

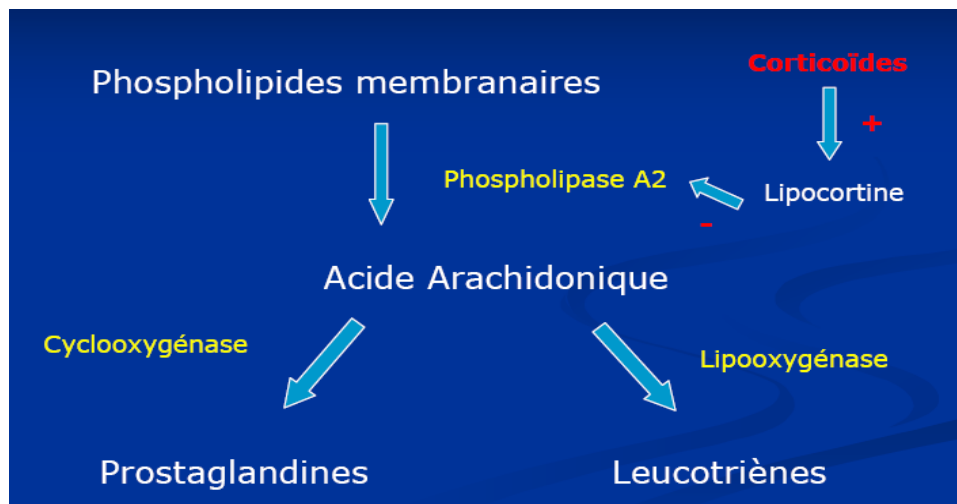
# Les corticostéroïdes

*Houda Filali, Farid Hakkou*

Les corticostéroïdes ou glucocorticoides (corticoïdes) sont des hormones sécrétées par les corticosurrénales: l'hydrocortisone (cortisol) sécrétée est transformée en cortisone. Les corticoïdes naturels (cortisone et hydrocortisone) sont utilisés comme traitement substitutif de l'insuffisance surrénalienne. Les corticoïdes de synthèse sont utilisés principalement pour leur activité anti inflammatoire, leur activité anti-allergique et plus rarement pour leur activité immunosuppressive. Les différentes modifications structurales des corticoïdes ont permis d'obtenir un pouvoir anti-inflammatoire plus grand, mais cet effet anti-inflammatoire n'a jamais pu être dissocié des effets métaboliques et de la freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, d'où les effets secondaires variés de cette classe thérapeutique imposant une vigilance particulière, une restriction de prescription aux cas nécessaires et parfois une coprescription préventive lors d'un traitement au long cours.

## MODE D'ACTION DES CORTICOSTEROÏDES

Les corticoïdes ont des modes d'actions multiples sur plusieurs voies en fonction de l'activité pharmacologique visée ( anti-inflamatoire, antalgique, immunosupresseur, anti-allergique...) Le principal mécanisme d'action anti-inflammatoire réside dans leur capacité à augmenter la synthèse des lipocortines, ces dernières capables d'inhiber l'activité des phospholipase A2, ainsi, l'inhibition de la formation membranaire des lipides à activité pro-inflammatoire : prostaglandines et leucotriènes



## PHARMACOCINETIQUE DE LA PREDNISONNE

- Environ 80 % de la prednisonne ingérée est absorbée rapidement dans le haut jéjunum. La prednisonne est transformée dans les hépatocytes, par une 11-bêta hydroxylase déshydrogénase, en prednisolone qui est la forme biologiquement active.
- Dans le sérum, environ 90 % de la prednisonne et la prednisolone se fixent, de manière réversible, à deux transporteurs: la transcortine ("cortisol binding protein") qui est une alpha-2 globuline de forte affinité mais de faible capacité, l'albumine qui a une faible affinité mais une forte capacité.
- Le pic plasmatique se situe 1 à 2 heures après absorption orale. La demi-vie plasmatique est de 3 heures 1/2. L'excrétion est rénale. La 1/2 vie biologique varie de 12 à 36 heures.

**Tableau I : Principaux glucocorticoïdes utilisés par voie générale**

Produit	Nom de spécialité	Equivalence (en mg)	Pouvoir anti-inflammatoire	Demi-vie plasmatique	Demi-vie biologique (heures)
Cortisone	Cortisone®	25	0,8	30 min	8 à 12
Hydrocortisone	Hydrocortisone®	20	1	90 min	8 à 12
Prednisonne	Cortancyl®	5	4	60 min	18 à 36
Méthylprednisolone	Médrol® Solumédrol®	4	5	200 min	18 à 36
Triamcinolone	Kenacort®	4	5	200 min	36 à 54
Paraméthasone	Dilar®	2	10	300 min	36 à 54
Dexaméthasone	Décadron® Soludécadron® Dectancyl®	0,75	30	300 min	36 à 54
Betaméthasone	Betnesol® Célestène®	0,6	25	300 min	36 à 54

## VOIES D'ADMINISTRATION

- Voie per os (comprimés et gouttes)
- Voie intraveineuse (bolus : indications : vascularites,...)
- Infiltration intra articulaire
- Voies cutanées : dermocorticoïdes (eczéma...)
- Voie inhalée (asthme, laryngospasme)
- Voie périurale ou intradurale
- Voie oculaire (collyre et pommade)
- Voies auriculaire (gouttes)

## PRINCIPALES INDICATIONS

Les corticoïdes est une classe prescrite dans plusieurs indications que se soit en aigu ou en pathologies chroniques pour une ou plusieurs de ses activités pharmacologiques.

- **Poussées évolutives de maladies systémiques**, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale.

- **Dermatologiques :**

- Dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse,
- Formes graves des angiomes du nourrisson,
- Certaines formes de lichen plan,
- Certaines urticaires aiguës,
- Cormes graves de dermatoses neutrophiliques.

- **Digestives :**

- Poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.
- Hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose).
- Hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée.

- **Endocriniennes :**

- Thyroïdite subaiguë de De Quervain sévère.
- Certaines hypercalcémies.

- **Hématologiques :**

- Purpuras thrombopéniques immunologiques sévères.
- Anémies hémolytiques auto-immunes.
- En association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes.
- Érythroblastopénies chroniques, acquises ou congénitales.

- **Infectieuses :**

- Péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital.
- Pneumopathie à *Pneumocystis carinii* avec hypoxie sévère.

- **Néoplasiques :**

- Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.
- Poussée oedémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie).

- **Néphrologiques :**

- Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.
- Syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives.
- Stades III et IV de la néphropathie lupique.
- Sarcoïdose granulomateuse intrarénale.
- Vascularites avec atteinte rénale.
- Glomérulonéphrites extracapillaires primitives.

- **Neurologiques :**

- Myasthénie.
- Œdème cérébral de cause tumorale.
- Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire.
- Spasme infantile (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut.
- Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.

- **Ophthalmologiques :**

- Uvéite antérieure et postérieure sévère.
- Exophtalmies oedémateuses.
- Certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse (dans cette indication, la voie orale en première intention est déconseillée).

- **ORL :**

- Certaines otites séreuses.
- Polypose nasosinusienne.
- Certaines sinusites aiguës ou chroniques.
- Rhinites allergiques saisonnières en cure courte.
- Laryngite aiguë striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.

**- Respiratoires :**

- Asthme persistant, de préférence en cure courte, en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses.
- Exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave.
  
- Bronchopneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif.
- Sarcoïdose évolutive.
- Fibroses pulmonaires interstitielles diffuses.

**- Rhumatologiques :**

- Polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites.
- Pseudopolyarthrite rhizomélique et maladie de Horton.
- Rhumatisme articulaire aigu.
- Névralgies cervicobrachiales sévères et rebelles.

**- Transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques :**

- Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe.
- Prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte.

## **CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTION D'EMPLOI**

- Il n'existe pas de contre-indication absolue à une corticothérapie: lors de la mise en route d'une corticothérapie il faut tenir compte à la fois du bénéfice escompté (fonction de la posologie) et des risques encourus, de la durée prévisible du traitement et du terrain.
- Une corticothérapie est déconseillée quand il existe une infection herpétique ou un zona évolutif, une hépatite B ou C évolutive.
- La corticothérapie doit être utilisée avec prudence chez certains patients:

- infection bactérienne par pyogènes ou mycobactéries. L'infection doit être d'abord contrôlée par une antibiothérapie efficace concomitante, une anguillulose devra être recherchée et traitée préalablement
- utilisation de certains médicaments (voir chapitre interactions médicamenteuses)
- utilisation de vaccins vivants
- antécédents psychiatriques sévères: surveillance clinique,
- antécédents ulcéreux,
- diabète: la mise sous insuline ou l'augmentation des doses d'insuline sont souvent nécessaires,
- hypertension artérielle: surveillance,
- psoriasis: risque de poussée de psoriasis à l'arrêt de la corticothérapie.

## **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

Certains médicaments associés aux corticoïdes vont modifier leur action anti-inflammatoire et vont nécessiter une adaptation des doses de corticoïdes.

**- Associations déconseillées**

- Tous les médicaments pouvant donner des torsades de pointes : astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terféndine, vincamine.

#### - Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Salicylés** : diminution de la salicylémie pendant le traitement par corticoïdes et risque de surdosage salicylé après arrêt. Une adaptation des doses de salicylés est indispensable pendant l'association et après l'arrêt du traitement par corticoïdes
- **Antiarythmiques donnant des torsades de pointes** : amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidiques, sotalol. L'hypokaliémie, la bradycardie et un espace QT long sont des facteurs favorisants.
- **Anticoagulants oraux** : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance par des contrôles biologiques réguliers.
- **Anticoagulants par voie parentérale** : aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé. Renforcer la surveillance.
- **Autres hypokaliémisants** : diurétiques hypokaliémisants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B en IV. La majoration du risque d'hypokaliémie impose une étroite surveillance de la kaliémie et un éventuel traitement par potassium.
- **Digitaliques** : l'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques. Une surveillance de la kaliémie est nécessaire. Si besoin, associer à un traitement par potassium.
- **Inducteurs enzymatiques** : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine. Diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique et aussi parfois par inhibition compétitive des récepteurs aux glucocorticoïdes (rifampicine). Adapter les doses des corticoïdes pendant et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.
- **Hypoglycémisants oraux et injectables** : la diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes peut entraîner une élévation de la glycémie. La surveillance doit être renforcée et une adaptation des doses peut être nécessaire pendant et après l'arrêt du traitement corticoïde.
- **Isoniazide** : diminution des taux plasmatiques de l'isoniazide. Renforcer la surveillance clinique et biologique.
- **Pansements gastriques** : diminution de l'absorption digestive des corticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux au moins 2 heures après la prise de corticoïdes.

#### - Associations à prendre en considération

- **Antihypertenseurs** : la rétention hydrosodée des corticoïdes peut diminuer l'effet antihypertenseur
- **Interféron alpha** : risque d'inhibition de l'interféron
- **Vaccins vivants** : risque de maladie généralisée

## EFFETS SECONDAIRES

Les complications possibles d'une corticothérapie sont nombreuses;

- **Complications "endocrinologiques" et métaboliques:**

- obésité facio-tronculaire,
- intolérance au glucose, diabète,
- hypertriglycémie,
- rétention hydrosodée: prise de poids, oedèmes, hypertension artérielle, aggravation d'une insuffisance cardiaque, alcalose hypokaliémique
- accidents de sevrage: insuffisance surrénalienne aiguë, reprise évolutive de l'affection, hypertension intracrânienne bénigne (enfant, exceptionnelle),
- amenorrhée.
- **Complications digestives:**
  - ulcères gastro-duodénaux : les corticoïdes n'augmentent pas en eux mêmes le risque d'ulcère gastro-duodéal. Néanmoins, le risque augmente chez certains patients à risque: antécédent d'ulcère, prise concomitante d'AINS, d'aspirine ou d'anticoagulants,
  - perforation d'une sigmoidite évoluant à bas bruit.
- **Complications cutanées :**
  - acné, folliculite, vergetures, érythrose, fragilité cutanée (purpura vasculaire non inflammatoire de Bateman, atrophie cutanée), retard de cicatrisation
- **Complications ostéo-musculaires:**
  - hypercatabolisme protidique: amyotrophie.
  - ostéoporose cortisonique.
  - ostéonécroses aseptiques souvent multiples: têtes fémorales, têtes humérales, condyles fémoraux, astragales
  - retard de croissance chez l'enfant,
  - myopathie rhizomélique avec enzymes musculaires normaux.
- **Troubles psychiques:**
  - troubles du comportement, euphorie, insomnie, état maniaque, dépression, délire, hallucinations, syndrome confusionnel.
- **Complications oculaires:**
  - cataracte sous-capsulaire postérieure, glaucome à angle ouvert
- **Effets hématologiques:**
  - hyperleucocytose, lymphopénie.
- **Complications infectieuses:**
  - infections bactériennes (pyogènes ou tuberculose), virales (varicelle, zona, herpès), parasitaires (anguillulose, toxoplasmose, pneumocystose), fongiques (candidoses).

**Il en résulte un certain nombre de mesures préventives des effets secondaires de la corticothérapie au long cours : choix du produit, surveillance, règles hygiéno-diététiques et traitements associés :**

**Tableau VI : Traitement corticoïde**

Critères de choix	Intérêt
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Utiliser un corticoïde de durée de freination courte et peu rétionnel</li> <li>● Rechercher la dose minimale efficace</li> </ul>	=> Améliorer la tolérance => Réduire au maximum l'intensité de certains effets secondaires ou éviter leur survenue

**Surveillance**

Clinique	Biologique
----------	------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids</li> <li>• Tension artérielle</li> <li>• Trophicité musculaire</li> <li>• Etat psychique</li> <li>• Contrôle ophtalmologique annuel (cataracte, glaucome)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ionogramme sanguin (kaliémie)</li> <li>• Glycémie</li> <li>• Cholestérolémie, triglycéridémie</li> </ul>
---	---

### Règles hygiéno-diététiques

Règles et conseils diététiques	Intérêt thérapeutique
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrôler l'apport calorique</li> <li>• Limiter les graisses animales</li> <li>• Limiter les sucres d'absorption rapide</li> <li>• Régime hyperprotidique</li> <li>• Préconiser une activité physique régulière</li> <li>• Régime désodé si posologie &gt; à 15 ou 20 mg/j d'équivalent prednisone. Le régime désodé sera moins strict pour des posologies plus faibles</li> </ul>	<p>Eviter :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• une prise de poids</li> <li>• l'aspect cushingoïde</li> <li>• l'apparition ou la décompensation d'un diabète</li> <li>• la fonte musculaire (catabolisme proditique augmenté)</li> <li>• l'ostéoporose</li> <li>• la rétention hydrosodée qui peut favoriser l'apparition ou la décompensation d'une HTA ou d'une insuffisance ventriculaire gauche sur terrain prédisposant.</li> </ul>

### Traitements associés

Traitement	Intérêt
<p>En fonction du terrain :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apports potassiques si dose journalière &gt; 20 mg d'équivalent prednisone</li> <li>• Vitamine D400 à 800 UI/j</li> <li>• Calcium 1 g/j</li> <li>• Etidronate si terrain à risque</li> </ul>	<p>=&gt; Eviter le risque d'hypolaliémie =&gt; Diminuer le risque d'ostéoporose cortisonique</p>