



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université D'Alger I
Benyoucef BENKHEDDA

Faculté de Médecine

CONFERENCES INTERNAT

Samedi pédagogique le 17/02/2018

DOSSIER : Corticothérapie (Règles de prescription , complications et modalités de sevrage)

- Pr S.HADJARAB ENDOCRINOLOGIE CPMC-Alger
- Pr H.ARZOUR NEPHROLOGIE CHU MUSTAPHA

INTRODUCTION (1)

- Anti-inflammatoires dérivés synthétiques des hormones naturelles (cortisol et cortisone) = **Glucocorticoïdes de synthèse**
- Ils se distinguent des hormones naturelles par un pouvoir anti-inflammatoire plus marqué et à l'inverse, un moindre effet minéralo corticoïde .
- A doses pharmacologiques , supra physiologiques →
Action anti-inflammatoire et immuno suppressive utilisée dans le traitement d'un grand nombre de pathologies
- Effets multiples sur les métabolismes glucidiques , protidiques et lipidiques , et sur l'équilibre hydro électrolytique.

INTRODUCTION (2)

- A doses supra physiologiques → complications, syndrome de cushing iatrogène, retentissement hypothalamo hypophysaire avec freinage de l'axe corticotrope et risque d'insuffisance surrénale à l'arrêt du traitement.
- La posologie et la durée du traitement jouent un rôle certain dans la survenue de ces complications.

Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes destinés à la voie orale

Nature	Spécialités	Effet anti-inflammatoire	Effet minéralo-corticoïde	Demi-vie biologique
Cortisol*	<i>Hydrocortisone</i>	1	1	8-12 heures
Prednisone	<i>Cortancyl</i>	4	0,8	18-36 heures
Prednisolone	<i>Solupred</i>	4	0,8	18-36 heures
Méthylprednisolone	<i>Médrol</i>	5	0,5	18-36 heures
Triamcinolone	<i>Kénacort Retard</i>	5	0	36-54 heures
Bétaméthasone	<i>Betnesol</i>	25-30	0	36-54 heures
Dexaméthasone	<i>Dectancyl</i>	25-30	0	36-54 heures

Equivalence des corticoïdes (La prednisone sert de référence)

Prednisone	5 mg
Cortisone	25 mg
Hydrocortisone	20 mg
Prednisolone	5 mg
Méthyprednisolone	4 mg
Triamcinolone	4 mg
Paraméthasone	2 mg
Bétaméthasone	0,75 mg
Dexaméthasone	0,75 mg
Cortivazol	0,3 mg

Propriétés thérapeutiques

1/ Action anti-inflammatoire

- . S'exerce sur les différentes phases de la réaction inflammatoire
- . Se manifeste dès les faibles doses
(environ 0,1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone)
- . Importance variable selon le dérivé
- . Absence d'effet antalgique (contrairement aux AINS)

2/ Actions anti allergique et immunosuppressive

→ Nécessite des posologies plus élevées que celles nécessaires à l'action purement anti-inflammatoire

Effets secondaires et complications

1/Hypercorticisme (Syndrome de cushing iatrogène)

2/Complications digestives

- Dyspepsie
- Perforations intestinales (diverticulose colique)
- Ulcère gastroduodénale : ne contre indique pas la corticothérapie si traitement antiulcéreux approprié

3 / Infections → Une moindre résistance aux agents microbiens se manifeste à partir de 20mg/jour d'équivalent prednisone

-4/ Manifestations neuropsychiques

- ↗ Appétit

- Insomnie

- Excitation

- Troubles psychiatriques

- . Dépression , délire , hallucinations , agitation maniaque
- . Survenue précoce
- . + + Posologies > 40mg/jour d'équivalent prednisone .

5/ Complications oculaires

- + + Cataracte postérieure sous capsulaire → Dépistage ophtalmologique annuel lors d'une corticothérapie prolongée
- Glaucomes

-6/ Complications particulières aux infiltrations

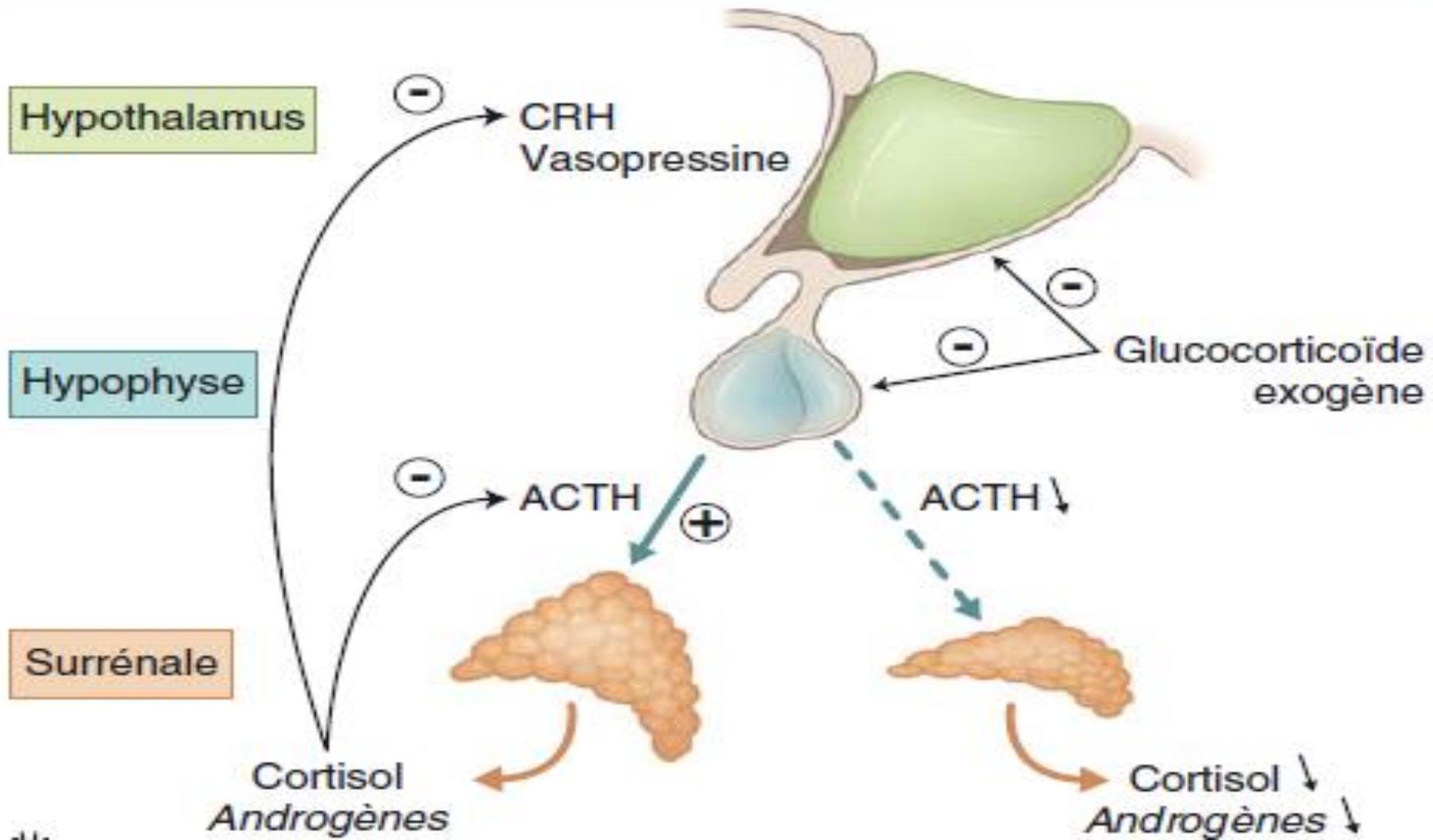
- . Bouffée vasomotrice
- . Céphalée
- . Eruption
- . Œdème de Quincke, choc
- . Arthrite

-7/ Complications cardiovasculaires

→ ↗ mortalité cardiovasculaire en cas de corticothérapie au long cours

-8/ Autres complications → Lipomatose épidurale

Retentissement hypothalamo hypophysaire (freinage de l'axe corticotrope)



Bio activité des glucocorticoïdes de synthèse par rapport à celle du cortisol (Kovacs et orth)

Glucocorticoïde	Action anti-inflammatoire	Suppression de l'axe corticotrope	Rétention hydrosodée
Cortisol	1	1	1
Prednisone	3	4	0,75
Méthylprednisone	6,2	4	0,50
Dexaméthasone	26	17	0
Triamcinolone	5	4	0
Fludrocortisone	12	12	125

Modalités de prescription et de surveillance

- En dehors des administrations à dose massive (bolus) , le risque d'apparition de complications est faible en cas de corticothérapie durant une période brève (7 à 10 jours)
- Possibilité de complications précoces : Effets diabétogène, immunodépresseurs ,digestif ou minéralo corticoïde , psychiatriques - - -
- La règle : Utiliser les corticoïdes à la plus petite dose possible pendant le moins longtemps possible

Bilan préalable à une corticothérapie prolongée

Examens	Biologie
<p>Poids Pression artérielle Recherche de foyers infectieux (ORL, stomatologie, etc.) Électrocardiogramme IDR à la tuberculine Radiographie pulmonaire Ostéodensitométrie</p>	<p>Hémogramme Ionogramme sanguin Glycémie à jeun Uroculture Bilan lipidique Examen parasitologique des selles (séjour récent ou patient originaire d'une région tropicale).</p>

Contre indications

- Pas de contre indication absolue s'il ya une certitude diagnostique rendant indispensable l'emploi des corticoïdes

- Contre indication au moins transitoire

En cas d'infection patente (++ Herpès , Zona oculaire, varicelle , anguillulose , tuberculose , mycoses , trypanosomiase , toxoplasmose , hépatites virales aiguës)

→ Evaluer le rapport bénéfice/risque

- Traiter si nécessaire une HTA , un ulcère gastroduodénal , un diabète déséquilibré
- La grossesse n'est pas une contre indication (pas d'effet tératogène) , l'insuffisance surrénale néonatale est rare mais possible
- L'allaitement est déconseillé en cas de corticothérapie à dose importante

Quel corticoïde choisir ?

- La prednisonne est généralement la plus utilisée:
- . Moindre effet freinateur de l'axe corticotrope
 - . Facilité d'utilisation (comprimés dosés à 1 mg, 5 mg , 20 mg)
 - . Meilleure absorption digestive

-Modalités d'administration

- . La posologie initiale dépend de la nature de la pathologie, de sa sévérité et de la sensibilité individuelle du patient (réponse et tolérance)
- . On conseille en général une prise matinale unique pour moins freiner l'axe hypothalamo-hypophysaire sauf dans la polyarthrite rhumatoïde où on fractionne les doses en 2 prises (2/3 matin ,1/3 soir)

Les mesures adjuvantes (1)

- Intérêt pour prévenir ou limiter les complications de la corticothérapie
- Se justifient lorsque la durée prévisible du traitement est supérieure à 2 semaines et que la posologie de prednisone dépasse 15 mg/jour
- Règles hygiéno diététiques
 - .Restriction, voire suppression des sucres d'absorption rapide
 - .Réduire les apports sodés
 - .Supplémentation en potassium
 - .Régime riche en laitages et en protides
 - .Activité physique régulière si possible

Les mesures adjuvantes (2)

-Prévenir la déperdition osseuse

→ Au minimum il faut :

- Un apport calcique suffisant
- Vitamine D (800Ui/ jour)
- Biphosphonates chez les sujets à risque , nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale ,à doses supérieure à 7,5 mg/ jour d'équivalent prednisone

- Prévenir l'athérosclérose

- Corriger les autres facteurs de risque (dyslipidémie , HTA ,hyperglycémie)
- Sevrage tabagique

Modalités de surveillance

- Objectif → Apprécier l'efficacité et la tolérance du traitement et dépister précocement les complications

- Ce qu'il faut surveiller

- . Dépister les infections → TRT anti infectieux adapté
- . Poids
- . TA
- . Œdèmes périphériques
- . Signes cliniques d'insuffisance cardiaque
- . Profil lipidique
- . Glycémie ,glycosurie
- . Pression intra oculaire

Modalités de sevrage(1)

L'arrêt de la corticothérapie et ses incidents

- . L'arrêt de la corticothérapie est motivé par :
 - Son inefficacité
 - Survenue d'une complication iatrogène
 - Guérison du patient

- . L'arrêt de la corticothérapie peut exposer le patient à plusieurs incidents :
 - Rechute de sa pathologie
 - Syndrome de sevrage cortisonique
 - Insuffisance surrénale

Modalités de sevrage(2)

- La diminution des doses de glucocorticoïdes doit toujours être progressive

- Si la dose initiale était moyenne ou forte →

La décroissance peut être relativement rapide et marquée au début par paliers de 2,5-5mg/jour (ou 10% de la posologie antérieure) toutes les 2 à 3 semaines environ

- A partir de 10 mg/jour, le sevrage sera plus prudent (1 mg par jour par paliers mensuels), sachant qu'il est parfois impossible d'obtenir un sevrage complet

Schéma de la réduction progressive de la posologie de prednisolone avant l'arrêt définitif du traitement

Posologies quotidienne de prednisolone (mg)	Diminution de la dose quotidienne de prednisolone (mg) toutes les 1 à 2 semaines
60	10
20 à 59	5
10 à 19	2,5
5 à 9	1
< 5	0,5

Modalités de sevrage(3)

Le syndrome de sevrage cortisonique

- Tableau clinique ressemblant à celui d'une insuffisance surrénale chronique
 - Asthénie
 - Nausées
 - Anorexie
 - Perte de poids
 - Céphalées
 - Myalgies- - -
- La fonction surrénale est normale ou normalisée par un traitement gluco corticoïde substitutif (Hydrocortisone)
- Probablement secondaire à la dépendance physique vis-à-vis d'une corticothérapie prolongée
- Peut être prévenu par un sevrage en corticoïdes plus progressif ou par substitution en hydrocortisone à dose élevée (environ 40mg/j) pendant quelques semaines ou mois .

L'insuffisance surrénale post corticothérapie

1/ Le tableau clinique

- Anorexie
- Perte de poids
- Asthénie
- Hypotension artérielle
- Troubles digestifs
- Absence de mélanodermie (contrairement à l'IS primaire)
- Faible risque d'IS aiguë (préservation de la fonction minéralocorticoïde)

2/Facteurs prédictifs

a) Nature et voie d'administration des glucocorticoïdes

- + + Dans la majorité des cas, les complications de la corticothérapie, sont observées lors d'un traitement par voie générale (orale, intraveineuse)
- Les complications sont plus rarement observées lors d'une corticothérapie par voie locale ou inhalée

b) Durée, posologie et vitesse de diminution du traitement

→ Une corticothérapie de courte durée → Retentit peu ou pas sur la fonction corticosurrénale.

.Prednisone à dose élevée (50 -120 mg/j) pendant 5 à 7 jours
→ freine l'axe hypophyso-surrénalien → Retour du cortisol à la normal dans 5 à 7 jours

→ Les patients recevant moins de 5 ou 7,5 mg /j de prédnisolone ou équivalent, ont une réponse corticosurrénale normale

Evolution de l'insuffisance surrénale post corticothérapie

- Presque toujours transitoire ,régressant en quelques semaines ou mois
- Les délais de récupération sont très variables ,dépendent de :
 - Susceptibilité individuelle différente de l'axe corticotrope au freinage par les glucocorticoïdes
 - Modalités différentes de la diminution et de l'arrêt de la corticothérapie
 - La posologie moyenne de la dose des glucocorticoïdes
 - La durée du traitement ne semble pas d'être en cause

Modes d'exploration de la fonction surrénale(1)

- Les signes de l'insuffisance surrénale(IS) sont peu spécifiques
- + + Le diagnostic doit être validé par la mesure de la cortisolémie basale ou par un test de stimulation
- Il est recommandé de réaliser l'exploration hormonale 24 heures après la dernière prise de glucocorticoïdes

Modes d'exploration de la fonction surrénale(2)

Quel bilan réaliser?

1/ En première intention → Dosage de la cortisolémie de base entre 7h et 8h du matin

- Le diagnostic d'IS est quasi certain si
La cortisolémie est inférieure à 8ug/dl
(220 nmol/l, 100 ng/ml)

- Entre 8 et 10 ug /dl → compléter le bilan par un test dynamique

2/ En deuxième intention → Tests dynamiques

.Hypoglycémie insulinique

.Test à l'ACTH 1-24 (synacthène® ordinaire)

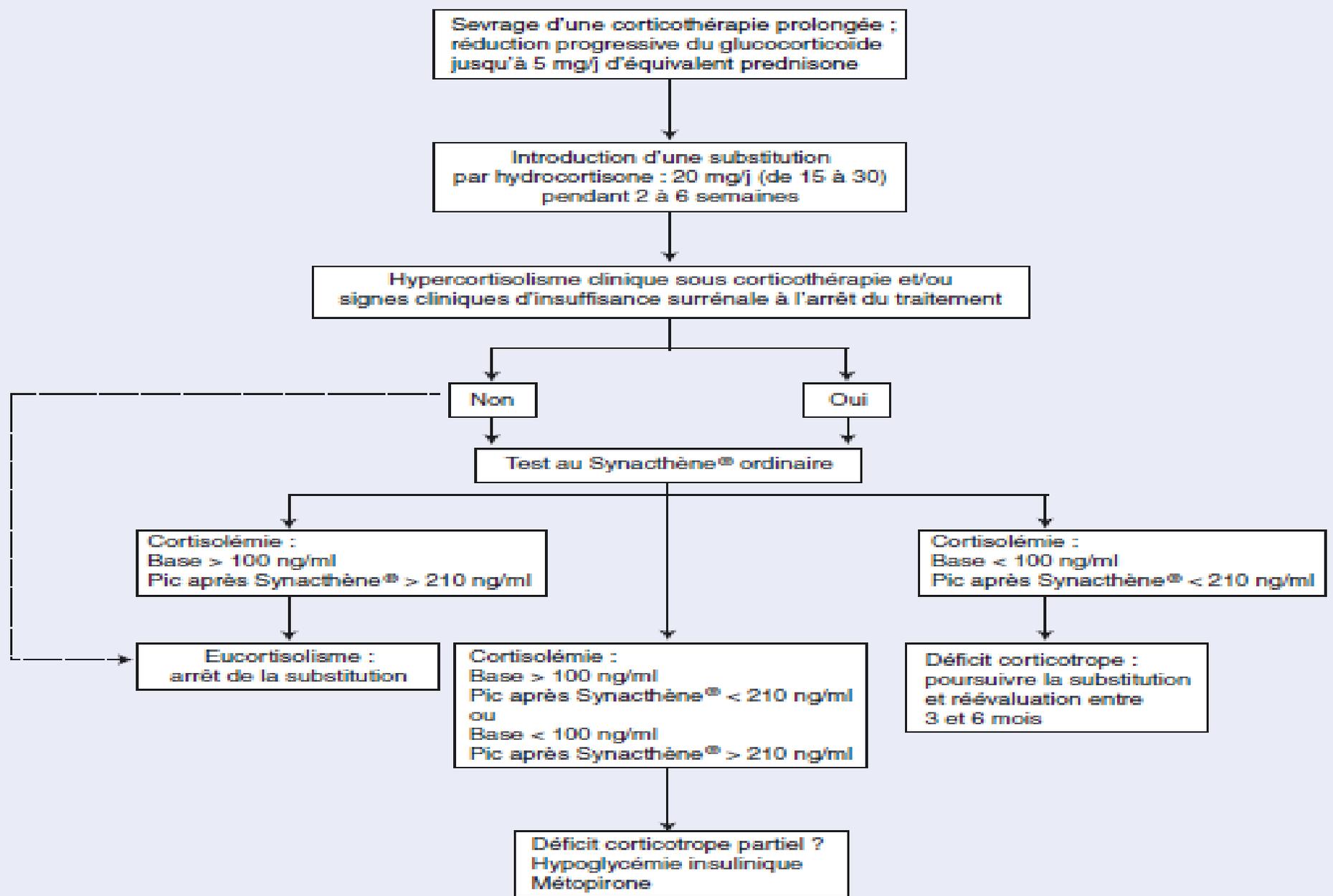
.Autres : Test à la CRH, test à la métopirone

-Si le pic de cortisolémie après synacthène® est supérieur à 210 ng/ml et cortisolémie de base supérieure à 100 ng/ml →

La fonction surrénalienne est normale et on arrête la substitution en hydrocortisone (qu'on doit introduire à la dose de 20mg /J (15 à 30) dès la dose de 5mg/j d'équivalent prednisone et maintenir pendant 2 à 6 semaines)

-Si la cortisolémie de base est inférieure à 100 ng/ml et pic après synacthène® inférieure à 210 ng/ml → Déficit corticotrope → poursuivre la substitution et réévaluation entre 3 et 6 mois

-Si discordance entre valeur de la cortisolémie de base et pic après synacthène® → Déficit corticotrope partiel probable → Recourir à d'autres tests (Hypoglycémie insulinique, metopirone)



Arbre décisionnel. Conduite à tenir lors du sevrage d'une corticothérapie prolongée.

Conclusion

- Une corticothérapie prolongée est source de nombreuses complications
- Le déficit corticotrope conséquence d'une corticothérapie prolongée, quoique fréquent, récupère le plus souvent spontanément
- Le suivi des règles simples de sevrage permet dans la plupart des cas d'en éviter les conséquences cliniques
- Le dépistage de ce déficit permet de repérer les patients nécessitant un traitement substitutif par glucocorticoïdes à plus long terme. Ce traitement doit être adapté aux situations de stress et sa nécessité doit être réévalué dans le temps.



Merci de votre attention