



**HAL**  
open science

# Prévention des complications de la corticothérapie systémique en consultation de médecine interne au centre hospitalo-universitaire de Grenoble

Grégoire Fourcade

► **To cite this version:**

Grégoire Fourcade. Prévention des complications de la corticothérapie systémique en consultation de médecine interne au centre hospitalo-universitaire de Grenoble. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03416413

**HAL Id: dumas-03416413**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03416413>**

Submitted on 9 Nov 2021

**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.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)



ANNÉE : 2021

**PRÉVENTION DES COMPLICATIONS DE LA  
CORTICOTHÉRAPIE SYSTÉMIQUE EN CONSULTATION  
DE MÉDECINE INTERNE AU CENTRE HOSPITALO-  
UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : MÉDECINE INTERNE ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Par M. Grégoire FOURCADE

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 22/10/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury :

Mme la Pr Laurence BOUILLET

Membres :

M. le Dr Maxime LUGOSI (directeur de thèse)

M. le Pr Philippe GAUDIN

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers  
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers  
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale  
 MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale  
 PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine  
 PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale  
 MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

# *L*e serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

**“ Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. ”

# Remerciements

## *A mon jury de thèse :*

### Madame la Professeure Laurence BOUILLET, présidente du jury

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre encadrement au long de ces années d'internat. Je vous remercie particulièrement pour votre écoute lors des entretiens réguliers que vous mettez en place avec les internes du CHUGA, ainsi que les améliorations concrètes qui en découlent comme la mise en place récente des cours d'immunologie fondamentale.

### Monsieur le Docteur Maxime LUGOSI, membre du jury et directeur de thèse

Merci d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail. C'est au 3<sup>o</sup>A en tant qu'externe que j'ai eu l'illumination pour la médecine interne et je pense que le challenge incessant aux visites et ta bienveillance avec ton équipe et les patients y sont pour beaucoup. Merci de partager ton puit de connaissance avec les autres et d'être si abordable. Je suis impatient de repasser au 3<sup>o</sup>A !

### Monsieur le Professeur Philippe GAUDIN, membre du jury

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre encadrement lors de mon stage dans votre service. Je me rappelle votre gentillesse, mais aussi de vos examens cliniques costauds ! Promis je préviendrais l'ostéoporose cortico-induite !

### *Aux médecins :*

Je remercie tous les praticiens et assistants qui ont eu la patience de me former au cours de mes stages, notamment Dr. DEROUX, Dr. BOCQUET, Dr. MANSARD, Dr. BOSSERAY, Dr. PEJU, Dr. FORESTIER (E), Dr. ROGEAUX, Pr. EPAULARD, Dr. GORSE, Dr. VINZIO, Dr. FORESTIER (A), Dr. LAMBERT, Dr. QUETANT, Dr. FEDI, Dr. FALQUE, Pr. PISON, Pr. DEGANO, Pr. BAILLET, Dr. GILSON, Dr. DOUILLARD, Dr. FURNON, Dr. GASTALDI, Dr. GRANGE, Pr. DETANTE, Dr. BESSON, Dr. CASEZ, Dr. CUISENIER, Dr. MALLARET, Dr. VAILLANT, Dr. COCLITU, Dr. MOLINA, Dr. GRESSIN, Dr. COURBY, Pr. SCHWEBEL, Pr. TERZI, Dr. DARTEVEL, Dr. SIGAUD, Dr. RIGAUT, Dr. GALERNEAU, Dr. CORDIER, Dr. BOUGNAUD, Dr. CANDILLE, Dr. TURBIL.

### *A mes co-internes :*

Je remercie tous les co-internes qui ont dû me supporter :

- Kaaaaabiiiiiiii, mon véritable frère d'arme pour ce premier semestre dont les heures passées à dicter des courriers n'ont d'égal que la facture pour les woks commandés pour survivre !
- Hélo, qui a dû prendre en charge 2 « bizuths » de premier semestre pendant son passage en médecine interne !
- La team d'urgentiste de Chambéry : Briac qui nous ramène du Kouignamann de sa terre natale, Hugues qui est quelque part entre la Lune et Jupiter et Amandine qui finit le semestre avec plus de gardes que nous 3 réunit !
- Marie et Kévin mes co-internes de portée, probablement la meilleure promo du siècle (grâce à Marie qui nous prévient des séminaires et autres obligations sans lesquelles notre cursus aurait été nettement moins long avec Kévin) !
- Marie encore une fois mais c'est mérité comme on a fait la moitié de l'internat ensemble ! (et ce n'est pas fini !)
- Mathieu et Clémentin, le petit couple d'interniste toujours partant pour un pti bar.

- Orlane aussi costaud en PID qu'en course à pied.
- Mélo, Chloé, Salomé, Benoit, Sophie et les deux Nicolas, les « vieux » internes qui m'ont accueilli en médecine interne !
- Yanis, Hugo, Antoine, Laurianne, Duncan et Romain les « jeunes » internes que j'espère avoir aidé.
- La team féminine de med G de la clinique mutualiste.
- Juju, une personne extraordinaire qui a récemment eu un petit !
- Justin et Wass, le binôme d'HDJ pneumo qui nous régalaient de bonne ambiance.
- MC, Charlotte, Lisa, Océ et Laura avec qui j'ai vécu la MASSIVE première vague de COVID.
- Christo, Célia et toute la team de neuro, qui m'ont appris la contemplation (mais qui actionnent le levier bolus de SOLU aussi !)
- Sarah, Lauren, Alexia et Elé, les passionnées de cellules anormales.
- Et bien sûr mes co-internes actuelles de réa : Antoine et Charles-Eric le duo de cardio toujours là pour faire des échos ou mettre du FURO ; Emilie, Marion et Justine les douces urgentistes ; Eve dont la gentillesse n'a pas d'égal et Guillaume le pti dernier mais avec plus d'intubation à son actif que nous tous réunit ! Quelle équipe !

***Aux paramédicaux :***

Je remercie aussi toutes les excellentes équipes paramédicales que j'ai pu rencontrer pendant mon cursus, à la fois très pro avec les patients et toujours disponible pour faire des heures sups au bar !

### *A mes amis et ma famille :*

Lorris, Ben, Alex et Nienne mes amis Chambériens les plus anciens avec qui j'ai tant partagé.

François et Antoine, mes colocos de l'extrême, je veux vous retrouver dans la même maison de retraite les gars ! (Oui je ferais la vaisselle François promis !)

La Team CTM : Kramkram, Camus, Agathe, Maitenten, les Mancheronnes et Timothé qui s'est greffé.  
Un groupe de PACES extraordinaire qui est maintenant dispersé un peu partout avec un large panel de métier de la santé représenté (et un bonus moniteur de kite) !

Je remercie évidemment mes parents et mon frère pour leur soutien sans limite pendant ses études longues.

Spécialement mon père pour les avis néphro (non justifiés) à 3h du matin pendant les premières gardes et pour m'avoir appris le sens du mot travail.

Spécialement ma maman pour TOUS les autres avis de la VIE et pour m'avoir appris le sens du mot bienveillance.

Spécialement mon frère qui a choisit la voie la plus importante qui soit, celle de la Philosophie.  
Félicitations pour tes études, j'espère qu'on pourra se voir plus souvent !

### *A toi :*

Mon pti Cœur, passer chaque jour avec toi est ma plus belle réussite. Je t'aime.

# Résumé

## Introduction

La corticothérapie est un traitement de référence de nombreuses pathologies suivies en médecine interne. Ce traitement, notamment s'il est prolongé, s'accompagne d'une toxicité importante, notamment infectieuse, osseuse et cardiovasculaire. Des recommandations de sociétés savantes proposent des mesures adjuvantes préventives ayant fait la preuve de leurs efficacités. L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux de la prévention des complications induites par la corticothérapie prolongée en consultation de médecine interne au centre hospitalo-universitaire de Grenoble-Alpes.

## Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique rétrospective. La corticothérapie prolongée est une corticothérapie d'au moins 7.5mg par jour d'équivalent prednisone pendant 3 mois. Les données sont collectées par l'étude des comptes-rendus de consultation. Le critère de jugement principal est la proportion de patient ayant bénéficié d'une prévention adéquate des risques osseux, cardiovasculaires et infectieux en consultation de médecine interne du 01/01/2018 au 01/01/2020. On considère un patient comme ayant bénéficié d'une prévention adaptée des effets indésirables liée à la corticothérapie si dans les 6 mois suivants la première consultation avec l'interniste le patient a été pesé, sa tension prise, une glycémie capillaire et/ou une hémoglobine glyquée, une ostéodensitométrie, une vaccination contre la grippe et le pneumocoque ont été réalisées ; et le cas échéant un diabète et une ostéoporose cortico-induite pris en charge.

## Résultats

La population est composée de 133 patients. L'âge moyen est de 60.6 années et il y a 57% de femmes. La prednisone est le glucocorticoïde utilisé dans 96% des cas ; dans 59,4% des cas la dose initiale est supérieure ou égale à 1mg/kg/j. La durée de la CS est supérieure à 1 an dans 66,2% des cas. Les 3 pathologies les plus représentées sont l'artérite à cellules géantes, l'uvéite chronique non infectieuse et la sarcoïdose avec respectivement 33,8, 12 et 11,3% de la population. Parmi les 133 patients, 18 (13,5%) remplissent le critère de jugement principal, 44 (33,1%) ont bénéficié d'une prévention adaptée de l'ostéoporose, 58 (43,6%) ont bénéficié d'une prévention adaptée du risque cardiovasculaire et 66 (49,6%) ont bénéficié d'une prévention adaptée du risque infectieux. Cinquante-deux (39,1%) patients ont bénéficié d'au moins une action préventive dans chacun des risques et 33 (24,8%) patients n'ont reçu d'aucune prise en charge préventive.

## Discussion

Ces résultats paraissent faibles dans l'absolu mais sont légèrement supérieurs aux rares études similaires disponibles dans la littérature. Ils sont altérés par un important biais de déclaration induit par le caractère rétrospectif de l'étude qui évalue en fait plus la notification de la prévention prescrite dans le cadre d'une corticothérapie systémique prolongée que la prévention effective reçue par le patient. Le courrier de l'interniste est toutefois primordial dans la prise en charge d'un patient avec une maladie inflammatoire chronique sous corticothérapie et est l'interface avec les autres médecins du patient. Des facteurs non liés au praticien peuvent aussi sous-estimer le résultat, comme la non-réalisation des examens prescrits par le patient. Nous n'avons pas pondéré le poids des différents risques selon leurs morbi-mortalité. Cette étude montre, comme les précédentes, la difficulté de la mise en place d'une prévention multimodale en consultation et incite à la mise en place de moyens ou d'outils permettant de l'améliorer.

# Table des matières

Remerciements .....	7
Résumé .....	11
Abréviations / Acronymes.....	14
I) La corticothérapie systématique.....	16
A) Historique .....	16
B) Epidémiologie de prescription.....	18
C) Pharmacologie .....	19
Pharmacocinétique .....	19
Pharmacodynamie .....	19
D) Effets thérapeutiques .....	22
Effet anti-inflammatoire : .....	22
Effet immunosuppresseur : .....	23
E) Effets indésirables .....	25
Osseux.....	26
Cardiovasculaire .....	28
Infectieux .....	29
F) Prévention.....	30
Du risque osseux .....	30
Du risque cardiovasculaire.....	30
Du risque infectieux .....	33
Application.....	33
Conclusion .....	34
II) Evaluation de la prévention des effets indésirables de la corticothérapie systémique en consultation de médecine interne au Centre hospitalo-universitaire de Grenoble-Alpes : étude CompliCo .....	35
Introduction .....	35
Méthode .....	37
Conception de l'étude .....	37
Recueil des données .....	40
Traitement des données.....	41
Résultats.....	42

Population .....	42
Prévention des effets indésirables de la CS .....	45
Recherche d'association.....	46
Questionnaire d'auto-évaluation.....	47
Discussion.....	48
Conclusion.....	53
Bibliographie.....	54
Annexe : .....	57

## Abréviations / Acronymes

ACG	Artérite à cellules géantes
ADN	Acide désoxyribonucléique
AI	Auto-immune
ALD	Affection longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AP-1	<i>Activator protein-1</i>
ARNm	Acide ribonucléique messenger
AVC	Accident vasculaire cérébral
BCR	<i>B-cell receptor</i>
BPCO	Bronchopneumopathie obstructive chronique
CHUGA	Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble Alpes
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CS	Corticothérapie Systémique
DMO	Densité minérale osseuse
DRCI	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
ESC	Société européenne de cardiologie
GM-CSF	<i>Granulocyte macrophage – colony stimulating factor</i>
GR	Récepteur aux glucocorticoïdes
GREs	<i>Glucocorticoids responsive elements</i>
HbA1C	Hémoglobine glyquée
HSP	<i>Heat shock protein</i>
HTA	Hypertension artérielle
ICAM-1	<i>Intercellular adhesion molecule-1</i>
IDM	Infarctus du myocarde
IκB	<i>Inhibitor of nuclear factor kappa B</i>
IL	Interleukine
iNOS	<i>Inductible nitric oxydase synthase</i>
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
LES	Lupus érythémateux systémique
M-CSF	<i>Macrophage - colony stimulating factor</i>

NF $\kappa$ B	<i>Nuclear factor kappa B</i>
PD-1	<i>Programmed cell death 1</i>
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PPR	Pseudo-polyarthrite rhizomélique
PR	Polyarthrite rhumatoïde
RANKL	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i>
SCORE2	<i>Systematic coronary risk estimation 2</i>
TCR	<i>T-cell receptor</i>
TNF $\alpha$	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
TLR-7	<i>Toll like receptor 7</i>
VCAM-1	<i>Vascular cell adhesion molecule-1</i>

## I) La corticothérapie systématique

### A) Historique

En 1855, l'anglais Thomas Addison montre, au Guy's hospital de Londres, les conséquences physiopathologiques de lésions des glandes surrénales (1). Quarante ans plus tard en 1896, William Osler est le premier à proposer un traitement de l'insuffisance surrénalienne par des extraits de corticosurrénales (2). Il faudra toutefois attendre 1930 et le perfectionnement des techniques d'extractions pour produire des extraits suffisamment actifs pour sauver la vie des patients atteints d'une maladie d'Addison.

Par la suite, la chimie extractive fait place à la chimie de synthèse qui permet à de nouvelles molécules de voir le jour. Parmi celles-ci la 11-déhydrocorticostérone, initialement « composé E », est dénommée « cortisone » dès 1939. Grâce à l'amélioration du processus de synthèse et du rendement, il est possible pour la première fois en 1948 de traiter une patiente atteinte d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) avancée avec une excellente efficacité symptomatique (3).

Cette découverte marque le début de l'utilisation des hormones corticosurrénaliennes (et de leurs dérivés) dans d'autres indications qu'une hormonothérapie substitutive (4). Elle value le prix Nobel de médecine en 1950 à T. Reichstein, E.Kendall et P. Hench et entraîna une production massive de ce nouveau médicament. En contraste avec ce succès on découvre des effets indésirables de cette thérapeutique du fait des effets agonistes minéralocorticoïdes : la rétention hydrosodée, la prise de poids et l'hypertension artérielle (HTA).

Afin d'obtenir le meilleur ratio efficacité/effets indésirables les premiers corticoïdes sont modifiés chimiquement. Par exemple la prednisone est obtenue par déshydrogénation de la cortisone et possède une activité anti-inflammatoire 4 fois plus importante que celle-ci alors que son activité minéralocorticoïde est réduite (Tableau 1) (5).

**TABLEAU 1. EQUIVALENCE D'ACTIVITE DES GLUCOCORTICOÏDES (5)**

	<b>Approximate Equivalent dose (mg)</b>	<b>Relative Glucocorticoid Activity</b>	<b>Relative Mineralocorticoid Activity</b>
<b>Hydrocortisone</b>	20	1	1
<b>Cortisone</b>	25	0,8	0,8
<b>Prednisone</b>	5	4	0,8
<b>Prednisolone</b>	5	4	0,8
<b>Methylprednisolone</b>	4	5	0,5
<b>Dexamethasone</b>	0,75	30	0
<b>Betamethasone</b>	0,8	25	0

En 1955, la Food and Drug Administration approuve l'utilisation de la prednisone et le nombre d'indications ne fait que croître depuis.

## B) Epidémiologie de prescription

En 2011, une étude estime la prévalence de l'utilisation de la corticothérapie dans la population générale au Royaume-Uni sur 20 ans à 0,85%, et la prévalence d'une corticothérapie d'au moins 3 mois à 0,75%. Le dosage médian quotidien d'équivalent prednisone était de 7,5 [5,0 – 11,3] mg. Les indications les plus fréquentes étaient l'asthme, la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO), l'artérite à cellules géantes (ACG) ou la pseudo polyarthrite rhizomélisque (PPR), les maladies néoplasiques et la PR (6).

Plus récemment en France, une étude épidémiologique utilisant les bases de données de l'assurance maladie de Provence-Alpes-Côte d'Azur (concernant 4,1 millions de personnes de plus de 15 ans) met en évidence une prévalence de la corticothérapie systémique (CS) d'une durée d'au moins 90 jours à plus de 7,5mg/j d'équivalent prednisone à 0,8%. La dose médiane quotidienne était de 11mg et la durée moyenne du traitement de 270,9 jours. Le médecin généraliste était l'initiateur de la prescription dans 55,4% des prescriptions. Les pathologies habituellement suivies en médecine interne arrivaient en 3<sup>ème</sup> position avec 20,6% des déclarations d'affection longue durée (ALD) derrière la polyarthrite rhumatoïde et l'insuffisance respiratoire chronique (7).

En 2021, les glucocorticoïdes sont une thérapeutique très largement utilisée avec une indication dans plus d'une centaine de maladies dans tous les champs de la médecine (8).

## C) Pharmacologie

### Pharmacocinétique

Le taux d'absorption intestinale de la prednisone et de la prednisolone varie de 50 à 90% (9). Pour certains auteurs, la biodisponibilité orale des différentes molécules est de 80% (10). Le métabolisme est hépatique avec, pour le cas de la prednisone, une biotransformation en prednisolone (11). L'élimination est principalement rénale (8).

### Pharmacodynamie

#### Effets génomiques

L'effet génomique des glucocorticoïdes est dû à leur fixation sur leurs récepteurs. Il en existe deux types : le type I qui régule l'activité minéralocorticoïde (exprimé dans les reins, le colon, les glandes salivaires et sudoripares et l'hippocampe) ; et le type II qui régule l'activité glucocorticoïde d'expression ubiquitaire (12).

Le récepteur aux glucocorticoïdes (GR) est présent dans le cytoplasme des cellules sous forme de monomère inactivé par des protéines du choc thermique (*heat shock protein* (HSP) 90, HSP 70 et HSP 56). La fixation des glucocorticoïdes au GR cytoplasmique entraîne un changement conformationnel de celui-ci qui se libère des HSP et permet sa dimérisation (13) (Figure 1).

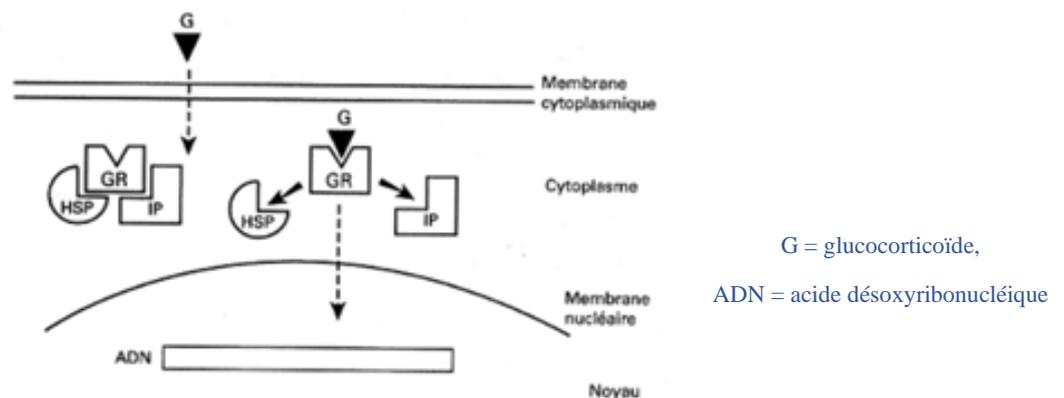


FIGURE 1. INTERACTION ENTRE LE GR ET SON LIGAND (14)

Une fois le GR sous forme dimérisée, il peut dès lors entrer dans le noyau et interagir avec l'acide désoxyribonucléique (ADN) via des séquences nucléosidiques d'environ 15 paires de bases : les *glucocorticoids responsive elements* (GREs). Le GR, en recrutant des protéines capables de moduler l'acétylation de l'ADN, agit comme un facteur de transcription et régule de façon positive (transactivation) ou négative (transrépression) l'expression de gènes cibles (Figure 2). Cette régulation positive ou négative de la transcription génique aura des effets anti-inflammatoires. Par exemple, la transcription du gène de la lipocortine et de *inhibitor of nuclear factor kappa B* (IkB) est induite par les glucocorticoïdes. La lipocortine inhibe l'activité de la phospholipase A2 et bloque la production de prostaglandines et de leucotriènes pro-inflammatoires. IkB est l'inhibiteur du *nuclear factor kappa B* (NFκB) qui est un facteur de transcription pro-inflammatoire (13).

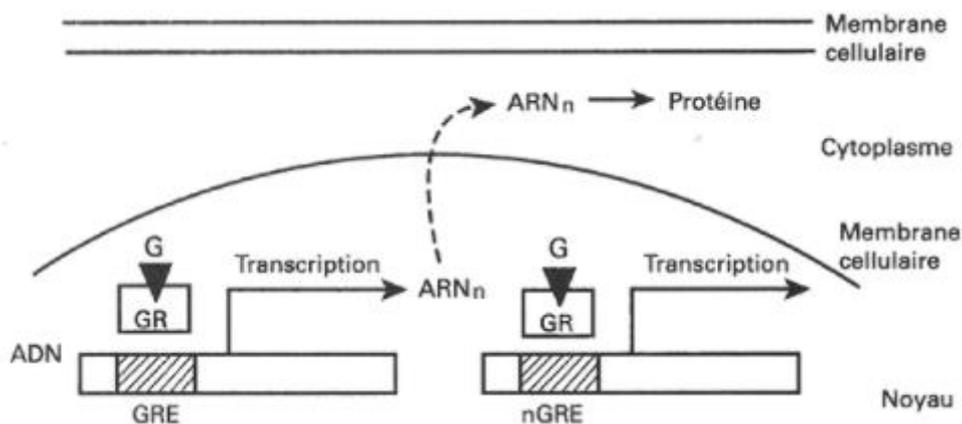


FIGURE 2. INTERACTION ENTRE LE GR ET L'ADN (14)

Le GR dimérisé peut aussi exercer une transrépression en interagissant directement avec des facteurs de transcriptions pro-inflammatoires tels que *activator protein-1* (AP-1) et NFκB et les inhiber (Figure 3). Ce mécanisme, sans liaison directe du GR à l'ADN, est responsable de la majorité de l'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes (13).

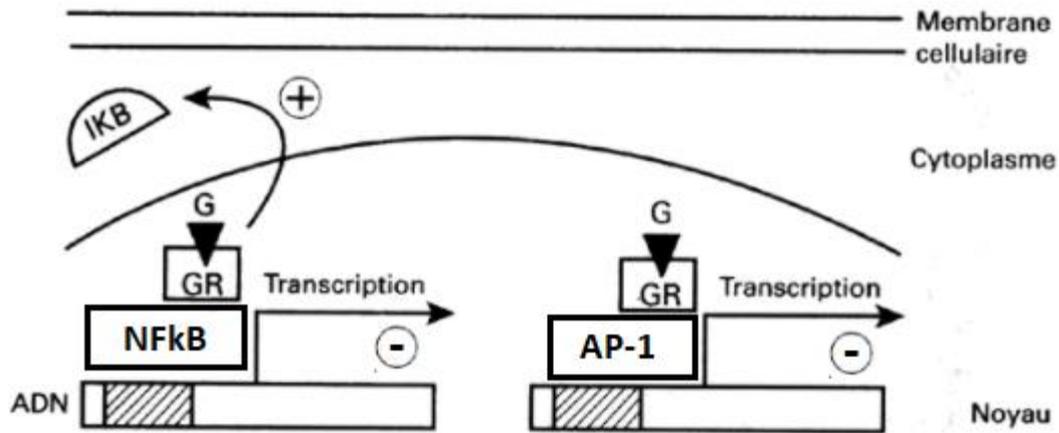


FIGURE 3. ACTION INHIBITRICE DES GLUCOCORTICOÏDES (14)

Enfin les glucocorticoïdes exercent aussi une activité post-transcriptionnelle en réduisant la demi-vie d'acides ribonucléiques messagers (ARNm). Cette action peut être la conséquence d'une transactivation, induisant la transcription de ribonucléases ou d'autres protéines capables de dégrader les ARNm ou bien d'une action sur des protéines stabilisatrices des ARNm (15).

### Effets non génomiques

La régulation de l'activité transcriptionnelle n'est pas instantanée. Il existe des effets non génomiques caractérisés par leur rapidité d'apparition. Ces derniers sont moins bien connus. Leurs effets passeraient par une interaction membranaire directe (les glucocorticoïdes étant des dérivés du cholestérol). Ils auraient aussi une action sur la régulation des échanges membranaires de calcium et de sodium et des flux d'adénosine monophosphate cyclique (15).

## D) Effets thérapeutiques

Les glucocorticoïdes sont principalement utilisés pour leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs.

### Effet anti-inflammatoire :

Les différents mécanismes moléculaires décrits plus haut participent à l'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes.

### Transrépression

L'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes est principalement dû à l'inhibition de facteurs de transcription pro-inflammatoires : NFκB et AP-1. En effet ces facteurs de transcriptions sont responsables de la synthèse de nombreuses cytokines pro-inflammatoires comme le *tumor necrosis factor alpha* (TNFα), l'interleukine (IL) 1, l'IL-2, l'IL-5, l'IL-6, l'IL-12, l'IL-18, l'IL-23 et le *granulocyte macrophage – colony stimulating factor* (GM-CSF) (15) (16).

Le TNFα et l'IL-1 entraînent la phosphorylation activatrice de NFκB et AP-1 et la phosphorylation inhibitrice de IκB. Ainsi, l'inhibition de leur production par les corticoïdes rompt la boucle d'auto-entretien de l'inflammation (17).

Les glucocorticoïdes sont capables de transréprimer de nombreuses autres molécules pro-inflammatoires (liste non exhaustive) (15) (16) (18) :

- chémokines: l'IL-8, l'éotaxine, *regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted* (RANTES).

- Enzymes : collagénase-3, gélatinase B, *inductible nitric oxydase synthase* (iNOS).
- Molécules d'adhésion : *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1).

### **Transactivation**

Les autres gènes concernés par la transactivation (en plus de la lipocortine et d'I $\kappa$ B) sont principalement : *glucocorticoid-induced leucine zipper* (GILZ) qui est un autre inhibiteur de NF $\kappa$ B, *macrophage migration inhibitory factor* (MIF), IL-1ra et IL-1r2 inhibiteurs naturels de l'IL-1 ; et l'IL-10 (15) (18).

### **Régulation post-transcriptionnelle**

Les glucocorticoïdes sont capables d'accélérer la dégradation d'ARNm de diverses cytokines pro-inflammatoire telles que l'IL-6, l'IL-8, le GM-CSF (19).

### **Effets non génomiques**

La dexaméthasone est capable *in vitro* d'inhiber la production d'acide arachidonique induite par un facteur de croissance en quelques minutes seulement. Cette expérience suppose un effet anti-inflammatoire non génomique des glucocorticoïdes (20).

### **Effet immunosuppresseur :**

L'effet immunosuppresseur des glucocorticoïdes résulte principalement de leurs actions sur les lymphocytes T et B.

## **Régulation de la mort cellulaire**

Les glucocorticoïdes à hautes doses sont capables d'induire l'apoptose des thymocytes, des lymphocytes T, B et NK, des macrophages et des polynucléaires éosinophiles. A l'inverse, ils protègent les polynucléaires neutrophiles de l'apoptose (21).

## **Effets spécifiques sur la lignée T**

Les glucocorticoïdes diminuent l'activité des cellules dendritiques, notamment en entraînant une diminution de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II. Ils interfèrent aussi directement avec le signal du *T-cell receptor* (TCR). Ces différents effets diminuent l'activation lymphocytaire T et sont prépondérants sur les réponses Th1 et Th17, réponses adaptatives pro-inflammatoires (22).

Des études plus récentes suggèrent une synthèse accrue d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire par les glucocorticoïdes, notamment *programmed cell death 1* (PD-1) par les lymphocytes T (23). Ces résultats sont toutefois contradictoires avec d'autres études (22).

## **Effets spécifiques sur la lignée B**

Les glucocorticoïdes sont capables d'interférer avec le signal du *B-cell receptor* (BCR) et du *toll like receptor 7* (TLR-7) des lymphocytes B. Ils entraînent aussi une augmentation de production d'IL-10 par ces cellules (24).

## E) Effets indésirables

Les glucocorticoïdes exercent une action pléiotropique et sont responsables d'effets indésirables intéressant de nombreux systèmes et organes comme montré dans le Tableau 2 (5) (25).

**TABLEAU 2. EFFETS INDESIRABLES DE LA CORTICOTHERAPIE SYSTEMIQUE**

Effets indésirables de la corticothérapie systémique	
Organe / Système	Effets indésirables
Cardiovasculaire	Rétention hydrosodée, œdèmes HTA Evènement cardiovasculaire grave (IDM, AVC)
Musculosquelettique	Ostéoporose, fractures Ostéonécrose Amyotrophie Retard de croissance chez l'enfant
Métabolique	Hyperglycémie, diabète Hypokaliémie Hypercholestérolémie Redistribution des graisses Prise de poids
Endocrinien	Insuffisance corticotrope Hypogonadisme
Neuropsychiatrique	Insomnie Dysthymie Psychose
Cutanée	Vergetures Acné, hypertrichose Purpura
Gastro-intestinal	Nausées Ulcères
Système immunitaire	Immunosuppression Infections
Ophtalmologique	Cataracte Glaucome

IDM = infarctus du myocarde, AVC = accident vasculaire cérébral

Une revue systématique de la littérature de 2007 à 2009 s'intéressant aux effets indésirables induits par la CS rapporte comme effets indésirables les plus fréquents (>30% des patients) : une insomnie, une lipodystrophie, une insuffisance corticotrope, une prise de poids, un syndrome métabolique et une HTA. Le nombre de fractures varie de 21 à 30%, celui des infarctus du myocarde (IDM) est de 4% et les infections sévères sont plus rares (<3%). Une relation dose-effet est mise en évidence pour les fractures, l'HTA, les IDM et les ulcères gastro-duodénaux. Les auteurs évaluent le coût d'une fracture à 18357 \$ par personne-année et celui d'un IDM non léthal à 26471 \$ par personne-année (26).

Ces résultats sont similaires à ceux observés dans une revue systématique intégrant des articles plus récents de 2007 à 2016. En effet le nombre de patients développant une HTA est aussi > 30%, le nombre de fractures varie de 21 à 30% et le nombre d'évènements cardiaques est de 4% (27).

Nous détaillerons ci-dessous 3 risques particulièrement associés à une morbi-mortalité importante : osseux, cardiovasculaire et infectieux (26).

## Osseux

Les glucocorticoïdes entraînent une augmentation du risque fracturaire (28) (29) :

- En diminuant l'apposition osseuse par inhibition directe des ostéoblastes et des ostéocytes.
- En entraînant la différenciation des cellules mésenchymateuses pluripotentes vers des adipocytes au lieu des ostéoblastes.
- En augmentant la résorption osseuse par stimulation de l'activité ostéoclastique via l'augmentation de production des cytokines *macrophage – colony stimulating factor*

(M-CSF) et *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* (RANKL) et en diminuant la production d'ostéoprotégérine.

- En diminuant l'absorption intestinale de calcium et en augmentant son excrétion rénale.
- En entraînant un hypogonadisme responsable d'une diminution des hormones sexuelles qui majore la résorption osseuse.
- En diminuant la masse musculaire (myopathie cortisonique).

Une méta-analyse de 66 études publiée en 2002 et incluant un total de 2891 patients montre que les densités minérales osseuses (DMO) lombaires et des cols fémoraux des patients en cours de CS sont diminuées à 89,4% et 88,8% respectivement des valeurs attendues pour des individus de même sexe et âge. De plus, le surrisque fracturaire était évalué à 33%. Cette méta-analyse montre aussi une relation dose-effet entre la durée de la CS et la dose cumulée, avec le risque fracturaire. Enfin la diminution de la DMO et le risque de fracture, notamment vertébrale, augmentent rapidement dans les 6 premiers mois de traitement pour se stabiliser par la suite et même décroître en cas d'arrêt du traitement (30).

En 2016, une méta-analyse de 22 essais cliniques contrôlés randomisés montre un taux annuel de fracture de 5,1% pour les patients débutants une CS (31).

## Cardiovasculaire

Les glucocorticoïdes entraînent une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires graves :

- Par effet agoniste minéralocorticoïde entraînant une rétention hydrosodée et une HTA (5).
- En induisant une insulino-résistance et une augmentation de la néoglucogénèse hépatique responsable d'hyperglycémies voire d'un véritable diabète sucré notamment en cas de dysfonctionnement latent des cellules béta-pancréatiques. Il est à noter que l'élévation des glycémies est prépondérante en post-prandial et qu'en cas de prise unique le matin elles surviennent principalement l'après-midi (32).
- En induisant une hypercholestérolémie avec augmentation des taux de cholestérol total, de triglycérides et de *low-density lipoprotein* (LDL) (33).
- Par un effet direct et indépendant des facteurs de risques traditionnels, mal élucidé (25).

Le risque relatif de développement d'un diabète cortico-induit est élevé puisqu'il varie entre 2 et 3 selon les études et augmente avec la dose de glucocorticoïdes (34).

Une étude de cohorte rétrospective réalisée en Ecosse a comparé la survenue d'évènements cardiovasculaires graves entre 68781 individus exposés à tous types de traitements glucocorticoïdes et 82202 témoins entre 1993 et 1996. Les patients avec une dose journalière supérieure à 7,5 mg d'équivalent prednisone ont 4,5 fois plus de risque de présenter un évènement cardiovasculaire (coronaropathie, AVC, insuffisance cardiaque congestive et mort d'origine cardiovasculaire) et ce surrisque persiste à 2,6 fois après ajustement sur les principaux biais de confusion dont la présence d'une dyslipidémie ou d'un diabète (25).

Plus récemment une étude de même conception, réalisée en Angleterre, compare la survenue d'un évènement cardiovasculaire en fonction de la dose quotidienne de glucocorticoïdes chez des patients atteints d'une maladie auto-immune. Les patients avec des doses comprises entre 5 et 15 mg d'équivalent prednisone par jour avaient une probabilité cumulée d'évènements cardiovasculaires toutes causes à 1 an de 4,8% contre 1,4% par rapport à ceux n'en prenant pas. Par ailleurs la relation dose-effet est claire dans cette étude (35).

## Infectieux

Les glucocorticoïdes entraînent une immunodépression responsable d'une augmentation du risque d'infection. Cette immunodépression augmente avec la dose et la durée de traitement (36).

Dans une méta-analyse de 71 essais contrôlés randomisés publiée en 1989 et impliquant 4198 patients le risque d'infection était multiplié par 1,6 et le risque d'infection sévère par 2,6 pour les patients sous corticothérapie. Il n'était pas retrouvé de surrisque pour les patients avec une dose inférieure à 10mg d'équivalent prednisone par jour (37).

Plus récemment une étude de cohorte rétrospective menée au Royaume-Uni de 1998 à 2017, incluant 39938 patients atteints d'une ACG ou d'une PR, montre un risque cumulé d'infection toute cause de 18,3% à 1 an et de 54,7% à 5 ans. Le risque augmente avec la dose journalière et une association est mise en évidence dès 5mg/j d'équivalent prednisone avec un risque relatif d'infection toute cause de 1,13 [95% CI 1.12 – 1.14] (38).

## F) Prévention

Nous détaillerons ci-dessous les mesures préventives encadrant une prescription de CS concernant les risques osseux, cardiovasculaire et infectieux.

### Du risque osseux

Les recommandations françaises de 2014, actualisées en 2018, recommandent chez tous patients sous CS pendant au moins 3 mois à au moins 7,5mg d'équivalent prednisone (39) :

- Une supplémentation calcique si les apports quotidiens sont insuffisants (cible 1000 à 1200 mg par jour). A noter que l'effet protecteur isolé du calcium sur le risque fracturaire est controversé.
- Une supplémentation en vitamine D en se basant sur le dosage plasmatique (cible > 30ng/mL).
- La réalisation d'une mesure de la DMO (remboursée dans cette indication).

Chez les patients de plus de 50 ans ou chez les femmes ménopausées un traitement spécifique anti-ostéoporotique doit être débuté : des biphosphonates à posologie de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (par exemple risédronate 35mg par semaine) ou du teriparatide à 20 microgrammes par jour.

### Du risque cardiovasculaire

Il n'existe pas en France de recommandation officielle concernant les mesures préventives sur le plan cardiovasculaire encadrant la prescription d'une CS. Toutefois, en connaissant les risques induits par cette thérapeutique, notamment en cas de CS supérieure à 3

mois, et accessibles à un traitement (HTA, diabète cortico-induit, prise de poids et hypercholestérolémie), il semble nécessaire de mettre en place les moyens diagnostiques et thérapeutiques permettant leur prise en charge. Par ailleurs, cette prévention est d'autant plus importante pour les patients sous CS et atteints d'une maladie inflammatoire chronique. Plusieurs sociétés savantes, notamment l'ESC, reconnaissent ces maladies comme de véritable facteur de risque cardiovasculaire indépendant et recommandent de considérer le patient comme à haut risque cardiovasculaire) (40). Ce surrisque est particulièrement bien démontré dans la PR et le lupus (41).

Ainsi on peut proposer en se basant sur les recommandations de l'ESC (40) :

- Une évaluation du risque cardiovasculaire à 10 ans en utilisant l'échelle *Systematic coronary risk estimation 2* (SCORE2) (Annexe 1). A noter que l'évaluation du risque est sous-estimée chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique.
- Un arrêt du tabac le cas échéant.
- Une mesure du poids à chaque consultation.
- Une activité physique régulière, de 150 à 300 minutes par semaine d'intensité modérée ou bien de 75 à 150 minutes par semaine d'intensité importante.
- Un régime de type méditerranéen, riche en légumes, en limitant les apports de sucre rapide, de graisses saturées et de sels. La consommation d'alcool hebdomadaire ne doit pas dépasser 100g par semaine.
- Un dépistage de l'HTA en réalisant une mesure de la pression artérielle par le praticien à chaque consultation. En cas d'anomalie lors de la consultation ou de tension « normale haute » (entre 130 et 139mmHg et entre 85 et 89mmHg pour les tensions artérielles systolique et diastolique respectivement) une confirmation par la mise en place d'automesures à domicile est indiquée. Si l'HTA est confirmée, un traitement doit être

mis en place avec des modalités variant selon l'estimation du risque cardiovasculaire à 10 ans, l'âge et les comorbidités (diabète connu, insuffisance rénale chronique, antécédents cardiovasculaires).

- Chez les patients avec une maladie inflammatoire chronique ou à risque cardiovasculaire modéré ou haut, la réalisation d'un bilan lipidique avec mesure ou calcul du taux de LDL. En cas d'hypercholestérolémie (LDL > 1g/L) un traitement doit être considéré (grade de recommandation IIb) avec des modalités variant selon l'estimation du risque cardiovasculaire à 10 ans, l'âge et les comorbidités (diabète connu, insuffisance rénale chronique, antécédents cardiovasculaires).

Concernant le dépistage du diabète cortico-induit, la Joint British Diabetes Society préconise, chez les patients sans antécédent de diabète, la réalisation d'au moins une glycémie capillaire par jour avant ou après le repas du midi chez le patient hospitalisé. En cas de glycémie capillaire supérieure à 12mmol/L la surveillance doit être intensifiée à 4 fois par jour et un traitement doit être mis en place en cas de nouvelle mesure supérieure à ce seuil. Un dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) pré-thérapeutique est recommandé chez les patients à haut risque (obésité, antécédents familiaux de diabète, antécédent personnel de diabète gestationnel, syndrome des ovaires polykystiques, antécédent d'hyperglycémies sous CS).

Chez les patients avec un antécédent de diabète la surveillance glycémique doit être d'emblée réalisée 4 fois par jour. Pour la Joint British Diabetes Society les traitements font principalement appel au gliclazide pour les patients sans antécédent de diabète et à l'insulinothérapie pour les patients antérieurement diabétiques et déséquilibrés (42).

## Du risque infectieux

Les recommandations vaccinales françaises émises par la Haute Autorité de Santé recommandent chez les patients présentant une maladie inflammatoire ou auto-immune sous immunosuppresseur (43) :

- La vaccination antipneumococcique avec une première injection du vaccin pneumococcique conjugué 13 valents suivie d'une injection du vaccin non conjugué 23 valents 8 semaines plus tard chez les patients non antérieurement vaccinés ainsi qu'une deuxième injection à 5 ans du vaccin non conjugué 23 valents.
- La vaccination antigrippale saisonnière dans la période octobre – janvier.

## Application

Il existe peu de données dans la littérature évaluant les habitudes des prescripteurs de CS concernant la prévention des effets indésirables.

Les études disponibles se basent sur des questionnaires remplis par les prescripteurs ou les patients et montrent des taux importants, entre 60 et 80%, de prescriptions de régimes hyposodés ou hypoglycidiqes, dont le niveau de preuve est faible. A l'inverse les taux de prescriptions d'ostéodensitométries, de biphosphonates (si indiqué) et de vaccination antipneumococcique sont plus faibles allant de 20 à 40% (44) (45).

## Conclusion

La CS est un traitement incontournable et largement utilisé pour ses effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, notamment en médecine interne.

La prescription d'une CS prolongée (> 3 mois), particulièrement lorsque la dose quotidienne est supérieure à 7,5mg/j d'équivalent prednisone s'accompagne de nombreux effets indésirables notamment osseux, cardiovasculaire et infectieux.

Des outils de dépistage et des traitements préventifs sont recommandés par des sociétés savantes afin de prévenir cette toxicité.

Il existe peu de données concernant les mesures préventives mises en place par les prescripteurs de glucocorticoïdes.

## II) Evaluation de la prévention des effets indésirables de la corticothérapie systémique en consultation de médecine interne au Centre hospitalo-universitaire de Grenoble-Alpes : étude CompliCo

### Introduction

La CS est un pilier du traitement de nombreuses maladies suivies en consultation de médecine interne (7). Elle peut prendre la forme d'un traitement adjuvant en cure courte pour permettre de juguler une situation aiguë en attendant l'efficacité d'un traitement de fond, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques. Toutefois pour certaines maladies, classiquement suivies en médecine interne comme l'ACG ou la sarcoïdose, la CS constitue le traitement de fond de première intention et est dans cette situation bien souvent prolongée (> 3 mois).

La prescription d'une CS prolongée est associée à de nombreux effets indésirables responsables d'une morbi-mortalité et de coûts de santé importants. Cette toxicité intéresse notamment les systèmes osseux, cardiovasculaire et immunitaire, en étant responsable d'une augmentation du risque fracturaire, de la morbi-mortalité cardiovasculaire et du risque d'infection (27).

Afin de limiter les conséquences de la corticothérapie au long cours, des études ont évalué et validé des outils de dépistages ainsi que des traitements préventifs (39) (43). Des recommandations de sociétés savantes basées sur ces outils encadrent cette situation de CS prolongée.

Peu de données existent quant à l'application des recommandations en lien avec l'introduction d'une corticothérapie lors d'une consultation de médecine interne. L'explication aux patients à la fois du traitement, de ses effets secondaires potentiels et des règles de prévention ainsi que l'application par le médecin de mesures préventives peut sembler complexes notamment dans une situation contrainte qu'est la consultation.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la mise en place de la prévention des effets indésirables induits par la prescription d'une CS prolongée (> 3 mois) en consultation de médecine interne au Centre hospitalo-universitaire Grenoble-Alpes : étude CompliCo.

## Méthode

### Conception de l'étude

CompliCo est une étude observationnelle monocentrique rétrospective.

La population de l'étude est l'ensemble des patients ayant consulté en médecine interne au CHUGA sur la période du 01/01/2018 au 01/01/2020 et satisfaisant les critères d'inclusion suivants :

- Âge > 18 ans au moment de l'inclusion.
- Prescription d'une CS d'au moins 7,5mg/jour d'équivalent PREDNISONE pendant au moins 3 mois ; soit dans les 3 mois précédents la consultation et corticothérapie toujours en cours lors de la consultation, soit introduite lors de la consultation.
- Suivis en médecine interne au CHUGA dans les 6 mois suivant la première consultation.

Les patient(es) s'opposants à l'utilisation de leurs données dans le cadre de la recherche sont exclus.

La récupération de la liste des patients ayant consulté en médecine interne au CHUGA du 01/2018 au 01/2020 est réalisée via le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Les dossiers médicaux de ces patients sont étudiés afin de réaliser l'inclusion dans l'étude si les critères d'inclusion sont remplis.

Le critère de jugement principal est la proportion de patients ayant bénéficié d'une prévention adéquate des risques osseux, cardiovasculaires et infectieux à la suite de la mise en place d'une CS prolongée.

La prévention était considérée comme adaptée si elle était mise en place dans les 6 mois suivant la première consultation avec l'interniste (période d'intérêt).

Cette prévention était considérée comme adaptée si :

- Les moyens diagnostiques afin de prendre en compte le risque étaient réalisés par l'interniste (soit prescription ou acte fait directement, soit recherche d'une prescription antérieure, soit patient adressé à un autre médecin dans le but de dépistage et/ou de prise en charge). Les moyens diagnostiques considérés selon les recommandations étaient pour (39) (40) (42) (43) :
  - Le risque osseux : prescription d'une ostéodensitométrie
  - Le risque cardiovasculaire :
    - Dépistage d'un diabète cortico-induit par une glycémie veineuse ou capillaire et/ou une HbA1c
    - Mesure de la tension artérielle en consultation
    - Mesure du poids
  - Le risque infectieux : recherche d'un antécédent de vaccination anti-pneumococcique et d'une vaccination anti-grippale pour l'année en cours si consultation avec l'interniste dans la période octobre à janvier.
- L'interniste prescrivait le cas échéant le traitement adapté pour le risque dépisté (soit prescription ou acte fait directement, soit recherche d'une prescription antérieure, soit patient adressé à un autre médecin pour la prise en charge). Les prises en charge considérées comme adaptées selon les recommandations sont pour :
  - Le risque osseux : tout patient de plus de 50 ans ou patiente ménopausée ou avec un antécédent de fracture ostéoporotique nécessite un traitement spécifique anti-ostéoporotique (biphosphonates ou téraparatide à posologie de l'AMM).

- Le risque cardiovasculaire : tout patient avec 2 glycémies à jeun supérieures à 1,26g/L ou HbA1c supérieure à 6,5% ou une glycémie supérieure à 2g/L nécessite une prescription d'un traitement anti-diabétique.
- Le risque infectieux :
  - tout patient non vacciné antérieurement contre le pneumocoque nécessite une vaccination contre le pneumocoque (selon le schéma de recommandation vaccinale : vaccin conjugué 13 valents puis vaccin non conjugué 23 valents, 8 semaines après)
  - tout patient non vacciné dans l'année contre la grippe nécessite une vaccination antigrippale si la consultation avec l'interniste se situe dans la période octobre-janvier.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- la proportion de patients ayant eu une prise en charge permettant de prévenir chacun des risques associés à une corticothérapie au long cours indépendamment les uns des autres.
- proportion de patients ayant eu une prise en charge permettant de prévenir les risques osseux, cardiovasculaires et infectieux de façon incomplète (au moins une action préventive dans chaque risque).
- décrire la population suivie en consultation de médecine interne avec une corticothérapie prolongée (caractéristiques démographiques, antécédents, maladie ayant indiqué la CS, traitement immunosuppresseur associé).

Nous avons également recherché des facteurs associés à une mauvaise prévention des différents risques.

Enfin, nous avons évalué les habitudes des médecins internistes du service de médecine interne par un auto-questionnaire (Annexe 2).

## Recueil des données

Le recueil des données s'est effectué par une nouvelle analyse des dossiers des patients répondant aux critères d'inclusion.

Les données collectées étaient les suivantes :

- Données en rapport avec le patient : âge à la première consultation, sexe, antécédent d'HTA, antécédent d'ostéoporose, antécédents vaccinaux, poids, taille.
- Données en rapport avec la maladie suivie en médecine interne : diagnostic, indication de la corticothérapie.
- Données en rapport avec la prévention des effets indésirables de la corticothérapie : poids, tension artérielle, réalisation de glycémie, réalisation d'une HbA1c, réalisation d'une ostéodensitométrie, prescription d'un traitement anti-diabétique, prescription d'une supplémentation vitamino-calcique, prescription d'un traitement spécifique anti-ostéoporotique, prescription d'un vaccin anti-pneumococcique ou anti-grippal.

La recherche des antécédents du patient s'est effectuée sur l'ensemble du dossier médical. En cas d'absence de liste d'antécédent (et d'absence de formulation claire stipulant l'absence d'antécédent) la donnée était considérée comme manquante.

L'absence dans les courriers de consultation de médecine interne, dans la période d'intérêt, des données en rapport avec la prévention des effets indésirables de la CS était considérée comme

une non-réalisation ; hormis pour les données « glycémie capillaire » et « HbA1c » où l'analyse du dossier intègre les résultats biologiques disponibles sur le CHUGA pendant la période.

Concernant la donnée « poids », l'absence de valeur chiffrée dans le courrier de consultation de médecine interne du patient était considérée comme une non-réalisation.

## Traitement des données

Pour l'analyse descriptive, les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage, les variables quantitatives en moyenne et écart type ou médiane et interquartile en fonction de la normalité de la distribution.

Des analyses bivariées ont été réalisées afin de rechercher des facteurs associés à la réalisation ou à la non-réalisation de la prévention. Les comparaisons de variables quantitatives ont été faites par un test T de Student ou de Wilcoxon. Les comparaisons de variables qualitatives ont été faites par un test du Chi-2. Un risque alpha à 5% avec un test bilatéral a été utilisé.

Le traitement des données a été réalisé avec les logiciels Excel et « RStudio » ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)). Le traitement des données a été réalisé par Grégoire Fourcade et le Dr. Lugosi.

L'étude a reçu un avis favorable de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI).

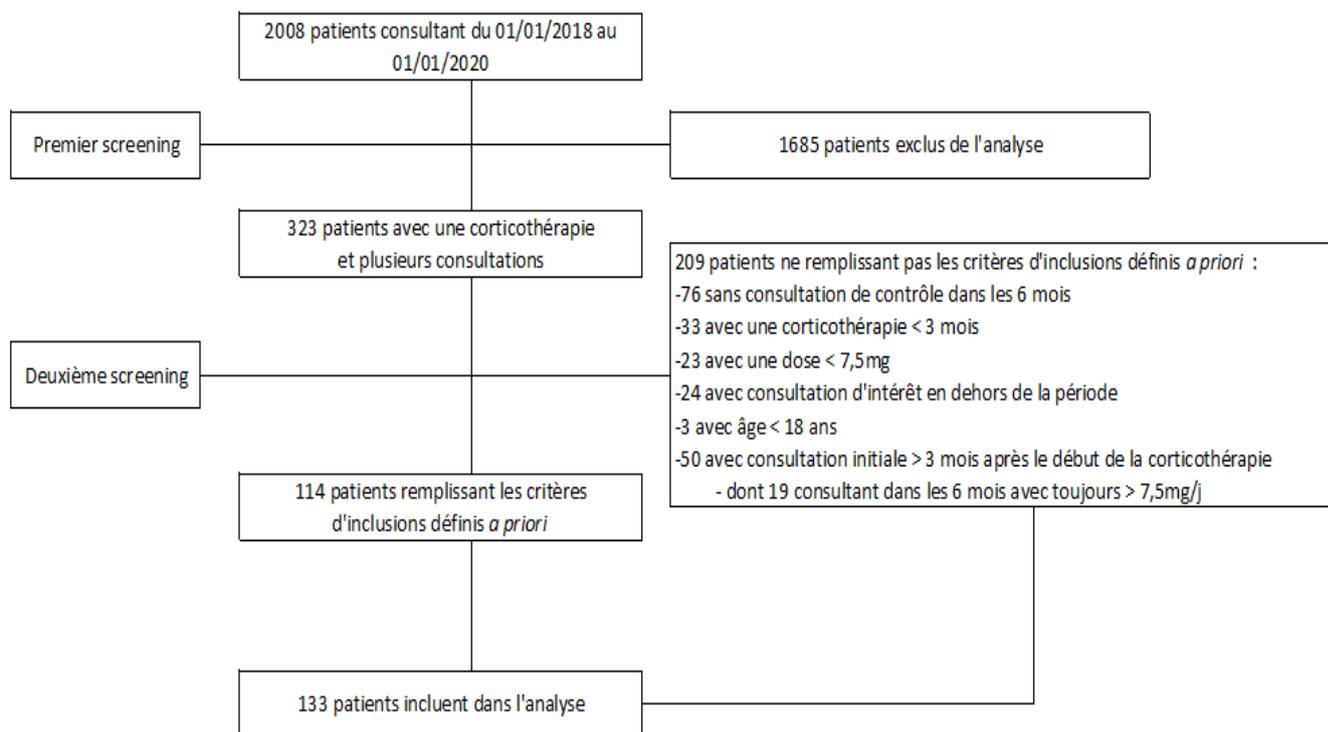
## Résultats

### Population

Durant la période du 1<sup>er</sup> janvier 2018 au 1<sup>er</sup> janvier 2020, 2008 patients ont consulté en médecine interne.

Un premier screening a permis de sélectionner 323 patients bénéficiant d'une corticothérapie et de plusieurs consultations en médecine interne. Parmi eux, 114 patients remplissaient tous les critères d'inclusions définis *a priori*.

Devant le nombre important de patients exclus du fait d'une consultation initiale trop tardive en médecine interne (> 3 mois après le début de la corticothérapie), nous avons décidé d'élargir la sélection des patients en incluant dans l'analyse les patients revus dans les 6 mois après l'introduction de la corticothérapie et encore sous au moins 7,5mg par jour d'équivalent prednisone. A partir de ces critères, 19 patients supplémentaires ont été inclus (Figure 4).



**FIGURE 4 FLOW CHART**

Au total, la population de l'étude était composée de 133 patients dont les caractéristiques principales sont présentées dans le Tableau 4. L'âge médian était de 65 [47 – 74] ans et la proportion de femmes était de 57%.

La prednisone était le glucocorticoïde utilisé dans 96% des cas. Dans 59,4% des cas, la dose initiale est supérieure ou égale à 1mg/kg/j. La durée de la CS était supérieure à 1 an dans 66,2% des cas.

Les 3 pathologies les plus représentées étaient l'artérite à cellules géantes (ACG), l'uvéite chronique non infectieuse (UCNI) et la sarcoïdose avec respectivement 33,8%, 12% et 11,3%.

Dans la population, 14 patients (10,5%) avaient comme antécédent un diabète, 43 (32,3%) une HTA et 10 (7,5%) une ostéoporose.

TABLEAU 3 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

Caractéristiques de la population	n = 133 (%)
<b>Âge moyen (années)</b>	60,6
<b>Sexe</b>	
- Femme	76 (57)
- Homme	57 (43)
<b>Glucocorticoïde utilisé</b>	
- prednisone	128 (96)
- prednisolone	5 (4)
<b>Dose initiale de la corticothérapie</b>	
- ≤ 0,5mg/kg	26 (19,5)
- de 0,5 à 1 mg/kg	28 (21,1)
- ≥ 1mg/kg	79 (59,4)
<b>Durée de la corticothérapie</b>	
- < 6 mois	17 (12,8)
- entre 6 mois et 1 an	24 (18,0)
- > 1 an	88 (66,2)
<b>Autre immunosuppresseur</b>	65 (48,9)
<b>Pathologie</b>	
- ACG	45 (33,8)
- UCNI	16 (12,0)
- Sarcoïdose	15 (11,3)
- Vascularite à ANCA	11 (8,3)
- PPR	7 (5,3)
- Cytopénie AI	6 (4,5)
- LES	5 (3,8)
- Infertilité AI	5 (3,8)
- Myosite	5 (3,8)
- Autres*	18 (13,5)
<b>Antécédent de diabète</b>	
- type I	0
- type II	8 (6,0)
- cortico-induit	6 (4,5)
<b>Antécédent d'HTA</b>	43 (32,3)
<b>Antécédent d'ostéoporose</b>	10 (7,5)

AI = auto-immune, LES = Lupus érythémateux systémique

\*liste des pathologies dans l'annexe 3

## Prévention des effets indésirables de la CS

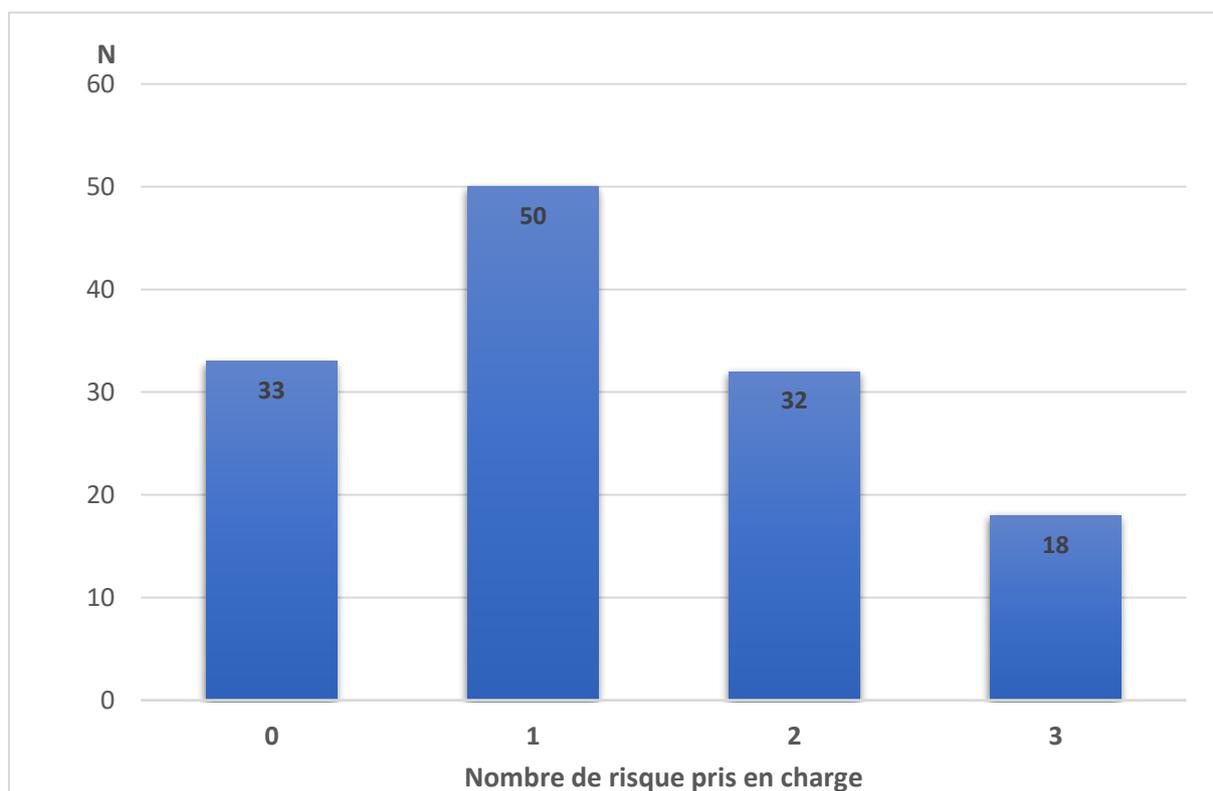
Parmi les 133 patients, 18 (13,5%) avaient une prise en charge complète des différents risques. Une prévention adaptée de l'ostéoporose, du risque cardiovasculaire et du risque infectieux était présente respectivement chez 44 patients (33,1%), 58 patients (43,6%) et 66 patients (49,6%). Au total, 52 patients (39,1%) ont eu au moins une action préventive dans chacun des risques (Tableau 5).

**TABLEAU 4 PREVENTION DES EFFETS INDESIRABLES DE LA CS**

<b>Critères de jugements</b>	<b>Résultats</b>
<b>Principal</b>	
Prise en charge complète des risques osseux, cardiovasculaire et infectieux	18 (13,5%)
<b>Secondaires</b>	
Prise en charge du risque osseux	44 (33,1%)
Prise en charge du risque cardiovasculaire	58 (43,6%)
Prise en charge du risque infectieux	66 (49,6%)
Prise en charge incomplète des risques osseux, cardiovasculaire et infectieux	52 (39,1%)

Sur les 133 patients, 79 (59,4%) ont réalisé une mesure de la DMO, 66 (49,6%) ont été supplémentés en calcium et 89 (66,9%) ont été supplémentés en vitamine D. Cent treize patients n'étaient pas antérieurement vaccinés contre le pneumocoque lors de la première consultation avec l'interniste, parmi eux 62 (54,9%) ont été vaccinés.

La Figure 5 montre le nombre de risques pris en charge par patient ; 33 (24,8%) patients n'ont reçu aucune prise en charge préventive.



**FIGURE 5 NOMBRE DE RISQUES PRIS EN CHARGE PAR PATIENT**

### Recherche d'association

En analyse bivariée, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre la prévention complète des 3 risques et l'ancienneté du praticien (<5 ans, entre 5 et 10 ans et >10 ans), la durée de la corticothérapie (< 1 an et > 1 an), la posologie initiale (< 1mg/kg/j ou > 1mg/kg/j) ou l'âge des patients (< 65 ans ou > 65 ans).

Il a été retrouvé une différence statistiquement significative ( $p=0,003$ ) de la fréquence de la prévention incomplète des 3 risques étudiés et la durée de la corticothérapie (<1 ou > 1 an).

L'âge et les pathologies du groupe de patient n'ayant reçu aucune mesure préventive ne différaient pas significativement des autres.

## Questionnaire d'auto-évaluation

Sept praticiens sur 10 ont répondu à l'auto-questionnaire.

Concernant la prévention du risque osseux, 2 praticiens déclarent réaliser systématiquement une mesure de la DMO et 2 la réalisent uniquement chez les patients >50 ans ou chez les patientes ménopausées ; 3 praticiens supplémentent systématiquement en calcium et 3 seulement après évaluation des apports calciques ; tous les praticiens déclarent supplémenter systématiquement en vitamine D.

Une vaccination antipneumococcique est systématiquement proposée par tous les praticiens.

Tous les praticiens déclarent prodiguer des conseils de règles hygiéno-diététiques et dépister un diabète cortico-induit ; 6 sur 7 proposent d'emblée un traitement anti-diabétique le cas échéant.

La connaissance des recommandations de prévention des effets indésirables de la CS est déclarée comme bonne.

## Discussion

CompliCo est la première étude d'évaluation des mesures préventives associées à la prescription d'une CS prolongée en consultation de médecine interne au CHUGA.

Dans notre étude se basant sur les comptes-rendus de consultation, une prévention complète des risques cardiovasculaires, osseux et infectieux induits par une CS prolongée n'est retrouvée que chez 13,5% des patients. Une prise en charge des 3 risques mais incomplète est retrouvée chez 39,1% des patients. Un quart des patients n'ont pas de trace de prise en charge préventive dans leur dossier.

Il existe peu d'études similaires dans la littérature, celles disponibles reposent sur des auto-questionnaires remplis par les patients ou les praticiens (45). La plus récente à notre connaissance est une étude publiée en 2018 qui s'intéressait aux prescriptions des mesures adjuvantes à la CS de longue durée (> 3 mois), en France, via un questionnaire sur internet rempli par les patients (44). Un total de 843 questionnaires a été analysé. Les patients étaient principalement des femmes (70,6%) avec un âge médian de 59 [44-70] ans. La posologie médiane était de 12,5 [5-30] mg/j d'équivalent prednisone ; 30,5% et 17,3% des prescripteurs étaient des rhumatologues et des internistes respectivement. Les résultats montraient des taux élevés de prescription d'un régime : hyposodé dans 77% des cas et hypoglycémique dans 59,6% des cas. Une ostéodensitométrie était réalisée dans 36,4% des cas, le taux de vaccination antipneumococcique était de 24,9% et antigrippale de 48,6%. En cas de dose quotidienne supérieure à 7,5mg/j d'équivalent prednisone et d'un âge supérieur à 50 ans, un bisphosphonate était prescrit dans 28,3% des cas. Dans notre étude, une ostéodensitométrie était prescrite plus fréquemment dans 59,4% des cas et 33,1% des patients avaient une prise en charge complète sur le plan osseux (incluant un traitement anti-ostéoporotique si indiqué). Le taux de vaccination

contre le pneumocoque des patients non antérieurement vaccinés était lui aussi supérieur, à 54,9%.

Parmi les 3 différents risques que nous avons étudiés, le risque fracturaire était le moins bien prévenu avec 33,1% de prises en charge considérées comme adaptées. La survenue d'une fracture sous CS prolongée est pourtant un évènement fréquent survenant chez 20 à 30% des patients selon les séries, avec un coût estimé à 18357 \$ par personne-année dans une revue systématique de la littérature (26) (27). Chez 8 patients l'interniste avait retenu une indication à mettre en place un traitement par biphosphonates qui n'a pas été réalisée du fait de l'absence de consultation pré-thérapeutique auprès d'un dentiste. Pour 5 des 8 patients, l'évaluation bucco-dentaire était prescrite à titre systématique, et pour les 3 autres elle se basait sur un état bucco-dentaire à risque. Il existe peu de données fiables concernant le risque d'ostéonécrose de la mâchoire sous biphosphonates prescrits en prévention de l'ostéoporose cortisonique mais il semble comparable à celui de la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique qui est très faible et évalué à 0,01% (46).

Le risque infectieux était le mieux prévenu avec 49,6% des patients ayant reçu une prise en charge adaptée. On notera toutefois que ce chiffre est possiblement surestimé, notamment chez les patients âgés, certains pouvant déjà être vaccinés.

Une autre explication de cette différence de prise en charge est peut-être expliquée dans notre étude par la présence parmi l'équipe de praticien d'une interniste à orientation infectiologique et d'une interniste spécialiste des déficits immunitaires primitifs.

Dans notre étude, la définition d'une prévention adaptée des risques induits par la CS repose sur les recommandations des sociétés savantes qui sont très bien codifiées pour la prévention du risque fracturaire et la vaccination (39) (43). Concernant la prise en charge du risque osseux nous n'avons pas exigé de supplémentation systématique vitamino-calcique, les études de l'effet préventif du risque fracturaire isolé de cette supplémentation étant controversées (39).

Il n'existe pas en France de recommandations cardiovasculaires spécifiques encadrant la prescription d'une CS, mais des recommandations générales adaptées à la population européenne (40). Il est maintenant bien connu qu'une CS, notamment prolongée, est associée à une prise de poids et au développement d'une HTA, d'un diabète et d'une dyslipidémie ; résultant en une augmentation de la survenue d'évènements cardiovasculaires (25). De surcroît les patients sous CS prolongée et suivis en consultation de médecine interne sont pour la majorité porteurs d'une maladie inflammatoire chronique qui est maintenant bien identifiée comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (40). Ainsi notre définition d'une prévention adaptée intègre la surveillance du poids, de la tension artérielle et le dépistage d'un diabète cortico-induit. Les recommandations de prise en charge d'une dyslipidémie étant très régulièrement modifiées et mises à jour, et le niveau de preuve en prévention primaire cardiovasculaire étant faible, nous n'avons pas exigé cette surveillance. Il en est de même pour la prescription d'un régime hyposodé ou hypoglycémique, le niveau de preuve étant faible et la probabilité de non-notification de cette mesure dans le compte-rendu de consultation étant forte.

De nombreux facteurs altèrent ces résultats.

L'analyse rétrospective de comptes-rendus de consultation génère un biais de déclaration très important et un patient ayant authentiquement bénéficié d'une prise en charge complète mais sans information dans le dossier médical ne sera pas considéré comme correctement pris en

charge. Le caractère rétrospectif a toutefois l'intérêt de prévenir notre étude du biais d'observation car le concept de celle-ci a été réfléchi après le 01/01/2020. Le critère de jugement principal évalue donc plus la notification dans le dossier médical d'une prévention adaptée des risques associées à une CS que la réelle prévention mise en place. Il s'agit toutefois d'un paramètre primordial puisque le compte-rendu de consultation de l'interniste est l'interface avec les autres médecins du patient et est susceptible de modifier la prise en charge globale.

D'autre part, il existe des facteurs non liés directement au praticien : un patient n'ayant par exemple pas réalisé le bilan biologique prescrit et donc sans résultat lors des 6 mois de suivi, n'est pas considéré comme correctement pris en charge.

Enfin nous n'avons pas pondéré les différentes actions préventives selon leurs importances en termes de morbi-mortalité. Ainsi le critère de jugement principal accordait par exemple la même valeur à une prise de tension artérielle en consultation, à une vaccination antipneumococcique et à la prescription d'un biphosphonate. Il aurait pu être pertinent d'intégrer la prévalence et la gravité des différentes complications afin d'accorder un poids différentiel aux différentes mesures préventives.

En analyse bivariée, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre la prévention adaptée des 3 risques et l'ancienneté du praticien, la durée de la corticothérapie, la posologie initiale ou l'âge des patients. Un manque de puissance est tout à fait plausible à la vue du faible effectif de patient.

On notera en revanche une différence significative entre la fréquence de la prévention des 3 risques mais incomplète et la durée de la corticothérapie (< 1 ou > 1 an). Cette différence est possiblement expliquée par le fait que les patients avec une durée de traitement plus longue avaient un total de consultation avec l'interniste plus important. Ainsi l'intervalle le plus

fréquent entre 2 consultations étant dans notre étude de 3 mois, le réduire serait une piste afin d'améliorer la prise en charge préventive, bien que multiplier les consultations à l'hôpital semble difficile. Cette différence pourrait également signifier que les praticiens désinvestissent cette prévention chez les patients avec des traitements de « courte » durée.

CompliCo montre que la prévention complète des risques induits par une CS prolongée en consultation de médecine interne au CHUGA, ou du moins la notification de cette prévention dans le compte-rendu de consultation est faible. Ces résultats sont à interpréter avec précautions du fait du caractère rétrospectif de l'étude et des biais décrits plus haut.

La mise en place d'une prévention multimodale afin de prévenir les risques d'une CS prolongée en consultation est ardue, notamment au début de la prise en charge. En effet, le praticien fait déjà face à un patient avec une maladie sous-jacente et possiblement des problématiques multiples qui peuvent à elles seules facilement occuper toute la durée de la consultation. Les différentes mesures préventives doivent être expliquées au patient dont la compliance n'est pas toujours optimale.

Ces résultats objectivent la nécessité de la mise en place de mesures ou d'outils aidant à la prévention des effets indésirables associés à la prescription d'une CS prolongée. Un temps de consultation dédié ou d'hospitalisation de jour avec évaluation pluriprofessionnelle, un travail de coordination avec le médecin traitant, une information aux praticiens, une check-list ou un outil informatique d'aide à la prescription sont des pistes qu'il serait intéressant d'explorer.

## Conclusion

THÈSE SOUTENUE PAR : FOURCADE Grégoire

TITRE : Prévention des complications de la corticothérapie systémique en consultation de médecine interne au Centre hospitalo-universitaire de Grenoble.

### CONCLUSION :

La corticothérapie systémique au long cours est une thérapeutique fréquemment utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, notamment en consultation de médecine interne. Elle est responsable de nombreux effets indésirables, notamment cardiovasculaire, osseux et infectieux, et il en découle une morbi-mortalité et des coûts de santé importants.

Des moyens de préventions et des recommandations de bonnes pratiques existent mais il y a peu de donnée concernant leurs applications.

L'étude des dossiers de consultations de médecine interne du CHU de Grenoble montre une prévention complète des risques induits par la corticothérapie de 13,5%. Pour 39,1% des patients on notera une prévention incomplète et 24.8% n'ont pas eu de prise en charge préventive.

Ces résultats sont altérés par les différents biais de cette étude rétrospective mais reflète probablement une insuffisance de prévention, ou du moins de notification de cette prévention dans le dossier des patients. Les résultats de l'auto-questionnaire montrent que les médecins consultants semblent suffisamment informés des recommandations de préventions.

Une étude prospective avec un critère de jugement pondéré selon les actions préventives les plus importantes serait intéressante à mener, possiblement avec un schéma interventionnel pour évaluer l'intérêt d'un outil aidant à la prévention.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 30 septembre 2021

LE DOYEN  
Pr. Patrice MORAND

Pour le Président  
et par délégation

—  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

LA PRÉSIDENTE DE LA THÈSE  
Pr.

  
Laurence Baillif

## Bibliographie

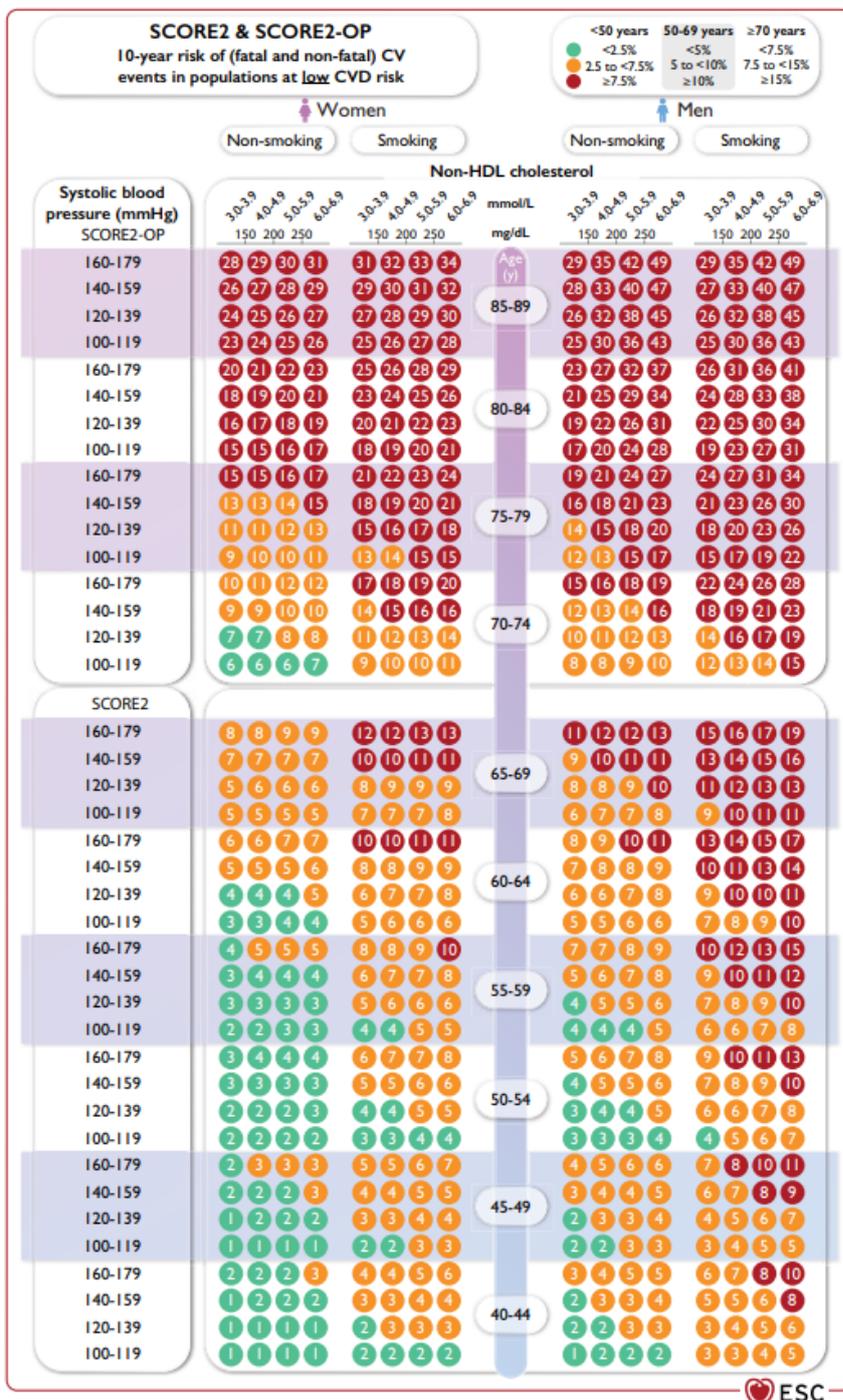
1. Chast F. Histoire de la corticothérapie. *Rev Médecine Interne*. mai 2013;34(5):258-63.
2. Kong M-F, Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. déc 1994;41(6):757-61.
3. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Adrenocortical Hormone in Arthritis : Preliminary Report. *Ann Rheum Dis*. 1 juin 1949;8(2):97-104.
4. Pickering GW. SIGNIFICANCE OF THE DISCOVERY OF THE EFFECTS OF CORTISONE ON RHEUMATOID ARTHRITIS. *The Lancet*. juill 1950;256(6620):81-4.
5. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthop Nurs*. sept 2019;38(5):336-9.
6. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology*. 1 nov 2011;50(11):1982-90.
7. Trijau S, Pradel V, Pham T, Lafforgue P. Épidémiologie de la corticothérapie en France. *Rev Rhum*. nov 2016;83:A297-8.
8. Dictionnaire Vidal.
9. Frey BM. Clinical Pharmacokinetics of Prednisone and Prednisolone. :21.
10. BRION N. La corticothérapie en pratique.
11. BODIN M. Corticothérapie : les clefs de la pratique.
12. Scherholz ML, Schlesinger N, Androulakis IP. Chronopharmacology of glucocorticoids. *Adv Drug Deliv Rev*. nov 2019;151-152:245-61.
13. Revillard J-P. Immunologie 4ème édition.
14. chups.jussieu.fr. Chapitre 14 - Corticostéroïdes.
15. Sibilila J. Les corticoïdes : mécanismes d'action. *M ISE AU POINT*. 2003;9.
16. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S-C. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. déc 2017;2(1):17023.
17. Roumestan C, Gougat C, Jaffuel D, Mathieu M. Les glucocorticoïdes et leur récepteur : mécanismes d'action et conséquences cliniques. *Rev Médecine Interne*. sept 2004;25(9):636-47.
18. Quatrini L. New insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. *Mol Immunol*. :10.
19. Tobler A, Meier R, Seitz M, Dewald B, Baggiolini M. Glucocorticoids Downregulate Gene Expression of GM-CSF, NAP-I/IL-S, and IL-6, but not of M-CSF in Human Fibroblasts. :7.
20. Croxtall JD, Choudhury Q, Flower RJ. Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signalling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism: Rapid effects of glucocorticoids. *Br J Pharmacol*. mai 2000;130(2):289-98.

21. Gruver-Yates A, Cidlowski J. Tissue-Specific Actions of Glucocorticoids on Apoptosis: A Double-Edged Sword. *Cells*. 26 mars 2013;2(2):202-23.
22. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. avr 2017;17(4):233-47.
23. Maeda N, Maruhashi T, Sugiura D, Shimizu K, Okazaki I, Okazaki T. Glucocorticoids potentiate the inhibitory capacity of programmed cell death 1 by up-regulating its expression on T cells. *J Biol Chem*. déc 2019;294(52):19896-906.
24. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. mars 2020;16(3):133-44.
25. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking Glucocorticoids by Prescription Is Associated with Subsequent Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med*. 16 nov 2004;141(10):764.
26. Sarnes E, Crofford L, Watson M, Dennis G, Kan H, Bass D. Incidence and US Costs of Corticosteroid-Associated Adverse Events: A Systematic Literature Review. *Clin Ther*. oct 2011;33(10):1413-32.
27. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther*. nov 2017;39(11):2216-29.
28. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. juill 2018;61(1):7-16.
29. Lane NE. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments. *Curr Osteoporos Rep*. févr 2019;17(1):1-7.
30. Staa TP van, Staa TP van, Staa TP van, Leufkens HGM, Cooper C. The Epidemiology of Corticosteroid-Induced Osteoporosis: a Meta-analysis. *Osteoporos Int*. 1 oct 2002;13(10):777-87.
31. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Lévesque LE, Adachi JD, et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int*. mai 2016;27(5):1709-18.
32. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia (糖皮质激素诱导的高血糖): Corticosteroid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. janv 2014;6(1):9-20.
33. Strohmayer EA, Krakoff LR. Glucocorticoids and Cardiovascular Risk Factors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. juin 2011;40(2):409-17.
34. Hoefsloot S, Urbanski G, Lacout C, Bouvard B, Lavigne C. Quelles mesures adjuvantes associer à une corticothérapie orale prolongée dans le cadre des maladies inflammatoires ? Synthèse des recommandations françaises disponibles. *Rev Médecine Interne*. sept 2021;42(9):616-24.
35. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, Wu J. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. Rahimi K, éditeur. *PLOS Med*. 3 déc 2020;17(12):e1003432.
36. Cutolo M, Serio B, Pizzorni C, Secchi ME, Soldano S, Paolino S, et al. Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmun Rev*. déc 2008;8(2):153-5.

37. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of Infectious Complications in Patients Taking Glucocorticosteroids. *Clin Infect Dis*. 1 nov 1989;11(6):954-63.
38. Wu J, Keeley A, Mallen C, Morgan AW, Pujades-Rodriguez M. Incidence of infections associated with oral glucocorticoid dose in people diagnosed with polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis: a cohort study in England. *Can Med Assoc J*. 24 juin 2019;191(25):E680-8.
39. Briot K. Bone and glucocorticoids. *Ann Endocrinol*. juin 2018;79(3):115-8.
40. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 7 sept 2021;42(34):3227-337.
41. Mackey RH, Kuller LH, Moreland LW. Update on Cardiovascular Disease Risk in Patients with Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin N Am*. août 2018;44(3):475-87.
42. Roberts A, James J, Dhatariya K, the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care, Agarwal N, Brake J, et al. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies ( JBDS ) for Inpatient Care group. *Diabet Med*. août 2018;35(8):1011-7.
43. Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021.
44. Six M, Morin C, Fardet L. Prescription des mesures adjuvantes aux corticothérapies systémiques prolongées en fonction de la spécialité du prescripteur. *Rev Médecine Interne*. juill 2019;40(7):427-32.
45. Fardet L, Hanslik T, Blanchon T, Perdoncini-Roux A, Kettaneh A, Tiev KP, et al. Mesures adjuvantes à une corticothérapie systémique prolongée : description des pratiques des médecins internistes français. *Rev Médecine Interne*. déc 2008;29(12):975-80.
46. Mücke T, Krestan CR, Mitchell DA, Kirschke JS, Wutzl A. Bisphosphonate and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2016 Jul;20(3):305-314.

# Annexe :

## ANNEXE 1 : ECHELLE SCORE2 ET SCORE2-OP POUR LES POPULATIONS A FAIBLE RISQUE D'APRES L'ESC (40)



**ASCVD** = atherosclerotic cardiovascular disease; **CV** = cardiovascular; **CVD** = cardiovascular disease; **SBP** = systolic blood pressure; **HDL-C** = high-density lipoprotein cholesterol; **SCORE2** = Systematic Coronary Risk Estimation 2; **SCORE2-OP** = Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons

## ANNEXE 2 : AUTO-QUESTIONNAIRE REMIS AUX PRATICIENS

**Vous suivez un patient en consultation avec une corticothérapie systémique d'au moins 7.5mg d'équivalent prednisone pendant au moins 3 mois :**

1) Vous réalisez une ostéodensitométrie

Chez tous les patient(e)s

Chez les patient(e)s de plus de 50 ans ou ménopausées

Chez certain(e)s patient(e)s

Jamais

2) Vous prescrivez une supplémentation en calcium :

Chez tous les patient(e)s

Chez les patient(e)s ayant un apport calcique faible évalué par le score fourni par le GRIIO

Chez les patient(e)s ayant un apport calcique faible évalué autrement

Chez certain(e)s patient(e)s

Jamais

3) Vous prescrivez une supplémentation en vitamine D

Chez tou(te)s les patient(e)s

Chez les patient(e)s carencé(e)s en vitamine D après réalisation d'un dosage plasmatique

Chez certain(e)s patient(e)s

Jamais

4) Je connais les dernières recommandations sur la prévention de l'ostéoporose cortico-induite

Pas du tout

Plutôt non

Cela dépend

Plutôt oui

Tout à fait

5) Vous proposez une vaccination anti pneumococcique

Chez tou(te)s les patient(e)s

Chez certain(e)s patient(e)s

Jamais

6) Je connais les dernières recommandations sur la vaccination des patient(e)s immunodéprimé(e)s

Pas du tout

Plutôt non

Cela dépend

Plutôt oui

Tout à fait

7) Vous dépistez un diabète cortico-induit

Oui, par une HbA1C

Oui, par des glycémies capillaires

Oui, par des glycémies veineuses

Oui, autrement

Non

8) En cas de découverte d'un diabète, vous

Orientez le/la patient(e) vers son médecin traitant

Orientez le/la patient(e) vers un diabétologue

Préscrivez un traitement

Faites autre chose

Ne faites rien

9) Je connais les dernières recommandations sur le diabète

Pas du tout

Plutôt non

Cela dépend

Plutôt oui

Tout à fait

Total

10) Vous mesurez le poids des patients

Jamais

Rarement

Occasionnellement

Assez souvent

Très souvent

11) Vous mesurez la tension artérielle des patients

Jamais

Rarement

Occasionnellement

Assez souvent

Très souvent

### ANNEXE 3 : LISTE DETAILEE DES PATHOLOGIES DU TABLEAU 4

Pathologie	
- ACG	45 (33,8%)
- UCNI	16 (12,0%)
- Sarcoïdose	15 (11,3%)
- Vascularite à ANCA	11 (8,3%)
- PPR	7 (5,3%)
- Cytopénie AI	6 (4,5%)
- LES	5 (3,8%)
- Infertilité AI	5 (3,8%)
- Myosite	5 (3,8%)
- SGS	3 (2,3%)
- MSA	3 (2,3%)
- Behçet	2 (1,5%)
- RS3PE	2 (1,5%)
- Fasciite de Schulman	1 (0,8%)
- Immuno-allergie	1 (0,8%)
- MCMI	1 (0,8%)
- PAN	1 (0,8%)
- Pneumonie chronique à éosinophile	1 (0,8%)
- Sclérite	1 (0,8%)
- Syndrome hyper éosinophilique idiopathique	1 (0,8%)
- Tumeur orbitaire inflammatoire idiopathique	1 (0,8%)

**SGS** = Syndrome de Gougerot-Sjögren, **MSA** = Maladie de Still de l'adulte, **MCMI** = Maladie de Castleman multicentrique idiopathique, **PAN** = Périartérite noueuse