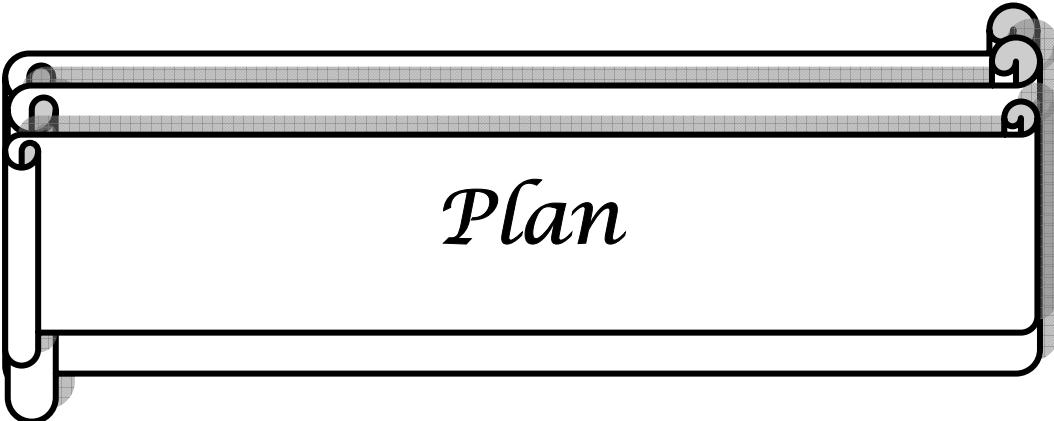
A decorative graphic consisting of three overlapping horizontal scroll-like shapes. The top two scrolls are shaded with a fine grid pattern, while the bottom scroll is white. The word "Abréviations" is centered in the white scroll.

Abréviations

Ac Anti HVC: Anticorps anti hépatite virale C
ACTH: adéno corticotrope hormone
ACR: American College of Rheumatology
ADN: acide désoxy ribonucléique
AFSSAPS : Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé
ARN : Acide ribonucléique messager
AT: artérite de Takayasu ATCD : antécédent
BGN : bacilles gram négatif
BK : bacille de Koch
Ca++: calcium
CMV: cytomégalovirus
CBG: cortisol binding globulin
CRP : C Reactive Protein
CSC : chorioretinopathie séreuse centrale
CHU : centre hospitalier universitaire
DM: dermatomyosite
DSM: Diagnostic and Statistical Manual
EBV : Epstein Barr virus
ECG: électrocardiogramme
EMG : électromyogramme
GC: glucocorticoïdes
GH : hormone de croissance
GR: Glucocorticoid receptor
GPRD: General Practice Research Database
GRE: Glucocorticoid Responsive Element
HHV8: human herpes virus 8
HHS: L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
HSP: Heat shock protein
HSV: Herpes simplex virus
HTA : hypertension artérielle
IDR : intra dermoréaction à la tuberculine
IFI : infections fongiques invasives
IgE: Immunoglobuline E
INH: isoniazide
IL-1 : interleukine 1
IMC : indice de masse corporelle
IP : immunophiline
IRM : imagerie par résonance magnétique
IST: infection sexuellement transmissible
IV: intra veineux
LES : lupus érythémateux systémique
LLA: leucémie lymphoblastique aigue

LTCD4 : lymphocytes T CD4
MB : maladie de Behcet
NFS : Numération formule sanguine
NGRE : Non Glucocorticoid Responsive Element
NO: oxyde nitrique
O CRH: Ovine cortisol Releasing Hormone
ODM: ostéodensitométrie
ONA : ostéonecrose aseptique
ONTF : ostéonecrose de la tête fémorale
OR : Odd Ratio
P : poids
PCP : pneumocystis carinii pneumoniae
PCR : Polymerase Chaine Reaction
PH: phosphore
PM : polymyosite
PNN : Polynucléaires neutrophiles
PR: polyarthrite rhumatoïde
PTH : la parathormone
PTI: purpura thrombopénique idiopathique
RR : risque relatif
SAPL : syndrome des anti phospholipides
SPA: spondylarthrite ankylosante
SGSP : Syndrome de Gougerot Sjörger primaire
T : taille
TA : tension artérielle
THS : traitement hormonal substitutif
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VZV : varicelle zona virus



----> Introduction :	1
----> Patients et méthodes :	3
I. Cadre de l'étude :	4
II. Type et période de l'étude :	4
III. Patients :	4
IV. Méthodes :	4
----> Résultats :	6
I- Données épidémiologiques :	7
II- Données concernant la corticothérapie :	10
III- Réponse clinique :	11
IV- Effets secondaires :	12
1. Complications esthétiques :	12
2. Complications métaboliques :	16
3. Complications ostéo articulaires et musculaires :	17
4. Complications psychiatriques :	18
5. Complications infectieuses :	20
6. Complications ophtalmiques :	21
7. Complications endocriniennes :	21
----> Discussion :	22
I- Les corticoïdes :	23
1. Généralités : corticoïdes naturels et corticoïdes de synthèse :	23
2. Structure : relation structure-activité :	27
3. Mécanismes d'action :	30
4. Propriétés pharmacodynamiques :	35
4-1 Propriétés thérapeutiques :	35
4-2 Autres propriétés pharmacologiques :	38
5. Pharmacocinétique :	40
6. Interactions médicamenteuses :	42
II- Complications de la corticothérapie :	43
1. Complications esthétiques :	43
1-1 Le faciès cushignoïde :	43
1-2 Les vergetures - l'hirsutisme - l'acné - le purpura :	45
2. Complications métaboliques :	49
2-1 Le diabète :	49
2-2 L'HTA cortico induite :	50
2-3 Les perturbations du bilan lipidique :	52
2-4 L'hypokaliémie :	53
2-5 L'impact de la corticothérapie sur le cœur :	53
3. Complications osseuses et musculaires :	54
3-1 L'ostéoporose cortisonique :	54

3-2 La myopathie cortisonique :	58
3-3 L'ostéonécrose aseptique cortico induite :	61
4. Complications oculaires :	62
4-1 Le glaucome cortisonique :	62
4-2 La cataracte cortisonique :	63
4-3 La chorioretinopathie séreuse centrale :	64
5. Complications digestives :	65
5-1 Les complications gastro-intestinales :	65
5-2 Les complications hépatobiliaires :	66
6. Troubles psychiatriques :	67
7. Risque infectieux :	71
7-1 Corticothérapie et tuberculose :	76
7-2 Corticothérapie et infections virales :	79
7-3 Corticothérapie et infections fongiques invasives :	81
7-4 Corticothérapie et infections parasitaires :	84
8. Insuffisance surrénalienne cortico induite :	87
9. Complications rares de la corticothérapie :	89
9-1 Les lipomatoses cortico induites :	89
9-2 Le sarcome de Kaposi :	90
---> Recommandations :	91
I- Règles de base :	92
1. Bien poser l'indication de la corticothérapie :	92
2. Eliminer les contre indications :	92
3. Prescrire la bonne molécule à la bonne dose et au bon rythme :	93
4. Prendre en considération les interactions médicamenteuses :	93
5. Expliquer au malade les bénéfices de son traitement, les risques, et les différentes mesures pour les minimiser :	93
6. Surveillance régulière du patient :	94
7. Arrêt progressif de la corticothérapie dès que la maladie le permet :	94
II- En pratique :	94
1. Réaliser un bilan pré thérapeutique :	94
2. Prescrire les corticoïdes et les mesures adjuvantes :	100
3. Surveillance de la corticothérapie :	108
4. Dégression des corticoïdes :	110
---> Conclusion :	111
---> Résumés :	113
---> Annexes : Fiche d'exploitation	118
:---> Bibliographie :	122



INTRODUCTION

Rapport-Gratuit.com

C'est BROWN SEQUART qui en 1856, montra le premier que l'ablation des glandes surrénales entraîne la mort. ADDISON décrit par la suite, en 1865, la maladie liée à la destruction de ces glandes (l'insuffisance surrénalienne primaire). Toutefois, Le cortisol et l'hydrocortisone n'ont été isolés qu'en 1937 et 1938 par KENDALL ; et le premier essai thérapeutique à base de glucocorticoïdes par voie générale, remonte à ce même chercheur en 1948 dans le traitement d'une polyarthrite rhumatoïde [1].

Il fut alors couronné d'un immense succès : «Une amélioration rapide s'installe, les douleurs et tuméfactions des articulations s'amendent ou disparaissent, la mobilité augmente, de façon à ce que des patients qui étaient précédemment complètement invalides peuvent marcher librement et leur état général s'était aussi amélioré».

Depuis, ces hormones de synthèse n'ont cessé de faire des prouesses dans plusieurs spécialités médicales et chirurgicales grâce à leurs puissantes actions anti-inflammatoire et immunosuppressive au point où la corticothérapie générale constitue aujourd'hui l'une des thérapeutiques les plus répandues au monde [2].

Dans un service de médecine interne, il va sans dire qu'elle constitue la thérapeutique de première intention et la pièce maîtresse de la prise en charge de la plupart des pathologies.

Hélas ; ce traitement « miracle » et souvent irremplaçable a une longue liste d'effets secondaires qui ternissent sa réputation.

Nous vous proposons dans cette étude de faire le point sur l'incidence et la fréquence des principales complications de la corticothérapie au long cours, observées chez les patients suivis au service de médecine interne du CHU de Marrakech avec revue de la littérature ainsi qu'un ensemble de précautions afin de les minimiser ; le but ultime étant d'améliorer notre qualité de soins.



*PATIENTS ET
METHODES*

I. CADRE DE L'ETUDE :

Notre étude a été menée dans le service de médecine interne du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Le service comporte 15 lits.

II. Type et période de l'étude :

1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude *rétrospective*.

2. Période de l'étude :

L'étude s'étale de Janvier 2006 à Juin 2009.

III. PATIENTS :

1. Critères d'inclusion :

Tous les patients suivis au service, ayant pris une corticothérapie systémique prolongée c.-à-d. d'une durée supérieure ou égale à trois mois, avec des doses supérieures ou égales à 7,5 mg d'équivalent prednisone.

2. Critères de non inclusion :

Les patients n'ayant pas pris de corticothérapie systémique ou l'ayant pris pour une durée inférieure à trois mois.

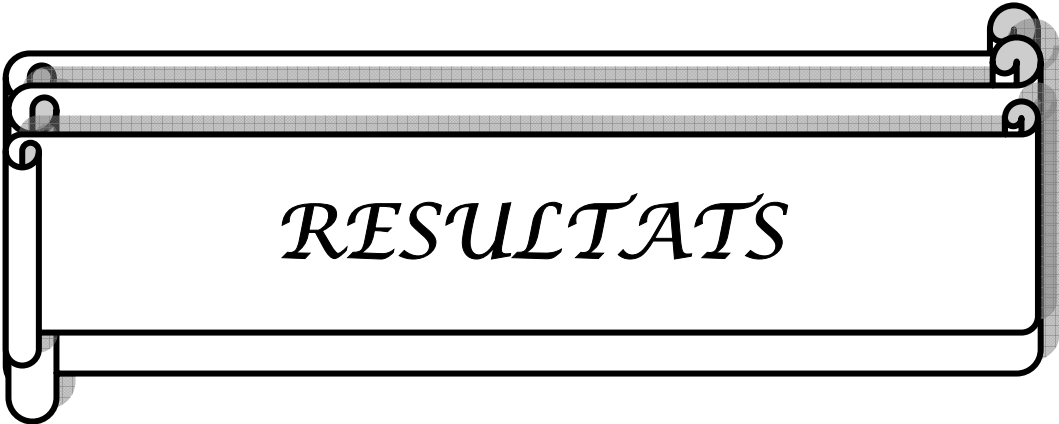
IV. METHODES :

Les données étaient extraites des dossiers des malades, et une fiche d'exploitation était remplie [annexe 1].

Elle comportait les éléments suivants :

- ❖ Les données épidémiologiques : âge, sexe.
-

- ❖ Le diagnostic de la maladie systémique traitée.
 - ❖ Le bilan pré thérapeutique réalisé :
 - Examen clinique :
 - mesure du poids
 - Prise de la tension artérielle
 - Examens para cliniques :
 - Glycémie
 - Bilan lipidique
 - Urée – créatininémie
 - Kaliémie
 - Calcémie – phosphorémie
 - Radio thorax
 - éventuellement ECG et échographie abdominale
 - ❖ La corticothérapie :
 - Mode d'administration et durée
 - Association à d'autres thérapeutiques
 - Mesures adjuvantes aux corticoïdes.
 - ❖ La réponse du malade aux corticoïdes :
 - Un malade est considéré cortico-sensible si il évolue favorablement sous corticoïdes.
 - Un malade est dit cortico-dépendant lorsqu'au dessous d'une dose seuil de corticothérapie il y'a recrudescence des symptômes.
 - La cortico-résistance est définie par l'absence d'amélioration de la symptomatologie sous traitement corticoïde.
 - ❖ La liste des complications survenues.
 - ❖ La prise en charge éventuelle des différentes complications notées chez le patient.
-

A decorative graphic of a scroll with a grey gradient background and black outlines. The scroll is unrolled in the center, revealing the word "RESULTATS" in a black, italicized serif font.

RESULTATS

Le nombre total des patients ayant reçu une corticothérapie d'une durée supérieure à 3 mois pendant la période allant de janvier 2006 à juin 2009 a été de 97.

Toutefois, vue l'absence de suivi noté dans les dossiers, 72 cas seulement ont été retenus.

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1. L'âge :

La moyenne d'âge de nos patients a été de 35.75 ans ; avec des extrêmes allant de 17 à 70 ans.

- ❖ La moyenne d'âge des hommes a été de 32,3 ans.
- ❖ La moyenne d'âge des femmes a été de 37 ans.

2. Répartition selon le sexe : (figure1)

La répartition a été comme suit :

- ❖ 19 hommes soit 26%.
- ❖ 53 femmes soit 74%.

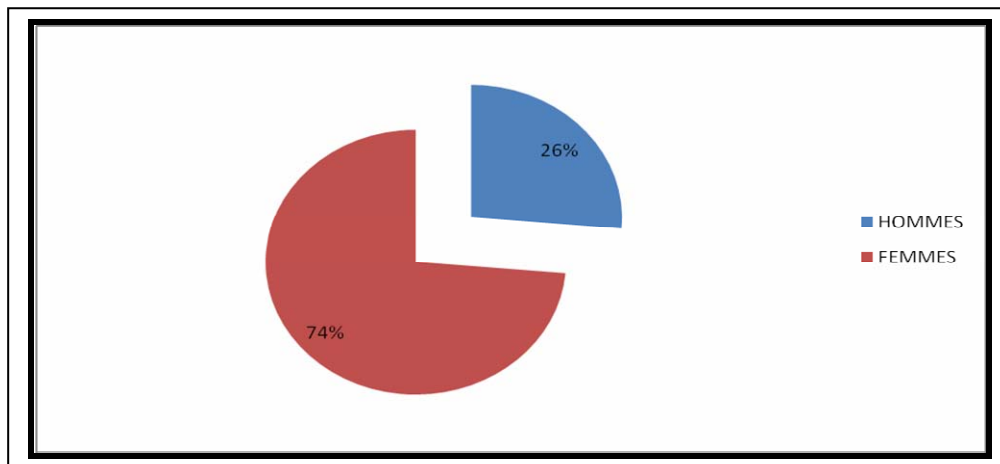


Figure1: Répartition des malades selon le sexe

La répartition des malades en fonction de l'âge et du sexe est représentée dans la figure 2 :

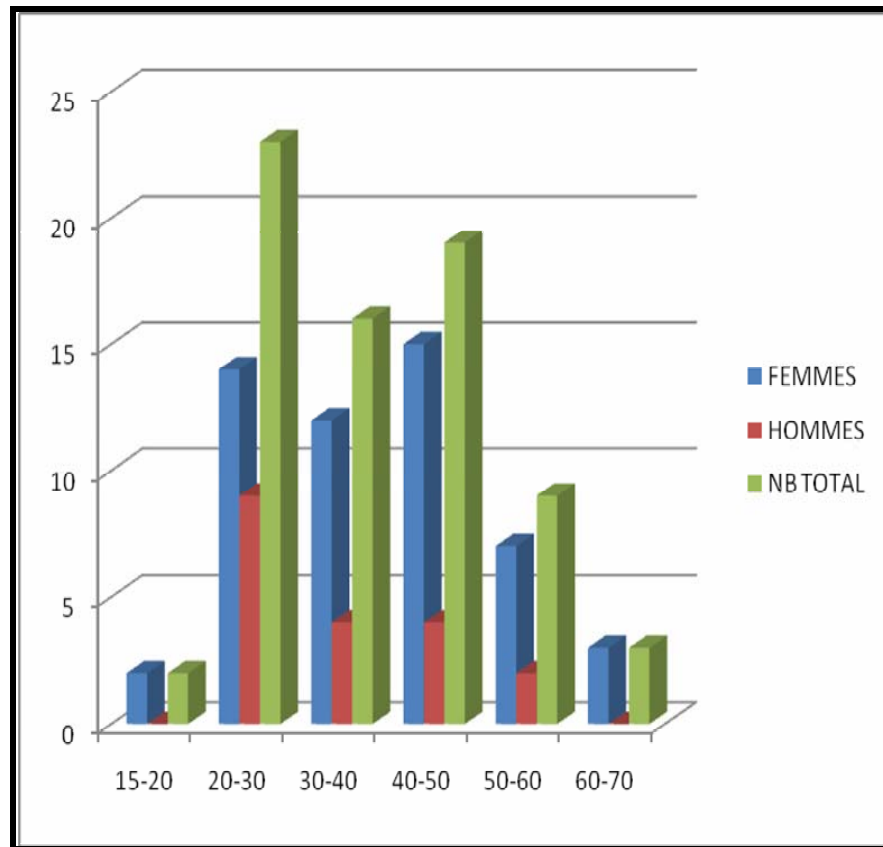


Figure 2 : Répartition des malades selon l'âge et le sexe

3. Les pathologies rencontrées :

3-1 Pathologies par ordre de fréquence :

Les patients corticotraités suivis au service souffraient de pathologies inflammatoires et dysimmunitaires variables, mais les plus fréquemment rencontrées dans notre étude étaient des formes sévères de lupus (avec atteinte neurologique, rénale...) et des maladies de Behçet avec atteinte ophtalmique. Ces deux pathologies ont constitué près de 57,3% des cas étudiés (tableau I).

Tableau I : Pathologies rencontrées par ordre de fréquence :

La pathologie	Le nombre de patients	Le pourcentage %
Le lupus érythémateux systémique (LES)	27	37,5
La maladie de Behçet (MB)	15	20,8
La sarcoïdose	6	8,33
Le syndrome de Gougerot-Sjörger primaire (SGSP)	5	7
Les uvéites idiopathiques (UI)	6	8,33
Les Dermato et polymyosites (DM / PM)	2	2,8
La polyarthrite rhumatoïde (PR)	2	2,8
Les connectivites mixtes	2	2,8
Les rhumatismes inclassables	2	2,8
L'atrophie optique	1	1,4
La sclérodermie	1	1,4
L'artérite deTakayashu (AT)	1	1,4
vascularite nécrotique	1	1,4
Un purpura thrombopénique idiopathique (PTI)	1	1,4

3-2 Pathologies en fonction du sexe :

La nature des pathologies corticotraitées a varié selon le sexe (tableau II) :

Tableau II : Pathologies rencontrées en fonction du sexe :

La pathologie	Hommes	Femmes
LES	4	23
SGSP	0	5
MB	12	3
Sarcoïdose	1	5
UI	1	5
DM/PM	0	2
PR	1	1
Connectivites mixtes	0	2
Rhumatismes inclassables	0	2
Sclérodermie	0	1
AT	0	1
Vascularite nécrotique	0	1
PTI	0	1
Atrophie optique	0	1

II. DONNEES CONCERNANT LA CORTICOTHERAPIE :

1. La durée :

Tous les patients suivis ont reçu une corticothérapie systémique d'une durée supérieure à 3 mois avec des extrêmes allant de 6 mois à 3 ans.

2. La voie d'administration : (figure 3).

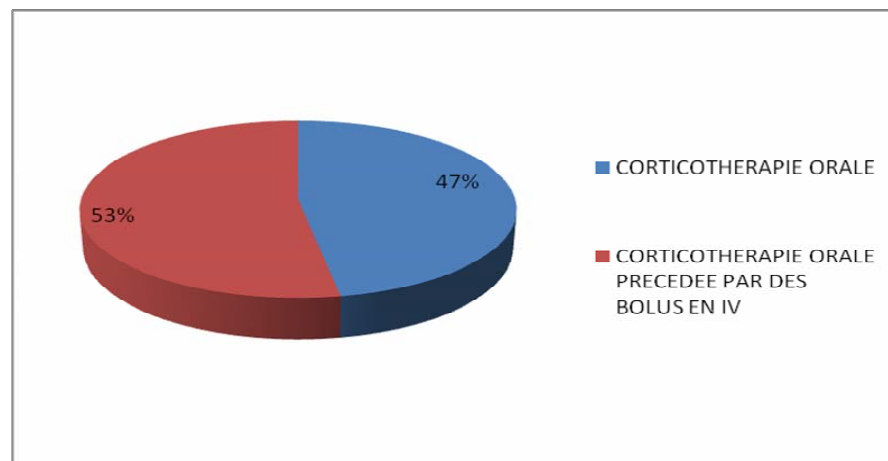


Figure 3 : Voies d'administration des corticoïdes

❖ Les patients ayant reçu uniquement une corticothérapie orale : 34 patients (28 femmes et 6 hommes) : soit **47,22 %** des patients.

❖ Les patients ayant reçu une corticothérapie orale précédée par des bolus de méthylprednisolone en IV : 38 patients (23 femmes et 13 hommes) : soit **52,77 %** des patients.

3. Le protocole :

❖ La *dose initiale* a varié en fonction de la pathologie traitée :

- Soixante quatre patients ont reçu une dose d'attaque de 1 mg/kg/j de Prednisone ; précédée chez 38 d'entre eux par des bolus intraveineux d'1 g/j de méthylprednisolone pendant 3j

- Les huit autres patients ont reçu une dose de 0,25 mg/Kg/j de prednisone.
- ❖ Tous ont eu *une dégression* plus ou moins lente en fonction de la maladie causale et de l'évolution clinico- biologique.

N.B.:

- ❖ D'autres thérapeutiques ont été associées en fonction des pathologies et de leur sévérité tels les antipaludéens de synthèse, le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate, la colchicine ou encore le rituximab.
- ❖ Un traitement adjuvant a été systématiquement prescrit à tous les malades comportant une supplémentation vitamino-calcique et potassique.
- ❖ Les bisphosphonates n'ont été prescrits que chez 4 patients.

III. LA REPONSE CLINIQUE : (figure 4)

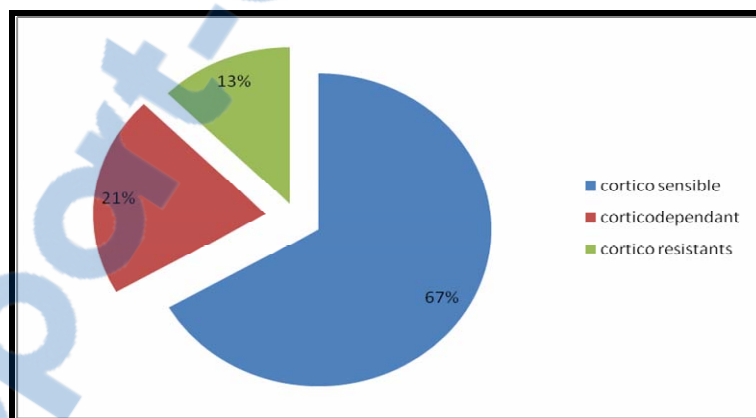


Figure 4 : Réponse clinique des patients.

- ❖ Le nombre de patients considérés comme *cortico-sensibles* a été de 48 soit **66,66 %** répartis comme suit :
 - Treize hommes.
 - Trente cinq femmes.
-

❖ Le nombre de patients *cortico-dépendants* a été de 15 soit **20,8 %**.

- Trois hommes.
- Douze femmes.

La dose minimale de corticothérapie qu'on a du garder chez ces malades a été variable selon les cas. La dose moyenne a été de 15,4 mg d'équivalent prednisone ; avec des extrêmes allant de 10 à 22 mg d'équivalent prednisone.

❖ Neuf patients ont été *cortico-résistants* soit **12,5 %** de nos patients (trois hommes et six femmes).

IV. LES EFFETS SECONDAIRES :

1. Les complications esthétiques :

Nous avons regroupé dans le terme complications esthétiques : *Le faciès cushingoïde, les vergetures, l'hirsutisme, l'acné et le purpura ecchymotique.*

Le nombre de personnes ayant eu une ou plusieurs de ces complications est de 57 (11 hommes, 46 femmes) soit **79,16 %** de l'ensemble des patients étudiés.

1-1- Le faciès cushingoïde ou lipodystrophie cervico-faciale:

❖ Quarante patients ont développé un faciès cushingoïde soit **55,5 %** des patients suivis :

- Sept hommes soit **36,8 %** des hommes.
- Trente trois femmes soit **62,3 %** des femmes.

❖ L'analyse de la prévalence de la lipodystrophie cervico-faciale selon l'âge (La figure 5), révèle une variabilité selon la tranche d'âge concernée : Ainsi nous notons que les patients les plus touchés par la lipodystrophie cervico-faciale sont ceux qui ont entre 40 et 50 ans.

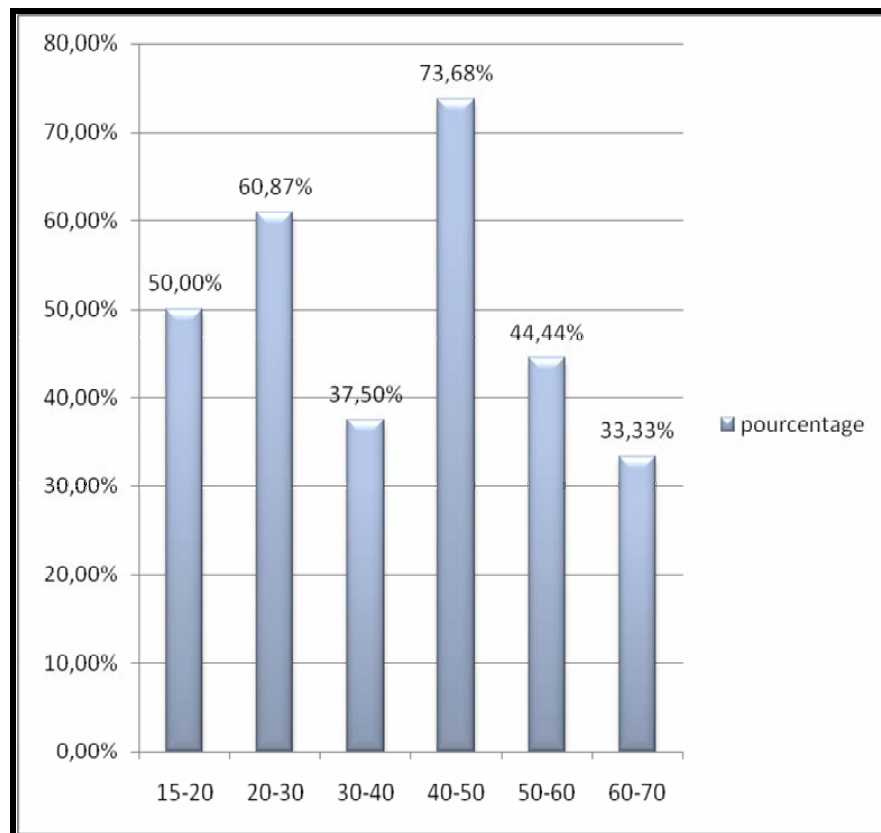


Figure 5 : Fréquence des cas de faciès cushingoïde en fonction de l'âge des patients

❖ Une analyse comparative de la fréquence de ce trouble entre hommes et femmes du même âge (figure 6) révèle que, pour une même tranche d'âge, les femmes développent plus volontiers une lipodystrophie cervico-faciale par rapport aux hommes (nous n'avons pas eu dans notre étude de patients de sexe masculin appartenant aux tranches d'âge 15-20 ans et 60-70 ans).

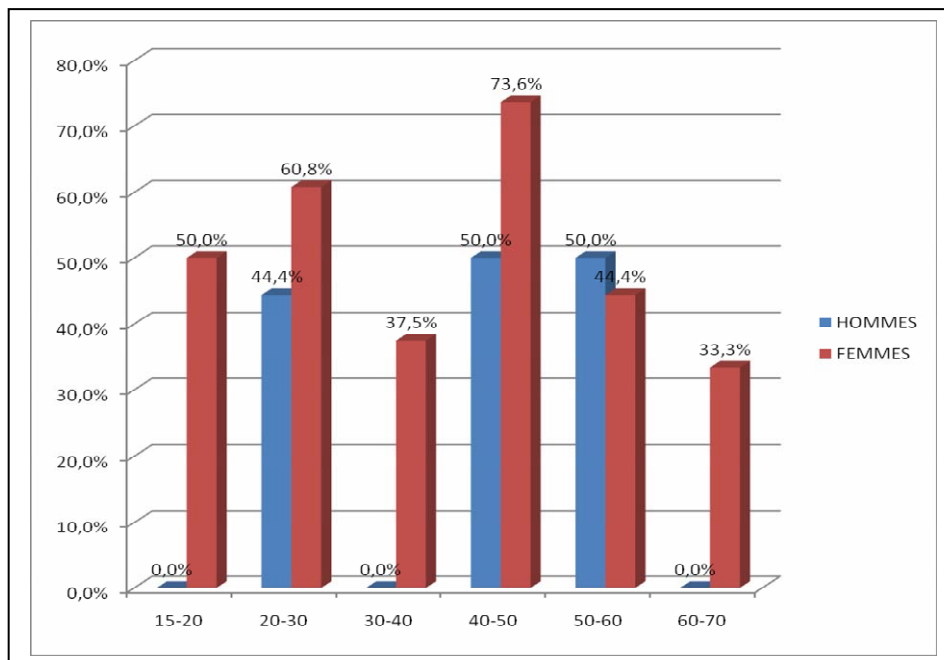


Figure 6: Fréquence des cas de faciès cushingoïde en fonction de l'âge et du sexe des patients

- ❖ Le délai d'apparition de cette complication a varié entre 2 et 4 mois avec un délai moyen de 3 mois.
- ❖ La dose initiale de corticoïdes a été le principal facteur influençant ce délai puisqu'il a été nettement plus court chez ceux qui ont démarré avec 1 mg/kg/j de Prednisone.

1-2 Les vergetures :

- ❖ Huit femmes ont présenté des vergetures cortisoniques soit: **11,1%** des cas étudiés et **15% des femmes**.
 - ❖ Ces vergetures ont siégé surtout au niveau de l'abdomen, la poitrine, les cuisses et les bras.
 - ❖ Le délai d'apparition de ce trouble a varié entre 1 et 5 mois.
-

La figure 7 représente la fréquence de ce trouble en fonction de l'âge de nos patientes : la tranche d'âge la plus touchée par cette complication est celle comprise entre 40 et 50 ans.

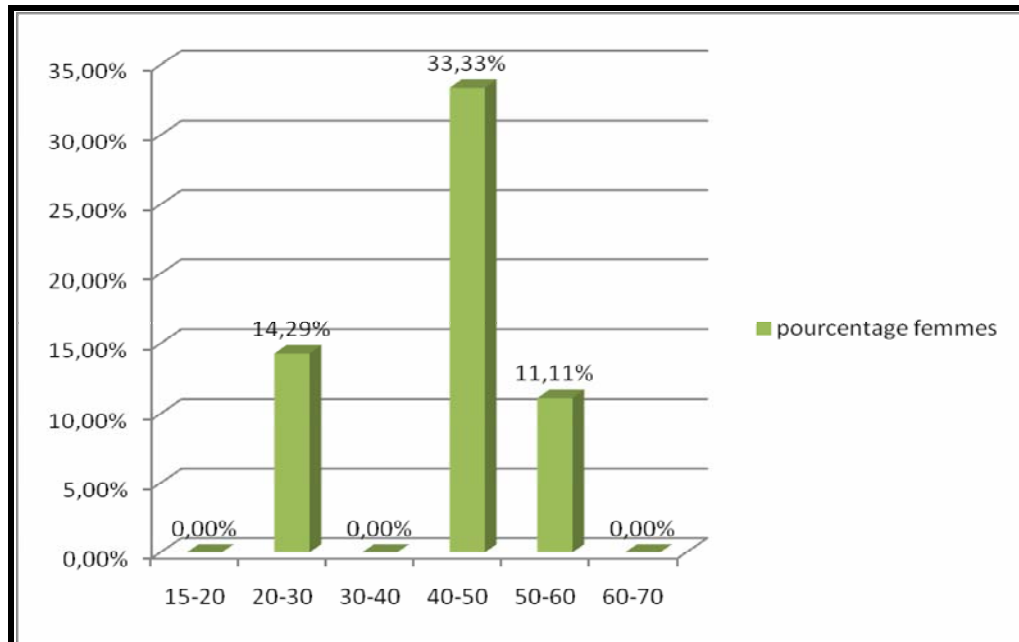


Figure 7: Prévalence des vergetures cortisoniques en fonction de l'âge des patientes

1-3 L'hirsutisme :

❖ Cinq, femmes ont présenté un hirsutisme soit: **9,7%** des femmes.

Leur âge respectif était de 23, 38, 42, 45, 46 ans.

❖ Cette complication est survenue en moyenne après trois mois de traitement avec des extrêmes allant de 1 à 6 mois.

1-4 L'acné :

❖ Quatre patients ont développé une acné soit **5,5%** des cas étudiés ; dans des délais allant de 1 à 5 mois.

- Trois hommes soit 15, 7 % des hommes ; leur âge respectif était de 25, 28,29 ans.
 - Une seule femme a présenté cette complication, elle avait 26 ans.
-

1-5 Le purpura ecchymotique :

- ❖ Deux cas de purpura ecchymotique ont été dénombrés (1homme, 1femme) soit **2,8 %** des cas étudiés.
- ❖ Leurs délais d'apparition ont été de 2 et 5 mois.

2. Les complications métaboliques :

Dans ce chapitre nous avons regroupé : *le diabète cortico induit ; la rétention hydro sodée, l' HTA, l'hyperlipémie, l'hypokaliémie.*

Dix huit patients ont eu une ou plusieurs complications métaboliques. Soit **25%** du total des patients.

2-1 Le diabète cortico-induit

- ❖ *Huit* patients ont développé un diabète cortico-induit ou bien une intolérance au glucose soit : **11,1%** des cas étudiés.
 - Cinq femmes soit **9,4 %**.
 - Trois hommes soit **15,78 %**.

La figure 8 montre le pourcentage des cas de diabète cortico-induit pour chaque tranche d'âge :

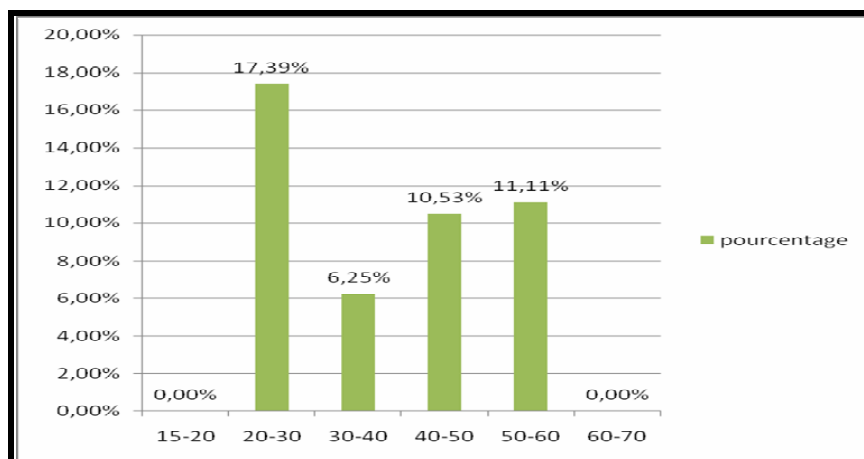


Figure 8: Fréquence du diabète cortico-induit selon l'âge des patients.

- ❖ Le délai médian d'apparition de ce trouble a été de 4 mois avec des extrêmes allant de 20 j à un an.
- ❖ Nous n'avons pas pu étudier la relation entre le risque de développer un diabète cortico-induit et l'IMC initial des patients car souvent ; ce paramètre n'a pas figuré dans les dossiers du malade.

2-2- L'HTA cortico-induite :

- ❖ Cinq patients ont développé une HTA soit **6,94 %** des cas étudiés ; il s'agit de :
 - Trois femmes soit **5 %** des femmes dont la moyenne d'âge a été de 38,2 ans.
 - Deux hommes soit **10,5 %** des hommes dont la moyenne d'âge a été de 44 ans.
- ❖ Les délais d'apparition de cette HTA cortico-induite ont varié de 20 jours à 8 mois.

2-3 -L'hyperlipémie :

2 cas d'hyperlipémie confirmée (1 homme, 1 femme).

(Le bilan lipidique post corticothérapie n'a pas été réalisé systématiquement faute de moyens ; seuls 9 patients en ont bénéficié).

2-4 -L'hypokaliémie :

2 cas d'hypokaliémie ont été dénombrés dont une femme de 23 ans et un homme de 36 ans (malgré l'ajout systématique de potassium au delà de 20mg de Prednisone chez tous les patients)

3. Les complications ostéo articulaires et musculaires:

3-1 :L'ostéoporose cortico-induite :

- ❖ Dans cette série un seul cas d'ostéoporose confirmée a été noté chez une femme de 36 ans ayant reçu une dose de 60 mg/j pendant un mois soit une dose cumulée de 1800 mg de prednisone.
 - ❖ A noter que l'ostéodensitométrie n'a été réalisée que chez 2 patientes et que la deuxième a révélé une ostéopénie.
-

3-2 : La myopathie cortisonique :

Un seul cas de myopathie a été noté chez une femme de 33 ans. Il a été révélé après trois mois de traitement par un déficit musculaire de la ceinture pelvienne alors que les enzymes musculaires étaient normales.

4. Les complications psychiatriques :

- ❖ Treize patients ont eu une complication psychiatrique soit : **18%** des cas étudiés.
 - Trois hommes soit **15,7%** des hommes.
 - Dix femmes soit **18,8%** des femmes.
- ❖ Le délai d'apparition des troubles psychiatriques cortico-induits a été en général rapide ; avec une moyenne de 2 semaines après le début du traitement.
- ❖ La fréquence des différents troubles psychiatriques a été variable en fonction des tranches d'âge des patients (figure 9) : Les tranches d'âge les plus touchées par ces troubles sont celles des 15-20 ans et des 60-70 ans.

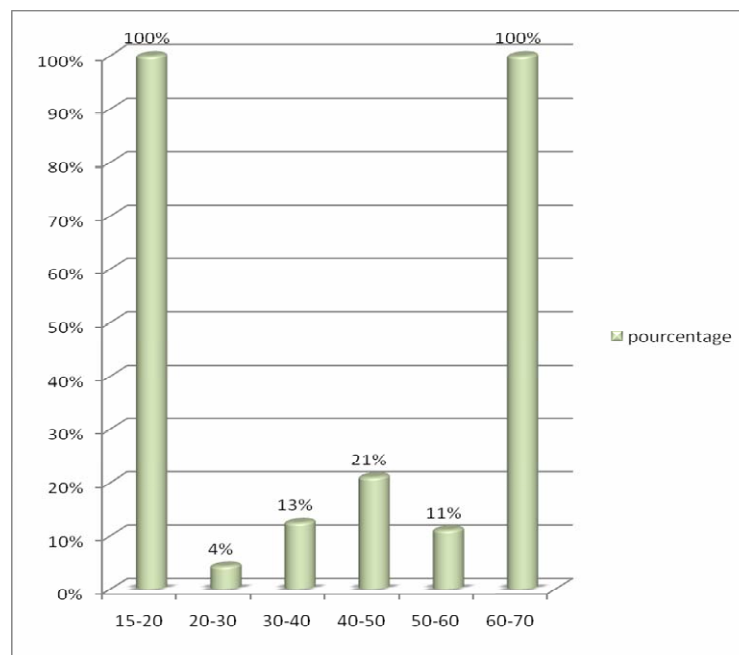


Figure 9: Fréquence des troubles psychiatriques cortico-induits en fonction de l'âge des patients

- ❖ Une analyse comparative de la fréquence des différents troubles psychiatriques notés pendant l'étude ; en fonction de l'âge et du sexe des patients est représentée dans les deux figures 10 et 11.

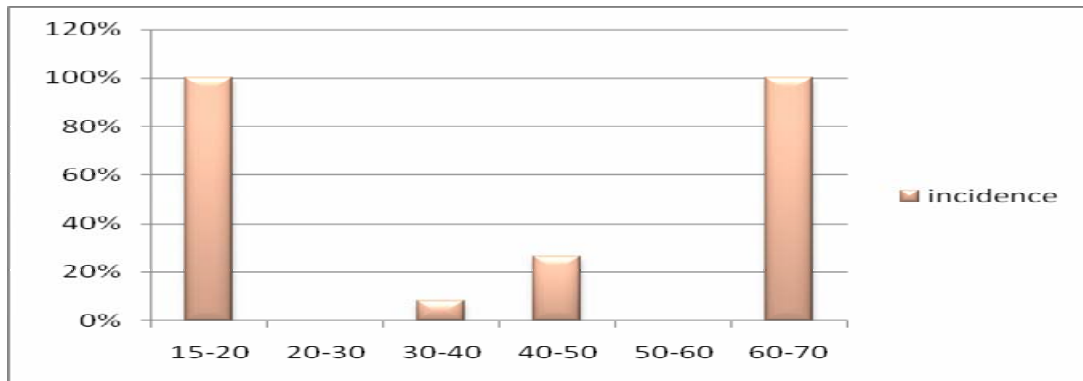


Figure 10: Fréquence des troubles psychiatriques cortico-induits chez les femmes selon l'âge

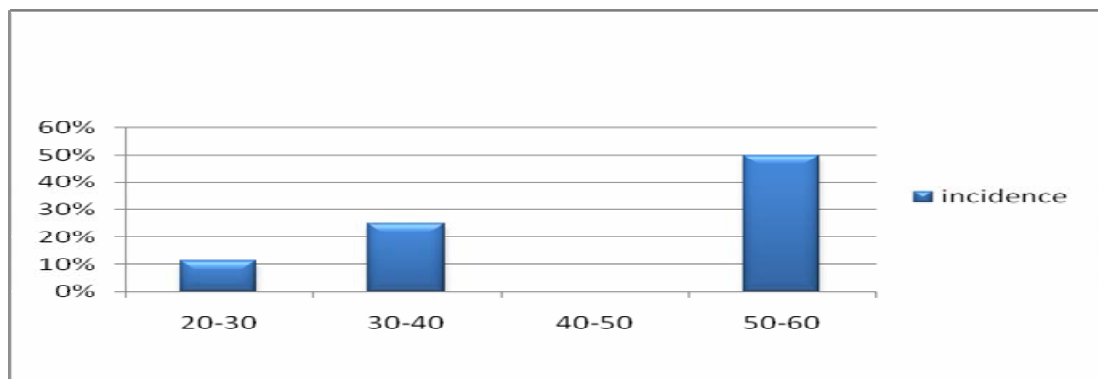


Figure 11: Fréquence des troubles psychiatriques cortico-induits chez les hommes selon l'âge

NB : nous n'avons pas eu dans notre étude de patients de sexe masculin appartenant aux tranches d'âge 15-20 ans et 60-70 ans.

- ❖ La répartition des différents troubles a été comme suit :
 - Sept cas d'insomnie.
 - Deux cas d'anxiété.
 - Deux patients ont souffert d'une irritabilité accrue.
 - Un cas de dépression.
 - Un trouble comportemental à type d'hystérie.
-

La figure 12 schématise les prévalences des différents troubles psychiatriques rencontrés :

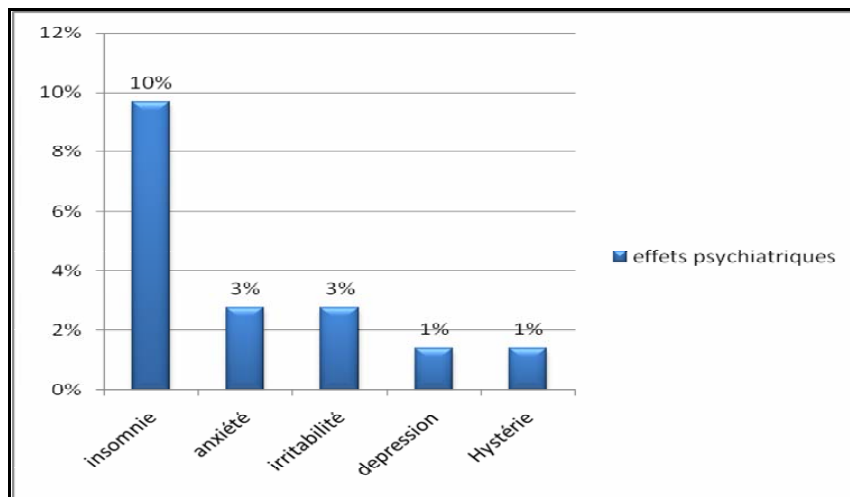


Figure12: Fréquence des différents troubles psychiatriques cortico-induits:

5. Les complications infectieuses :

- ❖ Vingt huit épisodes infectieux ont été recensés soit une fréquence de **38,8 %**.
- ❖ Leur répartition selon l'agent pathogène (figure 13) a été comme suit :
 - Vingt, infections bactériennes:
 - ✓ Dix sept cas d'infections urinaires soit **23,6 %** de nos patients: 13 à E coli, 4 à Klebsiella (14 chez les femmes 3 chez les hommes)
 - ✓ Deux pneumonies non tuberculeuses.
 - ✓ Aucun cas de tuberculose n'a été signalé.
 - ✓ Un cas d'érysipèle a été noté.
 - Sept, infections mycosiques soit **9 %** des patients.
 - Une seule infection virale qui était un cas de zona.

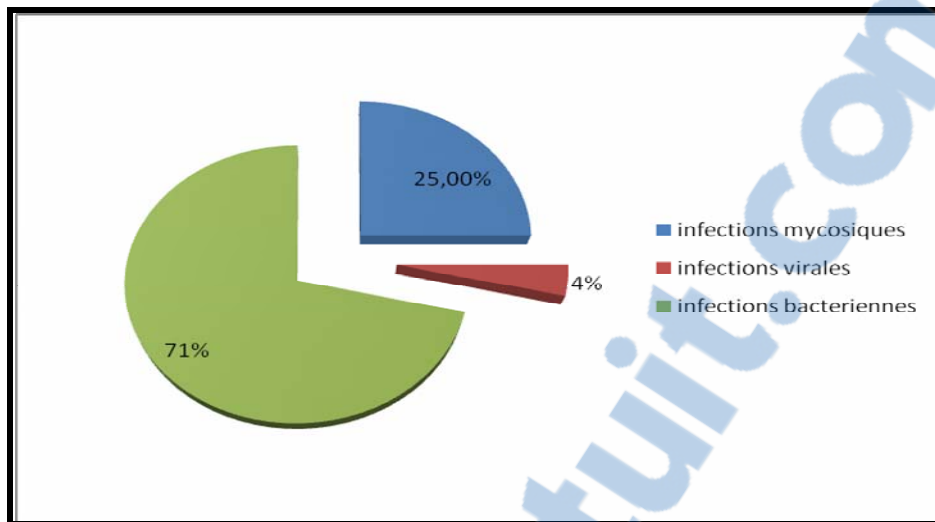


Figure 13 : répartition des différentes infections selon la nature des agents pathogènes

6. Les complications ophtalmologiques :

- ❖ Trois cas de cataracte ont été rapportés, soit 4,2% des patients (deux chez les femmes ; une seule chez les hommes). Leurs délais d'apparition respectifs ont été de 6, 8 et 11 mois.
- ❖ Aucun cas de glaucome n'a été signalé.

7. Les complications endocriniennes :

- ❖ Aucun patient de sexe masculin n'a rapporté de perturbation des fonctions sexuelles.
 - ❖ Deux cas d'aménorrhée ont été signalés chez 2 patientes (leurs âges étaient de 23 et 34 ans) mais celles-ci recevaient également des bolus de cyclophosphamide.
 - ❖ Aucun patient n'a présenté d'insuffisance surrénalienne symptomatique à l'arrêt de la corticothérapie.
-

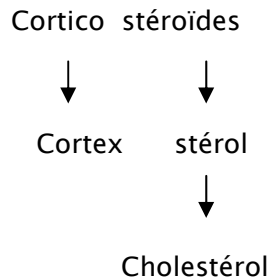


DISCUSSION

I. LES CORTICOÏDES

1. Généralités : corticoïdes naturels et corticoïdes de synthèse

Le terme « corticoïdes » ou « corticostéroïdes » désigne à la base des hormones synthétisées par le cortex surrénalien à partir du cholestérol :



En effet, et sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire (figures 14, 15) les glandes corticosurrénales secrètent 3 sortes d'hormones stéroïdiennes selon leur activité prépondérante.

- ❖ Les glucocorticoïdes : telles la cortisone et l'hydrocortisone qui régulent essentiellement le métabolisme gluco-lipidique et protéique.
- ❖ les minéralocorticoïdes tel l'aldostérone qui régule la rétention hydro sodée et la kaliurèse.
- ❖ les androgènes telle la DHEA [di hydro épi androstérone].

Les corticoïdes naturels regroupent donc à la fois les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes, et sont utilisés en thérapeutique presque exclusivement dans un but substitutif pour corriger une insuffisance surrénalienne.

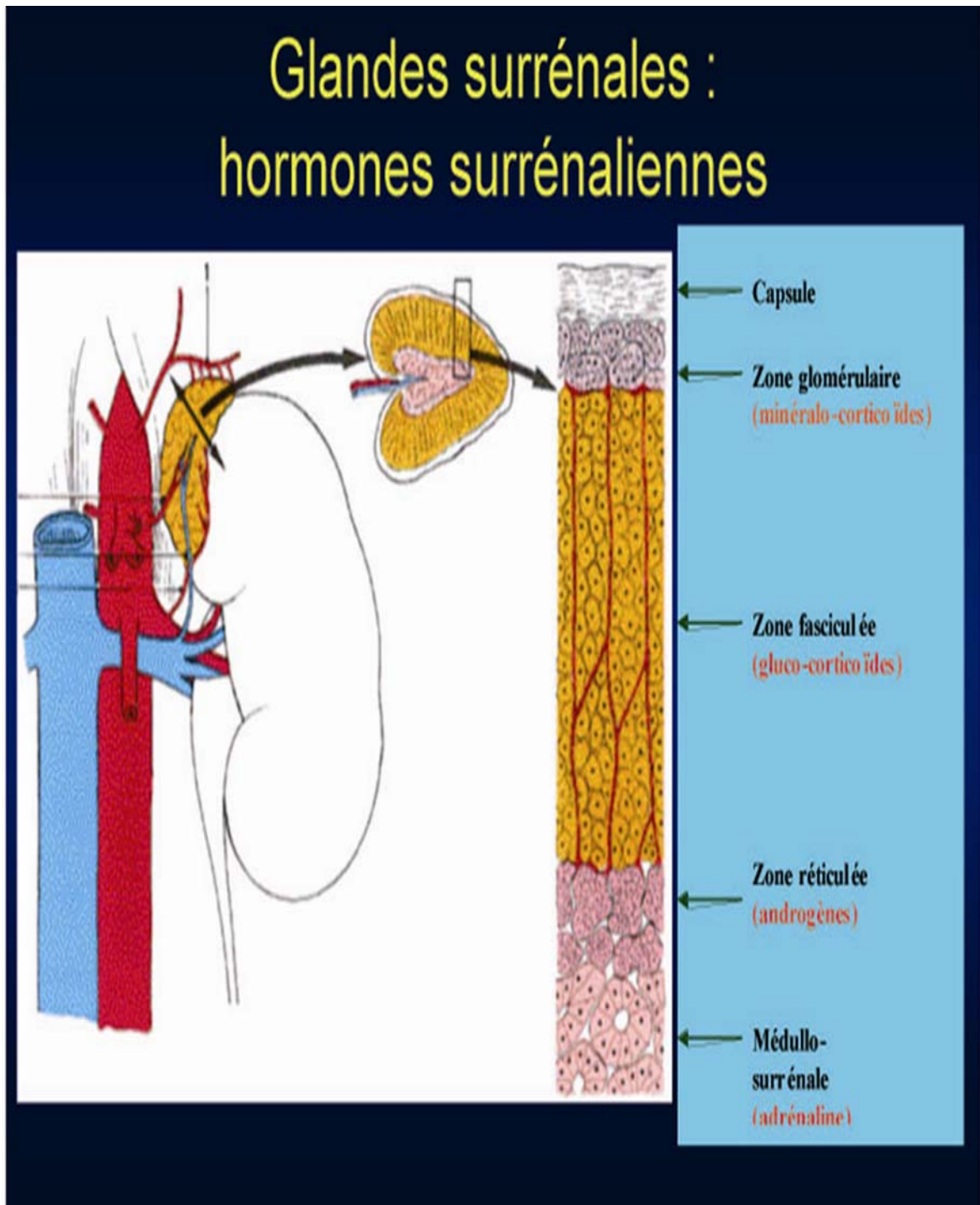


Figure 14 : Rappel anatomique et histologique des glandes surrénales [1]

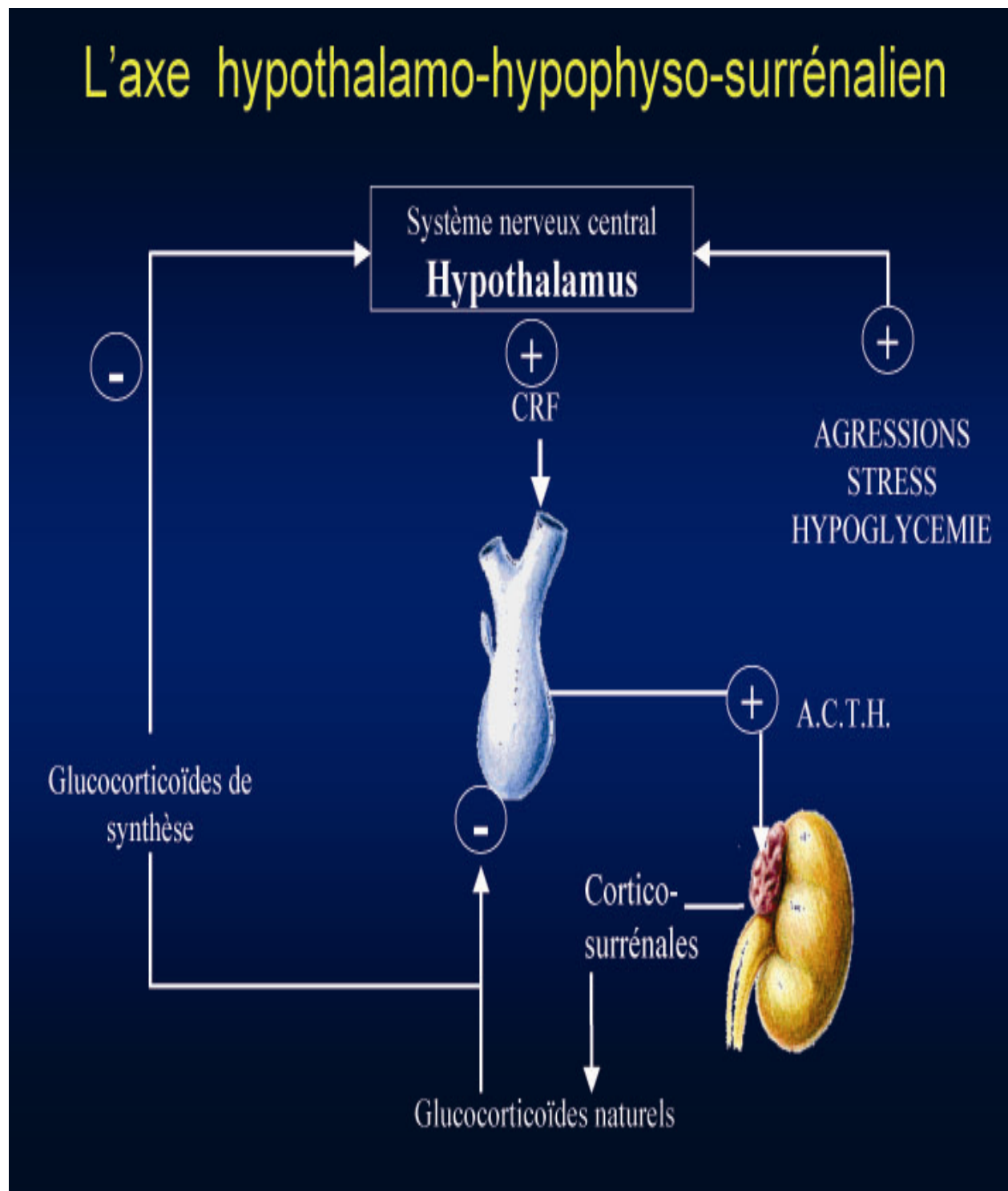


Figure 15 : Régulation des glandes corticosurrénales [1]

Pour les autres indications de la corticothérapie générale on utilise plutôt des dérivés de synthèse du cortisol afin d'obtenir :

- ❖ Une durée d'action plus longue.
- ❖ Une action anti inflammatoire plus puissante.
- ❖ Des propriétés minéralocorticoïdes moindres que la molécule mère.

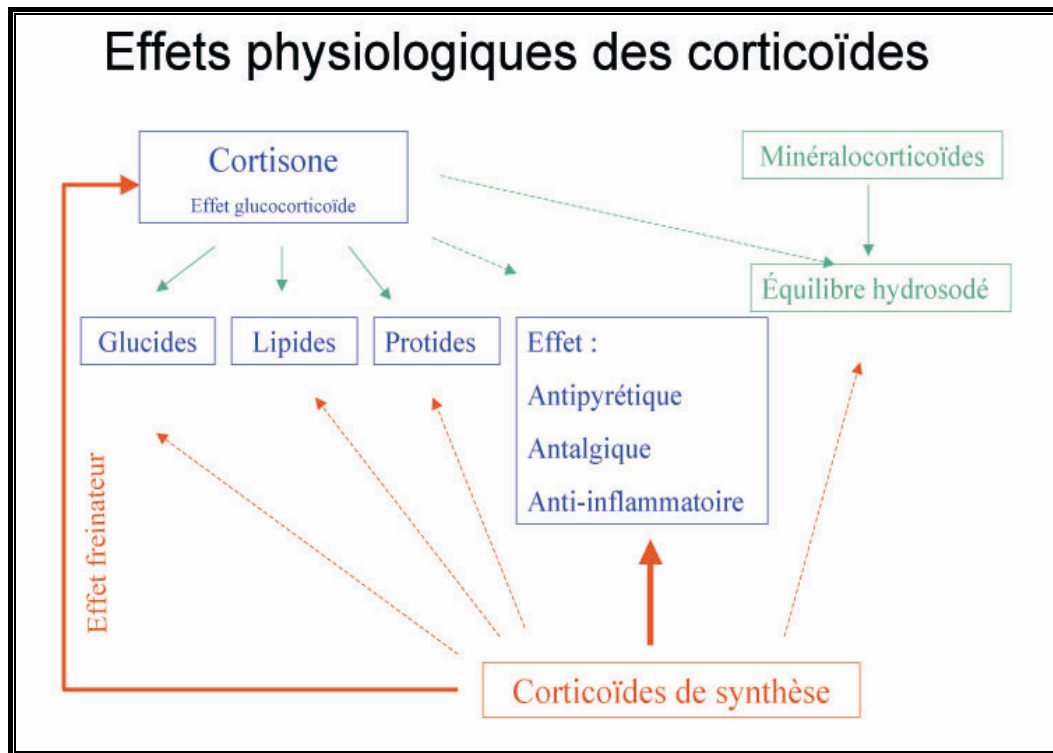


Figure 16 : Comparaison des actions des hormones naturelles et celles des molécules de synthèse. [1]

La figure 16 compare les actions des corticoïdes naturels par rapport aux hormones de synthèse utilisées en thérapeutique : Si ces dernières ont une activité anti -inflammatoire plus puissante que leur analogues naturelles ; malheureusement, on n'a pas pu évincer leurs effets métaboliques ; d'où la multitude des effets secondaires.

2. Structure : relation structure-activité

Les glucocorticoïdes présentent une homogénéité de structure avec sur le noyau prégnane (figure 17) des fonctions indispensables à l'activité biologique et des fonctions modulant cette activité.

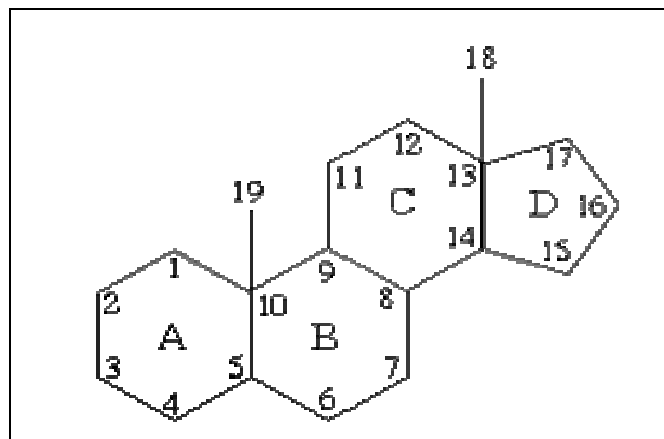


Figure 17 : Le noyau prégnane [1]

Tableau III: Principales propriétés chimiques des glucocorticoïdes. [1]

Fonctions nécessaires à l'activité glucocorticoïde	Fonctions augmentant l'activité anti inflammatoire
Cétone (C=O) en 3 Cétone en 20 Double liaison 4-5 sur le cycle A Hydroxy (OH) en 11 β	Double liaison 1-2 Fluor en 6 α ou 9 α Méthylation en 6 α Hydroxy en 17 et en 21

1. *L'hydroxylation en 11 α permet d'obtenir le métabolite actif de la cortisone et de la prednisone*
2. *la double liaison 1-2, la méthylation en 6 α diminuent également les propriétés minéralocorticoïdes*
3. *Le fluor en 6 α augmente également le pouvoir freinateur*

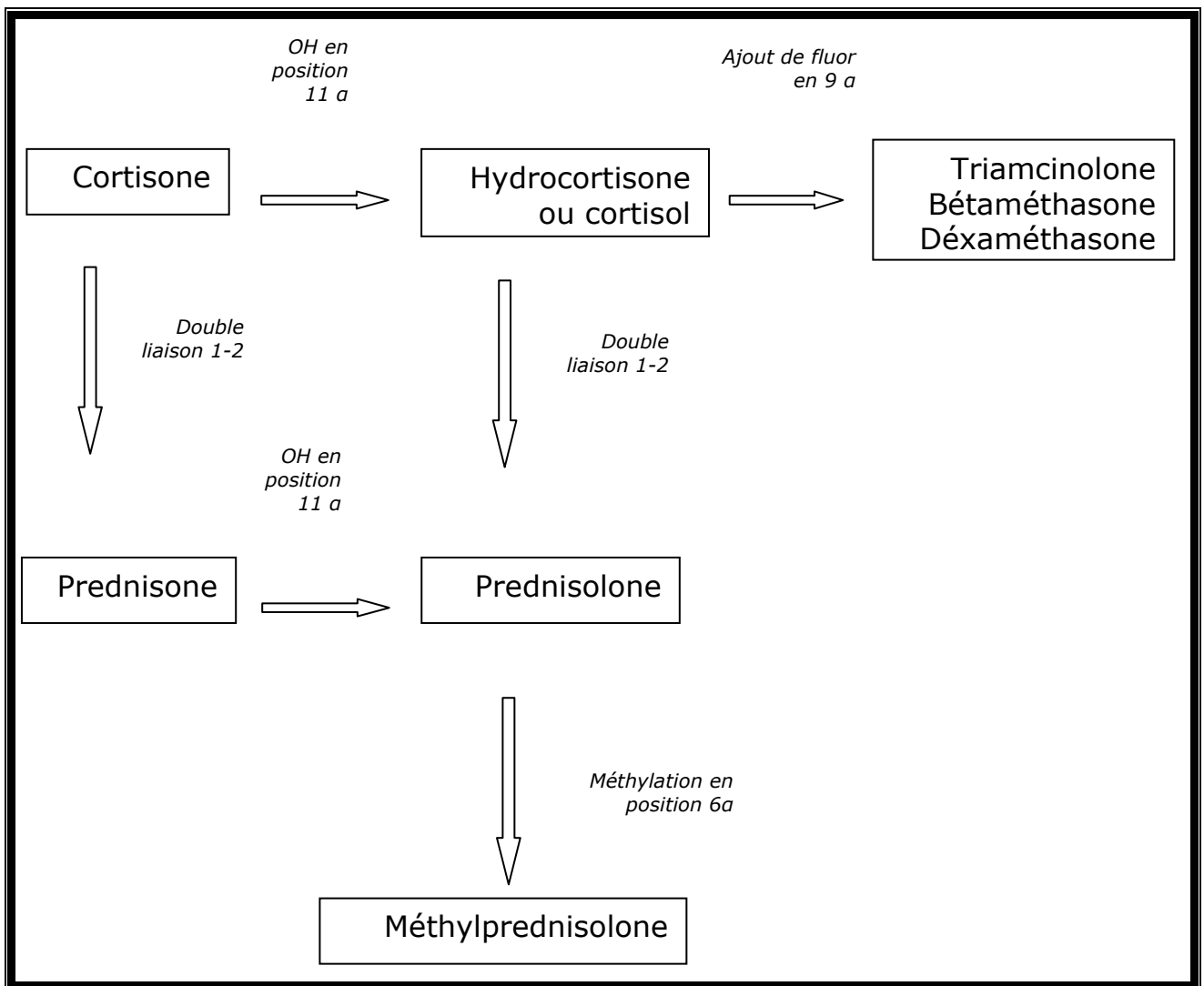


Figure 18 : Principales modifications chimiques réalisées sur l'hormone naturelle ayant permis d'obtenir différents glucocorticoïdes de synthèse [1]

Cette différence de structure nous a permis d'obtenir différents corticoïdes de puissances variables (tableau IV) :

Tableau IV: Tableau comparant les principales molécules de glucocorticoïdes utilisées en pratique [3]

Produit	Nom de spécialité	Pouvoir anti inflammatoire	Rétention hydro sodée	Freination de l'axe HHS	
Hydrocortisone	Hydrocortisone®	1	1	1	8-12H
Prednisone	Cortancyl®	4	0,8	4	12-36H
Prednisolone	Medipol® Solumedrol® Solupred®	4	0,8	4	12-36H
Méthylprednisolone	Medrol®	5	0,5	5	18-36H
Bétaméthasone	Décadron® Soludecadron®	25	0,1	50	36-54H
Bétaméthasone	Betnesol® Celestène®	25	0,1	50	36-54H

❖ La bioéquivalence est donc la posologie nécessaire pour obtenir la même activité inflammatoire, exemples :

20 mg de Prednisolone (Solupred®) = 20 mg de prednisone (Cortancyl® 1 Cp de 20 mg)
= 16 mg de méthylprednisolone (Medrol® 1 Cp de 16mg)
= 3 mg de Bétaméthasone (1,5 Cp de Celestène®)

❖ la demi vie biologique = durée d'action = durée de freination de l'axe HHS.

Les corticoïdes dont la $\frac{1}{2}$ vie biologique est moyenne sont les plus maniables ainsi la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone sont les molécules de référence en thérapeutique.

3. Mécanismes d'action :

3-1 actions génomiques :

Les mécanismes d'action des glucocorticoïdes sont d'avant-garde : notion de récepteurs cytoplasmiques, action sur les facteurs de transcription et in fine sur le génome. C'est la première étape vers la thérapie génique. [4, 5, 6, 7 et 8].

❖ Récepteurs aux glucocorticoïdes :

Les glucocorticoïdes agissent par le biais d'un récepteur spécifique, appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes, intracellulaires. Il est ubiquitaire, avec une densité dans le cytosol variable selon la cellule.

On distingue 3 domaines fonctionnels (figure 19) :

- domaine d'activation du gène [ou de régulation transcriptionnelle], ou domaine immunogénique
- domaine de liaison à l'ADN
- domaine de liaison au ligand

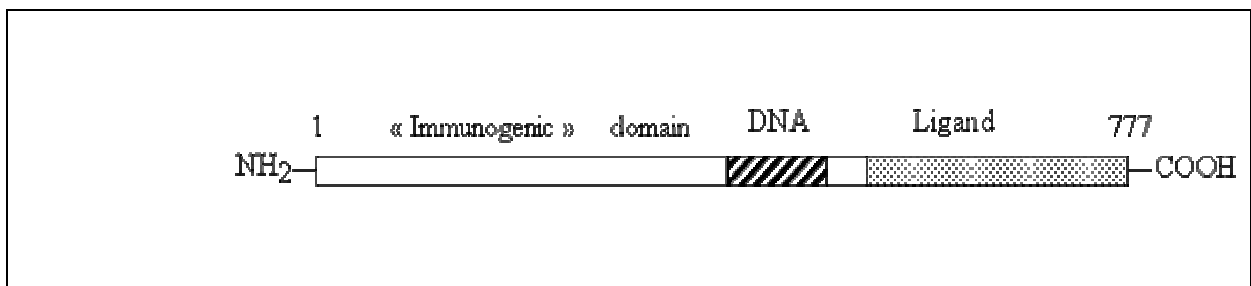


Figure 19 : Récepteur au glucocorticoïde [6].

Il est présent sous forme **inactive** dans le cytosol, lié à un complexe protéique dont la « heat-shock protein » HSP 90 (protéine de choc thermique) et l'immunophiline (figure 20).

Seule la fraction libre du corticoïde (soit 10 à 20 %) est responsable de l'activité pharmacologique par l'intermédiaire du récepteur intra-cytoplasmique. La molécule libre traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier avec une forte affinité au récepteur. La liaison du ligand sur le récepteur va

provoquer la dissociation du complexe protéique et l'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau (translocation nucléaire) (figure 20) :

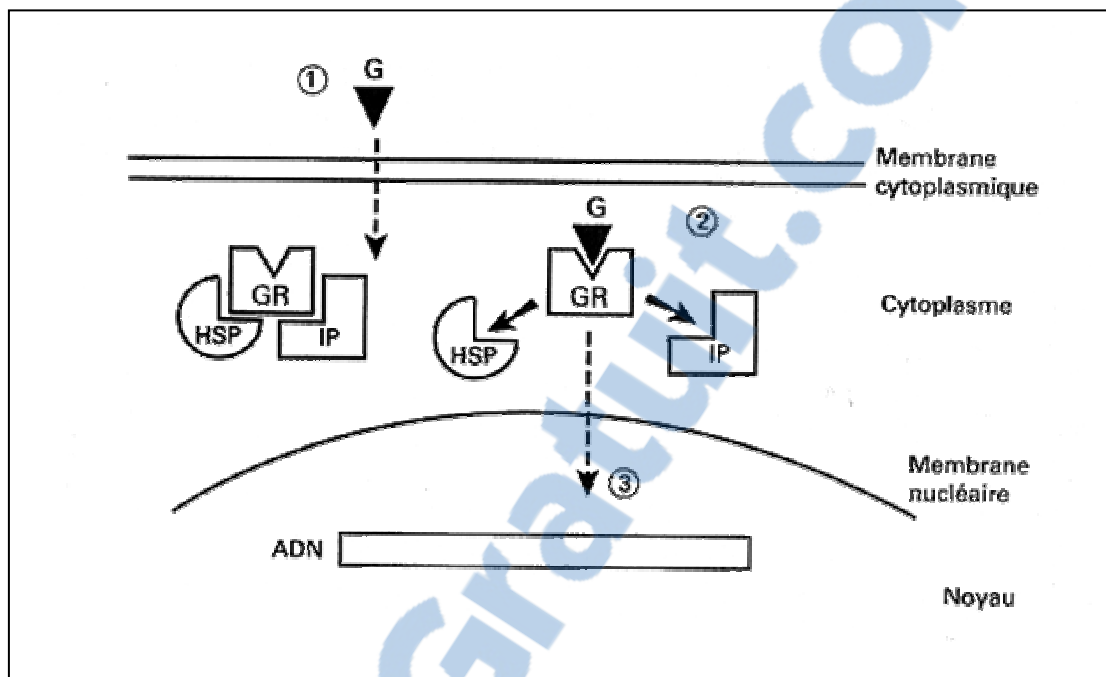


Figure 20 : Liaison du glucocorticoïde avec son récepteur et translocation nucléaire [6]

❖ **régulation transcriptionnelle :**

▪ **Action directe sur la transcription.**

Le complexe hormone-récepteur interagit avec l'ADN au niveau de sites accepteurs appelés « Glucocorticoids-Responsive-Elements » ou GRE et exerce ainsi une activation de la transcription. Il se produit alors une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires comme la lipocortine-1 (ou annexine-1), l'interleukine 10 ou la protéine I κ B. Une inhibition de transcription de certains gènes par régulation négative directe de la transcription par l'intermédiaire d'un site de liaison négatif ou nGRE est également possible [6] :

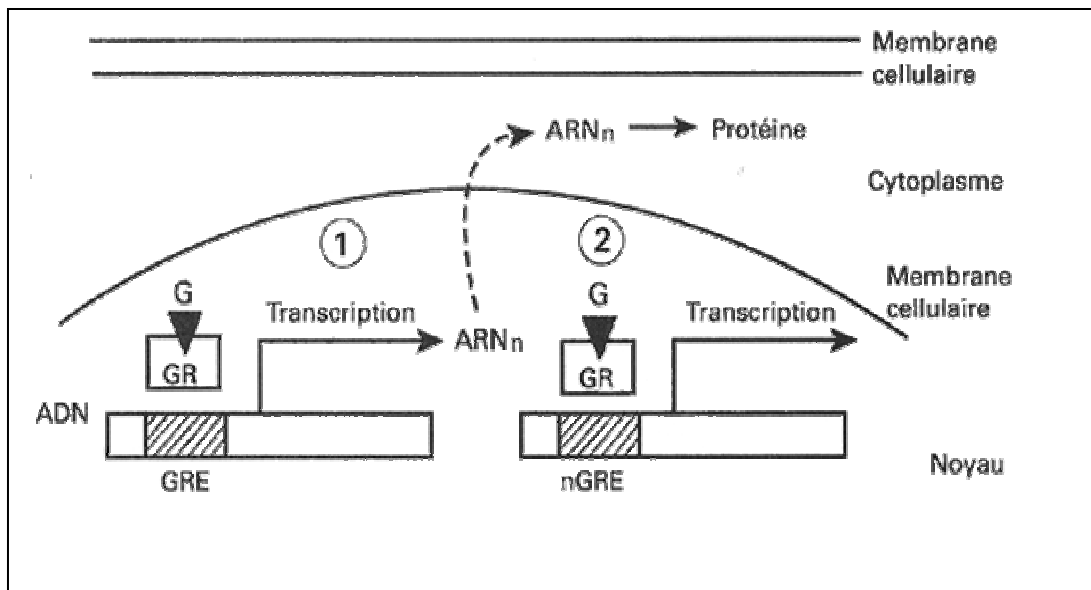


Figure 21 : Régulation transcriptionnelle directe des corticoïdes (effet positif ou négatif). [7].

- **Action transcriptionnelle indirecte : action sur les facteurs de transcription AP-1, NF-kB et NF-IL6**

Les corticoïdes contrôlent l'expression de multiples gènes de l'inflammation comme ceux de nombreuses cytokines. Cette action n'est pas liée à l'interaction directe avec un GRE mais passe par une interaction avec certaines protéines de régulation transcriptionnelle, appelées facteurs de transcription, dont font partie AP-1, NF-kB et NF-IL6 (figures 22, 23 et 24).

L'interaction entre le complexe hormone-récepteur et ces facteurs de transcription constitue le principal mécanisme responsable des effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur des glucocorticoïdes.

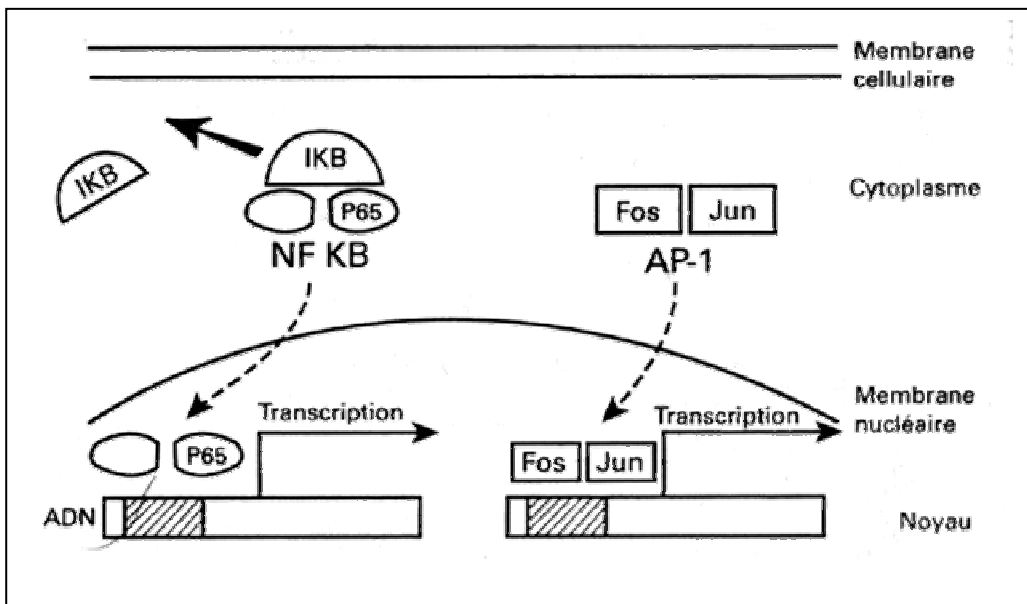


Figure 22: Rôles des facteurs de transcription lors de l'inflammation. [7]

Action des facteurs de transcription NF-κB et AP-1 lors de la réaction inflammatoire. Activation de la transcription des gènes de nombreuses cytokines et médiateurs de l'inflammation

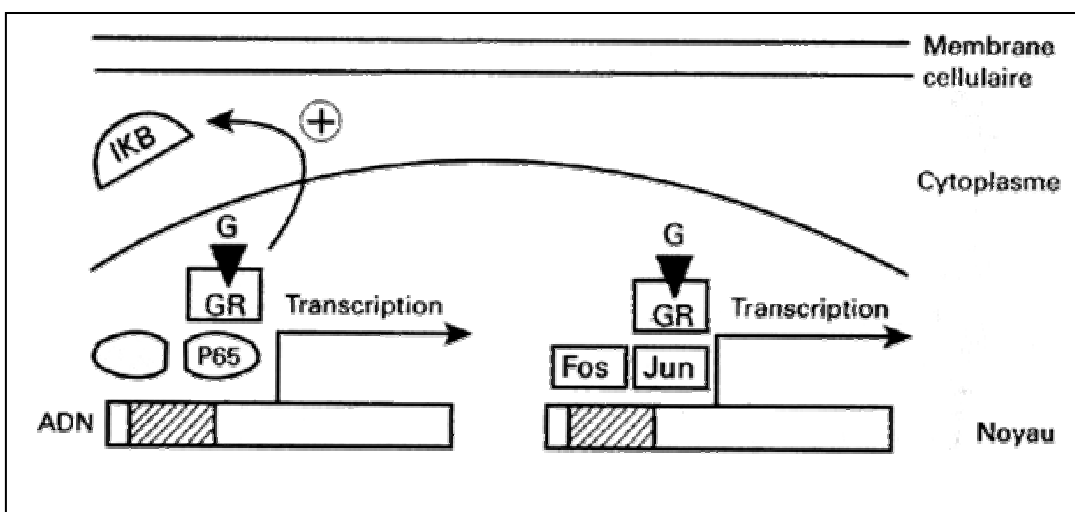


Figure 23 : Inhibition de certains facteurs de transcription [AP-1 et NF-κB] [7]

Action inhibitrice des glucocorticoïdes. Le complexe glucocorticoïde-récepteur interagit en situation intranucléaire avec la sous-unité p65 de NF-κB et la sous-unité Jun de AP-1. Il inhibe ainsi l'action transcriptionnelle des deux facteurs de transcription. Le complexe glucocorticoïde-récepteur est aussi responsable d'une augmentation de la synthèse de IκB, favorisant l'inactivation de NF-κB.



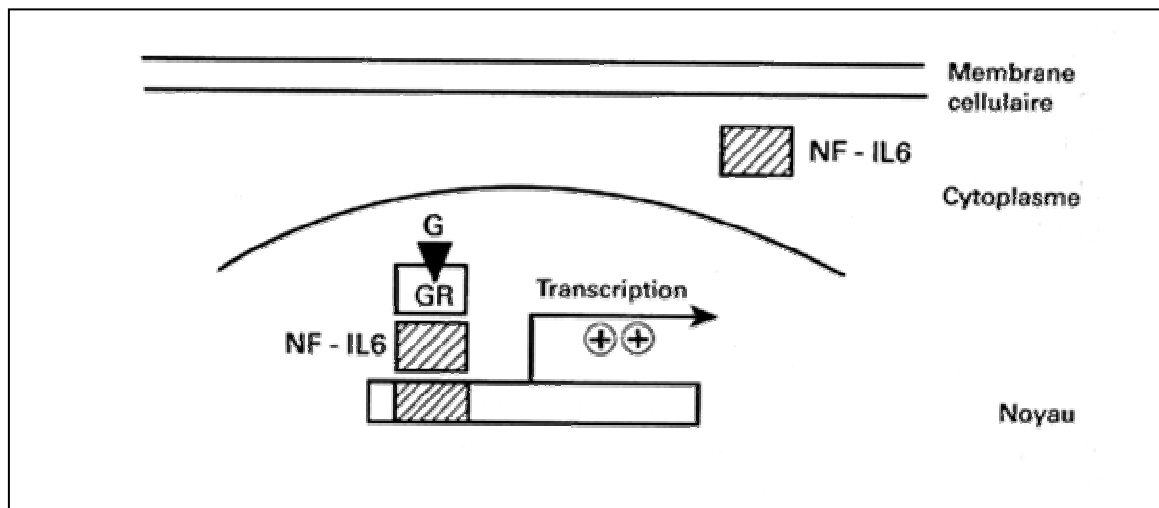


Figure 24 : Activation du facteur de transcription NF-IL6 [7].

Action activatrice des glucocorticoïdes. Le complexe glucocorticoïde-récepteur interagit avec le facteur de transcription induit par l'IL-6 [NF-IL-6] et permet une activation de son effet transcriptionnel.

❖ **Action sur la structure chromosomique**

Les glucocorticoïdes seraient capables de modifier la structure de la chromatine en dé-acétylant les histones, ce qui entraînerait un enroulement plus serré de l'ADN réduisant l'accès des facteurs de transcription à leurs sites de fixation et ainsi inhibant l'expression des gènes concernés

3-2 Actions non génomiques :

L'action rapide des corticoïdes sur la crise d'asthme, la régression rapide des lésions tissulaires lors d'un traumatisme médullaire aiguë ne peuvent être expliquées par des effets génomiques qui nécessiteraient plusieurs heures : transcription des gènes, synthèse des protéines ...

Des corticoïdes auraient donc comme sites d'actions [5,7] :

- ❖ membranaires : sur les transports coniques
 - ❖ AMP cyclique intracellulaire
 - ❖ ARN m
 - ❖ Les protéines
-

3-3 Résistance aux glucocorticoïdes

Cette situation est connue en clinique. Elle n'est pas due à un défaut de binding sur les GR ni à une anomalie dans la translocation nucléaire. Des auto-anticorps anti-lipocortine-1 ont été décrits.

L'explication réside dans une anomalie de l'effet inhibiteur décrit sur l'AP-1. Ceci explique qu'en clinique l'effet anti-inflammatoire n'existe plus alors que les effets hormonaux et sur l'homéostasie persistent. Le point d'orgue se situe au niveau de l'interaction GR-GRE et AP-1-GRE.

Une anomalie peut exister au niveau du domaine t1 des récepteurs glucocorticoïdes, impliqué dans l'interaction avec les facteurs de transcription [9,10].

4. Propriétés pharmacodynamiques :

4-1 Propriétés thérapeutiques : Actions anti inflammatoire, immuno modulateur, anti allergique et antiproliférative:

- ❖ Les actions des corticoïdes sur les différents acteurs de l'immunité et de l'inflammation sont résumées ci-dessous :
 - *Cytokines* : inhibition de la transcription des cytokines pro-inflammatoires
 - *Médiateurs de l'inflammation* : Diminution de l'acide arachidonique par la synthèse de lipocortine-1 qui possède une activité anti-phospholipase A2.
 - *Molécules d'adhésion* : Inhibition de leur expression.
 - *Cellules sanguines de la lignée blanche* :
 - *Macrophages* : diminution de leur différenciation et de leurs activités anti-infectieuses.
 - Polynucléaires neutrophiles [PNN]: augmentation des PNN circulants, inhibition de l'adhésion, fonctions peu altérées.
 - *Polynucléaires éosinophiles, basophiles et mastocytes* : circulation, effet antiallergique.
 - Lymphocytes : diminution du taux des lymphocytes circulants.
 - Lymphocytes T+++ : inhibition de la production et de la prolifération et des fonctions lymphocytes T helper, suppresseurs et cytotoxiques.
-

- *Cellules endothéliales* : diminution de la perméabilité vasculaire et de l'activation des cellules endothéliales, inhibition de l'afflux des leucocytes.
 - *Fibroblastes* : diminution de la prolifération et de la production des protéines (collagène).
 - ❖ L'action anti inflammatoire (cf. figure 25).
 - ❖ L'action immunosuppressive :
 - découle de :
 - La modification de la circulation et du recrutement des lymphocytes T et des monocytes ;
 - L'inhibition de la prolifération lymphocytaire T ;
 - L'inhibition de la cytotoxicité cellulaire ;
 - Des interférences avec la synthèse des cytokines induites par les antigènes.
 - faible par rapport à la puissance de la ciclosporine ou du Tacrolimus : on considère aujourd'hui les corticoïdes comme des *immunomodulateurs* car possédant des actions permissives lors des réponses immunitaires (régulation des récepteurs IL-6, et du gp 130, régulation des récepteurs IL-1).
 - ❖ L'effet antiallergique des glucocorticoïdes:
 - S'explique par le blocage de la synthèse des médiateurs lipidiques de l'allergie (phospholipase A2 ; cyclo-oxygénase ; lipo-oxygénase) : Sous l'effet des corticoïdes l'IgE activée par l'allergène, quoique fixée sur le basophile et le mastocyte, devient incapable d'activer ces cellules.
 - Les glucocorticoïdes sont ainsi efficaces dans le traitement de l'asthme, de l'œdème de Quincke (angio-œdème), des laryngites aiguës et de diverses manifestations allergiques cutanées.
 - ❖ L'action anti proliférative résulte de leur action sur les fibroblastes (diminution de leur prolifération et de leur production protéique).
-

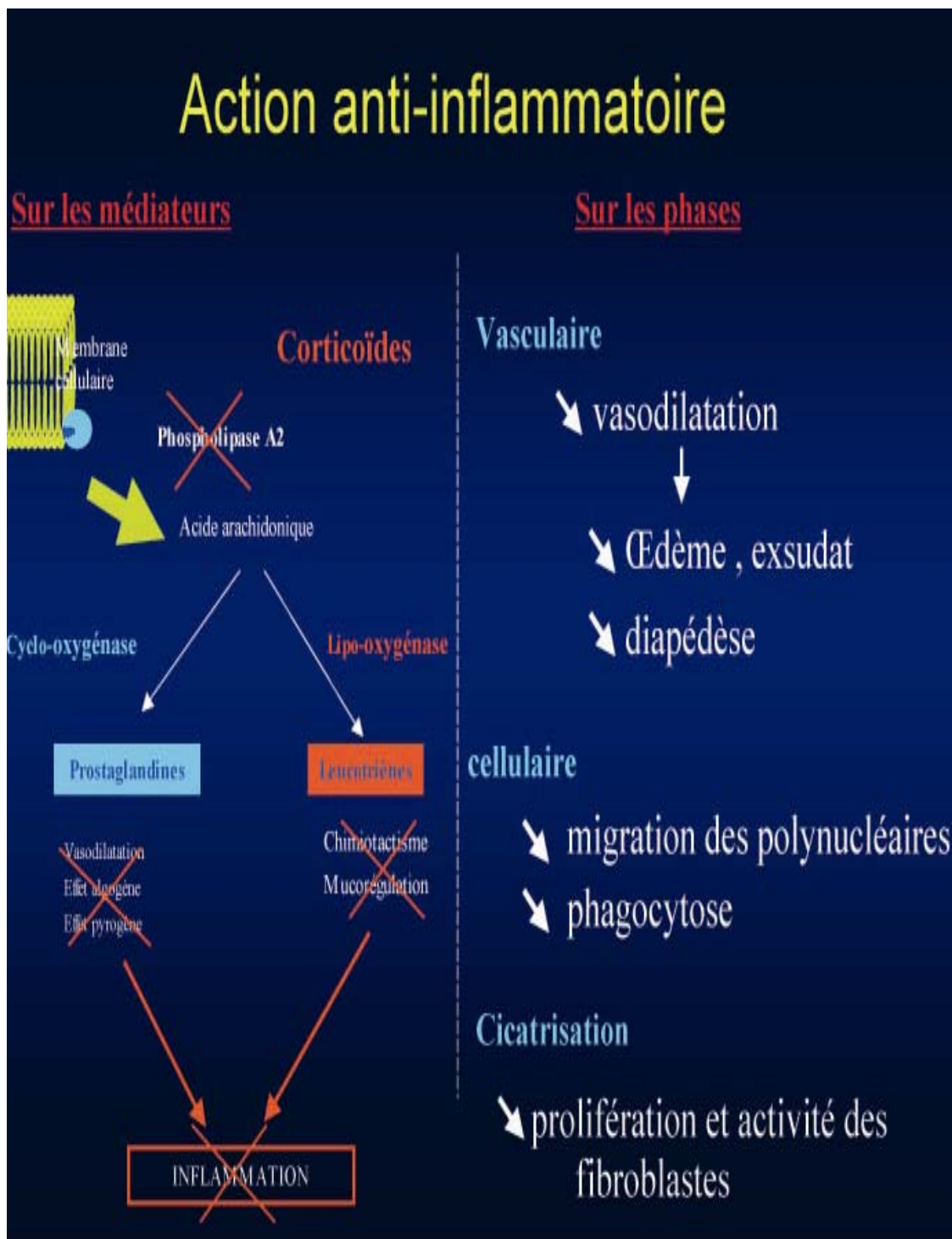


Figure 25: Action des glucocorticoïdes sur les différentes phases de l'inflammation [1]

4-2 Autres propriétés pharmacologiques :

- ❖ Action freinatrice sur l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (figure 26) :

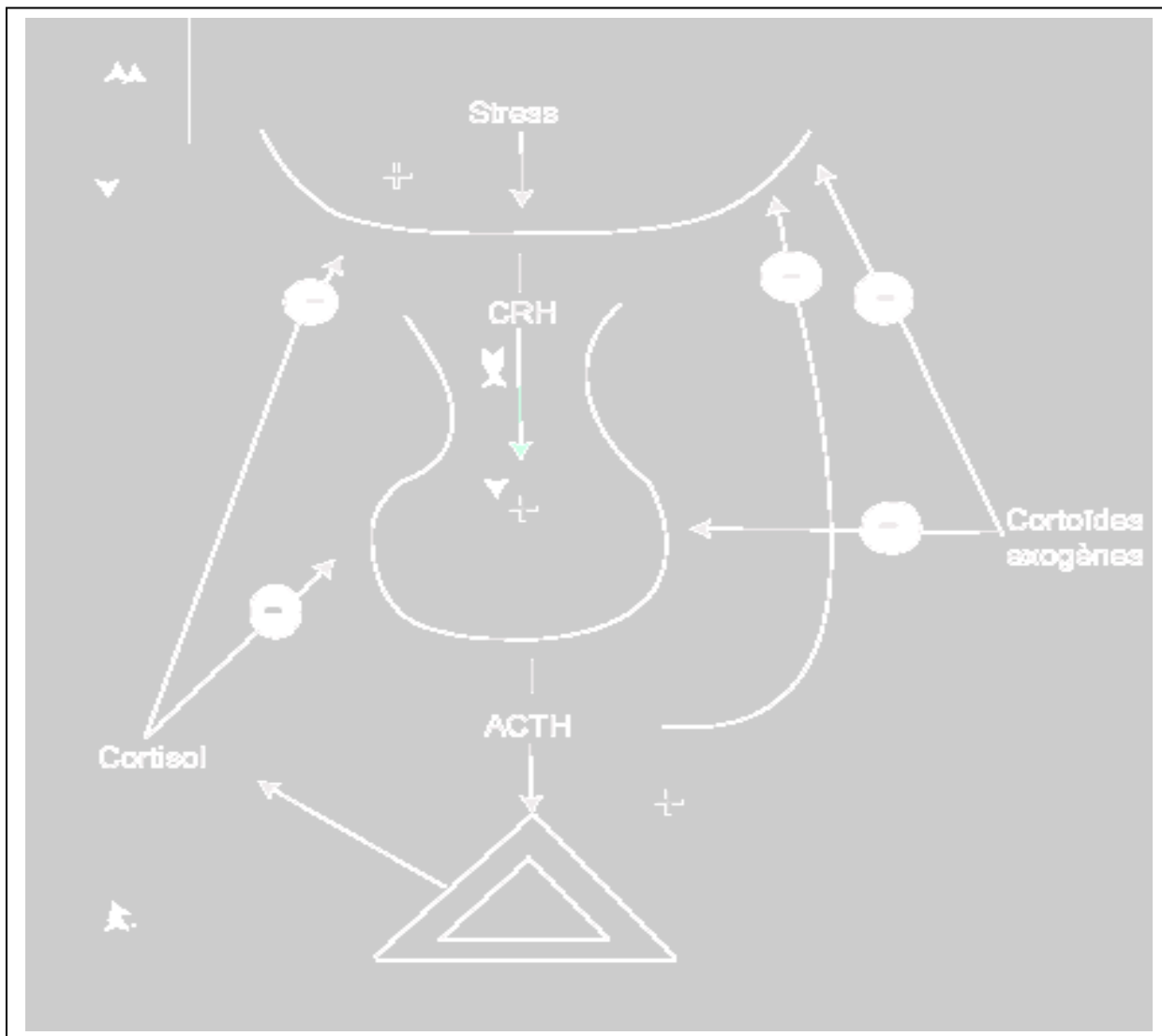


Figure 26 : Action freinatrice des glucocorticoïdes [2]

- Deux paramètres influencent cette action freinatrice :
 - La demi vie plasmatique : plus elle est longue, plus cette action est renforcée.
 - La puissance anti inflammatoire : en augmentant, l'action freinatrice sur l'axe HHS augmente également.
-

- ❖ Actions métaboliques :
 - Métabolisme des nutriments :
 - L'effet hyperglycémiant des glucocorticoïdes s'explique par :
 - ✓ L'augmentation de la néoglucogenèse hépatique à partir des acides gras libres et des acides aminés.
 - ✓ La diminution de l'utilisation périphérique du glucose. (augmentation de la résistance à l'insuline).
 - ✓ L'augmentation de la sécrétion du glucagon.
 - Les glucocorticoïdes modifient le métabolisme lipidique car ils entraînent :
 - ✓ Une stimulation de la lipolyse et donc une augmentation des triglycérides, HDL, LDL.
 - ✓ Une redistribution facio-tronculaire de la graisse corporelle par action permissive sur les adipocytes.
 - Les glucocorticoïdes entraînent une hypoprotidémie par diminution de la synthèse des protéides et une stimulation de leur catabolisme d'où un bilan azoté négatif.
 - Action sur les électrolytes :
 - L'effet minéralocorticoïde des hormones de synthèse est certes minime mais peut causer parfois : une rétention d'eau et de Na^+ et une fuite de K^+
 - L'effet anti vitamine D des glucocorticoïdes génère une diminution des réserves corporelles en calcium (Ca^{++}) et en phosphore (Ph) par:
 - ✓ Diminution de l'absorption intestinale du Ca^{++} .
 - ✓ Diminution de la fixation calcique au niveau de l'os.
 - ✓ Augmentation de l'élimination rénale du Ca^{++} et du Ph.
 - ❖ Les corticoïdes peuvent engendrer une freination de :
 - L'axe gonadotrope.
 - La lactation par diminution de la sécrétion de la prolactine.
-

- la croissance par diminution de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH).
- ❖ L'action des glucocorticoïdes sur le SNC est complexe et loin d'être bien cernée ; mais les effets les plus décrits sont :
 - un effet orexigène
 - un effet antipyrétique
 - Des troubles de l'humeur (euphorie, dépression).
 - Des troubles de comportement
 - Des troubles du sommeil : insomnie
- ❖ Les corticoïdes augmenteraient le risque d'ulcère ; ce phénomène résulterait d'une tendance à une hypersécrétion acide et d'une diminution du mucus gastrique.
- ❖ Les corticoïdes sont responsables d'une modification des lignées sanguines par:
 - Augmentation du nombre des globules rouges, des plaquettes, et des polynucléaires neutrophiles.
 - Diminution du taux des lymphocytes, éosinophiles, basophiles.
- ❖ L'action sur le thymus est mal expliquée ; il s'agit en fait d'une involution de ce dernier par action apoptotique.

5. Pharmacocinétique :

5-1 L'absorption :

- ❖ Se fait dans la partie initiale du jéjunum
- ❖ Rapide
- ❖ D'environ 80% pour la prednisone

(Le métasulfobenzoate de prednisolone (Solupred®) est toutefois moins bien absorbé que la prednisone (Cortancyl®) ce qui lui confère une moins bonne biodisponibilité. Cela incite donc à choisir plutôt la prednisone dans le traitement des maladies inflammatoires).

5-2 L'hydroxylation hépatique en 11 β donne le métabolite actif.

5-3 La fixation protéique :

- ❖ 90% des molécules de Prednisolone et de prednisone circulent dans le sang sous forme liées (77% pour la Méthylprednisolone).
- ❖ Dans le plasma, les glucocorticoïdes se lient à 2 protéines de transport :
 - l'albumine : forte capacité, faible affinité.
 - la transcortine ou cortisol binding globulin (CBG) : faible capacité, forte affinité (*La méthylprednisolone a contrairement aux autres glucocorticoïdes une faible affinité pour la CBG*)
- ❖ Seule 10 à 20% de la quantité totale des corticoïdes est active biologiquement, car capable de *pénétrer* les cellules cibles à la rencontre des *récepteurs*.

5-4 - Volume de distribution :

Témoin de la diffusion tissulaire, il est plus important pour la méthylprednisolone que la prednisolone

5-5 Métabolisme hépatique :

- ❖ il est mal élucidé
- ❖ Les principales enzymes impliquées sont la 11 β hydroxystéroïde déshydrogénase, la 20 cétostéroïde réductase et la 6 β hydroxylase ;
(Cette dernière voie est sous la dépendance du CYP3A4 ce qui la rend plus influencée par l'administration d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatique).
- ❖ Le métabolisme de la méthylprednisolone semble plus sensible aux inducteurs ou aux inhibiteurs du CYP3A4 que celui de la Prednisolone.

5-6 Elimination :

- ❖ Pic plasmatique : 1 à 2 h après absorption orale.
 - ❖ Demi vie plasmatique : 1,5h à 3h et $\frac{1}{2}$ (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone).
 - ❖ Excrétion rénale.
 - ❖ Demi-vie biologique : 12 à 36h.
-

6. Interactions médicamenteuses :

6-1 Pharmacodynamiques :

- ❖ Hypokaliémie :
 - Augmentation du risque d'hypokaliémie si association à des médicaments hypokaliémisants (ex : diurétiques).
 - Augmentation des risques liés à l'hypokaliémie (torsade de pointe si association avec des médicaments allongeant l'espace QT, digitaliques)
- ❖ Equilibre glycémique : Modification de l'effet des hypoglycémisants.

6-2 Pharmacocinétiques :

- ❖ Diminution de l'effet des corticoïdes
 - Si association à des inducteurs enzymatiques (ex : rifampicine) : risque plus important avec la méthylprédnisolone par rapport à la prednisolone.
 - Si administration avec des pansements gastriques, par diminution de l'absorption digestive du corticoïde.
 - ❖ Augmentation du risque d'effets indésirables si association à des inhibiteurs enzymatiques : risque plus important avec la méthylprédnisolone par rapport à la prednisolone.
 - ❖ Diminution de l'effet du lithium : diminution de la lithiémie par augmentation de la clairance rénale du lithium.
-

II. COMPLICATIONS DE LA CORTICOTHERAPIE

1. Complications esthétiques :

Ces effets secondaires ont constitué dans notre série, les complications les plus fréquentes avec 57 cas soit près de **79,16 %** des patients.

Quoique ne constituant pas de véritable menace pour la santé ; ces complications, par leur fréquence et par leurs répercussions psychologiques et sociales, engendrent une gêne réelle chez les patients et méritent par conséquent une attention particulière de la part des praticiens dans le suivi des malades sous corticothérapie au long cours.

1-1 Le faciès cushingoïde :



Figure 27 : photos de patients ayant développé une lipodystrophie cervico-faciale [291]

Egalement appelé : « lipodystrophie cervico-faciale » ou « obésité facio-tronculaire » selon les auteurs, l'aspect cushingoïde est un effet secondaire tout à fait prévisible de la corticothérapie au long cours car résultant de l'action « permissive » bien connue des glucocorticoïdes sur les adipocytes [11, 12]. En effet ces hormones agissent sur certains récepteurs adrénergiques et sur certains facteurs de croissance (GH) ; induisant ainsi une redistribution facio-tronculaire des graisses avec pour conséquences : un visage

lunaire, un comblement des creux sus claviculaires, un cou en bosse de bison de même qu'une augmentation du périmètre abdominal.

Pour certains auteurs, le faciès cushingoïde comprend également l'érythrose du visage, l'hirsutisme, l'acné et les vergetures ; mais vu que les mécanismes impliqués sont différents, nous avons opté pour la séparation de ces effets secondaires.

La revue de la littérature (tableau V) confirme la prévalence élevée de cette complication :

- ❖ Une étude faite à casa sur des patients traités par corticothérapie générale pour diverses pathologies en dermatologie avait retrouvé la lipodystrophie cervico faciale chez tous les patients. [13]
- ❖ Une cohorte mono centrique portant sur 37 patients suivis pour maladie d'Horton et traités par corticoïdes avait montré que 57% avaient présenté cet aspect avec un délai médian d'apparition après instauration de la corticothérapie de 3 mois. [12]
- ❖ Une autre étude sur la lipodystrophie cervico faciale cortico induite a révélé une prévalence de 63% après un délai de 3 mois. [14].

Dans notre étude, 40 patients ont présenté cette obésité facio-tronculaire soit 55,5 % des patients, avec un délai médian de trois mois ; ce qui concorde avec les données de la littérature.

Tableau V: comparaison des prévalences de la lipodystrophie cervico-faciale dans les différentes études précitées

études réalisées	Années	nombre de patients	Prévalence des cas de lipodystrophie	délai médian d'apparition
Benchikhi & al	1999	72	100%	3 mois
Flahault & al	2007	37	57%	3 mois
Fardet & al	2007	88	63%	3 mois
notre étude	2009	72	55.5%	3 mois

La maladie causale ne semble influencer aucunement sur l'apparition de cet effet secondaire puisque les malades l'ayant présenté avaient des pathologies diverses : lupus, sarcoïdose, Behcet, polymyosite... .

Un facteur semble être très relié à l'apparition du faciès cushingoïde, il s'agirait du régime diététique. Une étude menée dans ce sens a montré qu'un régime contrôlé en calories pouvait limiter la survenue de cette complication. [12] Malheureusement vu l'absence de suivi diététique chez nos patients, nous ne pouvons ni infirmer ni confirmer ce fait.

Quant à la gêne engendrée par cette lipodystrophie, elle semble être atténuée par la conscience qu'ont des malades de la gravité de la maladie (pourvu qu'on guérisse se disent-ils), d'autres en sont contents (ils étaient chétifs avant le traitement, au moins, ils ont bonne mine) enfin, certains patients (plus jeunes, plus instruits) la vivent très mal. Cette troisième attitude est de loin la plus relatée dans la littérature : En effet, 63% des patients questionnés estimaient que la lipodystrophie était l'effet secondaire le plus gênant. [15,16 et 17]

Quoiqu'il en soit, il faudrait aviser le patient du risque réel de lipodystrophie, lui prodiguer les bons conseils diététiques pour la minimiser et le soutenir après son apparition. [cf. chapitre recommandations]

1-2 Les vergetures - l'hirsutisme – l'acné – le purpura :

Ces complications, quoique moins fréquentes que le faciès cushingoïde sont très désagréables pour les patients.

Elles résultent d'une action directe des glucocorticoïdes sur le tissu cutané et/ ou ses annexes (appareil pilo-sébacé).

- ❖ Les vergetures cortisoniques (**figure 28**) :
 - Témoins du manque d'élasticité de la peau, les vergetures cortisoniques se distinguent des vergetures habituellement rencontrées (grossesse, prise excessive de poids..) par :
 - Leur siège inhabituel
 - Leur couleur pourpre
 - Leur largeur et longueur exagérées
-



Figure 28 : Vergetures cortisoniques [284]

- Elles sont le résultat de la combinaison de 2 mécanismes :
 - Diminution de la synthèse des fibres collagéniques du derme ainsi qu'une altération de leurs propriétés élastiques .
 - Extension exagérée de la peau suite à une prise excessive de poids.

Dans notre série 8 femmes ont présenté des vergetures soit **11,1%** des cas dans des délais variant de 1 à 5 mois. (Le fait que ce soient uniquement des femmes résulterait probablement d'une fragilité excessive de la peau féminine). Malheureusement, nous n'avons pas trouvé de chiffres spécifiques dans la littérature afin de pouvoir comparer ces données. D'autres études devraient être menées dans ce sens afin d'étudier :

- Les facteurs pouvant favoriser la survenue des vergetures :
 - La dose des corticoïdes ?
 - La race blanche ?
 - le sexe ?
 - la prise excessive de poids ?
-

- Ou à l'inverse les diminuer : utilisation de l'huile d'argan comme topique ??

❖ l'hirsutisme : (figure 29)



Figure 29 : hirsutisme secondaire à une corticothérapie prolongée [289]

- Défini par un excès de pilosité au niveau des zones normalement glabres chez la femme (lèvre supérieure, menton, poitrine, ligne ombilico-pubienne...), il résulte de l'effet androgénique des glucocorticoïdes (action sur les récepteurs androgéniques de la peau).
- Cet effet est variable selon :
 - Le corticoïde utilisé.
 - La susceptibilité individuelle.

Dans notre étude, 5 femmes ont présenté un hirsutisme soit près de 7% avec un délai médian d'apparition de 3mois.

- ❖ L'acné: (figures 30 et 31)



Figure 30 : Acné secondaire à la prise prolongée de corticoïdes [292]



Figure 31 : Acné secondaire à la prise prolongée de corticoïdes [290]

Egalement due à l'effet androgénique des corticoïdes, qui accentue la production de la glande sébacée, l'acné peut être induite ou aggravée par la prise de ces hormones. En général, les lésions sont monomorphes papulo pustuleuses (avec peu de comédons) et débordent les zones classiques de l'acné. L'acné cortico induite est dose et durée dépendante et est d'évolution rapide.

Dans notre série, nous avons dénombré 4 cas d'acné soit 5,5% des cas dont 3 femmes et 1 homme.

- ❖ Le purpura ecchymotique : Deux cas ont été dénombrés dans l'étude.

2. Complications métaboliques :

Dans notre étude **18** complications métaboliques ont été dénombrées, soit **25%** des patients ont fait l'une ou l'autre de ces complications.

2-1 Le diabète :

L'effet des glucocorticoïdes sur le métabolisme glucidique est apparu dès leurs premières utilisations thérapeutiques, il s'agit d'hormones hyper glycémiantes (d'où leur nom) [18]. Ils interviennent à plusieurs niveaux :

- ❖ Augmentent la néoglucogenèse hépatique.
- ❖ Diminuent l'utilisation périphérique du glucose par augmentation de la résistance à l'insuline.
- ❖ Diminuent la sécrétion d'insuline.

Le risque relatif de diabète après une Corticothérapie au long cours est donc indéniablement supérieur à 1. Il est estimé selon une étude comparative des données de la littérature publié par L. FARDET dans *Drug Safety* 2007 à 2,2 [19].

Une autre étude rétrospective menée sur 95 malades concernant l'incidence du diabète cortico-induit au cours des maladies systémiques a révélé que 24 % des patients qui avaient une glycémie normale au début du traitement ont développé un diabète cortico induit et 9 % une intolérance au glucose alors que 40 % des patients ayant eu une intolérance au glucose au début du traitement ont développé un diabète cortico induit [20]. Cette même étude a porté également sur *le délai moyen d'apparition* du diabète cortico induit qui était de *94*

jours soit trois mois avec des extrêmes allant de quelques semaines à plus d'un an. L'âge supérieur à cinquante ans semble être le seul facteur de risque contrairement à l'indice de masse corporelle (IMC) ou le sexe. La dose initiale élevée des glucocorticoïdes semble jouer également un rôle dans *la précocité* de l'apparition de cet effet secondaire.

Dans notre étude **11,1%** des patients ont fait un diabète cortico induit. Ce chiffre est bien *en deçà* des données de la littérature. (*Est-ce dû à l'interférence d'autres paramètres tels la race ou le mode d'alimentation différent ?*)

Cependant le délai médian de survenue de ce trouble chez nos patients, semble très similaire à celui retrouvé dans l'étude précitée [20] puisqu' il est également de trois mois.

L'absence de l'IMC initial dans les dossiers des malades ne nous a pas permis d'étudier la relation entre ce dernier et la survenue d'un diabète cortico-induit.

Dans une autre étude [21] à propos de l'impact d'une corticothérapie prolongée sur l'équilibre glycémique chez des patients connus diabétiques avant le début du traitement corticoïde montre que le déséquilibre glycémique post corticothérapie est surtout visible lorsque :

- ❖ L'HbA_{1C} > 8% avant le début du traitement
- ❖ L'IMC est élevée
- ❖ L'âge est élevé

2-2 L'HTA cortico-induite :

Tout, comme dans les hypercorticismes d'origine endogène, la corticothérapie systémique prolongée est réputée induire une HTA secondaire ou bien l'aggraver si elle est préexistante. Cependant, si l'HTA semble être une complication classique de la corticothérapie systémique, car apparue dès les premières utilisations, son mécanisme reste mal élucidé.

En effet, et pendant des décennies, on incriminait l'effet minéralocorticoïde ou « aldostérone-like » comme responsable d'une rétention hydro sodée et par conséquent de l'élévation de la pression artérielle. Ce concept est en train de changer car :

- ❖ A doses thérapeutiques, les glucocorticoïdes de synthèse ont une activité minéralocorticoïde bien inférieure à celle de l'hormone naturelle: le cortisol.
 - Le cortisol a une activité minéralocorticoïde fixée à un.
 - La prednisone et la méthylprednisolone ont une activité minéralocorticoïde comprise entre 0,5 et 0
- ❖ Plusieurs études ont montré que l'HTA cortico-induite n'était pas due à l'effet minéralocorticoïde [22, 23, 24 et 25] :
 - L'administration de spironolactone antagoniste des minéralocorticoïdes ; c.-à-d. bloquant la rétention hydro sodée induite par le cortisol ; ne modifie ni ne prévient l'HTA cortico induite.
 - La prednisolone, la dexaméthasone induisent une HTA sans augmentation du volume plasmatique, ni effet anti-natriurétique

Ce qui laisse croire que la physiopathologie de l'HTA cortico-induite fait intervenir une augmentation des résistances vasculaires périphériques et/ou de la contractilité cardiaque [26, 27]. L'équipe de L.FARDET qui a publié plusieurs études récentes sur l'HTA cortico-induite [28, 29 et 30] divise celle-ci en 2 catégories :

- ❖ La précoce apparaissant dès les premières semaines et résultant des mécanismes cités plus haut [22, 24]
- ❖ La tardive, après plusieurs mois de corticothérapie systémique, résultant plutôt des différentes perturbations du bilan lipidique ainsi que de la lipodystrophie induites elles même par la corticothérapie [30]

En matière de prévalence de l'HTA cortico-induite, les chiffres sont variables de 0 à 100 % [31,32] : Ceci résulterait de l'hétérogénéité des populations étudiées ainsi que des doses prescrites. Cependant, une incidence comprise entre 10-15 % semble la plus proche de la réalité [28, 29, 33, 34 et 35]. Une étude faite à casa dans le service de dermatologie a trouvé un chiffre de 12,4 % [13]. Dans notre étude, l'HTA semble être induite chez près de 7 % des malades avec une prévalence deux fois plus élevée chez les hommes 10,5 % alors que seules 5 % des femmes étaient concernées (l'explication de ce constat reste inconnue).

Les délais d'apparition de cet effet secondaire chez nos patients ont été extrêmement variables allant de 20j à 8 mois.

Malheureusement, nous n'avons pas pu étudier les différents facteurs pouvant l'influencer (âge, IMC, bilan lipidique, apport sodé...). D'autres études prospectives et bien ciblées devraient être élaborées dans ce sens.

2-3 Les perturbations du bilan lipidique :

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant les perturbations du bilan lipidique induites par la corticothérapie systémique. De plus, la plupart de ces données concernent les transplantés qui pourraient avoir d'autres facteurs susceptibles d'influencer ce bilan.

Une étude prospective effectuée par l'équipe de L.FARDET avait justement pour objectif de décrire l'évolution du bilan lipidique sous corticothérapie générale [36]. Ce travail avait inclus 45 patients entre juin 2003 et mai 2005 ayant tous reçu une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois et à des doses initiales élevées (en moyenne : 54 ± 17 mg/j) et ne recevant aucune thérapeutique pouvant influencer sur la lipémie.

Les résultats concluaient que les taux du cholestérol total et des triglycérides augmentaient : ils passaient respectivement de 1,79g/l à 2,38g/l et de 1,02g/l à 1,16g/l entre J₀ et M₃ de corticothérapie systématique et baissaient en fin de traitement (entre M₉ - M₁₂) (alors que les doses des corticoïdes ont baissé) et atteignaient des valeurs de 2,10g/l et 0,96g/l.

L'augmentation du taux de triglycérides n'est pas significative et le taux de HDL augmentait plus que celui de LDL : respectivement + 67 % et +17 % à M3 du traitement ; ce qui pourrait être bénéfique pour l'appareil cardiovasculaire.

Dans notre étude 2 patients ont eu une hyperlipémie confirmée, ce qui représente un pourcentage minime : **2,8 %**. Ceci résulte du caractère rétrospectif de notre travail puisque le bilan lipidique n'était pas systématique au cours du suivi des patients corticotraités : (uniquement 9 patients sur 72 en ont bénéficié).

2-4 L'hypokaliémie :

Deux cas d'hypokaliémie ont été notés dans notre série. L'explication la plus probable est la mauvaise observance de ces patients de leur traitement adjuvant.

En effet, l'équipe des médecins a systématiquement prescrit un traitement adjuvant à base de potassium pour tous les patients recevant une dose de corticoïdes supérieure à 20 mg/j d'équivalent prednisone.

2-5 L'impact de la corticothérapie sur le cœur :

Les glucocorticoïdes peuvent entraîner des hypokaliémies et de ce fait causer des troubles de rythme cardiaque [37, 38]. Ce risque est majoré lors des bolus et ce d'autant plus chez les sujets âgés ou encore lors de l'association à d'autres médicaments [39,40]. Aucun problème de ce genre n'est survenu chez nos patients.

En favorisant, le diabète, l'HTA et en entraînant des perturbations lipidiques (surtout l'hypercholestérolémie), la corticothérapie prolongée était considérée comme facteur de risque indépendant et supplémentaire de l'athérosclérose chez les patients souffrant de connectivites [44, 45]. Des études cas-témoins réalisées en Californie ont affirmé que le risque relatif de développer un infarctus du myocarde chez des malades souffrant de PR et traités par des corticoïdes est de 1,37 après ajustement des autres facteurs de risque cardiovasculaires et de la sévérité de la maladie [46,47].

Des études récentes remettent en question cette théorie. En effet, dans plusieurs connectivites (type lupus), la maladie causale elle-même, par les différents phénomènes inflammatoires, auto-immuns et également infectieux, accélère le processus d'athérosclérose augmentant ainsi la morbi-mortalité cardiovasculaire par rapport à la population générale. Le même cas de figure est d'ailleurs observé dans la PR [48-50].

Les corticoïdes et si il est vrai qu'ils majorent les autres facteurs de risque cardiovasculaires réduisent néanmoins les différents phénomènes auto-immuns et inflammatoires et seraient donc *d'un apport bénéfique pour le cœur des patients atteints de connectivite [49].*

Cette théorie se base essentiellement sur des arguments expérimentaux, notamment sur des modèles animaux tels le rat et le lapin chez qui il a été démontré que l'administration d'une immunosuppression par méthylprednisolone diminue de façon significative le développement de l'artériosclérose avec une diminution significative des lymphocytes helper CD4 et des macrophages dont on connaît l'implication dans la physiopathologie de la plaque d'athérome et de la prolifération de la média [51,52].

En clinique humaine ; il n'existe pratiquement pas d'études de cohorte prospective avec contrôle des facteurs confondants et comparaison de l'incidence des maladies cardiovasculaires athéromateuses avec l'incidence dans la population générale appariée par âge et par sexe. De même les études ont porté surtout sur l'observation en écho doppler de plaques d'athérome infra clinique carotidiennes ce qui ne permet pas d'étudier certains facteurs de risque très importants d'infarctus du myocarde tel l'existence d'un anticoagulant lupique (ce dernier est considéré comme étant le principal facteur de risque d'infarctus du myocarde dans le lupus et n'est guère associé à l'artériosclérose carotidienne mesurée par écho doppler). [53-54]

3. Complications osseuses et musculaires

3-1 L'ostéoporose cortisonique :

Depuis les années 1980, la recherche scientifique s'est beaucoup penchée sur l'impact des glucocorticoïdes sur l'os. Actuellement, il est bien établi que l'ostéoporose cortisonique constitue l'une des *principales complications de la corticothérapie systémique prolongée* car très fréquente et parfois très grave (risque relatif de fracture de l'extrémité supérieure du fémur=1,6 et vertébrale=2,6) et de ce fait et vue la large prescription de cette dernière, *la première cause d'ostéoporose secondaire* [56-58, 70, 74,77].

Les différentes études menées ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de l'ostéoporose cortico-induite quoique certains mécanismes restent controversés (figure 32). En effet, les glucocorticoïdes agissent essentiellement sur l'os trabéculaire (ce qui explique la fréquence des fractures vertébrales) où ils induisent une perte osseuse ainsi que des

modifications architecturales le rendant particulièrement fragile et sujet aux fractures [58,59].

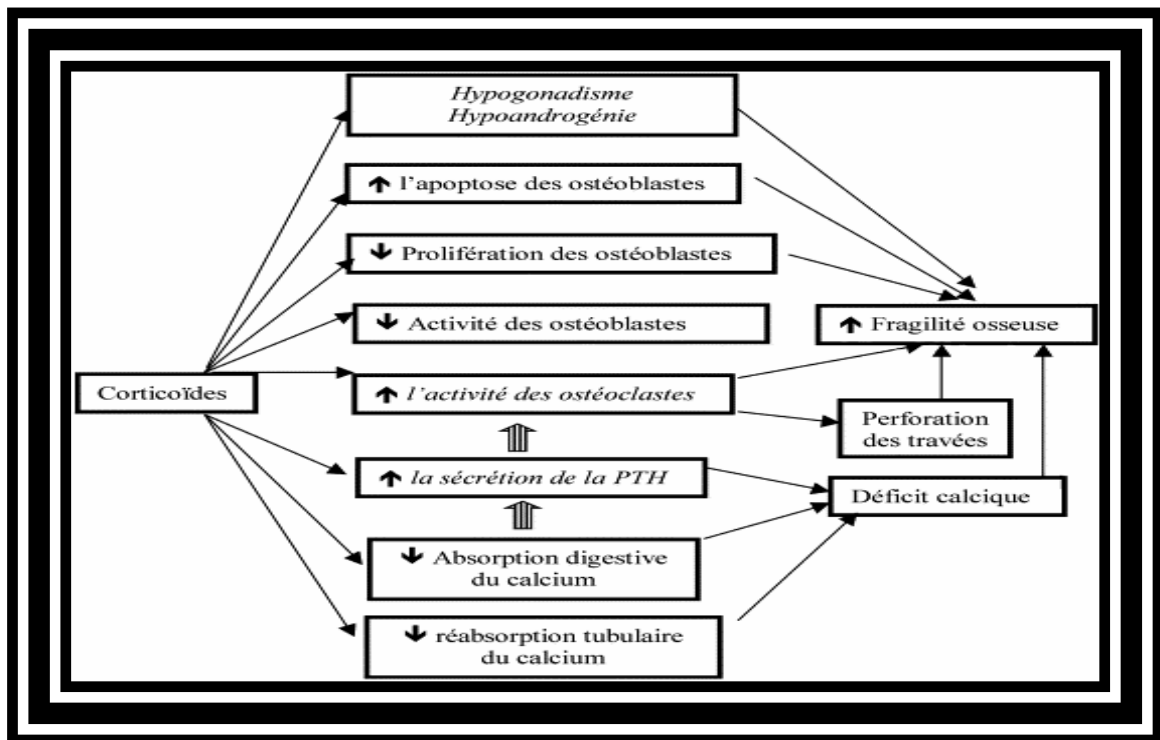


FIGURE 32 : LES PRINCIPAUX MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'OSTEOPOROSE CORTICO INDUITE [59].

(Les données en italique et la flèche hachurée correspondent à des données non clairement établies et controversées).

Les glucocorticoïdes agissent à plusieurs niveaux :

❖ L'action cellulaire :

Les G.C agissent par le biais d'un récepteur nucléaire qui possède deux iso formes α et β . Chez l'humain, le récepteur α qui est le récepteur actif (car il s'attache à son ligand) est présent dans tous les ostéoblastes, quel que soit le mode d'ossification, il n'a pas été observé dans les ostéoclastes et il est majoritairement observé dans les ostéocytes [60]. Ceci corrobore aux résultats des différentes études histo morpho métriques [61–63] qui montrent clairement une augmentation de la perforation des travées chez les sujets

corticotraités et qui suggèrent qu'il s'agit plutôt d'un découplage entre une activité de formation fortement diminuée et le maintien d'une résorption normale.

De même, le dosage des différents marqueurs biologiques de la formation osseuse confirme l'effondrement de celle-ci suite à une corticothérapie systémique [64–66].

Enfin d'autres études montrent que les glucocorticoïdes agissent à plusieurs niveaux sur les ostéoblastes :

- Défaut de recrutement ostéoblastique à partir des précurseurs [67]
- Durée de vie plus courte associée à une diminution de la période de formation et de synthèse matricielle [67]
- Augmentation de 30% de l'apoptose ostéocytaire et ostéoblastique [68].

Ce dernier phénomène entraîne une déconnexion du réseau formé par les cellules normalement reliées de façon étroite et explique la détérioration de la qualité osseuse même pour des densités osseuses relativement acceptables [69].

D'ailleurs la conférence de consensus britannique [75] a revu en hausse le seuil diagnostique pour la définition de l'ostéoporose cortisonique par rapport à celui de l'ostéoporose post ménopausique à $T = -1,5$.

❖ Action sur le métabolisme phosphocalcique :

Il est classique de dire que les GC induisent un bilan calcique négatif par diminution de l'absorption intestinale et augmentation de son excrétion urinaire ce qui est responsable d'une hyperparathyroïdie secondaire et donc d'une résorption accrue de l'os [56, 70,71]. Ce mécanisme est controversé, car des études récentes montrent qu'il n'existe pas d'augmentation significative des taux de PTH chez des sujets cortisonés (même après plusieurs mois de traitement) par rapport à des cas témoins [72].

❖ Action sur les hormones sexuelles :

En inhibant l'axe gonadotrope et donc en diminuant le taux d'hormones sexuelles circulantes, la corticothérapie favorise l'ostéoporose car aussi bien les œstrogènes chez la femme que la testostérone chez l'homme jouent un rôle indiscutable dans la stimulation de la formation osseuse [59].

❖ Enfin, des études très récentes menées sur l'animal ont montré que *l'oxyde nitrique* joue un rôle majeur dans le métabolisme osseux et qu'il préviendrait la perte osseuse engendrée par les corticoïdes. Sachant que ces derniers entraînent une baisse de la NO SYNTHASE également existante au niveau de l'os, Il se pourrait qu'une diminution du NO au niveau de l'os serait directement ou indirectement lié à la perte osseuse cortico-induite [59].

❖ *L'inactivité physique* engendrée par la maladie causale et très probablement aggravée par la myopathie cortisonique accentue la perte osseuse par diminution de la stimulation de la formation osseuse.

Tous ces mécanismes combinés entraînent une *perte osseuse précoce* : car à 6 mois elle est estimée entre 5 et 15 % ; elle reste importante entre le 6 et le 12^{ème} mois puis elle ralentit ; après ; pour rester autour de 2 % /an [58, 59,71].

Autre point bien établi par les différentes études c'est que la perte osseuse est *dose et durée dépendante* c.-à-d. qu'elle est en relation étroite avec la dose cumulée [58, 59, 70,71].

Mais si une dose quotidienne $\geq 7,5\text{mg/j}$ de prednisone pendant plus de 3 mois était classiquement associée à une *perte osseuse significative et un RR de fracture vertébrale de 5,2*, il faut savoir qu'il n'existe pas de dose seuil puisque des doses $< 5\text{mg/j}$ peuvent être associées à une perte osseuse [70,71]. De même, une thérapie alternée ne permet pas de protéger l'os [71].

Ce constat est principalement expliqué par la grande *variabilité interindividuelle*, car si tous les sujets corticotraités auront une perte osseuse, tous n'atteindront pas forcément le stade d'ostéoporose ni ne feront des fractures. Les sujets les plus susceptibles de faire l'ostéoporose cortisonique sont surtout les femmes en péri et post ménopause. Quand aux hommes, les plus jeunes subissent plus la perte osseuse que les plus âgés [71].

Une étude de cohorte issue de GPRD (General Practice Research Database) réalisée par Van STAA et al. sur 250 000 utilisateurs de corticoïdes au long cours publiée en 2000 [74] a permis d'identifier les *principaux facteurs cliniques qui évaluent le risque osseux* :

- ATCD de fractures
- Chutes
- Traitement cortisonique : dose actuelle, durée, administration par voie systémique
- Indication du traitement cortisonique : pathologie sous jacente et Co médicaments
- Age et sexe (risque plus élevé chez les femmes)
- IMC
- Exposition au tabac
- Hospitalisation récente ou immobilisation
- Hypogonadisme
- Insuffisance en Ca⁺⁺ ou en Vit D
- Mobilité réduite, amyotrophie
- De même qu'une *densité minérale osseuse basse au début du traitement.*

Cette même équipe a établi dans une étude plus récente 2005 [76] un *score d'évaluation prospective du risque absolu de fracture* dans une large population de patients de plus de 40 ans exposés à des traitements cortisoniques oraux qui paraît très utile dans la stratégie de prévention de l'ostéoporose cortisonique (voir chapitre recommandations).

Dans notre série un seul cas d'ostéoporose confirmé par ODM a été recensé alors qu'aucun cas de fracture ostéoporotique n'a été rapporté. Ce résultat est non significatif vu que seules deux ODM ont été réalisées ; la deuxième a d'ailleurs révélée une ostéopénie.

3-2 La myopathie cortisonique :

Faisant partie de la vaste entité des myopathies iatrogènes (affections du muscle squelettique d'origine médicamenteuse), la myopathie cortisonique y occupe une place prépondérante. En effet, plusieurs auteurs considèrent les corticoïdes comme la spécialité médicale la plus pourvoyeuse de myopathies iatrogènes rhizomiéliques [82].

Cependant, la fréquence réelle de cette myopathie reste difficile à estimer du fait de l'hétérogénéité des populations traitées et surtout de la difficulté de faire le diagnostic

différentiel avec les myopathies inflammatoires dues aux maladies causales elle mêmes [83]. Deux études l'une portant sur 15 patients atteints de cancer [84] et l'autre sur 60 patients asthmatiques [85] estiment cette fréquence respectivement à 60 et 64% alors que la fréquence de l'atteinte musculaire au cours de la maladie de Cushing est évaluée à 50% [86], et selon ce même auteur, la myopathie cortisonique ne semble épargner aucun âge mais toucher avec prédilection la femme.

La physiopathologie de cette myopathie a très longtemps été imputée à l'effet hyper catabolique des corticoïdes. Actuellement les scientifiques estiment qu'il s'agit de la combinaison d'un effet *anti-anabolique* [87,88] ; par diminution de la synthèse des protéines contractiles et inhibition de la prolifération des cellules satellites responsables de la régénération musculaire ; et d'un effet *catabolique* [89] : dégradation accrue des protéines contractiles essentielles (myosine, actine, troponine) qui explique la perte de myofilaments et donc des fibres musculaires surtout les rapides : II B [83].

Un autre mécanisme encore controversé semble également intervenir pour amplifier le déficit musculaire induit par les corticoïdes au long cours : il s'agit de *la dysfonction de la chaîne énergétique mitochondriale par diminution des capacités oxydatives de la mitochondrie* qui aboutit à une production accrue d'acide lactique et donc à un déficit clinique. Une étude publiée en 2002 [90] affirme cette hypothèse; de même que les biopsies musculaires réalisées chez des sujets corticotraités.

Sur le plan clinique, la myopathie cortisonique apparaît sous forme de faiblesse et d'atrophie musculaires tout à fait similaires aux autres myopathies iatrogènes, avec pourtant une spécificité : le caractère indolore.

Deux formes cliniques ont été décrites dans la littérature :

- ❖ La *forme aigüe* : rare mais grave, elle survient après de courtes cures de corticoïdes à posologie élevée et généralement par voie intraveineuse. Cette forme a été observée surtout chez des patients traités pour affections broncho-pulmonaires (asthme, bronchite chronique) en phase d'exacerbation. Elle donne un tableau de déficit musculaire diffus (proximal et
-

distal) avec atrophie musculaire, elle peut même toucher les muscles respiratoires et ou s'associer à une rhabdomyolyse ce qui peut provoquer à l'extrême un tableau de quadriplégie flasque avec insuffisance respiratoire. [91-93]

- ❖ La *forme chronique* : de loin la plus fréquente est d'apparition insidieuse (de quelques semaines à quelques mois). Il s'agit d'un déficit musculaire associé à une atrophie touchant surtout la ceinture pelvienne et le muscle quadriceps et est de gravité variable allant de la simple difficulté à se relever d'une chaise à un véritable handicap entravant la marche [80,83], les muscles innervés par les nerfs crâniens et les sphincters sont habituellement épargnés.

Mais au cours des connectivites, il est parfois délicat de faire la part entre ce qui revient aux corticoïdes et ce qui relève de la maladie ou des médicaments associés. En faveur des premiers, on retient le caractère symétrique et typiquement indolore de la myopathie, sans signes neurologiques périphériques ou centraux, la normalité des enzymes musculaires et des électrolytes plasmatiques, et finalement la récupération progressive après la réduction de la posologie ou le changement de spécialité. Dans le doute, l'électromyogramme montrerait un syndrome myogène (non spécifique et très variable) caractérisé par des potentiels poly phasiques et une activité spontanée de fibrillation et l'examen histologique montrerait une atrophie des fibres de type II surtout, sans nécrose, ni régénération habituellement. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a supplanté le scanner dans la caractérisation de la pathologie musculaire. L'infiltration graisseuse au cours des myopathies cortisoniques, le plus souvent associée à l'atrophie, se caractérise elle par un hyper signal à la fois en séquence T1 et T2., cette infiltration graisseuse est visible de façon bilatérale et symétrique au niveau de la ceinture pelvienne ainsi que dans les tissus sous-cutanés [83].

Dans notre série un seul cas de myopathie cortisonique a été diagnostiqué secondairement à un déficit de la ceinture pelvienne alors que les enzymes musculaires étaient normales, mais

nous ne faisons pas de testing musculaire systématique, des formes plutôt modérées et insidieuses ne sont pas à écarter.

3-3 L'ostéonécrose aseptique cortico-induite :

Les ostéonécroses aseptiques (ONA) sont la conséquence de la nécrose ischémique des divers contingents cellulaires d'un secteur osseux. Il s'agit d'une entité à part entière distincte de la nécrose histologique qui peut accompagner diverses pathologies osseuses. L'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale est la plus fréquente [251].

Les ONA sont subdivisés en deux groupes bien distincts [252] :

- ❖ Les ONA *post traumatiques* : survenant après fracture et dont l'exemple type est l'ostéonécrose de la tête fémorale secondairement à une fracture du col du fémur.
- ❖ Les ONA *non traumatiques* : et dans ce cadre la corticothérapie vient en premier lieu bien avant l'éthylisme comme étant le principal facteur de risque.

Deux mécanismes physiopathologiques semblent expliquer l'apparition d'une ostéonécrose aseptique post corticothérapie : une *hypertrophie des adipocytes médullaires* qui entraîne une augmentation de la pression médullaire et une baisse du flux sanguin sinusoidal aboutissant à une ischémie et des micro embolies de lipides, causées par la dyslipidémie induite par la corticothérapie, sont incriminées entraîner une obstruction intra vasculaire et donc une ischémie de l'os. [253]

Le cas des malades lupiques, qui ont un syndrome des antiphospholipides associé, est un peu particulier ; et certains auteurs estiment que le SAPL est un facteur de risque supplémentaire de l'ONA vu qu'il provoque des micro thromboses pouvant encore plus aggraver l'ischémie osseuse. Cette hypothèse reste controversée.

Cliniquement l'ostéonécrose aseptique peut rester muette ou entraîner des douleurs à la marche ou encore causer une boiterie. Les radiographies standards peuvent rester normales plusieurs mois au début et l'IRM demeure un examen diagnostique indispensable aux stades précoces [251].

La prévalence de cet effet secondaire de la corticothérapie est quant à elle, variable selon les études : Un suivi prospectif par IRM a montré une prévalence de 5 à 20% dans les cohortes

de lupiques ou de greffés rénaux sans que toutes les ONA ne soient symptomatiques. D'autres études ont estimé que le 1/3 des patients traités au long cours par une corticothérapie systémique développait des ostéonécroses non traumatiques. [251]

Ce sont les fortes doses, en pratique supérieures à 0,5mg/kg/j d'équivalent prednisone qui peuvent causer les ONA. Des corticothérapies brèves, de quelques jours, à dose importante par exemple pour sinusite ou autre atteinte ORL, ou encore radiculalgie sont suffisantes pour provoquer une ONTF [255] Des cas anecdotiques ont été rapportés après application massive de corticoïdes par voie percutanée.

Le délai de constitution de ces ONA secondaires à la corticothérapie est très rapide même si les symptômes n'apparaissent que bien plus tard : Un patient corticotraité a le maximum de risque de faire une ONA (ou plusieurs à des sites différents) *dans les six premiers mois de son traitement*, ce délai dépassé le risque devient alors très faible. [254]

Dans notre série aucun cas d'ONA n'a été dépisté.

4. Complications oculaires :

Deux complications ophtalmologiques : le glaucome cortisonique, et la cataracte sous capsulaire postérieure sont fréquentes, et bien connues des praticiens, à l'opposé la chorioretinopathie séreuse centrale reste rarissime et seuls quelques cas ont été décrits dans la littérature.

4-1 Le glaucome cortisonique :

Complication classique des corticoïdes car connue depuis plus de 50 ans, le glaucome cortisonique constitue 1,4 % des glaucomes chroniques à angle ouvert [95,96]. Diverses études publiées dans la littérature [98,99] estiment sa fréquence entre *4 et 33 %* chez les sujets corticotraités avec une grande variabilité interindividuelle et une forte susceptibilité chez certains sujets.

L'explication physiopathologique donnée à ce phénomène est que certains clones de gonocytes semblent très sensibles à l'action des corticoïdes ; ce qui se répercute par le renforcement de leur membrane basale et donc l'inhibition de l'excrétion d'enzymes hydrolysantes qui normalement dépolymérisent les glycosaminoglycanes situés au niveau du

trabéculum. Le résultat de ce processus est l'accumulation de ces glycosaminoglycanes et leur hydratation ce qui constitue un œdème et entrave l'écoulement de l'humeur aqueuse. L'obstacle ainsi constitué cause l'hypertonie oculaire : principal facteur de risque du glaucome chronique à angle ouvert. [94]

Ce phénomène est probablement majoré chez les sujets âgés (population très à risque), puisqu'il a été retrouvé que le risque relatif de développer un glaucome est de 1,4 lorsque ces patients sont corticotraités [101].

Sur le plan clinique ; il faut noter que le glaucome cortico-induit, tout comme le glaucome chronique à angle ouvert, est insidieux. Il ne se manifeste qu'à la phase terminale par une baisse d'acuité visuelle hélas irrécupérable (Car le nerf optique est très fortement atteint à ce stade). D'où tout l'intérêt du dépistage par la mesure systématique et régulière du tonus oculaire complétée au moindre doute par un examen de fond d'œil chez tout patient corticotraité. (cf. chapitre recommandations).

Aucun cas de glaucome n'a été diagnostiqué dans notre série.

4-2 La cataracte cortisonique :

Classée comme cataracte toxique, la cataracte cortico-induite est le plus souvent sous capsulaire postérieure [102]. Elle est due à une inhibition du transport actif des électrolytes, et à une modification de la perméabilité capsulaire qui entraînent une concentration accrue de muco-polysaccharides surtout au niveau des couches postérieures du cortex cristallinien responsable de leur opacification.

Cette cataracte dépistée assez tôt peut régresser à l'arrêt des corticoïdes, sinon elle évolue vers une cataracte totale nécessitant un traitement chirurgical [103].

Son incidence est estimée selon un rapport annuel des effets secondaires médicamenteux publié en 1985 entre 40 et 70% selon la durée de la corticothérapie (40% après 1 an et 70% à 4 ans) [104]. En effet, sa fréquence paraît *dose et durée dépendante* et le risque est réel dès qu'un traitement équivalent à 10mg/j de prednisone se prolonge 4 ans ou 20mg/j pendant 1 an. Bien entendu d'autres facteurs pourraient précipiter l'apparition de cataracte, tels : diabète, uvéite [103].

Dans notre série 3 cas de cataracte cortisonique ont été diagnostiqués : Soit une prévalence de 4,2 %. Cette prévalence considérée comme faible par rapport aux données de la littérature ; résulte de l'absence de suivi ophtalmologique noté dans plusieurs dossiers.

4-3 La chorioretinopathie séreuse centrale :

Très peu connue des internistes, car plus rare que le glaucome et la cataracte, la chorioretinopathie séreuse centrale (CSC) est un autre effet indésirable oculaire des corticoïdes.

Se manifestant généralement par une baisse de l'acuité visuelle, ou par une baisse de la vision des couleurs, la CSC est un décollement circonscrit de la rétine causé par l'accumulation de liquide au niveau du pôle postérieur de l'œil. Son mécanisme physiopathologique reste encore mal compris [105].

La CSC a été décrite pour la première fois en 1866 et elle a été longtemps considérée comme idiopathique. La première fois où elle fût associée à l'usage des corticoïdes a été en 1966 par Jain et Sigh [106] chez un sujet traité pour Syndrome de REITER. Depuis, une multitude d'études ont prouvé le lien étroit entre corticoïdes et CSC [107,109-112]. On sait également qu'il s'agit d'une complication ophtalmique des glucocorticoïdes quel que soit le mode d'administration, puisque des cas de CSC ont été décrits après injection intra articulaire dans le genou [113] et après utilisation épidurale pour soulager un mal de dos, et même par voie inhalée ou intra nasale [115,118]. L'utilisation de topiques cutanés dans le cadre d'un psoriasis a été incriminée. De même, cette complication peut survenir lors de toute situation où il y a une production excessive de corticoïdes endogènes à savoir : maladie de Cushing, grossesse, situation de stress... [112,117].

Son délai d'apparition est extrêmement variable et peut aller de 6 j à 10 ans [109], il dépendrait essentiellement de la dose, ainsi plus elle est élevée plus il est court [109]. BOUZAS dans son article sur le rapport entre glucocorticoïdes exogènes et CSC [112] atteste d'une légère prédominance masculine, de la fréquence des cas où c'est bilatéral ainsi que de l'existence de plusieurs cas atypiques ou chroniques.

Enfin, précisons qu'il existe deux autres formes de rétinopathie cortisonique : les épithéliopathies rétiniennes diffuses et l'épithéliopathie pigmentaire rétinienne [118,119] et que si souvent la CSC est d'évolution favorable, les autres formes peuvent être chroniques ou récurrentes et endommager l'acuité visuelle de façon définitive [116].

Dans notre série aucun cas n'a été décelé.

5. Complications digestives :

5-1 Les complications gastro-intestinales :

Si les preuves scientifiques incriminant les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans la genèse des complications gastro-intestinales ne manquent guère, à l'inverse peu d'études se sont intéressées aux effets secondaires digestifs des corticoïdes et leurs résultats sont parfois contradictoires.

Une ancienne méta-analyse britannique [170] a exclu toute relation entre corticoïdes et ulcère peptique alors qu'une autre [171] prouve l'inverse en soulignant que les personnes âgées sont les plus à risque. L'étude méta-analytique publiée en 1994 [172] a trouvé que l'ulcère peptique quoique pouvant constituer une rare complication des corticoïdes, ne doit pas constituer une contre indication à l'instauration d'une corticothérapie.

Une étude cas témoin menée à large échelle en Grande Bretagne entre 1993 et 1998 publiée dans « *l'American Journal of Epidemiology* » en 2001 [173], s'est penchée sur la question. L'étude avait rapporté 2105 cas de complications digestives et avait comparé les résultats avec 11500 cas témoins. Ses résultats confirment la responsabilité des corticoïdes dans la genèse de troubles gastro-intestinaux avec un odds ratio OR=1,8 [IC=95%]. Ce risque varie en fonction de la nature du trouble digestif ainsi, les corticoïdes engendrent plus de troubles gastriques [OR=2,4] que de dommages au niveau du duodénum [OR=1,2], ils peuvent également être associés à d'autres troubles tels les hémorragies digestives [OR=1,8] et les perforations [OR=1,6]. Les mêmes auteurs ont également étudié la toxicité digestive due à l'association avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les résultats sont très parlants ; puisque le risque relatif moyen passe de 1,8 quand les corticoïdes sont

utilisés seuls à 4 lorsqu'ils sont utilisés avec une faible dose d'AINS ou encore à 12,7 lorsque l'association se fait avec de fortes doses de AINS.

Une étude finlandaise plus récente publiée en 2005 [174], s'est intéressée à l'augmentation du risque de complications digestives reliée à l'utilisation conjointe d'AINS et d'autres thérapeutiques à toxicité gastro-intestinale. Ses résultats confirment ceux de la méta-analyse précédente puisque l'OR = 8 lorsque il y'a combinaison entre AINS et corticoïdes en matière de toxicité digestive.

Dans notre série aucune complication gastro-intestinale n'a été rapportée.

5-2 Les complications hépatobiliaires :

Les stéroïdes sont considérés généralement sécuritaires pour le foie et sont le traitement de choix en cas d'hépatite sévère jusqu'à présent.

Un bilome (collection biliaire) intra abdominal a été rapporté chez un jeune patient de 27 ans sans aucun antécédent hépatobiliaire, traité pendant deux mois par corticothérapie à forte dose pour syndrome néphrotique. Selon les auteurs de l'article ; cette complication rarissime apparue soudainement, est imputée à la suppression des processus de réparation du système biliaire causée par la corticothérapie [256].

Les perforations des diverticules coliques avec infection péritonéale font également partie de la longue liste des effets secondaires de la corticothérapie. Plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature mais il existe peu de données sur leur prévalence. Le mécanisme incriminé étant la baisse de la synthèse des prostaglandines protectrices. Les propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes font que le tableau clinique est souvent abâtardi [257].

Des cas de pancréatites aiguës et chroniques dues aux corticoïdes ont été décrits.

Dans notre série, aucune complication hépatobiliaire n'a été notée chez les 72 patients suivis.

6. Troubles psychiatriques:

Les effets psychiatriques des corticoïdes ont été rapportés dès les premières utilisations c.-à-d. dans les années 1950. Ils étaient alors regroupés sous le terme « Steroid's psychosis » autrement dit « la psychose stéroïdienne ». Ce terme impropre entraînait une sorte de confusion [125-126].

En adoptant les critères du « diagnostic and statistical manual » DSM IV, on a pu mieux comprendre les différents aspects cliniques des troubles psychiatriques induits par la prise des corticoïdes [127]. On sait désormais, qu'ils revêtent différents aspects tels : Les troubles cognitifs et de mémoire, l'insomnie, les troubles de l'humeur et même des cas de psychose ont été décrits.

Leur gravité semble également très variable, et si certains troubles ne sont décelables que par des tests appropriés, d'autres à l'inverse prennent une ampleur gigantesque et peuvent aller jusqu'au suicide ou la psychose véritable [125-128-129]

Cette grande variabilité semble liée selon tous les auteurs à une susceptibilité individuelle. On sait qu'il y a des groupes à risque tels les enfants et adolescents surtout avec des doses élevées [130], mais « la toxicité psychiatrique » reste tout à fait imprévisible [125-126] et peut même apparaître à des doses très faibles ou encore après une seule utilisation.

Une étude publiée dans la « Mayo Clinic Proceeding » en octobre 2006 ayant pris en compte les résultats de deux larges méta-analyses portant respectivement chacune sur 955 et 2555 patients, confirme cette imprévisibilité et estime que même l'existence de troubles psychiatriques antérieurs ne peut prédire la survenue d'effets psychiatriques cortico-induits [131]. Selon cette même source, seul le sexe semble être un facteur de risque avec une légère plus grande vulnérabilité féminine.

Cette grande variabilité associée à la grande hétérogénéité des populations étudiées, des doses prescrites et de la disparité des critères d'identification des troubles psychiatriques explique les différences substantielles entre les chiffres de prévalence retrouvée variant de 1,8 % à 62 % [131]. WARRINGTON.TP, l'auteur de cet article estime que la prévalence des troubles psychiatriques cortico-induits varie d'abord en fonction de leur sévérité. Ainsi, les

troubles jugés mineurs à modérés (agitation, anxiété, irritabilité, distraction, labilité de l'humeur...) se voient chez 28 % des patients corticotraités ; alors que ceux jugés sévères (troubles de l'humeur ou de comportement ; troubles psychotiques) et qui ont une répercussion sur la vie de l'individu ou de ses proches ont une prévalence de 6 %. Une étude française plus récente [132] a retrouvé une prévalence de l'ordre de 5% des troubles psychiatriques cortico-induits jugés sévères.

L'étude précédemment citée [131] a noté un autre point essentiel qui est relatif au rapport existant entre dose de prednisolone prescrite et prévalence des troubles psychiatriques cortico-induit. Ainsi plus les corticoïdes sont administrés à des doses élevées, plus la prévalence grimpe. L'étude menée par The Boston Collaborative Drug Surveillance Program sur 676 malades hospitalisés ayant reçu une corticothérapie à base de prednisolone confirme cette donnée [134]. Cette étude a rapporté que si les patients recevaient moins de 40mg/j de prednisolone seuls 1,3 % développent des troubles psychiatriques et ce pourcentage atteint 18,4 % si les patients recevaient plus de 80mg/j de prednisolone [134]

Si la prévalence est donc variable en fonction de plusieurs paramètres notamment individuels ou encore la dose de corticoïdes prescrits..., le délai d'apparition de ces effets est considéré par tous les auteurs comme rapide, et en général cette « toxicité psychiatrique » apparaît dans les premières semaines du traitement [125 et 126 ; 131 – ; 133] ; avec des extrêmes allant d'une semaine à vingt selon KEN WADA [127]. Ce même auteur suggère que la voie intraveineuse induit encore plus rapidement les troubles psychiatriques des corticoïdes [127]

L'analyse statistique des différents troubles psychiatriques cortico induits jugés sévères, montre que les troubles de l'humeur (manie ; dépression, trouble bipolaire) sont bien plus fréquents que les troubles psychotiques [131] .Le petit échantillon de 18 patients retenus selon les critères de DSM IV dans l'étude menée par KEN WADA a retrouvé 15 cas de troubles d'humeur contre uniquement 3 cas de psychose [127] (ce qui va dans le même sens que les données rapportées par les 2 larges méta-analyses). Au sein de cet échantillon, l'auteur avait été interpellé par la plus grande fréquence des accès maniaques qui prenaient

souvent une forme subaigüe (un délai compris entre 2 et 12 semaines) et s'accompagnent volontiers (40 % des cas) de symptômes psychotiques tels : délire, hallucinations...

Autre point souligné dans cette étude est la récurrence des troubles (7 cas /15) et qui intéresse plutôt les patients les plus jeunes. Cet aspect récurrent des troubles a fait l'objet d'une autre étude menée par le même chercheur [136]. Les résultats de celle-ci montrent qu'il s'agit toujours de troubles bipolaires avec absence de répétition d'épisodes dépressifs. La récurrence étant en général reliée aux facteurs psychosociaux et n'était point liée à une quelconque modification de la corticothérapie. La conclusion de l'auteur a été qu'il existerait un lien entre la physiopathologie du trouble bipolaire et des troubles d'humeur cortico induits ; Il avance l'hypothèse que les corticoïdes induiraient des modifications cérébrales qui rendraient certaines personnes (probablement prédisposées génétiquement) particulièrement sensibles voire vulnérables au stress psycho social [127] cette même idée a été évoquée par d'autres auteurs [126]. L'étude méta-analytique citée plus haut [131] affirme que les états maniaques sont plutôt fréquents dans les corticothérapies courtes ou au début d'un traitement prolongé [137] et inversement à long terme il s'agit d'états dépressifs [138]. Brown E.S qui a publié plusieurs études sur ces troubles psychiatriques cortico induits affirme que la dépression qui survient à long terme est en rapport avec l'atrophie du volume de l'hippocampe [139] et est due à une diminution du taux de N. acétyl aspartate intra cérébral, ces 2 phénomènes apparaissent au bout de 6 mois de traitement et se stabilisant au-delà [140]

Les troubles de mémoire cortico-induits ont fait l'objet de plusieurs études, une méta-analyse publiée en 2005 et regroupant 16 études [120] a conclu que le temps de prise des corticoïdes influe sur la mémoire verbale (declarative Memory). Ainsi une prise matinale des corticoïdes entraîne le plus de troubles de mémoire. J.W. NEWCOMER a mené une étude randomisé à double aveugle et contrôlée par placebo sur ce sujet [122] ; ses résultats confirment que le stress en entraînant une hypersécrétion endogène des corticoïdes induits de la même façon que les glucocorticoïdes exogènes une baisse des performances de la mémoire verbale. Un article très récent publié dans la « *Neurobiol Learn Mem* » affirme que

l'action des glucocorticoïdes est très sélective et que ces derniers effacent surtout les émotions négatives [121] ceci impliquerait leur possible utilisation dans le stress post traumatique.

A long terme, les corticoïdes réduisent le volume de l'hippocampe ce qui n'est guère anodin pour les fonctions cognitives [141,142]. D'autres auteurs vont jusqu'à dire qu'ils pourraient causer la maladie d'Alzheimer [143]. Cette action néfaste des glucocorticoïdes à long terme serait le résultat d'une hypersécrétion de glutamate intracérébral et des molécules réduisant son taux tel le « lamotrigine » permettraient de protéger le cerveau [124].

Dans notre étude :

L'incidence des troubles psychiatriques, tous types confondus, a été de l'ordre de **18%**; valeur qui s'insère dans la fourchette des prévalences déterminée par l'étude méta analytique précédemment citée [131]. Elle se rapproche des prévalences retrouvées dans les études où les doses de la corticothérapie sont élevées [134], ce qui est d'ailleurs le cas dans notre travail. Le délai d'apparition de ces effets secondaires a été également très bref puisque nos patients les ont rapportés dès leur première consultation de contrôle (en moyenne deux semaines après le début de leur corticothérapie).

Nous avons noté une légère prédominance féminine (**18, 8%**) par rapport aux hommes (**15,5%**) ce qui concorde parfaitement avec les résultats cités dans la littérature [131] ; mais ce constat est très probablement du aussi au fait que les femmes soient plus nombreuses que les hommes dans notre série.

L'analyse des troubles en fonction de l'âge suggère que *les jeunes de moins de 20 ans et les individus âgés de plus de 60 ans sont les plus touchés* puisque : l'incidence des troubles psychiatriques cortico-induits a atteint 100% dans ces tranches d'âges. Mais des études menées à plus grande échelle sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Quant à l'analyse statistique des différents troubles :

L'insomnie a été le trouble le plus fréquent (constituant 54% des troubles) avec une prévalence **de 10 %**; suivie par l'anxiété et l'irritabilité qui ont été notés chez **6 %** des patients élevant ainsi la prévalence des troubles jugés mineurs à **16 %**. A l'inverse la

dépression n'a été observée que chez une seule malade **1 %**, de même un seul cas de comportement hystérique a été noté **1 %** : Soit **2 %** de nos patients uniquement qui ont eu un trouble psychiatrique cortico-induit jugé sévère.

Ces résultats vont dans le même sens, que ce qui a été dit dans la littérature à propos de la prévalence beaucoup plus élevée des troubles mineurs à modérés comparativement aux autres troubles jugés sévères (tableau VI).

Tableau VI: Comparaison des prévalences des troubles psychiatriques mineurs et majeurs dans les différentes études précitées

Etudes réalisées	Années d'étude	Prévalence des troubles psychiatriques mineurs	Prévalence des troubles psychiatriques majeurs
<u>NEWCOMER et al</u>	<u>2006</u>	<u>28%</u>	<u>6%</u>
<u>CORNIC et al</u>	<u>2008</u>		<u>5%</u>
<u>Notre étude</u>	<u>2009</u>	<u>16%</u>	<u>2%</u>

7. Risque infectieux :

La majoration du risque infectieux secondairement à la prise de corticothérapie est un phénomène bien connu de tous les praticiens.

Il repose sur une plausibilité biologique solide, et sur d'innombrables observations médicales rapportées, et ce dès les années 1950 date des premières utilisations des corticoïdes. Cependant, si ce risque est bien réel ; vu que les glucocorticoïdes ont un effet délétère sur les différents acteurs de l'inflammation et vu qu'ils diminuent significativement la réponse immunitaire (surtout cellulaire) [cf. chapitre : actions pharmacologiques des corticoïdes] ; il reste toutefois difficile à quantifier car il existe d'innombrables facteurs pouvant interférer dans la survenue d'infections tels le terrain lui-même ou bien les autres traitements immunosuppresseurs [145].

Une méta-analyse regroupant 71 essais cliniques randomisés menés en double insu et comparativement à un placebo couvrant la période allant du 1960 à 1988 sur un total de

2111 adultes ayant reçu une corticothérapie systémique et comparés à 2087 patients contrôlés a été publiée dans la littérature [144]. Les résultats de cette méta-analyse ont permis de conclure qu'il existe une augmentation statistiquement significative du risque infectieux liée à l'usage des corticoïdes avec un *risque relatif aux alentours de 1,6* : Ainsi pour 100 patients corticotraités : 12,7 développeraient des infections contre 8 dans le groupe placebo. La relation entre risque infectieux et dose journalière des corticoïdes a été également étudiée, les résultats obtenus sont les suivants :

- ❖ Absence de complication infectieuse pour des doses inférieures à 10 mg d'équivalent prednisone
- ❖ Le RR d'infections paraît atteindre 2,1 dès qu'on dépasse 20 mg d'équivalent prednisone
- ❖ La dose cumulée des corticoïdes administrés joue elle-aussi un rôle dans la survenue d'infections ainsi à des *doses cumulées de 700 mg d'équivalent prednisone ou plus, le RR est égal à 2*, selon la même méta-analyse.

Si cette méta-analyse avec sa puissance statistique a permis de clairement démontrer le risque infectieux associé aux corticoïdes et de le quantifier, elle présente cependant certaines limites, que les auteurs ont eux même souligné dans leur discussion : En effet, elle n'a pas pu, par manque d'informations, étudier les différents résultats en fonction du sexe et de l'âge des patients, de même et vu que la nature des complications infectieuses n'était pas toujours spécifiée dans leur base de données, les auteurs n'ont pas pu établir la relation entre type d'infection et dose de corticothérapie. Autre point très important, c'est que *nous ne pouvons pas nous fier aux valeurs trouvées dans cette méta-analyse de 10 mg de prednisone/j et de dose cumulée de 700 mg d'équivalent prednisone comme étant des limites de sécurité* vue que cette étude a exclu les patients ayant des multi pathologies ou bien des traitements associés susceptibles de majorer le risque infectieux.

Le chiffre de 1,6 calculé dans la précédente méta-analyse comme risque relatif de survenue de complications infectieuses lors d'une corticothérapie systémique a été retrouvé également dans une étude de cohorte de 609 personnes atteintes de PR et suivies en

moyenne pendant 12 ans [146]. Cette étude a en effet estimé le *RR* à 1,56 mais n'a pas pu établir de relation entre le risque infectieux et la dose et à la durée de la corticothérapie.

Quant à la question est-ce que la durée de la corticothérapie influence-t-elle le risque de survenue d'infections ?

Une ancienne étude [147] s'y est intéressée, et les résultats obtenus ont permis de conclure qu'à la dose journalière de 40 mg d'équivalent prednisone, il fallait approximativement 2 semaines pour qu'il y ait négativation de la réaction tuberculinique [IDR] ; marqueur indirect de l'altération de l'immunité à médiation cellulaire. Toutefois, ces résultats ne sont pas significatifs ; puisqu'une étude menée en Corée du sud [148] sur 269 patients traités pour connectivite, entre 1990 et 1995, a montré qu'il existe une *augmentation indéniable du risque de tuberculose lors de l'administration ponctuelle de bolus de méthylprednisolone*. Ainsi, il paraît que le risque infectieux lié aux corticoïdes est plus en rapport avec la dose cumulée qu'avec la durée de corticothérapie, et une administration ponctuelle de fortes doses de corticoïdes entraînerait le même effet que des doses modérées pendant une longue période.

Une étude plus récente [149] publiée a mis le point sur *le taux de TCD₄* comme étant un marqueur fiable pouvant prédire la survenue d'une infection *lorsqu'il est < 250 éléments/mm³*. Cette même étude a exclu le risque infectieux pour des doses < 10 mg de corticoïdes.

Le lien entre le mode d'administration des corticoïdes et la survenue d'infections n'a quant à lui pas intéressé les chercheurs et il n'existe pas de données dans la littérature incriminant une voie plus qu'une autre [145].

La grande question qui se pose à tout praticien amené à prescrire de la corticothérapie est relative à la nature des infections dont l'incidence et/ou la gravité sont majorées par sa prescription. La réponse à cette question réside dans les propriétés pharmacologiques des corticoïdes. En effet, si ces derniers ont une activité anti-inflammatoire et immuno-modulatrice complexe et multifactorielle, ils agissent essentiellement sur les PNN au site de l'inflammation et réduisant ainsi leur activité bactéricide [167] de même ils altèrent très

fortement l'activité des lymphocytes T et donc l'immunité à médiation cellulaire [168]. Le résultat de ces deux actions combinées c'est que le patient corticotraité est à la fois à la merci des germes banaux et opportunistes [168]. Ceci explique d'ailleurs la grande multitude d'infections rapportées lors de la corticothérapie qui incluent aussi bien les infections bactériennes telles les pneumonies banales (à staphylocoque aureus, Streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae), les infections à germes intracellulaires (listeria monocytogenes, legionella pneumophila) et la tuberculose ; que les infections virales qui peuvent parfois prendre des formes sévères [168].

Malheureusement, il n'existe pas de données pouvant hiérarchiser ces différentes infections en fonction de leur incidence [145].

Le tableau VII rapporte les principales infections observées lors d'une prise de corticothérapie [150-153].

Tableau VII: Principales infections rapportées lors de la corticothérapie.

Infections bactériennes	Infection à pyogènes : staphylocoques, BGN... Salmonelloses Listérioses Nocardiose Tuberculose
Infections virales	Herpès VZV CMV Hépatites virales B et C
Infections fongiques	Pneumocystose Aspergillose Cryptococcose Candidose
Infections parasitaires	Anguillulose Toxoplasmose

Le tableau VIII relate les principaux agents pathogènes en fonction du déficit immunitaire [168] :

Tableau VIII: Principales infections rapportées lors de la corticothérapie et les déficits immunitaires en cause.

Principal déficit immunitaire	Bactéries	Champignons	Virus	Parasite
Déficit de l'immunité cellulaire	Mycobacterium spp Listeria monocytogenes Nocardia	Pneumocystis Jiroveci cryptococcus Néoformans	CMV EBV VZV	Toxoplasma Gondii Strongyloïdes Stercoralis
Déficit de l'immunité humorale	Streptococcus Pneumoniae Haemophilus Influenzae			
Déficit de la fonction et du nombre de PNN	Staph aureus Strepto spp Nocardia spp E. coli Pseudomonas Aerugisona Klebsiella Pneumoniae Autres entérobactéries			

Cette multitude de germes ne facilite guère la tâche au praticien surtout si on sait que les corticoïdes en altérant les différents médiateurs de l'inflammation, diminuent parfois la symptomatologie clinique ou encore la modifient.

En médecine interne, le problème est double voire triple puisqu'à l'immunodépression causée par les corticoïdes s'ajoute celle due à la pathologie causale et aussi aux autres immunosuppresseurs utilisés en association [169] cela d'une part, et d'autre part, l'aspect clinique de l'infection peut parfois mimer en tout point une poussée inflammatoire [178], d'où l'intérêt de toujours suspecter une infection [150] devant une aggravation des symptômes cliniques.

D'ailleurs, plusieurs articles relatent des cas où l'infection a été prise pour des manifestations de la maladie causale ce qui a entraîné un grand retard diagnostique et thérapeutique. [179]

Nous avons colligé 28 infections chez nos patients soit une prévalence de 38,8% dont 20 étaient d'origine bactérienne.

7-1 Corticothérapie et tuberculose :

Si des cas de tuberculose maladie ont été rapportés dès les premières utilisations des corticoïdes [154], l'incidence de cette complication infectieuse dans les populations corticotraitées est très variable selon les études.

Les anciennes études américaines menées sur de grandes séries de patients asthmatiques corticotraités suggéraient un risque très faible. Ainsi, uniquement 34 patients ont développé la tuberculose au sein d'une population de 11.000 asthmatiques dans l'étude de Mayfield en 1960 [155], de même Lieberman n'a rapporté que 3 cas de tuberculose parmi les 2830 asthmatiques corticotraités de sa série. [156]

Les études portant sur le pourcentage des patients ayant reçu une corticothérapie au sein des malades tuberculeux, ont avancé des chiffres variant de 3 à 20% selon les centres hospitaliers où se sont déroulées [157,158].

D'autres études plus récentes se sont intéressées à l'incidence de la tuberculose chez les patients souffrant d'une pathologie inflammatoire ou dysimmunitaire pour laquelle ils

reçoivent une corticothérapie. Ces études ont rapporté des valeurs variables. A Singapour, sur 311 cas de lupus traités par corticothérapie générale, 16 cas *soit 5%* se sont compliqués de tuberculose et ce avec une dose journalière de 15 mg j⁻¹ d'équivalent prednisone [159]. Une étude Coréenne a avancé un chiffre de 7,8% sur 46 mois c.à.d. une incidence de 2%, soit 5 fois l'incidence de la tuberculose dans la population générale de ce pays [160]. En Inde, cette incidence serait de l'ordre de 6% [166] chez les sujets corticotraités, alors qu'en Grèce, une étude faite sur 450 malades souffrant de pathologies inflammatoires sous corticoïdes et suivis pendant 6 ans n'a colligé aucun cas de tuberculose [161]. En France, et sur toutes les maladies systémiques observées dans le service de médecine interne de l'hôpital parisien *La pitié Salpêtrière*, uniquement 16 cas de tuberculose ont été documentés et ce sur une période s'étalant de 1976 - 1993 soit 17 ans [164], dans ce même pays ; une étude plus récente réalisée entre 1993 et 1998 au niveau de trois centres hospitaliers universitaires a rapporté 9 cas [165].

Dans notre pays, une étude rétrospective sur la maladie de Takayashu entre 1988 et 1999 faite à Rabat [163] ; a retrouvé que 8,5% des malades ont eu une tuberculose.

La grande disparité de ces résultats peut semer le doute quant à la responsabilité réelle de la corticothérapie dans la survenue de la tuberculose.

Une étude cas témoin récente menée dans la population générale au royaume uni [162] lève le doute *et confirme que les corticoïdes administrés à des doses supra physiologiques c.-à-d. > 7,5mg dans les 120j précédant le diagnostic de tuberculose ; constituent un facteur de risque indépendant de la tuberculose.*

Ce risque n'étant plus retrouvé chez les sujets ayant arrêté leur corticothérapie depuis plus de 6 mois. En effet, dans cette étude le *pourcentage des patients corticotraités dans la population des tuberculeux est de 10,3% alors qu'il n'est que de 1,9% dans la population générale soit un OR=7,0 [IC 95%].* Cette même étude affirme que le risque augmente avec les doses élevées.

Ce même constat a été souligné par l'étude Coréenne qui suggère que l'incidence de la tuberculose dépend plus de la dose journalière et de la dose cumulée des corticoïdes qu'avec le statut tuberculeux initial du malade [160].

Sachant que l'exposition à des doses \geq à 15 mg d'équivalent prednisone pendant plus d'un mois inhibe les réactions tuberculiques cutanées, cette dose a été choisie comme pouvant constituer un facteur de risque de tuberculose maladie par « *l'American Thoracic Society* » [145] qui dès 1971 a recommandé l'instauration d'une prophylaxie à base d'INH [isoniazide] pendant 6 mois ou plus pour tous les patients ayant une IDR >10 mm et traités par cette dose de corticoïdes pendant plus de trois semaines. Cependant, cette attitude reste controversée par plusieurs auteurs et il n'existe aucune étude ayant un niveau de preuve suffisamment élevé pour pouvoir déterminer avec certitude la dose et/ou la durée à partir desquelles le risque de développer une tuberculose maladie devient trop important [145].

Cependant, et si on ne sait pas actuellement quand et à partir de quelle dose, les corticoïdes entraînent une réactivation des « BK dormants », tous les auteurs sont unanimes pour témoigner de la gravité que prend souvent la maladie tuberculeuse chez les patients corticotraités [145, 164–165].

Cette gravité résulte de la dissémination de la maladie ; plusieurs foyers pouvant être touchés au même moment, et est majorée par le retard diagnostique qui émane quant à lui, des atypies aussi bien cliniques que radiologiques, et de la faible sensibilité des examens bactériologiques et même de la PCR pour la mise en évidence des BK chez les sujets corticotraités [165].

Dans notre série, aucun cas de tuberculose n'a été noté malgré l'état d'endémicité tuberculeuse de notre pays et les fortes doses de corticoïdes administrées. Ceci peut être expliqué en partie par la systématisation des examens cliniques et para cliniques avant l'instauration de la corticothérapie et est probablement aussi dû au faible effectif des patients suivis.

7-2 Corticothérapie et infections virales :

Bien que les infections bactériennes constituent la grande majorité des infections rencontrées lors de la corticothérapie, un bon nombre d'infections virales ont été rapportées dans la littérature.

Les infections les plus observées sont dues au virus du groupe Herpès virus : HSV, VZV, CMV, EBV ou bien à une réactivation de virus latents tels l'hépatite B et C [145, 168, 180].

Une étude portant sur les aspects cliniques des infections à CMV chez 23 patients souffrant de connectivites diverses à Tokyo avait suggéré que les patients qui recevaient des bolus de corticoïdes associés au cyclophosphamide avaient le risque le plus élevé de développer une infection à CMV, et qu'en général, les patients qui avaient une « CMV antigénémie » avaient une plus forte susceptibilité aux infections opportunistes telle la pneumocystose [181].

Quant aux aspects cliniques de cette infection, cette étude ainsi que d'autres [182,183] soulignent le fait que le CMV peut prendre plusieurs aspects cliniques tels, un infiltrat ou des cavités pulmonaires, une péricardite aigue, une hémorragie gastro-intestinale, une rétinoopathie et ; dans des cas particuliers ; simuler une pathologie de Crohn [184] ou encore mimer une poussée lupique [177]. Souvent donc ; les symptômes sont non spécifiques d'où l'intérêt d'y penser surtout chez les sujets âgés qui paraissent encore plus exposés à ce germe [185].

Les moyens diagnostiques fiables dont on dispose pour confirmer une infection à CMV sont : la virémie (isolation du virus dans le sang), l'antigénémie (mesure de la quantité du pp65 dans les leucocytes périphériques) et la quantification du génome viral dans le sang ou « DNAemia » [175, 248] ; des méthodes plus récentes permettant de détecter le CMV dans le sang et de le quantifier en temps réel grâce à la technique de PCR ont été commercialisées en Europe et sont tout aussi fiables [176]. Quant aux moyens thérapeutiques ; on dispose actuellement de deux procédés : le traitement conventionnel à base d'antiviraux virostatiques mais qui s'avèrent souvent inefficaces chez les personnes immunodéprimées et l'immunothérapie par transfert de lignées cellulaires T anti CMV qui a donné des résultats prometteurs [249, 250]. Une autre étude très récente publiée en Août

2009 a été menée sur une cohorte de 121 patients souffrant de dermatomyosite primaire ou associée à un néoplasme, s'est intéressée à l'incidence ainsi qu'aux différents facteurs de risque des infections à Herpès virus [186].

Dans cette étude 20 patients avaient développé une infection à Herpès virus sur un total de 121 patients et selon l'équipe de L. Fardet qui a réalisé l'étude, la relation entre prise de corticoïdes et infection à Herpès virus était très significative statistiquement avec un HR=3,71. Les aspects cliniques de ces infections étaient multiples. Une étude menée en Allemagne sur 1400 malades souffrant de pathologies systémiques variables et suivis de 2000 à 2007 ; a montré que l'herpès simplex virus peut parfois être responsable d'infections respiratoires basses chez les sujets corticotraités au même titre que les agents pathogènes classiques responsables de pneumonies [187]. Quant au VZV : quelques cas graves de varicelle ont été rapportés, ils concernent des patients n'ayant jamais eu la varicelle auparavant ou qui commencent une corticothérapie durant la phase d'incubation de celle-ci [188-190] ; cependant, aucune étude de niveau de preuve assez fort n'a permis d'établir d'association entre corticothérapie et varicelle [145]. Les zones déclenchés par l'instauration d'une corticothérapie, rapportés dans la littérature sont décrits comme volontiers étendus à plusieurs dermatomes et très sévères [186,191].

Tout comme le VZV, le virus de l'hépatite B est réactivé par les corticoïdes ; et ce dans 50 % des cas. Deux mécanismes différents sont incriminés : l'immunodépression et un effet direct sur le génome du virus [145, 191 et 192]. Ceci impose une recherche systématique de ce virus avant tout démarrage de la corticothérapie de même que l'instauration d'un traitement antiviral à base de la lamivudine [191,193] [cf. chapitre recommandations].

Le même cas de figure se pose avec le virus de l'hépatite C [145,191] où la virémie augmente 48 à 72 h après l'administration de fortes doses de corticoïdes mais on ne connaît pas encore le mécanisme de cette augmentation de la réplication virale. Certaines observations ont décrit des réactivations virales symptomatiques très graves [194]. L'effet des corticoïdes sur ce virus est réversible à l'arrêt du traitement [195-196].

Le rapport entre corticothérapie et VIH paraît être différent, puisque plusieurs équipes ayant testé l'effet de la corticothérapie chez les sujets infectés par le virus du Sida et l'ayant administrée à des doses de 0,3mg à 0,5mg/kg/j d'équivalent prednisone pendant une durée de six mois à 10 ans, associée ou non à un traitement antirétroviral ont remarqué un retard de la décroissance du taux des LTCD₄ sans élévation de la charge virale [197–199]. Cet effet résulterait ; selon d'autres études [197,200] ; de l'inhibition par les corticoïdes de l'apoptose des lymphocytes T CD₄ non infectés par le virus. Malheureusement la survenue d'ostéonécrose aseptique de la hanche reliée à la corticothérapie a amené à interrompre ces essais cliniques [145].

Dans notre série un seul cas de zona a été noté sinon ; aucune autre infection virale n'a été signalée. Ceci est ; sans aucun doute ; dû à un manque d'informations notées par écrit sur les dossiers d'une part et d'autre part à l'absence de réalisation systématique des sérologies ; des hépatites B et C.

Et qui sait ? Probablement des infections à CMV ont été prises à tort pour des poussées inflammatoires.

7-3 Corticothérapie et infections fongiques invasives (IFI):

Depuis les années 1990, et avec la grande épidémie du Sida, les infections fongiques invasives (IFI) sont devenues une cause importante de morbi-mortalité à travers le monde [201]. Les patients corticotraités à long terme représentent une des cibles principales de ces infections opportunistes vu la profonde altération de leur immunité [201]

De multiples études [202–205] ont démontré que ce risque s'accroît avec les fortes doses et la durée prolongée de la corticothérapie et qu'à l'inverse une thérapie alternée diminuerait ce risque [206 et 207] puisque selon Dale et al [208], durant ce type de thérapie la cinétique des leucocytes redevient normale par moments. Malheureusement, les corticoïdes n'augmentent pas seulement la malchance d'avoir ce type d'infections mais participent indirectement au retard diagnostique à cause de leurs propriétés anti-inflammatoires qui diminuent l'intensité des symptômes [201]. De même, il paraît qu'ils diminuent l'efficacité des antifongiques [201] qui rend parfois ces infections mortelles.

Les données de la littérature ne permettent pas d'hierarchiser les infections fongiques en fonction de leur incidence, mais celles qui sont le plus rapportées sont les *aspergilloses*, les *pneumocystoses* et les *cryptococcoses*.

Selon l'article publié sur les infections fongiques et glucocorticoïdes [201], les corticoïdes augmentent in vitro la virulence de plusieurs espèces d'aspergillus ce qui en plus de l'immunosuppression cortico induite ; augmente encore plus la fréquence et aggrave les formes cliniques de cette infection.

Une analyse portant sur 331 patients ayant bénéficié d'une greffe de moelle [202] a montré que l'utilisation d'une dose élevée de corticoïdes (0,5–1 mg/kg/j) augmente 6 fois le risque de développer une aspergillose comparativement à une dose plus faible (0,25 mg/kg/j). Plusieurs études confirment ces résultats aussi bien chez les transplantés d'organes ; que chez les patients souffrant de connectivites et traités par corticoïdes [201]. Une étude conduite au Brésil a trouvé que 15% des causes de la mort chez des sujets souffrant de LES identifiées lors d'autopsie, étaient dues à des infections aspergillaires [209].

Quant aux aspects cliniques de cette infection, la corticothérapie semble favoriser les formes invasives avec *dissémination hématogène* à partir des lésions pulmonaires et avec parfois des *localisations cérébrales* [210], des *associations entre plusieurs formes cliniques* sont également possibles lors de prise de corticoïdes ce qui rend le diagnostic parfois très difficile [211]

Une étude rétrospective multicentrique a colligé 9 cas d'aspergillose chez des malades souffrant de connectivites et traités par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs et a analysé 54 cas rapportés dans la littérature [212] ; la conclusion des auteurs a été que les signes révélateurs des aspergilloses étaient aspécifiques et torpides et que l'évolution reste sévère mais qu'un traitement spécifique précoce peut permettre une guérison complète.

Une autre étude rétrospective étudiant les infections fongiques invasives survenant chez des sujets atteints de LES avait retrouvé que le *cryptocoque néoformans* était le premier germe opportuniste qui a causé 7 cas d'infections fongiques invasives sur 15 recensées durant une période de 35 ans [213]. Sept cas d'IFI ont été mortels dans cette série Taïwanaise dont 6

étaient dus au cryptococcus néoformans, selon les auteurs de cet article une dose faible de corticoïdes <0,5mg/kg/j était statiquement reliée à un risque plus élevé de l'infection cryptococcique alors que des doses élevées administrées après le diagnostic de l'infection majoraient le risque de mortalité. Ces mêmes conclusions ont été confirmées par d'autres études [201]. L'explication de cette prédisposition des sujets corticotraités à développer des infections cryptococciques sévères voir mortelles a été révélée par plusieurs études [215,214]. En effet, il a été démontré que chez ces personnes, les *macrophages alvéolaires* étaient incapables d'ingérer le *C. Néoformans* qui passait à travers les capillaires pulmonaires et causait une *fongémie* et par la suite une cryptococcose disséminée avec notamment des localisations méningées très graves. Notons cependant que la pathologie causale, notamment le lupus constitue également un facteur de risque indépendant [213]. L'autre infection fongique très répandue chez les sujets corticotraités est sans aucun doute la *pneumocystose* [145, 168, 201]. Celle-ci a été fréquemment retrouvée aussi bien chez les sujets souffrant de connectivites, que chez les cancéreux ou chez ceux qui ont bénéficié d'une transplantation d'organes, c.-à-d. chez tous les sujets qui ont reçu une corticothérapie au long cours [201,216 et 217]. Une étude menée par Yale and Limper [218] a montré que *90% des sujets qui ont eu le PCP: (pneumocystis - carinii -pneumoniae) avaient reçu les corticoïdes dans le mois qui a précédé le diagnostic*. Ce risque paraît très grand au-delà de 16mg/j pendant 8 semaines [217]. La pneumocystose paraît compliquer encore d'avantage la granulomatose de Wegener [219]. Cette même étude a estimé que chez ces malades recevant la corticothérapie systémique l'adjonction d'un autre agent cytotoxique a fait que l'incidence de la PCP atteignait 6% alors que son taux de mortalité dépassait 30%.

Les candidoses systémiques sont également une complication infectieuse fongique invasive bien connue des corticoïdes [201] et sont dues à plusieurs autres espèces outre que le *Candida Albicans* [201].

D'autres infections fongiques ont été rapportées dans la littérature mais beaucoup moins fréquemment comme les *histoplasmoses* œsophagiennes vues surtout chez les sujets

corticotraités souffrant de reflux gastro-œsophagien [220–221]. TONES. Et al ont constaté que 43 % de leurs patients qui ont eu une histoplasmose systémique ont reçu dans le mois précédant le diagnostic une corticothérapie [222]. Selon une autre étude, cette histoplasmose aurait des caractéristiques histologiques atypiques avec de discrets granulomes à cause des propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes [223].

Dans notre étude et mis à part 7 cas d'infections mycosiques cutanées ; nous n'avons pas noté d'infections fongiques chez nos patients.

7-4 Corticothérapie et infections parasitaires:

Une infection parasitaire est fréquemment rapportée lors de la corticothérapie : *l'anguillulose*. L'anguillulose est une nématodose due à plusieurs espèces de Strongyloïdes mais le plus fréquemment au Strongyloïdes Stercoralis [227].

Cette parasitose sévit à l'état endémique dans les pays tropicaux et subtropicaux et on estime qu'environ 100 000 000 de personnes en sont infectées à travers le monde [227].

L'Homme s'infecte par voie transcutanée par la forme larvaire. Le cycle parasitaire est complexe conférant au Strongyloïdes Stercoralis la possibilité d'auto infection et de ce fait la persistance à long terme dans l'organisme [227]. Chez une personne immunocompétente, l'anguillulose peut être tout à fait asymptomatique à la phase chronique, ou engendrer des manifestations gastro-intestinales et/ou respiratoires très modérées [145, 227, 231]. Parfois seule l'hyper éosinophilie sanguine est le témoin indirect de cette parasitose [145,231]. A l'inverse, un sujet immunodéprimé (malnutrition, HIV, corticothérapie) risque de développer *un syndrome d'hyper infection* ou encore une *infection disséminée mortelle* (figure 33) [145, 224–227 et 229–231]:

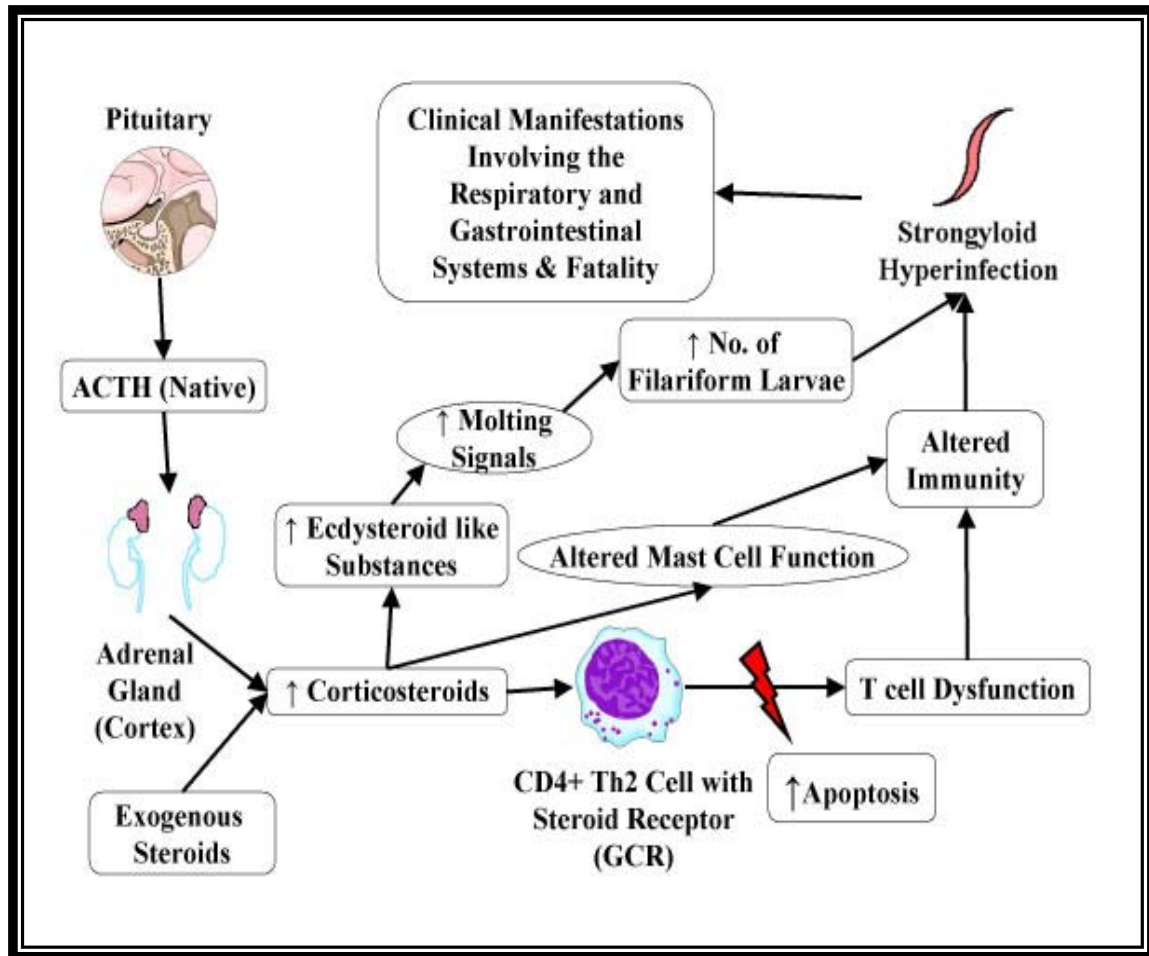


Figure 33 : Physiopathologie de l'anguillulose maligne chez les sujets corticotraités [227]

En effet, les corticoïdes entraînent un syndrome d'hyper infection (c.-à-d. une énorme multiplication et migration larvaires) par 2 mécanismes différents :

- ❖ L'immunodépression qu'ils engendrent et tout spécialement par l'altération de l'immunité médiée par les lymphocytes Th2.
- ❖ La majoration de la virulence des larves.

Une étude cas témoin faite aux USA a montré que le RR de faire une anguillulose maligne après corticoïdes est de 3,3 [145].

Le syndrome d'hyper infection se manifeste cliniquement essentiellement par des manifestations digestives et respiratoires [224,227] (Le tableau IX).

Tableau IX: Principales manifestations du syndrome d'hyper infection.

Symptômes digestifs	<ul style="list-style-type: none">• Crampes abdominales• Nausées – vomissements• Diarrhée liquidienne [perte de poids]• Hémorragies gastro intestinales• Sub occlusions• De rares cas de granulomes enterocoliques ont été rapportés
Symptômes respiratoires	<ul style="list-style-type: none">• Wheezing• Dyspnée asthmatiforme• Pneumonie• Hémorragie pulmonaire avec infiltrat diffus et bilatéral à la radio• Des cas de pleurésies éosinophiliques ont été rapportés.....

On parle d'anguillulose disséminée lorsque les larves atteignent d'autres organes à part les poumons et l'appareil digestif [227].

Que ce soit dans le syndrome d'hyper infection ou dans l'anguillulose disséminée, le risque de mortalité est très élevé et peut atteindre 87 % [230]. Ce taux de mortalité élevé s'explique par la fréquence des infections bactériennes secondaires [225,228]. En effet, lors de la migration des larves, et tout particulièrement lorsque ces dernières passent de la lumière intestinale à la circulation sanguine, elles transportent avec elles les bactéries "intestinales", les plus fréquentes étant les bacilles gram-négatif tels le *Streptococcus bovis*, *E. coli*, *Streptococcus fecalis*, *Klebsiella pneumoniae* et *Enterbacter sp.* Cette bactériémie à BGN peut engendrer par la suite diverses infections dont probablement les plus graves sont les méningites [225,232]

Malheureusement, et à l'inverse de la physiopathologie de l'anguillulose maligne désormais bien connue, *la stratégie diagnostique pour confirmer l'anguillulose* pose problème du fait de la faible sensibilité des différents moyens diagnostiques (tests sérologiques –

parasitologie des selles) et de la grande multitude des tableaux cliniques pouvant parfois être pris à tort pour des poussées inflammatoires.

Une extrême vigilance de la part du praticien est donc requise [145,227] et une suspicion d'anguillulose doit être de routine lorsqu'il y a séjour en zone d'endémie ou contact de la peau nue avec la boue surtout si on retrouve une hyper éosinophilie sanguine [cf. recommandations].

8. L'insuffisance surrénalienne cortico-induite :

Décrite pour la première fois dans les années 50, l'insuffisance surrénalienne cortico-induite est un effet secondaire classique de la corticothérapie systémique. Elle est même considérée actuellement et de façon unanime comme étant la première cause d'insuffisance surrénalienne secondaire [233–234, 244]. En effet, aux doses thérapeutiques (largement supérieures aux doses physiologiques), les corticoïdes exogènes inhibent l'axe hypothalamo-hypophysaire, ce qui se répercute par une baisse très importante du taux d'ACTH sanguin et entraîne par conséquence une atrophie du cortex surrénalien [233]. Il s'agit donc d'une insuffisance corticotrope qui apparaissant à l'arrêt d'une corticothérapie va se corriger spontanément et progressivement par la suite dans la majorité des cas. [234–235, 245].

L'insuffisance surrénalienne cortico-induite est très probablement reliée à la dose, la durée et au programme de la corticothérapie administrée. Cependant, cette relation reste encore mal élucidée vu la grande variabilité interindividuelle [234]. Certains auteurs estiment qu'au-delà de 20mg/j pendant 5j d'équivalent prednisolone, il y a un risque réel de développer une insuffisance surrénalienne cortico-induite [245]. Un point essentiel à noter et qui ressort dans toutes les études, c'est que cette insuffisance corticotrope est souvent asymptomatique [237–238, 246]. Les signes cliniques apparaissent surtout lors de situations de stress à savoir en cas d'infection, d'opération chirurgicale ou autres situations durant lesquelles, l'axe hypothalamo hypophysaire encore inhibé, le corps ne peut réagir convenablement et ne secrète pas assez de corticoïdes [244].

Le risque de développer une insuffisance surrénalienne aigue lors de situations de stress malgré l'absence de signes cliniques préalables a poussé les chercheurs à utiliser différents tests de laboratoire afin de dépister cette insuffisance corticotrope. Le taux basal de cortisol sanguin, le test de stimulation par des doses standard d'ACTH et le test à l'o CRH (ovin cortisol releasing hormone) semblent à la fois sensibles et spécifiques et donc fiables [239,242, 247].

Ces différents tests ont été utilisés afin d'évaluer la prévalence de cet effet secondaire et les chiffres retrouvés diffèrent selon les études :

- ❖ Une étude prospective réalisée sur 9 patients, souffrant de pathologie pulmonaire obstructive chronique et traités par des corticoïdes systémiques pendant 14j pour exacerbation de leur pathologie, a retrouvé que 89 % de ces patients ont eu après 14j de corticothérapie une inhibition de l'axe hypothalamo hypophysaire révélée par une mauvaise réponse au test de stimulation par l'ACTH [246].
- ❖ Les études menées sur les enfants atteints de leucémie lymphoblastique aigue et traités par corticoïdes sont nombreuses [235, 238, 240–241] et toutes ont montré des prévalences élevées variant de 50% à 100% alors que souvent les enfants étaient asymptomatiques.

(Ceci explique pourquoi certains auteurs estiment que les enfants sont plus à risque de développer une insuffisance surrénalienne cortico-induite, cependant, il n'existe pas de travaux de niveau de preuve suffisant pouvant confirmer cette hypothèse).

Dernier point, et non des moindres, est celui du temps nécessaire de retrouver une fonction surrénalienne normale (time of recovery) : Une fois encore la variabilité individuelle est telle que pour une dose et durée de corticoïdes similaires, le délai peut varier du simple au double voire plus. [236,240]. Une étude menée sur 17 enfants atteints de leucémie lymphoblastique aigue âgés entre 2 et 15 ans ;dont 10 traités par 60mg de prednisolone pendant 5 semaines et 7 par 10mg/m²/j de dexaméthasone durant 3 semaines ; avait retrouvé que 3 patients ont eu une fonction normale après 2 semaines, 3 autres après 7

semaines alors que 4 enfants avaient toujours une insuffisance surrénalienne après 2 mois et demi voire 4 mois après arrêt de la prednisolone, les autres enfants traités par dexaméthasone ont eu également des délais de rétablissement très variables et si 2 ont eu besoin de 2 semaines, 2 autres ont eu besoin de 7 semaines alors que les 3 derniers avaient toujours une fonction surrénalienne perturbée après 8 mois d'arrêt [240]. Une autre étude menée sur des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aigue publiée en 2004 confirme cette variabilité dans les délais de rétablissement ainsi si 46 % des enfants avaient une insuffisance surrénalienne 2 semaines après l'arrêt de la Corticothérapie, 13% ont gardé une fonction surrénalienne perturbée après 20 semaines [241]. A l'inverse, peu d'études ont été réalisées sur les malades adultes atteints de maladies systémiques et nous ne disposons pas de renseignements ni sur la prévalence de ce trouble, ni sur le délai médian de rétablissement de leur fonction surrénalienne.

Dans notre étude l'exploitation de la fonction surrénalienne n'a pas pu être réaalisée vu que les patients étaient tous encore sous corticothérapie.

9. Complications rares de la corticothérapie :

9-1 les lipomatoses cortico-induites :

Les lipomatoses cortico-induites sont un effet secondaire récemment décrit des corticoïdes. Elles sont le résultat d'une hypertrophie souvent localisée du tissu adipeux, induite par la prise prolongée de ces médicaments. Plusieurs topographies ont été rapportées. Leurs tableaux cliniques sont extrêmement variables car dépendant essentiellement du siège de la lipomatose. Ainsi, si souvent elles ne sont guère symptomatiques, certaines localisations notamment rétro orbitaire, médiastinale et épидurale entraînent un syndrome compressif bruyant et spectaculaire [258].

Les lipomatoses compliquent surtout les corticothérapies prolongées de plusieurs mois et à des doses $\geq 0,5\text{mg/kg/j}$. Leur fréquence semble sous estimée, et curieusement cette complication est exceptionnelle dans le cadre de la maladie de Cushing.

La physiopathologie de cet effet secondaire demeure elle aussi mystérieuse et impliquerait probablement une inhibition de la lipolyse du tissu adipeux brun. Quant à leur diagnostic,

la TDM et l'IRM semblent être les examens diagnostiques de référence. Notons également que la régression de ces lipomatoses cortico-induites après l'arrêt des corticoïdes n'est pas systématique.

Dans notre série, aucun patient n'a souffert de symptômes évoquant une lipomatose, cependant, l'absence d'une symptomatologie clinique ne peut éliminer à elle seule la présence de cette complication.

9-2 Le sarcome de Kaposi :

Le sarcome de Kaposi est un néoplasme induit par l'activation d'un virus HHV8 (Human Herpes virus 8) et est souvent associé à un état d'immunodéficience [259]. Les premiers cas des sarcomes de Kaposi *iatrogènes* ont été rapportés chez des transplantés rénaux sous traitement immunosuppresseurs [260] mais de plus en plus de cas de sarcomes de Kaposi survenant chez des patients atteints de maladies systémiques (telles : la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Horton, la maladie de Behcet, maladie de Crohn...) et traités par corticoïdes au long cours, ont été relatés dans la littérature [261, 262]. La régression des symptômes à l'arrêt de la corticothérapie laisse supposer un lien de causalité entre cette dernière et l'apparition du sarcome de Kaposi [263], mais la faible prévalence de ce sarcome chez ces malades par rapport aux transplantés rénaux impliquerait l'existence d'autres facteurs notamment génétiques dans la genèse de cette maladie.

Quoiqu'il en soit aucun cas n'a été observé dans notre série.

A decorative scroll graphic with a black outline and a grey shaded interior. The scroll is unrolled in the center, revealing the text. The scroll has ornate, curved ends on both sides.

RECOMMANDATIONS

RapportGratuit.com

La corticothérapie étant la thérapeutique de référence et la pierre angulaire dans la prise en charge de nombreuses maladies notamment inflammatoires et dysimmunitaires, ses effets secondaires multiples ont fait l'objet d'une littérature profuse et abondante. Toutefois, et en l'absence de travaux, multicentriques menés à grande échelle et suffisamment longtemps, permettant d'évaluer les différents moyens qui servent à diminuer les effets secondaires des corticoïdes, il n'existe hélas pas de recommandations consensuelles ayant fait leurs preuves quant à la prévention de ces effets indésirables [264]. Nous proposons donc des règles de base dictées par le bon sens et des conseils pratiques établis à la lumière de la revue de littérature afin de faire profiter à nos malades les effets bénéfiques des corticoïdes (souvent spectaculaires) tout en prévenant leurs effets néfastes.

I. REGLES DE BASE :

1. Bien poser l'indication de la corticothérapie :

En médecine interne, les indications de la corticothérapie sont nombreuses et généralement bien codifiées (elles ne font pas l'objet de notre thèse). Nous soulignons uniquement, et à titre d'exemple, quelques situations où il est recommandé de limiter les posologies des corticoïdes comme dans la PR et les autres maladies rhumatismales : (corticothérapie < 20mg/j), ou encore de la bannir comme dans les formes dermato-rhumatologiques du lupus [265].

2. Eliminer les contre-indications :

La psychose grave, le glaucome, le diabète mal équilibré, l'HTA sévère, les dyslipidémies graves, l'ulcère actif, les foyers infectieux : telle la tuberculose cavitaire, une infection virale en cours et les psoriasis généralisés sont considérés comme des contre indications [CI] par la plupart des auteurs. Par contre, en médecine interne et vue la gravité des maladies systémiques traitées, l'interniste est amené à relativiser certaines contre-indications. Il traitera le diabète ou l'HTA au même titre que la maladie dysimmunitaire par exemple [3].

3. Prescrire la bonne molécule à la bonne dose et au bon rythme.

3-1 La bonne molécule de corticostéroïdes :

En pratique, la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone sont les corticoïdes de référence en médecine interne car, tout en permettant de contrôler la maladie, leur demi-vie moyenne (12–36h) permet de limiter l'effet freinateur sur l'axe hypothalamo–hypophysaire [3].

3-2 La dose de la corticothérapie :

Elles dépendent de la maladie traitée ; à titre d'exemple :

- ❖ Maladie de Horton : 0,5 à 0,7mg/kg/j au début avec réduction des doses dès la normalisation de la CRP [C REACTIV PROTEIN].
- ❖ Lupus Graves : 1 mg/kg/j voire bolus IV.

3-3 Le rythme d'administration :

La prise matinale unique à 8h du matin est quasi consensuelle quoique basée sur peu d'arguments scientifiques. En effet, des études récentes sur la PR ont établi la supériorité de la prise des corticoïdes au milieu de la nuit (respect de la sécrétion endogène des corticoïdes et meilleurs résultats en terme de dérouillage matinal) [265].

4. Prendre en considération les interactions médicamenteuses :

Voir chapitre correspondant.

5. Expliquer au malade : Les bénéfices de son traitement, les risques, et les différentes mesures médicamenteuses et non médicamenteuses pour les minimiser [270,271].

Le but de cette explication est triple :

- ❖ Motivation du patient à suivre scrupuleusement son ordonnance médicale et à ne pas arrêter le traitement si survenue d'un ou plusieurs effets secondaires.
- ❖ Adhésion du patient aux différentes mesures adjuvantes.
- ❖ Participation du patient à sa propre auto–surveillance.

6. Surveillance régulière du patient :

Cette surveillance doit comporter un examen clinique et des examens para cliniques visant à apprécier à la fois l'évolution de la maladie et les effets iatrogènes (Voir conseils pratiques).

7. Arrêt progressif de la corticothérapie dès que la maladie le permet :

L'arrêt le plus rapide que possible du traitement corticoïde permet de limiter les dégâts voire d'empêcher la survenue d'effets secondaires qui n'apparaissent qu'à long terme tel le glaucome. [266].

Mais cet arrêt expose à trois phénomènes [267] :

- ❖ Le rebond de la maladie et aggravation de ses symptômes
- ❖ L'insuffisance surrénalienne
- ❖ Le syndrome de sevrage des corticoïdes du à l'arrêt des effets psychostimulants de ces derniers.

Un arrêt progressif est donc de mise.

II. EN PRATIQUE :

1. Réaliser un bilan pré thérapeutique :

Il vise à évaluer le terrain afin de rechercher des maladies susceptibles de se décompenser par la corticothérapie, ou encore des facteurs de risque prédisposant aux complications des corticoïdes [270, 271]. Il doit comporter une anamnèse minutieuse, un examen clinique le plus complet que possible et des examens para cliniques ciblés.

1-1 Anamnèse :

- ❖ *Age* : l'âge étant un facteur de risque pour le glaucome par exemple.
 - ❖ *Sexe* : les femmes étant plus sujettes aux troubles psychiatriques.
Et pour les femmes : Le statut hormonal (c.-à-d. ménopause ou pas) ; Prise ou non d'une contraception (Effet tératogène des bisphosphonates).
-

- ❖ *Le métier*: les agriculteurs par exemple, sont en contact direct avec la boue et peuvent avoir une anguillulose asymptomatique.
 - ❖ *Les habitudes toxiques* : l'alcool, le tabac et la drogue.
L'alcoolisme et le tabagisme étant des facteurs de risque supplémentaires pour les maladies cardiovasculaires et favorisent l'ostéoporose cortico-induite
La drogue peut majorer certaines troubles psychiatriques des corticoïdes.
 - ❖ *ATCD de transfusion sanguine et/ou de rapports sexuels à risque* : dans la crainte d'une éventuelle hépatite B ou C latente.
 - ❖ *ATCD médicaux personnels et familiaux type* :
 - Diabète
 - Dyslipidémie
 - HTA
 - Cardiopathie
 - Insuffisance hépatocellulaire impliquant une réduction des doses
 - Insuffisance rénale
 - ATCD de glaucome, ATCD d'ulcère
 - ❖ *Médicaments pris simultanément* :
 - ❖ *ATCD de fracture* :
 - ❖ *ATCD infectieux* :
 - Tuberculose :
 - ATCD de tuberculose maladie
 - Contage familial de tuberculose
 - Vaccination ou pas par le BCG
 - ATCD de varicelle dans l'enfance : car risque de varicelle grave si primo-infection lors de la corticothérapie
 - IST
 - Notion de voyage dans un pays d'endémie de l'anguillulose
 - ❖ *ATCD psychiatrique* :
-

1-2 Examen clinique :

- ❖ Prise des constantes : P. T. IMC, T°, TA
- ❖ Il doit être le plus complet que possible
- ❖ Il doit rechercher tout foyer infectieux (ORL, dentaire...)

1-3 Examens para cliniques :

- ❖ Radio thorax.
- ❖ ECG.
- ❖ IDR à la tuberculine.
- ❖ Uro culture.
- ❖ Sérologies virales HBS, AC Anti HVC, HIV.
- ❖ NFS.
- ❖ Ionogramme.
- ❖ Glycémie – bilan lipidique.
- ❖ Et l'AFSSAPS recommande une ostéodensitométrie systématiquement chez tout patient débutant une corticothérapie prolongée sauf chez les femmes ménopausées [265].

En fonction des données révélées par ce bilan, des mesures appropriées seraient mises en œuvre. Ainsi, on corrigera par exemple un diabète ou une hypertension ou encore une dyslipidémie avant de démarrer la corticothérapie [3].

Les mesures visant à prévenir les complications infectieuses de la corticothérapie systémique sont résumées dans le tableau X ci-dessous [145] :

Tableau X : Mesures visant à prévenir les complications infectieuses de la corticothérapie systémique :

Infection	Contexte favorisant les complications infectieuses de la corticothérapie	Bilan pré thérapeutique	Prévention
Hépatite B Tuberculose	Sujets porteurs chroniques du VIH + de tuberculose insuffisamment traitée	Sérologie HBV Radiographie de thorax	Traitement antiviral : Traitement par exemple d'une infection tuberculeuse
Hépatite C	Sujets porteurs chroniques du VHC	Sérologie HCV	Surveillance des transaminases
	Séquelles radiologiques de tuberculose	Test tuberculinique [iDR]	
Pneumocystose	CD4 < 250/mm ³ Originaire d'une zone d'endémie	Numération des CD4 Quantiferon-TB-Gold	Antibioprophylaxie par triméthoprime et sulfaméthoxazole
	Tabagisme, diabète, corticothérapie prévue à la dose de 15 mg/j pendant au moins un mois		
	Corticothérapie prévue à une dose d'au moins 15 mg/j pendant au moins un mois		
Anguillulose	Séjour en zone d'endémie	Interrogatoire	Cure systématique d'ivermectine ou d'albendazole, Voir Tableau 2
Varicelle	Absence d'antécédent de varicelle	Sérologie VZV	
Grippe	-	-	Vaccination
Infection invasive à pneumocoque	Corticothérapie prévue aux doses de prednisone suivantes	-	Vaccination
	Enfants : ≥ 2 mg/kg par jour pendant plus d'une semaine ou ≥ 1 mg/kg par jour pendant plus d'un mois		
	Adultes : ≥ 40 mg/j durant plus d'une semaine, lors des trois mois précédents		

Tableau XI : Risque de varicelle grave chez les patients corticothérapés : attitude pratique [145] :

Définir les patients à risque de varicelle grave du fait de leur corticothérapie
Enfants ayant reçu une dose de prednisone supérieure ou égale à 2 mg/kg par jour pendant plus d'une semaine ou supérieure ou égale à 1 mg/kg par jour pendant plus d'un mois
Adultes ayant reçu une dose de prednisone supérieure ou égale à 40 mg/kg par jour durant plus d'une semaine lors des trois mois précédents
S'enquérir des antécédents de varicelle, avant l'instauration d'un traitement par corticoïdes
Si le patient rapporte une histoire de varicelle passée, on peut le considérer comme immunisé, sachant la très bonne valeur prédictive positive de l'histoire de varicelle
S'il n'y a pas d'antécédent de varicelle ou si l'histoire est douteuse : pratiquer une sérologie de varicelle
Sérologie positive : patient a priori protégé
Sérologie négative : proposer la vaccination avant l'instauration de la corticothérapie, si la situation clinique permet de retarder l'initiation du traitement. Éduquer le patient à éviter tout contact avec une personne atteinte de varicelle ou de zona et à contacter rapidement son médecin en cas d'exposition
Savoir définir une exposition au VZV
Un patient est considéré comme ayant été exposé en cas de
Contact face à face ou pendant au moins 15 minutes, dans la même pièce...
Avec un sujet présentant une varicelle ou un zona...
Dans les 48 heures précédant l'éruption et jusqu'à cinq jours après l'apparition des premières croûtes
Prise en charge en cas d'exposition chez un patient à risque de varicelle grave
Envisager l'administration de <i>gammaglobulines spécifiques anti-VZV</i> (patient vu dans les quatre jours), et/ ou l'administration d'un traitement antiviral par <i>valaciclovir</i>

2. Prescrire les corticoïdes et les mesures adjuvantes :

2-1 La prescription des corticoïdes :

- ❖ Murement réfléchi, la corticothérapie doit être adaptée en fonction de la maladie et du terrain (Réduction des doses si insuffisance hépatocellulaire par exemple).
- ❖ Les doses, l'horaire doivent être clairement expliqués au malade et notés soigneusement sur l'ordonnance.
- ❖ Tout comme les bénéfices, les méfaits de la corticothérapie doivent être bien expliqués au malade, afin qu'il n'arrête pas son traitement à la survenue d'un effet secondaire d'une part et d'autre part, pour qu'il adhère aux différentes mesures adjuvantes à la corticothérapie et qu'il participe activement à l'auto-surveillance de ces effets indésirables.

Voici une liste des effets secondaires que nous recommandons de communiquer au patient :

Tableau XII : Principales complications des corticoïdes [34,168] :

Système ou appareil	Effets secondaires	Signes ou symptômes
Système nerveux central	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles modérés [20%] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insomnie ▪ Troubles de mémoire ▪ Anxiété ▪ Labilité de l'humeur
	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles graves [1 à 6%] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dépression ▪ Manie ▪ Délires
Yeux	<ul style="list-style-type: none"> • Cataracte • Glaucome • Chorioretinopathie séreuse centrale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Souvent rien ▪ Parfois baisse de l'acuité visuelle
Endocrinien et métabolisme	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperglycémie post prandiale • Diabète • Insuffisance surrénale à l'arrêt du traitement • Dyslipidémie • Lipodystrophie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Polyurie ▪ Polydipsie ▪ Fatigue, hypotension, nausées, vomissement ▪ Faciès lunaire
Cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> • HTA et rétention hydro sodée • Athérosclérose • Hypokaliémie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enflément ▪ Crampes nocturnes
Ostéo-articulaire et musculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Ostéoporose • Ostéonécrose aseptique de la hanche • myopathie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risque de fractures ▪ Douleurs osseuses ▪ Douleurs à la marche boiterie.....
Immunitaire	<ul style="list-style-type: none"> • Susceptibilité accrue aux infections 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beaucoup plus d'infections herpétiques, de candidoses....
Peau	<ul style="list-style-type: none"> • Acné • Vergetures • Hirsutisme • Retard de cicatrisation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Peau fragile ▪ Plus de poils

2-2 Mesures adjuvantes :

Quant aux mesures adjuvantes de la corticothérapie visant à prévenir ses effets indésirables, les médecins se basent sur leur expérience personnelle, et aucun consensus n'est établi [264], d'ailleurs, il n'existe pas d'études de niveau de preuve élevé ayant testé l'efficacité de ces mesures [265] à l'exception des recommandations visant à prévenir l'ostéoporose cortisonique.

Nous proposons que les conseils suivants soient remis aux patients au même titre que l'ordonnance de leur corticothérapie.

Tableau XIII: Principaux conseils à donner à un malade démarrant sa corticothérapie [269].

Effets secondaires possibles des corticostéroïdes	Changements recommandés dans votre alimentation pour réduire ces effets secondaires	
<p>Hyperglycémie: Vous pouvez avoir une augmentation de la glycémie (taux de sucre dans le sang)</p>	<p>Mangez moins d'aliments à teneur élevée en sucres.</p>	<p><i>Aliments à teneur élevée en sucres concentrés:</i> Sucre, boissons gazeuses, bonbons et friandises, pâtisseries, gâteaux, biscuits, confitures, crèmes glacées</p>
<p>Vous pouvez avoir une enflure et augmentation de la pression artérielle dus à la rétention d'eau et de sodium</p>	<p>Mangez moins d'aliments à teneur élevée en sel (sodium). Ne salez pas vos aliments dans votre assiette.</p>	<p><i>Aliments à teneur élevée en sel (sodium):</i> Charcuteries; poisson salé ; marinades assaisonnements; sauce soya ; croustilles salés; bouillons concentrés de poulet et de boeuf; soupes et sauces en boîte.</p>
<p>Vous pouvez avoir une perte de potassium dans le sang</p>	<p>Mangez plus d'aliments riches en potassium</p>	<p><i>Aliments riches en potassium:</i> Fruits séchés en quantités limitées, bananes, avocats, oranges et autres fruits frais; pommes de terre, épinards,</p>

Complications de la corticothérapie dans un service de médecine interne

		artichauts, feuilles de betterave, brocoli, chou de Bruxelles; sardines, germe de blé, pains et céréales de grains entiers; cacao et chocolat (70% de cacao et plus)
Vous pouvez avoir un affaiblissement des os dû à une diminution de la capacité du corps d'absorber le calcium (ostéoporose)	Mangez plus d'aliments riches en calcium.	<i>Aliments riches en calcium:</i> lait, fromage, yaourt; sardines avec les os; légumineuses, noix et graines; légumes verts feuillus comme les choux et le brocoli.
Vous pouvez avoir une perte de protéines des muscles	Mangez plus d'aliments riches en protéines.	<i>Aliments riches en protéines:</i> Viande, poisson, fruits de mer et volaille; fromage et œufs; légumineuses;
Vous pouvez avoir une augmentation du taux de cholestérol et des triglycérides dans le sang Vous pouvez avoir une augmentation de l'appétit et un gain de poids	Diminuez le gras et le cholestérol dans votre alimentation. Essayez de diminuer vos calories.	<ul style="list-style-type: none"> • Evitez les fritures. Faites plutôt une cuisson au four, griller ou pocher les aliments. • Enlevez le gras de la viande avant la cuisson. • Choisissez des coupes de viande plus maigres. • Ne mangez pas de viande rouge plus de trois fois par semaine. Mangez plus de poisson ou de volaille. • Choisissez le lait 1% ou le lait écrémé plutôt que le 3,5% • Choisissez les fromages [15% m.g. ou moins] et les yogourts faibles en gras [1% m.g. ou moins]. • Évitez le beurre, la crème et les sauces riches.

- ❖ Nous insistons sur le point qu'il faut manger un peu moins salé et qu'il faut bannir le régime désodé strict ou tout au plus le réserver aux insuffisants rénaux ou cardiaques ; car ce régime est sans aucun bénéfice thérapeutique sur l'HTA cortisonique vu que le mécanisme de cette dernière est tout à fait différent [27].
- ❖ La supplémentation potassique systématique ne fait pas l'unanimité des équipes, certaines ne la préconisent qu'en cas d'hypokaliémie confirmée biologiquement. Dans notre contexte et vu le manque de moyens de nos patients, il est donc préférable que la supplémentation potassique soit systématique pour des doses de corticoïdes ≥ 20 mg/j d'équivalent prednisone. Les spécialités à libération intestinale prolongée sont préférables.
- ❖ La supplémentation vitamino-calcique à des doses physiologiques c.-à-d. à raison de 1000 mg/j de Ca^{++} et de 500 UI de vitamine D figure dans toutes les recommandations récentes pour prévenir l'ostéoporose cortico-induite [3, 264, 265, 270, 271].
- ❖ Enfin, nous recommandons l'adjonction d'un anti H_2 ou d'un IPP uniquement si combinaison à un AINS ou si ATCD d'ulcère ou encore lors de symptômes gastriques [3,265].

2-3 Stratégies préventives de l'ostéoporose cortisonique :

La large utilisation des corticoïdes d'une part, et leur grand risque fracturaire, lourd de conséquences invalidantes, d'autre part, a fait de l'ostéoporose cortisonique une affection rhumatologique à part entière et un problème de santé publique.

Ceci a motivé plusieurs recherches scientifiques durant les vingt dernières années et a permis l'acquisition de nombreuses connaissances épidémiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques. Le fruit ultime de ces avancées a été l'élaboration de diverses stratégies préventives et thérapeutiques [272-274].

Avant de citer ces différentes recommandations, rappelons que l'ostéoporose cortisonique est une complication *précoce* des corticoïdes ce qui *impose des mesures préventives efficaces dès l'instauration de la corticothérapie*.

L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé « l'AFSSAPS » a bâti sa stratégie préventive de l'ostéoporose cortisonique sur trois points essentiels [272] : Evaluer le risque de fracture ; appliquer des mesures générales afin de le diminuer et discuter une éventuelle thérapie aux Bisphosphonates.

❖ *Evaluer le risque de fracture :*

- Toute personne débutant une corticothérapie systémique de 3 mois ou plus et, ce qu'elle que soit sa dose, est considérée à risque de faire une fracture ostéoporotique.
 - Il faut rechercher les autres facteurs de risque :
 - L'âge avancé
 - Le sexe : les femmes étant plus sujettes aux fractures
 - IMC
 - L'hypogonadisme : en particulier la ménopause chez la femme
 - L'exposition au tabac et à l'alcool
 - L'immobilisation, l'amyotrophie, la mobilité réduite
 - ATCD de fractures
 - ATCD de chutes
 - Dénutrition, carences vitamino-calcique
 - Réalisation d'une ostéodensitométrie initiale.
-

- ❖ *Appliquer les mesures générales :*
 - Réduire au minimum la dose et la durée des corticoïdes.
 - Corriger les autres facteurs de risque associés ex :
 - Le THS (traitement hormonal substitutif), pour les femmes ménopausées
 - Diminuer l'exposition au tabac
 - Lutter contre l'immobilisation
 - Prescrire une supplémentation vitamino-calcique à doses physiologiques c.-à-d. 800 à 1000 mg de Ca⁺⁺ et 500 à 800 U/j de vitamine D.

 - ❖ *Discuter une éventuelle thérapie aux bisphosphonates :*
 - L'indication d'un traitement par bisphosphonates doit être discutée de principe.
 - Elle est modulée en fonction du *sexe*, du *statut ménopausique* chez les femmes, de *la valeur densitométrique* et de *la posologie du traitement cortisonique*
 - Les femmes ménopausées doivent être considérées à haut risque de perte osseuse et de fracture :
 - ✓ En cas *d'antécédent de fracture ostéoporotique*, un traitement par bisphosphonates sera mis en route.
 - ✓ En *l'absence d'antécédent de fracture ostéoporotique*, si la dose de corticoïdes est supérieure à 7,5 mg/j d'équivalent prednisone, une *densitométrie* peut guider l'indication.

Le seuil de décision thérapeutique est un T-score $\leq -1,5$.

Le T-score $\geq -1,5$, on peut se contenter d'appliquer les mesures générales et de faire un nouveau contrôle densitométrique six mois à un an plus tard. En cas de perte osseuse significative, un bisphosphonate sera prescrit en seconde intention.
-

➤ Chez les femmes non ménopausées : le risque de fracture est faible.

Un *bisphosphonate* n'est donc justifié que si le T-score est $\leq -1,5$.

➤ Chez les hommes : le risque paraît intermédiaire et la prescription du *bisphosphonate* sera également discutée si le T score est $\leq -1,5$.

- La poursuite de la corticothérapie, en particulier en cas *d'augmentation ou d'une fluctuation importante des doses, peut justifier de répéter la densitométrie un an plus tard.*

L'efficacité des bisphosphonates dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite n'est plus à démontrer, car elle fut prouvée par de nombreux essais cliniques randomisés et contrôlés [275,276]. Ces agents anti ostéoclastiques constituent de ce fait, les médicaments de première ligne dans la lutte contre l'ostéoporose cortisonique et font désormais partie intégrante de toutes les stratégies élaborées dans ce sens [277,278].

Ce succès peut paraître paradoxal puisque la cible essentielle des bisphosphonates dans le tissu est la résorption ostéoclastique qui est peu altérée au cours de l'ostéoporose cortisonique. En fait, des études histomorphométriques récentes suggèrent que ces molécules induisent une inhibition de la fonction des ostéoclastes mûres plutôt qu'un effet sur leur nombre et un effet de prévention de l'apoptose ostéocytaire ce qui permet de mieux comprendre l'action rapide et efficace des bisphosphonates dans l'ostéoporose cortisonique [279, 280].

Jusqu'à un passé très proche, seuls les bisphosphonates oraux étaient disponibles (l'alendronate : 5-10mg/j et le risedronate : 5mg/j) et les patients devaient les ingérer quotidiennement ce qui réduisait considérablement l'observance du traitement. Actuellement la recherche pharmacologique a élaboré des molécules qu'on administre par voie intraveineuse une fois par mois (l'ibandronate : 150 mg) voire une fois par an (l'acide zoledronique : 5 mg). Ces nouvelles molécules ont fait

l'objet d'essais thérapeutiques multicentriques et se sont révélées tout aussi efficaces que les anciennes et ont été mieux acceptées par les patients [281– 283]

D'autres molécules stimulant l'anabolisme osseux telles la *PTH* (parathormone) ou encore la *TIBOLONE* (stéroïde de synthèse combinant les effets œstrogènes et progestatifs) ont donné des résultats prometteurs dans la prévention de l'ostéoporose cortisonique mais ces molécules sont encore à l'étude [284].

Les américains, quant à eux ont développé une autre stratégie ainsi le comité AD HOC de l'ACR (American College of Rheumatology) considère que l'utilisation des bisphosphonates doit être systématique lorsque la dose seuil de 5mg/j d'équivalent prednisone est dépassée à la condition d'une contraception efficace chez les femmes en pré-ménopause. S'appuyant sur la notion d'une variabilité interindividuelle de la réponse à la corticothérapie, notion pourtant controversée, ces auteurs ne recommandent la prescription de bisphosphonates chez les patients déjà traités que pour des doses supérieures à 5 mg j⁻¹ d'équivalent prednisone et un T score inférieur à -1 quels que soient l'âge et le sexe, c'est-à-dire dans une stratégie de traitement curatif pur.

3. Surveillance de la corticothérapie :

3-1 Paramètres à surveiller :

Vue la gravité des maladies systémiques traitées et les dangers potentiels de la corticothérapie, une non surveillance des patients corticotraités serait une faute médicale grave et témoignerait d'une négligence extrême punissable par la loi. Le suivi des patients fait donc partie intégrante des règles de base d'une bonne corticothérapie. Son rythme dépend d'une part de la sévérité des symptômes de la maladie initiale et d'autre part de la tolérance du patient vis-à-vis des corticoïdes.

La surveillance doit être double et viser à la fois :

- ❖ La maladie traitée :
 - Symptômes cliniques :
 - Examens para cliniques : biologiques, radiologiques...
-

- ❖ La corticothérapie proprement dite :
 - L'observance du traitement : posologie, horaire...
 - L'observance du régime diététique et des autres mesures adjuvantes.
 - La tolérance du traitement.

Nous proposons dans (le tableau XIV) les différents paramètres à surveiller par l'anamnèse, l'examen clinique, les examens complémentaires.

Tableau XIV: Paramètres à surveiller lors de la corticothérapie [3, 270, 271]:

Anamnèse	Examens cliniques	Examens para cliniques
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Observance du traitement corticoïde et adjuvant. ❖ Amélioration des signes cliniques initiaux ❖ Observance du régime ❖ Appétit ❖ Troubles psychiatriques ❖ Troubles de l'humeur ❖ Anxiété ❖ Irritabilité ❖ Insomnie ❖ Baisse de l'acuité visuelle [en rapport avec une cataracte] ❖ Sd. polydipsique ❖ Céphalées, bourdonnement d'oreilles ou autres signes témoignant d'une HTA ❖ Douleurs osseuses ❖ Difficultés à marcher ou autre ❖ Faiblesse musculaire ❖ Gastralgies ❖ Tout autre signe récent : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Douleurs abdominales ▪ Signe infectieux 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Poids, IMC ❖ TA ❖ T° ❖ Rechercher tout foyer infectieux ❖ Ex. cutané ❖ Ex. ostéo articulaire ❖ Ex. cardiovasculaire ❖ Ex. pulmonaire ❖ ... ❖ Ex. ophtalmique avec mesure de la tension oculaire tous les 6 mois 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ NFS - VS ❖ CRP au moindre doute infectieux ❖ Ionogramme sanguin ❖ Glycémie à jeun et post prandiale ❖ Bilalipidique complet : TG, cholestérol [HD, OD] ❖ Ostéodensitométrie à 1 an ❖ IRM si suspicion d'ostéonecrose aseptique de la hanche ❖ Rx thorax, si suspicion d'infection pulmonaire

Rappelons un point essentiel est que les infections prennent souvent des tableaux atypiques lors de la corticothérapie, et peuvent mimer en tout point une poussée inflammatoire.

4. DEGRESSER LES CORICOIDES.

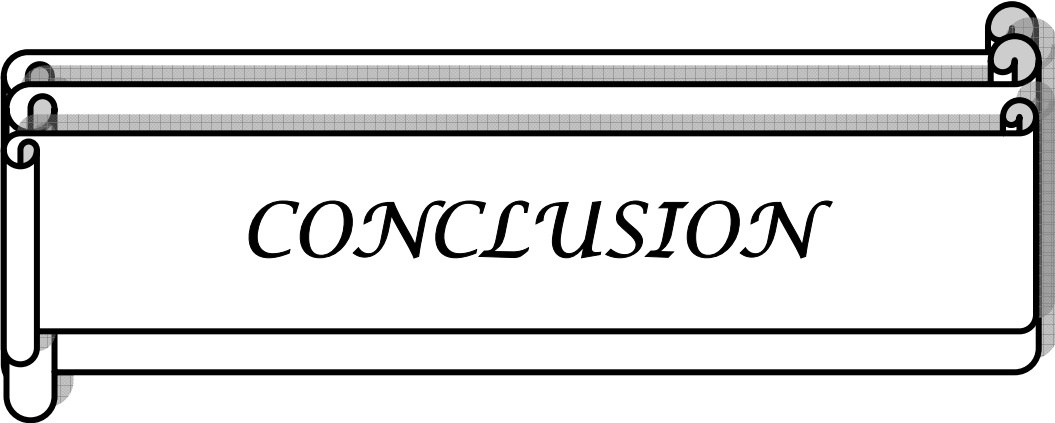
Malheureusement il n'existe point de consensus sur les conduites à tenir en pratique. Certains auteurs proposent un schéma de dégression de 10% tous les 10j, d'autres plus prudents réduisent de 5% toutes les semaines.

Certains proposent l'arrêt du corticoïde de synthèse à 5mg d'équivalent prednisone (parfois 7,5mg voire 10mg) ; d'autres suggèrent de le remplacer par l'hydrocortisone à dose de 20mg/j et de n'arrêter cette substitution hormonale qu'après avoir réalisé un test au synacthène revenu positif [265].

Dans notre contexte et vue la difficulté matérielle de nos patients, les tests au synacthène sont difficiles à réaliser, nous proposons donc une dégression très prudente de 5% toutes les semaines et d'arrêter les corticoïdes de synthèse à 5mg/j d'équivalent prednisone et de n'ajouter une supplémentation de 20mg/j d'hydrocortisone que quand la symptomatologie est évocatrice d'insuffisance surrénale ou lors de situation de stress [268].

Que faire si corticodépendance à dose élevée ?

Cette situation fréquente doit pousser le praticien à rechercher une épargne cortisonique en recourant à un traitement immunosuppresseur tout en sachant que ce dernier n'est guère anodin et qu'il nécessite également une surveillance adaptée [265].



CONCLUSION

Les corticoïdes ont constitué sans aucun doute l'une des avancées majeures de la thérapeutique médicale du siècle dernier. Grâce à eux, plusieurs vies ont été et continuent d'être sauvées tous les jours depuis plus de 60 ans. Leurs effets rapides et spectaculaires sur l'inflammation ont bouleversé le pronostic de nombreuses maladies dysimmunitaires et inflammatoires souvent invalidantes. Le revers de la médaille est que ce « traitement miracle » a une longue liste d'effets secondaires et qui ne cesse de s'allonger encore plus ; au fil du temps.

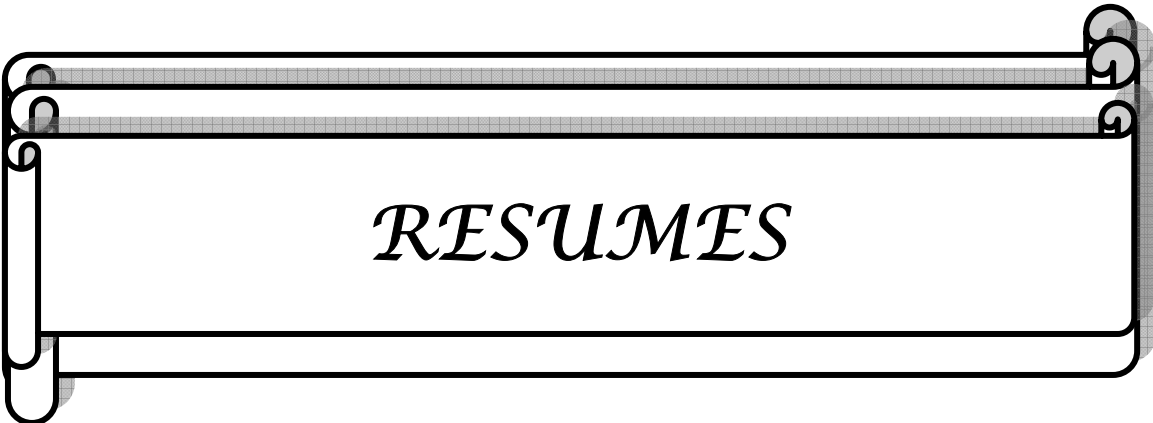
Cette étude, en focalisant sur les effets néfastes des corticoïdes a eu pour objectif de mieux les connaître afin de mieux leur faire face.

Elle a révélé que, quoique d'apparence bien connus, ces effets indésirables sont, pour une bonne partie d'entre eux, loin d'être bien cernés sur les plans épidémiologique, physiopathologique et encore moins prise en charge thérapeutique et stratégie préventive et que souvent, des recommandations consensuelles font cruellement défaut.

Des études prospectives menées à une plus grande échelle et bien ciblées seront certes les bienvenues. En attendant, des recommandations dictées par le bon sens et fondées sur les dernières acquisitions scientifiques ont été proposées dans cet ouvrage.

Enfin, et pour conclure sur une note d'espoir, nous vous annonçons que la recherche approfondie sur les mécanismes d'action intracellulaire des corticoïdes et sur leur métabolisme a permis de mettre au point des molécules tout aussi puissantes que nos corticoïdes actuels mais dénués de leurs effets secondaires [287-288]. Ces molécules sont actuellement encore au stade préclinique. Mais qui sait ?

Elles feront probablement la révolution de demain.



RESUMES

RESUME

Bien qu'indispensables dans le traitement de la majorité des maladies auto immunes et inflammatoires, la corticothérapie systémique prolongée cause de nombreux effets secondaires. Afin d'étudier ces complications et donc de mieux les prévenir, nous avons réalisé une étude rétrospective, entre Janvier 2006 et Juin 2009 au service de médecine interne du CHU Mohamed VI, portant sur les patients ayant reçu une corticothérapie systémique pendant au moins trois mois et à des doses $\geq 7,5$ mg d'équivalent prednisone.

Seuls 72 dossiers étaient exploitables sur 97 patients inclus. La moyenne d'âge a été : 35,75 ans (17--> 70ans) les femmes : 74% ; les pathologies traitées étaient, dans 58,3% des cas, des formes graves de lupus ou des maladies de Behcet avec atteinte ophtalmique. Soixante quatre patients ont reçu une dose initiale de 1mg/kg/j de prednisone alors que les huit autres ont reçu 0,25mg/kg/j. Près de 53% des patients ont reçu également des bolus IV d'1g de méthylprednisolone pendant 3j. La durée totale de corticothérapie a varié de 6 mois à 3ans.

Les complications esthétiques (faciès cushignoïde, vergetures, hirsutisme, acné, purpura ecchymotique) étaient les plus fréquentes : 79,16% des patients, suivies des complications infectieuses 38,8% ; des complications métaboliques (diabète, HTA, hyperlipémie, hypokaliémie) : 25,5% ; et des effets psychiatriques : 18% alors que nous n'avons recensé que 3 cas de cataracte et 2 complications ostéo -musculaires (1 ostéoporose, 1 myopathie).

Notre étude souligne donc la prévalence élevée des complications cortisoniques et l'intérêt d'appliquer les recommandations de bonne pratique pour les minimiser. Mais des études prospectives seront nécessaires afin de mieux connaître leurs facteurs de risque.

Mots clés : Corticothérapie systémique prolongée – Effets secondaires – Recommandations de bonne pratique

ABSTRACT

Thanks to their powerful anti-inflammatory and immuno-modulatory properties, systemic corticosteroids are essential in the treatment of several auto immune and inflammatory diseases; but the long term use of them may cause many serious side effects.

To study these complications and in order to prevent them; we conducted a retrospective study, between January 2006 and June 2009, in the internal medicine's department of the MOHAMMED VI hospital of Marrakech.

Every patient who took at least 7, 5 mg/ kg /day of prednisone equivalent for three months or more, was enrolled in this study. We retained 72 patients among 97 included.

The mean age was 35, 75 year (17-70 y); the women represent 74 % of the patients. More than 58 % (58, 3%) of the treated diseases were severe forms of systemic lupus erythematosus or Behcet's diseases with eye damage.

Sixty four patients received 1 mg / kg as the initial daily prednisone dosage; and the eight others took an initial loading dose of 0, 25 mg/ kg/ day. Nearly 53 % of patients received also intravenous bolus of 1 g of methylprednisolone for three days. The total duration of steroid therapy ranged from 6 months to 3 years.

The esthetic complications (lipodystrophy, stretch marks, hirsutism, acne and ecchymotic purpura) were the most frequent and they occur in 79, 16 % of our patients. They were followed by infectious side effects: 38, 8 %, metabolic complications (diabetes mellitus, HTA, hyperlipemia, hypokalemia): 25, 5 % and psychiatric troubles with 18 %. We noted 3 cases of cataract and 2 musculoskeletal complications: one case of glucocorticoid- induced - osteoporosis and one case of steroid myopathy.

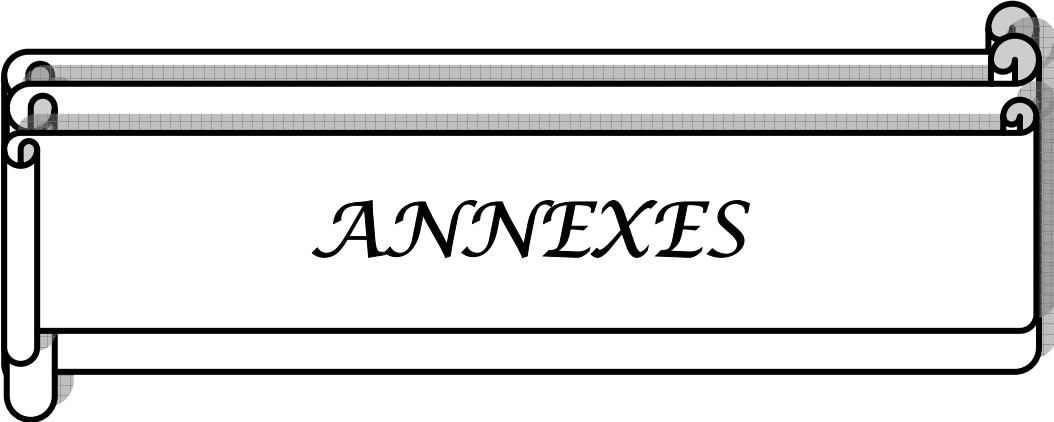
Our study revealed the high frequency of steroid adverse effects and emphasis the importance of implementing the recommendations of good practice to minimize them; but prospective studies are necessary to understand their risk factors.

Key Words: Systemic corticotherapy – Steroid adverse effects – Recommendations of good practice.

_____:

كثيرا ما تكون مادة الكورتيكويد ضرورية لعلاج عدة أمراض باطنية، إلا أن استعمالها المزمن عن طريق الفم أو بواسطة الحقن، غالبا ما ينجم عنه أعراض ومضاعفات ثانوية. من أجل فهم هذه الأعراض الثانوية قمنا بدراسة استيعابية امتدت ما بين يناير 2006 ويونيو 2009 في قسم الأمراض الباطنية بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش. ضمت هذه الدراسة كل المرضى الذين تناولوا مادة الكورتيكويد لمدة تعادل أو تفوق 3 أشهر وبمقدار تعادل أو يفوق 7,5 ملغرام (ملغ) في اليوم من مادة البرويدنيزون. تم الاقتصار على 72 ملفا طبيا من أصل 97 لبوا شروط الدراسة، (نظرا لعدم توفر المعلومات الكافية في بعضها) متوسط السن في هذه الدراسة قدر ب 35,7 سنة (17 ← 70 سنة). شكلت النساء 74% من مجموع المرضى، ما يفوق 58% (58,3%) من الأمراض المعالجة كانت حالات صعبة من مرض الذئبة الحمامية الجهازية أو مرض بهجت. 64 مريضا تناول في بداية علاجه مقدار 1 ملغ لكل كيلوغرام (كلغم) في اليوم من مادة البريدنيزون والثمانية الباقون تناولوا مقدار 0,25 ملغ/كلغم في اليوم. ما يناهز 53% من المرضى تلقوا حقن وريدية 1 غرام من مادة الميثيلبريدنيزون لمدة ثلاثة أيام. مدة العلاج بمادة الكورتيكويد تباينت من ستة أشهر إلى ثلاث سنوات. شكلت المضاعفات المرفولوجية (الوجه المستدير، علامات التمدد، الشعرانية، حب الشباب) أكثر العواقب انتشارا، إذ همت 79,16% من المرضى متبوعة بالأمراض التعفننية 38,8% ثم أمراض التمثيل الغذائي (ميتابوليك) [داء السكري، ارتفاع الضغط الدموي، ارتفاع معدل الدهون في الدم، انخفاض نسبة البوتاسيوم في الدم] حيث بدت هذه الأعراض عند 25,5% من المرضى؛ كما بدت أعراض نفسية عند 18% من المرضى، في حين سجلت 3 حالات من تعتم العدسة. لوحظ مرض هشاشة العظام عند مريضة واحدة وحالة عياء عضلي عند أخرى.. إن هذه الدراسة تبين مدى انتشار الأعراض الثانوية الناجمة عن الاستعمال المزمن لمادة الكورتيكويد ومدى أهمية إتباع التوصيات المنصوح بها لأجل تقليصها. إلا أن دراسات مستقبلية تبدو ضرورية لفهم العوامل المؤثرة في هذه المضاعفات الثانوية.

الكلمات الأساسية كورتيكويد - مضاعفات ثانوية - توصيات.



ANNEXES

Fiche d'exploitation :

**COMPLICATIONS DE LA CORTICOTHERAPIE PROLONGEE DANS UN SERVICE DE MEDECINE
INTERNE**

Age : /_ / Sexe : /_____/

Profession : /_____/

Provenance : /_____/

Diagnostic : /_ /

Protocole de la corticothérapie et réponse clinique du patient :

Date du début du traitement :

Mode administration : /____ / (1=orale, 2=injection)

Posologie :

Durée TTT :

Malade il est : /_____/

[1=cortico sensible, 2=cortico résistant, 3=cortico dépendant]

Surveillance des patients corticotraités:

CLINIQUE

TA 1C/S: /_____/TA 2C/S : /_____/TA 3C/S:/_____/

Poids 1C/S : /____/ Poids 2C/S : /_____/ Poids 3C/S : /_____/

Biologique:

Urée 1C/S : /____/ Urée 2C/S : /_____/

Créatininémie 1C/S : /_____/ Créatininémie 2C/S : /_____/

Glycémie 1C/S : /_____/ Glycémie 2C/S : /_____/

Complications de la corticothérapie dans un service de médecine interne

Calcémie 1C/S : / _____ / Calcémie 2C/S : / _____ /

Phosphorémie 1C/S : / _____ / Phosphorémie 2C/S : / _____ /

Kaliémie 1C/S : / _____ / Kaliémie 2C/S : / _____ /

Radiologique :

Thorax : / _____ /

Bassin : / _____ /

Hanche : / _____ /

Epaule : / _____ /

ECG : / _____ /

Echo abdo : / _____ /

FOGD : / _____ /

Complications de la corticothérapie : / délai d'apparition /

Atteinte cutaneomuqueuse :

Faciès Chushinoïde : / _____ / Acné : / _____ /

Hirsutisme : / _____ /

Vergeture : / _____ / Purpura : / _____ /

Manifestations métaboliques :

Rétention hydro sodée : / _____ / Hypokaliémie : / _____ / HTA : / _____ /

Hyperliémie : / _____ / Hyperglycémie : / _____ /

Atteinte osseuse :

Ostéoporose : / _____ / Ostéonécrose aseptique : / _____ /

Atteinte musculo tendineuse :

Myopathie : / _____ / Rupture tendineuse : / _____ /

Atteinte digestive :

Ulcère : / _____ / Perforation : / _____ /

Hémorragie : / _____ / Diverticule sigmoïde : / _____ /

Sensibilité accrue aux infections

Infection urinaire : / _____ / Infection pulmonaire : / _____ /

Infection cutanée : / _____ / Infection tuberculeuse : / _____ /

CMV : / _____ / Herpes : / ___ / Zona : / _____ / Varicelle : / ___ /

Pneumocystose : / _____ /

Mycose buccale : / _____ / Mycose digestive : / _____ /

Mycose cutanée : / _____ /

Atteinte oculaire :

Cataracte : / ___ / Glaucome : / ___ / Kératite : / _____ /

Choroidite : / ___ / Endophtalmie : / ___ /

Ptosis : / _____ /

Décoloration sclère : / _____ /

Manifestations neuro psychiatriques

Insomnie : / _____ / Irritabilité : / _____ /

Tremblement : / _____ / Anxiété : / _____ /

Euphorie : / _____ / Dépression : / _____ /

Trouble psychotique : / _____ /

Manifestations endocriniennes

Altération des fonctions sexuelles : / _____ / Aménorrhée : / _____ /

Insuffisance surrénale : / _____ /

Arrêt croissance : / _____ /

Lipomatoses :

Lipomes médiastinaux : / _____ / Lipomes Epicardiaques : / _____ /

Lipomes sternaux : / _____ /

Prise en charge des complications :

Médicale

Supplémentation en vitamine et sels minéraux :

Apport calcium : / _____ / Apport vit D : / _____ /

Apport potassique: / _____ /

Bisphosphonates: / _____ /

Anti HTA : / _____ / Poso : / ____ / Durée : / _____

Insulinothérapie : / _____ / Poso : / ____ / Durée : / _____ /

ATB : / ____ / Poso : / ____ / Durée : / _____ /

Antiviraux : / _____ / Poso : / ____ / Durée : / _____ /

Anti-parasitaire : / _____ / Poso : / ____ / Durée : / _____ /

Anxiolytique : / _____ / Poso : / ____ / Durée : / _____ /

Neuroleptique : / _____ / Poso : / ____ / Durée : / _____ /

Chirurgicale :

Immobilisation : / _____ /

Forage chirurgical décompressif : / _____ /

Rééducation :



BIBLIOGRAPHIE

RapportGratuit.com

1- Richard D, Senon J.L, Roblot P.

Corticoides et corticothérapie : chimie, pharmacologie et thérapeutique.
Science et pratique médicales. Editions Hermann ; 1997.

2- Hachulla E, Flipo R.M.

Corticothérapie en pratique de ville : médecine interne et rhumatologie.
Editions Esten ; 1999.

3-ESSAADOUNI L

Prise en charge d'une corticothérapie au long cours : Mise au point.
Revue Médicale CADI AYYAD 2008,1 :9-13

4-ROUMESTAN C, GOUGAT C, JAFFUEL D, MATHIEU M

Glucocorticoids and their receptor: mechanisms of action and clinical implications
Rev Med Int. 2004; 25 (9): 636-47.

5- SMOAK K. A and CIDLOWSKI J.A.

Glucocorticoid Signaling in Health and Disease
Neuro immune Biology 2007 ; 7: 33-53

6- DONG Diane and CIDLOWSKI John A.

Glucocorticoid Receptor Structure and Function
Encyclopedia of hormones 2003 ; 109-116

7- SMOAK Kathleen A and CIDLOWSKI John A

Mechanisms of Glucocorticoid receptor signaling during inflammation
Mechanisms of Ageing and Development 2004; 125 (10-11): 697-706

8- Hayashia R, Wadaa H, Itoa K and M. Adcock I.

Effects of glucocorticoids on gene transcription
European Journal of Pharmacology 2004 ; 500 (1-3): 51-62

9- GROSS K.L., Lu N.Z. and. CIDLOWSKI J.A,

Molecular mechanisms regulating Glucocorticoid sensitivity and resistance,
Mol Cell Endocrinol 2009 ; 300: 7-16.

10- BARNES P.J and ADCOCK I.M.,

Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases,
Lancet 2009, 373:1905-1917.

11-BUCHMAN A.L

Side effects of corticosteroid therapy

J.clin Gastroenterol 2001, 33:289–294

12–FLAHAULT A, KETTANEH A, TIEV K ,TOLEDANO C, CABANE J

Histoire naturelle de la lipodystrophie cervico–faciale cortico–induite

Suivi prospectif d’une cohorte de 37 patients.

Rev Med Int 2007 ; 28 (12): 825–831

13– BENCHIKHI H, LAKHDAR H

Place de la corticothérapie générale en pratique dermatologique

Bulletin S.M.S.M 1999. 4: 11–13

14– FARDET L, FLAHAULT A, KETTANEH A

Corticothérapie systémique et alimentation : suivi des recommandations diététiques et relation entre apports alimentaires et apparition d’une lipodystrophie

Rev Med Int 2007 ; 28: 287–288

15– MORISSON E, CROSBIE D and al

Attitude of rheumatoid arthritis patients to treatment with oral corticosteroids

Rheumatology 2003,42:1247–1250

16– FARDET L, FLAHAULT A, KETTANEH A

Corticosteroid–induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient’s feeling

B.J Dermato 2007, 157:142–148

17– FARDET L, KETTANEH A, TIEV KP, TOLEDANO C et al

Effets secondaires précoces des corticoïdes systémiques : fréquence et gêne ressentie par les patients

Rev Med Int 2006 ; 27: 324

18– FERNER RE

8 drugs –induced diabetes

Baillière’s clin Endocrinol Metab 1992, 6 : 849–866

19– FARDET L, KASSAR A, CABANE J and FLAHAULT A

Corticosteroid induced adverse events in adults

Drug Safety 2007, (30): 861–881

20– PIGNE D, MOHAMMED K, MOUCHET B, KHELLAF M et al

Incidence du diabète cortico–induit au cours des maladies systémiques

Résultats d’une étude portant sur 95 malades

Rev Med Int 2006 ; 27: 324–325.

21- GARCIA C, BANAL F

Diabète et corticothérapie

Médecine et maladies métaboliques 2005, 2 (6): 587-592

22- Midgley J.P., A.G. Matthew, Greenwood C.M. and Logan A.G.,

Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials,

JAMA 1996, 275: 1590-1597.

23- WITHWORTH JA and Kelly JJ

Evidence that high dose cortisol induced Na⁺ retention in man is not mediated by the mineralocorticoid receptor

J. Endocrinol invest 1995, 18: 586-591

24- Williams PM and Kelly JJ and WITHWORTH JA

Dose-response relationships and mineralocorticoid activity in cortisol induced hypertension in humans

J. hypertension 1996,14

25- WITHWORTH JA et al

Glucocorticoid - induced hypertension: from moise to man

Clin Exp Pharmacol Physiol 2001, 28: 993-998

26- KELLY JJ, MANGOS G et al

Cortisol hypertension

Clin Exp Pharmacol physiol 1998, 25: 551-556

27-SCHACKE H, DOCKE W, ASSADLULLAH K

Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids

Pharmacol Ther 2002, 96: 23-43

28- FARDET L, BOUOMRANI S, KASSAR A, KETTANEH A, TIEV KP, CABANE J

Hypertension artérielle cortico-induite précoce : fréquence et relation avec les rapports sodés

Rev Med Int 2006 ; 19: 12-14

29- FARDET L, KETTANEH A, GEROL J, TOLEDANO C, TIEV KP and CABANE J

Effet à court terme des apports sodés sur la pression artérielle des patients recevant une corticothérapie systémique : Etude prospective randomisée croisée

RevMéd Int 2009 ; 30 (9): 741-746.

30- FARDET L, CABANE J, KETTANEH A, LEBBE C and A FLAHAULT A

Corticosteroid induced lipodystrophy is associated with features of the metabolic syndrome
Rheumatology 2007, 46: 1102-1106

31- COVAR RA, et al

Risk factors associated with Glucocorticoid induced adverse effects in children with severe asthma
J. Allergy clin Immunol 2000, 106: 651-659

32- Sholter DE, Armstrong PW.

Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system.
Can J Cardiol. 2000; 16 (4): 505-11.

33- Van EVERDINGEN AA, JACOBS JW et al

Low dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: Clinical efficacy, disease modifying properties and side effects. A randomized double blind placebo controlled clinical trial
Ann. Int Med 2002,136:1-12

34- GOICHOT B.

L'interniste iatrogène, l'exemple de la corticothérapie
Rev Med Int 2009,

35- VAN STAA TP, LEUFKENS HG, et al

Use of oral corticosteroids in the UK
QJM 2000 ; 93: 105-111.

36- FARDET L, TIEV KP, KETTANEH A, TOLEDANO C and CABANE J

Corticothérapie systémique et perturbation du bilan lipidique :
Etude prospective ayant inclus 45 patients.
Rev Med Int, 2006, 27 [supplement 3]:325.

37- CORNELIS S

Drug induced atrial fibrillation
Journal of the American college of cardiology 2004, 44 (11)

38- CORNELIS E, VANDERHOOFT CS, HEERINGA J

Corticosteroids and risk of atrial fibrillation
Arch Int Med 2006, 166: 1016-1020.

39–CHIBANE S et al

Tolérance à court terme d'un traitement de trois jours par bolus de méthylprednisolone : étude prospective chez 146 patients
Rev Med Int 2005, 26 (1): 20–26

40– CORNELIS E

Corticothérapie forte du sujet âgé : risque de fibrillation auriculaire
Revue Francophone des laboratoires 2006, 383: 80–82

41– WEI L, MACDONALD TM, WALKER BR

Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease
Ann Intern Med 2004, 141: 764–770.

42–.CELERMAJER DS

Glucocorticoid treatment and cardiovascular disease.
Heart 2004, 90 : 829–830.

43– SOUVERAIN PC, BERARD A, VAN SRAA TP, COOPER C et al

Use of glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case–control study
Heart 2004, 90: 859–865

44– Meyer Olivier

Athérosclérose et connectivites
Revue du rhumatisme 2001, 68

45– Meyer Olivier

Atherosclerosis and connective tissue diseases
Joint Bone Spine 2001, 68

46– Singh G., Vadhavkar S., Mithal A.and Triadafilopoulos G.

Combination TNF–inhibitor–Methotrexate therapy is superior to Methotrexate monotherapy in reducing the risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis
Arthritis Rheum 2007, 56s: 535.

47– Wolfe F. and Michaud K.,

The effect of Rheumatic Disease treatment on the risk of myocardial infarction: increased risk from Rofecoxib, Valdecoxib and Celecoxib; decreased risk from anti–TNF therapy,
Arthritis Rheum 2007, 56s: 535.

48–SOUBRIER M, SYLVAIN M and DUBOST JJ

Atheroma and systemic lupus erythematosus

Joint Bone Spine 2007, 74 (6)

49–DUHAULT P; DUCROIX JP

La corticothérapie favorise-t-elle l'athérome ou l'athérosclérose ?

Rev Med Int 2008; 29 (5): 351–354

50– Warrington K.J., Kent P.D., Frye R.L., Lymp J.F., Kopecky S.L. and Goronzy J.J. et al.

Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: A case-control study

Arthritis Res Ther 2005, 7: 984–991.

51– Metzler B. Mayr M., Dietrich H., Singh M., Wiebe E. and Xu Q. et al.

Inhibition of arteriosclerosis by T-cell depletion in normocholesterolemic rabbits immunized with heat shock protein 65

Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999, 19: 1905–1911.

52– Lemström K.B, Räisänen-Sokolowski A.K. Häyry P.J, and Koskinen P.K.

Triple drug immunosuppression significantly reduces aortic allograft arteriosclerosis in the rat.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996, 16: 553–564.

53– Petri M.

The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction [but not atherosclerosis]:

Hopkins Lupus Cohort,

Thromb Res 2004, 114: 593–595.

54– Maksimowics-McKinnon K., L.S. Magder and M. Petri,

Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus

J Rheumatol 2006, 33: 2458–2463.

55–De NIJS R

Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options.

Minerva Med. 2008, 99(1): 23–43

56– TANAKA H

Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in childhood

Clin Calcium 2006, 11: 1879–86.

57–Pennisi P, Trombetti A, Rizzoli R

Glucocorticoid-induced osteoporosis and its treatment.

Clin Orthop Relat Res 2006 ; 443: 39-47

58- SARAVAL Marie

Glucocorticoïdes et os

Annales d'endocrinologie 2006, 67(1): 97

59- LAFAGE PROUST MH, BOUDIGNON B and Thomas T

Ostéoporose cortico-induite : données physiopathologiques et thérapeutiques

Rev du Rhumatisme 2003, 70 (3): 217-227

60- ABU E.O, HORNER A et al

The localisation of the functional glucocorticoid receptor in human bone

J. Clin Endocrinol Metab 2005, 85: 883-889

61- DALLE CARBONARE L, ANIOT ME, CHAVASSIEUX PM et al

Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in GC induced and post menopausal osteoporosis

J. Bone Miner Res 2001, 16: 97-103

62- CHAPPARD D, LEGRAND E et al

Altered trabecular architecture induced by corticosteroids: a bone histomorphometric study

J. Bone Miner Res 1996, 11: 676-685

63- SCHOLZ K et al

Bone mineral density and trabecular structure in steroid induced osteoporosis

J. Bone Miner Res 2000, 15

64-Di Munno O, Delle Sedie A.

Glucocorticoid-induced osteoporosis and rheumatic diseases. Pathogenesis, prevention and treatment

Reumatismo 2006; 58 (1): 11-21

65- LEMS WF, GERRITS MI et al

Changes in markers of bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis

Br. J Rheumatol 1999, 37: 27-33

66- LEMS WF, GERRITS MI, JACOBS JW et al

Effect of low dose prednisone on calcium and bone metabolism in healthy volunteers

Br. J Rheumatol 1998, 37: 27-33

67- DEMPSTER DW, ARIOT Ma and MEUNIER P.J

Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid induced osteoporosis

Calcif tissue Int 1983, 35: 410-417

68- WEINSTEIN R.S, JILKA RL

Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids

J. Clin Invest 1998, 102 (15): 274

69- Peel N.F, Moore DJ et al

Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis

Ann rheum Dis 1995 ; 54: 801-806

70- ORCEL P

Prise en charge de l'ostéoporose cortisonique en 2005

Rev du rhumatisme, Oct. Nov. 2005,72(10-11)

71- YOSIPOVITCH Gil and al

Suggested rationale for prevention and treatment of glucocorticoid induced bone loss in Dermatologic patients

Arch Dermatol 2001; 137: 477-481

72- HATTERSLEY A.T, MEERAN K et al

The effect of long term and short term corticosteroids on plasma calcitonin and parathyroid hormone levels

Calcif tissue Int 1994; 54: 198-202

73- WIMALAWANSA S.J, CHAPA MT et al

Prevention of Glucocorticoid induced bone loss with nitric oxide donor nitroglycerin in male rats

Bone 1997; 21: 275-280

74- VAN STAA TP, LEUFKENS HG et al

Use of oral corticosteroids and risk of fracture

J. Bone Miner Res 2000; 15: 993-1000

75- Eastell R., Reid DM et al

A UK consensus group on management of GC induced osteoporosis : an up date

J. Int Med 1998; 244: 271–292

76– Van Staa TP et al

A simple score for estimating the long term risk of fracture in patients using oral corticosteroids
QJ Med 2005; 98: 191–198

77–ORCEL P

Management of corticosteroids–induced osteoporosis
Presse Med 2006; 35: 1571–7

78–ROUX C, ORCEL P.

Prévention et traitement de l'ostéoporose cortisonique
Rev Med int 2003 ; 24 (6)

79– ADACHI JD et al

Management of corticosteroid induced osteoporosis
Sem Arthritis Rheum 2000 ; 29: 228–251

80–. BANNWARTH B

Pathologie musculaire iatrogène
Revue du rhumatisme 2002 ; 69 (4)

81– BANNWARTH B. and COQUET M.

Atteintes musculaires médicamenteuses
Revue du rhumatisme 1999, suppl padégoiq :66

82– Rooney P.J, Balint G et al

Rheumatic syndrome caused by antirheumatic drugs
Baillere's Clin Rheumatol 1991; 5: 169–173

83– Tournade Anne and Soubrier Martin

Corticosteroid induced myopathy
Revue du Rhumatisme 2008 ; 75 (2)

84– Bachelor TT, Taylor LP and al

Steroid myopathy in cancer patients
Neurology 1997,48

85– Bowyer S.L et al

Steroid myopathy : incidence and detection in a population with asthma
Allergy Clin Immunol 1985 ; 76

86- Kaninski HJ and Ruff RL

Endocrine myopathies (hyper and hypofunction of adrenal, thyroid, pituitary and parathyroid glands and iatrogenic corticosteroid myopathy)

Myology : Basic and Clinical 1994

87- Kelly FJ and Goldspink DF

The differing responses of four muscle types to dexamethasone treatment in therapy

Biochem 2008

88- P.J Barnes,

Corticosteroids : the drugs to beat

Eur J pharmacology 2006, 553

89- Salehian B ; Mahabadi V et al

The effect of glutamine on prevention of glucocorticoid induced skeletal muscle atrophy is associated with myosin suppression

Metabolism 2006; 55: 1239-1249

90- Mitsui T et al

Chronic corticosteroid administration causes mitochondrial dysfunction in skeletal muscle

J. Neurology 2002 ; 249: 1004-1009

91- Hanson P; Dive A and al

Acute corticosteroid myopathy in intensive care patients

Muscle nerve 1997 ; 20: 1371-1380

92- Kumar

Steroid induced myopathy following a single oral dose of prednisolone

Neurol India 2003 ; 51: 554-556

93- Owozarek J. et al

Drug induced myopathies : an overview of the possible mechanisms

Pharmacol rep 2005,57

94- François J, Tracoso Victoria

Corticosteroid glaucoma

Ophthalmologica 1977 ; 174 (4): 195-209

95- El AFRIT M.A et al

Glaucoma cortisonique : étude épidémiologique, clinique et thérapeutique

J.F d'ophtalmologie 2007 ; 30 (1)

96- F NOUIRA et al

Glaucome cortisonique : à propos de 7 observations :
J.F d'ophtalmologie 2008 ; 31 suppl1

97- SOULDI L

Glaucome cortisonique
J.F d'ophtalmo 2007, 30

98- HAUS C, COLLIGNON - BRACH J, GALAND A

Suivi ophtalmologique des patients sous corticothérapie
Rev Med liège 1997, 52: 155-158

99- LABETOUILLE M. FRAU E

Corticoïdes en ophtalmologie : les indications rivalisent avec les effets iatrogènes
Rev Prat Med Gen 2004 ; 18: 363-368

100- BUIT QUOC E et al

Hypertonie cortisonique après injection sous-ténonienne de triamcinolone acetomide au cours de l'uvéïte
J.F Ophtalmo 2002 ; 15: 1048-1056

101- GARBE E

Risk of ocular hypertension or open angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids
Lancet 1997 ; 350: 972-982

102- DEMAILLY PH, HAMARD H, LUTON JP

Œil et cortisone
Rapport de la société Française d'ophtalmologie

103- EL MATRI L, CHARFI O

L'utilisation des corticoïdes en ophtalmologie
La société Tunisienne de Med Int

104-HACHET E

Les cataractes : Rapport annuel des effets indésirables des médicaments en ophtalmologie
Bull Soc Ophtalm Fr 1985 : 87-107

105- BOUYON A

Choriorétinopathie séreuse centrale et maladies systémiques : deux cas observés sous corticothérapie

Rev Med Int 2006, 27 : 487-491

106- JAIN I et al

Maculopathy a corticosteroid side effect

J. All India Oph Soc 1996 ; 14: 250-252

107- HAIMOVICI R, KOH S ; GAGNON D, et al

Risk factors for central serous retinopathy: a case control study

Ophthalmology 2004 ; 111: 244-249

108- HARDWIG PW

Forgotten exogenous corticosteroid as a cause of central serous chorioretinopathy

Clin Ophthmo 2008 ; 2 (1): 199-201

109- Chaine G et al

Central serous chorioretinopathy and systemic steroid therapy

J.F d'opht 2001; 24 (2): 139-46.

110- Carvalho Recchia CA and al

Corticosteroids and central serous chorioretinopathy

Ophthalmology 2002,109 (10): 1765-6

111- LEVY J MARCUS M

Central serous chorioretinopathy in patients receiving systemic corticosteroid therapy

Can. J Opht 2005 ; 40 (2): 217-221

112- BOUZAS E.A and al

Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids

Survey ophtalm 2002, 47 (5): 431-448

113- BATAKRISHNAN S

Sudden loss of visual acuity following intra articular steroid injection

Cases J, 2008 ; 30 (1): 428

114-LU ESTHER

Corticosteroids and central serous chorioretinopathy

Ophthalmology, 2002 ; 109 (10)

115-.Iida T, Spaide RF, Negrao SG, Carvalho CA, Yannuzzi LA

Central serous chorioretinopathy after epidural corticosteroid injection.

Am J Ophthalmol 2001 ; 132 (3): 423-5.

116– LOO JL LEE Sy

Can long term corticosteroids lead to blindness?
Ann Acad Med Singapoor 2006 ; 35 (7)

117– Fanny A.

Choriorétinopathie séreuse centrale : Etude de 6 cas observés à Abidjan entre 2003 et 2005 :
Rôle évoqué de la crise ivoirienne.
J.F d'oph 2008, 31(10)

118– Koch E et al

Epithéliopathies rétinienne focales ou diffuses et corticothérapie
J.F d'opht 2008, 31 supp 1

119– Romero P et al

Epithéliopathie pigmentaire rétinienne diffuse et traitement topique avec pommade à base de
corticoïdes dans un cas de psoriasis
J.F d'opht 2005 ; 28 (10)

120– Het S Ranlow G

A meta analytic review of the effects of acute cortisol administration on human memory
Psychoneuro Endocrinology 2005 ,30 (8): 771–84

121– De Quervain DJ

Glucocorticoid induced reduction of traumatic memories implication for the treatment of PTSD
Prog Brain res 2008 ; 67: 239–47

122– Newcomer JW

Decreased memory performances in healthy humans induced by stress level cortisol treatment
Arch Gen Psychiatry 1999; 56 (6): 527–33

123– Tollenaar MS and al

Immediate and prolonged effects of cortisol but not propranolol on memory retrieval in healthy
young men
Neurobiol Learn Mem 2009; 91 (1): 23–31

124– Brown ES and al

Attenuation of the effects of corticosteroids on declarative memory with Lamotrigine
Neuropsychopharmacology 2008 ,33 (10): 2376–83

125– Patten SB ; Neutel CI

Corticosteroid induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnostic and management
Drug Saf 2000 ; 22 (2): 111–122

126– Brown ES, Suppes T

Mood symptoms during corticosteroid therapy
Harv Rev Psychiatry 1998; 5 (5): 239–46

127– Ken Wada and al

Corticosteroid induced psychotic and mood disorders diagnosis defined by DSM IV and clinical pictures
Psychosomatics 2001; 42: 461–466

128– Okishiro N ; Tamimukai H, Tsuneto S

Can steroid switching improve steroid induced psychosis in a patient with advanced cancer ?
J. Palliat Med 2009 ; 12 (5): 487–490

129– Fietta P, Delsante G

Central nervous system effects of natural and synthetic glucocorticoids.
2009; 63 (5): 613–22 Psychiatry Clin Neurosci

130– TAVASSALI N and al

Psychiatric adverse drug reactions to glucocorticoids in children and adolescents: a much higher risk with elevated doses
Br. J Clin Pharmacol 2008; 66 (4): 566–7

131– Warrington TP ; Bostwick JM

Psychiatric adverse effects of corticosteroids
Mayo Clin Proc 2006; 81 (10): 1361–1367

132– Cornic F, Rousset I

Glucocorticoids induced neuropsychiatric disorders
Revue du praticien 2008; 15 (5): 469–475

133– Suwalska A ; Lojko D ; Rybakowski J

Psychiatric complications of glucocorticoid treatment
Psychiatric Pol 2002; 36 (2): 271–280

134– Report from Boston Collaborative Drug Surveillance Program:

Drug induced Convulsions
Lancet 1972; 30: 677–679

135– Ruiz M and al.

Psychotic disorder secondary to suprarenal insufficiency caused by exogenous corticoids
Vertex 2002; 50 (13): 245–250.

136– WADA K, YAMADA N

Recurrent cases of corticosteroid induced mood disorders: clinical characteristics and treatment
J. Clin Psychiatry 2000; 61 (4): 261–267

137– Brown ES ; Chandler PA

Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy
Prim Care companion J. Clin Psychiatry 2001; 3 (1): 17–21

138– Brown ES ; Bolanos SH

Assessment of mood states in patients and clinician rated scales
Ann. Allergy. Asthma Immunol 2004; 92 (5): 500–5

139– Brown ES an al

Hippocampal volume, spectroscopy cognition and mood in patients receiving corticotherapy
Biol. Psychiatry 2004; 155 (5): 538–45

140– Brown E.S

Effect of chronic prednisone therapy on mood and memory
J. Affect disorders 2007; 99: 1–3

141– Stokes PE

The potential role of excessive cortisol induced by HPA hyperfunction in the pathogenesis of depression
Eur. Neuropsychopharmacol 1995

142– Connard CD

Chronic stress induced hippocampal vulnerability: the glucocorticoid vulnerability hypothesis
Rev Neuro Science 2008; 19 (6): 395–411

143–Vikas Dhikav ; Kuljeet Singh Anand

Glucocorticoids may initiate Alzheimer's disease: A Potential therapeutic role for mifepristone (RU-486)
Medical Hypotheses 2007; 68 (5): 1088–1092

144– Stuck A.E, Minder CE, Frey FJ

Risk of infectious complications in patients taking glucocorticoid
Rev Infect Dis 1989; 11 : 954–63

145– Dussauze H, Bourgault I and al

Corticothérapie systémique et risque infectieux

Rev Med Int 2007; 28: 841–851

146– Doran MF, Crowson CS

Predictors of infections in rheumatoid arthritis

Arthritis Rheum 2002; 46: 2294–3000

147– Bovornkitii S

Reversion and reconversion rate of tuberculin skin reactions in correction with the use of prednisone

Dis Chest 1960; 38: 51–5

148– Kim Ha, Yoo CD

Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid treated rheumatic disease patient population

Clin Exp Rheumatol 1998; 16: 9–13

149– Gluck T, Kiefmann B, Grohmann M

Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy

J. Rheumatol 2005; 32: 1473–80

150– Segal BH and al

Infections complications of immuno suppressive therapy in patients with rheumatic diseases

Rheu Dis clin North Am 1997; 23: 219–37

151– Drouhet E, Dupont B

Infections fongiques et parasitaires lors des traitements immunosuppresseurs

Patho Bio 1976; 24: 99–116

152– Stanbury RM and al

Systemic corticosteroid therapy side effects and their management

Br J ophtalm 1998; 88: 704–8

153– Wiest PM ; Flangian T

Serious infections complications of corticosteroid therapy for COPD

Chest 1989; 95: 1180–4

154– Stephanopoulos C.

Pulmonary tuberculosis following treatment with corticosteroids: report on 6 cases

British Journal of diseases of the chest 1961; 55 (2)

155– Mayfield RB

Tuberculosis occurring in association with corticosteroid treatment

Tubercle 1962, 43: 55–60

156– Liberman and al

Complications of long term steroid therapy for asthma

J. Allergy Clin Immunol 1972; 6: 329–336

157– Dautzenberg B and al

The management of thirty immunocompromised patients with tuberculosis

Am. Rev Respir Dis 1984, 129: 494–496

158– Kogberg S.

Effect of immunosuppressive therapy on the clinical presentation and outcome of tuberculosis

Clin Infect Disease 1993; 17: 1012–7

159– Feng PH Tan TH

Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus

Ann Rheum Dis 1982; 41: 11–4

160– Kobashi Y and al

Clinical analysis of pulmonary tuberculosis in association with corticosteroid therapy

Int Med 2002; 41: 103–10

161– Andonopoulos AP and al

Is a purified protein derivative skin test and subsequent antituberculosis chemoprophylaxis really necessary in systemic rheumatic disease patients receiving corticosteroids

Clin. Rheumatol 1998; 17: 181–185

162– Jick SS ; Lieberman ES and al

Glucocorticoid use, other association factors and the risk of tuberculosis

Arthritis Rheum 2006; 55: 19–26

163– EL Asri A. et al

La maladie de Takayasu au Maroc

Rev Med Int 2002 ; 23 (1): 9–20

164– Darras J

Tuberculose maladie et maladies systémiques : 16 cas

Rev Med Int 1998; 19 (2): 91–97

165– Bencharif L.

Tuberculose chez les sujets corticothérapés
Med Mal Inf 2002; 32: 28–40.

166– Agrawal PN and al

Incidence of tuberculosis among patients receiving treatment with oral corticosteroids
J Assec Physicians India 2000; 48 : 881–884

167– Yamagata and al

Modulation of neutrophil apoptosis by psychological stress and glucocorticoids
Int J. Immunopharmac 1997; 19 (n°9/10)

168– Van Delden C

Immunomodulateurs en rhumatologie et risques infectieux
Revue Médicale suisse 2006; 57

169– Neol V

Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus
Ann Rheum Dis 2001; 60 : 1141–4

170– CONN HO;BLITZER BL

Non association of adreno– corticosteroid therapy and peptic ulcer
N Engl Med 1976; 294: 473–479

171– MESSER J et al.

Association of adreno corticosteroid therapy and peptic ulcer disease
N Engl Med 1983; 309: 21–24

172– COHN HO, POYNARDT

Corticosteroids and peptic ulcer – Meta analysis of adverse events during steroid therapy
J of Int Med 1994, 236 (6)

173– Hernandez Diaz Sonia

Steroids and risk of upper gastro intestinal complications
American J of epidemiology 2001; 153 (11): 1089–1093

174–HELIN SALMIVAARA A

Frequent prescribing of drugs with potential gastrointestinal toxicity among continuous users of non steroidal anti inflammatory drugs
Eur J Clin Pharmacol 2005; 61 (5–6): 425–31.

175–BALDANTI F

Monitoring human CMV infection in transplant recipients

J Clin Virol 2008; 41 (3): 237–41.

176–VINCENT E et al

Detection of CMV in whole blood using three different real-time PCR chemistries

J Mol Diagn 2009; 11 (1): 54–9

177– Katagiri A, Ando T

Cavitary lung lesion in a patient with SLE: unusual manifestation of cytomegalovirus pneumonitis

Mod Rheumatol 2008; 18 (3): 285–9

178– Greenberg SB

Infections in the Immuno compromised rheumatologic patient

Git car Clin 2002; 18 (4): 931–56

179– Diept Jt ; Kerr LD

Opportunistic infections mimicking gastro intestinal vacuities in systemic lupus erythematosus

J Clin Rheumatol 2007; 13 (4): 213–6

180– Vince A ; Dusek D

Immunosuppression and viral infections in rheumatic disease

Rheumatizan 2007; 54 (2): 58–62

181– Yoda y and al

Clinical evaluation of patients with inflammatory connective tissue diseases complicated by CMV antigenemia

Mod Rheumatol 2006; 16 (3): 137–42

182– Ramos – Casals M

Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus

Medicine Baltimore 2008; 87 (6): 311–8

183– Takizawa y

Clinical characteristics of CMV infections in rheumatic diseases :

Multicentre survey in a large patient population

Rheumatology [oxford] 2008; 47 (9): 1373–8

184– Khan FN

CMV enteritis mimicking Crohn's disease

World J of gastro enterol 2009; 34: 14–15

185– Yamashita M

Incidence and clinical features of CMV infection diagnostic by CMV pp 65 antigenemia assay during high dose corticosteroid therapy for collagen vascular diseases.
Clin Exp Rheumatol 2006; 24 (6): 649–55

186– Fardet L

Incidence, risk factors and severity of herpes virus infections in a cohort of 121 patients with Dermatomyositis
Arch Dermatol 2009; 145 (8): 889–893

187– Witt MN

Occurrence of HSV-1 induced pneumonitis in patients under standard immunosuppressive therapy for rheumatic, vasculitic and connective tissue disease
BMC Pulm Med 2009; 18

188– Dowell SF ; Bresse Js

Severe varicella associated with steroid use
Pediatrics 1993; 92: 223–8

189– Hill G ; Chauvenet AR

Recent steroid therapy increases severity of varicella infections in children with acute lymphoblastic leukemia
Pediatrics 2005; 116: 525–9

190– Patel H

Recent corticosteroid use and the risk of complicated varicella in otherwise immunocompetent children
Archi Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 409–14

191– Vassilopoulos D Calabrese LH

Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections.
Curr. Opin. Rheumatol 2007; 19 (6): 619–25

192– Tsai FC ; Hsieh SC

Reactivation of hepatitis B virus in rheumatologic patients receiving immunosuppressive agents.
Dig Dis Sci 2006; 51 (9): 1627–32

193– Amour A ; Chtourou L

Management of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy or immunosuppressive therapy

Press Med 2008; 37 (11): 1591–8

194– Vento S

Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue

Lancet Oncol 2002; 3: 333–40

195– Magy N

Effects of corticosteroids on HCV infection

Int J Immunopharmacol 1999; 21: 253–61

196– Shibolet O

Lamivudine therapy for prevention of immunosuppressive induced hepatitis B virus reactivation

Blood 2002; 100: 391–6

197– Andrieu JM Lu W

Long term clinical, immunologic and virologic impact of glucocorticoids on the chronic phase of HIV infection

BMC Med 2004; 2: 17

198– Wallis RS and al

A study of the immunology, virology and safety of prednisone in HIV 1 infected subjects
Acquir Immune Defic Syndr 2003; 32: 281–6

199– Ulmer A

Low dose prednisolone has a CD4 stabilizing effect in pre treated HIV patients during structured therapy

Eur J Med Res 2005; 10: 105–9

200– Lu W, Salemo G.

Glucocorticoids rescue CD4⁺ T Lymphocytes from activation induced apoptosis triggered by HIV₁ :

AIDS 1995; 9: 35–42

201– Michail S ; Lionakis MD

Glucocorticoids and invasive fungal infections

Lancet 2003; 362 (9398): 1828–1838

202– Wald A ; Leisenting W

Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation

J. Inf Dis 1997; 175: 1459–1466

203– Ribaud P ; Chastang C

Survival and prognostic factors of invasive aspergilloses after allogeneic bone marrow transplantation

Clin Infect Dis 1999; 28: 332–330.

204– Hovi L and al

Invasive fungal infections in pediatric bone marrow transplant recipients. Single centre experience of 10 years

Bone Marrow Transplant 2000; 26: 999–1004

205– Gustafson TL and al

Invasive aspergillosis in renal transplant recipients: Correlation with corticosteroid therapy

J. Infect Disease 1983; 148: 230–238

206– Mac Gregor RR and al

Alternate day prednisone therapy: Evaluation of delayed hypersensitivity responses, control of disease and steroid side effects.

N. Eng J Med 1969; 280: 1427–1431

207– Belle My and al

Alternate day single dose prednisone therapy: a method of reducing steroid toxicity

J. Pediatr Surg 1972; 7: 223–229

208– Dale DC and al

Alternate day prednisone Leukocyte kinetics and susceptibility to infections

N. Eng J Med 1974; 291: 1154–1158

209– Iriya SM

Causes of Death in patients with SLE in São Paulo Brazil: a study of 113 autopsies.

Arch intern Med 2001; 161: 1557

210– Tattevin P. et al

Les aspergilloses cérébrales

Revue Neurologique 2004; 160 (5) part 1: 597–605

211– Marcq M. et al

Aspergilloses respiratoires complexes : difficultés diagnostiques et thérapeutiques

Revue des maladies respiratoires 2004; 21 (6): 1162–1166

212– Stankovic K.

Aspergilloses au cours de maladies systémiques traitées par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs : analyse de 9 cas et revue de la littérature

Rev Med Int 2006; 27 (11): 813–827

213– Chen HS and al

Invasive fungal infections on systemic lupus erythematosus

Rheumatology [Oxford] 2007; 46 (3): 539–44

214– NT Gross and al

Anticryptococcal activity by alveolar macrophages from rats treated with cortisone acetate during different periods of time

Mycopathologia 1996; 136: 1–8

215– Perfect JR and Durack DT

Chemotactic activity cerebrospinal fluid in experimental cryptococcal meningitis

Sabouraudia 1985; 23

216– Godeau B. ; coutant V et al

Pneumocystis carinii pneumoniae in the course of connective tissue disease: report of 34 cases

J. Rheumatol 1994; 21: 246–251

217– Lytikainen O et al

Late onset Pneumocystis carinii pneumoniae following allergenic bone marrow transplantation

Bone Marrow Transplant 1996; 17

218–Russian DA, Levine SJ

Pneumocystis carinii pneumonia in patients without HIV infection.

Am J Med Sci. 2001; 321 (1): 56–65.

219–Khellaf M, Godeau B

Pneumocystis pneumonia among patients with systemic diseases

Presse Med. 2009; 38 (2): 251–9

220– Hansen KE and al

Disseminated histoplasmosis in systemic lupus erythematosus case report and review of the literature

Semin Arthritis Rheum 1998; 28: 193–199

221– Goodman DH

Systemic fungal infection complications in asthmatic patients treated with steroids

Ann Allergy 1973; 31

222– Torres HA et al

Endemic mycoses in a cancer hospital
Medicine 2002; 81: 201–212

223– Dismukes WE

Disseminated histoplasmosis in corticosteroid treated patients: Report of five cases.
JAMA 1978; 240: 1495–1498

224– Keiser PB, Nutman TB

Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population
Clin Microbiol Rev 2004; 17 (1): 208–17

225– Link K, Orenstein R

Bacteriol complications of strongyloidiasis: Streptococcus bovis meningitis
South Med J 1999; 92 (7): 728–31

226– Mora CS; Segami MI

Strongyloides stercoralis hyperinfection in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome
Semin Arthritis Rheum 2006; 36 (3) :135–43

227– Vadlamudi RS Chi DS et al

Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome
Clin Mol Allergy 2006; 30 (4): 8

228– Marcos LA and al

Strongyloides hyperinfection Syndrome: an emerging global infections disease
Trans R Soc Trop Med Hyg 2008; 102 (4)

229– Marty FM

Strongyloides hyperinfection syndrome and transplantation : a preventable – frequently fatal infection
Transpl. Inf Dis 2009; 11 (2): 97–9

230– Lim S, and al

Complicated and fatal Strongyloides infection in Canadians, risk factors, diagnostic and management
CMAJ 2004; 31171 (5): 479–84

231– Ardiç N

An overview of Strongyloides Stercoralis and its infections
Mikrobiyol Bul 2009; 43 (1): 169–77

232– Chiu HH

Fatal meningoencephalitis caused by disseminated strongyloidiasis
Acta Neurol Taiwan 2005; 14: 24–27

233– Goichot B, Wicky C, Grunenberger F, Schlienger JL

Hypothalamo pituitary adrenocortical function during and after steroid therapy : recent data and critical review
Ann Endocrinol 2000; 61 (5): 452–458

234– Goichot B, Vinzio S, Luca F, Schlienger JL

Que reste-t-il de l'insuffisance surrénale post corticothérapie ?
Presse Med 2007; 36: 1065–1071

235– Einaudi S, Bertorello N, Masera N

Adrenal axis function after high dose steroid therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia
Pediatr blood Cancer 2008; 50 (3): 537–41

236– Felner EI, Thompson M.T; Rattiff AF

Time course of recovery of adrenal function in children treated for leukemia
j. Ped 2000; 137 (1): 21–24

237– Kuperman H, Damiani D et al

Evaluation of the hypothalamic pituitary adrenal axis in children with leukemia before and after 6 weeks of high dose glucocorticoid therapy
J. Clin Endocrinol. Metab. 2001; 86: 2993–2996

238– Rix M, Birkeback NH, Rosthog S Clausen N

Clinical impact of corticosteroid induced adrenal suppression during treatment for acute lymphoblastic leukemia in children: a prospective observational study using the low dose adreno corticotropin test
J. Pediatr 2005;147: 645–650

239– Silva IN, Cunha CF, Finch FL, Colosimo EA

Evaluation of hypothalamic pituitary adrenal axis recovery after corticotherapy by using basal cortisol secretion
Arq Bras Endocrinol Metabol 2006; 50 (1): 118–24

240– Peterson KB, Muller J and al

Impaired adrenal axis function after glucocorticoid therapy in children with acute lymphoblastic leukemia
Med. Pediatr. Oncol 2003; 41 (2): 110–4

241– Mahacho klertuvattana P

Suppression of adrenal function in children with acute lymphoblastic leukemia following induction therapy with corticosteroids and other cytotoxic agents

J.Pediatr 2004; 144 (6): 736–40

242– Villabona CV Kohc

Adrenocorticotrophic hormone stimulation test during high dose glucocorticoid therapy

Endocrinol Pract 2009; 15 (2): 122–7

243– Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno X.H, Briner V.A

Suppression and recovery of adrenal response after short term, high dose glucocorticoid treatment

Lancet 2002; 355: 542–545

244– Reimondo C, Bovio S, Allasino B

Secondary hypoadrenalism

Pituitary 2008; 11 (2): 147–54

245–anonyme

Recovery of the hypothalamic pituitary adrenal axis

Am J Med 1993; 95 (3): 258–64

246– Schuetz P et al

Effect of a 14 day course of systemic corticosteroids on the hypothalamic pituitary adrenal axis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

BMC Pulm Med 2008; 26 (8): 1

247– Vollen weider P, Waeber G

How to plan Glucocorticoid withdrawal: diagnostic and therapeutic strategies

Praxis 2003, 192 (40): 1675–82.

248–Baldanti F.

Human CMV load measurement and its application for pre-emptive therapy in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.

Hematol Oncol 2008; 26 (3): 123–30

249–Dong L et al

Adoptive transfer of CMV/EBV specific immune effector cell for therapeutic and preventive/preemptive treatment of pediatric allergic cell transplant recipients

J.Ped.Hematol.Oncol 2010; 32(1).

250– Kapp M. et al

Adoptive immunotherapy of HCMV infection
Cytotherapy 2007; 9 (8): 699–711.

251– Lafforgue P

Osteonecrosis of the femoral head
Revue du Rhumatisme 2009; 76 (2): 166–172

252–Levasseur R

Mechanisms of osteonecrosis
Revue du Rhumatisme 2008; 75 (12) : 1211–1214

253 – Kerachian MA, Séguin C, Harvey

Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action.
J Steroid Biochem Mol Biol 2009; 114 (3–5): 121–8

254 – Oinuma K., Harada Y. and Nawata Y. et al.

Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment
Ann Rheum Dis 2001; 60: 1145–1148.

255 – Richards R.N

Short-term corticosteroids and avascular necrosis: medical and legal realities
Cutis 2007; 80: 343–348.

256–Ohtake T, Kimura M, Yoshii S, Ikegaya N, Takayanagi S, Hishida A, Kaneko E.

Biloma during steroid therapy for minimal change nephrotic syndrome.
Intern Med. 1993; 32 (7): 543–6

257– Munsch B, Chauffert B, Cuny C, Lorcerie B and Martin F

Perforation of colonic diverticula on glucocorticosteroids, a complication to be known
Rev Med Int 1995; 16 (2): 137–140

258–Humblot S, Weber JC, Korganow AS, Hammann B, Pasquali JL and Martin T

Les lipomatoses induites par la corticothérapie
Rev Med Int 1997; 18 (5): 396–401.

259–Bruet A, Mahe A, Sei J.F, Mathe C, Felsenheld C, Lechevalier L. and Fendler J.P.

Kaposi's sarcoma complicating long-term corticosteroid therapy for severe asthma
Rev Med Int 1990; 11 (4): 322–324

260– Kirova YM, Belembaogo E, Frikha H, Yu SJ, Le Bourgeois JP

Sarcome de Kaposi

Cancer/Radiothérapie 1997; 1 (4): 277–282

261– Tazi Mezalek Z., Harmouche H., El Attar N., Serraj K., Aouni M. ,Adnaoui M. and Maaouni A

Kaposi's Sarcoma in Association with Behcet's Disease: Case Report and Literature Review
Seminars in Arthritis and Rheumatism 2007; 36 (5): 328–331

262–Koop Hermes O, Holodniy M, List Alan F.

Fulminant Kaposi's sarcoma complicating long-term corticosteroid therapy
The American Journal of Medicine 1987; 83 (4): 787–789.

263–Trattner A, Hodak E, David M, Neeman A and Sandbank M

Kaposi's sarcoma with visceral involvement after intra articular and epidural injections of corticosteroids.

Journal of the American Academy of Dermatology 1993; 29 (5) Part 2: 890–894

264– Fardet L. et a

Mesures adjuvantes à une corticothérapie systémique prolongée :

Description des pratiques des médecins internistes français

Rev Med Int 2008; 29 (12): 975–980

265– Kaminsky P.

Corticothérapie au long cours: Comment la prescrire? Quelle surveillance ?

Medecine interne orientée vers les maladies orphelines et systémiques.

266–Ardigo S, Genevay S, Vischer U.

When and how to withdraw glucocorticoid therapy in elderly?

Rev Med Suisse 2008; 4 (178): 2374–8, 2380–1.

267–Romanholi DJ, Salgado LR.

Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal

Arq Bras Endocrinol Metabol 2007; 51 (8): 1280–92.

268– Alves C, Robazzi TC, Mendonça M.

Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations.

J Pediatr (Rio J) 2008; 84 (3): 192–202.

269– Centre d'information pour les personnes atteintes de troubles neurologiques

Conseils diététiques aux personnes corticotraitées

Institut et hôpital neurologique de Montréal. <http://infoneuro.Mcgill.ca>

270– Trikudanathan S ; Mc Mahon GT

Optimum management of glucocorticoid – treated patients
Nat clin Pract Endocrinol Metab 2008; 4 (5): 262–271

271– Hoes J.N., Jacobs J.W. et al.,

Evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases,
Ann Rheum Dis 2007; 66: 1560–1567.

272– Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique
Recommandations et Argumentaire : 2/2/2003

273–. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, Body JJ, Kaufman JM, Reginster JY, Rozenberg S, Boutsen Y.

Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club
Osteoporos Int. 2006; 17 (1): 8–19.

274–Sugimoto T.

Progress in the treatment of osteoporosis
Rinsho Byori. 2008; 56 (10): 887–93.

275–Silverman SL, Lane NE.

Glucocorticoid-induced osteoporosis.
Curr Osteoporos Rep. 2009; 7 (1): 23–6

276–Soen S.

New development in bisphosphonate treatment. Bisphosphonates for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis.
Clin Calcium. 2009; 19 (1): 44 –53

277–Soen S.

Drug therapy of secondary osteoporosis: glucocorticoid-induced osteoporosis
Nippon Rinsho. 2009; 67 (5): 985-90.

278– Aubry-Rosier B, Lamy O, Dudler J.

Prevention of glucocorticoid- induced osteoporosis: who, when and what?
Rev Med Suisse 2010, 6 (235): 307–13

279– Uchida K, Nakajima H, Miyazaki T, Yayama T, Kawahara H, Kobayashi S, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, Baba H.

Effects of alendronate on bone metabolism in glucocorticoid-induced osteoporosis measured by ¹⁸F-fluoride PET: a prospective study.

J Nucl Med. 2009; 50 (11): 1808–14.

280–Benhamou CL.

Effects of osteoporosis medications on bone quality.

Joint Bone Spine. 2007; 74 (1): 39–47.

281–Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, Papanastasiou P, Ferreira A, Hartl F, Fashola T, Mesenbrink P, Sambrook PN; HORIZON investigators

Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial.

Lancet 2009; 373 (9671): 1253–63.

282–Steur J.

A single infusion of zoledronic acid (Zometa) for prevention and treatment of steroid-induced osteoporosis.

Praxis (Bern 1994), 98 (20): 1173–4

283–Rossini M, Viapiana O, Gatti D, Adami S.

Once monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: translation and updated review.

Clin Ther 2009, 31 (7): 1497–510

284– Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, Krege JH, Krohn K, Warner MR.

Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial.

Arthritis Rheum. 2009; 60 (11): 3346–55.

285–Perdoncini A, roux T et al

Perception par les médecins généralistes de la gêne induite par les effets secondaires indésirables d'une corticothérapie systémique prolongée

Rev Epidemiol Santé Pub 2009; 57 :93–97

286– Fardet L., Blanchon T et al

Perception par les médecins internistes de la fréquence et de la gêne induite par les effets indésirables d'une corticothérapie systémique prolongée

Rev Med Int 2009; 30 (2): 113–118

287–Löwenberg M, Stahn C, Hommes DW, Buttgerit F

Novel insights into mechanisms of glucocorticoid action and the development of new

glucocorticoid receptor ligands.
Steroids 2008; 73 (9-10): 1025-9.

288- Cooper MS et al

11 β hydroxysteroid deshydrogénase: a regular of glucocorticoid response in ostéoporosis
Endocrinol Invest 2008; 31: 16-21

289- The Johns Hopkins Vasculitis Center

Side effects of prednisone: hirsutisme
<http://www.vasculitis.med.jhu.edu/treatments/prednisone.html>

290- Derm IS Dermatolgy Information System. Steroid acne.

<http://www.dermis.net/dermisroot/fr/36595/image.htm>

291- Tatjana-Mihaela. Dangers of using corticosteroids for healing.85

<http://hubpages.com/hub/corticosteroids>

292- Derm101.com. Steroid acne. www.derm101.com/images/atlas/at002eg011.jpg