



HAL
open science

Profil de tolérance des corticothérapies par voie nasale en médecine générale

Adeline de Pierrepont

► **To cite this version:**

Adeline de Pierrepont. Profil de tolérance des corticothérapies par voie nasale en médecine générale. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02481609

HAL Id: dumas-02481609

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02481609v1>

Submitted on 17 Feb 2020

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.

UNIVERSITÉ de CAEN - NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2019

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 2 octobre 2019 par :

Mme Adeline de PIERREPONT

Née le 5 juin 1988 à Bois-Guillaume (*Seine-Maritime*)

TITRE DE LA THÈSE :

**Profil de tolérance des corticothérapies
par voie nasale en médecine générale**

Président : Monsieur le Professeur MOREAU Sylvain

Membres : Monsieur le Docteur ALEXANDRE Joachim

Monsieur le Docteur SAINMONT Nicolas

Monsieur le Docteur HUMBERT Xavier, directeur de thèse

Année Universitaire 2018/2019

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie

Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
M.	DERLON Jean-Michel	Éméritat jusqu'au 31/08/2020 Neurochirurgie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie - Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUS Jean-Luc	Anesthésiologie et réa. médecine péri-opératoire
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno	Éméritat jusqu'au 31/01/2020 Néphrologie
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie

M.	LEPORRIER Michel	Éméritat jusqu'au 31/08/2020	Hématologie
M.	LEROY François		Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry		Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain		Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian		Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier		Neurologie
M.	MAUREL Jean		Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul		Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain		Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire		Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé		Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques		Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre		Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid		Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude		Ophtalmologie
M.	RAVASSE Philippe		Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves		Endocrinologie
M.	ROD Julien		Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Éric		Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette		Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier		Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel		Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier		Hématologie
Mme	VABRET Astrid		Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud		Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence		Dermatologie
M.	VIADER Fausto		Neurologie
M.	VIVIEN Denis		Biologie cellulaire

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M.	VABRET François	Addictologie
----	-----------------	--------------

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme	LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

Année Universitaire 2018 / 2019

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie

M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DEBRUYNE Danièle	Éméritat jusqu'au 31/08/2019 Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie	Éméritat jusqu'au 31/08/2020 Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie	Éméritat jusqu'au 31/10/2020 Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André (fin 31/08/19)	Médecine générale
Mme	DE JAEGER-NOEL Sophie (fin 31/08/2021)	Médecine générale
M.	LE BAS François (fin 31/08/19)	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas (fin 31/08/19)	Médecine générale

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Président du Jury

À Monsieur le Professeur Sylvain MOREAU, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

À Messieurs les membres du jury

À Messieurs les Docteurs Nicolas SAINTMONT et Joachim ALEXANDRE. Pour avoir accepté d'évaluer mon travail, veuillez agréer ma gratitude et mes respectueuses salutations.

À mon directeur de thèse et membre du jury

À Monsieur le Docteur Xavier HUMBERT. Merci de m'avoir guidée depuis le début, d'avoir été si disponible et indulgent.

À l'équipe pédagogique de la faculté de Caen

Merci à tous mes enseignants et maitres de stage pour m'avoir accompagnée pendant mon internat.

À ma famille

À mes parents, pour m'avoir appris la valeur du travail. Merci de m'avoir toujours encouragée dans mes études.

À mes sœurs, mes grands-parents, oncles, tantes, cousins et cousines, qui m'ont toujours soutenue et qui m'ont aidé à achever ce travail.

À mes amis

Merci à Kevin Morel, à la fois ami très cher et excellent coach en recherche scientifique, merci pour ton soutien si précieux.

Merci à Murielle Ducatel, pour ton authenticité, en souvenir de l'internat et d'une journée si attendue.

ABRÉVIATIONS

ACTH : adreno-corticotrophic hormone

AEG : altération de l'état général

ANSM : agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé

CRH : corticotropin releasing hormone

DA : dermatite atopique

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

EI : effet indésirable

GH : growth hormone

IGF-1 : insulin like growth factor 1

OMI : œdème des membres inférieurs

OMS : organisation mondiale de la santé

HHS : hypothalamo-hypophyso-surrénalien

RAU : rétention aiguë d'urines

RGO : reflux gastro-oesophagien

SC : syndrome de Cushing

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
MATERIEL ET METHODES.....	3
Objectifs	
Schéma d'étude	
Population étudiée	
Recueil de données	
Analyse statistique	
RESULTATS.....	6
Caractéristiques de l'échantillon	
Molécules incriminées	
Caractéristiques des patients	
Nature des effets indésirables déclarés	
Devenir des patients	
Les effets indésirables graves	
DISCUSSION.....	17
Rappel des principaux résultats	
Apports de l'étude	
Cohérence externe des résultats	
Limites et biais de l'étude	
CONCLUSION.....	26
BIBLIOGRAPHIE.....	27
ANNEXES.....	30

INTRODUCTION

En soins premiers, les corticothérapies par voie nasale sont largement prescrites et leur efficacité a été démontrée dans le traitement de la rhinite allergique, la rhino-sinusite et la polypose nasosinusienne. Bien que prescrites depuis plus de trois décennies, il subsiste des interrogations concernant leur tolérance. Des effets indésirables (EI) locaux graves sont possibles, et le risque de survenue d'EI systémiques reste encore mal compris et complexe à évaluer (1,2).

La corticothérapie par voie nasale est prescrite dans toutes les affections entraînant une congestion nasale ou rhinorrhée, qu'elles soient aiguës et chroniques. Les indications sont donc variées, et il existe peu de contre-indications. Celles-ci se résument à l'hypersensibilité, les infections locales virales ou fongiques comme herpès ou candidose, et les plaies nasales en cours de cicatrisation.

L'effet clinique de la corticothérapie par voie nasale est lié à ses effets anti-inflammatoires (3). Il en résulte une diminution de la taille des polypes et des symptômes de rhino-sinusite, tels que la congestion nasale, éternuements, rhinorrhée, hyposmie et le jetage postérieur (4,5).

Ainsi, les patients sont souvent traités au long cours et aucune étude n'a été menée sur une durée suffisante pour fournir des données significatives concernant les risques de retard de croissance chez l'enfant ou d'ostéoporose chez la personne âgée (6). Les jeunes enfants et les personnes âgées sont pourtant souvent concernés, et leur traitement associe fréquemment d'autres corticothérapies locales, inhalée ou cutanée, dans les cas d'asthme et d'eczéma par exemple. On estime qu'un enfant atteint d'une pathologie atopique (rhinite, asthme et eczéma) a un risque multiplié par trois d'en développer une seconde, et la prévalence de la rhinite allergique augmente de façon importante depuis plusieurs décennies (7).

De plus, les corticothérapies par voie nasale sont banalisées et le risque de survenue d'EI systémiques est peu connu des médecins comme des patients. Leurs manifestations cliniques sont trompeuses car très variées et peu spécifiques. Tous ces éléments suggèrent que ces EI sont peut-être sous-diagnostiqués. Une surveillance stricte des patients est donc indispensable, ainsi qu'une meilleure compréhension et information sur le risque de survenue d'EI systémiques.

Par ailleurs, la déclaration des EI en soins premiers est essentielle pour faire progresser les connaissances et limiter le risque iatrogène lié à ces traitements. La pharmacovigilance a pour objet dans ce contexte la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'EI résultant de l'utilisation des médicaments (8).

Ainsi l'objectif principal de ce travail est d'étudier le profil de tolérance des corticothérapies par voie nasale en précisant les caractéristiques des EI déclarés en pharmacovigilance.

L'objectif secondaire est de comparer ces caractéristiques en fonction de la gravité des EI déclarés sous corticothérapie par voie nasale.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'étudier le profil de tolérance des corticothérapies par voie nasale en précisant les caractéristiques des EI déclarés.

L'objectif secondaire est de comparer ces caractéristiques en fonction de la gravité des EI déclarés sous corticothérapie par voie nasale.

Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive, multicentrique à partir d'une série de cas de la base de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Vigibase®, déclarés sur les trente dernières années.

Population étudiée

Tous les EI déclarés pour lesquels une corticothérapie par voie nasale est suspectée.

Notre étude concerne ainsi les huit molécules de la famille des corticostéroïdes prescrites par voie nasale par dénomination commune internationale (DCI) : beclométasone, budesonide, ciclesonide, flunisolide, fluticasone, mometasone, tixocortol et triamcinolone.

On peut différencier les molécules dites de première génération (beclométasone, budesonide, flunisolide et triamcinolone), et les molécules de seconde génération, développées plus récemment afin d'améliorer l'efficacité tout en minimisant le risque de survenue d'EI (ciclesonide, fluticasone, mometasone) (2).

Les indications seront regroupées en trois catégories : allergies et asthme, rhino-sinusite et polyposse, et une catégorie « divers ou non précisé » incluant pharyngite, angine, prurit pharyngé, toux, éternuements, larmolement, dyspnée, vertiges, dysfonction tubaire, acouphènes ou otite.

Les 334 EI déclarés sont très variés. Il n'a pas été possible de faire la distinction entre les EI locaux et systémiques, en raison du caractère inclassable ou parfois imprécis des termes utilisés pour décrire l'EI.

Pour plus de clarté et une meilleure lisibilité des résultats, les EI seront regroupés en sept catégories différentes : ORL et respiratoires, sensoriels, neuro-psychiatriques, ophtalmologiques, dermatologiques, liés au produit ou à son utilisation et généraux ou divers.

Recueil de données

Il s'agit de la base de données du programme OMS de pharmacovigilance internationale, qui a été mis en place en 1968 pour mettre en commun les données existantes sur les EI des médicaments. Il s'agissait à l'origine d'un projet pilote mené dans dix pays avec les systèmes nationaux existants de notification des EI. Depuis, ce réseau s'est élargi et compte actuellement 86 pays. Ce programme est coordonné par l'OMS, avec l'aide de son centre collaborateur d'Uppsala en Suède, qui se charge d'alimenter la base de données mondiale Vigibase®. Actuellement, cette base de données contient plus de 3 millions de notifications d'EI (9).

Cette base de données contient des informations administratives (date d'entrée dans la base, « completeness score », pays et qualification de la personne qui a déclaré l'EI), des données relatives aux patients (âge, sexe), aux traitements (molécule, indication, voie nasale, fréquence et durée d'administration) et aux EI déclarés (nature, gravité, critère de gravité et devenir du patient).

Le « completeness score » est un indicateur de l'exhaustivité du cas déclaré, variant de 0,1 pour un cas contenant peu d'informations à 1 pour un cas intégralement renseigné.

Pour la description des EI apparaissent à la fois les termes exacts rapportés et leurs correspondances en termes MedDRA et WHO-ART.

Chaque cas a été déclaré « grave » ou « non grave » selon la définition de l'OMS.

Les critères de gravité incluent l'hospitalisation (causée ou prolongée), le handicap persistant, la nécessité d'un traitement à vie et le décès.

Les données concernent tous les EI déclarés dans le monde, suspectés sous corticothérapie par voie nasale, pour toutes les indications.

Nous chercherons à partir de ces données à déterminer le profil de tolérance de ces traitements, en précisant les caractéristiques des EI déclarés : leur type, les molécules incriminées, et la population concernée.

Nous comparerons ensuite ces caractéristiques en fonction de la gravité.

Analyse statistique

Les variables qualitatives sont présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages. Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyennes et d'écart-types.

Pour les variables qualitatives, nous avons utilisé le test du Chi-2 lorsque les conditions de validité étaient remplies, ou le test exact de Fisher dans le cas contraire.

Pour les variables quantitatives, le test de Student a été utilisé pour comparer les distributions entre deux groupes.

Le risque de 1ère espèce alpha considéré pour tous les tests était de 5%.

RÉSULTATS

Caractéristiques de l'échantillon

Nous avons interrogé VIGIBASE® le 08/10/2017. Le nombre total de cas dans la base était de 15 521 955. Le nombre de cas concernant des corticoïdes était de 81 609, dont 460 cas pour la voie nasale. Sur ces 460 cas nous en avons retenu 334 de bonne qualité (completeness score $\geq 0,1$), soit 0,4% des cas concernant les corticoïdes (Tableau 1).

Tableau 1 : Echantillon de Vigibase® du 08/10/2017			
CORTICOÏDES	Nb total dans la base	Dont voie nasale	Dont bonne qualité
Beclometasone	9 562	31	15
Budesonide	9142	33	17
Ciclesonide	12 504	12	9
Flunisolide	14 830	106	86
Fluticasone	10 961	45	39
Mometasone	9 660	95	71
Prednisolone	6497	0	0
Tixocortol	843	11	8
Triamcinolone	7610	127	89
TOTAL	81609	460	334 (0,4%)

Les 334 cas retenus ont été déclarés entre le 30 septembre 1989 et le 22 septembre 2017.

Les cas provenaient de 24 pays différents, majoritairement les Etats-Unis à 62% (209/334).

La plupart des cas ont été rapportés par des patients ou des professionnels non médicaux (241/334, 72%). Les autres cas ont été rapportés par des pharmaciens (45/334, 13%), des médecins (38/334, 11%), d'autres professionnels de santé (8/334, 2%), des avocats (4/334, 1%) et dans dix cas cette information manquait (3%).

Le « completeness score » était en moyenne de 0,497 (écart-type 0,261 ; min-max : 0,1 - 1).

Les indications ont été regroupées en 3 groupes : les allergies et l'asthme représentent 36% (121/334) d'entre elles, les rhino-sinusites et polyposes 31% (104/334) et les autres (pharyngites, otites, etc.) sont à 33% (109/334), dont 25% (82/334) de cas où l'indication n'était pas précisée (Tableau 3).

La fréquence d'administration n'était pas renseignée dans 40% des cas (135/334), d'une fois par jour dans 35% des cas (117/334) et biquotidienne dans 21% des cas (70/334).

Molécules incriminées

Les molécules les plus fréquemment incriminées étaient le triamcinolone (89/334, 27%), le flunisolide (86/334, 26%), le mometasone (71/334, 21%) et le fluticasone (39/334, 12%) (Tableau 4 ; figure 1).

Caractéristiques des patients

L'âge des patients concernés variait de 14 mois à 92 ans avec une moyenne de 56,05 ans.

Les femmes sont légèrement plus représentées à 57% (190/334), contre 40% (134/290) d'hommes (ratio H/F 0,71). Dans 3% des cas (10/334) le sexe n'était pas renseigné (Tableau 5).

Nature des EI déclarés

La nature des EI déclarés était très variée, raison pour laquelle nous les avons regroupés en sept différentes catégories (Tableau 2) :

- La majorité des EI déclarés étaient de type ORL ou respiratoires (108/334, 32%) comme par exemple rhinite, épistaxis, sinusite, toux ou dyspnée.

- La deuxième catégorie la plus représentée était celle des EI liés au produit ou à son utilisation (59/334, 18%) : les erreurs de dose, mauvaise utilisation, problème d'efficacité, etc.
- La catégorie des EI généraux ou divers (59/334, 18%) regroupe des EI très variés parmi lesquels vertiges, douleurs diffuses, somnolence, altération de l'état général, dysurie, trouble endocrinien, palpitations, cancer mammaire, décès, etc.
- On trouvait ensuite des EI neuro-psychiatriques (32/334, 10%) de type céphalées, insomnie, dépersonnalisation, confusion, psychose, dépression, spasmes, etc.
- Des EI sensoriels (24/334, 7%) : anosmie, agueusie, hypoacousie, dysesthésie, et trouble visuel.
- Des EI ophtalmologiques (17/334, 5%) : conjonctivite, glaucome, cataracte, etc.
- Des EI touchant la face et la cavité buccale (14/334, 4%) : xérostomie, œdème, douleur, etc.
- Des EI dermatologiques (14/334, 4%) : urticaire, prurit, alopecie, eczéma, érythème, etc.
- Et des EI gastro-intestinaux (7/334, 2%) : diarrhée, reflux gastro-œsophagien, poussée de Crohn.

Tableau 2 : Description et gravité des effets indésirables déclarés

TYPE D'EI	TOTAL (n=334)	GRAVES (n=44)	NON GRAVES (n=290)
EI sensoriels	24 (7%)	5 (11%)	19 (6%)
Anosmie	6	1	7
Ageusie	5	2	3
Hypoacousie	1	0	1
Surdité unilatérale	1	1	0
Trouble sensoriel SP	1	1	0
Hypoesthésie	2	0	2
Paresthésies	2	0	2
Trouble visuel	4	0	4
EI ophtalmologiques	17 (5%)	6 (14%)	11 (4%)
Problème oculaire	2	0	2
Photophobie	1	0	1
Conjonctivite	4	0	4
Xérophtalmie	1	0	1
Cataracte	3	2	1
Glaucome	3	1	2
Douleur yeux	1	1	0
DMLA	1	1	0
Hyperhémie conjonctivale	1	1	0
EI dermatologiques	14 (4%)	2 (5%)	12 (4%)
Eczéma/DA	1	0	1
Prurit	2	0	2
Rash	2	0	2
Angio-oedème	1	0	1
Urticaire	3	0	3
Xérose cutanée	1	0	1
Alopécie/trouble des phanères	2	0	2
Erythème facial	1	1	0
Erythème multiforme	1	1	0
EI ORL/respiratoires	108 (32%)	7 (16%)	101 (35%)
Epistaxis	33	0	33
Rhinite	40	1	39
Douleur nasale	3	1	2
Perforation septale	1	1	0
Toux	4	0	4
Sinusite	4	0	4
Pharyngite	10	1	9
Dyspnée	5	1	4
Dysphonie	2	0	2
Pneumopathie	1	0	1
Otite virale	2	0	2
Otalgie	1	0	1
Laryngite	1	1	0
Bronchite	1	1	0
EI neuro-psychiatriques	32 (10%)	5 (11%)	27 (9%)
Céphalées	11	1	10
Insomnie	5	1	4
Asthénie	4	0	4
Dépersonnalisation	3	0	3
Anxiété	1	1	0
Psychose	1	1	0
Dépression	1	0	1
Confusion	1	0	1
Déficience mentale	1	0	1
Dysarthrie	1	1	0
Hypertonie	1	0	1
Spasmes	2	0	2

EI gastro-intestinaux	7 (2%)	1 (2%)	6 (2%)
Diarrhée	3	0	3
Epigastralgie	1	0	1
Nausée	1	0	1
RGO	1	0	1
Poussée Crohn	0	1	0
EI bucco-facial	14 (4%)	2 (5%)	12 (4%)
Œdème facial	1	0	1
Œdème buccal	1	0	1
Œdème lingual	1	1	0
Xérostomie	3	0	3
Aptose	1	1	0
Douleur faciale	2	0	2
Blessure faciale	5	0	5
EI divers/généraux	59 (18%)	13 (30%)	46 (16%)
Décès	1	1	0
Cancer mammaire	1	1	0
Hypersensibilité/bronchospasme	4	4	0
Trouble rénal	1	1	0
Syndrome grippal	1	0	1
Malaise	1	0	1
Somnolence	2	0	2
Prise pondérale	1	0	1
Vertiges	7	0	7
Frissons	1	0	1
Arthralgies	1	0	1
Douleurs diffuses	3	0	3
Aggravation/AEG	1	1	5
Insuffisance surrénalienne	2	2	0
Trouble glycémique	1	1	0
Infection	1	0	1
Décoloration des muqueuses	1	0	1
Dysurie/RAU	2	1	1
Métrorragies	1	0	1
OMI	1	0	1
Adénopathies	1	0	1
Douleur thoracique	1	0	1
Palpitations	2	0	2
Ostéonécrose	1	0	1
Flushing	1	0	1
Kyste	1	0	1
Examens biologiques perturbés	3	1	2
Non précisé	10	0	10
EI produit / utilisation	59 (18%)	3 (7%)	56 (19%)
Erreur dose/utilisation	27	1	26
Inefficacité/perte efficacité	27	2	25
Problème de produit	4	0	4
Syndrome de sevrage	1	0	1

EI : effet indésirable

AEG : altération de l'état général

DA : dermatite atopique

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

OMI : œdème des membres inférieurs

RAU : rétention aiguë d'urines

RGO : reflux gastro-œsophagien

Devenir des patients

Le devenir des patients n'était pas précisé dans la plupart des cas (180/334, 54%).

Dans les autres cas le patient était soit déclaré guéri (89/334, 27%), non guéri (48/334, 14%), en cours de guérison (16/334, 5%) ou guéri avec séquelles (1/334, 0,3%) (Tableau 7).

Les EI graves

Caractéristiques des cas d'EI graves déclarés

Il y avait 44 EI graves déclarés, soit 13%.

Les critères de gravité étaient liés à une hospitalisation causée ou prolongée (5/44, 11%), un handicap (4/44, 9%), un cas de nécessité d'un traitement à vie (2%) et il y avait un décès (2%). Mais la plupart de ces critères étaient déclarés « Autres » (31/44, 70%) et pour deux cas le critère de gravité n'était pas précisé (5%).

Les déclarants d'EI graves étaient à 50% des patients ou non professionnels de santé (22/44). Les autres étaient pharmaciens dans 23% des cas (10/44), 11% étaient médecins (5/44), 7% étaient d'autres professionnels de santé (3/44) et 5% étaient avocats (2/44). Dans 5 % des cas (2/44) la qualification du déclarant n'était pas indiquée.

Le « completeness score » ou score de remplissage était en moyenne de 0,455 et écart-type 0,247.

Les indications étaient les allergies et l'asthme à 45% (20/44) et les rhino-sinusites et polyposes à 41% (18/44). Elle n'était pas indiquée dans 14% des cas (6/44) (Tableau 3).

	TOUS (n=334)	GRAVES (n=44)	NON GRAVES (n=290)	p=
ALLERGIES / ASTHME	121 (36%)	20 (45%)	101 (34%)	0,23
RHINO-SINUSITE / POLYPES	104 (31%)	18 (41%)	86 (30%)	0,18
AUTRES	109 (33%)	6 (14%)	103 (36%)	0,01

Molécules suspectées d'EI graves

La molécule la plus fréquemment incriminée dans le groupe des EI graves était le flunisolide (14/44, 32%), puis le mometasone (13/44, 30%), le triamcinolone (5/44, 11%), le budesonide (4/44, 9%), le ciclesonide (4/44, 9%), le beclométasone (2/44, 5%) et le fluticasone (2/44, 5%) (Tableau 4 et figure 1). Ces résultats différaient de ceux du groupe des EI non graves ($p=0,01$).

On remarque que le tixocortol n'était incriminé dans aucun EI grave : il y avait en réalité assez peu d'EI déclarés incriminant le tixocortol (8/334, 2%) et aucun d'entre eux ne précisait la gravité. Nous les avons donc classés dans le groupe des EI non graves selon l'hypothèse du biais maximal.

Le test exact de Fisher mettait en évidence des différences significatives entre les deux groupes : le triamcinolone était moins souvent suspecté d'EI graves que d'EI non graves ($p=0,01$) tout comme le fluticasone ($p=0,14$). La tendance inverse s'observe pour le ciclesonide ($p=0,02$), ainsi que pour le mometasone ($p=0,16$).

	TOUS = 334	GRAVES = 44	NON GRAVES = 290	p =
<u>Completeness score :</u>				
Moyenne non précisé	0,486 3	0,455 0	0,785 3	0,49
<u>Molécules :</u>				0,01
Beclométasone	15 (0,04)	2 (0,05)	12 (0,04)	1
Budesonide	17 (0,05)	4 (0,09)	13 (0,04)	0,26
Ciclesonide	9 (0,03)	4 (0,09)	5 (0,02)	0,02
Flunisolide	86 (0,26)	14 (0,32)	71 (0,24)	0,35
Fluticasone	39 (0,12)	2 (0,05)	37 (0,13)	0,14
Mometasone	71 (0,21)	13 (0,30)	56 (0,19)	0,16
Tixocortol	8 (0,02)	0	8 (0,03)	0,60
Triamcinolone	89 (0,27)	5 (0,11)	84 (0,29)	0,01

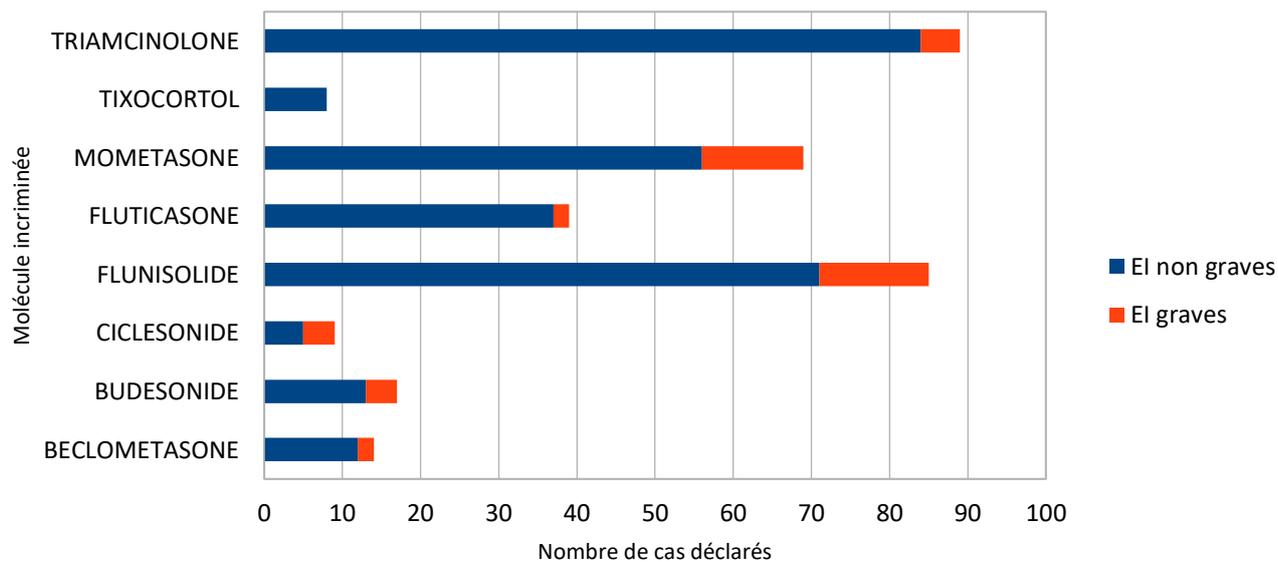


Figure 1 : Molécules incriminées

Caractéristiques de l'échantillon des El graves

L'âge variait de 14 mois à 88 ans, et la moyenne était de 55,7.

Concernant le sexe, les femmes étaient à nouveau plus représentées à 59% (26/44) contre 41% (18/44) d'hommes (ratio H/F 0,69). Ces variables étaient comparables entre les 2 groupes avec respectivement $p=0,99$ et $p=1$ (Tableau 5).

	TOUS = 334	GRAVES = 44	NON GRAVES = 290	$p = 0,15$
Âge :				
Moyenne	56,049	55,7	57,74	$p = 0,99$
<18		3	14	
non précisé		9	9	
Sexe :				
F	190 (0,57)	26 (0,59)	164 (0,57)	
H	134 (0,40)	18 (0,41)	116 (0,40)	
non précisé	10 (0,03)	0	10 (0,03)	
H/F	0,71	0,69	0,71	$p = 1$

Nature des EI graves

- Les EI généraux et divers étaient les plus représentés (13/44, 30%). Leur nature était variée et on y retrouvait notamment hypersensibilité, insuffisance rénale, insuffisance surrénalienne, trouble glycémique, rétention urinaire, cancer mammaire et décès.
- Venaient ensuite les EI ORL et respiratoires (7/44, 16%) parmi lesquels on peut citer la perforation septale, la douleur, la dyspnée ou l'inflammation.
- Il y avait 14% (6/44) d'EI ophtalmologiques, représentés par la cataracte, le glaucome, la douleur oculaire et la DMLA.
- Les EI neuro-psychiatriques étaient de type céphalée, insomnie, anxiété, psychose et dysarthrie et représentaient 11% (5/44) des EI graves.
- Les EI sensoriels de type agueusie, anosmie et surdité unilatérale étaient également à 11% (5/44).
- Il y avait 7% (3/44) d'EI liés au produit ou à son utilisation parmi lesquels des erreurs de dose et des problèmes d'efficacité.
- Deux cas concernaient face ou la cavité buccale (5%), un cas d'œdème lingual et un cas d'aph-tose chez un nourrisson.
- Il y avait également deux EI dermatologiques (5%), soit un érythème facial et un érythème multiforme.
- Et il y avait un EI gastro-intestinal (2%) de poussée de Crohn.

Le test exact de Fisher mettait en évidence des différences significatives entre les deux groupes : les EI de type ophtalmologiques ($p=0,01$) et généraux ou divers ($p=0,04$) étaient plus fréquemment observés dans le groupe des EI graves, tandis que les EI ORL et respiratoires ($p=0,02$) et les EI liés au produit ou à son utilisation ($0,05$) y étaient moins représentés (Tableau 6).

	TOUS	GRAVES	NON GRAVES	p=
n =	334	44 (0,13)	290 (0,87)	0,15
El ORL/respiratoires	108 (0,32)	7 (0,16)	101 (0,35)	0,02
El sensoriels	24 (0,07)	5 (0,11)	19 (0,06)	0,22
El neuro-psychiatriques	32 (0,10)	5 (0,11)	27 (0,09)	0,59
El oro-faciaux	14 (0,04)	2 (0,05)	12 (0,04)	1
El ophtalmologiques	17 (0,05)	6 (0,14)	11 (0,04)	0,01
El dermatologiques	14 (0,04)	2 (0,05)	12 (0,04)	1
El gastro-intestinaux	7 (0,02)	1 (0,02)	6 (0,02)	1
El généraux / divers	59 (0,18)	13 (0,30)	46 (0,16)	0,04
El produit / utilisation	59 (0,18)	3 (0,07)	56 (0,19)	0,05

El : effet indésirable

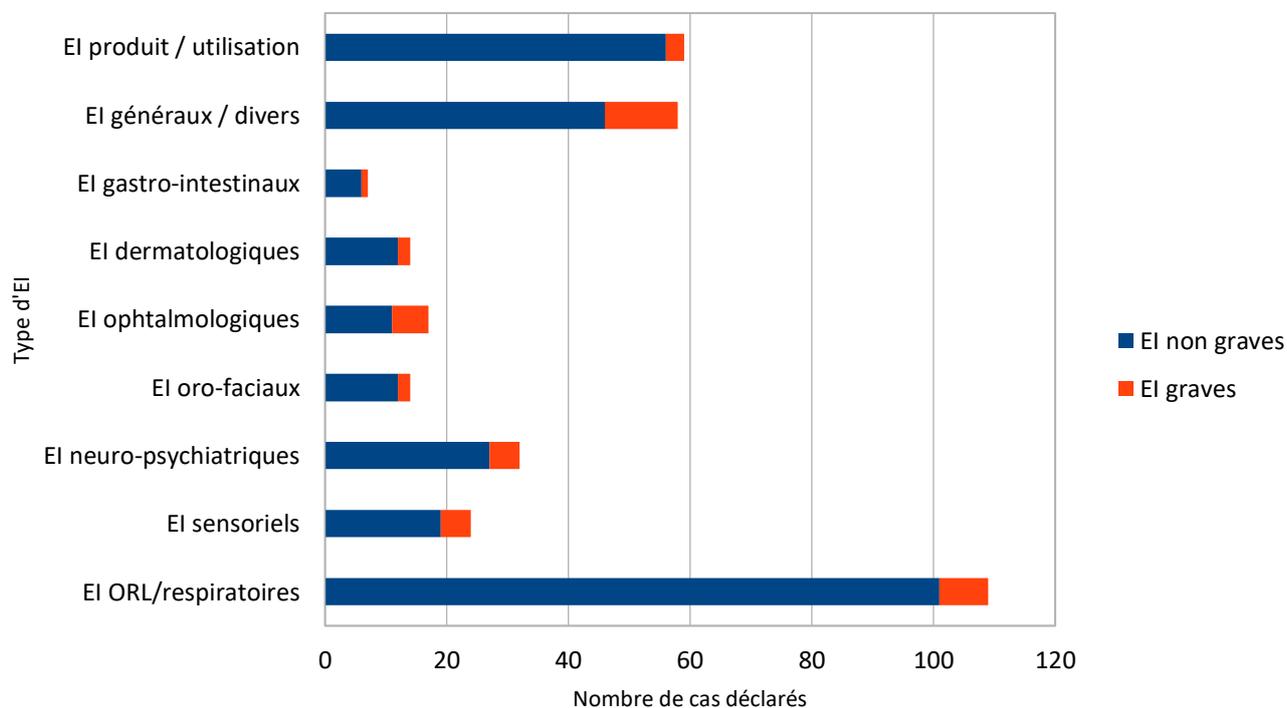


Figure 2 : Types d'effets indésirables graves / non graves

Devenir des patients ayant présenté un EI grave

Le devenir n'était pas précisé dans la majorité des cas (28/44, 63%). Dix ont été guéris (10/44, 23%), deux étaient en cours de guérison (2/44, 5%) et quatre étaient déclarés non guéris (4/44, 9%), dont un décédé.

Le test exact de Fisher appliqué pour chacune de ces catégories de devenir n'a pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes (Tableau 7).

	TOUS (n=334)	GRAVES (n=44)	NON GRAVES (n=290)	p-value
Inconnu	180 (0,54)	28 (0,63)	152 (0,52)	0,19
Guéri	89 (0,27)	10 (0,23)	79 (0,27)	0,59
Guérison en cours	16 (0,05)	2 (0,05)	14 (0,05)	1
Guéri avec séquelles	1 (0,003)	0	1 (0,003)	1
Non guéri	48 (0,14)	4 (0,09)	44 (0,15)	0,36

DISCUSSION

Rappel des principaux résultats

Dans notre étude, les molécules les plus fréquemment incriminées étaient le triamcinolone (27%) et le flunisolide (26%). Pour les EI graves il s'agissait du flunisolide (32%) et du mometasone (30%).

Les EI non graves étaient le plus souvent de type ORL ou respiratoires (35%) ou liés à un problème de produit ou d'utilisation (19%), tandis que les EI graves étaient le plus souvent généraux ou divers (27%), ORL ou respiratoires (18%) et ophtalmologiques (14%).

Apports de l'étude

A notre connaissance, il s'agit de la première série de cas concernant les EI des corticothérapies utilisées par voie nasale. Bien qu'il s'agisse d'une étude de faible niveau de preuve, elle reste pertinente du fait du peu de données disponibles (6).

Il s'agit d'un travail utile en pratique courante car les pathologies atopiques sont des motifs de consultation très fréquents en médecine générale (7). Ainsi, les corticothérapies par voie nasale sont très utilisées en soins premiers.

Cohérence externe des résultats

Population cible

Cette étude a montré que les EI sous corticothérapie nasale déclarés concernaient aussi bien les hommes que les femmes avec un ratio de 0,71 en faveur des femmes, et que cette tendance était observée dans les deux groupes ($p=1$). Tous les âges étaient également concernés.

Les études existantes n'ont pas étudié le rôle du genre ni de l'âge des patients dans la survenue d'EI sous corticothérapie nasale et il est clair que davantage d'études s'intéressant à ces EI doivent être réalisées (6,10).

Molécules incriminées et pharmacodynamie

Dans notre étude, toutes les molécules sont suspectées d'avoir causé des EI locaux et systémiques et elles sont toutes suspectées d'EI graves, qu'elles soient de première ou de seconde génération. La seule exception est le tixocortol qui ne représente que 2% des cas, pour lesquels la gravité n'était pas indiquée donc classés dans le groupe des EI non graves.

Pour la corticothérapie nasale, la volonté d'améliorer l'efficacité locale des molécules tout en limitant au maximum le risque de passage systémique a guidé la recherche dans le développement de nouvelles molécules. De nombreuses études démontrent que la biodisponibilité systémique des molécules de seconde génération est infime (<1%). Cette caractéristique n'écarte pourtant pas le risque d'EI systémiques, car les mécanismes de survenue de ces EI sont complexes et toujours débattus (11).

Ces molécules sont toutes dérivées du cortisol, elles présentent la même base structurale qui leur confère des propriétés communes (12). A l'inverse, leurs différences structurales entraînent des différences d'activité importantes pouvant porter sur : l'affinité au récepteur, le caractère lipophile, l'effet anti-inflammatoire et la résistance à la dégradation par les estérases. Même si les liens entre ces propriétés et l'efficacité clinique ne sont pas évidents, ces différences vont déterminer l'efficacité propre d'une molécule ainsi que sa biodisponibilité, qui est directement corrélée au risque de survenue d'EI systémique (13).

Dans ce contexte, les molécules de seconde génération sont plus lipophiles, ce qui favorise leur absorption et leur rétention dans la muqueuse nasale et donc leur exposition aux récepteurs. L'affinité au récepteur est également accrue comparativement aux molécules de première génération. Cependant, en cas de passage systémique, une molécule hautement lipophile risque de s'accumuler dans d'autres tissus et entraîner ainsi des EI (14).

On estime que lors de l'administration d'une corticothérapie par voie nasale environ 70% du produit est avalé et sera métabolisé par le foie tandis que 30% sera absorbé par la muqueuse nasale (2,15,16). La biodisponibilité systémique des corticoïdes ainsi administrés dépend de l'absorption aussi bien nasale qu'intestinale et de la clairance hépatique (2,17) (Annexe 1).

Les molécules de seconde génération sont donc probablement mieux tolérées car elles sont notamment plus lipophiles. Cependant elles sont sans doute responsables d'EI systémiques dont les mécanismes de survenue sont encore mal connus.

Effets indésirables sous corticothérapie nasale

El locaux

D'après les études existantes, les EI locaux semblent être les plus fréquents et le plus souvent bénins (épistaxis, pharyngite, rhinite), tandis que les EI locaux graves sont rares mais possibles : atrophie de la muqueuse nasale, ulcération, ou perforation septale (2,18).

Afin de les prévenir, Benninger et al., recommande une technique d'utilisation appropriée des corticostéroïdes en pulvérisation nasale (19) (Tableau 8).

Tableau 8 : Technique recommandée pour l'utilisation des corticostéroïdes par voie nasale

1) Tenir sa tête droite
2) Mouchage délicat du nez afin de retirer l'excès de mucus
3) Insérer la buse dans la narine
4) Orienter le spray vers l'extérieur en direction de la portion externe de l'œil ou du pavillon de l'oreille homolatérale (si possible utiliser la main controlatérale afin de ne pas diriger le jet en direction du septum)
5) Activer le spray comme recommandé par le fabricant et respecter la posologie recommandée par le médecin
6) Inspirer doucement par le nez pendant l'activation du spray
7) Expirer par le nez

Dans notre étude, il n'a pas été possible de faire la distinction avec précision entre les EI locaux et systémiques, en raison du caractère inclassable ou parfois vague des termes utilisés pour décrire l'EI. Ceci est dû en partie aux limites de la classification MedDRA.

Nos résultats montrent cependant que les EI locaux tels que l'épistaxis ou la rhinite sont effectivement le plus souvent bénins, mais ils ne sont pas les plus fréquemment rapportés. En effet, la catégorie des EI ORL ou respiratoires, qui est principalement la seule correspondant à ce type d'EI, ne représente que 33% de la totalité des EI déclarés et 18% des EI graves. Même si certains EI sont inclassables (erreur de dose, problème de produit...), il est évident que la plupart des EI suspectés déclarés sont de nature systémique.

El systémiques

Nos résultats retrouvent des EI de nature très variée, qui correspondent à de possibles EI systémiques des corticothérapies par voie nasale. Les EI les plus fréquemment rencontrés dans notre étude sont les EI de type ORL ou respiratoires (33%), majoritairement représentés par l'épistaxis et la rhinite. Si l'on exclut cette catégorie d'EI et celle des EI liés au produit ou à son utilisation (18%), on peut considérer que les EI déclarés restants correspondent aux EI systémiques de notre étude. Ceux-ci représentent 49% de tous les EI (166/334), et 75% des EI graves (33/44).

Les EI systémiques sont difficiles à diagnostiquer, leurs manifestations cliniques sont souvent trompeuses et leurs mécanismes de survenue sont débattus. Les corticothérapies nasales entraînent des effets systémiques que l'on peut observer à l'aide de marqueurs et de tests biologiques, mais le lien entre ces effets systémiques et la survenue d'un EI clinique reste flou. D'après Allen (17), même s'il y a eu peu de cas rapportés au cours de l'usage extensif des corticothérapies nasales depuis de nombreuses années, il est important d'examiner le risque de survenue d'EI systémiques pour plusieurs raisons :

- 1) Des produits toujours plus efficaces sont développés et les corticothérapies par voie nasale sont plus largement prescrites, de façon plus prolongée et à des patients jeunes ou âgés chez qui un excès modéré de cortisol pourrait affecter la croissance ou le métabolisme osseux.
- 2) Pour les patients traités également par corticoïdes inhalés ou cutanés, le passage systémique pourrait être significatif.
- 3) La muqueuse nasale est abondamment vascularisée, les corticostéroïdes administrés par voie nasale y sont donc directement absorbés sans être inactivés ; il est donc raisonnable de penser qu'il en résulte une forte biodisponibilité systémique de certaines des molécules en question.
- 4) Une grande quantité du produit administré par voie nasale est absorbée par voie intestinale. Pour éviter la survenue d'EI systémiques, les molécules stéroïdiennes doivent être inactivées par le premier passage hépatique mais ce degré d'inactivation varie considérablement parmi les molécules couramment utilisées.
- 5) La prescription conjointe d'une corticothérapie nasale et inhalée est l'association de corticothérapies la plus fréquente en soins premiers, et sa fréquence augmente.

Syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing (SC) associe tous les symptômes de l'hypercorticisme et est donc un EI systémique de corticothérapie. Ces symptômes sont extrêmement variés et un grand nombre d'entre eux apparaissent dans notre liste d'EI déclarés : les EI neuro-psychiatriques (insomnie, céphalées, psychose), sensoriels, gastro-intestinaux, ophtalmologiques (cataracte, glaucome), dermatologiques (troubles de phanères), ou généraux et divers (insuffisance surrénalienne, trouble glycémique, ostéonécrose, palpitations, dysurie...).

Le SC iatrogène est la cause la plus fréquente de SC (20). Il s'agit d'un défi diagnostique car aucun symptôme n'est pathognomonique et beaucoup sont peu spécifiques. Ces symptômes sont très nombreux et variés : retard de croissance et prise de poids chez l'enfant, obésité, EI cutanés (vergetures, ecchymoses spontanées), dysménorrhée, ostéoporose, ostéonécrose aseptique, pancréatite, hypertension artérielle, troubles psychiatriques, amyotrophie des ceintures, hypertension intracrânienne bénigne... On peut également citer les EI ophtalmologiques : glaucome, cataracte et décollement de rétine. Une insuffisance surrénalienne est également possible et observée uniquement dans le SC iatrogène, par suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).

Certains patients présentent un pseudo-SC, ce qui complique encore le diagnostic. Il s'agit d'un hypercorticisme léger à modéré dû à une suractivité chronique de l'axe HHS. On peut le différencier d'un SC en réalisant un test à la CRH, qui sera négatif dans le cas d'un pseudo-SC (21).

Effets sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)

Il est difficile dans notre étude de mettre en évidence les effets des corticothérapies nasales sur l'axe HHS. Nos résultats comportent cependant un cas d'insuffisance surrénalienne et un syndrome de sevrage. La principale action des molécules stéroïdiennes sur l'axe HHS est le rétro-contrôle négatif sur l'ACTH et la CRH qui entraîne une diminution de la sécrétion de cortisol. La cortisolémie et le dosage du cortisol libre urinaire sont des indicateurs de la biodisponibilité systémique, mais celle-ci n'entraîne pas nécessairement un risque d'EI clinique. Les tests de stimulation de l'axe HHS (test à l'ACTH ou CRH) ont une meilleure valeur prédictive positive pour le risque d'EI systémique sous corticothérapie nasale. Beaucoup d'études ont été réalisées à plus ou moins long terme en utilisant ces outils afin d'évaluer l'effet des corticothérapies nasales sur l'axe HHS, et aucune n'a retrouvé d'impact significatif (2,17,22).

Effets sur la densité osseuse

Notre étude ne comporte aucun cas d'ostéoporose et un seul cas d'ostéonécrose. On sait que les corticostéroïdes systémiques ont un effet négatif sur le métabolisme osseux à la fois en déséquilibrant l'activité ostéoblastique et ostéoclastique, et en diminuant la sécrétion d'hormones sexuelles (22). L'augmentation de l'excrétion urinaire de calcium et l'inhibition de sa réabsorption intestinale entraînent un déficit en calcium et un hyperparathyroïdisme secondaire.

Si l'on connaît bien les effets des corticostéroïdes sur le métabolisme osseux, il n'est pas évident de les observer chez les patients sous corticothérapie nasale, car de multiples facteurs confondants existent. Ces facteurs incluent l'histoire nutritionnelle et héréditaire, la sévérité de la maladie sous-jacente, l'activité physique et l'exposition préalable à une corticothérapie orale (17). De plus, aucune étude n'a traité ou suivi des patients sur une durée suffisamment longue pour pouvoir évaluer le risque d'ostéoporose des corticothérapies nasales au long cours (6).

Effets sur la croissance

Dans notre étude on constate que certains EI sont possibles chez des enfants, comme par exemple rhinite, épistaxis et aphtose. Certains de ces EI sont nature systémique : un cas de somnolence, une insomnie et deux cas d'insuffisance surrénalienne grave.

Pour évaluer l'effet sur la croissance des corticothérapies nasales il est nécessaire de réaliser des études qui suivent les enfants traités au long cours pendant une durée suffisamment longue. On sait que les corticostéroïdes diminuent la sécrétion de GH (growth hormone), inhibent l'activité de l'IGF1 (insulin like growth factor 1), diminuent l'expression du récepteur de la GH et suppriment la synthèse du collagène ainsi que la production surrénalienne d'androgènes (2).

Aucune étude n'a montré de risque de retard de croissance pour les enfants traités par corticothérapie nasale aux doses recommandées, mais à l'inverse aucune n'a été menée sur une durée assez longue pour exclure ce risque (6). Skoner et al. a mis en évidence, dans un essai en double aveugle contre placebo, un ralentissement significatif de la croissance chez des enfants traités par beclométasone dipropionate intranasal deux fois par jour pendant un an, mais sans pour autant observer d'effet biologique sur l'axe HHS avec les tests et marqueurs (23).

La *US Food and Drug Administration Pulmonary and Allergy Drug Advisory Panel* a recommandé en 1998 d'intégrer aux notices de tous les corticostéroïdes intranasaux la mention suivante :

« Il a été mis en évidence que les corticostéroïdes, y compris ceux administrés par voie nasale, entraînaient une diminution de la vitesse de croissance des enfants et adolescents... Les effets à long terme de cette diminution, dont l'impact sur la taille adulte définitive, sont inconnus... La croissance des enfants et des adolescents traités par corticothérapie nasale devrait être surveillée, et les effets potentiels sur la croissance devraient être pris en compte par rapport aux bénéfices cliniques obtenus et aux éventuelles alternatives thérapeutiques disponibles. Afin de minimiser les effets systémiques des corticothérapies nasales, tous les patients devraient bénéficier d'une titration pour déterminer la dose minimale efficace » (17).

Effets oculaires

Notre étude comporte des EI ophtalmologiques, notamment trois cas de glaucome et trois cas de cataracte. Certaines études ont suggéré que les corticothérapies par voie nasale pourraient entraîner une élévation de la pression intra-oculaire ou la formation de cataracte, mais ces EI n'ont pas été constatés dans les études les plus récentes (24,25). Des études plus longues sont nécessaires afin d'affirmer avec certitude la sécurité oculaire de ces traitements (26).

Utilisation pendant la grossesse

Notre étude ne retrouve pas d'EI survenu dans un contexte de grossesse. Les corticothérapies nasales sont le traitement de première ligne de la rhinite allergique pendant la grossesse, et leur utilisation dans ce contexte a augmenté au cours des dernières décennies. Leur efficacité est démontrée et la sécurité d'utilisation a été étudiée par de nombreuses études (27,28).

Il n'a pas été observé d'augmentation des risques de malformation congénitale majeure, de retard de croissance intra-utérin, ni de fausse-couche spontanée. Il a cependant été observé une majoration significative du risque de déficience respiratoire lors de l'utilisation pendant le premier trimestre de grossesse. Il est nécessaire de poursuivre les investigations afin de mieux évaluer ces risques (29).

Interactions médicamenteuses

Association avec corticothérapie inhalée et/ou cutanée

Notre étude ne permet pas d'évaluer l'association de la corticothérapie nasale à d'autres corticothérapies locales. On constate cependant que l'asthme et les allergies représentaient 36% (121/334) des indications, et il est très fréquent que ces traitements soient associés chez les patients au terrain atopique. La prévalence des pathologies atopiques (rhinite allergique, asthme et eczéma ou dermatite) augmente de façon importante depuis plusieurs décennies. On estime qu'un enfant atteint d'une de ces pathologies a un risque multiplié par trois d'en développer une seconde (7). La biodisponibilité des corticostéroïdes inhalés a été mieux étudiée et est supérieure à celle des corticostéroïdes administrés par voie nasale. L'association de plusieurs corticothérapies locales majore le passage systémique des molécules stéroïdiennes et le risque de survenue d'EI systémiques (23).

Association avec les inhibiteurs du cytochrome P450

Notre étude ne permet pas non plus d'évaluer l'association de la corticothérapie nasale avec les traitements inhibiteurs du cytochrome P450, mais elle constitue un facteur de risque supplémentaire de survenue d'EI systémiques. Les corticostéroïdes sont métabolisés par le foie grâce au cytochrome P450, principalement par l'iso-enzyme P450 3A4 (30). Lorsqu'ils sont co-administrés, les médicaments qui inhibent cet iso-enzyme majorent la cortisolémie, et de manière similaire les médicaments qui stimulent ou induisent cet iso-enzyme vont diminuer la cortisolémie.

Parmi les inhibiteurs de l'iso-enzyme P450 3A4 on trouve des antibiotiques comme les macrolides, des antifongiques comme fluconazole ou ketoconazole, l'amiodarone, les inhibiteurs calciques comme verapamil ou diltiazem, les statines et les antiviraux comme le ritonavir ou indinavir (31). Chez les patients dont le traitement associe une corticothérapie nasale ou inhalée et un de ces traitements au long cours, il est préférable de choisir une molécule comme le beclométasone qui est hydrolysé et non métabolisé par le cytochrome P450, contrairement au budesonide et au fluticasone (20).

Limites et biais de l'étude

Faible niveau de preuve

C'est une étude épidémiologique descriptive à partir d'une série de cas, qui est par définition une étude de niveau 4. De plus le nombre de sujets nécessaires n'a pas été calculé, et ce d'autant plus qu'il n'était pas pertinent.

Analyses statistiques basées sur des éléments déclaratifs

De nombreuses données sont manquantes, comme le caractère grave ou non grave de l'EI dans 6,3% des cas (21/334). Nous avons décidé de ne pas les exclure et de les considérer comme non graves, selon l'hypothèse du biais maximal.

Les termes utilisés pour décrire l'EI sont souvent imprécis et ne permettent pas de différencier avec précision les EI locaux et les EI systémiques. En effet, dans la classification MedDRA, plus les termes étudiés sont précis et plus il est difficile de les exploiter car ils deviennent très nombreux et non pertinents. Nous avons donc choisi de nous intéresser aux termes les plus généraux.

Par ailleurs, nous n'avons pas pu étudier les traitements associés. Notre version de VIGIBASE® ne nous permettait pas d'avoir accès à ces traitements. Dans ce contexte, il est possible que la présence d'un EI soit liée à d'autres traitements plutôt qu'aux corticoïdes étudiés.

La sous-notification des EI

Le taux de notification en pharmacovigilance ne peut être assimilé au taux d'incidence. En effet, cette étude ne prend pas en compte les nombreux facteurs de la sous-notification des EI par les professionnels de santé, parmi lesquels la non-reconnaissance de l'EI.

D'après Hazel et coll. (32), un taux de correction standard, basé sur l'estimation de la sous-notification des EI au nombre d'évènements déclarés, ne permet pas d'estimer le nombre d'EI imputables à un médicament. Dans ce contexte, on estime que seuls 5% des EI sont déclarés. Ceci explique notre faible effectif alors qu'il s'agit de molécules utilisées très couramment en soins premiers.

CONCLUSION

Ainsi, le risque de survenue d'EI est à considérer et à intégrer dans le rapport bénéfice-risque pour toute prescription de corticothérapie par voie nasale. Quel que soit le choix de la molécule et le patient concerné, des EI sont possibles, parfois graves, et leur expression clinique est très variée en ce qui concerne les EI systémiques.

La surveillance des patients traités au long cours doit être stricte et les signes d'excès de cortisol doivent être régulièrement recherchés.

Dans ce contexte, il est indispensable d'effectuer des études à plus long terme pour bien évaluer ces risques et améliorer la compréhension des effets systémiques de ces traitements.

Les médecins et les patients doivent être informés de l'existence d'un risque de survenue d'EI graves, quelle que soit la durée du traitement, afin de limiter les doses prescrites, les abus, et prévenir les EI systémiques.

La déclaration des EI par les professionnels de santé est une démarche essentielle pour faire progresser la sécurité des patients. Les médecins généralistes sont d'ailleurs des acteurs privilégiés dans cette mission de santé publique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Demoly P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol.* déc 2008;29(6):403-13.
2. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(1):1-12.
3. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 20 oct 2005;353(16):1711-23.
4. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH. Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* mai 1998;124(5):513-8.
5. Small CB, Hernandez J, Reyes A, Schenkel E, Damiano A, Stryszak P, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2005;116(6):1275-81.
6. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, Burton MJ. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane ENT Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 26 avr 2016 [cité 19 févr 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011996.pub2>
7. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2001;108(5 Suppl):S147-334.
8. ANSM - Bonnes pratiques de pharmacovigilance - février 2018.
9. Pharmacovigilance: assurer la sécurité d'emploi des médicaments - Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments, No. 09 octobre 2004: Programme OMS de pharmacovigilance internationale [Internet]. [cité 11 avr 2019]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6165f/5.html>
10. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AG. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane ENT Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 26 avr 2016 [cité 19 févr 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011993.pub2>
11. Blaiss MS. Safety considerations of intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* avr 2007;28(2):145-52.
12. Szeffler SJ. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2001;108(1 Suppl):S26-31.
13. Blaiss MS. Safety update regarding intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* déc 2011;32(6):413-8.
14. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy.* 2008;63(10):1292-300.

15. Lipworth BJ, Jackson CM. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for the new millennium. *Drug Saf.* juill 2000;23(1):11-33.
16. Gupta R, Fonacier LS. Adverse Effects of Nonsystemic Steroids (Inhaled, Intranasal, and Cutaneous): a Review of the Literature and Suggested Monitoring Tool. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. juin 2016 [cité 19 févr 2019];16(6). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11882-016-0620-y>
17. Allen DB. Systemic effects of intranasal steroids: an endocrinologist's perspective. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2000;106(4 Suppl):S179-190.
18. Scadding G, Erkan AN, Chau H, Maskell S. Audit of nasal steroid use and effectiveness in a rhinitis clinic. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* févr 2010;10(1):87-90.
19. Benninger MS, Hadley JA, Osguthorpe JD, Marple BF, Leopold DA, Derebery MJ, et al. Techniques of intranasal steroid use. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* janv 2004;130(1):5-24.
20. Raveendran AV. Inhalational Steroids and Iatrogenic Cushing's Syndrome. *Open Respir Med J.* 31 janv 2014;8:74-84.
21. Arnaldi G, Tirabassi G, Papa R, Furlani G, Trementino L, Cardinaletti M, et al. Human corticotropin releasing hormone test performance in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing state is enhanced by combined ACTH and cortisol analysis. *Eur J Endocrinol.* juin 2009;160(6):891-8.
22. Wilson AM, Sims EJ, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* oct 1998;102(4 Pt 1):598-604.
23. Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO, Chervinsky P, Morris RM, Seltzer JM, et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics.* févr 2000;105(2):E23.
24. Ahmadi N, Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Tumuluri K, Wilcsek G, et al. Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systematic review of controlled trials. *Rhinology.* déc 2015;53(4):290-302.
25. Derby L, Maier WC. Risk of cataract among users of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2000;105(5):912-6.
26. Sheth K. Evaluating the Safety of Intranasal Steroids in the Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2008;4(3):125.
27. Salib RJ, Howarth PH. Safety and tolerability profiles of intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Drug Saf.* 2003;26(12):863-93.
28. Gilbert C, Mazzotta P, Loebstein R, Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review. *Drug Saf.* 2005;28(8):707-19.

29. Bérard A, Sheehy O, Kurzinger M-L, Juhaeri J. Intranasal triamcinolone use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2016;138(1):97-104.e7.
30. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab.* déc 2002;3(6):561-97.
31. Daveluy A, Raignoux C, Miremont-Salamé G, Girodet P-O, Moore N, Haramburu F, et al. Drug interactions between inhaled corticosteroids and enzymatic inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol.* juill 2009;65(7):743-5.
32. Tandon VR, Mahajan V, Khajuria V, Gillani Z. Under-reporting of adverse drug reactions: A challenge for pharmacovigilance in India. *Indian J Pharmacol.* 2015;47(1):65-71.

ANNEXES

Annexe 1 : Mécanismes d'absorption des corticostéroïdes nasaux (17)

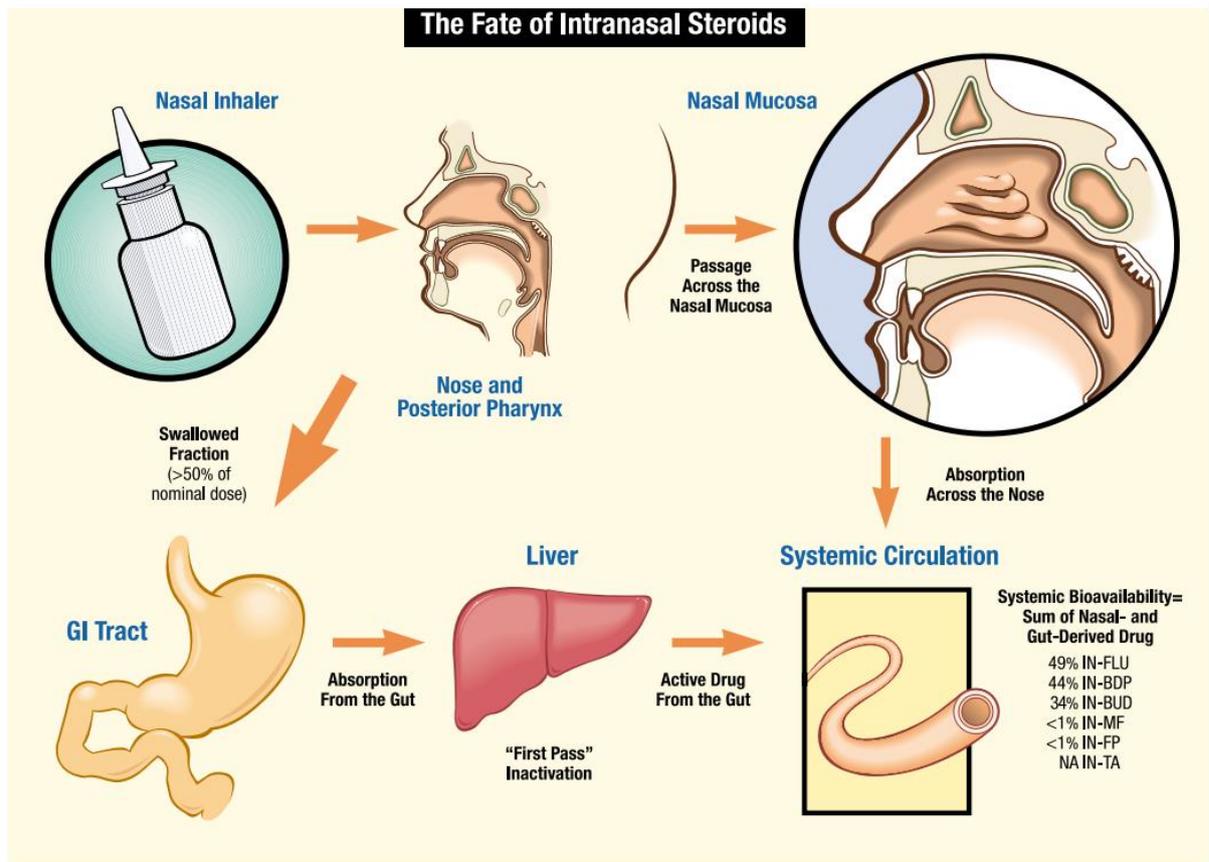


FIG 1. The fate of intranasal steroids. The amount of intranasal corticosteroid that reaches the systemic circulation is the sum of nasal and oral bioavailable fractions. The majority of the drug is swallowed, and systemic bioavailability will be determined by the absorption from the gastrointestinal tract and the degree of first-pass hepatic inactivation. The absorption of the fraction that is deposited on the nasal mucosa varies from drug to drug and is influenced by solubility characteristics and other factors. *NA*, not available. Estimated percentages of systemic bioavailability are from the following sources: IN-FLU,¹⁵ IN-BDP,¹⁰ IN-BUD,¹⁰ IN-MF,¹⁷ and IN-FP,^{10,18}

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen de l'UFR de Santé

ANNÉE DE SOUTENANCE : 2019

DE PIERREPONT Adeline

PROFIL DE TOLÉRANCE DES CORTICOTHÉRAPIES PAR VOIE NASALE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Introduction : En soins premiers, les corticothérapies par voie nasale sont très largement prescrites. On présume de leur bonne tolérance, mais des effets indésirables (EI) existent, dont les mécanismes restent encore mal connus. L'objectif principal est d'établir le profil de tolérance de ces corticothérapies en précisant le type d'EI, les patients et molécules concernés. L'objectif secondaire est de comparer ces caractéristiques en fonction de leur gravité.

Méthodes : Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive, multicentrique à partir d'une série de cas de la base de pharmacovigilance de l'OMS. Elle concerne tous les EI déclarés sur les trente dernières années pour lesquels une corticothérapie par voie nasale a été utilisée.

Résultats : L'interrogation de la base VIGIBASE® le 08/10/2017 a retrouvé 81 609 cas concernant des corticoïdes, dont 460 pour la voie nasale. 334 cas de bonne qualité ont été retenus (0,4%). Il y avait 13% d'EI graves. L'âge moyen était de 56 ans et les femmes étaient légèrement majoritaires (ratio 0,71). Ces caractéristiques étaient comparables en fonction de la gravité. Les molécules les plus fréquemment incriminées étaient triamcinolone, flunisolide et mométasone. Pour les EI graves, ces deux dernières étaient les plus représentées. La nature des EI déclarés était très variée. Les EI non graves étaient souvent de type ORL ou respiratoires (35%) ou liés à un problème de produit ou d'utilisation (19%). Les EI graves étaient plus souvent généraux ou divers (27%).

Conclusion : En conséquence, le risque de survenue d'EI est à considérer pour toute corticothérapie nasale. De manière générale, la déclaration des EI est une démarche essentielle pour faire progresser la sécurité des patients.

MOTS-CLÉS : corticostéroïdes, voie nasale, médecine générale

TOLERABILITY PROFILE OF INTRANASAL CORTICOSTEROIDS IN PRIMARY CARE

Background : In primary care, nasal corticosteroids are widely prescribed. Their tolerance is presumed, but adverse effects (AEs) exist, whose nature, frequency and gravity are still poorly known. The main objective of our study is to establish the safety profile of the nasal corticosteroids by specifying the type of AEs, affected patients and suspected drugs. The secondary objective is to compare these characteristics according to their severity.

Methods : This is a descriptive epidemiological study, multicentric from a series of cases of the WHO-pharmacovigilance database reported over the last thirty years. It concerns all reported AEs for which nasal corticosteroids have been suspected.

Results : The extraction of the VIGIBASE® database on 08/10/2017 found 81,609 cases concerning corticosteroids, including 460 cases for intranasal use. We retained 334 cases of good quality (0.4%). There were 13% serious AEs. The average age was 56 years old and women were slightly more represented (ratio 0.71). These characteristics were comparable concerning gravity status. The most frequently incriminated drugs were triamcinolone, flunisolide and mometasone. For serious AEs, these are the two last which were most represented. The nature of reported AEs was very various. Non-serious AEs were more often of ENT or respiratory type (35%), or related to a problem of product or use (19%). The serious AEs were more often of general or diverse type (27%).

Conclusion : Consequently, the risk of occurrence of potentially serious AEs must be considered for any prescription of intranasal corticotherapy. In general, the declaration of the AEs is an essential step to advance patients safety.

KEY WORDS : corticosteroids, intranasal, general medicine