peut atteindre 30 % sur une peau malade avec un pansement occlusif. D'autre part, la pénétration est fonction du temps de contact, de la surface traitée, de la quantité de produit utilisé, et de l'âge du sujet (16).

### 3.2.5. La voie bronchique

L'utilisation d'un glucocorticoïde en aérosol laisse passer de 10 à 25 % du principe actif dans le tractus respiratoire. Cette fraction de produit peut alors franchir la barrière trachéale ; son comportement pharmacocinétique est alors semblable à une injection intraveineuse. Le reste du produit (environ 90 %) se dépose dans la bouche et est avalé, la pharmacocinétique correspond à une utilisation par voie orale (49).

### 3.3. La distribution et l'activité en fonction de la liaison aux protéines plasmatiques

96 % du cortisol plasmatique est lié aux protéines plasmatiques dont 90 % à la transcortine et 6 % à l'albumine (7).

Tableau 3 : Liaison du cortisol aux protéines.

<i>Protéine de liaison</i>	<i>Affinité</i>	<i>Capacité</i>
Transcortine	Forte	Faible
Albumine	Faible	Forte

La prednisolone est liée dans le plasma à trois types de protéines : la transcortine, l'albumine et l' $\alpha$  1 glycoprotéine acide.

L'importance relative de l'affinité des stéroïdes endogènes et exogènes pour la transcortine ou Corticostéroïd Binding Globulin (CBG) est illustrée ci dessous (7).

#### Endogène :

Cortisol > 17-hydroxy progestérone > désoxycorticostérone > progestérone

#### Exogène :

Cortisol > prednisolone > hémisuccinate d'hydrocortisone > prednisone > acétate de cortisone

Par rapport au cortisol, l'affinité relative de la liaison de la prednisolone à la CBG est de 60 % et celle de la prednisone de 5 % (7).

Il existe donc une compétition, au niveau de la liaison à la CBG, entre le cortisol endogène et la prednisolone. Cependant, quand la prednisolémie augmente, la fixation à l'albumine devient prépondérante, c'est pourquoi l'albuminémie doit être prise en considération puisque seule la fraction libre est responsable de l'action pharmacologique (40). (Figure 5)

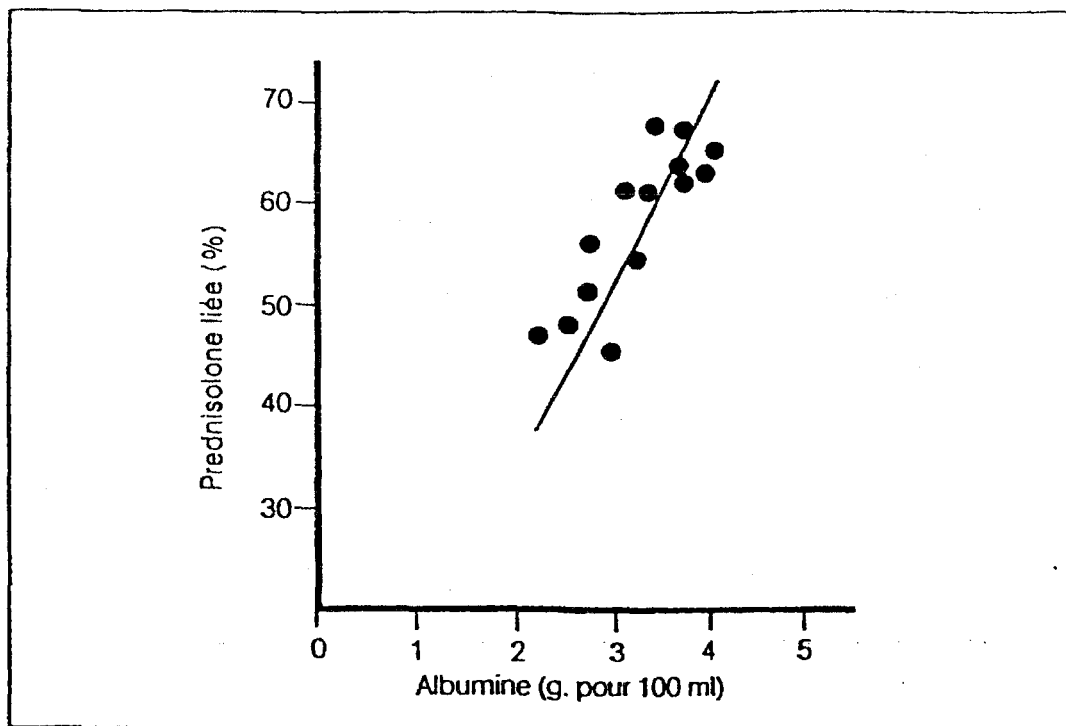


Fig 5 : Influence de l'albuminémie sur la liaison de la prednisolone aux protéines plasmatiques

Les taux thérapeutiques de prednisolone déplacent non seulement des quantités significatives de cortisol de la CBG mais aussi de petites quantités de testostérone et d'œstradiol de la TeBG (Testostéron Binding Globulin).

Certains glucocorticoïdes de synthèse ne se lient pas à la transcortine (dexaméthasone) (7).

La liaison aux protéines plasmatiques est-elle un simple système de transport ou un vecteur de l'activité biologique ?

Différentes hypothèses sont proposées quant à la ou les fonctions de la CBG. Il est maintenant établi que la CBG se lie aux membranes plasmiques, mais le rôle de cette liaison est encore hypothétique : activation d'un second messenger, pénétration intracellulaire et protection des corticoïdes contre la dégradation enzymatique avant leur accès aux récepteurs nucléaires... Certains facteurs modifient le taux de CBG : les œstrogènes l'augmentent mais il diminue sous l'effet des glucocorticoïdes et lors d'un régime riche en hydrate de carbone (7).

### 3.4. La métabolisation

Le métabolisme est essentiellement hépatique : 70 % du cortisol est métabolisé au niveau du foie. Il en est de même pour les glucocorticoïdes de synthèse (49).

La métabolisation consiste en une réduction de la double liaison 4-5, ce qui conduit à la formation d'un métabolite inactif; cette étape peut se dérouler au niveau du foie, ou dans un site extra-hépatique. On observe ensuite la réduction de la fonction cétone en position 3, qui ne s'effectue que dans le foie, puis la réduction de la fonction cétone en position 20, donnant un composé de faible activité.

La plupart des glucocorticoïdes sont actifs sans transformation; cependant la prednisone et la cortisone, qui sont faiblement antagonistes par elles-mêmes, nécessitent une 11-hydroxylation hépatique en prednisolone et cortisol pour avoir une action agoniste. La réaction inverse se produit pour les corticoïdes ayant une fonction hydroxyle en position 11 (7).

Les glucocorticoïdes possédant une fonction hydroxyle en position 17, subissent une oxydation qui aboutit à la formation de 17 cétostéroïdes, possédant plus d'activité glucocorticoïde, mais qui ont des propriétés faiblement androgéniques.

Ces différents métabolites sont également sulfo ou glucurono-conjugués au niveau du groupement hydroxyle en position 3 et éventuellement en position 21 (40).

### 3.5. L'élimination

Elle est essentiellement rénale : pour le prouver, on peut reprendre l'exemple de la prednisolone. Après administration de prednisolone marquée au carbone 14, plus de 90 % de la radioactivité est retrouvée dans les urines (19). Au niveau sanguin, la cinétique de disparition plasmatique de la prednisone et de la prednisolone a été étudiée (29). On observe un parallélisme entre les 2 courbes. (Figure 6)

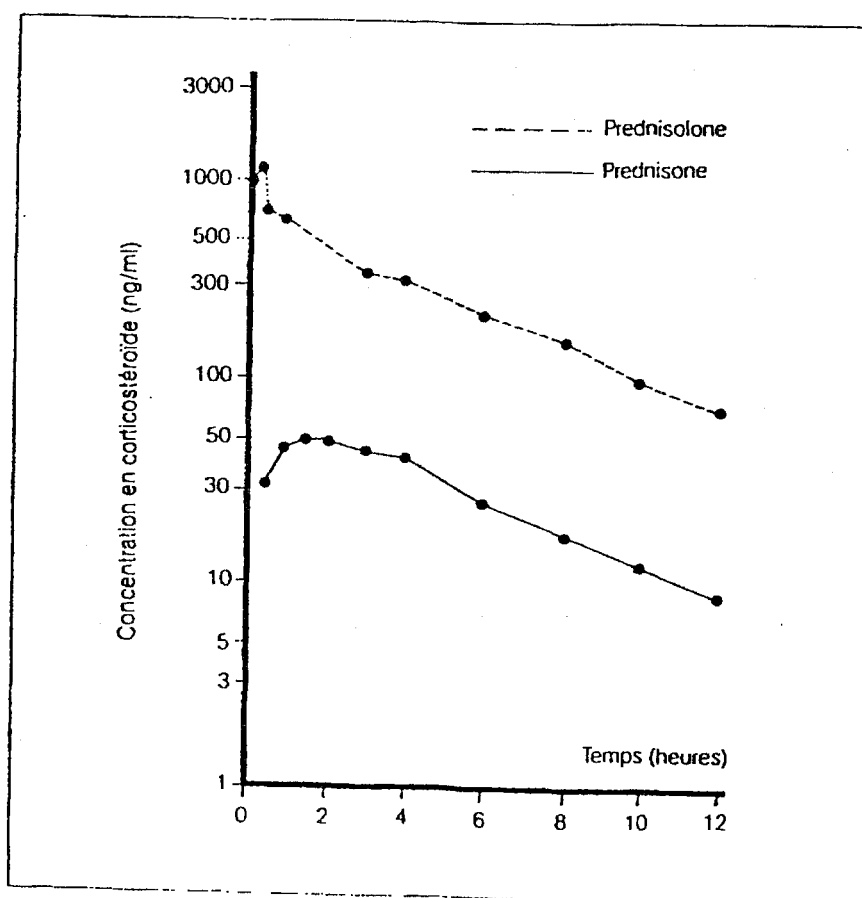


Fig 6 : Cinétique de disparition plasmatique de la prednisolone et de la prednisone.

### 3.6. Les variations physiologiques, circadiennes et chronopharmacologiques

- Rôle de l'âge :

Chez l'enfant, la demi-vie plasmatique est inférieure à celle de l'adulte, notamment en raison d'inductions enzymatiques.

- Variations circadiennes et chronopharmacologie :

Les rythmes circadiens de la fixation du cortisol et de la prednisolone aux protéines de transport sont inversés : la liaison du cortisol est maximale à 16 heures et minimale à 4 heures, celle de la prednisolone est maximale à 0 heure et minimale à 8 heures.

Il est important de tenir compte du rythme circadien de l'effet "freinateur" de la dexaméthasone, puisque, si la prise a lieu à 0 heure, son action est deux fois plus longue que celle de la prise de 8 heures.

Le rythme circadien de l'élimination des corticoïdes se traduit par une réduction de leur clairance lors de l'administration vespérale.

La biodisponibilité n'est pas modifiée par l'alimentation, cependant celle-ci déplace d'environ deux heures la courbe des concentrations plasmatiques au cours du temps (7).

### 3.7. Les variations pathologiques

- L'hypoalbuminémie prédisposerait à une fréquence accrue des effets indésirables, en raison d'une augmentation de la fraction libre. Ainsi il a été rapporté que des patients présentant une hypoalbuminémie étaient plus susceptibles de développer des effets secondaires cushingoïdes. Cependant, pour certains, la fraction libre resterait à un taux constant, notamment par augmentation secondaire du volume de distribution. Enfin, certains corticoïdes ont une liaison protéique négligeable (dexaméthasone).

- Dans les hépatopathies et en particulier chez les patients porteurs d'une cirrhose hépatique sévère, il existe une diminution de l'interconversion de la prednisone en prednisolone ; ces patients gardent cependant des taux plutôt élevés de prednisolone après prise orale de prednisone en raison d'une diminution plus importante encore de la clairance de la prednisolone.

- Dans les entérocolopathies, le pic plasmatique est parfois diminué mais sans malabsorption vraie. Cependant, la diminution de la biodisponibilité parfois observée, pourrait être liée soit à l'hypoalbuminémie soit à l'utilisation de comprimés enrobés à délitement intestinal.

- Dans les maladies rénales, il semble exister une évolution parallèle de la clairance de la prednisolone et de la créatinine ainsi que cela a pu être observé chez les transplantés rénaux.

Dans les cas de syndrome néphrotique avec fonction hépatique normale, la fraction libre de prednisolone est augmentée mais la concentration totale est diminuée en liaison avec une augmentation de la clairance globale. Ainsi, la biodisponibilité de la prednisolone après prise orale de prednisone est peu modifiée chez les patients présentant un syndrome néphrotique.

- Les maladies thyroïdiennes modifient le métabolisme des corticoïdes. La clairance métabolique de la fraction libre de la prednisolone est plus élevée et sa biodisponibilité après prise orale de prednisone diminuée en cas d'hyperthyroïdie. Les patients hyperthyroïdiens nécessitent donc des doses plus importantes de glucocorticoïdes. Le métabolisme des glucocorticoïdes en cas d'hypothyroïdie a été peu étudié.

- Dans l'obésité, le volume de distribution est augmenté mais la clairance rapportée au kg de poids corporel est diminuée, ce qui signifie que le foie et le rein n'augmentent pas leur capacité d'élimination parallèlement au poids corporel. L'adaptation des doses peut se faire, dans la majorité des cas, en fonction du poids théorique (7).

### 3.8. Les demi-vie plasmatique et demi-vie biologique

Il convient de différencier la demi-vie plasmatique, temps au bout duquel la concentration plasmatique a diminuée de moitié, de la demi-vie biologique, traduite par exemple par la durée de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (Tableau 4) (7).

La notion de demi-vie plasmatique est importante à considérer mais ne représente qu'un des éléments pouvant expliquer les différences d'effets pharmacologiques des glucocorticoïdes. En effet, la durée de l'effet dépasse la durée attendue en fonction de la demi-vie plasmatique.



Tableau 4 : Demi-vie plasmatique et biologique des principaux corticoïdes (7).

<i>Dénomination commune</i>	<i>Demi-vie plasmatique (mn)</i>	<i>Demi-vie biologique (h)</i>
Cortisol	90	8-12
Cortisone	30	8-12
Prednisone	60	12-36
Prednisolone	21-250	12-36
Méthyl-prednisolone	78-186	12-36
Dexaméthasone	280	36-54
Cortivazol	>300	>60

### **III. Les effets secondaires et indésirables**

#### **1. Les effets prévisibles en rapport avec l'activité pharmacologique des corticoïdes**

##### **1.1. Les effets métaboliques**

###### **1.1.1. Les glucides**

Cette action fondamentale des corticoïdes sur le métabolisme des glucides a conduit à la dénomination de “ glucocorticoïdes ”.

Schématiquement, l'effet sur les métabolismes glucidiques et protidiques permet la protection des fonctions glucodépendantes du système nerveux central. Ainsi, la formation de glucose est stimulée, alors que son utilisation périphérique, dans les tissus adipeux, la peau, et les fibroblastes, est diminuée, ce qui permet son stockage sous forme de glycogène.

Les acides aminés circulant, mobilisés à partir de différents tissus, seront les substrats des enzymes impliqués dans la production de glucose et de glycogène.

L'augmentation des taux plasmatiques de glucagon est rapide après instauration de la corticothérapie avec stimulation de la synthèse de glucose et de la néoglucogenèse. Par contre, la synthèse des enzymes hépatiques permettant le métabolisme des acides aminés et la néoglucogenèse, nécessite quelques heures pour se mettre en place.

Tous ces facteurs concourent à l'élévation de la glycémie, expliquant la possibilité de l'aggravation d'un diabète préexistant ou l'apparition d'un diabète cortisonique qui devrait disparaître à l'arrêt du traitement (7).

### 1.1.2. L'hyperlipidémie

Les corticoïdes sont responsables d'un anabolisme lipidique avec hypercholestérolémie, élévation des triglycérides et redistribution des graisses (obésité faciotronculaire), ceci principalement lorsque la corticothérapie est intense et prolongée (17, 63).

### 1.1.3. Les disfonctionnements protidiques

Au niveau du foie, les corticoïdes ont une action anabolique car ils induisent la synthèse de nombreuses enzymes : enzymes de dégradation de certains acides aminés, enzymes du cycle de l'urée.

Au niveau des tissus périphériques, les corticoïdes ont :

- un effet catabolique en favorisant la dégradation des protéines et la libération des acides aminés dans la circulation ;

- un effet antianabolique en inhibant l'entrée des acides aminés dans les cellules et leur incorporation dans les protéines.

Ces deux actions conjuguées entraînent une diminution de la masse musculaire, et à plus long terme il peut apparaître une amyotrophie importante (42).

Il est possible également de constater une atrophie du tissu de soutien de l'os aggravant l'ostéoporose et une atrophie cutanée expliquant les difficultés de cicatrisation observées chez les patients traités au long cours (7).

#### 1.1.4. Les troubles hydroélectriques

- Eau et sodium :

Les corticoïdes entraînent une rétention hydrosodée liée à leur faible activité minéralocorticoïde. Cette rétention est variable selon la molécule choisie et dépend de la durée et de la dose prescrite. La traduction clinique en est l'apparition d'œdèmes avec prise de poids et d'une hypertension artérielle cédant après réduction ou arrêt du traitement. Dans le cas d'un traitement au long cours cette rétention justifie un régime désodé (7).

- Potassium :

L'augmentation de la kaliurèse est également liée à l'activité minéralocorticoïde de la molécule induisant une alcalose hypochlorémique. La kaliémie reste généralement normale du fait des apports alimentaires suffisants.

Il faut toutefois la surveiller si un traitement digitalo-diurétique est associé (7).

- Calcium :

Le métabolisme calcique peut être perturbé par de fortes doses de corticoïdes et dans les traitements prolongés. Ces perturbations se traduisent par une baisse de l'absorption intestinale du calcium, accompagnée d'une augmentation de son excrétion urinaire favorisant ainsi l'apparition d'une ostéoporose cortisonique (se reporter au chapitre "complications osseuses) (17).

- Phosphore :

Il y a augmentation de l'élimination urinaire et fécale du phosphore avec le risque d'une hypophosphorémie. Cet accroissement de l'élimination urinaire de calcium et de phosphore fait courir un risque de lithiase urinaire (7).

#### 1.2. Les conséquences endocriniennes

Le risque majeur est l'insuffisance surrénalienne aiguë lors du sevrage ou lors d'un stress, ceci dépendant évidemment de la dose utilisée et de la durée du traitement.

Toute corticothérapie s'accompagne d'un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et d'une atrophie surrénalienne qui persistent plusieurs semaines voire

plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Cliniquement, l'insuffisance surrénalienne aiguë associe un collapsus, des troubles digestifs, des myalgies et une adynamie. Ceci explique la nécessité d'un sevrage progressif des corticoïdes. Ces données seront plus détaillées par la suite.

Il existe également un retentissement sur la fonction gonadique. Des troubles du cycle ou de l'érection, fréquents au cours de corticothérapies prolongées, témoignent de cet effet.

Chez des hommes atteints d'un syndrome de Cushing, on a constaté l'abaissement du taux de testostérone plasmatique et sa restauration après retour de la cortisolémie à la normale. De même, chez des hommes traités au long cours (2 à 4 ans) par corticothérapie, la testostérone plasmatique est plus basse que celle d'un groupe témoin.

Chez la femme, des troubles du cycle, allant jusqu'à l'aménorrhée sont loin d'être rares au cours des syndromes de Cushing. Les traitements corticoïdes ont été rendus responsables d'une réduction du nombre des ovulations ou de troubles menstruels (3).

### 1.3. Les complications osseuses

#### 1.3.1. L'ostéoporose

L'os est en perpétuel remodelage. Ce remodelage, essentiel au maintien de l'homéostasie phosphocalcique, est assuré par les ostéoblastes qui synthétisent le tissu ostéoïde et par les ostéoclastes qui résorbent l'os. L'équilibre entre ces deux phénomènes cellulaires est essentiel à la stabilité de la masse osseuse (7).

L'importance de la dose prescrite est un facteur essentiel à prendre en compte dans le retentissement osseux d'une corticothérapie. A des posologies équivalentes à 8 à 10 mg par jour de prednisone, il existe des modifications du contenu minéral osseux.

L'ostéoporose cortisonique est très rapide et s'installe dès la première année d'exposition.

L'action délétère des glucocorticoïdes se produit principalement sur l'os trabéculaire.

Plusieurs mécanismes sont à l'origine de l'ostéoporose cortisonique :

- l'effet propre des glucocorticoïdes responsables du catabolisme protéique et de la libération d'acides aminés à partir de la trame osseuse ;

- l'hyperparathyroïdie secondaire inductrice d'une réduction de la durée de vie et de la formation des ostéoblastes alors que l'activité ostéoclastique demeure normale. Cette hyperparathyroïdie est secondaire à la réduction de l'absorption digestive du calcium et à une réduction de sa résorption tissulaire avec hypercalciurie ;

- la réduction de l'activité de la 1-hydroxylase, enzyme rénale présidant à une des transformations de la vitamine D native en ses métabolites les plus actifs (1-25-dihydroxycholécalférol).

Le remodelage osseux est d'autant plus rapide que l'os est actif : les effets "cortisoniques" sont donc plus marqués chez les jeunes (3).

### 1.3.2. L'ostéonécrose cortisonique

La fréquence de l'ostéonécrose aseptique d'origine cortisonique est difficile à évaluer, d'autant plus qu'elle varie selon les pathologies ayant nécessité la corticothérapie. Fréquente en transplantation rénale (10 à 25%), elle apparaît rarement au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Certaines pathologies comme le lupus érythémateux disséminé exposent en elles-mêmes au risque de nécrose épiphysaire. Ce risque existe quel que soit le dérivé glucocorticoïde utilisé et la voie d'administration. Il augmente avec la posologie prescrite (temps de traitement prolongé ou forte dose). Le tableau clinique de la nécrose cortisonique est celui de toute nécrose épiphysaire. Elle est, le plus souvent, localisée dans la tête fémorale, volontiers bilatérale. Les autres sites sont, par ordre de fréquence : les condyles fémoraux, l'astragale et la tête humérale (7).

### 1.3.3. Le retard de croissance

La cassure de la courbe de croissance est un élément clinique essentiel de l'hypercortisolisme de l'enfant. Le ralentissement de la vitesse de croissance est régulier et il y a rapidement constitution d'un retard statural. Le retentissement sur la taille définitive dépend essentiellement de la durée du traitement. Si ce traitement est poursuivi de manière continue, il se constitue un véritable nanisme, la taille définitive ne dépassant pas 130 à 140 cm. Si le traitement est arrêté suffisamment tôt, on assiste à un rattrapage statural mais souvent incomplet.

Le mécanisme d'action des corticoïdes sur la croissance est complexe et controversé ; cependant certains points d'impact sont indéniables :

- leur action sur la sécrétion de l'hormone de croissance : il semble que la réponse de l'hormone de croissance (GH) aux tests de stimulation pharmacologique soit diminuée chez les sujets traités par corticoïdes. Le mode d'action des corticoïdes sur la GH est essentiellement central, vraisemblablement par un effet stimulant de la somatostatine (peptide inhibiteur de la GH).

- leur action sur les somatomédines (IGF 1) : l'hormone de croissance agit sur le cartilage par l'intermédiaire des somatomédines dont elle stimule la production par le foie. Les corticoïdes n'auraient pas d'effet sur la production d'IGF 1 mais inhiberaient leur action au niveau du cartilage.

- leur action sur le cartilage : on retrouve ici l'action délétère des glucocorticoïdes sur l'os.

De façon à limiter le retentissement sur la croissance de traitements glucocorticoïdes au long cours, une corticothérapie à jour alterné a été proposée. Certains auteurs ont suggéré, lorsque le sevrage s'effectue en période péri-pubertaire, de différer artificiellement la puberté afin de favoriser la reprise de la croissance osseuse avant soudure définitive des cartilages de conjugaison (10).

#### 1.4. Les complications gastroduodénales

Jusqu'en 1976, il était admis qu'il existait une corrélation entre la prise de corticoïdes et la survenue d'ulcérations gastroduodénales simples ou compliquées d'hémorragies ou de perforations (7). Une controverse est apparue avec le travail de CONN et BLITZER (12) regroupant 50 études contrôlées soit 6102 malades, et montrant que la prévalence des ulcères était certes légèrement supérieure dans le groupe " corticothérapie " par rapport au groupe " contrôle ", mais que cette différence n'atteignait pas le seuil de signification .

Ce travail révélait cependant que la corticothérapie avait probablement un rôle ulcérogène en cas de posologie élevée, (supérieure à 1 g/jour), d'antécédent d'ulcère et peut-être de traitement prolongé de plus d'un mois.

Les résultats de cette étude ont été contestés puis confirmés dans une méta-analyse regroupant un plus grand nombre de patients (7). En réalité, la majorité des études sont anciennes,

antérieures à l'introduction de la fibroscopie : elles reposent sur des données cliniques et radiologiques et portent sur des populations hétérogènes. Certains travaux plus récents basés sur des examens endoscopiques ont un peu clarifié ce problème des relations entre corticothérapie et complications digestives ; ces études sont toutefois peu nombreuses, parfois contradictoires, à l'inverse des innombrables travaux concernant les complications digestives des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

La prévalence des ulcères sous corticothérapie, évaluée à partir des diverses méta-analyses confondant toutes les indications de la corticothérapie, varie de 1,3% à 2,6% dans les essais en double insu alors que dans ces études, cette prévalence dans le groupe contrôle varie de 0,8% à 1,5%. Ces données sous-estiment sans doute la réalité : elles suggèrent néanmoins que la corticothérapie augmente légèrement le risque ulcérogène.

La prévalence pourrait en outre dépendre de la pathologie traitée et/ou de la posologie (7).

Au total, on peut admettre que le risque ulcérogène de la corticothérapie est, en pratique, peu important. Cette proposition doit cependant être nuancée pour certaines indications telles que les polyarthrites rhumatoïdes et les transplantations rénales, surtout si la posologie est élevée et en cas de dénutrition sévère. L'existence d'un antécédent ulcéreux constitue également un facteur d'accroissement du risque.

### 1.5. La sensibilité accrue aux infections

Par leur action immunodépressive, les corticoïdes peuvent aggraver l'évolution d'une maladie infectieuse. Il peut s'agir d'une infection bactérienne, virale, mycosique ou parasitaire (49, 66).

La tuberculose est à redouter, la corticothérapie pouvant favoriser une réinfestation endogène, voire même exogène quand le patient vit dans de mauvaises conditions socio-économiques. La sémiologie d'appel peut être dégradée ou méconnue et le diagnostic peut n'être porté que devant des complications (méningites, miliaire, abcès osseux). Lorsque les antécédents tuberculeux sont significatifs et/ou lorsque les traitements antituberculeux antérieurs n'ont pas comporté de rifampicine, un certain nombre d'équipes propose la mise en route systématique d'un traitement antituberculeux. Une augmentation des doses de corticoïdes peut alors être nécessaire du fait de l'induction enzymatique réalisée par la rifampicine.

L'anguillulose est très répandue aux Antilles; elle peut être asymptomatique durant de nombreuses années et se démasquer lors d'un traitement par corticoïdes, sous forme d'une anguillulose maligne, fréquemment mortelle. La sémiologie de reviviscence (diarrhée, douleurs abdominales, vomissements, dyspnée asthmatiforme, crachats hémoptoïques, infiltrats pulmonaires, éruptions purpuriques, chute des éosinophiles...) peut être prise, à tort, pour une poussée de la maladie de fond. Un traitement par le mintezol (25 mg/kg/j) en une prise unique, deux jours de suite, doit être systématique lorsque le sujet a séjourné en zone d'endémie, même des dizaines d'années auparavant, et a fortiori lorsqu'est notée une hyper éosinophilie.

La toxoplasmose peut également présenter de telles reviviscences et des contaminations fœtales ou néonatales ont été signalées.

Le réveil d'une staphylococcie est possible à partir d'un foyer ancien apparemment guéri. Elle est particulièrement à redouter lorsque des manœuvres instrumentales traumatiques ont été réalisées.

D'une façon générale, les infections bactériennes sont difficiles à prévenir, car l'emploi d'une antibiothérapie de couverture ne fait que sélectionner les germes résistants (66).

Les infections virales représentent un risque, surtout en présence de la varicelle, du zona et de l'herpès. L'emploi de gammaglobulines spécifiques en cas d'infection virale est utile.

Une mycose peut être déclenchée par une corticothérapie, surtout si celle-ci comporte une posologie élevée (supérieure à 1,25 mg/kg/j d'équivalent prednisone). Dans ce cas, ceci peut justifier la prescription préventive d'antifongiques oraux (52).

### 1.6. Les effets cutanés

Ces effets, liés aux perturbations métaboliques, associent une adiposité par surcharge facio-tronculaire avec souvent un faciès typique (bouffissure, érythrose, acné, hirsutisme) à une atrophie cutanée avec vergetures, pseudo-cicatrices stellaires, purpura de style sénile, lenteur de cicatrisation, hypertrichose.



L'atrophie cutanée peut, exceptionnellement, conduire à des déchirures spontanées ou favorisées par des traumatismes minimes.

Ces troubles, liés à la durée du traitement, sont plus difficiles à prévenir d'autant qu'ils sont également souvent liés à l'affection traitée au long cours (66).

## 2. Les effets imprévisibles sans rapport avec l'activité pharmacologique des corticoïdes

### 2.1. Les complications psychiatriques

La corticothérapie peut entraîner de nombreuses manifestations psychiatriques. Chez 75% des patients traités, des modifications mineures (état de subexcitation euphorique, disparition de la sensation de fatigue, sentiment subjectif de facilitation intellectuelle et insomnie modérée) sont observées. Les accidents majeurs sont beaucoup plus rares (5% des cas environ) et constituent des psychoses cortisoniques. Ces accidents pourraient être favorisés par les augmentations ou les diminutions de posologies, et pourraient même survenir après l'arrêt du traitement.

Ces accidents s'observent plus volontiers chez la femme et dans certaines pathologies (lupus érythémateux, pemphigus). Leur évolution est favorable, dans la très grande majorité des cas, après diminution ou arrêt de la corticothérapie en association avec un traitement symptomatique par neuroleptiques.

La survenue de dépendance psychique et d'accidents de sevrage sont aussi rapportés (se reporter au chapitre "Le syndrome de sevrage") (61).

### 2.2. Les effets oculaires

La dose totale administrée semble être responsable des effets secondaires qui s'observent après administration générale ou locale. Le retard de cicatrisation des tissus oculaires, la cataracte sous-capsulaire, l'hypertonie oculaire, voire le glaucome à angle ouvert, sont parmi les principaux effets indésirables ophtalmologiques de la corticothérapie. Ils ne sont pas toujours régressifs à l'arrêt du traitement. Leur prévention par un examen répété de la tension oculaire lors de la diminution de la posologie est essentielle (22).

## **D. La cure prolongée**

### **I. Définition**

L'administration prolongée de corticoïdes est celle qui expose le plus aux risques d'effets indésirables. Pour être bien tolérée, elle doit obligatoirement utiliser les produits d'action courte (Cortancyl®, Médrol®, Solupred®), à faible posologie, en administration matinale. Si ce schéma est respecté, cette modalité d'administration jouit d'une bonne tolérance et permet d'utiliser la corticothérapie dans de nombreux domaines de la médecine.

Dans ce mode de traitement prolongé, une étude pré-thérapeutique et un suivi minutieux doivent être institués. Pendant la durée du traitement, une adaptation posologique doit être réalisée, en cherchant toujours à administrer la dose la plus faible possible compatible avec une bonne évolution de la maladie initiale.

Lors de l'arrêt d'un traitement prolongé, la diminution des doses doit être très progressive, et une évaluation de la fonction surrénalienne s'avère indispensable pour dépister les insuffisances surrénales latentes et les traiter.

Enfin, cette modalité de traitement doit être expliquée soigneusement aux patients pour les engager à une observance de qualité, indispensable à la bonne tolérance des corticoïdes dans les traitements long cours.

### **II. Les Indications**

Les maladies justifiant la mise en route d'une corticothérapie prolongée sont des maladies inflammatoires et/ou immunologiques chroniques.

## 1. Rhumatologie

### 1.1. Maladie de Horton

La maladie de Horton, appelée également artérite temporale est la vascularite inflammatoire la plus fréquente du sujet âgé. Elle se caractérise sur le plan anatomopathologique par une artérite à cellules géantes des branches de la carotide externe. Le risque de thrombose oculaire est l'accident le plus redoutable de la maladie.

La corticothérapie prolongée est le seul traitement de la maladie de Horton. Pour l'instant, les quelques essais de traitement de fond (Dapsone®, Méthotrèxate®, immunosuppresseurs) n'ont pas fait définitivement la preuve de leur efficacité, à la fois sur la réduction de la posologie des corticoïdes et sur le raccourcissement de la durée d'évolution de la maladie.

La durée totale du traitement d'une maladie de Horton est encore mal codifiée; trois ans peuvent être considérés comme une durée moyenne, ce traitement comprenant une phase d'attaque (en moyenne 30mg/jour) de 2 à 3 mois et une phase d'entretien avec une posologie la plus faible possible (7).

### 1.2. Pseudo polyarthrite rhizomélique

La pseudo polyarthrite rhizomélique est un rhumatisme inflammatoire des ceintures scapulaires et pelviennes touchant principalement les sujets âgés. Elle peut être observée, de façon isolée ou associée, dans environ 40% des cas à une maladie de Horton.

La durée de traitement est la même que celle indiquée dans la maladie de Horton. La dose d'attaque sera de 15mg/jour, suivie d'une phase d'entretien (5 à 7 mg/jour) (7).

### 1.3. Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde se caractérise par des manifestations articulaires inflammatoires, surtout bilatérales et symétriques, frappant de préférence les articulations distales des membres, progressant par poussées, entraînant l'apparition de douleurs, de déformations et d'attitudes vicieuses qui conduisent à une impotence fonctionnelle plus ou moins complète.

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde comporte deux volets complémentaires :

- une thérapeutique symptomatique anti-inflammatoire et antalgique destinée à contrôler les symptômes de façon ponctuelle,
- un traitement de fond destiné à agir sur le processus inflammatoire qui sous-tend la maladie, traitement qui est sensé freiner l'évolutivité et la destruction articulaire.

Bien qu'elle fasse l'objet de travaux cherchant à établir son efficacité en tant que traitement de fond, la corticothérapie fait partie des traitements symptomatiques de la maladie rhumatoïde. Elle est exceptionnellement employée comme traitement de première intention. Au cours des poussées initiales de la maladie, on l'utilise en réponse à l'échec des traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens ou en face de l'intolérance du patient envers ces traitements. Cette corticothérapie est utile également dans les cas où l'évolutivité de la polyarthrite rhumatoïde est, d'emblée, particulièrement agressive et sévère (7).

## 2. Collagénose

Le lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) est une affection caractérisée par une éruption de placards érythémateux violacés, finement squameux, siégeant au visage et aux mains, par des arthralgies, une fièvre, une asthénie, et un amaigrissement. Des localisations viscérales multiples, surtout rénales, cardiaques, nerveuses, pleuropulmonaires montrent bien qu'il s'agit d'une maladie générale. Cette affection est classée parmi les maladies auto-immunes, les maladies des complexes immuns et les collagénoses. C'est une maladie dont l'évolution est fatale en quelques mois ou quelques années.

Le traitement n'est pas curatif. Il a pour but de juguler les poussées de la maladie et d'obtenir des rémissions de la meilleure qualité et les plus longues possible. Dans les cas où les lésions sont graves ou invalidantes, on utilise les glucocorticoïdes par voie systémique (7).

### 3. Pneumologie

En pneumologie la corticothérapie inhalée n'est pratiquement utilisée que dans le traitement au long cours de l'asthme, même si son intérêt a été discuté occasionnellement dans d'autres indications (sarcoïdose, pneumopathies éosinophiliques). Elle représente le progrès thérapeutique le plus significatif dans le traitement de l'asthme au cours des dernières années, pour deux raisons :

- son efficacité sur l'inflammation bronchique,
- l'absence d'effets secondaires des faibles doses de corticoïdes administrées localement, contrairement à ce qui se passe dans la corticothérapie par voie générale dont les posologies doivent être beaucoup plus élevées pour obtenir un effet équivalent.

Nous reviendrons plus loin sur les doses de corticoïdes inhalés pouvant entraîner des effets secondaires systémiques.

Posologie utilisée dans la corticothérapie inhalée : l'administration se fait en deux ou quatre prises. Une posologie quotidienne de 1000 µg entraîne une diminution du nombre de crises aiguës et améliore le débit expiratoire moyen. L'administration médicamenteuse en quatre prises est la règle dans l'asthme instable; dans l'asthme bien contrôlé par la traitement, l'administration médicamenteuse peut être ramenée à deux prises. Les aérosols fortement dosés (Bécotide 250®) sont actuellement les plus utilisés. La corticothérapie inhalée permet souvent (mais pas toujours) le sevrage en corticoïdes des patients recevant un traitement par voie générale.

La corticothérapie au long cours par voie générale ne doit pas être mise en route avant un essai suffisant de corticoïdes inhalés (13).

Tableau 5 : Corticoïdes inhalés

<i>DCI</i>	<i>Nom commercial</i>	<i>Dose par bouffée (µg)</i>
Béclométhasone (dipropionate)	Bécotide 250	250
	Bécotide	50
Dexaméthasone (isonicotinate)	Auxisone	125
Béclométhasone (dipropionate)	Aldécine	50

## 4. Gastro-entérologie

### 4.1. Colite ulcéreuse et Maladie de Crohn

Le terme de maladie intestinale inflammatoire désigne un ensemble de troubles inflammatoires chroniques d'origine inconnue touchant le tractus gastro-intestinal. Deux tableaux sont bien individualisés : la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Leur cause demeure inconnue mais des facteurs familiaux ou génétiques, infectieux, immunologiques et psychologiques ont une importance étiologique.

Dans la colite ulcéreuse, la réaction inflammatoire intéresse surtout la muqueuse colique de façon uniforme et continue, alors que dans la maladie de Crohn l'atteinte chronique inflammatoire touche toutes les couches de la paroi intestinale, souvent de façon discontinue.

Les modalités de traitement sont très semblables, bien que la maladie de Crohn réponde de façon moins complète et que le traitement chirurgical soit parfois indiqué.

Posologie : de 0,5 à 1 mg/kg/jour en traitement d'attaque pendant 7 à 10 jours puis diminution progressive sur plusieurs mois (7).

### 4.2. Hépatite auto-immune

C'est une affection d'étiologie variée dont le diagnostic est histologique. Elle est caractérisée par des lésions associant une nécrose hépatique, une inflammation active et une fibrose. L'évolution est variable et peut se faire vers la cirrhose, l'insuffisance hépatique ou le décès. Son diagnostic repose sur l'exclusion des autres causes d'hépatite. C'est une hépatite chronique due à la perte de tolérance immunologique du foie.

La corticothérapie n'est indiquée que si l'hépatite n'est pas associée aux virus de l'hépatite A, B ou non A non B (dont le virus C).

La prednisolone est utilisée dans le traitement de l'hépatite auto-immune sévère. En monothérapie, les doses quotidiennes initiales sont respectivement de 60 mg la première semaine, 40 mg la deuxième semaine, 30 mg la troisième et la quatrième semaine. Puis la dose est maintenue à 20 mg jusqu'à l'obtention d'une rémission si une réponse biochimique et une amélioration des symptômes sont obtenues (7).

## 5. Neurologie

### 5.1. Paralyse faciale à Frigore

L'étiologie de la paralysie faciale périphérique reste inconnue. La place de la corticothérapie a été discutée ; elle reste recommandée dans les formes sévères, même si le mécanisme d'action n'est pas précisé.

Le traitement doit être débuté *per os* très précocement : prednisolone 80 mg/j pendant 5 jours en une prise unique matinale, puis décroissance progressive (7).

### 5.2. Myasthénie

C'est une affection auto-immune touchant la plaque motrice et le contrôle de la contraction musculaire ; son traitement comporte des thérapeutiques à visée symptomatique telles que les anticholinestérasiques et des thérapeutiques à visée étiologique telles que les corticoïdes. Les formes oculaires et généralisées répondent bien à la corticothérapie.

La corticothérapie orale prednisone/prednisolone est débutée à forte dose, 60 à 80 mg/jour pendant une période variable pouvant aller jusqu'à 3 ou 4 mois en une prise unique le matin. Après ce plateau, la diminution des doses se fait prudemment jusqu'à une dose minimale active qui peut être maintenue pendant environ deux ans (7).

## 6. Endocrinologie

La corticothérapie au long cours est utilisée principalement dans deux indications :

- dans le traitement de la thyroïdite subaiguë de de Quervain lorsque la douleur n'est pas calmée par d'autre traitement antalgique (aspirine, AINS).
- dans le traitement d'une thyrotoxicose de type I induite par l'amiodarone sur une thyroïde saine en apparence.

### III. Les contre- indications

Peu d'entre elles sont incontournables et il n'existe pratiquement pas de contre-indications absolues à une corticothérapie d'indication vitale. Lorsqu'elle est indispensable, elle est toujours utilisable mais son maniement peut être plus difficile et les indications doivent faire l'objet d'une réflexion approfondie.

#### 1. L'ulcère gastroduodéal

Un ulcère gastroduodéal en poussée est un obstacle à la prise de corticoïdes, cependant il n'existe pas de preuve formelle d'un risque augmenté d'ulcération gastrique sous corticothérapie. C'est pourquoi, l'utilisation de glucocorticoïdes n'est pas une contre-indication chez les malades possédant des antécédents ulcéreux. Il faut noter que l'utilisation d'un antiacide de façon systématique ne semble pas d'un intérêt évident (12).

#### 2. Les infections

Elles représentent une contre-indication quand elles ne sont pas contrôlées par un traitement spécifique, en particulier pour certaines viroses en évolution, notamment l'herpès ou le zona à manifestation oculaire. Cependant, si la corticothérapie est indispensable, elle sera maintenue en associant un traitement antiviral.

La tuberculose, quant à elle, peut se décompenser à l'occasion d'une corticothérapie. Il faut toujours associer des antituberculeux de façon préventive chez des patients anciennement atteints par cette pathologie.

D'une façon générale, les infections bien contrôlées par un traitement adapté ne constitue pas une contre-indication absolue à une corticothérapie (49).

Remarque : la corticothérapie à des doses supérieures à 0,5 mg/kg/jour constitue une contre-indication à l'utilisation de vaccin vivant.



### 3. Le diabète

L'existence d'un diabète connu ne contre-indique pas une corticothérapie si elle est nécessaire. Il faut savoir qu'un traitement par glucocorticoïdes est responsable, chez les diabétiques insulino-dépendants, d'un déséquilibre glycémique nécessitant une augmentation des doses d'insuline. Chez les patients traités par des hypoglycémifiants oraux, le passage à l'insuline est parfois nécessaire en fonction de l'évolution et la surveillance biologique doit être renforcée pendant la durée de la corticothérapie (17).

### 4. L'hypertension artérielle

L'activité minéralocorticoïde des stéroïdes peut conduire à une rétention hydrosodée avec hypertension artérielle associée ; cependant, bien équilibré par un traitement adapté, l'hypertendu peut recevoir une corticothérapie (17). L'hypertension artérielle ne représente pas une contre-indication absolue, il faut savoir " gérer " les thérapeutiques antihypertensives et glucocorticoïdes.

### 5. Les états psychotiques

Les antécédents psychiatriques personnels ou familiaux ne sont pas des contre-indications à la corticothérapie, mais doivent inciter à la prudence dans le maniement des doses, et faire rechercher les symptômes d'alarme avec une vigilance particulière (61).

On peut également limiter l'agitation nocturne en évitant la prise vespérale.

## **IV. Les interactions médicamenteuses**

### **1. Les interactions médicamenteuses vraies**

#### **1.1. Les antiacides**

L'association de pansements antiacides-corticoïdes est souvent utilisée. D'une façon générale, la biodisponibilité des médicaments est diminuée ou retardée du fait de leur adsorption sur le pansement ou de la formation de complexes peu solubles.

En ce qui concerne les corticoïdes, les études sont contradictoires : par exemple le sucralfate (Ulcars®, Kéal®) n'aurait pas d'influence sur la biodisponibilité de la prednisone (20).

Il est donc conseillé, en général, de respecter un délai de deux heures entre la prise d'un corticoïde et celle d'un antiacide.

#### **1.2. Les antiépileptiques**

Les antiépileptiques sont des inducteurs enzymatiques, ils vont donc provoquer une augmentation de la métabolisation hépatique des corticoïdes, ce qui aura pour effet de diminuer leur activité. En conséquence, il faut adapter les posologies en augmentant les doses de corticoïdes (11, 17).

Remarque : le valproate de sodium (Dépakine®) n'ayant pas d'effet inducteur sur les enzymes impliquant le cytochrome P450, n'aura pas d'action sur la métabolisation des corticoïdes.

#### **1.3. La rifampicine**

La mise en route d'un traitement antituberculeux au cours de pathologies sous corticothérapie, entraîne souvent des rechutes dues à la diminution de l'efficacité des corticoïdes (17). Le mécanisme de l'interaction médicamenteuse est complexe. D'une part, la rifampicine est un puissant inducteur enzymatique, d'autre part on note l'augmentation plasmatique du taux de CBG, et la baisse concomitante de la forme libre active.

Il semble donc nécessaire d'augmenter les posologies de corticoïdes quand la rifampicine est administrée simultanément (11).

#### 1.4. Les contraceptifs oraux

Ils augmentent l'effet des corticoïdes par ralentissement de la métabolisation hépatique et on observe une augmentation de la demi-vie des glucocorticoïdes. Il faut donc ajuster la posologie en diminuant les doses de corticoïdes (52).

#### 1.5. La ciclosporine

Il existe une compétition ciclosporine-corticoïdes au niveau du même système enzymatique hépatique (métabolisme dépendant du cytochrome P450 III A). L'interaction est complexe, de type croisé avec augmentation de la ciclosporinémie par la méthylprednisolone et augmentation des taux plasmatiques de prednisolone par la ciclosporine. Cette interaction est susceptible de majorer les effets secondaires de l'un ou l'autre médicament (17).

#### 1.6. Les dérivés azolés

Ils sont fréquemment associés au traitement corticoïde. On a pu ainsi décrire :

- une diminution de la biodisponibilité des corticoïdes après adjonction de métronidazole (Flagyl®), les conséquences cliniques restant toutefois à préciser ;
- une diminution d'efficacité des corticoïdes au cours d'une pemphigoïde bulleuse jusque-là équilibrée par les corticoïdes lors de l'adjonction d'oméprazole (Mopral®, Zoltum®) ;
- une augmentation des taux plasmatiques de méthylprednisolone lors de l'adjonction de kétoconazole (Nizoral®), potentiellement responsable d'une majoration des effets secondaires du corticoïde ;
- enfin, in vitro, il existe un effet inhibiteur de l'itraconazole (Sporanox®) sur le métabolisme du cortisol faisant suggérer la possibilité d'une interaction (53).

2. Les associations médicamenteuses présentant une synergie avec un ou plusieurs des effets indésirables des glucocorticoïdes

Tableau 6: Pharmacologie des corticoïdes (11)

<i>Médicaments</i>	<i>Effets</i>	<i>Conduite à tenir</i>
<u>Anti-arythmiques</u> donnant des torsades de pointe : -bépridil -quinidine -sotalol -amiodarone	Torsades de pointe (favorisées par hypokaliémie)	Précautions strictes si association indispensable
<u>Non arythmiques</u> donnant des torsades de pointe : -fénoxédil -lidoflazine -prénylamine -vincamine	Torsades de pointe (favorisées par hypokaliémie)	Précautions strictes si association indispensable
<u>Digitaliques</u>	Troubles du rythme et de la conduction (favorisés par hypokaliémie)	Surveillance Supplémentation
<u>Autres hypokaliémiants</u> : -amphotéricine B IV -diurétiques hypokaliémiants -laxatifs stimulants	Risque accru d'hypokaliémie	Surveillance Supplémentation
<u>Anticoagulants</u> : -héparine -AVK -Anti-inflammatoires non stéroïdiens (indométacine, phénylbutazone, aspirine)		Surveillance
<u>Hypoglycémiants</u> : metformine, hypoglycémiants	insuline, sulfamides Diminution de l'équilibration glycémique	Surveillance +/- renforcement du traitement anti-diabétique

## V. Les modalités de traitement

### 1. Le choix du corticoïde

La prescription d'une corticothérapie générale prolongée doit concilier deux objectifs à priori contradictoires : obtenir une efficacité rapide et prolongée, mais aussi prévenir la survenue de nombreux effets indésirables ; certains sont particulièrement redoutés en raison du terrain, mais aucune contre-indication, comme nous l'avons vu précédemment, ne doit être considérée comme absolue.

Le choix du glucocorticoïde porte, pour les traitements prolongés, sur les dérivés à demi-vie courte, dont l'activité anti-inflammatoire est suffisante et l'effet "freinateur" moins marqué. Divers corticoïdes sont disponibles sur le marché, leur différence portant sur l'activité anti-inflammatoire, la durée d'action et le pouvoir de rétention hydrosodée. Malgré cette diversité, la prednisone (Cortancyl®) reste le corticoïde de référence.

### 2. La posologie et sa répartition

Pour les corticoïdes, à la différence de nombreux médicaments, l'effet désiré ne correspond pas à des taux plasmatiques codifiés, d'autant qu'il existe d'importantes variations pharmacocinétiques entre individus. La dose choisie dépend donc essentiellement de la sévérité de la maladie et des habitudes du thérapeute. En pratique on parle de posologie forte (1 mg/kg/j), moyenne (0,5 mg/kg/j) et faible (0,1 mg/kg/j). Il est préférable de proposer initialement de fortes posologies puis de réduire les doses, plutôt que de sous-estimer au départ la posologie utile (66).

Malgré ces importantes variations, le schéma général d'un traitement prolongé reste le même avec (66) :

- une phase d'attaque : lors de l'initiation du traitement, la priorité est au contrôle du processus inflammatoire ce qui nécessite une posologie forte répartie en deux ou trois prises quotidiennes. Par contre lorsque l'inflammation est contrôlée, l'effet thérapeutique peut être maintenu par une posologie "ramassée" (une prise le matin), ce qui permettra d'atténuer l'effet "freinateur" sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Dans le même but, la prise

alternée, consistant à donner le double de la dose quotidienne prévue 1 jour sur 2, est préférable mais non envisageable dans certaine pathologie comme la maladie de Horton.

- une phase de décroissance et d'entretien : il faut déterminer la posologie minimale active en diminuant progressivement la dose; il est commode d'envisager, tous les 5 à 15 jours, une baisse de 10% du taux antérieur. Toutefois la diminution des doses sera d'autant plus prudente et les paliers d'autant plus prolongés que la dose de corticoïde sera faible.

- une phase de sevrage : cette phase ne doit être envisagée que si l'on peut raisonnablement espérer la guérison de la pathologie qui a nécessité la mise en place de la corticothérapie. Nous reviendrons plus en détail sur cette phase dans les chapitres suivants.

## **VI. Le bilan avant traitement**

Si la corticothérapie prolongée ne présente pas de contre-indication absolue, elle entraîne un certains nombres d'effets secondaires que le thérapeute doit prendre en compte lors de sa prescription et qui l'obligent à réaliser un examen clinique complet et un bilan soigneux (7) :

- recherche d'un foyer infectieux bactérien, viral, mycosique ou tuberculeux (radiographie pulmonaire) ;

- recherche d'un diabète latent qui sera aggravé par la corticothérapie, exploration d'un diabète jusque là bien équilibré (glycémie à jeun et post-prandiale, glycosurie des 24 heures) ;

- bilan lipidique (cholestérol total, HDL, triglycérides) ;

- bilan de la fonction rénale (urée, créatinémie, protides sanguins, ionogramme) ;

recherche d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal ou d'une pathologie intestinale type diverticulose ;

- recherche d'antécédents neuro-psychiatriques personnels et familiaux ;

- recherche d'une hypertension artérielle ;

- bilan osseux chez le sujet de plus de 60 ans (radiographie du poignet, du rachis dorsal, du fémur et ostéodensitométrie).

Tous ces éléments seront à surveiller tout au long du traitement pour :

- apprécier son efficacité et adapter les posologies en fonction des résultats,

- dépister les complications.

## **E. L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien**

### **I. Schéma général**

L'hypothalamus, l'hypophyse et les corticosurrénales forment un axe qui fonctionne en cascade (14). (Figure 7)

L'hypothalamus sécrète des facteurs qui contrôlent le fonctionnement des cellules corticotropes anté-hypophysaires, et celles-ci sécrètent des hormones qui régulent l'activité des corticosurrénales. Le système est également régulé par le fait que les glucocorticoïdes surrénaux exercent un rétrocontrôle négatif au niveau hypothalamique et hypophysaire (8).

### **II. Rappels physiologiques**

#### **1. L'ACTH**

C'est un peptide de 39 acides aminés dérivant d'un précurseur, la proopiomélanocorticotropine ou POMC. Cette dernière est sécrétée par l'hypophyse de manière pulsatile, avec des variations circadiennes. L'ACTH n'est pas le seul peptide dérivant de la POMC, la  $\beta$  lipocortine ( $\beta$  LPH), la lipotrophine (LPH), la  $\beta$  endorphine ( $\beta$  end), la mélanotrophine (MSH) ou le CLIP proviennent également de ce précurseur (16).

Il faut savoir que les cellules corticotropes de l'antéhypophyse sécrètent principalement les produits finaux de la maturation du POMC, c'est à dire de l'ACTH et de la  $\beta$  LPH. En effet, dans la structure primaire du POMC, il existe plusieurs zones sensibles à l'action des enzymes protéolytiques. Ces régions sont marquées par la présence de 2 acides aminés basiques pouvant réaliser plusieurs combinaisons : lysine-lysine, arginine-arginine, arginine-lysine, ou lysine-arginine. Chaque coupure enzymatique est accompagnée par la perte des 2 acides aminés. On aboutit à la formation de  $\beta$  LPH, d'ACTH et de peptides dits NH<sub>2</sub> terminaux désignés sous le nom de fragment 16K.

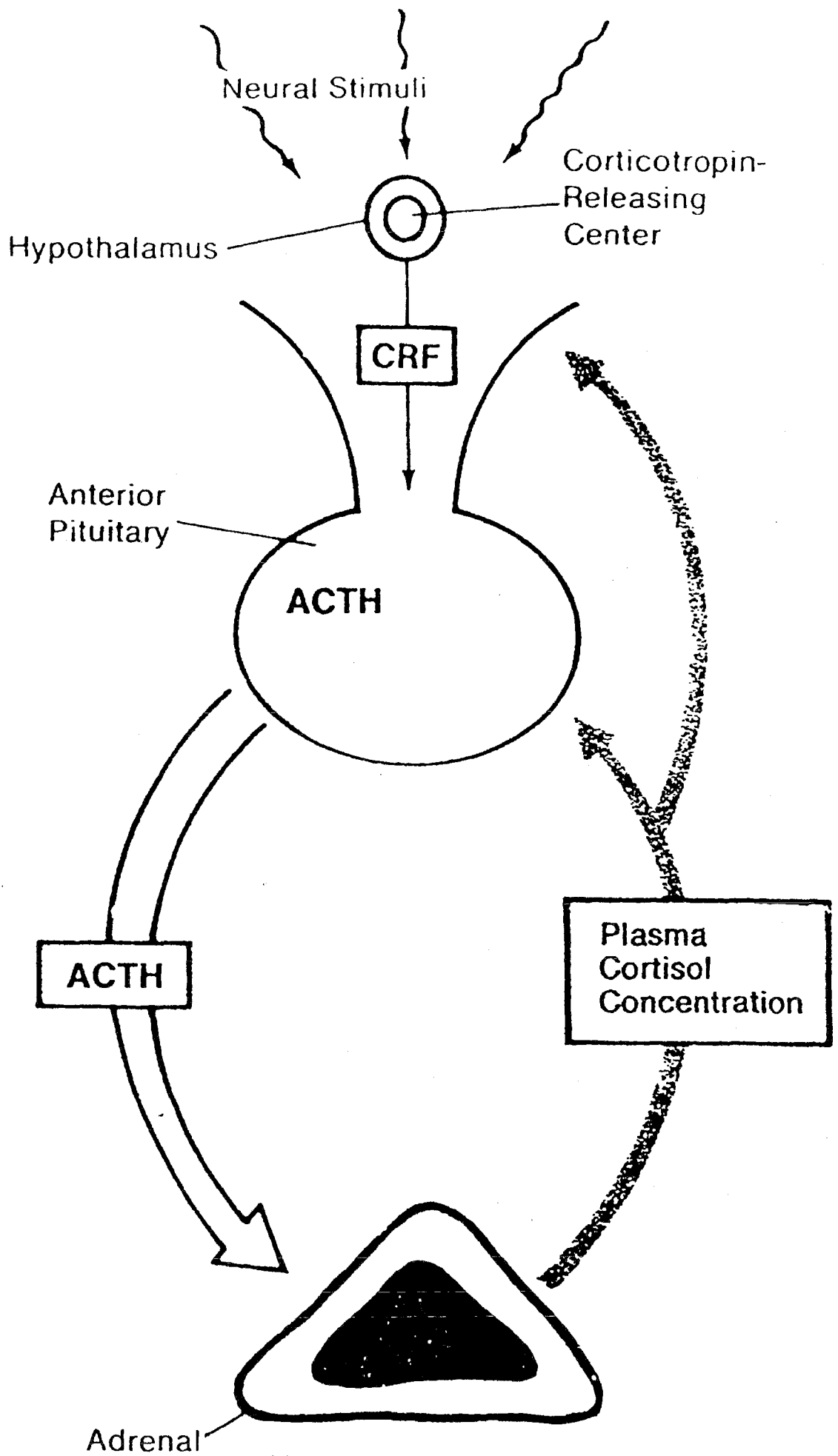


Fig 7



A l'opposé, les cellules du lobe intermédiaire de l'hypophyse sont équipées d'un système enzymatique qui coupe la  $\beta$  LPH en  $\beta$  end et LPH, et l'ACTH en MSH et CLIP (1, 16).

La sécrétion de cortisol est contrôlée par l'ACTH hypophysaire.

En effet, l'administration intraveineuse d'ACTH entraîne une réponse quasi immédiate de la sécrétion cortisolique. La stimulation prolongée provoque une augmentation du poids des surrénales. Inversement, quand la surrénale est privée d'ACTH pendant plusieurs jours, comme c'est le cas dans une corticothérapie prolongée, la glande s'atrophie. Il faut savoir qu'une glande surrénale atrophiée est incapable de répondre de façon maximale à une stimulation unique par l'ACTH (4). L'atrophie touche également les cellules corticotropes de l'antehypophyse.

## 2. Le CRF

Le CRF ou corticotrophin releasing factor, est un peptide de 41 acides aminés. Il a été localisé dans les neurones du noyau para-ventriculaire de l'hypothalamus, dont les fibres se terminent dans les capillaires du système post-hypophysaire. Il entraîne sur des cellules corticotropes en culture, une augmentation de la libération d'ACTH et des autres peptides dérivant de la POMC (16). La sécrétion de CRF est contrôlée à son tour par l'action inhibitrice des glucocorticoïdes et de l'ACTH (15).

A l'étage hypothalamique, les neurotransmetteurs régulent également la sécrétion de CRF.

L'acétylcholine à dose physiologique, administrée au niveau d'hypothalamus de rat, stimule la sécrétion de CRF (27).

La sérotonine, ajoutée au milieu d'incubation d'hypothalamus augmente la sécrétion de CRF (27). De même, l'administration de L-tryptophane, qui est le précurseur de la sérotonine, augmente la concentration d'ACTH et de cortisol (43).

L'acide gamma aminobutyrique semble être un inhibiteur de la sécrétion de CRF car il la bloque quand celle-ci est stimulée par l'acétylcholine ou par la sérotonine. Cet effet est inversé par les antagonistes spécifiques du GABA tels que la picrotoxine (28).

### 3. Le cortisol

Il est sécrété essentiellement par les cellules de la zone fasciculée et plus faiblement par la zone réticulée de la corticosurrénale.

Chez l'adulte normal, la sécrétion de cortisol est comprise entre 10 et 15 mg par jour, pouvant aller jusqu'à un taux basal de 30 mg/jour ; de plus elle est sous le contrôle direct de l'ACTH hypophysaire, elle-même sous la dépendance du CRF hypothalamique (15).

En situation de stress, le taux de cortisol sécrété peut atteindre 200 mg/jour.

## **III. Les caractéristiques de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien**

### 1. Le rythme nyctéméral

Chez le sujet normal, la production d'ACTH suit un rythme nyctéméral régulier. L'activité corticotrope démarre vers 3 ou 4 heures du matin, pour atteindre un maximum vers 7 ou 8 heures du matin. Elle décroît lentement durant la journée, son point le plus bas se situant vers minuit. (Figure 8)

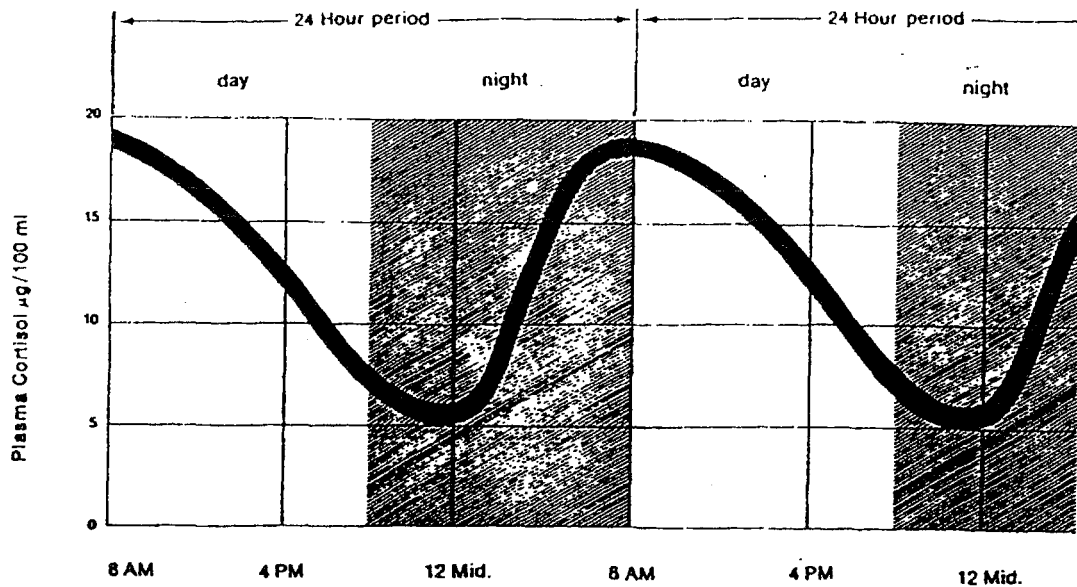


Fig 8 (24)

Le cortisol plasmatique suit fidèlement ces variations (4).

Le cycle jour/nuit est capable d'influencer le rythme nyctéméral du cortisol. Des prélèvements de cortisol ont été pratiqués chez des sujets ayant voyagé de l'Europe vers les USA, pays entre lesquels il existe un décalage horaire important. Le rythme du cortisol s'est adapté à la nouvelle heure pendant une période variable d'un sujet à l'autre (6). Il semble donc exister un rythme intérieur qui serait synchronisé avec les cycles de l'environnement par l'intermédiaire des différents systèmes de neurotransmetteurs du système nerveux central.

## 2. La réponse au stress

Le stress est un stimulus puissant de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien. Il faut distinguer les différents types de stress, physiques et psychiques. Un traumatisme sévère, une infection, une opération chirurgicale, des brûlures étendues, un exercice physique intense, l'hypoglycémie font partie des stress physiques. De même, la préparation à une compétition athlétique, à un examen, l'anxiété, la peur constituent un stress psychique à ne pas négliger (4).

D'une façon générale, lors d'une agression, quelle qu'en soit la nature, l'activation du système nerveux central déclenche une réponse hypothalamique, d'où une augmentation de la sécrétion de CRF puis d'ACTH et une production accrue de cortisol par les surrénales.

Remarque: La réponse au stress induite par l'hypoglycémie insulinique est utilisée pour tester l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, comme nous le verrons plus loin.

### 3. Le rétrocontrôle négatif

La corticothérapie freine l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, essentiellement à l'étage hypothalamo-hypophysaire. Une dose de glucocorticoïdes supérieure à la production de cortisol par les surrénales va mettre au repos les cellules corticotropes et entraîner secondairement une atrophie de ces cellules et de la glande surrénalienne (15).

Le rétrocontrôle négatif serait de deux types : un rétrocontrôle rapide et un autre plus tardif. En effet, deux sortes de récepteurs aux glucocorticoïdes ont été décrits dans les cellules hypophysaires. L'un est associé à la membrane, l'autre est cytosolique (26). Le mécanisme de rétrocontrôle rapide serait dû à l'association des glucocorticoïdes aux membranes plasmiques, induisant une altération du flux de calcium, ce qui provoquerait le blocage de la libération d'ACTH, mais pas sa synthèse. Ce mécanisme est encore sujet à controverse car le récepteur membranaire n'a pas encore été isolé.

Le mécanisme de rétrocontrôle tardif met en jeu le schéma général du mécanisme d'action des glucocorticoïdes. Il s'agit donc de la fixation des glucocorticoïdes sur le récepteur cytosolique, de la translocation nucléaire, et de l'action sur le génome. On observe une baisse du taux d'ARNm codant pour l'ACTH, ainsi qu'une diminution de l'expression des gènes de la POMC (54).

A l'étage hypothalamique, la dexaméthasone bloque, in vitro, le relargage de CRF (62).

#### IV. Les conséquences d'une corticothérapie prolongée sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

##### 1. Les facteurs déterminant le degré de l'action suppressive

##### 1.1. En fonction du type de glucocorticoïdes utilisés

##### 1.1.1. La demi-vie plasmatique et biologique

L'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est corrélée à l'effet anti-inflammatoire de la molécule utilisée. Les dérivés naturels sont les moins "freinateurs". Les molécules possédant une double liaison en 1-2 telles la prednisone, la prednisolone ou les produits comportant un groupement méthyl en C6 comme la méthyl prednisolone, ont un pouvoir 4 à 5 fois plus "freinateur" que l'hydrocortisone. Il en va de même pour les dérivés fluorés en C9 et hydroxylés en C16 comme la triamcinolone. Par contre, les molécules méthylées en C16 et possédant un dérivé halogéné tel la dexaméthasone ou la béthaméthasone, ont une action "freinatrice" cinquante fois plus importante que l'hydrocortisone. (Tableau 7)

Tableau 7 : Demi-vie plasmatique et demi-vie biologique des corticoïdes. (Annexe 2)

<i>Dénomination commune</i>	<i>Demi-vie plasmatique (mn)</i>	<i>Demi-vie biologique (h)</i>	<i>Effet "freinateur" sur l'ACTH</i>
Cortisol	90	8-12	1,25
Cortisone	30	8-12	1
Prednisone	60	12-36	3-5
Prednisolone	21-250	12-36	3-5
Méthyl-prednisolone	78-186	12-36	
Dexaméthasone	280	36-54	
Cortivazol	>300	>60	5-35

On peut constater que le pouvoir "freinateur" d'un produit varie de manière grossièrement parallèle à sa demi-vie plasmatique, sachant que, comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, la demi-vie biologique peut être traduite par la durée de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (15, 16).

En effet, CHAMBERLIN (9) rapporte que la capacité de "freination" de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par les glucocorticoïdes est fonction de leur demi-vie. Une simple dose équivalente à 50 mg d'un corticoïde tel que la prednisone, supprime la sécrétion d'ACTH pour une durée inférieure à 36 heures, alors qu'un corticoïde d'action moyenne tel que la triamcinolone a un effet "freinateur" sur 48 heures et qu'un produit d'action longue, tel que la dexaméthasone, a une activité sur une période supérieure à 48 heures.

Cette étude semble confirmée par BLOCH-MICHEL et son équipe (5).

Ils ont observé 17 malades atteints d'affections rhumatismales et traités par la prednisone (5 cas) et par la bétaméthasone (12 cas) sur une période qui varie de 3 semaines à 10 ans. Des épreuves à l'ACTH et à la métopirone ont été pratiquées pendant la corticothérapie. Les auteurs sont arrivés à la conclusion qu'à activité anti-inflammatoire égale, la prednisone exerçait vis-à-vis de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien une action "freinatrice" inférieure à celle de la bétaméthasone. Cependant, il semblerait que d'autres facteurs jouent un rôle en dehors de la demi-vie plasmatique.

#### 1.1.2. L'affinité des stéroïdes pour les récepteurs glucocorticoïdes

Il existe une corrélation entre l'activité suppressive hypophysaire et l'affinité des différents stéroïdes agonistes pour le récepteur glucocorticoïde. Les stéroïdes à forte affinité seraient donc plus "freinateurs" que le cortisol.

Cependant, la dexaméthasone a une affinité pour les récepteurs environ 7 fois plus forte que le cortisol, mais une action "freinatrice" 40 à 50 fois supérieure. Il existe donc un décalage évident entre l'affinité pour les récepteurs et l'activité in vivo (4).

### 1.1.3. La demi-vie tissulaire

Elle est liée à la différence de bio-disponibilité d'un stéroïde à l'autre. Certaines modifications chimiques pour obtenir des glucocorticoïdes de synthèse plus actifs modifient le métabolisme de la molécule qui est diminué, la demi-vie tissulaire augmentant.

Il faut également noter qu'il existe une susceptibilité individuelle aux corticoïdes. Il est classique d'observer que la même dose de glucocorticoïde entraîne des effets très différents d'un sujet à l'autre. Des différences de clearance métabolique seraient à l'origine de cet état de fait.

## 1.2. En fonction du type de traitement

Il s'agit ici de déterminer l'importance de la posologie, de la durée et du rythme d'administration sur la "freination" de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et par conséquent sur la possibilité d'un risque d'insuffisance surrénalienne à l'arrêt du traitement. De nombreuses études abordent ce sujet.

### 1.2.1. La posologie

Une corticothérapie ne retentit pas sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien si les doses administrées sont inférieures ou équivalentes à la production surrénalienne de cortisol (3). Ainsi l'administration d'une dose inférieure à 5 mg/jour d'équivalent-prednisone n'entraîne pas d'inertie de l'axe corticotrope (44).

L'effet à long terme d'un traitement corticoïde sur la réponse hypophysaire et surrénalienne au CRF a été étudié chez 219 patients soumis à une corticothérapie pour diverses pathologies : collagénoses, maladies inflammatoires, insuffisances respiratoires chroniques et sarcoïdoses (55). La réponse était nulle chez 43 patients, incomplète chez 133 patients et normale chez 130 patients, avec une corrélation entre les réponses faibles ou nulles et les doses quotidiennes et cumulatives de glucocorticoïdes.

Une étude rétrospective a évalué l'influence de l'âge, du sexe, de la dose quotidienne, de la dose cumulative et de la durée de la corticothérapie chez 44 patients traités depuis plus de 2

ans pour une pathologie rhumatismale (36). Le seul paramètre associé à une altération de la réponse surrénalienne au Synacthène® était la dose délivrée au moment de l'étude. Ainsi aucun des patients recevant moins de 5 mg/jour d'équivalent-prednisone n'avait une inertie franche de l'axe corticosurrénalien, et seulement 3 patients avaient une réponse intermédiaire. Les patients recevant plus de 5 mg/jour de prednisone avaient des réponses très variables.

On peut donc admettre qu'une dose de moins de 5 mg/jour d'équivalent prednisone, quelle que soit la durée du traitement, et à condition qu'elle ne soit pas administrée le soir, n'entraînera pas de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (44).

### 1.2.2. La durée du traitement

La "freination" corticotrope est d'autant plus nette que la corticothérapie est prolongée (38). Mais une prescription courte de fortes doses de corticoïdes peut avoir le même effet, comme par exemple au cours des protocoles de chimiothérapie comprenant de la prednisone (59). Dans une étude portant sur 14 cas, la réponse surrénalienne au Synacthène® était faible chez presque tous les patients à la 24<sup>ème</sup> heure et s'est normalisée en 2 à 7 jours, sauf dans 5 cas. Il a été confirmé que l'inhibition de l'axe corticotrope induite par une forte dose de méthylprednisolone délivrée pendant une courte période (1000 mg/jour pendant 7 jours) a disparu 3 jours seulement après la fin du traitement (41).

On admet donc en règle générale qu'il n'y a pas de risque d'insuffisance surrénalienne aiguë si la corticothérapie a été suivie pendant moins de 10 jours, quelle que soit la dose utilisée, et dans ce cas, le retour à la normale du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien se comptera en jours. Par contre le risque d'inertie de l'axe corticotrope est important si le traitement a été administré pendant plusieurs mois ou années, avec au moins 7,5 mg/jour de prednisone et le temps de retour à un fonctionnement normal de l'axe sera proportionnel à la durée du traitement.(44).



### 1.2.3. L'horaire d'administration

L'administration à 8 heures d'une dose unique par 24 heures d'un corticoïde (en phase avec le pic de sécrétion du cortisol) permet de réduire son action "freinatrice" sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (33). Au contraire, l'administration de ce corticoïde loin du pic de sécrétion du cortisol, par exemple en fin d'après-midi, le soir et/ou la nuit, provoquera une inhibition de l'activité corticotrope, inhibition dont l'intensité dépend également du type de corticoïde utilisé comme nous l'avons déjà vu .

Ce phénomène d'inhibition, lié au rythme nycthémeral de sécrétion du cortisol, est à l'origine de la corticothérapie alternée dont nous détaillerons le principe, les avantages et les limites dans le chapitre : "La corticothérapie à jours alternés".

### 1.2.4. La voie d'administration

Les corticoïdes administrés par voie orale et parentérale freinent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Ceux utilisés par voie locale ont le même effet, en raison de leur passage systémique. Nous allons essayer de quantifier ce passage en fonction de la voie et de la posologie.

#### 1.2.4.1. La voie orale

C'est la voie d'administration la plus courante et la mieux connue et toutes les valeurs que nous venons de voir, aussi bien pour la durée que pour la posologie, concernent ce mode d'administration.

#### 1.2.4.2. La voie parentérale

Au même titre que la voie orale, l'injection de corticoïdes entraîne une "freination" de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Cette voie est cependant beaucoup plus couramment utilisée pour des traitements de faible durée à forte dose.

#### 1.2.4.3. La voie cutanée

L'application de topiques a le même effet qu'une prise orale, car les téguments jouent le rôle de réservoir. Une "freination" des centres corticotropes est d'autant plus à craindre que la surface d'application est grande et qu'on utilise un pansement occlusif. De plus, la pénétration des dermocorticoïdes est très variable en fonction de la localisation de la zone à traiter. Ainsi les paumes et les plantes sont particulièrement peu perméables alors que la peau fine des joues et des paupières l'est beaucoup plus. Dans certaines localisations, il existe en plus un phénomène d'occlusion spontanée comme dans les grands plis, en particulier sous-mammaires ou interfessiers et dans toute la région fessière du nourrisson portant des couches. L'état de la peau à traiter joue également un rôle fondamental, toute altération de la couche cornée augmentant la pénétration (18).

Une étude ouverte, randomisée et croisée a comparé les effets à court terme sur la fonction surrénalienne d'un dermocorticoïde non halogéné (butyrate d'hydrocortisone) et d'un dermocorticoïde halogéné (furoate de mométasone, non commercialisé en France) (64). Des volontaires sains se sont appliqués, pendant 5 nuits, 16 g de l'un des corticoïdes sur le dos, l'abdomen, la poitrine et l'une des jambes sans pansements occlusifs. Après une période d'arrêt de 14 jours, l'autre dermocorticoïde a été appliqué suivant les mêmes modalités. Un test au Synacthène® a été réalisé à J1, J8 et J15 de la première période et à J8 et J15 de la deuxième période. La cortisolémie a baissé de façon significative après la période d'application du topique, avec un retour à la normale en 8 jours.

Dans la littérature, on ne retrouve que très peu de cas, mais les dermocorticoïdes ont bien un effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec, à long terme, un risque d'insuffisance surrénalienne que l'on ne peut écarter, comme GILBERTSON et al. l'ont décrit en 1998 (21).

#### 1.2.4.4. La voie intra-articulaire

L'effet de l'injection intra-articulaire de corticoïdes a également été étudié chez des patients atteints de maladies rhumatismales et qui n'avaient reçu aucune corticothérapie dans les 2 mois précédents (37). Onze patients ayant reçu, dans le genou, une injection de 40 mg d'acétate de méthylprednisolone ont été comparés à 10 patients ayant reçu la même dose en

intramusculaire. Un abaissement significatif de la cortisolémie a été observé dans les deux groupes, mais plus précocement après l'injection intra-articulaire (24 h) qu'après l'injection intramusculaire (48 h). La baisse de cortisolémie a persisté pendant 1 à 7 jours.

De plus il faut savoir que le passage au niveau systémique est favorisé par une mobilisation trop précoce de l'articulation injectée (30).

#### 1.2.4.5. Les aérosols

Les corticoïdes utilisés en inhalations par les asthmatiques peuvent altérer la fonction surrénalienne, mais seulement pour des doses excédant 1500 µg de bécloéthasone par jour (25). En revanche, une posologie de 1000 µg/ jour de bécloéthasone a peu d'effet sur la sécrétion du cortisol (60). Un cas d'insuffisance surrénalienne aigüe a été décrit chez un adulte qui inhalait jusqu'à 6400 µg/jour de budésonide et avait réduit trop rapidement la dose (67).

Chez l'enfant, l'inhalation quotidienne de 200 µg de budésonide pendant 2 à 5 ans ne modifie pas la réponse surrénalienne au Synacthène® ni la valeur du cortisol libre urinaire (65); le risque d'inhibition de la sécrétion hypophyso-surrénalienne n'apparaît que pour des doses supérieures à 400 µg/jour (25). Une insuffisance surrénalienne aigüe a été observée chez une fillette de 7 ans dont l'asthme était traité depuis deux ans avec du budésonide à la dose de 400 µg/jour en inhalations et de 100 µg/jour en pulvérisations nasales (68). Dans cette observation, l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien a peut-être été favorisée par le dépôt du produit dans l'oropharynx grâce à l'utilisation d'une chambre tubulaire.

Le risque d'insuffisance surrénalienne est faible dans les corticothérapies inhalées et il est souvent dû à une mauvaise observance du traitement par le patient.

#### 1.3. En fonction du patient

Il existe une grande variabilité inter et intra-individuelle dans la sensibilité aux glucocorticoïdes. Les facteurs qui déterminent cette variabilité sont inconnus.

En fait, il est pratiquement impossible de prévoir pour un sujet donné, la profondeur de la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le délai de récupération. Aussi

est-il important d'instaurer une surveillance clinique et biologique lors du sevrage en glucocorticoïdes pour juger de l'évolution de l'inertie de l'axe et pour guetter la récupération d'une fonction normale (44).

## 2. Conclusion

Les facteurs de risque retenus comme étant susceptibles d'induire une "freination" importante de l'axe corticotrope sont :

- l'utilisation d'un glucocorticoïde puissant,
- une durée de traitement supérieure à 10 jours,
- des posologies quotidiennes supérieures à 7,5 mg d'équivalent-prednisone
- des prises vespérales.

Toutes les voies d'administration peuvent engendrer une insuffisance surrénalienne, cependant le risque reste exceptionnel avec des inhalations et des aérosols si les posologies courantes sont respectées.

## **F. Le sevrage d'une corticothérapie au long cours**

### **I. Introduction**

Le sevrage d'une corticothérapie au long cours ne doit être envisagé que si l'on peut espérer une guérison de la pathologie initiale, guérison résultant de l'évolution normale de la maladie ou de la mise en place d'une autre thérapie.

Le sevrage doit être mis en place avec beaucoup de précautions et expose à deux risques principaux :

- la reprise de l'affection sous-jacente
- l'insuffisance surrénale aiguë.

### **II. Les risques encourus lors du sevrage d'une corticothérapie au long cours**

#### **1. La reprise de l'affection sous-jacente**

Elle est marquée par la réapparition souvent brutale des symptômes et résulte du caractère purement suspensif du traitement corticoïde.

Cette reprise doit être le premier élément pris en compte par le thérapeute, car elle signifie :

- soit que la cure n'a pas été assez longue,
- soit que la thérapeutique n'était pas adaptée.

#### **2. L'insuffisance surrénale aiguë**

L'insuffisance surrénale aiguë est due à une carence en cortisol et, à un niveau plus faible, en aldostérone, carence résultant elle-même du blocage de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Elle est la conséquence :

- soit de l'atrophie du cortex surrénalien après mise au repos par les corticoïdes,
- soit de l'absence de sécrétion d'ACTH au niveau hypophysaire.

C'est une véritable urgence médicale car le risque est vital à très court terme. Son diagnostic est plus ou moins difficile selon l'anamnèse et le contexte clinique.

L'arrêt de la corticothérapie prolongée est la cause la plus fréquente d'insuffisance surrénale aigüe (50). Elle peut même apparaître, au cours d'un stress, plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

**Tout malade ayant bénéficié d'une corticothérapie prolongée doit être considéré comme un insuffisant surrénalien potentiel.**

### 2.1. Les signes cliniques

*Troubles de conscience :*

ils sont variables et non spécifiques. On peut retrouver une adynamie, une omnubilation, voire un coma (sans signe de localisation) ou au contraire une agitation avec confusion et/ou délire.

*Troubles cardio-vasculaires :*

ils sont d'intensité variable allant de l'hypotension artérielle au collapsus cardio-vasculaire : les extrémités sont froides, le pouls est petit, rapide, filant.

*Troubles digestifs :*

ils sont trompeurs et peuvent simuler un tableau chirurgical : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales diffuses ou épigastralgies en barre.

*Douleurs diffuses :*

Myalgies, arthralgies ou céphalées sont possibles, en rapport avec les troubles hydroélectriques.

*Troubles thermiques :*

Une hypothermie ou une fièvre peuvent se rencontrer en l'absence de tout épisode infectieux.

On peut constater que les signes cliniques de l'insuffisance surrénalienne secondaire sont identiques à ceux d'une insuffisance primaire à deux exceptions près (50):

- il n'y a pas d'hyperpigmentation du fait d'un effondrement des taux plasmatiques d'ACTH
- il n'y a pas de déshydratation.

## 2.2. Les signes biologiques

Le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë est avant tout clinique, et on n'attendra en aucun cas les résultats des examens complémentaires pour débiter le traitement (50).

Ces examens consistent en :

- Ionogrammes sanguin et urinaire : il existe une hyponatrémie avec une augmentation de la natriurèse,

- Urémie et créatinémie : elles sont augmentées en rapport avec une insuffisance rénale fonctionnelle. On peut noter que dans le cas d'une insuffisance rénale fonctionnelle compliquant une insuffisance surrénale aiguë, une diurèse persiste et le rapport Na/K reste supérieur à 1.

- Glycémie : une hypoglycémie est courante.

## 2.3. Le traitement

C'est une urgence thérapeutique extrême : le pronostic vital est en jeu à très court terme.

Il nécessite l'administration de 100 mg d'hydrocortisone intraveineuse, relayée par des injections de 100 mg d'hydrocortisone intramusculaire 3 à 4 fois par jour. On y associe des minéralocorticoïdes (Syncortyl® 5 mg 2 fois par jour).

La rééquilibration hydroélectrique suppose la perfusion de 1,5 à 3,5 l par jour, répartis en sodium salé isotonique et glucose enrichi en sel.

Par la suite, le traitement sera adapté en fonction de l'évolution clinique (50).

### 3. Le syndrome de sevrage ou syndrome de "manque" aux corticoïdes

Ce syndrome de sevrage reste très peu documenté, même s'il est évoqué dans de nombreuses publications traitant de la corticothérapie.

Il peut être défini comme un syndrome de "manque" clinique traduisant une dépendance psychosomatique vis-à-vis du médicament, indépendamment de toute atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien ou d'une résurgence de l'affection initiale (56).

On peut retrouver ce syndrome chez des patients recevant une dose de glucocorticoïdes bien supérieure à la dose substitutive, ou chez des patients ayant récupéré un fonctionnement normal de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, authentifié par les tests biologiques, mais également après la cure chirurgicale d'un corticosurrénalome sécrétant (57) ou après l'interruption brutale des stéroïdes anabolisants (32).

#### 3.1. Les signes cliniques

Par ordre décroissant de fréquence on relève :

- l'anorexie partielle ou totale ;
- l'asthénie et les troubles de l'humeur, avec parfois un syndrome dépressif d'apparition retardée ;
- l'amaigrissement;
- la fièvre, présente dans un tiers des cas, plutôt sous forme d'une fébricule de courte durée que d'une hyperthermie en plateau ;
- les algies diffuses dans un quart des cas : arthralgies, myalgies, douleurs abdominales parfois préoccupantes par leur intensité ;
- les signes les plus divers parmi lesquels nous relèverons la fréquence des nausées et vomissements, des sueurs, de l'insomnie, de l'hypotension orthostatique, de la tachycardie et de la desquamation cutanée.

Le bilan biologique n'est pas perturbé.

Il faut noter que tous ces signes cliniques restent difficiles à différencier de ceux d'une reprise de l'affection sous-jacente, mais surtout de ceux d'une insuffisance surrénalienne. D'où le septicisme de certains thérapeutes pensant que des syndromes de sevrage ne sont en fait que



des insuffisances surrénaliennes mal diagnostiquées, ou inversement, comme le souligne SCHLIENGER (56), que ces symptômes sont abusivement attribués à l'insuffisance corticotrope.

On peut également remarquer que nombre de ces symptômes sont similaires à ceux qui suivent l'interruption de l'activation des récepteurs noradrénergiques centraux par l'alcool et les opiacées. L'amélioration de ces signes après la reprise des corticoïdes ou l'administration d'hydrocortisone accrédite l'hypothèse d'un syndrome de manque aigu hyper-adrénergique imputable à l'arrêt d'une imprégnation prolongée de l'organisme en hormones corticostéroïdiennes.

Mais la réversibilité des troubles lors de la reprise de corticoïdes n'est pas une preuve suffisante pour affirmer le syndrome de manque. Il faut y associer la normalité des tests d'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien garantissant la réactivité corticotrope, ainsi que l'absence de reprise de la pathologie initiale.

### 3.2. Les circonstances d'apparition

Le délai d'apparition est de l'ordre de 1 à 5 jours mais peut être plus long. Il n'existe pas de dose-seuil car les symptômes ont été décrits avec des doses allant de 0 à 60 mg/j d' "équivalent hydrocortisone" (7,5 mg de prednisone = 30 mg d'hydrocortisone).

L'intensité des symptômes n'est pas non plus dépendante de la dose ou de la durée totale du traitement. La notion de rupture brutale dans le degré d'imprégnation corticoïde semble bien être le facteur déclenchant essentiel (56).

### 3.3. Le traitement

La réduction progressive et lente de la posologie constitue sans doute la meilleure prévention contre tous les événements post-corticothérapie. Si, néanmoins, un syndrome de manque devait survenir, il semble que seules la réintroduction ou l'augmentation de la dose de corticoïdes soient à même de l'améliorer dans des délais variables. Toutefois, dans l'hypothèse où les manifestations de sevrage sont identiques à celles qui suivent l'arrêt de l'usage d'alcool ou d'opiacés, elles pourraient céder à l'administration de clonidine (Catapressan®) ou à l'application d'autres pratiques utilisées dans les centres de traitement

des toxicomanes. Aucune observation ne vient cependant à l'appui d'une telle assertion. Elle devrait être étayée par une meilleure connaissance des mécanismes neurobiologiques impliqués lors d'une corticothérapie (56).

### 3.4. La physiopathologie

Le " père " du syndrome de sevrage, AMATRUDA, a tout d'abord envisagé la possibilité d'une hypervitaminose A induite par la corticothérapie au long cours. Cette hypothèse a été infirmée par la pratique des dosages plasmatiques de vitamine A (2). La responsabilité d'un rebond de la synthèse des prostaglandines, inhibée par le traitement, a également été évoquée puis abandonnée : il n'existe pas, en effet, de syndrome de sevrage après l'emploi prolongé d'autres anti-inflammatoires inhibant cette synthèse.

Récemment, plusieurs études ont souligné la probabilité d'une interaction entre le système nerveux adrénergique et les glucocorticoïdes. Cliniquement, la nature des manifestations colligées accrédite cette conception. Anatomiquement, il existe des synapses entre les axones noradrénergiques cérébraux et les cellules sécrétant la corticolibérine hypothalamique (CRF), stimulus de la sécrétion d'ACTH. Des récepteurs alpha et bêta adrénergiques sont présents en grande quantité dans les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus et dans l'hypophyse où ils participent à la régulation de la fonction corticotrope.

Au niveau périphérique, on relève des terminaisons adrénergiques splanchniques dans la corticosurrénale et des relations fonctionnelles entre cette structure et la médullosurrénale.

L'importance du contrôle adrénergique central et périphérique de la stéroïdogénèse surrénalienne reste à préciser mais, comme dans les phénomènes de dépendance aux benzodiazépines et à l'alcool, il paraît normal d'admettre la possibilité d'une libération des systèmes adrénergiques lors de la levée rapide d'un hypercorticisme prolongé. Cette conception peut s'étendre à d'autres systèmes tels que gaba-ergique ou endorphinique avec lesquels les corticoïdes interagissent également. Ils agissent au niveau gaba-ergique par un mécanisme de type compétitif et modulerait la concentration des récepteurs endorphiniques cérébraux et la sensibilité aux opiacés. Bien que l'on n'ait pas démontré formellement la présence de récepteurs glucocorticoïdes dans le cerveau de l'homme, tout prête à croire que le syndrome de sevrage constitue un véritable état de manque directement imputable à une rupture plus ou moins brutale de l'imprégnation corticoïde (56).

### 3.5. Cas clinique

A titre d'exemple voici un cas clinique, doublement intéressant, car d'une part, il illustre une des causes possibles d'accident de sevrage suite a une erreur d'interprétation des résultats biologiques, et d'autre part il nous met en présence d'une patiente présentant les symptômes d'une insuffisance surrénalienne mais avec des résultats biologiques satisfaisants.

#### Le patient :

- femme de 34 ans
- profession : infirmière
- mariée, 2 enfants

#### Antécédents :

appendicectomie

#### Anamnèse :

- patiente traitée depuis 1995 pour polyarthralgie de type inflammatoire se manifestant par des douleurs articulaires avec œdème.

- traitement suivi :

Méthotrédiate®, Cortancyl®, Spéciafoldine®

#### Posologie du Cortancyl® (Tableau 8):

12/10/95	3/11/95	21/3/96	5/6/97	11/2/98		Fin 2/98	Fin 8/98	11/98	Fin 11/98
5mg	10mg	5mg	4mg	4mg	8mg	25mg Hydrocorti sone	20mg Hydrocorti sone	40mg Hydrocor tisone	30mg Hydrocort isone

A partir de mi-janvier 98, elle a commencé à se sentir fatiguée, à avoir des vertiges, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales. Elle a perdu 9 kg en 2 mois 1/2.

Ce tableau clinique évoquant un diagnostic d'insuffisance surrénalienne, un test au Synacthène® a été réalisé :  $T_0 = 150 \mu\text{g/l}$  (420 nmol/l) et  $T_{60} = 240 \mu\text{g/l}$  (670 nmol/L).

Malgré ces valeurs normales le diagnostic d'insuffisance surrénalienne a été maintenu et la posologie du Cortancyl® augmentée à 8 mg/j puis le médicament a été remplacé par de l'Hydrocortisone®.

En juin 98 elle avait repris du poids et n'avait plus de symptômes.

L'hydrocortisone a été arrêtée fin août. Les symptômes étant réapparus six semaines après, la patiente a donc été traitée par 20mg d'hydrocortisone pendant une semaine, posologie augmentée à 40mg par la suite. Elle s'est sentie mieux progressivement.

Elle est actuellement sous 30 mg d'Hydrocortisone.

Résultats des tests au synacthène (nmol/l) (Tableau 9) :

	7/2/98	1/4/98	29/4/98	3/6/98	1/7/98	3/8/98
$T_0$	420	390	520	630	690	330
$T_{60}$	670	570	690	870	820	590

La clinique est assez évocatrice d'une insuffisance surrénalienne postcorticothérapie. Le problème est donc l'interprétation de la biologie.

Devant ce tableau clinique et biologique, un test au CRH est réalisé en décembre 1998, avec des résultats également normaux.

Résultats des tests au CRH (Tableau 10) :

	T-20	T0	T15	T30	T45	T60	T90	T120	T180
Cortisolémie (nmol/l)	265	199	244	352	373	402	390	454	534
ACTH (pmol/l)	3,3	3,1	6,7	7,7	8	7,3	8,2	11,7	15

Nous sommes donc en présence d'une patiente qui présente les signes d'une insuffisance surrénalienne post-corticotrope alors que les examens biologiques sont normaux. Peut-on donc effectivement parler ici de "syndrome de manque" ?

### **III. La chronologie de la récupération hypothalamo-hypophyso-surrénalienne**

Le risque d'insuffisance surrénalienne est maximal dans les heures qui suivent l'arrêt de la corticothérapie et le délai de récupération est difficile à prévoir, car comme nous l'avons vu, il dépend d'un grand nombre de facteurs. L'origine de la persistance de l'inertie de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est mal connue : atrophie des cellules corticotropes, persistance d'un facteur inhibiteur de la transcription du gène de la POMC, ...

La récupération d'un fonctionnement normal est progressive, et, dans le cas d'un traitement prolongé, peut se compter en mois.

La sécrétion hypothalamique de CRF est récupérée en premier lieu. La restauration de la sécrétion d'ACTH apparaît secondairement, ainsi que les taux d'ACTH matinaux qui se normalisent, mais la sécrétion surrénalienne reste encore basse pendant plusieurs semaines.

Puis l'ACTH atteint des taux supranormaux, la sécrétion surrénalienne de base se normalise, et dans un deuxième temps la réponse au stress est restaurée.

Lorsque le cortisol du matin et le cortisol libre urinaire des 24 heures se normalisent, les taux d'ACTH s'abaissent au niveau physiologique (44).

### **IV. Le protocole de sevrage d'une corticothérapie prolongée**

#### **1. Introduction**

Dans le cadre d'une corticothérapie au long cours, le sevrage n'est à envisager, comme nous l'avons déjà dit, que si l'on peut espérer une guérison de la pathologie initiale. La première étape consiste à passer d'un corticoïde d'action longue à un corticoïde d'action courte tout en gardant des doses équivalentes.

Nous sommes donc dans une situation où le patient ne prend que la dose minimale nécessaire et ceci en une seule prise, le matin, afin de réduire l'effet "freinateur" sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

On distingue ensuite trois étapes successives (44) :

- la réduction jusqu'à des doses substitutives
- la récupération de la sécrétion basale
- la récupération de la réponse au stress.

## 2. La réduction jusqu'à des doses substitutives

Au cours de cette période, le risque le plus important est la reprise de la pathologie initiale, alors que le risque d'insuffisance surrénalienne est quasiment nul car les doses de corticoïdes restent supérieures à la production physiologique de cortisol.

Dans le cas d'une réapparition des symptômes de la maladie initiale, il faut augmenter temporairement les doses et, selon les cas, soit tenter un nouveau sevrage plus progressif, soit abandonner le projet de sevrage et maintenir la dose de corticoïde la plus faible possible.

Il existe cependant un faible risque d'insuffisance surrénalienne en cas de stress particulier comme qu'une infection, d'où l'importance d'informer le malade sur ces risques. Il faudra dans ces cas- là augmenter transitoirement la dose.

Pratiquement cette période se divise en deux phases (44) :

- une réduction rapide, à partir de la dose de départ jusqu'à 30 mg d'équivalent prednisone, à raison d'une suppression de 10 mg par semaine.

- puis une réduction plus progressive à raison de 5 mg/semaine pour atteindre la dose substitutive de 5 mg d'équivalent prednisone (20 mg d'hydrocortisone). Cette dose substitutive correspondant quantitativement à la dose de cortisol endogène produite naturellement.

A ce stade on peut considérer que la pathologie initiale est stabilisée puisqu'il n'y a pas eu de récurrence.

## 2.1. La corticothérapie à jours alternés

Afin de réduire l'effet "freinateur" sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien des corticoïdes, certains thérapeutes ont préconisé l'administration de la totalité de la dose en une seule prise, le matin, tous les deux jours. Le passage d'une dose tous les jours à une dose tous les deux jours se fait progressivement, en augmentant la dose du "jour avec" et en réduisant d'autant celle du "jour sans".

Cette pratique "à jours alternés" a fait la preuve de son efficacité dans certains domaines (Tableau 11), notamment lors du sevrage lorsque la maladie justifiant la corticothérapie est stabilisée, comme l'a montré SCHÜRMEYER en 1985 (58). En effet ces résultats indiquent que la prise alternée déprime prioritairement les cellules corticotropes avant d'affecter la réponse surrénalienne.

Cependant, en phase aiguë, certaines affections, telles la maladie de Horton ou les collagénoses, ne peuvent en bénéficier, car la reprise évolutive est, sur ce terrain, quasi constante.

Tableau 11: efficacité de la corticothérapie "à jours alternés" (utilisation possible dans les protocoles de sevrage, en dehors des phases évolutives de l'affection) (7)

<i>Démontrée</i>	<i>Possible</i>	<i>Nulle</i>
Colite ulcéreuse	Poliarthrite rhumatoïde	Horton
Myopathie de Duchêne	Syndrome néphrotique	Collagénose
Dermatomyosite	Rejet de greffe	
Phemphigus vulgaris	Asthme	
Sarcoïdose		

Ainsi ce mode de sevrage, même s'il est discuté et parfois contesté, peut, dans certains cas, limiter la "freination" de l'axe corticotrope, l'aspect cushingoïde et le risque infectieux. Cependant il ne diminue pas le risque de cataracte ou d'ostéoporose (7).

Ce mode de traitement semble par contre intéressant en pédiatrie car il préviendrait le retard de croissance, et paraît plus efficace que chez l'adulte dans le traitement de l'asthme (10).

### 3. La récupération de la sécrétion basale

Cette phase débute lorsque la dose substitutive de 5 mg d'équivalent prednisone est atteinte. A ce stade on peut considérer que la pathologie initiale est stabilisée puisqu'il n'y a pas eu de récurrence. Par contre se pose le problème de l'insuffisance surrénalienne puisque la dose atteinte correspond à la dose de cortisol endogène produite naturellement.

Cette phase du sevrage est particulièrement délicate, le risque d'insuffisance surrénale étant maximal, aussi bien en situation basale qu'en cas de stress.

Il faut, comme pour le reste du sevrage, éviter d'utiliser des glucocorticoïdes de demi-vie longue. Le choix se portera sur l'hydrocortisone administrée à la dose de 20 mg/jour, ce qui correspond en terme d'action à 5 mg de prednisone.

Cette dose sera maintenue pendant une période d'environ trois mois, temps nécessaire pour que le patient récupère une sécrétion basale normale.

Certains auteurs préconisent de passer à 10 mg/jour si le sevrage est bien supporté (44). L'intérêt de ce passage à 10 mg ne paraît pas évident dans la mesure où cette dose ne sera pas suffisante pour compenser le manque de cortisol si le patient présente une atrophie des surrénales.

Tout au long de ce sevrage on maintient une surveillance clinique, à laquelle va s'ajouter, à l'issue des trois mois, une surveillance biologique afin de déterminer si le patient a récupéré un fonctionnement normal de son axe corticotrope

#### 3.1. La surveillance biologique

##### 3.1.1. L'exploration statique de la fonction surrénalienne

Elle consiste en un dosage statique du cortisol plasmatique. Il n'a d'intérêt que mesuré vers 8 ou 9 h du matin (moment de la sécrétion maximale de la surrénale) après que la dernière prise hormonale ait été administrée au moins 24 heures plus tôt (44).

Un taux de cortisol plasmatique normal (situé entre 190 et 630 nmol/l) ne permet pas de conclure à l'absence de "freination" de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Il faut également démontrer sa capacité à répondre normalement à une sollicitation maximale. Il est donc indispensable de tester cette capacité par des tests dynamiques.



De nombreux protocoles de sevrage proposent de mesurer le cortisol plasmatique et de ne réaliser une exploration dynamique que si cette cortisolémie est normale. Dans la pratique, cette technique est difficile à mettre en oeuvre, car dans le cas de traitement prolongé les patients ne sont pas hospitalisés et l'attente des résultats du dosage pour entreprendre une exploration plus poussée nécessite deux consultations alors que l'on peut réaliser ces deux explorations en une seule fois.

### 3.1.2. L'exploration dynamique de la fonction surrénalienne

Le thérapeute dispose de plusieurs tests lui permettant de juger de la capacité de l'axe corticotrope à réagir à une stimulation. Ces tests sont plus ou moins faciles à utiliser et peuvent dans certains cas présenter un risque pour le patient (50).

#### 3.1.2.1. Le test à l'ACTH, test au Synacthène® immédiat

- Principe (24) :

le Synacthène est, comme son nom l'indique, un analogue de synthèse de l'ACTH (Syn-ACTH-ène). Son administration provoque donc une stimulation de la cortico-surrénale. Il est important de réaliser ce test à 8 heures du matin car c'est le moment du nyctémère où la cortisolémie est la plus élevée. Ce test mesure la trophicité de la glande surrénale, elle-même reflet de la sécrétion d'ACTH.

- Technique :

le patient doit être à jeun depuis au moins 12 heures et avoir arrêté tout traitement corticoïde 24 heures avant le test. A 8 h, le matin du test, on réalise un dosage de la cortisolémie puis, dès le prélèvement fait, on injecte par voie intra-musculaire 0,25 mg de Synacthène®. 60 minutes après l'injection, on dose à nouveau la cortisolémie.

- Résultat :

- réponse normale (ou positive) :

cortisolémie de base : 260 à 580 nmol/l

Après stimulation par le Synacthène, le taux double :  $\geq 580$  nmol/l

- réponse anormale :

réponse négative : la cortisolémie de base est basse et surtout il n'y a pas d'élévation de la cortisolémie sous Synacthène®.

réponse faible ou insuffisante : la cortisolémie s'élève insuffisamment sous Synacthène®.

L'avantage de ce test réside dans sa simplicité puisqu'il peut s'effectuer en ambulatoire. Les effets secondaires sont rares, les allergies exceptionnelles n'apparaissant qu'après des injections répétées. Ce test n'informe que sur la réactivité des cortico-surrénales et donne donc un reflet indirect de la sécrétion corticotrope. Pour cette raison, des dissociations entre ce test et les autres méthodes (métopirone, hypoglycémie) peuvent être observées en cas de déconnexion hypothalamo-hypophysaire (macroadénome par exemple) (62).

Ce test peut également être pris en défaut, c'est à dire apporter une réponse normale, chez des patients dont l'insuffisance corticotrope est récente ou modérée alors que les autres tests de référence sont anormaux. Cette limite peut être liée à la forte dose de tétracosactide administrée (250 µg) (47). En effet, des doses de 5 à 10 µg de Synacthène® suffisent à stimuler de façon maximale le cortex surrénalien (48). La réalisation d'un test avec de faibles doses (0,5 µg/m<sup>2</sup> de surface corporelle ou 1 µg en intraveineux) offrirait l'avantage de détecter les insuffisances corticotropes modérées, notamment chez les patients asthmatiques inhalant des corticoïdes (8). Mais l'expérience du test au Synacthène® réalisé avec de faibles doses est encore limitée (24).

### 3.1.2.2. Le test à la métopirone

- Principe (24) :

la métopirone, inhibe la 11-β-hydroxylase nécessaire à la synthèse du cortisol : elle empêche la transformation du 11-β-désoxycortisol en cortisol. Il y a alors chute de la cortisolémie, stimulation de la synthèse d'ACTH et élévation du 11-β-désoxycortisol.

- Technique (44) :

ce test peut être réalisé suivant diverses modalités. Le test classique dit "test long" consiste chez l'adulte, en l'administration de 750 mg de métopirone, fractionnée en six prises. Un

recueil des urines de 24 heures servant aux dosages des 17-OH-stéroïdes urinaires est effectué la veille du test et les deux jours suivant le début de la prise de métopirone.

La "version" courte, la plus simple à réaliser, consiste à administrer 30 mg/kg de poids corporel de métopirone *per os* à minuit, le 11- $\beta$ -désoxycortisol plasmatique étant dosé le lendemain à 8 h.

- Résultat :

- réponse normale (ou positive) :

Les 17-OH-stéroïdes sont multipliés par 3, le taux de 11- $\beta$ -désoxycortisol est multiplié par 200, la cortisolémie est effondrée et l'ACTH plasmatique s'élève.

- réponse anormale :

il n'y a pas d'élévation des 17-OH-stéroïdes, ni du 11- $\beta$ -désoxycortisol.

Ce test à l'avantage d'apprécier l'ensemble de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Par contre, du fait du risque d'insuffisance surrénale aigüe inhérente à l'interruption de la voie de synthèse du cortisol, il n'est pas dénué de risques. Il est donc contre-indiqué chez le sujet âgé, le sujet présentant une atteinte cardiovasculaire ou neurologique, et doit être pratiqué en milieu hospitalier.

### 3.1.2.3. Le test de l'hypoglycémie insulinique

- Principe (24):

ce test est basé sur l'activité du cortisol sur le métabolisme glucidique. L'administration d'insuline provoquant une hypoglycémie, l'organisme va réagir normalement par une augmentation du taux d'ACTH et donc de cortisol.

- Technique :

la glycémie et la cortisolémie sont dosées juste avant, ainsi qu'une heure après l'administration de 0,05 à 0,3 UI/kg d'insuline afin d'obtenir une hypoglycémie symptomatique inférieure à 2 mmol/l.

- Résultat :

un pic d'ACTH et de cortisol est obtenu à 60 et 90 minutes. Des taux de cortisol supérieurs à 550 nmol/l excluent un déficit en ACTH.

Ce test est dangereux : il doit être réalisé en milieu hospitalier dans un service spécialisé. Et comme le test à la métopirone il est contre-indiqué chez le sujet âgé et le sujet présentant une atteinte cardiovasculaire ou neurologique.

#### 3.1.2.4. Le test au CRH (corticotrophin-releasing hormone)

- Principe (24):

la CRH est l'hormone hypothalamique stimulant la sécrétion d'ACTH, qui elle même, stimule par la suite celle du cortisol.

- Technique :

on administre par voie intraveineuse un bolus de CRH d'origine ovine ou humaine (1 µg par kilo de poids corporel) et on mesure la réponse de l'ACTH et du cortisol plasmatique. On dose l'ACTH plasmatique et la cortisolémie à 0, 15, 30, 60, 90 et 120 minutes.

- Résultat :

- Réponse normale (ou positive) :

le taux d'ACTH augmente de plus de 50 %

la cortisolémie augmente de plus de 20 %

On observe cette réponse dans la maladie de Cushing et dans une insuffisance surrénale d'origine hypothalamique.

- Réponse anormale (ou négative) :

absence d'élévation de l'ACTH et de la cortisolémie.

On observe cette réponse dans une insuffisance surrénale d'origine hypophysaire.

Comparé à l'hypoglycémie insulinaire, le test au CRH apporte les mêmes renseignements dans ce type de pathologie, avec un risque bien moindre pour les patients. De plus les effets secondaires sont minimales : goût métallique, flush transitoire chez 20 % des patients.

Néanmoins, le prix élevé de la CRH et les problèmes légaux relatifs à l'administration à l'homme de peptides de synthèse ne permettent pas, actuellement, de proposer ce test en utilisation de routine (24).

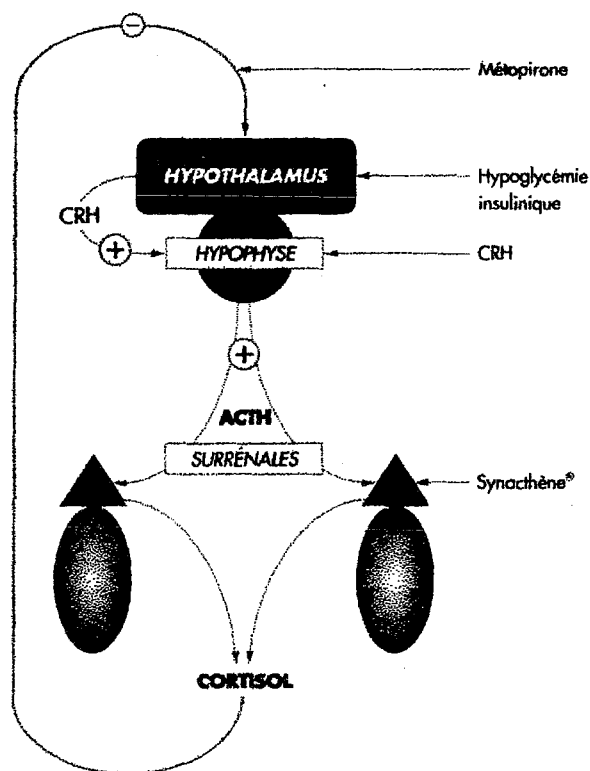


Fig 9 : Points d'impact des différents tests pharmacologiques utilisés pour l'exploration de la fonction corticotrope avant l'arrêt d'une corticothérapie (24).

### 3.2. Discussion

En pratique, le test au Synacthène® reste le test de première intention, du fait de sa simplicité et du peu de risques qu'il présente. Ses résultats, sont bien corrélés avec les résultats des autres tests de référence, même s'ils n'informent que sur la réactivité des corticosurrénales.

Dès que le taux de cortisol du matin se normalise, on considère que la sécrétion basale est redevenue normale. On peut alors supprimer la prise quotidienne d'hydrocortisone, mais en cas de stress il faut la reprendre, voire la doubler. Pendant toute cette période, le patient doit

être porteur d'une carte d'addisonien indiquant qu'il est sous corticothérapie ou en période de sevrage. De plus, il doit être éduqué pour connaître les risques du sevrage, et la conduite à tenir en cas de stress (44).

Et c'est un des buts de ce travail que la mise au point d'une fiche de conseils au patient.

Le test au Synacthène® est répété régulièrement, tous les 2 à 3 mois. Quand la réponse se normalise, on peut considérer que l'ensemble de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est revenu à la normale. Tout traitement substitutif peut donc être arrêté, y compris en cas de stress (44).

#### 4. Le protocole

L'ensemble des publications citées dans la bibliographie nous a permis la mise au point d'un protocole de sevrage.

Le protocole proposé (Figure 10) part du principe que la réalisation d'un test au Synacthène®, permet de simplifier et d'alléger le sevrage d'une corticothérapie au long cours sans procéder à une cortisolémie préalable.

Selon le résultat du test on peut établir ainsi ce protocole :

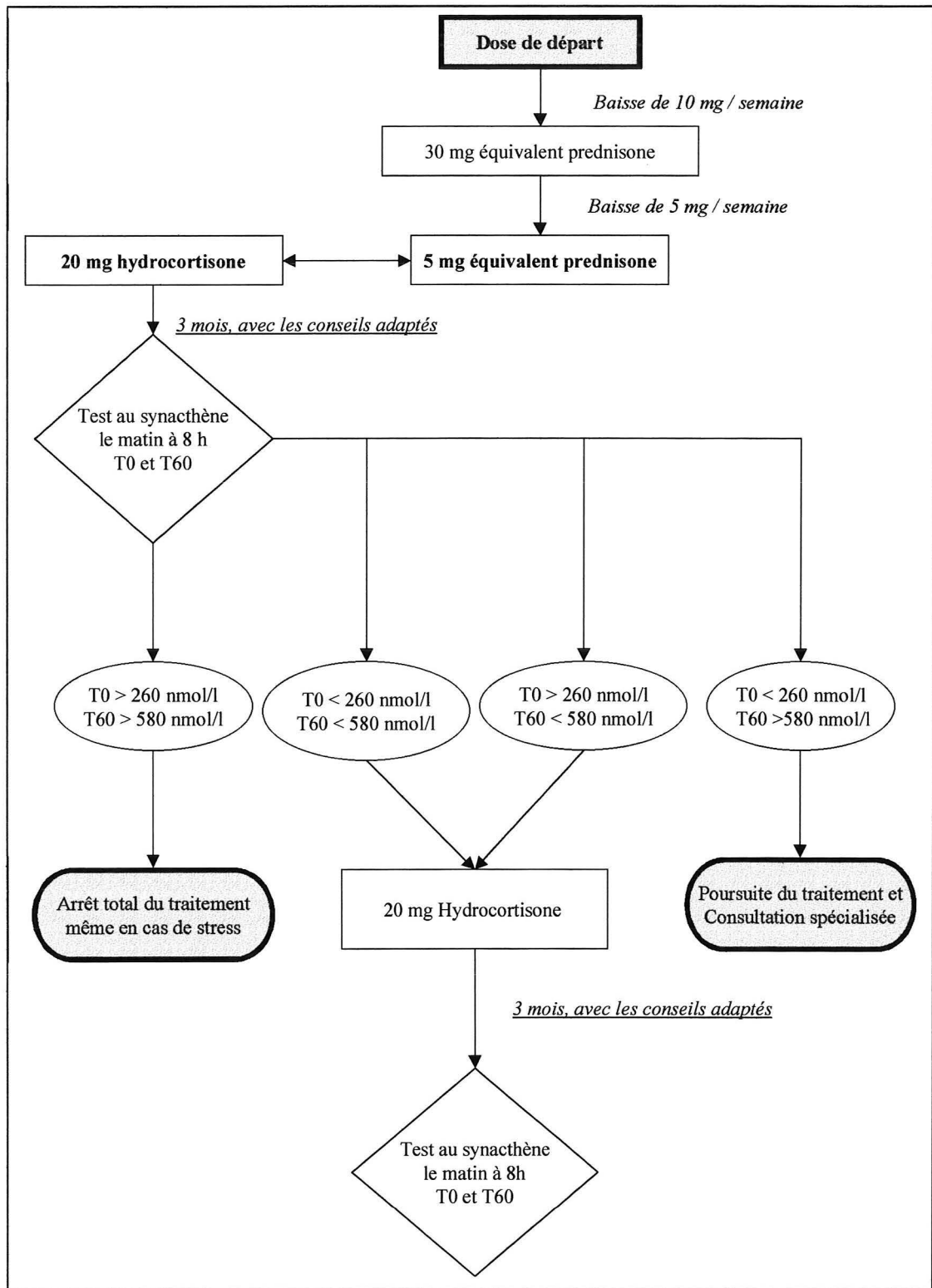
- si  $T_0 > 260$  nmol/l et  $T_{60} > 580$  nmol/l, le patient a intégralement récupéré un fonctionnement normal de l'axe corticotrope, et le traitement peut être arrêté même en cas de stress ;

- si  $T_0 < 260$  nmol/l et  $T_{60} < 580$  nmol/l, il persiste une atrophie des cellules corticotropes antehypophysaires et de la glande surrénale, le traitement substitutif (20 mg d'hydrocortisone par jour) doit être poursuivi, et un nouveau test au Synacthène® est réalisé 3 mois plus tard,

- si  $T_0 > 260$  nmol/l et  $T_{60} < 580$  nmol/l, le patient a récupéré une sécrétion basale normale, mais reste incapable de répondre à une sollicitation de sa fonction corticotrope face à un stress. Le traitement substitutif (20 mg d'hydrocortisone par jour) doit être poursuivi, et un nouveau test au Synacthène® est réalisé 3 mois plus tard,

- si  $T_0 < 260$  nmol/l et  $T_{60} > 580$  nmol/l, les surrénales répondent à une sollicitation, mais la sécrétion basale n'a pas été retrouvée, le traitement doit être poursuivi, et le patient adressé en consultation endocrinologique.

Fig 10 : Schéma du protocole de sevrage (Annexe 5)



Il existe une alternative (Figure 11) à ce protocole. Si les déplacements du patient posent problèmes, du fait de son état de santé ou de son éloignement, on peut réaliser une cortisolémie préalable.

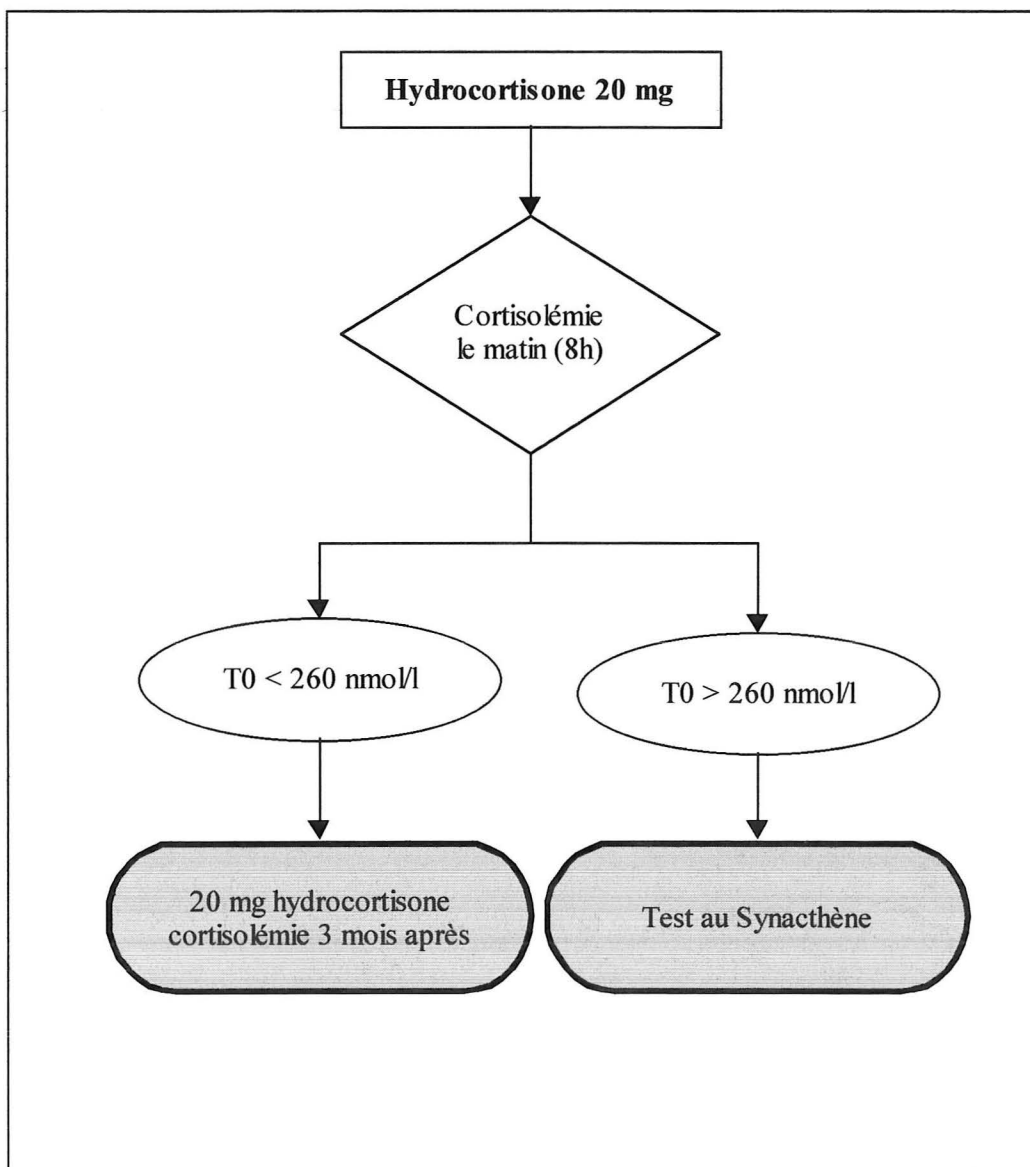
Selon les résultats :

- si le taux de cortisol plasmatique à 8 heures est inférieur à 260 nmol/l, le traitement substitutif (20 mg d'hydrocortisone par jour) doit être poursuivi, et une nouvelle cortisolémie est réalisée 3 mois plus tard,

- si le taux de cortisol plasmatique à 8 heures est supérieur à 260 nmol/l, on réalise une exploration dynamique par un test au Synacthène®.

Fig 11 : Schéma de la modification du protocole proposé au bout des 3 premiers mois de traitement substitutif par l'hydrocortisone. (Annexe 6)

N.B. : Le départ du protocole reste identique dans les deux cas.





## 5. Les accidents de sevrage

Malgré l'utilisation très importante des corticoïdes, le nombre d'accidents liés au sevrage reste faible. Par exemple, le nombre d'insuffisances surrénaliennes aiguës post-corticothérapie est évalué à un ou deux cas par an au CHU de Grenoble.

Les origines exactes de ces accidents restent difficiles à déterminer. Ils ont deux origines principales possibles :

- l'augmentation brutale des besoins en corticoïdes d'un patient en cours de sevrage, pendant une infection.
- l'erreur de prescription ou de diagnostic.

Dans le premier cas, l'accident peut être imputable à une mauvaise information du patient ou à une mauvaise compréhension des précautions à prendre.

Dans le deuxième cas, les raisons sont plutôt d'ordre " administratives", mais avec des conséquences tout aussi graves. Ainsi, comme dans le cas clinique décrit plus haut, une erreur de lecture des unités des résultats peut avoir des conséquences dramatiques. Pour s'en convaincre, il suffit de se référer à la littérature dans laquelle chaque auteur, ou presque, utilise des unités différentes.

Afin d'éviter ce genre de problèmes nous proposons donc un tableau récapitulatif des différentes unités utilisées, avec leur correspondance (31, 34, 46). (Annexe 3 et 4)

## 6. Les conseils au patient en cours de sevrage

### 6.1. Les conseils au patient

La surveillance clinique, au jour le jour, du sevrage d'une corticothérapie prolongée sera effectuée par le patient lui-même, d'où l'importance des explications qui pourront lui être apportées par le médecin lors des consultations de contrôle ou par le pharmacien. Les conseils que nous lui apporterons devront être les plus simples possible afin d'être clairement compris par tout le monde.

- Le traitement ne doit pas être arrêté ou oublié, il n'est pas grave de le prendre deux fois.
- Le régime doit être normalement salé.
- Il faut doubler la dose en cas de fièvre ou de toute autre maladie.
- Il faut appeler un médecin en urgence en cas de troubles digestifs (vomissements, diarrhées, maux de ventre).
- Il faut se peser régulièrement : le poids doit être stable.
- Il faut consulter un médecin sans attendre en cas de fatigue, manque d'appétit ou amaigrissement anormaux.
- Il faut préciser sa situation à tout médecin que l'on est amené à consulter, en particulier à l'anesthésiste en cas d'intervention chirurgicale.
- Il faut porter sur soi une carte indiquant sa situation.
- Le patient doit posséder en permanence une ampoule d'hydrocortisone 100 mg ou une ampoule de Soludécadron® 4 mg.

## 6.2. La fiche pratique

Le but est de réaliser une fiche de conseils aisément compréhensible par tout le monde et que le patient peut porter sur lui. (Annexe 7)

## 7. Les conseils au prescripteur

Comme nous l'avons vu, les glucocorticoïdes sont utilisés à large échelle dans un nombre important d'indications touchant pratiquement tous les systèmes. Contrairement aux faibles risques liés à leur administration aiguë, leur utilisation chronique a ouvert la voie à de multiples complications. Afin d'éviter ces complications le thérapeute se doit de suivre une stratégie thérapeutique rigoureuse, de la décision de la prescription jusqu'à l'arrêt du traitement.

### 7.1. L'indication

La première étape est de bien poser l'indication lors de l'instauration du traitement et d'éviter toute prescription intempestive.

Les corticoïdes sont des médicaments puissants et d'une grande efficacité mais qu'il faut manipuler avec précaution. Le médecin ne doit être ni exagérément "corticophile", ni indûment "corticophobe", et doit évaluer avec précision le rapport bénéfice/risque. Ceci est particulièrement vrai lors d'une prescription chez l'enfant, du fait de l'influence du traitement sur la croissance, traitement pouvant induire un nanisme.

Cette évaluation du rapport bénéfice/risque doit d'ailleurs être une des règles de base de la mise en place de tout traitement.

### 7.2. La voie d'administration

La deuxième étape est d'optimiser le mode de traitement, par un choix pertinent de la dose du stéroïde sélectionné et de la voie d'administration. Ainsi, dans la mesure du possible, il faut associer à la corticothérapie générale une autre classe thérapeutique susceptible de permettre une réduction des doses de corticoïdes à administrer (par exemple, association avec un anti-inflammatoire non stéroïdien, le méthotrèxate, l'azathiopirine, la ciclosporine...).

De plus, compte tenu de l'importance des effets systémiques d'une corticothérapie générale, de nombreuses tentatives ont été faites pour essayer d'administrer les corticoïdes localement, de façon aussi proche que possible de leur lieu d'action. Ainsi dans le traitement de l'asthme, les traitements locaux ont prouvé leur efficacité tout en limitant le risque d'effets généraux.

### 7.3. La posologie

La corticothérapie générale doit être également conduite de façon raisonnée, en la scindant en plusieurs phases successives : la phase d'attaque, la phase de décroissance et d'entretien, la phase de sevrage.

- La phase d'attaque : elle nécessite souvent des doses importantes (environ 1 mg/kg d'équivalent prednisone) fractionnées sur la journée. Elle doit être la plus courte possible.

- La phase de décroissance et d'entretien : elle débute dès que l'évolution de la pathologie est enrayée. Elle doit permettre de déterminer la dose minimale efficace, dose qui devra, dans la mesure du possible, être administrée en une prise le matin.

- La phase de sevrage : elle ne doit être envisagée que si l'on peut raisonnablement espérer la guérison de la pathologie sous-jacente, de par l'histoire naturelle de la maladie ou l'instauration d'autres thérapeutiques. Elle devra être progressive et nécessite une surveillance clinique et biologique.

L'administration à jours alternés peut être utilisée dans certaines pathologies mais présente surtout de l'intérêt chez l'enfant, en raison de son peu de retentissement sur la croissance.

**Les chiffres à retenir (44, 38, 41) :**

Une posologie faible, **inférieure à 7,5 mg/jour** d'équivalent prednisone n'aura pas d'effet sur l'axe corticotrope, quelle que soit la durée du traitement.

Une posologie **supérieure à 7,5 mg/jour** d'équivalent prednisone provoque une "freination" de l'axe corticotrope, mais pour une durée de traitement **inférieure à 10 jours** le risque d'insuffisance surrénalienne est quasiment nul.

Une posologie **supérieure à 7,5mg/jour** d'équivalent prednisone pendant **plus de 10 jours** nécessite obligatoirement un arrêt progressif du traitement.

7.4. Les traitements complémentaires pendant la corticothérapie

- Apport sodé :

Régime sans sel modéré pour des posologies supérieures à 0,5 mg/kg/jour d'équivalent prednisone.

Régime sodé normal, sans excès d'apport, pour des doses inférieures à 0,5 mg/kg/jour d'équivalent prednisone.

- Apport potassique :

La kaliémie doit être d'autant plus surveillée , s'il y a administration simultanée de diurétiques.

- Apport en calcium et vitamine D :

Dans les cures prolongées, du calcium et de la vitamine D sont presque systématiquement conseillés.

#### 7.5. Les conseils pendant la phase de sevrage

L'efficacité de tout traitement repose essentiellement sur l'observance de la prescription par le patient, observance résultant d'une explication claire visant à bien faire comprendre les précautions indispensables pour assurer la meilleure tolérance possible.

L'information du patient sera primordiale lors de la phase de sevrage, phase pendant laquelle le risque d'insuffisance surrénalienne est maximal.

Afin d'assurer une bonne observance, il faut une prescription claire, rédigée en nombre de comprimés plutôt qu'en milligrammes. En effet les dosages des spécialités sur le marché (20 et 5 mg) obligent parfois le patient à prendre plusieurs comprimés de dosage différent, ce qui peut entraîner des erreurs, surtout chez la personne âgée.

Dans ce but nous proposons un tableau, à remplir par le médecin lors de la prescription ou par le pharmacien lors de la délivrance. Ce tableau détaille les dates, les spécialités et l'horaire de prise. Il peut se situer sur l'ordonnance ou au dos de la fiche de conseils au patient.

Fig 13 (Annexe 8)

		DATE																			
		Du			Du			Du			Du			Du			Du				
		Au			Au			Au			Au			Au			Au				
SPECIALITE		8h	12h	20h	8h	12h	20h	8h	12h	20h	8h	12h	20h	8h	12h	20h	8h	12h	20h		

Si le patient a été soumis à un régime désodé pendant son traitement, à l'arrêt de celui-ci, il doit de nouveau saler normalement ses aliments dans la mesure où l'effet minéralocorticoïde de rétention hydrosodée ne s'exprime plus.

THESE SOUTENUE PAR : **Jean Christophe CARRAZ**

**TITRE : LE SEVRAGE DE LA CORTICOTHERAPIE AU LONG COURS :**

**Protocole et fiches de conseils.**

### **Conclusion**

50 ans se sont écoulés depuis l'observation par HENCH de l'intérêt des corticoïdes en thérapeutique. Encore aujourd'hui ils font partie des médicaments les plus efficaces et les plus prescrits dans le traitement d'un grand nombre de pathologies présentant un caractère inflammatoire.

Les médecins de toutes spécialités sont en effet conduits à utiliser les corticoïdes en pratique courante, par voie générale ou par voie locale. Ils doivent garder à l'esprit que, comme toute thérapeutique active, les traitements par corticoïdes sont accompagnés de nombreux effets secondaires.

Si la structure, le mode d'action et les effets secondaires de ces médicaments sont bien connus, leur prescription reste encore empirique, particulièrement, lors de traitements prolongés. Un certain consensus a pu être établi dans les modalités de traitement, mais on ne le retrouve pas lorsqu'il s'agit de procéder au sevrage.

Ce travail ne prétend pas révolutionner le sevrage des corticothérapies, mais propose aux thérapeutes, à partir des nombreux protocoles plus ou moins complexes existants, une base de travail la plus facile à mettre en œuvre et la plus simple possible, ainsi que certains "outils" pour faciliter la compréhension du traitement par le patient, compréhension qui est un gage majeur d'efficacité.

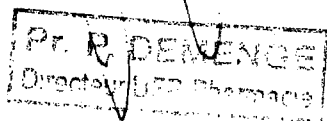
Cette réflexion nous a permis de constater que de nombreux points restent à éclaircir dans la corticothérapie au long cours et son sevrage, plus particulièrement dans l'étude du "syndrome de manque" aux corticoïdes qui, s'il est souvent abordé dans la littérature, reste très peu documenté.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble le 10/6/99

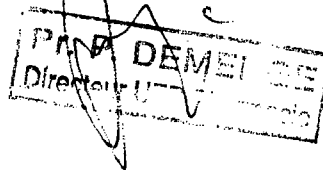
LE DOYEN

Pr Pierre DEMENGE



LE PRESIDENT DE THESE

Pr Pierre DEMENGE





## **Bibliographie**

**1 – ABOU SAMRA A. B.**

Etude in vitro et in vivo de la régulation de la fonction corticotrope. Rôle des indolamines, de la porgestérone et des corticoïdes.

*Th. Univ. Med.*, Lyon, 1984, n° 50.

**2 - AMATRUDA T.T., HURST M.M., D'ESOPPO N.D.**

Certain endocrine and metabolic facets of the steroid withdrawal syndrome.

*J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1965, **25** : 1207-1217.

**3 - AUBERT H., KUHN J.M.**

Conséquences endocriniennes de la corticothérapie. Le sevrage d'une corticothérapie au long cours.

*Rev. Prat. Paris*, 1990, **40**, 6 : 544-548.

**4 – BERTAGNA X.**

Corticothérapie et fonction surrénalienne.

E.M.C (Paris – France), Glandes endocrines – Nutrition, 100 15, 12, 1990, 5p.

**5 – BLOCH-MICHEL H., GORINS A., THEVENET M., KANOVITCH B.**

Appréciation de l'activité du couple hypophyso-surrénalien au cours de la corticothérapie pour maladies rhumatismales.

*Ann. Endocrinol. Paris*, 1965, **27** : 75-83.

**6 – BRANDENBERGER G., FOLLENIUS M., HIETTER B.**

Feedback meal related peaks determines diurnal changes in cortisol response to exercise.

*J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, **54** : 592-596.

**7– BRION N., LE PARC J.M.**

Les corticoïdes et la corticothérapie.

*Troisième édition*, 1996-1997.

**8 - BROIDE J. et al.**

low-dose adrenocorticotrophin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids.

*J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, **80** : 1243-1246.

**9 – CHAMBERLIN P., WALTER J.**

Management of pituitary adrenal suppression secondary to corticosteroid therapy.

*Pediatrics*, 1981, **67** : 245-251.

**10 – CHEVALLIER B.**

Corticothérapie prolongée et croissance staturale de l'enfant.

*Le généraliste*, 1994, **1544** : 11-14.

**11 – CHOSIDOW O., ETIENNE S.D., HERSON S., PUECH A.J.**

Pharmacologie des corticostéroïdes.

*Ann. Dermatol. Venerol.*, 1989, **116** : 147-166.

**12 – CONN H.O., BLITZER B.L.**

Non association of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer.  
*N. Engl. J. Med.*, 1976, **294** : 473-479.

**13 - CORDIER J.F.**

Corticothérapie inhalée.  
*Rev. Prat. Paris*, 1990, **40**, 6 : 541-543.

**14 – DELESPESE G.**

La corticothérapie.  
*Laboratoire UPJOHN*.

**15 – DOUMITH R.**

E.M.C., Paris – C.P. Glandes – Nutrition, 1730, 4-7-04.

**16 – DUTOUR A., GRINO M., CONTE-DEVOLX B., GUILLAUME V.**

Insuffisance surrénale après corticothérapie ; données actuelles.  
*Rev. Franc. End. Clin.*, 1989, **30** : 21-30.

**17 – ETIENNE S.D., CHOSIDOW O., HERSON S.**

Les corticoïdes. Pharmacologie et thérapeutique.  
*Ann. Med. Interne*, 1989, **140** : 502-519.

**18 - FRANCES C.**

La réalisation pratique de la corticothérapie locale: dermocorticoïdes.  
*Rev. Prat (Paris)*, 1980, **40(6)** : 527-530.

**19 – GAMBERTOGLIO J.G., FREY F.J., HOLFORD N.H.G.**

Prednisone and prednisolone bioavailability in renal transplant patients.  
*Kidney Int.*, 1982, **21** : 621-626.

**20 - GAMBERTOGLIO J.G., ROMAC D.R., YONG C.L., BIRBAUM J.**

Lack of effect of sucralfate on prednisone bioavailability.  
*Am. J. Gastroenterol.*, 1987, **82** : 42-45.

**21 - GILBERTSON E.O., SPELLMAN M.C., PIACQUADIO D.J., MULFORD M.I.**

Super potent topical corticosteroid use associated with adrenal suppression : clinical considerations.  
*J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998 Feb, **38** : 318-321.

**22 – GIRARD B.**

Corticoïdes et ophtalmologie.  
*Rev. Prat. Paris*, 1990, **40**, 6 : 536-540

**23 – GODEAU P.**

Corticothérapie.  
*Rev. Prat.*, 1990, **40** : 509-510.

**24 - GONZALEZ K.N, LEFEBVRE H., KUHN J.M.**

Sevrage de la corticothérapie,  
*Med. The.*, 1999, **5(4)** : 299-305.

**25 - HANANIA N.A., CHAPMAN K.R., KESTEN S.**

Adverse effects of inhaled corticosteroids.  
*Am. J. Med.*, 1995, **98** : 196-208.

**26 - JONES M. T., GILLHAM B., MAHMOUD S., HOLMES M.C.**

The Characteristics and mechanism of action of corticosteroid negative feedback at the hypothalamus and anterior pituitary.

In : *Interaction within the brain pituitary adreno cortical system*, 1979, Academic press, New York, 163-180.

**27 - JONES M. T., HILLHOUSE E. W.**

Neurotransmitters regulation of corticotrophin releasing factor in vitro.  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1977, **297** : 536-560.

**28 - JONES M. T., HILLHOUSE E. W., COLE R. S.**

Role of GABA and other neurotransmitters in the regulation of corticotrophin releasing factor.  
In : *Interaction between putative neurotransmitter in the brain*, 1978, Raven Press., New York, 245-261.

**29 - JUSKO W.J., ROSE J.Q.**

Monitoring prednisone and prednisolone.  
*Therapeutic Drug Monitoring*, 1980, **2** : 169-176.

**30 - KAHN M.F.**

Les injections intra-articulaires de corticoïdes.  
*Rev. Prat. (Paris)*, 1990, **40(6)** : 531-535.

**31 - KAMOUN P., FREJAVILLE J. P.**

Guide des examens de laboratoire.  
Flammarion, Paris, 1993.

**32 - KASHKIN K.B., KLEBER H.D.**

Hooked on hormones ? An anabolic steroid addiction hypothesis.  
*JAMA*, 1989, **262** : 3166-3170.

**33 - KLINEFELTER F., WINKENWERDER L.**

Single daily dose prednisone therapy.  
*Jama*, 1979, **241** : 2721-2723.

**34 - KUBAB N., HAKAWATI I., ALAJATI-KUBAB S.**

Guide des examens biologiques.  
Lamarre, Paris, 1994.

**35 - KUHN J.M., et al.**

Exploration de la fonction corticotrope : valeurs respectives des tests courts à la métopirone et à l'ACTH exogène, quelle que soit l'heure de leur réalisation.

*Ann. Endocrinol.*, 1983, **44** : 361-365.

**36 - LA ROCHELLE G.E., LA ROCHELLE A.G., RATNER R.E., BORENSTEIN D.G.**

Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone.

*Am. J. Med.*, 1993, **95** : 258-264.

**37 - LAZAREVICH M.B., SKOSEY J.L., DJORDJEVIC-DENIC G., SWEDLER W.I., ZGRADIC I., LEE MYONES B.**

Reduction of cortisol levels after single intra-articular and intra-muscular steroid injection.

*Am. J. Med.*, 1995, **99** : 370-373.

**38 - LEFEBVRE H., KUHN J.M.**

Comment interrompre une corticothérapie ? Un double risque : la reprise évolutive et l'insuffisance surrénale.

*Rev. Prat. (Med. Générale)*, 1989, **72** : 19-25.

**39 – Les clefs de la pratique**

Corticothérapie

Laboratoire HOUDE

**40 – Les corticoïdes**

Aspect fondamentaux et utilisation clinique en traitement courts.

Laboratoire HOUDE.

**41 - LEVIC Z., MICIC D., NIKOLIC J., STOJISAVLJEVIC N., SOKIC D., JANKOVIC S., KENDERESKI A., MAVRA M.**

Short-term high dose steroid therapy does not affect the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in relapsing multiple sclerosis patients. Clinical assessment by the insulin tolerance test.

*J. Endocrin. Invest.* 1996, **19** : 30-34.

**42 – MANIGAND G.**

Les corticoïdes.

*Cah. Med. Lyon*, 1981, **7**, 2 : 73-98.

**43 – MODLINGER R. S., SCHONMULLER J. M., ARORA S. P.**

Adrenocorticotrophin release by tryptophan in man.

*J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, **50** : 360-367.

**44 - MOSNIER-PUDAR H., BERTAGNA X.**

Arrêt d'une corticothérapie. Quand ? Comment ?

*Rev. Prat. (Med générale)*, 1993, **219** : 18-26.

**45 – MOREL A.M.**

Histoires des corticoïdes.

*Cah. Med. Lyon*, 1981, **7**, 2 : 65-71.

**46 – MULLER C.**

Les examens de laboratoire.  
Maloine, Paris, 1994.

**47 - OELKERS W.**

Adrenal insufficiency.  
*N. Engl. J. Med.*, 1996, **335** : 1206-1212.

**48 - OELKERS W., BOELKE T., BAHR V.**

Dose-response relationships between plasma adrenocorticotrophin (ACTH), cortisol, aldosterone, and 18-hydroxycorticosterone after injection of ACTH-(1-39) or human corticotrophin-releasing hormone in man.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988, **66** : 181-186.

**49 – PEHUET-FIGONI M., LUTON J.P.**

Glucocorticoïdes : Pharmacologie clinique base de la thérapeutique.  
*Expansion scientifique française*, 1988 : 2176-2183.

**50 - PERLEMUTER G.**

Endocrinologie, diabétologie, nutrition.  
*Coll. Med. Line.* 1994, 73-77.

**51 – POWELL L. W., AXELSEN E.**

Corticosteroids in liver disease : studies on the biological conversion of prednisone to prednisolone and plasma protein binding.  
*Gut.*, 1972, **13** : 690-696.

**52 – ROYER R. J., NETTER P., FAURE G., GAUCHER A.**

Les glucocorticoïdes dans les rhumatismes inflammatoires.  
*Sem. Hop. Paris*, 1985 : 1227-1239.

**53 – RICHAIR D., SENON J. L., ROBLOT P.**

Corticoïdes et corticothérapie.  
Hermann, Paris, 1997.

**54 – ROBERTS J. L., BUDARF M. L., BAXTER J. D., HERBERT E.**

Selective reduction of proadrenocorticotrophin/endorphin proteins and messenger ribonucleic acid activity in mouse pituitary tumor cells by glucocorticoids.  
*Biochemistry*, 1979, **20** : 1666.

**55 - SCHLAGHECKE R., KORNELY E., SANTEN R.T., RIDDESKAMP P.**

The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone.  
*N. Engl. J. Med.*, 1992, **326** : 226-230.

**56 - SCHLIENGER J.L., SIMON C, VIGNON F., JAECK D., RATEL J.**

Fièvre prolongée au cours d'un syndrome de sevrage aux corticoïdes avec intégrité de la fonction surrénalienne.  
*Sem. Hop. (Paris)*, 1986, **62** : 2017-2020.

- 57 - SCHLIENGER J.L., CHAPELAIN P., IMLER M.**  
Syndrome de manque aux corticoïdes.  
*Rev. Prat. Med. Générale.*, 1992, **174 (6)** : 893-895.
- 58 - SCHÜRMEYER T.H., TSOKOS G.C., AVGERINOS P.C., BALOW J.E., D'AGATA R., LORIAUX D.L., CHROUSOS G.P.**  
Pituitary-adrenal responsiveness to corticotrophin-releasing hormone in patients receiving chronic, alternate day glucocorticoid therapy  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, **61** : 22-27
- 59 - SPIEGEL R.J., VIGERSKY R.A., OLIFF A.I., ECHELBERGER C.K., BRUTON J., POPLACK D.G.**  
Adrenal suppression after short term corticosteroid therapy.  
*Lancet i.* 1979, 630-633.
- 60 - UTIGER R.D.**  
Differences between inhaled and oral glucocorticoid therapy.  
*N. Engl. J. Med.*, 1993, **329** : 1731-1733.
- 61 - VANELLE J.M., AUBIN F., MICHEL F.**  
Les complications psychiatriques de la corticothérapie.  
*Rev. Prat. Paris*, 1990, **40**, 6 : 556-558
- 62 - VERMES I., MUDLER G. H., SMELIK P. G.**  
A superfusion system technique for the study of the sites of action of glucocorticoids in the rat hypothalamus pituitary adrenal system in vitro.  
*Endocrinology*, 1977, **100** : 1153-1159.
- 63 - VETEL J.M., SIMON P.**  
Corticoïdes.  
*In* : HAMBURGER J., *Traité de médecine*, Paris, Flammarion, 1981, **2** : 2774-2782.
- 64 - VISSCHER H.W., EBELS J.T., RODERS G.A., JONKMANN J.G.H.**  
Randomised crossover comparison of adrenal suppressive effects of dermal creams containing glucocorticoids.  
*Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1995, **48** :123-125.
- 65 - VOLOVITZ B., AMIR J., MALIK H., KAUSCHANSKY A., VARSANO I.**  
Growth and pituitary-adrenal function in children with severe asthma treated with inhaled budesonide  
*N. Engl. J. Med.*, 1993, **329** : 1703-1708.
- 66 - WESCHLER B.**  
La corticothérapie générale et ses complications.  
*Rev. Prat. Paris*, 1990, **40**, 6 : 521-526.
- 67 - WONG J., BLACK P.**  
Acute adrenal insufficiency associated with high dose inhaled steroids.  
*Br. Med. J.*, 1992, **304** : 1415.

**68 - ZWAAN C.M., ODINK R.J.H., DELEMARRE-VAN DE WAAL H.A., DANKERT-ROELSE J.E., BOKMA J.A.**

Acute adrenal insufficiency after discontinuation of inhaled corticosteroid therapy

*Lancet ii*, 1992 : 1289-1290.

**Annexes**



Annexe 1 : Table d'équivalence pour les glucocorticoïdes in vitro.

<i>DCI</i>	<i>SPECIALITE</i>	<i>ACTIVITE MINERALO- CORTICOÏDE</i>	<i>ACTIVITE ANTIINFLAMMATOIRE</i>	<i>DOSE EQUIVALENTE</i>
Cortisone	<b>CORTISONE®</b>	1	0,8	25 mg
Hydrocortisone	<b>HYDROCORTISONE®</b>	1	1	20 mg
Prednisone Prednisolone	<b>CORTANCYL® SOLUPRED® HYDROCORTANCYL®</b>	0,8	4	5 mg
Méthylprednisolone	<b>MEDROL® SOLUMEDROL®</b>	0,5	5	4 mg
Triamcinolone	<b>KENACORT-RETARD®</b>	0	5	4 mg
Paraméthasone	<b>DILAR®</b>	0	10	2 mg
Bétaméthasone Dexaméthasone	<b>CELESTENE® DECADRON® DECTANCYL®</b>	0	25-30	0,75 mg
Cortivazol	<b>ALTIM®</b>	0	60	0,3 mg

Annexe 2 : Demi-vie plasmatique et demi-vie biologique des corticoïdes.

<i>Dénomination commune</i>	<i>Demi-vie plasmatique (mn)</i>	<i>Demi-vie biologique (h)</i>	<i>Effet frénateur sur l'ACTH</i>
Cortisol	90	8-12	1,25
Cortisone	30	8-12	1
Prednisone	60	12-36	3-5
Prednisolone	21-250	12-36	3-5
Méthyl-prednisolone	78-186	12-36	
Dexaméthasone	280	36-54	
Cortivazol	>300	>60	5-35

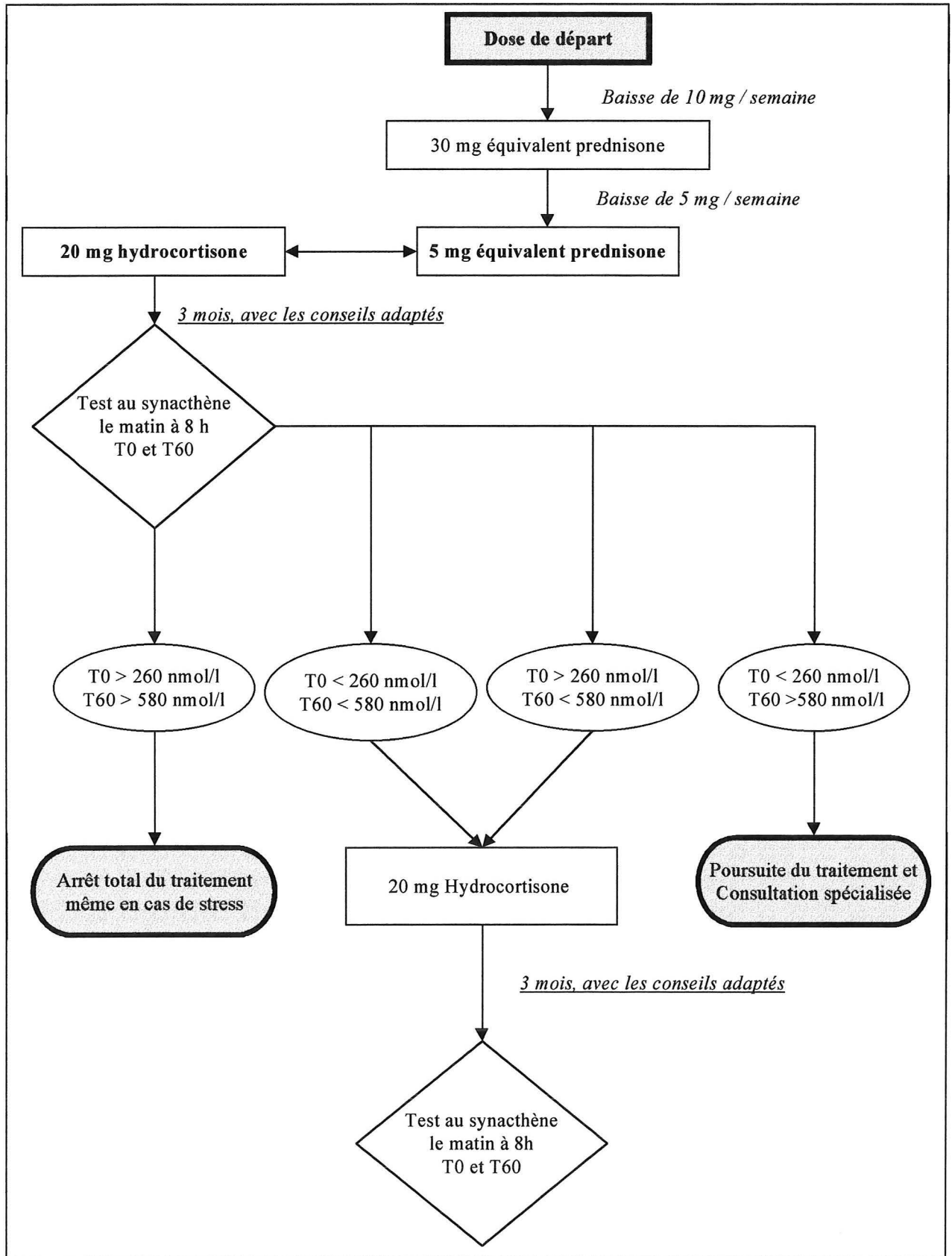
Annexe 3 : Tableau des unités et des valeurs normales de la cortisolémie

<u><b>Cortisolémie – Valeurs normales</b></u>		
$\text{nmol/l} \times 0,362 = \mu\text{g/l}$ $\mu\text{g/l} \times 2,76 = \text{nmol/l}$		
<b>Plasmatique</b>	<i>Le matin (8 h)</i>	<i>A minuit</i>
	260 – 580 nmol/l soit 100 – 200 $\mu\text{g/l}$	25 – 150 nmol/l soit 9 – 54 $\mu\text{g/l}$
<b>Urinaire (sur un recueil des urines des 24 h)</b>	<i>Enfant</i>	<i>Adulte</i>
	5 – 100 nmol/24h soit 2 – 36 $\mu\text{g/24h}$	65 – 290 nmol/24h soit 23 – 100 $\mu\text{g/24h}$
<b>Salivaire (à 8 h)</b>	<i>Homme</i>	<i>Femme</i>
	8 – 31 nmol/l soit 3 – 11 $\mu\text{g/l}$	8 – 31 nmol/l soit 2,5 – 11 $\mu\text{g/l}$
<u><b>Corticotrophine (ACTH) – Valeurs normales</b></u>		
$\text{pmol/l} \times 4,54 = \text{ng/l}$ $\text{ng/l} \times 0,22 = \text{pmol/l}$		
<b>Plasmatique (8 h)</b>	2 - 12 pmol/l soit 9 – 50 ng/l	

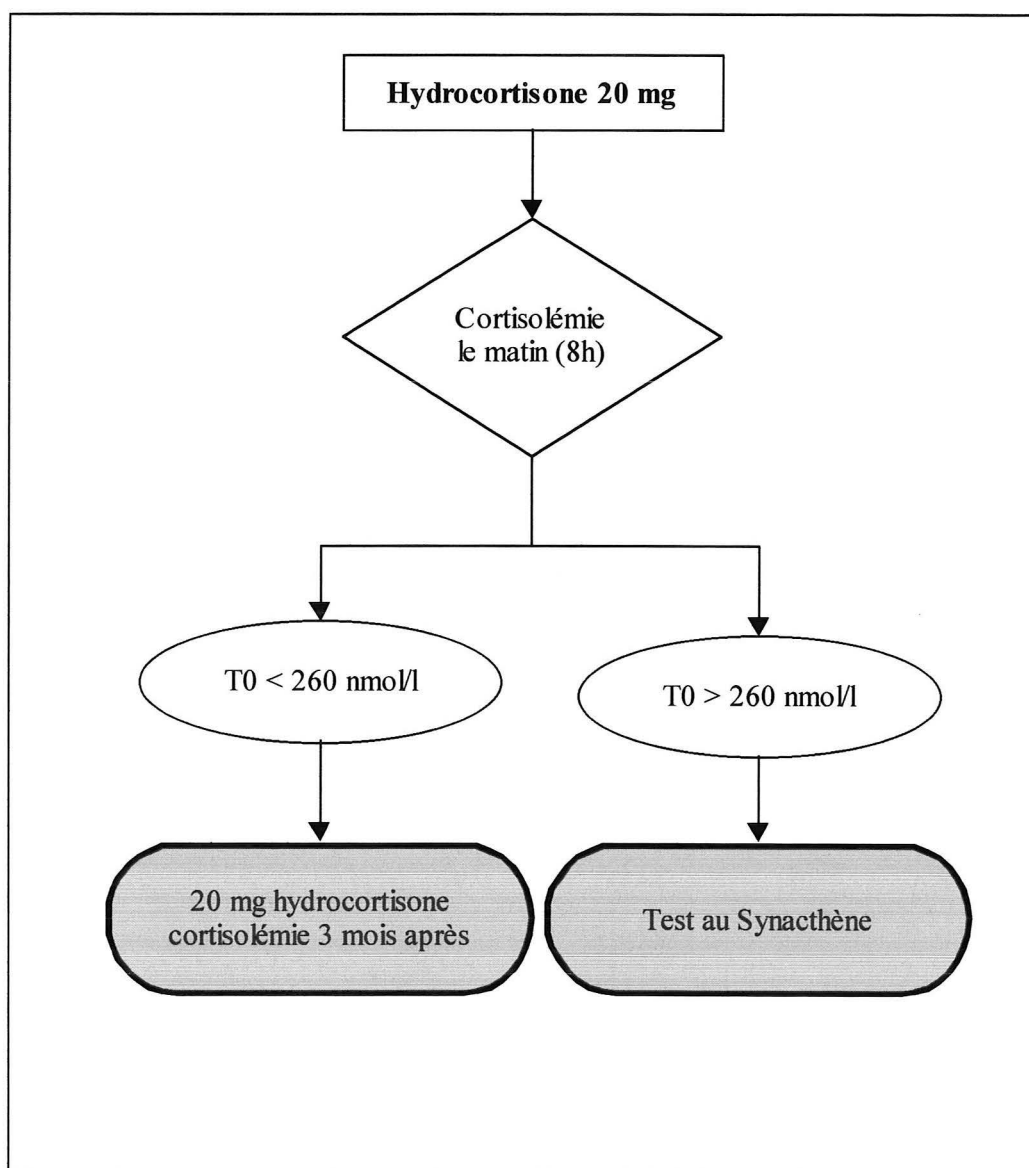
Annexe 4 : Tableau des unités et des valeurs normales des tests d'exploration de l'axe corticotrope (66, 67, 68).

<u>Test d'exploration dynamique de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien</u>		
<u>Valeurs normales</u>		
Test au Synacthène (mesure de la cortisolémie)	T0	260 – 580 nmol/l soit 100 – 200 µg/l
	T60	≥ 580 nmol/l soit ≥ 200 µg/l
Test à la métopirone (mesure du 11-β – désoxycortisol)	A minuit avant la prise	< 1 nmol/l soit < 0.5 µg/l
	8 heures après la prise	250 – 600 nmol/l soit 90 – 200 µg/l
Hypoglycémie insulinique	T90	Cortisolémie > 580 nmol/l soit 200 µg/l
Test au CRH	ACTH entre T15 et T30	8 – 22 pmol/l soit 40 – 100 ng/l
	Cortisolémie entre T30 et T60	500 – 900 nmol/l soit 180 – 320 µg/l
pmol/l x 4,54 = ng/l ng/l x 0,22 = pmol/l		nmol/l x 0,362 = µg/l µg/l x 2,76 = nmol/L

Annexe 5 : Schéma du protocole de sevrage d'une corticothérapie au long cours.



Annexe 6 : Schéma de la modification du protocole proposé au bout des 3 premiers mois de traitement substitutif par l'hydrocortisone 20 mg. Cette alternative peut être appliquée si les déplacements du patient posent problèmes, du fait de son état de santé ou de son éloignement.





<b><u>Vous avez suivi un traitement corticoïde :</u></b> <b><u>Les réponses aux questions que vous vous posez !</u></b>	
<b><u>VRAI OU FAUX</u></b>	
Je ne dois arrêter mon traitement d'hydrocortisone sous aucun prétexte.	<b><u>VRAI</u></b> : Si j'arrête mon traitement, sans avis médical, je risque une insuffisance surrénalienne.
Je peux sans danger sauter un jour de traitement.	<b><u>FAUX</u></b> : Si je pense avoir oublié de prendre mon traitement, je <u>dois</u> le prendre, même si cela double la dose.
Je dois saler normalement mes aliments.	<b><u>VRAI</u></b> : Je suis en train d'arrêter mon traitement, je ne risque plus une l'hypertension artérielle.
Je souffre de troubles digestifs (vomissements, diarrhées, maux de ventre...), ce n'est pas grave.	<b><u>FAUX</u></b> : Je dois appeler un médecin en urgence.
Mon poids est stable, tout va bien.	<b><u>VRAI</u></b> : Je dois me peser régulièrement, et consulter un médecin en cas de fatigue, d'amaigrissement ou de manque d'appétit.
Je suis malade ou blessé, je ne change rien à mon traitement d'hydrocortisone.	<b><u>FAUX</u></b> : Je dois doubler la dose en cas de fièvre ou de toute autre maladie.
Je dois informer tout médecin que je consulte de ma situation.	<b><u>VRAI</u></b> : En particulier l'anesthésiste en cas d'intervention chirurgicale.
<b><u>Je dois toujours avoir à ma disposition une ampoule d'Hydrocortisone 100 mg ou une ampoule de Soludécadron® en cas d'urgence.</u></b>	

Annexe 8 : Tableau de prescription.

		DATE																							
		Du			Du			Du			Du			Du			Du			Du					
		Au	Au	Au	Au	Au	Au	Au	Au	Au	Au	Au	Au	Au	Au	Au	Au	Au	Au	Au					
		8h	12h	20h	8h	12h	20h	8h	12h	20h	8h	12h	20h	8h	12h	20h	8h	12h	20h	8h	12h	20h			
SPECIALITE																									





# Serment des Apothicaire

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

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



