

RÈGLES DE PRESCRIPTION DES CORTICOÏDES

Dr H KHELLAF

Maître assistante en médecine interne.

CHU de Sétif.

17.03.2020

INTRODUCTION

- Anti inflammatoires les plus puissants : utilisés en thérapeutique depuis 1948.
- Le choix d'une corticothérapie :
 - Une activité anti-inflammatoire suffisante.
 - Des effets indésirables tolérables.

1/ PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

1.1 Relation structure-activité


- Les corticostéroïdes naturels :
 - glucocorticoïde : **cortisol**,
 - minéralocorticoïde: **l'aldostérone**.
- **Cortisol**  **dérivés glucocorticoïdes :**
 - durée d'action plus longue**
 - activité anti-inflammatoire plus importante**
 - propriétés minéralocorticoïdes moindre** que la molécule mère.
- la durée d'action du glucocorticoïde « demi-vie biologique » : durée de l'inhibition de l'axe corticotrope.
- Les corticoïdes dont la durée d'action est moyenne (demi-vie biologique 12-36 heures) sont actuellement les dérivés les plus maniables.

Tableau1-Les principaux corticoïdes

Produits	Demi vie(h)	Activité anti inflammatoire	Activité minéralo corticoïde	Equivalence de doses
Hydrocortisone	8-12	1	1	20 mg
Non fluorés				
Prednisone (Cortancyl)	12-36	4	0.8	5 mg
Prednisolone (Solupred)	12-36	4	0.8	5 mg
Méthylprednisolone (Medrol, Solumedrol)	12-36	5	0.5	4 mg
Fluorés				
Bétaméthasone (Célestène)	36-54	25-30	0	0.75
Dexaméthasone (Dec tancyl)	36-54	25-30	0	0.75

1.2 Mode d'action:

- **action des corticoïdes** sur les différents acteurs de l'immunité et de l'inflammation :
 - ***Cytokines**
 - ***Médiateurs de l'inflammation**
 - ***Molécules d'adhésion**
- **action également sur les cellules sanguines de la lignée blanche, les cellules endothéliales et les fibroblastes.**

a-Activité anti inflammatoire: inhibition puissante des médiateurs de l'inflammation en bloquant l'activité de la phospholipase A2.

***Prostaglandines:** provoquant une vaso dilatation et augmentant la perméabilité capillaire.

***Leucotriènes:** puissants agents chimiotactiques participant à la fonction cellulaire de l'inflammation.

***In vitro:** inhibition de la production et de la libération des cytokines:IL 1,2,3,6,8,INF α .

***Action rapide et puissante au cours des différentes phases du processus inflammatoire tissulaire**(Vasculaire, cellulaire et terminale).

b-Action anti allergique: par blocage de l'activation membranaire et la dégranulation des cellules (basophiles, mastocytes) empêchant ainsi la libération des médiateurs de l'allergie (histamine, sérotonine, leucotriènes...).

c-Effet immunomodulateur: s'observe lors des traitements prolongés par action directe sur les lymphocytes:

*Induction d'une apoptose:

*Redistribution dans les autres compartiments lymphoïdes.

-Cet effet est variable:

*A petite dose: inhibition de la réaction immunitaire cellulaire.

*A forte dose: interférence avec l'immunité humorale.

d-Autres actions:

- Axe hypothalamo-hypophyso-cortico surrénalien.
- Le métabolisme osseux.
- Les métabolismes glucidique, protidique, lipidique, et hydro électrique.
- Les éléments figurés du sang.
- Le système nerveux central.
- Les systèmes digestif, gastrique et pancréatique.

2-MECANISME D'ACTION

2.1 Récepteur aux glucocorticoïdes:

Les glucocorticoïdes agissent par le biais d'un récepteur spécifique, appartenant à la super famille des récepteurs aux stéroïdes, **intracellulaires**.

2.2 Régulation transcriptionnelle

- Action directe sur la transcription.**
- Action transcriptionnelle indirecte.**
- Action sur la structure chromosomique.**

2.3 Effets non génomiques

Il pourraient être responsables des effets rapides des corticoïdes, par des actions membranaires, des actions post-transcriptionnelles sur les ARNm, les protéines.

3/ PHARMACOCINÉTIQUE

3.1 Absorption

- Après administration par voie orale, la biodisponibilité des glucocorticoïdes est bonne d'environ 80 % quel que soit le produit.
- Les concentrations plasmatiques principales augmentent linéairement avec la dose sauf pour la prednisone et la prednisolone qui sont doublées pour une dose quadruple.
- La prednisone est la prodrogue de la prednisolone.
- L'interconversion se fait sous la dépendance de la 11 β – hydroxydéshydrogénase.
- 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.

3.2 Fixation protéique

Dans le plasma, les glucocorticoïdes circulent en majorité sous forme liée:

90 % pour la prednisone et la prednisolone
77 % pour la méthylprednisolone

l'albumine

forte capacité
faible affinité

transcortine ou « Cortisol
Binding Globulin » (CBG)

alpha 2 globuline une faible capacité ,une forte affinité.

3.3 Métabolisme : voies métaboliques des différents glucocorticoïdes mal connues

Pour la prednisolone et de la méthylprednisolone elles semblent être liées:

la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase

la 20 céto-stéroïde réductase.

Le métabolisme de la méthylprednisolone semble beaucoup plus sensible aux inducteurs ou aux inhibiteurs du CYP3A4 que celui de la prednisolone.

3.4 Elimination

La demi-vie d'élimination plasmatique des trois corticoïdes non fluorés est superposable, de l'ordre de

1,5 à 3,5 heures.

4/ INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

4.1 Pharmacodynamiques

- **Hypokaliémie :**
risque d'hypokaliémie si association, (ex : diurétiques)

torsade de pointe si médicaments allongeant l'espace QT : digitaliques
- **Equilibre glycémique :** modification de l'effet des hypoglycémifiants

4.2 Pharmacocinétiques

- **Diminution de l'effet des corticoïdes**
 - si **inducteurs enzymatiques** (ex : rifampicine, anti convulsivants) : risque plus important avec la méthylprednisolone par rapport à la prednisolone
 - Si pansements gastriques
- **Augmentation du risque d'effets indésirables** du corticoïde si association à des inhibiteurs enzymatiques .
- **Diminution de l'effet du lithium** : par clairance rénale du lithium

5 / INDICATIONS

- Elles sont très variées
- Elles reposent sur des niveaux de preuves de qualité variable, dépendant de la fréquence des maladies traitées.

5.1 Maladies inflammatoires systémiques

(dans leurs formes sévères, avec atteinte multiviscérale)

- Lupus érythémateux systémique.
- Dermato-polymyosite.
- Polyarthrite rhumatoïde.
- Pseudopolyarthrite rhizomélique.
- Maladie de Still.
- Spondylarthrite ankylosante.
- Sarcoïdose sévère.
- Rhumatisme articulaire aigu.

5.2 Vascularites sévères

- Périartérite noueuse.
- Granulomatose de Wegener.
- Maladie de Horton.
- Maladie de Behçet.
- Churg et Strauss.
- Vascularites allergiques systémiques.

5.3 Dermatoses inflammatoires

- Dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigus, pemphigoïde bulleuse).
- Pyoderma gangrenosum.
- Erythrodermie avec retentissement cardiaque.
- Syndrome d'hypersensibilité avec atteinte viscérale sévère.
- Formes graves des hémangiomes du nourrisson (pronostic fonctionnel ou vital).
- En cure courte : lichen plan profus, syndrome de Sweet, névrite de réversion lépreuse, acné fulminans, eczéma de contact sévère.

5.4 Maladies néoplasiques et contexte de néoplasie

-Lymphomes.

-Myélomes.

-Prévention des vomissements au cours des chimiothérapies.

-Hypercalcémie.

-Œdème cérébral d'origine tumorale,...

5.5 Atteintes inflammatoires pleuro-pulmonaires

- Asthme.
- Bronchopathies chroniques.
- Pneumopathie d'hypersensibilité.
- Hémorragies alvéolaires.
- Fibrose interstitielle idiopathique.
- Pleurésies et/ou péricardites non bactériennes.

5.6 Affections neurologiques

- Paralysie faciale *a frigore*.
- Sclérose en plaques.
- Traumatismes médullaires.
- Myasthénie grave.

5.7 Insuffisance surrénale

- Insuffisance surrénale chronique (hydrocortisone orale).
- aiguë (Hémisuccinate d'hydrocortisone parentérale)

5.8 Autres indications

- Colites inflammatoires.
- Hépatite chronique active auto-immune.
- Prévention et traitement du rejet de greffe.
- Maladie du greffon contre l'hôte.
- Glomérulopathie évolutive.
- Néphrose lipoïdique.
- Purpura thrombopénique idiopathique.
- Anémie hémolytique auto-immune.
- Uvéite.
- Choc anaphylactique en relais de l'adrénaline.
- Thyroïdite de Quervain.

5.9 Indications controversées

- Urticaire aigu
- Affections allergiques ORL, respiratoires
- Sclérodermie
- Syndrome de Gougerot-Sjögren

6/ EFFETS INDÉSIRABLES

la plupart apparaissent à la 3ème semaine de traitement.

Fonction de :

- terrain (âge, antécédents pathologiques, maladie)
- posologie quotidienne, dose totale, durée du traitement
- nature du corticoïde
- voie et mode d'administration

6.1/ Effets prévisibles+++, liés aux propriétés pharmacologiques

- Hypercorticisme iatrogène.
- Accidents de sevrage et hypocortisolisme endogène à l'arrêt brutal.
- Accidents digestifs.
- Immunosuppression.

6.1.1 Hypercorticisme iatrogène

- Obésité facio-tronculaire, **syndrome de Cushing**
- Diabète, aménorrhée, altération des fonctions sexuelles
- Hyperlipidémie
- Hypercatabolisme protidique
- HTA, hypokaliémie
- Ostéoporose, ostéonécrose aseptique, retard de croissance
- Myopathie cortisonique, ruptures tendineuses

Effets cutanés :

- acné, folliculites bactériennes et
- autres pathologies infectieuses cutanéomuqueuses,
- vergetures, érythrose,
- purpura, ecchymoses, télangiectasies,
- atrophie épidermique, dermique et hypodermique,
- troubles de la pilosité,
- retard de cicatrisation, troubles de la pigmentation
- inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire

6.1.2 Accidents de « sevrage » et hypocortisolisme endogène à l'arrêt brutal

- Insuffisance surrénale aiguë
- Reprise évolutive de l'affection initiale
- Hypertension intra-crânienne bénigne de l'enfant

6.1.3 Accidents digestifs

- Ulcères gastro-duodénaux .
- +/-ulcérations de l'oesophage, de l'intestin grêle, du colon, du rectum.
- Perforations .
- Pancréatite aiguë.
- pancréatite chronique.

6.1.4 Immunosuppression

Risque infectieux :

- **bactéries** de type pyogène ou à croissance lente, **tuberculose** ou mycobactéries atypiques
- **virus** : herpès, varicelle-zona, maladie de Kaposi
- **parasites** : anguillulose, pneumocystose, toxoplasmose, gale, aspergillose

6.2 Effets imprévisibles plus rares

- Troubles neuro-psychiques :
effets stimulants, insomnie, troubles psychotiques
- Réaction d'hypersensibilité :
urticaire, choc anaphylactique
- Effets oculaires :
cataracte postérieure sous-capsulaire,
glaucome à angle ouvert,
kératite herpétique,
endophtalmie purulente
- Thromboses veineuses (liées aussi aux maladie sous-jacentes...)

7/Contre-indications

7.1 Maladie infectieuse

☞ Préexistante:

- Tuberculose, herpes, varicelle.

☞ En cours de traitement

- mise en route d'un traitement spécifique

7.2 Un état psychotique non encore contrôlé par un traitement.

7.3 vaccins vivants.

7.4 Hypersensibilité à l'un des constituants.

7.5 Maladie ulcéreuse en évolution

- Doit être préalablement traitée.
- Glucocorticoïdes prescrits sous couvert du traitement anti-ulcéreux

7.6 Femme enceinte

- trois premiers mois que si indispensables

7.7 Certaines formes de psoriasis

- Contre-indication absolue à la corticothérapie par voie générale

8/ UTILISATION EN PRATIQUE

8.1 CURE COURTE: $\leq 10j$

-But: antalgique, anti inflammatoire.

-Indications: voir tableau.

-Choix du corticoïde: demie vie courte.

-Posologie: forte car recherche d'un effet rapide: 0.5-1mg/kg/j
équivalent prednisone (enfant: 1-2mg/kg/j).

-Horaire: le matin+++

-Arrêt: brutal.

-Effets secondaires: absents ou minimes sauf si cures répétées.

Tableau2: Corticothérapie brève: indications clairement établies

- Asthme.
- Décompensation aiguë de BPCO.
- Poussée de SEP.
- NORB.
- Traumatisme médullaire.
- Paralyse faciale à frigore.
- Hépatite alcoolique aiguë grave.
- PTAI et HELLP syndrome.
- Maturation pulmonaire fœtale.
- Pneumocystose au cours du SIDA.
- Péricardite, méningite, primo infection (avec adénopathies compressives) tuberculeuses.
- Fièvre typhoïde avec choc endotoxinique.
- Tétanos.
- Méningite de l'enfant à *Haemophilus influenzae*.
- Laryngite sous glottique

8.2 CURE PROLONGEE: ≥ 15 j

-Choix : préférer les corticoïdes non fluorés car ils ont moins de répercussions sur l'axe hypothalamo hypophysaire.

-Horaire: prise unique matinale (8h) parfois 2-3 prises/j ou traitement alterné 1j/2 (dose doublée).

-Posologie: variable en fonction des indications et du terrain.

- Ex : <10 mg/jour (atteintes inflammatoires articulaires)

 - 3 mg/kg/jour (pathologies inflammatoires de l'enfant)

 - 1 mg/kg/jour (pathologies inflammatoires de l'adulte)

-Dose variable dans le temps:

dose d'attaque , diminution progressive, un traitement d'entretien ou un arrêt.

-**La durée** de la corticothérapie : l'indication , de la réponse thérapeutique.

Mesures adjuvantes préventives des principaux effets indésirables (traitement prolongé)

- **Alimentaires:** régime désodé, pauvre en « sucres rapides», Apports caloriques normaux, riches en protéines
- **Mesures médicamenteuses**
 - Potassium par voie orale si nécessaire
 - Prévention de l'ostéoporose : évaluation des facteurs de risque .
 - activité physique.
 - Complément vitamino calcique: 1500mg/j de calcium et 800 UI/j de vitamine D.
 - Diphosphonates pour une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à une dose ≥ 7.5 mg/j d'équivalent de prednisone.
 - Traitement anti-ulcéreux
 - Fibroscopie si suspicion d'ulcère. En cas d'ulcère confirmé, pas de contre-indication de la corticothérapie, traiter l'ulcère.

Décroissance du traitement

- Quand ?

Lorsque le contrôle de la maladie est obtenu (1 à 2 mois).

- Comment ?

10 % tous les 10 jours

- But d'une décroissance progressive : éviter la rechute (réapparition de la maladie) et rebond (réapparition sur un mode aggravé de la maladie). La corticodépendance est définie par la rechute en dessous d'une dose seuil.
- à 5 - 7,5 mg d'équivalent prednisone, il convient de rajouter 10-30mg d'hydrocortisone puis d'arrêter progressivement la prednisone.
- Après 24-48 h, on réalisera en fonction des écoles un test au synactène immédiat.
- Si test satisfaisant, le risque d'insuffisance surrénalienne aiguë est faible et l'arrêt de l'hydrocortisone est possible.

Surveillance d'une corticothérapie prolongée

Interrogatoire	Clinique	Examens complémentaires
<ul style="list-style-type: none">-Appétit.-Observance du traitement-Observance du régime.-Troubles du sommeil.-Etat psychique.-Signes digestifs.-Signes musculaires.-Signes ostéo articulaires.	<ul style="list-style-type: none">-Prise de pression artérielle.-Surveillance du poids.-Température.-Courbe de croissance(enfants+++).-Examen ophtalmoogique avec mesure de la tension oculaire.-Examen cutané.	<ul style="list-style-type: none">-Ionogramme sanguin.-Glycémie à jeun.-Protidémie.-Cholestérolémie.-Triglycéridémie.-NFS.-DMO: début et 6 mois (non obligatoire).
Signes de rechute de la maladie traitée		

8.3 BOLUS:

-Choix: la méthylprednisolone par voie IV.

-Posologie: 7.5-15mg/kg/j durant un à 3 jours puis relais par une corticothérapie par voie orale.

-Durée de la perfusion: une demi-heure à 3 heures.

-Indications: phases initiales sévères ou lors des poussées d'affections dysimmunitaires.

-Précautions:

- vérification de l'ionogramme sanguin, créatininémie et ECG
- Adjonction de potassium et magnésium dans le glucosé isotonique.
- Hospitalisation 24-48 heures.

-Effets secondaires fréquents et transitoires: céphalées, modification du goût, flush facial, insomnies, palpitations, phénomènes dépressifs...

-Complications: infections, HTA, troubles du rythme, décès.

9/AUTRES VOIES D'ADMINISTRATION

9.1 Corticoïdes inhalés :

traitement de fond de l'asthme

béclométasone, dexaméthasone, budésonide..

- Effets indésirables :
 - Locaux : raucité de la voix, candidose buccale
Prévention par rinçage de la bouche, chambre d'inhalation
 - Systémiques : mal évalués, < voie générale
ostéoporose, retard de croissance inhibition
axe corticotrope possible si > 1500 µg/j adulte,
400 µg enfant

9.2 Dermocorticoïdes

4 classes de très fort (1) à faible (4)

- **Effet recherché**

- effet anti-inflammatoire local, parfois effet atrophiant
- Multiples indications en dermatologie .

- Effets indésirables systémiques Si bon contrôle rares mais possibles à forte dose, si classe 1-2

- **Effets indésirables locaux des dermocorticoïdes**

- Atrophie cutanée .
- Dermite du visage.
- Infections cutanées
- **Autres (le plus souvent réversibles à l'arrêt) :**
 - Hypopigmentation (peaux pigmentées+++)
 - Hypertrichose
 - Granulome glutéal (dérivés fluorés sur dermite du siège du nourrisson)
 - Sensibilisation (additifs ou corticoïde lui-même).

9.3 Ne pas oublier les autres voies d'administration

- **Collyres**
- **Intra/péri-articulaire**
- **Intra-nasal (spray)**
- **Intra-auriculaire**
- **Intra-thécale**

10/ CAS PARTICULIERS

10.1 Vaccins:

- Vivants atténués(BCG, polio orale, fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole) sont **interdits**.
- Tués sont **autorisés**(risque d'efficacité diminuée).
- Anti grippal et anti pneumococcique sont **conseillés** si corticothérapie prolongée.

10.2 Interactions médicamenteuses:

- Anti convulsivants et rifampicine: augmenter la corticothérapie.
- Diurétiques de l'anse, laxatifs, amphotericin B(IV): risque d'hypokaliémie.
- AINS: risque majoré d'ulcère gastrique.
- AVK: risque de surdosage (surveillance de l'INR).

10.3 Femme enceinte:

- Préférer les non fluorés: passage trans placentaire très faible (RCIU et RPM possible).
- Les fluorés (passages trans placentaire +++): indiqués si nécessaires au fœtus (BAV, maturation pulmonaire).

10.4 Allaitement:

- Possible si posologie < 30 mg/j.
- Sinon éviter ou allaiter au moins 4 heures après la prise.

10.5 Enfant:

- Prednisone, prednisolone.
- Si possible: TRT 1j/2 (limiter l'effet sur la croissance).