



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N° 214

Perception des effets secondaires de la corticothérapie au long cours chez les médecins généralistes.

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/07/2019

PAR

Mlle. **Assma ZAHID**

Née Le 05 Mai 1993 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Perception - Effets secondaires - Corticothérapie -
Médecins généralistes - Patients.

JURY

M.	M. ZYANI Professeur de Médecine interne	PRESIDENT
M.	H. QACIF Professeur de Médecine interne	RAPPORTEUR
M.	R. BOUCHENOUF Professeur de Pneumo-phtisiologie	} JUGES
M.	S.KADDOURI Professeur agrégé de Médecine interne	
M.	N. ZEMRAOUI Professeur agrégé de Néphrologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ وَقُلْ رَبِّ أَدْخِلْنِي مُدْخَلَ صِدْقٍ وَأَخْرِجْنِي مُخْرَجَ

صِدْقٍ وَاجْعَلْ لِي مِنْ لَدُنْكَ سُلْطٰنًا نَصِيرًا ﴿٨٠﴾



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

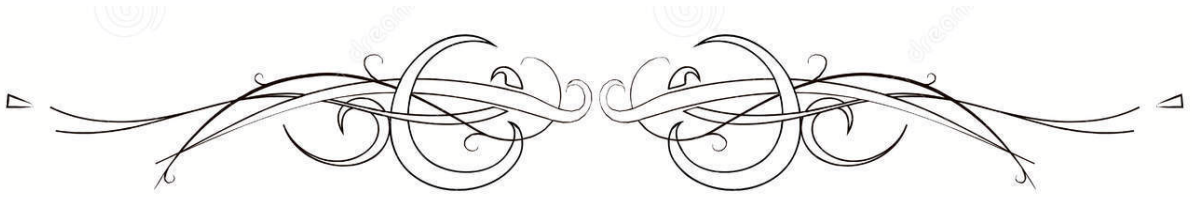
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

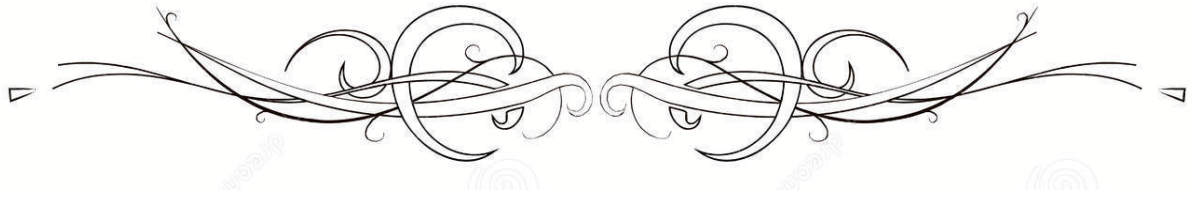
Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



***LISTE DES
PROFESSEURS***



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL

HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato-orthopédie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino-laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAFIK Redda	Neurologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie

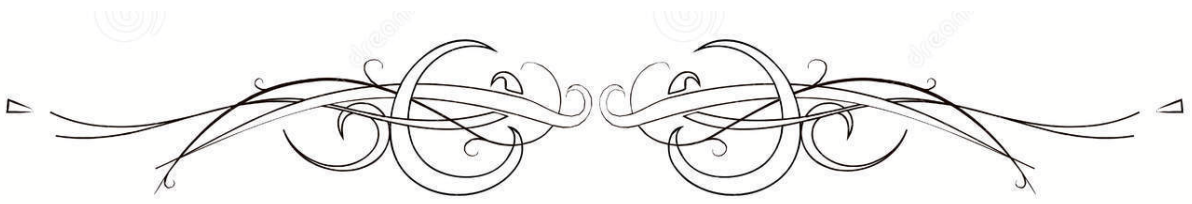
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

Professeurs Assistants

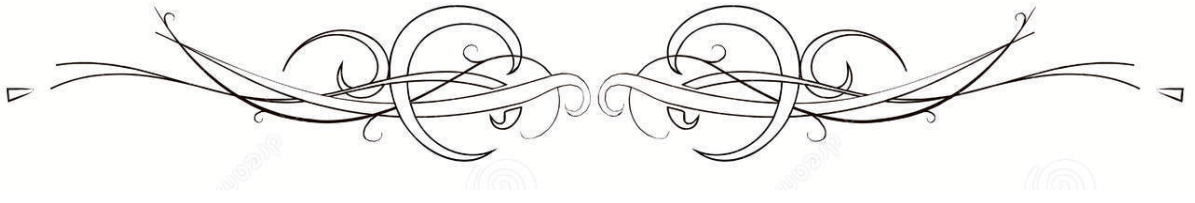
Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie

BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELLASRI Salah	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DAMI Abdallah	Médecine Légale	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie–réanimation	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation

LISTE ARRÊTÉE LE 22/04/2019



DÉDICACES



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et
ma reconnaissance,*



Je dédie cette thèse

A ALLAH

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

A La mémoire de mes grands-parents paternels Lalla Zahra Anouar et

Sidi Omar Zahid

A La mémoire de mon grand-père maternel Sidi Maati Taousse

*Qui ont toujours été dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie
aujourd'hui ce travail. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans
son éternel paradis*

A mon idole : ma merveilleuse mère Khadija Taousse

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la
bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement
qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta
bénédictio n m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.
Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu
mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma
naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus
qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans
leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon
profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder
santé, longue vie et bonheur.*

A Mon très cher père Abdellah Zahid

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. A une personne qui m'a tout donné sans compter. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A mes anges gardiens, mes chers frères Abdelmouiz, Oussama et Abderrahman

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mon adorable grand-mère Lalla Fatima Labiad

Je remercie Dieu d'avoir pu grandir à tes côtés car tu as orné mon enfance par tellement de souvenirs et de rires lesquels suffisent pour plus d'une vie ! Tes yeux pétillants plein d'amour et de tendresse me remplissent d'une sérénité incommensurable et comblent mon être.

A mes très chers tantes et oncles Atika, Latifa, Fatima, Saadia, Mohammed, Najib et Mostafa.

Vous avez toujours été présents pour les bons conseils. Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie professionnelle et personnelle. Veuillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour tous vos efforts.

A mes très chers cousins Basma et Mouad

Que ce travail soit le symbole de ce que je ressens envers vous. Que dieu vous bénisse et vous accorde longue vie pleine de joie et de réussite. Je vous aime.

PS : A Basma, Il est impossible de prédire combien de kilomètres tu devras parcourir afin d'atteindre tes rêves, mais tout ce qui compte, c'est que tu continues malgré les embûches. Tu es forte, tu es courageuse. Puisse Dieu te préserver, te procurer le bonheur et la réussite, et t'aider à réaliser tes rêves.

A la mémoire de mon cousin Yahya

Aux membres de ma famille, petits et grands

J'aurai aimé pouvoir citer chacun par son nom. Merci pour vos encouragements, votre soutien tout au long de ces années. En reconnaissance à la grande affection que vous me témoignez et pour la gratitude et l'amour sincère que je vous porte.

A mes chères amies Btissam Ait Boucetta, Meriem Akenssous, Salma Amrani Idrissi

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous Exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs sur qui je peux compter.

Vous étiez toujours attentives, vous m'avez offert des sourires, des attentions, des mots doux, et tout cela, par pure gentillesse, générosité, bonté, par amitié aussi, sans rien attendre en retour. A mes meilleures amies, je voudrais vous dire combien votre bienveillance m'est douce et combien je vous aime...

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de Bonheur.

*A mes soeurs et amies Mouna Zahrane, Rokaya Ardaoui, Khaoula Fathi,
Alaa Saquan, Zineb Saquan, Ihssane Ghanou, Yousra Belmkadam,
Khaoula Kabtane, Meriem Ait Brahim, Fatima Ezzahra Hajaoui, Zineb
Hajaoui, Imane El Adnani*

*Nos chemins se sont séparés certes, mais l'amitié demeurera présente à
jamais.*

*Que ce travail soit le témoignage des bons moments que nous avons passé
ensemble.*

*A mes sœurs Soumia Ait ami, Imane Qanoun, Salma el Warraki, Fatima
Ezzahra Bejjou, Meriem Lakhourat, Fatima Ezzahra Idhajoub, Asmaa
Fathi, Sara El Malhi, Sara Kachnaoui, Aziza Zozo*

*Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments
fraternels d'amour et d'attachement que j'éprouve à votre égard.
Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en
souvenirs de notre indéfectible union qui s'est tissée au fil des jours.
Puisse dieu vous protéger, garder et renforcer notre fraternité et notre
amour inconditionnel.*

A Mme Zahra Houssaini

*Vous avez été ma plus belle rencontre amicale. Vos conseils et
encouragements m'ont donné du tonus pour aller vers l'avant.*

Vous êtes un modèle de persévérance et un exemple.

A mes chers amis Yassine Yahyaoui et Ayoub Zantaoui

*Merci d'être de véritables frères. Merci de m'avoir appris le vrai sens de
l'amitié.*

A tous mes amis et collègues

Yasmína Zakaría, Imane Shabí, Mohammed Yafi, Hajar Ztati, Imane Rezzouk, Anas Zeroual, Sara Zenjali, Hind Zrikem, Mounia Rhili, Soumaya Sebaa, Imad Rhioui, Faysal Rzaizi, Nabil tirizit, Riad Abdessalam, Samira Tadsaoui, Meryem Saadoun, Asmaa Sadik, Soukaina Tidrarine et Mounia Sidki

J'ai toujours senti que vous êtes ma deuxième famille que j'aime et je respecte. Je vous remercie pour tous ce que vous m'avez apportés. Avec tout mon respect et toute mon affection.

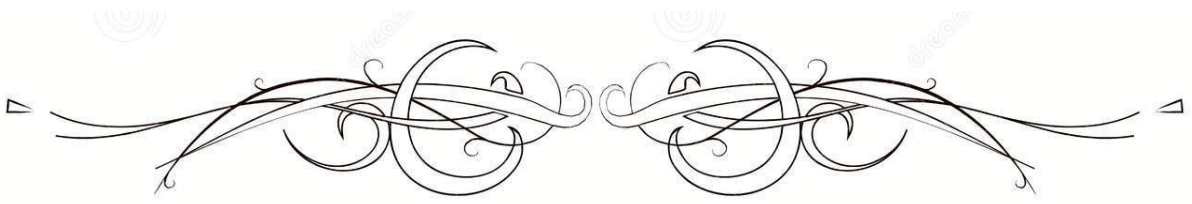
A tous les membres du groupe << AFFIFA >>

A tous les médecins généralistes de la ville de Marrakech qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

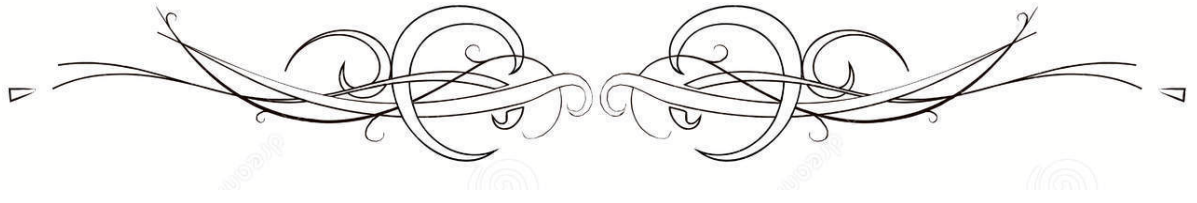
A tous ceux et celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



REMERCIEMENTS



***A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE MONSIEUR LE
PROFESSEUR ZYANI MOHAMMED***

*Professeur de l'enseignement supérieur et chef de service de Médecine
interne à l'hôpital militaire AVICENNE de Marrakech*

*Nous sommes très honorés de vous avoir comme président du jury de
notre thèse.*

*Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités
humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans
l'exercice de la profession.*

*Veillez, cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de
notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre
profond respect.*

***A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE PROFESSEUR
HASSAN QACIF***

*Professeur de l'enseignement supérieur de Médecine interne à l'hôpital
militaire AVICENNE de Marrakech*

*C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de
bénéficier de votre encadrement et j'étais très touchée par l'honneur que
vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Vous m'avez
toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles.*

*Je vous remercie infiniment, cher Maître, pour avoir consacré à ce
travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec
rigueur et bienveillance.*

*Vous m'avez permis d'approfondir au maximum mes travaux afin de
pouvoir être fier aujourd'hui du travail réalisé.*

*Je suis très fière d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été à la
hauteur de votre attente.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime
et de mon profond respect.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR

RACHID BOUCHENTOUF

*Professeur de l'enseignement supérieur et chef de service de Pneumo-
phthysiologie de l'hôpital militaire AVICENNE de Marrakech*

*Nous vous remercions, cher professeur pour avoir accepté de diriger ce
travail.*

*Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités
professionnelles ne peuvent que susciter ma grande estime.*

*Vous m'avez toujours épaulée, soutenue tout au long de ce travail. Vous
êtes un exemple à suivre.*

*Veillez trouver ici, l'assurance de mon profond respect, ma profonde
admiration et ma sincère gratitude.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR

SAID KADDOURI

*Professeur agrégé de Médecine interne de l'hôpital militaire AVICENNE
de Marrakech*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de vous associer à notre
jury de thèse.*

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre
profonde reconnaissance.*

*Vous représentez pour nous l'exemple du professeur aux grandes qualités
humaines et professionnelles.*

*Veillez croire, cher Maître, à l'expression de notre sincère
reconnaissance et notre grand respect.*

A NOTRE MAÎTRE JUGE DE THÈSE PROFESSEUR

NADIR ZEMRAOUI

*Professeur agrégé de Néphrologie de l'hôpital militaire AVICENNE de
Marrakech*

*Votre compétence et votre dévouement sont pour nous un exemple à
suivre dans l'exercice de la profession médicale.*

*Veillez accepter Professeur, mes vifs remerciements pour l'intérêt que
vous avez porté à ce travail en acceptant de faire partie de mon jury de
thèse.*

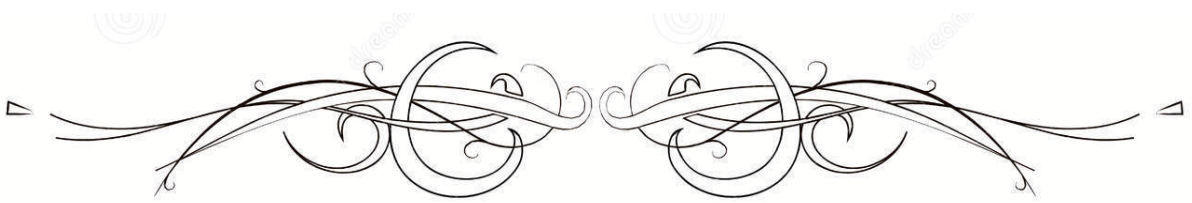
*Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de mes sentiments
respectueux et dévoués.*

*A TOUT LE PERSONNEL DES SERVICES DE MEDECINE INTERNE ET
PNEUMOLOGIE DE L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE*

Veillez trouver ici l'expression de nos sentiments les plus distingués.

Je suis reconnaissante de l'aide apportée tout au long de ce travail.

*A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce
travail.*



TABLEAUX & FIGURES

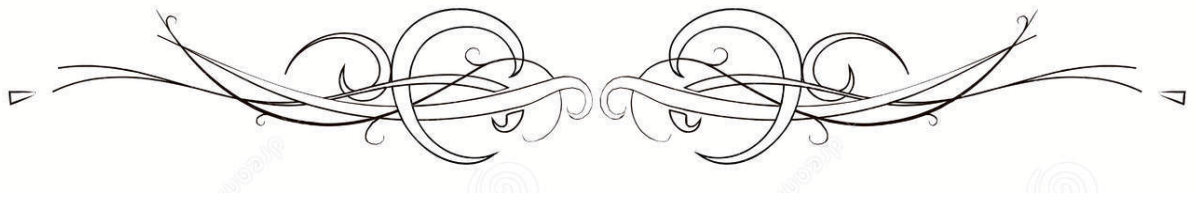


Tableau I	: Les pathologies traitées par ordre de fréquence.
Tableau II	: Les effets secondaires chez les patients par ordre de fréquence.
Tableau III	: Pathologies rencontrées par ordre de fréquence.
Tableau IV	: Les effets secondaires remarquables par les médecins par ordre de fréquence.
Tableau V	: Les mesures adjuvantes prescrites selon les médecins.
Tableau VI	: Les modalités de surveillance selon les médecins
Tableau VII	: Comparaison de l'effet secondaire le plus gênant : entre la perception des médecins généralistes, les étudiants et le vécu des patients.
Tableau VIII	: Relation structure-activité des corticostéroïdes.
Tableau IX	: Les principales molécules glucocorticoïdes administrées par voie générale.
Tableau X	: Choix de la classe d'activité selon l'âge et le site d'application.
Tableau XI	: Choix de la classe d'activité selon les pathologies rencontrées.
Tableau XII	: Rapport d'absorption de l'hydrocortisone en fonction de la localisation.
Tableau XII	: Principaux dermocorticoïdes locaux classés selon leur activité.
Tableau XIV	: Equivalence des corticoïdes inhalés.
Tableau XV	: Corticoïdes inhalés et nébulisés.
Tableau XVI	: Les corticoïdes administrés par voie auriculaire.
Tableau XVII	: Les corticoïdes administrés par la voie oculaire.
Tableau XVIII	: Rythme et modalités de Surveillance pendant le traitement par corticoïdes
Tableau XIX	: Récapitulatif de l'interprétation des tests d'exploration de l'axe corticotrope.
Tableau XX	: Les interactions pharmacocinétiques.
Tableau XXI	: Les interactions pharmacodynamiques.
Tableau XXII	: Comparaison de l'âge moyen des patients sous corticothérapie prolongée au sein des services de médecine dans la littérature.
Tableau XXIII	: Comparaison de la durée moyenne du traitement par corticothérapie prolongée avec les données de la littérature.
Tableau XXIV	: Comparaison des molécules utilisées avec les données de la littérature.
Tableau XXV	: Comparaison des protocoles de la corticothérapie dans la littérature.

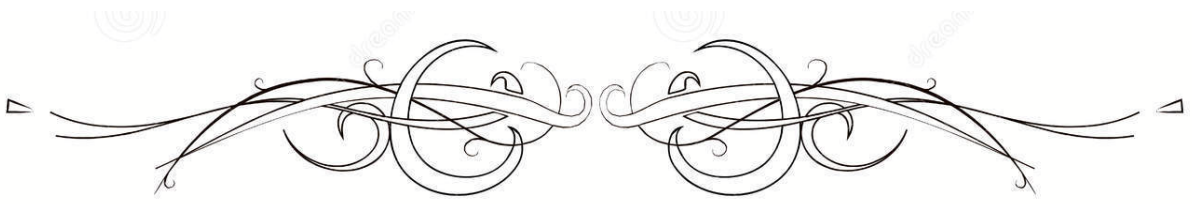
Liste des tableaux :

- Tableau XXVI** : Fréquence rapportée des différents effets indésirables chez les patients comparée avec les données de la littérature.
- Tableau XXVII** : Comparaison avec la littérature de l'effet indésirable de la corticothérapie considéré comme le plus gênant : vécu des patients
- Tableau XXVIII** : Effets indésirables remarqués par les médecins comme étant les plus gênants dans la vie quotidienne des patients en comparaison aux données de la littérature.
- Tableau XXIX** : Les mesures adjuvantes prescrites par les médecins comparées aux données de la littérature.
- Tableau XXX** : Les modalités de surveillance selon les médecins généralistes en comparaison avec les données de la littérature.
- Tableau XXXI** : Comparaison de l'effet secondaire le plus gênant : Perception des médecins généralistes, étudiants et vécu des patients.

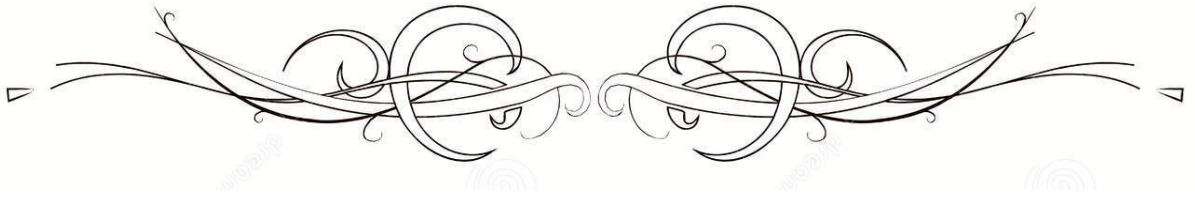
Liste des figures :

- Figure 1** : Répartition des patients selon la tranche d'âge.
- Figure 2** : Répartition des patients selon le sexe.
- Figure 3** : Présentation de la durée de traitement selon le nombre des patients.
- Figure 4** : Voies d'administration des corticoïdes.
- Figure 5** : Les molécules utilisées en fonction du nombre des patients.
- Figure 6** : La dose actuelle en fonction du nombre des patients.
- Figure 7** : La dose maximale en fonction du nombre des patients.
- Figure 8** : Présentation de la prise de poids selon le sexe.
- Figure 9** : Répartition des principaux effets secondaires rapportés au nombre des patients.
- Figure 10** : L'effet secondaire considéré comme le plus gênant chez les patients.
- Figure 11** : Présentation de l'efficacité du traitement selon les patients.
- Figure 12** : Présentation de la dangerosité du traitement selon les patients.
- Figure 13** : Le nombre d'années de pratique selon les médecins.
- Figure 14** : Nombre de médecins ayant prescrit une corticothérapie prolongée.
- Figure 15** : Le sexe des patients ayant reçu une corticothérapie prolongée selon les médecins.
- Figure 16** : Répartition des principaux effets secondaires remarqués par les généralistes.
- Figure 17** : L'effet secondaire considéré comme le plus gênant selon les médecins.
- Figure 18** : Présentation des mesures adjuvantes prescrites selon les médecins.
- Figure 19** : Présentation des modalités de surveillance selon les médecins.
- Figure 20** : Répartition des étudiants selon leurs niveaux d'étude.
- Figure 21** : Répartition des patients vus en consultations selon le sexe.
- Figure 22** : Taux de prescription de la corticothérapie chez les étudiants.
- Figure 23** : Répartition des principaux motifs de prescription de la corticothérapie selon les étudiants.
- Figure 24** : Répartition des effets secondaires par ordre de fréquence selon les étudiants.
- Figure 25** : Présentation de l'effet secondaire le plus gênant selon les étudiants.

- Figure 26** : Répartition des mesures adjuvantes conseillées selon les étudiants.
- Figure 27** : Répartition des modalités de surveillance selon les étudiants.
- Figure 28** : Charles H. Slocumb (à gauche), Howard F. Polley, Edward C. Kendall et Philip S. Hench dans le laboratoire où la cortisone fut découverte au sein de la Mayo Clinic (Rochester, États-Unis). Copyright : Mayo Clinic Foundation.
- Figure 29** : Schéma général de la biosynthèse des hormones stéroïdiennes.
- Figure 30** : Les deux glandes surrénales.
- Figure 31** : La biosynthèse des catécholamines.
- Figure 32** : La structure interne de la glande surrénale.
- Figure 33** : L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.
- Figure 34** : Structure chimique du noyau prégénane additionné de la chaîne éthyloxy en position 17.
- Figure 35** : Structure chimique de la cortisone « 1 », du cortisol « 2 » et de la corticostérone « 3 ».
- Figure 36** : Le rythme Nyctéméral du cortisol.
- Figure 37** : Structure chimique des glucocorticoïdes de synthèse (prednisolone, prednisone, methylprednisolone, dexaméthasone, triamcinolone and fludrocortisone).
- Figure 38** : Récepteur aux glucocorticoïdes.
- Figure 39** : Mécanisme d'action du récepteur glucocorticoïde (GR) dans les cellules cibles.
- Figure 40** : Situation 1, le complexe ligand-récepteur (G/GR) se fixe aux séquences promoteurs des gènes cibles (GRE), en résultant une synthèse des protéines. Situation 2, ce même complexe se fixe sur des séquences négatives (nGRE), il n'y a pas de synthèse de protéines.
- Figure 41** : L'effet des corticoïdes sur l'immunité cellulaire.
- Figure 42** : Exploration hormonale surrénalienne.
- Figure 43** : Les trois obstacles à la décroissance d'une corticothérapie prolongée.
- Figure 44** : les principaux symptômes visibles du syndrome de Cushing



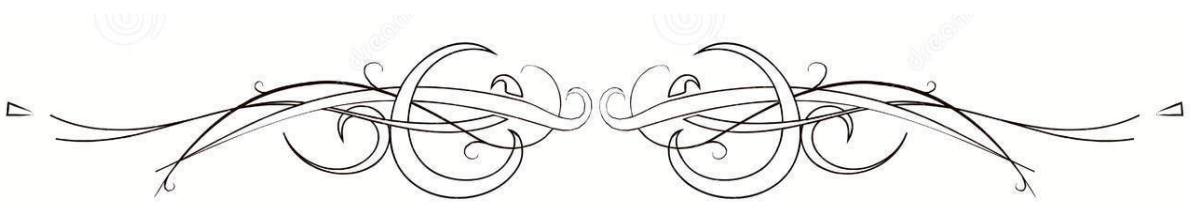
ABBREVIATIONS



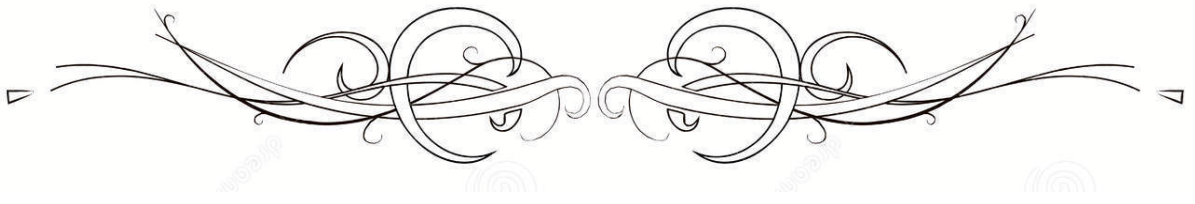
Liste des abréviations :

ACTH	: Adreno–CorticoTrophic Hormone.
ADN	: Acide désoxyribonucléique.
AI	: Auto immune.
AINS	: d'anti–inflammatoires non stéroïdiens.
AJI	: Arthrite juvénile idiopathique.
CA	: Catécholamines.
CBG	: Cortisol Binding Globulin.
cGCR	: Cytosolic glucocorticoid receptor.
CRF	: corticotropin–releasing factor.
CRH	: corticotropin–releasing hormone.
CSI	: Corticostéroïdes inhalés.
DBD	: DNA–Binding Domain.
DM	: Dermatomyosite.
DT1	: Diabète type 1.
EAL	: Exploration d'anomalies lipidiques.
ECG	: Electrocardiogramme.
GC	: Glucocorticoides.
GR	: Glucocorticoid receptor.
GRE	: Glucocorticoids Responsive Elements.
HRE	: Hormone Response Elements.
HSD	: hydroxystéroïde déshydrogénase.
HSP	: heat shock protein.
HTA	: Hypertension artérielle.
IFN	: Interféron.
Ig	: Immunoglobuline.
IL	: Interleukine.
IPP	: Inhibiteur de pompe à protons.

IV	: Intraveineux.
LED	: Lupus erythémateux disséminé.
MB	: Maladie de Behcet.
MC	: Maladies de Crohn.
mGCR	: membrane glucocorticoid receptor.
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
NFKB	: Nuclear Factor Kappa B.
ODM	: Ostéodensitométrie.
OMA	: Otite moyenne aigue.
OMI	: Oedèmes des membres inferieurs.
ONA	: Ostéonecrose aseptique.
ORL	: Oto–Rhino–Laryngologie.
OSM	: Otite séromuqueuse.
PAF	: facteur d'activation plaquettaire.
PID	: pneumopathie interstitielle diffuse.
PM	: Molyomyosite.
PNN	: Polynucléaires neutrophiles.
PR	: Polyarthrite rhumatoide.
RCH	: Rectocolite hémorragique.
SNC	: système nerveux central.
TNF	: Tumor necrosis factor.
UI	: Uveites idiopathiques.

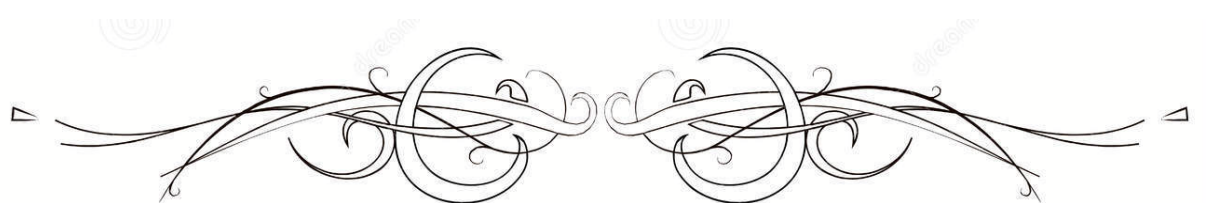


PLAN

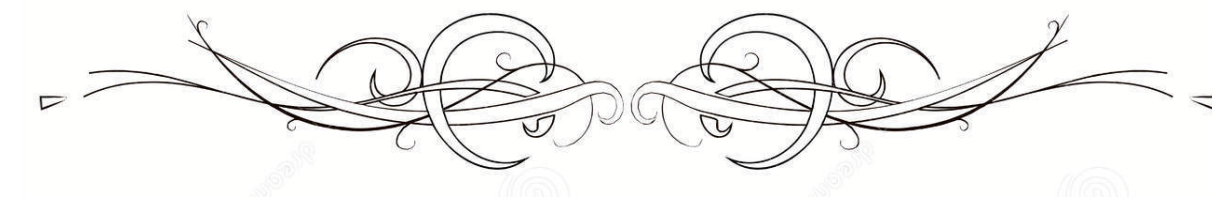


INTRODUCTION	1
PARTICIPANTS ET MÉTHODES	3
I. Objectif de l'étude	4
1. Objectif principal	4
2. Objectifs secondaires	4
II. Cadre de l'étude	4
III. Méthodologie	5
1. Type de l'étude	5
2. Durée de l'étude	5
3. Participants	5
4. Echantillonnage: La population de l'étude	5
5. Collecte des données	6
6. Saisie et analyse des données	7
7. Considérations éthiques	8
RÉSULTATS	9
I. Les patients	10
1. Les données épidémiologiques	10
2. Les pathologies traitées	11
3. Les données concernant la corticothérapie	11
4. Les effets secondaires	15
5. Perception des patients concernant l'efficacité et la Dangerosité du traitement	19
II. Les médecins	20
1. Nombre d'années de pratiques	20
2. La prescription de la corticothérapie prolongée par les médecins generalists	21
3. Répartition selon le sexe des patients traités	21
4. Les motifs de prescription	22
5. Les effets secondaires	22
6. L'effet secondaire le plus fréquemment diagnostiqué par les médecins	23
7. Les mesures adjuvantes	24
8. Les modalités de surveillance	25
III. Les étudiants	26
1. Niveau d'études	26
2. Les sexe des patients vus en consultations	27
3. La prescription de la corticothérapie	27
4. Les motifs de prescription de la corticothérapie	28
5. Les effets secondaires remarqués par les étudiants chez les patients sous corticothérapie prolongée	28
6. L'effet secondaire le plus gênant estimé par les étudiants	29
7. Les mesures adjuvantes prescrites	30
8. Les modalités de surveillance	30
IV. Comparaison de la perception des médecins et des étudiants avec le vécu réel des patients	31

DISCUSSION	32
I. Généralités	33
1. Historique de la corticothérapie	33
2. Corticoïdes naturels et analogues de synthèse	34
3. Les indications thérapeutiques	62
II. Précautions d'emploi	78
1. Les différentes durées de prescription des corticoïdes	78
2. Les effets indésirables de la corticothérapie	90
3. Les interactions médicamenteuses	101
4. Les contre-indications des corticoïdes de synthèse	104
5. Cas particuliers d'utilisation	105
III. Mesures adjuvantes à la corticothérapie prolongée	108
1. Les mesures hygiéno-diététiques	108
2. Les mesures médicamenteuses	114
3. Conseils à transmettre au patient	118
IV. Discussion des résultats à la lumière de la littérature	119
1. Discussion des données des patients	119
2. Discussion des données des médecins	125
3. Discussion globale de notre étude	128
V. Recommandations	131
CONCLUSION	133
ANNEXES	135
RÉSUMÉS	142
BIBLIOGRAPHIE	149



INTRODUCTION

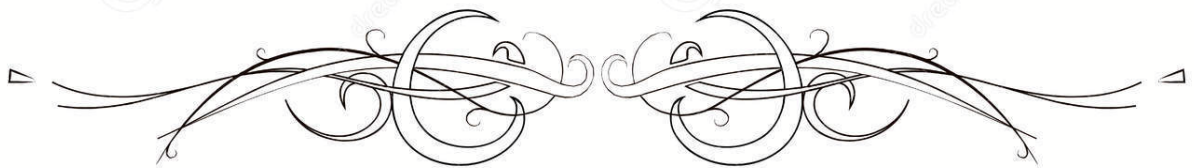


Malgré l'ancienneté de la corticothérapie, celle-ci demeure une thérapeutique extrêmement utilisée par voie générale et locale dans les spécialités cliniques. La corticothérapie systémique est utilisée en thérapeutique depuis 60 ans et a bouleversé le pronostic de la plupart des maladies inflammatoires. Par son efficacité et sa rapidité d'action, elle reste souvent le traitement de première intention de la plupart de ces maladies. [1]

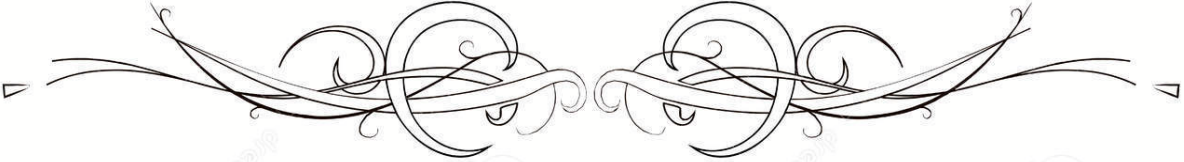
Les corticoïdes systémiques (oraux ou parentéraux) (p. Ex. Prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, dexaméthasone) possèdent de puissants effets anti-inflammatoires, immunomodulateurs, et propriétés antinéoplasiques et font partie intégrante du traitement de nombreuses maladies, y compris les maladies auto-immunes, les réactions allergiques, les exacerbations de l'asthme, La maladie pulmonaire obstructive chronique, et aussi les tumeurs malignes. [2]

La fréquence des effets indésirables est fonction de nombreux facteurs : terrain (âge, antécédents pathologiques), posologie quotidienne, dose totale, durée du traitement, nature du corticoïde utilisé, voie et mode d'administration, maladie traitée, etc... La majorité des effets indésirables, pouvant survenir au cours d'une corticothérapie systémique, est prévisible car liée à l'effet pharmacologique. Dans ce cas, ils peuvent être prévenus par des mesures diététiques et/ou médicamenteuses. La fréquence de la plupart des effets indésirables attribués à une corticothérapie systémique prolongée a rarement été évaluée de façon systématique. [3] [4]

Du fait de la large prescription des corticoïdes au sein de la population, aussi bien par les spécialistes que par les généralistes et de la nécessité d'un suivi et d'une surveillance régulière, la place du médecin généraliste dans la gestion de ce traitement est centrale. De ce fait il nous a semblé opportun de mener une enquête sur la perception des effets secondaires de la corticothérapie par les médecins généralistes de la ville de Marrakech. Cette évaluation a comme finalité de faire améliorer la qualité des soins rendus au patient par les médecins généralistes.



PARTICIPANTS & MÉTHODES



I. Objectif de l'étude :

1. Objectif principal :

L'objectif de notre étude était d'évaluer la perception des effets indésirables d'une corticothérapie systémique prolongée (> 3 mois) chez les médecins généralistes, et de la comparer aux gênes ressentis par les patients.

2. Objectifs secondaires :

- L'évaluation des effets indésirables les plus importants selon les patients et selon l'expérience des médecins.
- Evaluer les modalités de surveillance et les mesures adjuvantes prescrites.
- Evaluer le ressenti des patients sous corticothérapie prolongée vis-à-vis de la dangerosité et l'efficacité du traitement.
- Optimiser la prise en charge thérapeutique par des mesures préventives et correctives des effets indésirables.
- Sensibiliser le personnel soignant à l'éducation thérapeutique et à l'importance du suivi psychologique.
- Evaluer la formation des étudiants en médecine vis-à-vis d'un traitement lourd tel que la corticothérapie au long cours.

II. Cadre de l'étude :

Notre étude a été menée dans le service de médecine interne et le service de pneumologie au sein de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

III. Méthodologie :

1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective descriptive transversale d'évaluation de pratique, sur un mode déclaratif et anonyme, conduite auprès des médecins généralistes de la ville de Marrakech, des patients suivis en consultation et des étudiants en fin de formation.

2. Durée de l'étude :

L'étude s'étale du 15 Septembre 2018 au 28 Février 2019.

3. Participants :

Nous avons réalisé trois enquêtes descriptives transversales : La première portant sur 54 Patients vus en consultation du service de médecine interne militaire et de pneumologie militaire.

La deuxième enquête a été conduite chez 112 médecins généralistes (de la ville de Marrakech du secteur public et privé) qui ont accepté volontairement de répondre au questionnaire.

La troisième enquête a été menée chez 100 étudiants en médecine en fin d'études (7ème, 8ème année et internes du CHU) de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech,

4. Echantillonnage : La population de l'étude :

4.1. Les patients :

Tous les patients suivis aux services de médecine interne et de pneumologie ayant pris une corticothérapie systémique prolongée.-C'est-à-dire d'une durée supérieure ou égale à trois mois, avec des doses supérieures ou égales à 7,5 mg d'équivalent prednisone.

4.2. Les médecins :

Tous les médecins généralistes du secteur public et privé exerçant dans la ville de Marrakech.

4.3. Les étudiants :

Tous les étudiants en fin de formation : 7^{ème} année, 8^{ème} année (En instance de thèse) et les internes du CHU.

5. Collecte des données :

Les données étaient collectées à l'aide de questionnaires au près des médecins généralistes et auprès des étudiants en médecine de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech envoyés par e-mail ou à l'aide d'autres réseaux sociaux.

Les questionnaires des patients étaient remplis en consultations.

5.1. Les questionnaires :

Les questionnaires comportent des questions à choix unique ou multiple, remplis de façons anonyme et respectant les règles d'éthique.

a. Le questionnaire au près des médecins généralistes :

a.1. Répartis en trois items :

La première partie concerne le nombre d'années de pratique, les motifs de prescription de la corticothérapie systémique, le sexe et l'âge des patients sous corticothérapie prolongée vus en consultations.

La deuxième partie concerne les effets secondaires remarqués chez les patients, ainsi que l'effet secondaire le plus gênant.

La troisième partie a été consacrée aux mesures adjuvantes prescrites et les modalités de surveillance du traitement.

b. Le questionnaire auprès des étudiants en médecine :

Ce questionnaire est basé sur la constatation et les remarques des étudiants pendant leurs durées de stage concernant la corticothérapie au long cours.

Le questionnaire est réparti en 3 parties :

La première partie concerne le niveau d'étude de l'étudiant, s'ils avaient déjà prescrit une corticothérapie systémique au long cours, le sexe des patients ayant reçu une corticothérapie prolongée, les principaux motifs de prescription de la corticothérapie.

La deuxième partie est consacrée à l'estimation des effets indésirables des corticoïdes les plus gênants.

La troisième partie concerne les mesures adjuvantes prescrites et les modalités de surveillance du traitement.

c. Le questionnaire au près des patients :

Était remplis aux consultations.

Les questions ont été traduites, posées et expliquées en arabe au malade si nécessaire, La première partie de l'enquête portait sur l'âge, le sexe, la maladie traitée par la corticothérapie.

La deuxième partie porte sur la molécule, la posologie et la durée du traitement.

La troisième partie concernait l'estimation de l'incidence des effets indésirables de ces corticothérapies prolongées et leur impact en termes de gêne pour les patients.

La quatrième partie était consacrée aux mesures adjuvantes prescrites et les modalités de surveillance du traitement.

6. Saisie et analyse des données :

L'élaboration du questionnaire a été réalisée avec l'application "Google Forms" ensuite les données collectées ont été saisies et analysées avec le logiciel Microsoft office Excel 2016.

7. Considérations éthiques :

Nous avons veillé au respect de la confidentialité et à l'anonymat des médecins, des étudiants et des patients durant l'étude. Les questionnaires étaient administrés après avoir obtenu le consentement des participants et après leur avoir expliqué l'objectif de l'étude.



RÉSULTATS



I. Les patients :

Le nombre total des patients vu en consultation ayant reçu une corticothérapie d'une durée supérieure à 3 mois pendant la période d'étude été de 54 patients.

1. Les données épidémiologiques :

1.1. L'âge :

La moyenne d'âge de nos patients a été de 49 ans, avec des extrêmes allant de 17 à 69 ans.

- La moyenne d'âge des hommes a été de 45 ans.
- La moyenne d'âge des femmes a été de 51 ans.
- La moitié de nos patients avait plus de 60 ans.

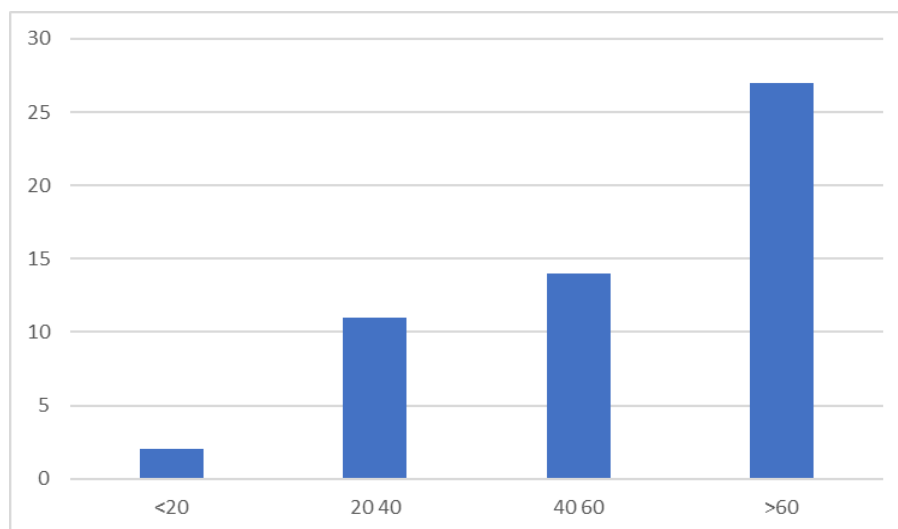


Figure 1 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

1.2. La répartition selon le sexe :

- La répartition a été comme suit :
 - 16 hommes soit 29,6%.
 - 38 femmes soit 70,3%.
- Le sexe ratio est de 0,42

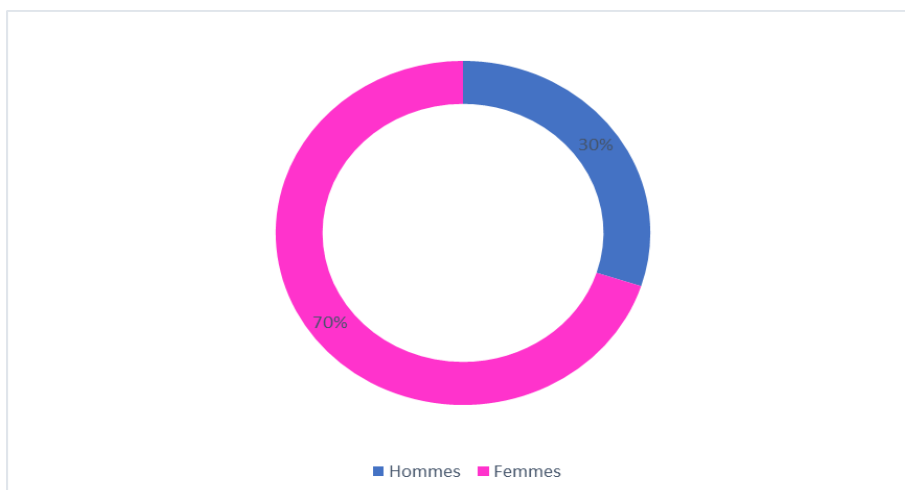


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe.

2. Les pathologies traitées :

2.1. Les pathologies par ordre de fréquence :

Tableau I : Les pathologies traitées par ordre de fréquence :

La pathologie	Le nombre des patients	Le pourcentage
Le lupus érythémateux disséminé (LED)	12	22,2%
La maladie de Behçet (MB)	7	12,9%
La polyarthrite rhumatoïde (PR)	6	11,1%
La maladie de Wegener	5	9,2%
La pneumopathie interstitielle diffuse (PID)	5	9,2%
La sarcoïdose	5	9,2%
Les uvéites idiopathiques (UI)	4	7,4%
La sclérodermie	3	5,5%
La maladie de Horton	3	5,5%
Les myosites inflammatoires : Les Dermatomyosites et polymyosites (DM / PM)	2	3,7%
L'asthme grave	2	3,7%

3. Les données concernant la corticothérapie :

3.1. La durée :

Tous les patients suivis ont reçu une corticothérapie systémique d'une durée supérieure à 3 mois avec des extrêmes allant de 3 mois à 10 ans.

La durée moyenne dans notre série est de 37,38 mois.

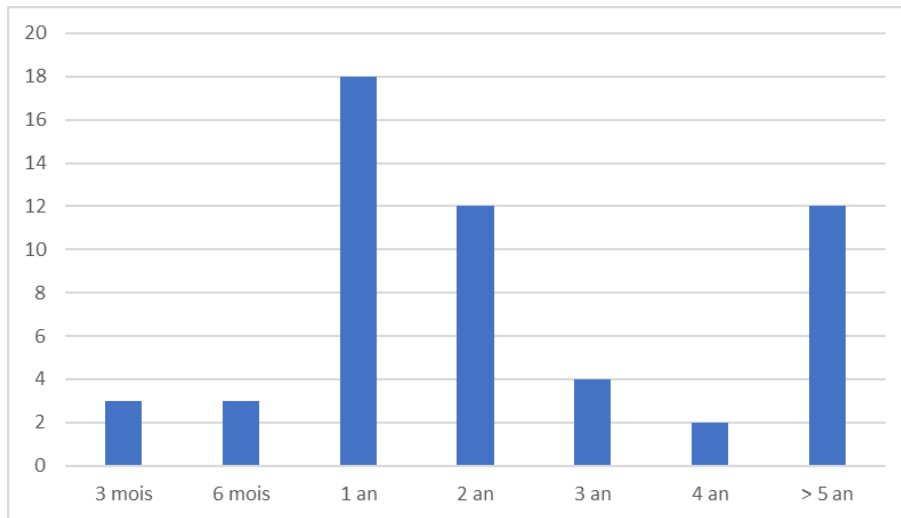


Figure 3 : Présentation de la durée de traitement selon le nombre des patients.

3.2. La voie d'administration :

- Les patients ayant reçu uniquement une corticothérapie orale : 29 patients (21 femmes et 8 hommes) soit 53,7% des patients.
- Les patients ayant reçu une corticothérapie orale précédée par des bolus de méthylprednisolone en IV : 25 patients (19 femmes et 6 hommes) : soit 46,2% des patients.

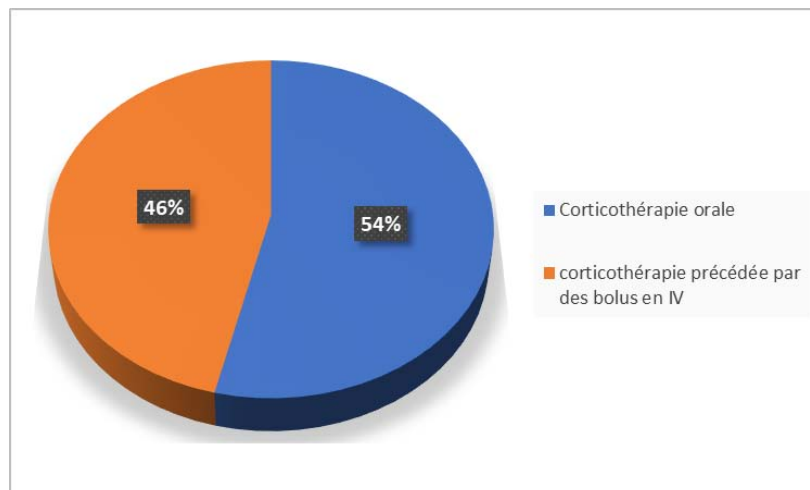


Figure 4 : Voies d'administration des corticoïdes.

3.3. Les molécules :

La majorité des patients était sous Prednisone soit 57,4%, suivie de 29,6% sous Prednisolone et en fin 12,9% étaient sous Hydrocortisone.

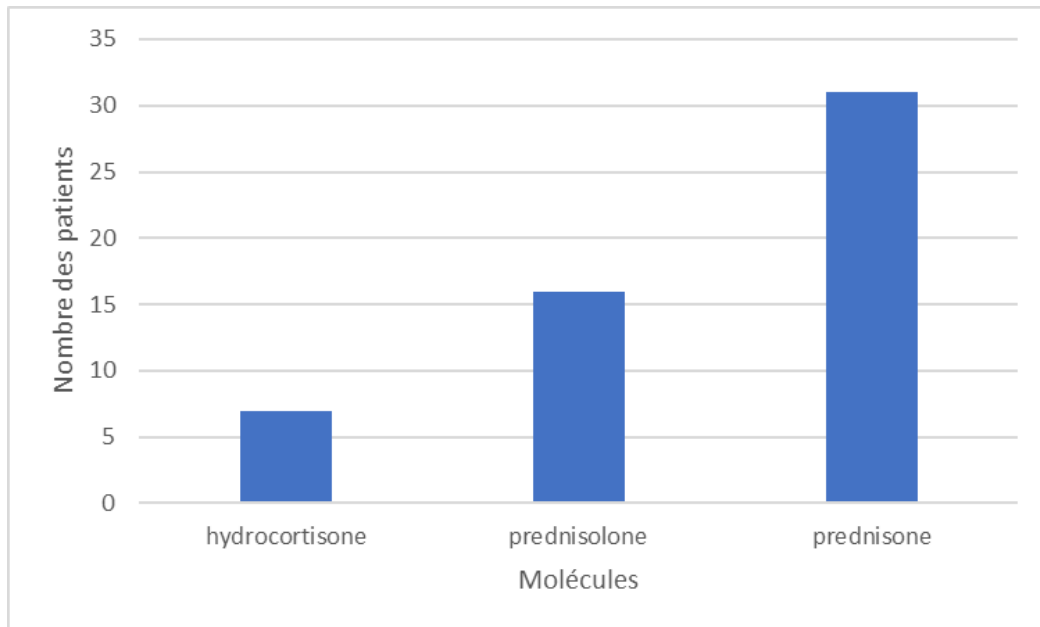


Figure 5 : Les molécules utilisées en fonction du nombre des patients.

3.4. Le protocole :

– La dose initiale a été variable en fonction de la pathologie traitée :

47 patients ont reçu une dose d'attaque de 1 mg/kg/j d'équivalent Prednisone ; précédée chez 19 d'entre eux par des bolus intraveineux d'1 g/j de méthylprednisolone pendant 3j ;

Les sept autres patients ont reçu une dose de 0,5 mg/Kg/j d'équivalent prednisone.

× La dose actuelle est présentée comme suit :

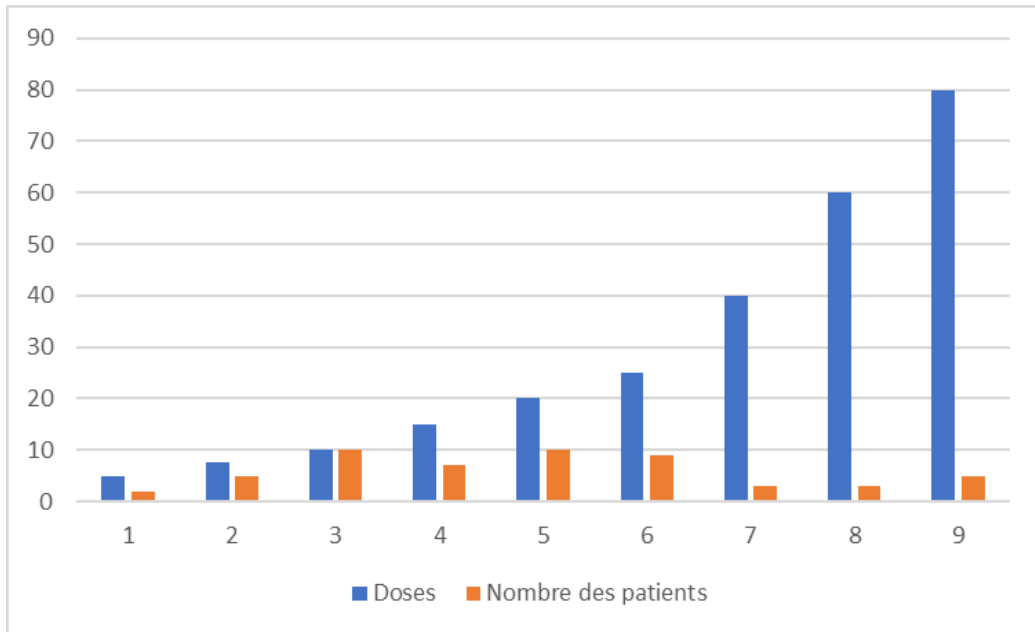


Figure 6 : La dose actuelle en fonction du nombre des patients.

– La dose actuelle moyenne était de : 25,5 mg/j

× La dose maximale est présentée comme suit :

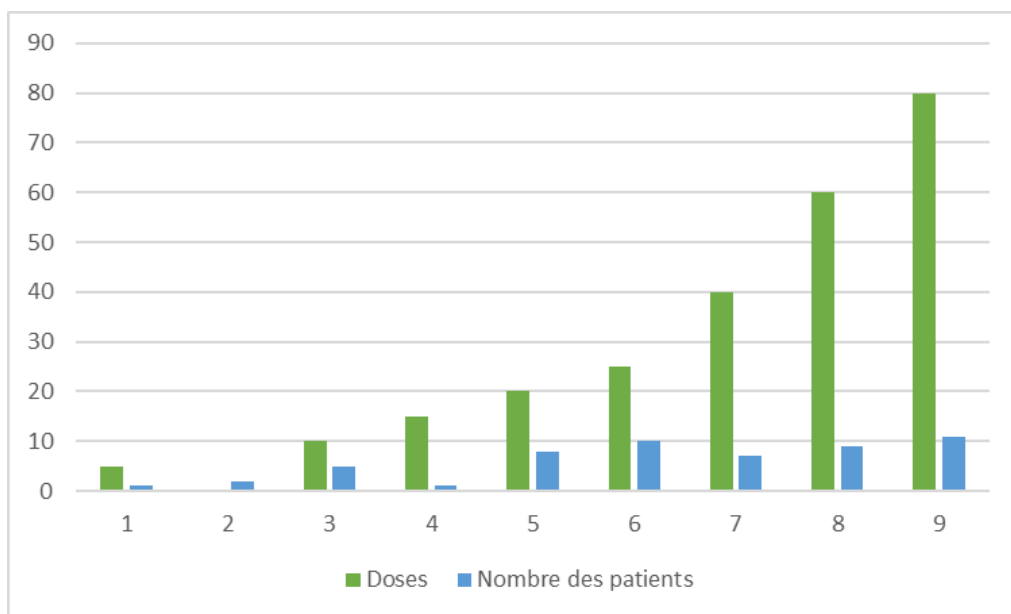


Figure 7 : La dose maximale en fonction du nombre des patients.

– La dose maximale moyenne était de : 40,64 mg/j

4. Les effets secondaires :

4.1. Les effets secondaires selon la fréquence :

Chaque patient se plaignait d'un ou de plusieurs effets secondaires à la fois.

Tableau II : Les effets secondaires chez les patients par ordre de fréquence :

Effets secondaires	Pourcentage %
Les troubles neuropsychiatriques	51,8%
L'insomnie	46,2%
Epigastalgies	42,5%
Prise de poids	29,6%
Infections à répétition	27,7%
Troubles ostéoarticulaires	16,6%
Troubles trophiques cutanés	11,1%
HTA	5,5%
OMI	5,5%
Diabète secondaire	3,7%
Cataracte	1,8%
Troubles menstruels	1,8%
Glaucome	0%

a. Les troubles neuropsychiatriques :

28 patients soit 51,8% se plaignait de troubles neuropsychiatriques regroupant : nervosité, anxiété, irritabilité et dépression.

b. L'insomnie :

25 patients soit 46,2% ont confirmé une insomnie dès le début du traitement par corticoïdes.

c. Les épigastalgies et Gastrites :

23 patients ont rapporté des épigastalgies ou une symptomatologie de gastrite médicamenteuse soit 42,5%

d. La prise de poids > 3 Kg :

16 patients soit 29.6% ont confirmé la prise de poids cortico-induite, l'obésité était surtout tronculaire, androïde. Celle-ci a été plus remarquée chez les femmes que chez les hommes, ainsi 11 femmes soit 20,37% l'ont rapportée contre seulement 5 hommes soit 9,25%

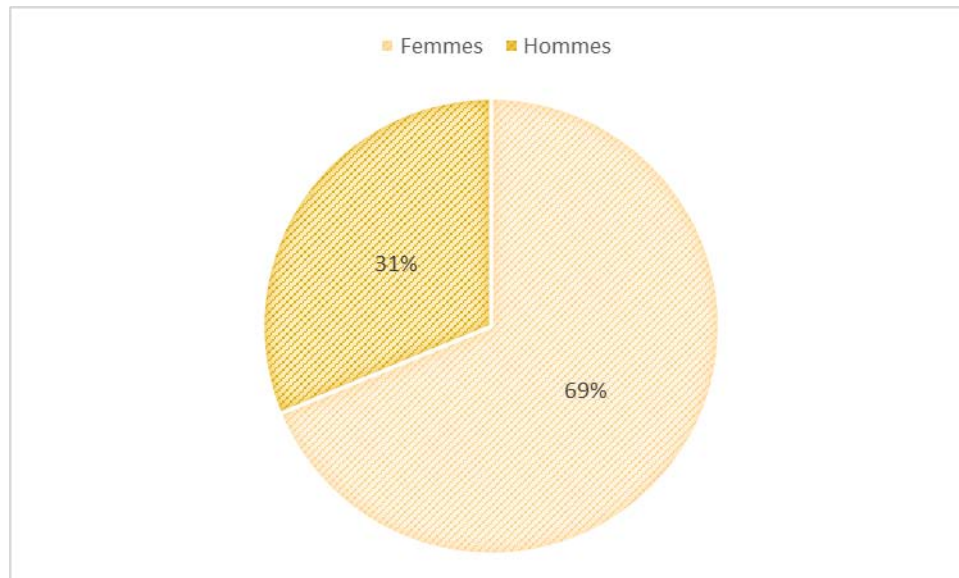


Figure 8 : Présentation de la prise de poids selon le sexe des patients.

e. Les infections à répétition :

Les infections à répétition étaient souvent des infections respiratoires et urinaires d'agents pathogènes variés : virus, bactéries et champignons.

15 patients soit 27,7% des patients avaient des épisodes d'infections à répétition.

f. Les troubles ostéoarticulaires :

Dans ce chapitre on a regroupé l'ostéoporose, l'ostéonécrose aseptique et les fractures pathologiques.

9 patients ont eu des troubles ostéoarticulaires soit 16,6% dont 8 patients avaient une ostéoporose et 1 seul cas d'ONA et 0 cas de fractures pathologiques.

g. Les troubles trophiques cutanés :

6 patients soit 11.1% des patients avaient des troubles trophiques cutanés (Érythrose faciale, vergetures, fragilité vasculaire, acné)

h. Les complications métaboliques :

Dans ce chapitre on a regroupé les diabète corticoinduit et l'HTA.

h.1. Le diabète corticoinduit :

2 patients parmi 54 ont rapporté un diabète secondaire soit 3,7%.

h.2. HTA secondaire :

Trois patients, soit 5,5% des cas ont eu une HTA suite à la corticothérapie prolongée.

i. Les effets secondaires ophtalmologiques :

Dans ce chapitre sont regroupés : La cataracte et le glaucome corticoinduits.

i.1. La cataracte :

1 seul cas soit 1,8%

i.2. Le glaucome :

0 cas.

j. Les troubles menstruels chez les femmes :

1 seul cas soit 1,8%

k. Les OMI :

3 cas d'œdèmes des membres inférieurs ont été rapportés soit 5,5%

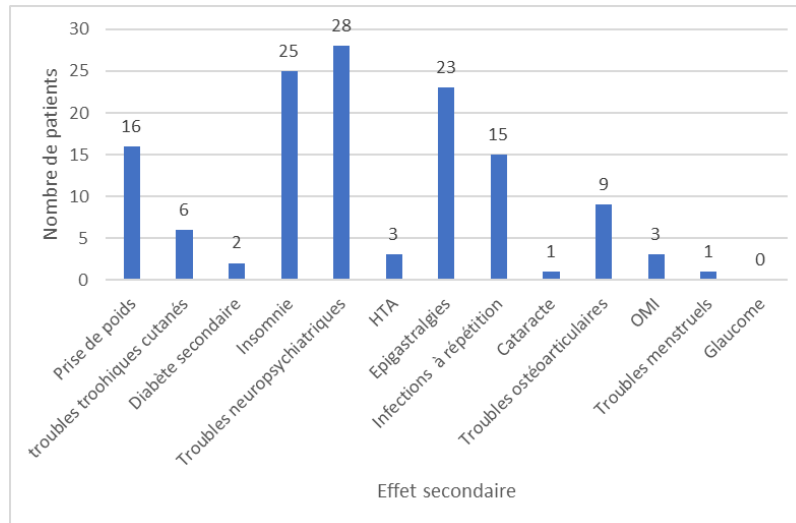


Figure 9 : Répartition des principaux effets secondaires rapportés au nombre des patients.

4.2.L'effet secondaire le plus gênant :

Dans notre série, l'effet secondaire considéré comme le plus gênant chez les patients était les troubles neuropsychiatriques (Nervosité, anxiété, irritabilité, dépression), 15 patients soit 27,7% ont considéré qu'au moins un de ces éléments était le plus gênant.

En second lieu vient l'insomnie, la prise de poids et les épigastralgies/Gastrites par le même pourcentage chacune : Insomnie 16,6%, prise de poids 16,6%, épigastralgies/Gastrites 16,6%.

En troisième lieu viennent les infections à répétition, les troubles ostéoarticulaires et les troubles trophiques cutanés par un pourcentage chacune de 5,5%

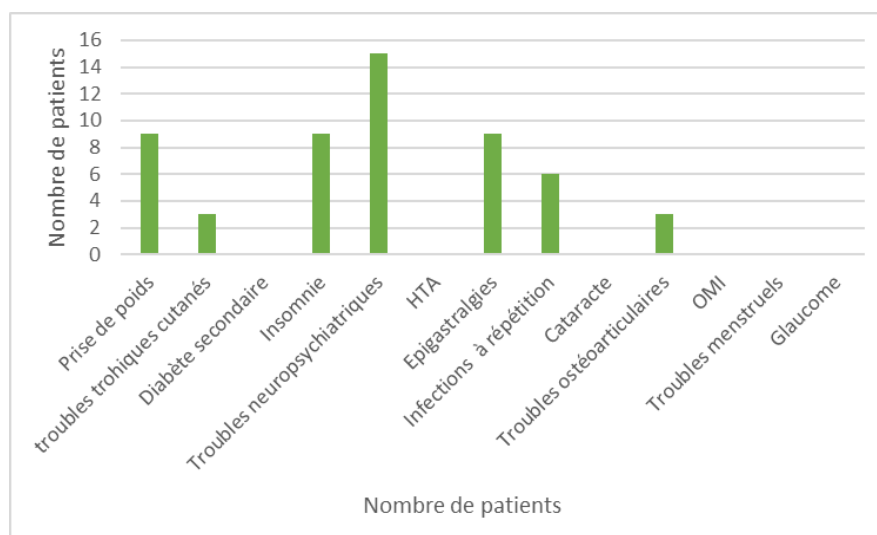


Figure 10 : L'effet secondaire considéré comme le plus gênant chez les patients.

5. Perception des patients concernant l'efficacité et la Dangersité du traitement :

5.1. L'efficacité :

On a demandé aux patients de donner leur avis concernant la corticothérapie prolongée et son efficacité par rapport à leur pathologie.

30 patients ont considéré leur traitement comme étant très efficace soit 55,5%

15 patients soit 27,7% ont considéré le traitement comme plutôt efficace.

6 patients soit 11,1% ont considéré le traitement comme plutôt inefficace.

Et enfin 3 patients soit 5,5% ont considéré le traitement comme totalement inefficace.

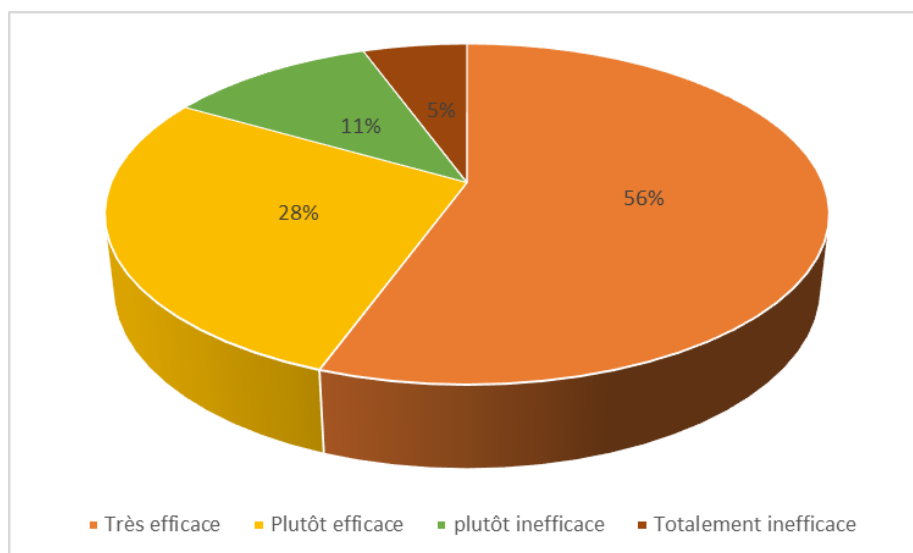


Figure 11 : Présentation de l'efficacité du traitement selon les patients.

5.2. La dangersité :

On a demandé aux patients de décrire leur perception concernant la dangersité du traitement par corticothérapie prolongée.

– 39 patients ont considéré le traitement comme complètement inoffensif soit 72,2%

– 9 patients ont considéré le traitement comme plutôt inoffensif soit 16,6%

– 6 Patients ont considéré le traitement comme plutôt dangereux soit 11,1%

Enfin aucun patient n'a considéré le traitement comme très dangereux.

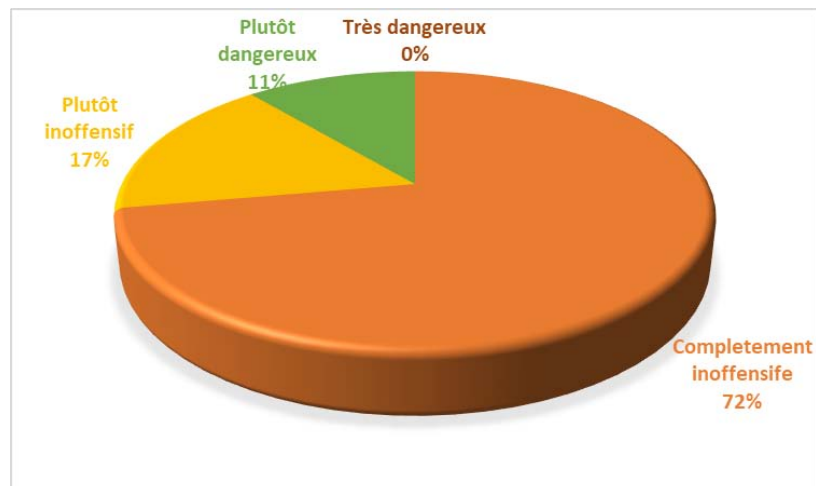


Figure 12 : Présentation de la dangerosité du traitement selon les patients.

II. Les médecins :

Le nombre total des médecins ayant répondu au questionnaire était de 112 médecins généralistes.

1. Nombre d'années de pratiques :

58 médecins soit 51,7% avaient une expérience de moins de 5 ans.

12 médecins soit 10,7% avaient une expérience de 5-10 ans.

42 médecins soit 37,7% avaient une expérience de plus de 10 ans.

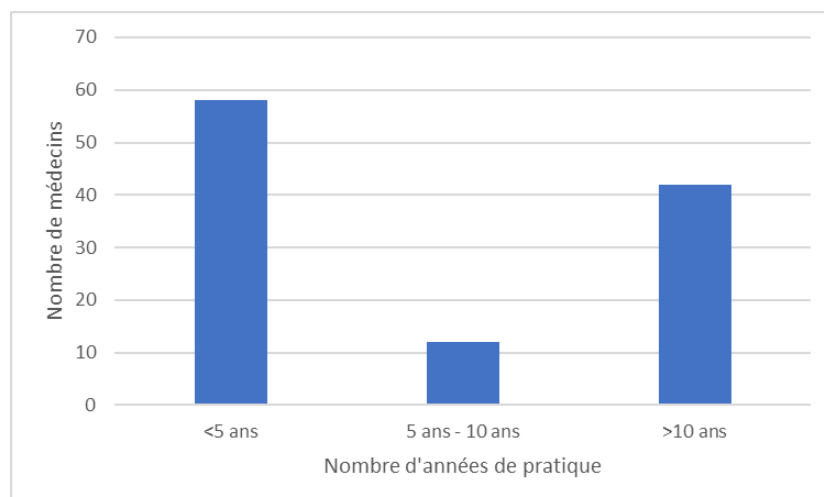


Figure 13 : Le nombre d'années de pratique selon les médecins.

2. La prescription de la corticothérapie prolongée par les médecins généralistes :

Parmi 112 médecins généralistes :

60 médecins ont répondu par oui soit 53,5%

52 médecins ont répondu par non soit 46,4%

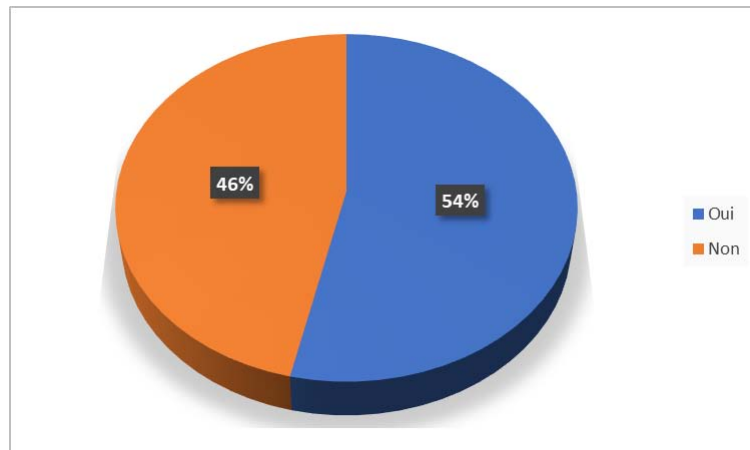


Figure 14 : Nombre de médecins ayant prescrit une corticothérapie prolongée.

3. Répartition selon le sexe des patients traités :

La majorité des patients traités par corticothérapie prolongée était des femmes, ainsi les femmes représentaient 93% contre 7% qui étaient des hommes.

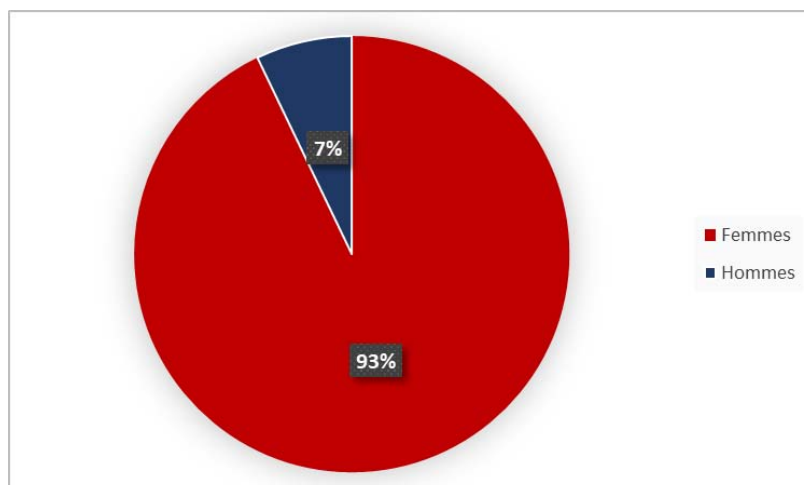


Figure 15 : Le sexe des patients ayant reçu une corticothérapie prolongée selon les médecins.

4. Les motifs de prescription :

Les motifs de prescription de la corticothérapie prolongée sont présentés par ordre de fréquence sous forme du tableau ci-dessous :

Tableau III : Pathologies rencontrées par ordre de fréquence.

Pathologie traitée	Nombre de patients	Pourcentage %
Polyarthrite rhumatoïde	62	55,3%
Le lupus érythémateux disséminé (LED)	52	46,4%
Maladie de Behcet	42	37,5%
Asthme	30	26,7%
Rhumatisme articulaire aigu (RAA)	28	25%
Néphropathies	26	23,2%
Sclérose en plaques	18	16,07%
Broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO)	16	14,2%
Hémopathies AI	10	8,9%
Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	10	8,9%
Myasthénie auto immune	6	5,3%
Maladie de still (AJI)	6	5,3%
Maladie de Wegener	4	3,5%

5. Les effets secondaires :

Les effets secondaires remarqués par les médecins en consultations sont présentés sous forme d'un tableau ci-dessous par ordre de fréquence :

Tableau IV : Les effets secondaires remarquables par les médecins par ordre de fréquence.

L'effet secondaire	Le nombre des patients	Le pourcentage %
Prise de poids	102	91%
Troubles ostéoarticulaires	70	62,5%
Epigastralgies/Gastrite	66	58,9%
Lipodystrophie	56	50%
Diabète secondaire	54	48,2%
Troubles trophiques cutanés	52	46,4%
HTA	48	42,8%
Infections à répétition	26	23,2%
OMI	22	19,6%
Troubles du cycle menstruel	20	17,8
Troubles neuropsychiatriques	17	15,1%
Insomnie	16	14,2%
Cataracte	16	14,2%
glaucome	2	1,7%

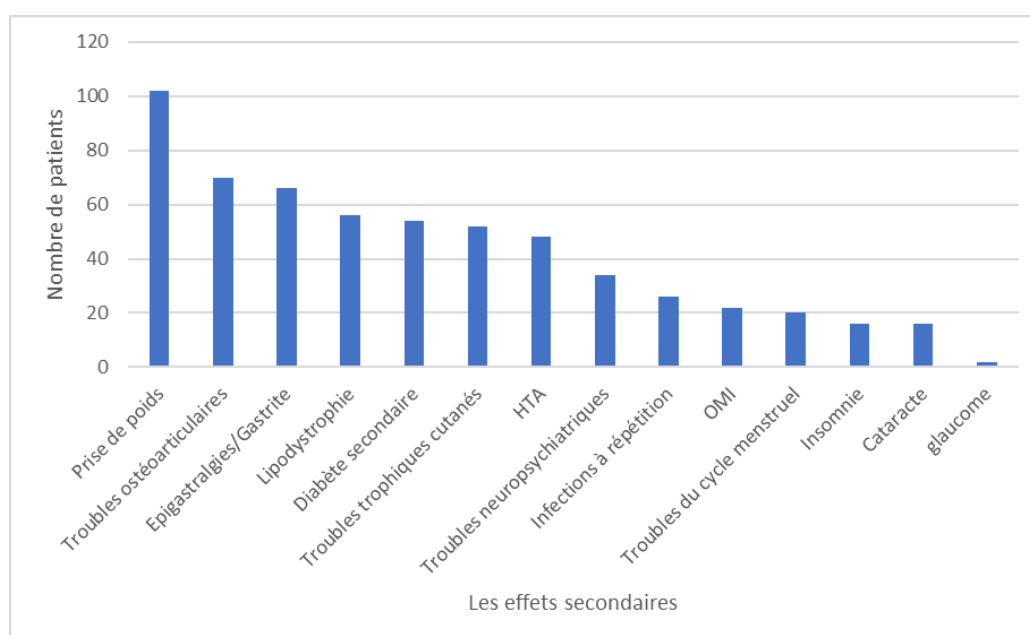


Figure 16 : Répartition des principaux effets secondaires remarquables par les généralistes.

6. L'effet secondaire le plus fréquemment diagnostiqué par les médecins :

La prise de poids était l'effet secondaire le plus fréquemment diagnostiqué par les médecins chez les patients sous corticothérapie prolongée avec un nombre de 60 réponses soit

un pourcentage de 53,5% suivi de diabète secondaire avec un nombre de 12 réponses soit 10,7% et en troisième lieu viennent les troubles trophiques cutanés et les troubles neuropsychiatriques par un pourcentage chacune de 7,1%.

L'HTA secondaire et la gastrite médicamenteuse représentait chacune un pourcentage de 5,3%

L'insomnie, les OMI et les infections à répétition étaient remarqués par 3,5% des médecins comme effet le plus gênant.

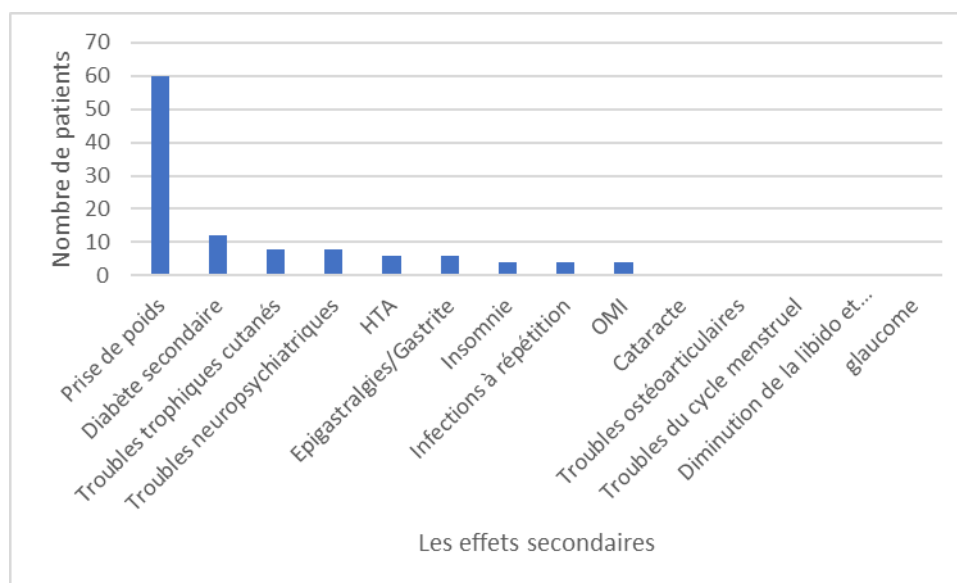


Figure 17 : L'effet secondaire considéré comme le plus gênant selon les médecins.

7. Les mesures adjuvantes :

Selon les médecins, les mesures adjuvantes ont été respectées, et sont présentées sous forme du tableau ci-dessous.

Tableau V : Les mesures adjuvantes prescrites selon les médecins.

Mesures adjuvantes	Nombre de médecins	Pourcentage %
Regime sans sel	100	89,2%
Prescription du calcium et Vitamine D	86	76,7%
Protection gastrique	66	58,9%
Reduction des sucres rapides	60	53,5%
Activité physique régulière	58	51,7%
Regime hyperprotidique	2	1,7%
Aucune mesure	0	0

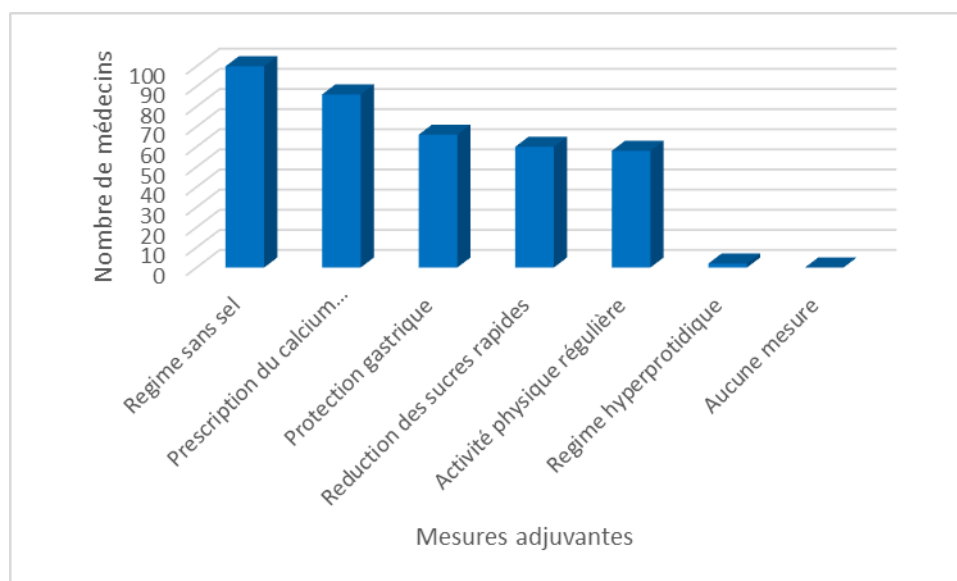


Figure 18 : Présentation des mesures adjuvantes prescrites selon les médecins.

8. Les modalités de surveillance :

Selon les médecins, les patients sous corticothérapie prolongée sont suivis avec une surveillance régulière de plusieurs paramètres :

Tableau VI : Les modalités de surveillance selon les médecins :

Eléments de surveillance	Nombre de médecins	Pourcentage %
Glycémie à jeun	98	87,5%
Prise régulière de la tension artérielle	88	78,5%
Mesure du poids	84	75%
Consultation ophtalmologique	30	26,7%
EKG	16	14,2%
Radiographie thoracique	6	5,3%
Aucune	4	3,5%
Bilan Renal, albuminurie, protidémie	2	1,7%

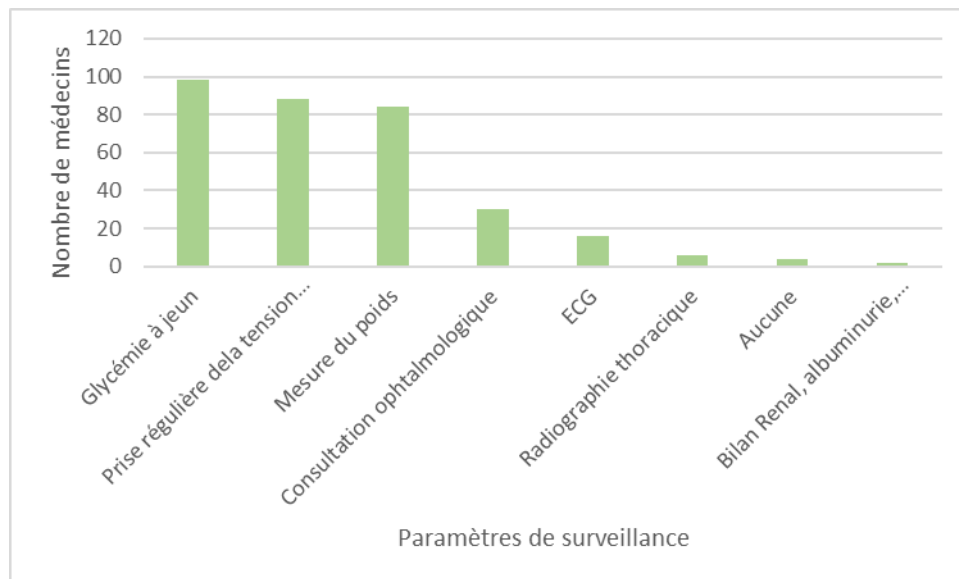


Figure 19 : Présentation des modalités de surveillance selon les médecins.

III. Les étudiants :

1. Niveau d'études :

Dans notre étude, 100 étudiants ont répondu au questionnaire, dont 52% étaient des étudiants en 8^{ème} année, 28% des internes de CHU, et 20% des étudiants en 7^{ème} année.

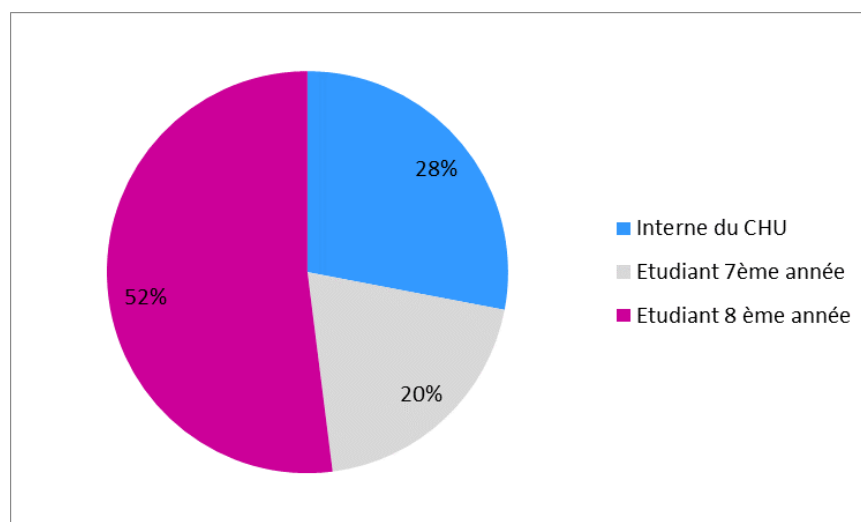


Figure 20 : Répartition des étudiants selon leurs niveaux d'étude.

2. Les sexe des patients vus en consultations :

La majorité des étudiants qui ont répondu au questionnaire ont remarqué que la majorité des patients sous corticothérapie prolongée étaient de sexe féminin, avec un taux de 96%.

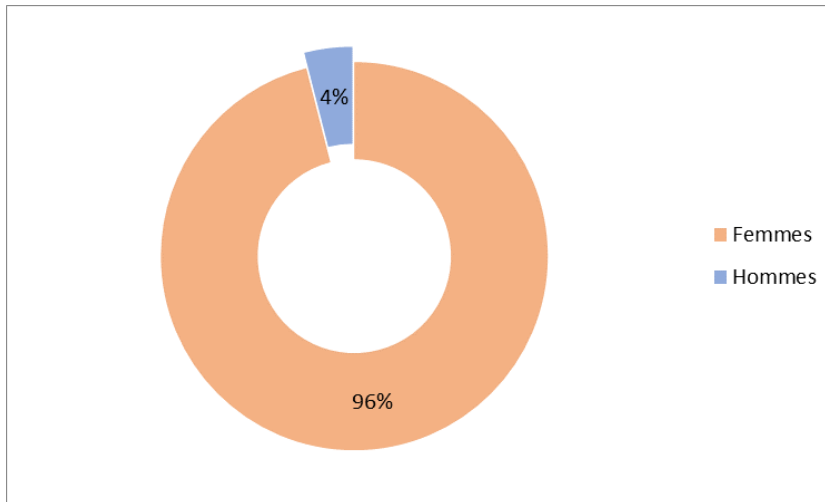


Figure 21 : Répartition des patients vus en consultations selon le sexe.

3. La prescription de la corticothérapie :

Parmi les étudiants qui ont répondu au questionnaire, seulement 33 ont prescrit durant leurs parcours de la corticothérapie systémique prolongée soit un taux de 33%.

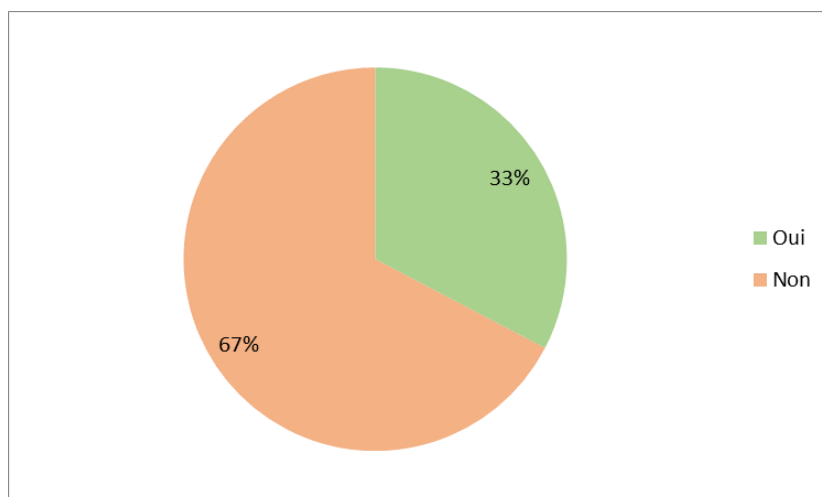


Figure 22 : Taux de prescription de la corticothérapie chez les étudiants.

4. Les motifs de prescription de la corticothérapie :

Plus que la moitié des étudiants qui ont répondu au questionnaire, les principaux motifs de prescription de la corticothérapie étaient la polyarthrite rhumatoïde par un taux de 63%, suivi de lupus érythémateux disséminé par un taux de 60% et puis l'asthme par un taux de 51%.

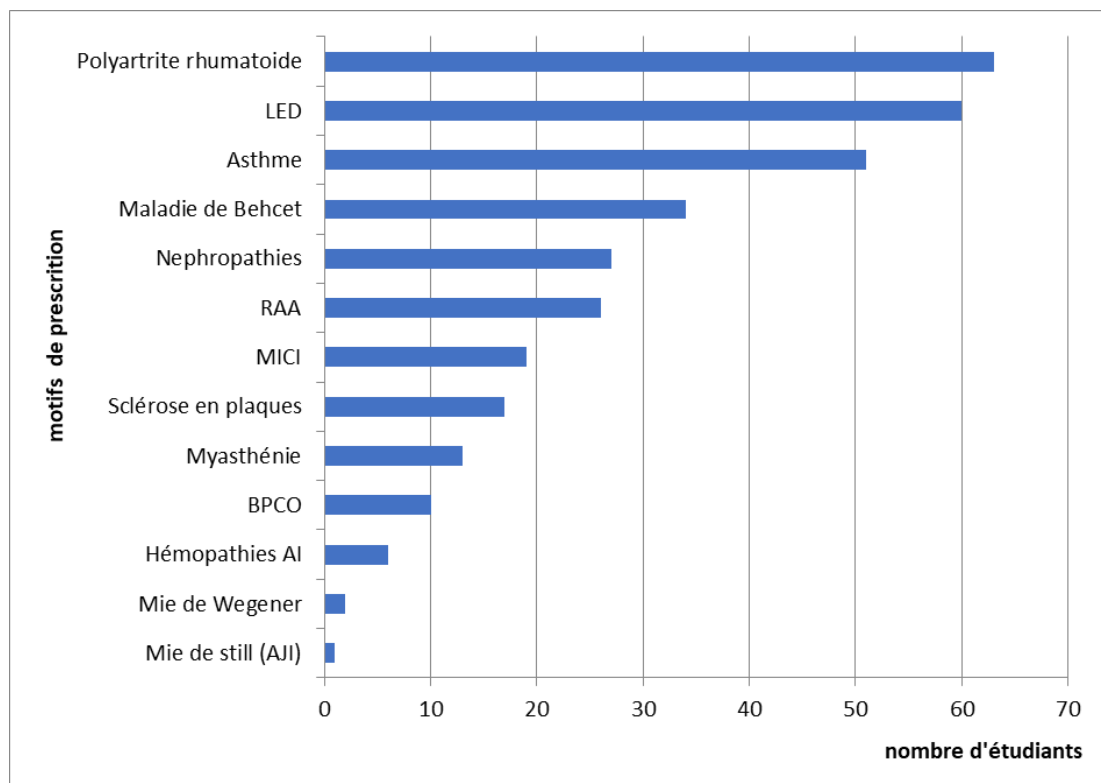


Figure 23 : Répartition des principaux motifs de prescription de la corticothérapie selon les étudiants.

5. Les effets secondaires remarquables par les étudiants chez les patients sous corticothérapie prolongée :

En ce qui concerne les effets secondaires de la corticothérapie, la prise de poids a été remarquée par tous les étudiants, les troubles trophiques cutanés chez 56% des étudiants, quant aux infections à répétition, le diabète secondaire, l'hypertension artérielle et les épigastralgies, ils ont été notés par plus du tiers des étudiants.

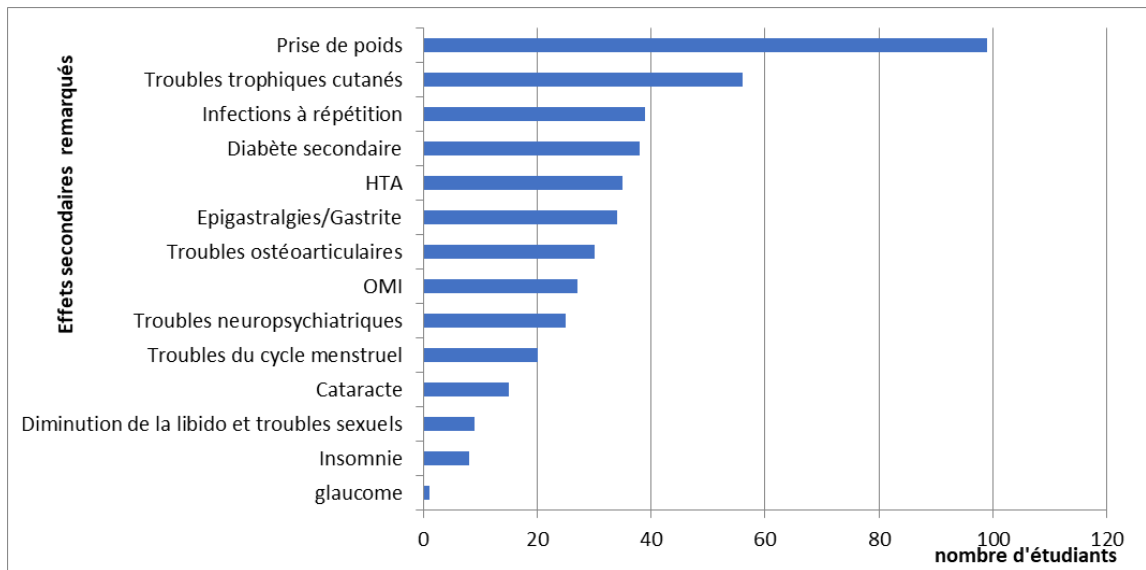


Figure 24 : Répartition des effets secondaires remarquables par les étudiants.

6. L'effet secondaire le plus gênant estimé par les étudiants :

La prise de poids est considérée de loin l'effet secondaire le plus fréquemment rencontré par les étudiants avec un taux de 75%. Suivi de diabète secondaire avec un taux de 6%, les troubles ostéoarticulaires par un taux de 5%, les épigastralgies par un taux de 4% et les l'hypertension artérielle par un taux de 3%.

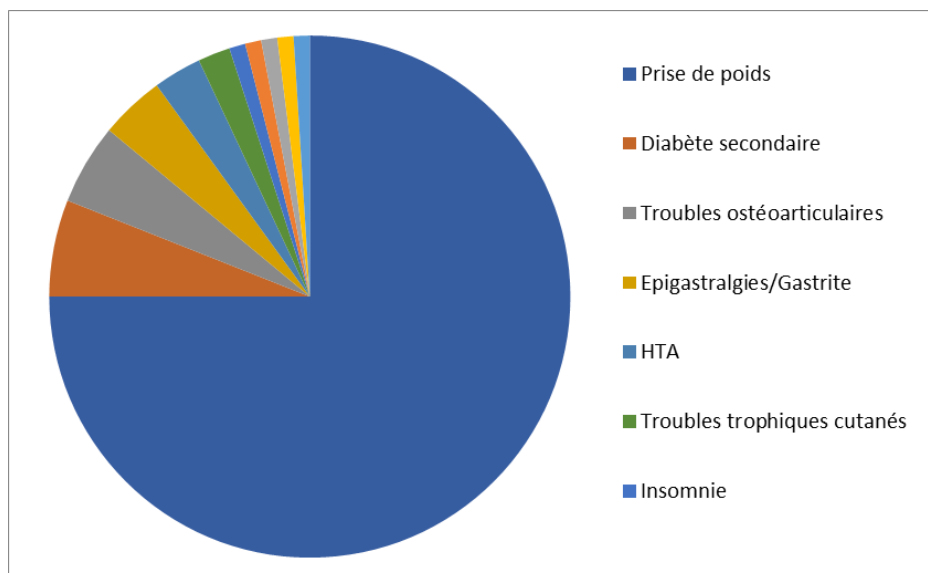


Figure 25 : Présentation de l'effet secondaire le plus gênant selon les étudiants.

7. Les mesures adjuvantes prescrites :

Les mesures adjuvantes conseillées par plus des deux tiers des étudiants étaient d'abord le régime sans sel par un taux de 93%, suivi par la prescription de calcium et vitamine D par un taux de 85%, la réduction des sucres rapides par un taux de 74% puis l'activité physique régulière par 67% des étudiants.

La protection gastrique était conseillée comme mesure adjuvante par 34% des étudiants, alors que le régime hyperprotidique n'était recommandé que par 1% des étudiants.

5% des étudiants ont jugé qu'aucune mesure adjuvante n'était nécessaire lors d'un traitement par corticothérapie systémique.

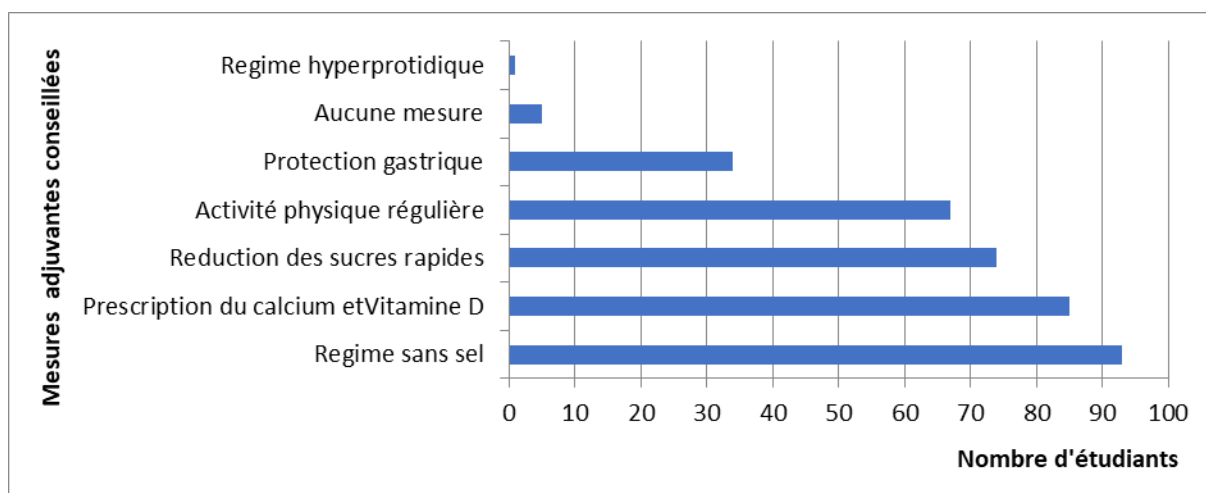


Figure 26 : Répartition des mesures adjuvantes conseillées selon les étudiants.

8. Les modalités de surveillance :

Presque 80% des étudiants considèrent que la mesure de poids, la glycémie à jeun, et la prise régulière de la tension artérielle sont des méthodes de surveillance nécessaires dans le traitement par corticothérapie systémique.

44% des étudiants ont recommandé une surveillance par consultation ophtalmologique, 19% ont considéré nécessaire la réalisation d'un ECG et 8% une radiographie thoracique.

10% des étudiants ont jugé qu'aucune méthode de surveillance n'est nécessaire à suivre.

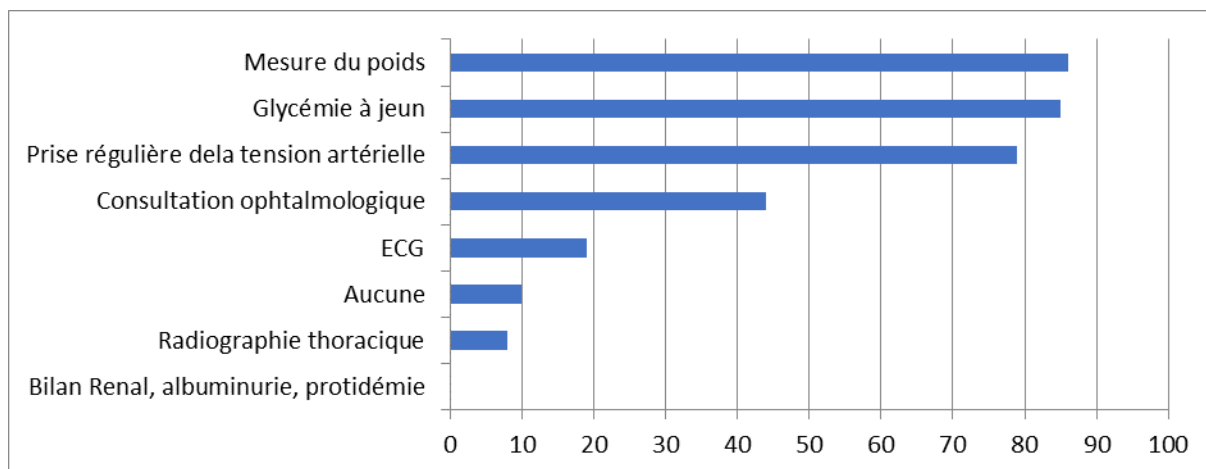


Figure 27 : Répartition des modalités de surveillance selon les étudiants.

IV. Comparaison de la perception des médecins et des étudiants avec le vécu réel des patients :

Tableau VII : Comparaison de l'effet secondaire le plus gênant : entre la perception des médecins généralistes, les étudiants et le vécu des patients.

Effet secondaire	Médecins	Etudiants	Patients
Les troubles neuropsychiatriques	7.1%	0%	27.7%
L'insomnie	3.5%	1%	16.6%
Epigastalgies	5.3%	4%	16.6%
Prise de poids	53.5%	75%	16.6%
Infections à répétition	3.5%	1%	11.1%
Troubles ostéoarticulaires	0%	5%	5.5%
Troubles trophiques cutanés	7.1%	2%	5.5%
HTA	5.3%	3%	0%
OMI	3.5%	1%	0%
Diabète secondaire	10.7%	6%	0%
Cataracte	0%	1%	0%
Troubles menstruels	0%	1%	0%
Glaucome	0%	0%	0%



DISCUSSION



I. Généralités :

1. Historique de la corticothérapie : [5]

L'histoire de la corticothérapie débute par la découverte des propriétés physiologiques des hormones surrénaliennes au cours du XIX^{ème} siècle. En effet, à la même époque, les travaux de Thomas Addison menés sur le déficit corticosurrénalien chez l'Homme, ont permis de mettre en évidence les symptômes de cette pathologie déficitaire qui porte son nom : la très célèbre maladie d'Addison. Ces symptômes se caractérisaient principalement par des troubles hydro-électrolytiques et du métabolisme glucidique. Ce n'est qu'à partir des années 1930, qu'une première synthèse de stéroïde a pu être réalisée par le chercheur Tadeusz Reichstein, et a donné lieu à la synthèse de « **la désoxycorticostérone** ». Depuis cette avancée considérable, de nombreuses substances ont été synthétisées par *Kendall et ses collaborateurs*, dont deux particulièrement, ont suscité leur attention : **la 11-déhydrocorticostérone et la cortisone**. Un grand nombre d'applications thérapeutiques propres aux corticoïdes a été découvert à ce jour, la plus marquante d'entre elles était **la propriété anti-inflammatoire**.

En 1948, il y a eu la découverte de la cortisone : chef de file d'une longue série de dérivés apparentés. Grâce à celle-ci, en 1950, le Prix Nobel de Physiologie et de Médecine fut attribué à trois scientifiques : Edward CALVIN KENDALL et Tadeusz REICHSTEIN pour leurs travaux sur les hormones corticosurrénales et à Philip SHOWALTER HENCH pour l'utilisation thérapeutique de la cortisone. (Figure 28)



Figure 28 : Charles H. Slocumb (à gauche), Howard F. Polley, Edward C. Kendall et Philip S. Hench dans le laboratoire où la cortisone fut découverte au sein de la Mayo Clinic (Rochester, États-Unis). Copyright : Mayo Clinic Foundation. [5]

2. Corticoïdes naturels et analogues de synthèse :

Un glucocorticoïde ou corticoïde est un stéroïde naturel ou synthétique susceptible d'exercer une activité métabolique et mimant qualitativement l'activité du cortisol, hormone glucocorticoïde physiologique. [6]

L'usage tend à exclure de ce groupe les hormones minéralocorticoïdes et androgènes, sécrétées par les glandes surrénales, et à réserver, l'appellation « corticoïdes » aux seuls glucocorticoïdes. [7]

2.1. Les corticoïdes naturels :

a. Définition et biosynthèse.

Les corticoïdes sont formés par la glande surrénale dont la fonction est de produire –en plus des glucocorticoïdes (Cortisol, Corticostérone) – 2 autres principaux types d'hormones : Les minéralocorticoïdes (aldostérone, désoxycorticostérone) et androgènes (stéroïdes sexuels).

Le cholestérol est le précurseur de tous les stéroïdes surrénaliens. (Figure 29)

La synthèse du cortisol est sous contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien. [8]

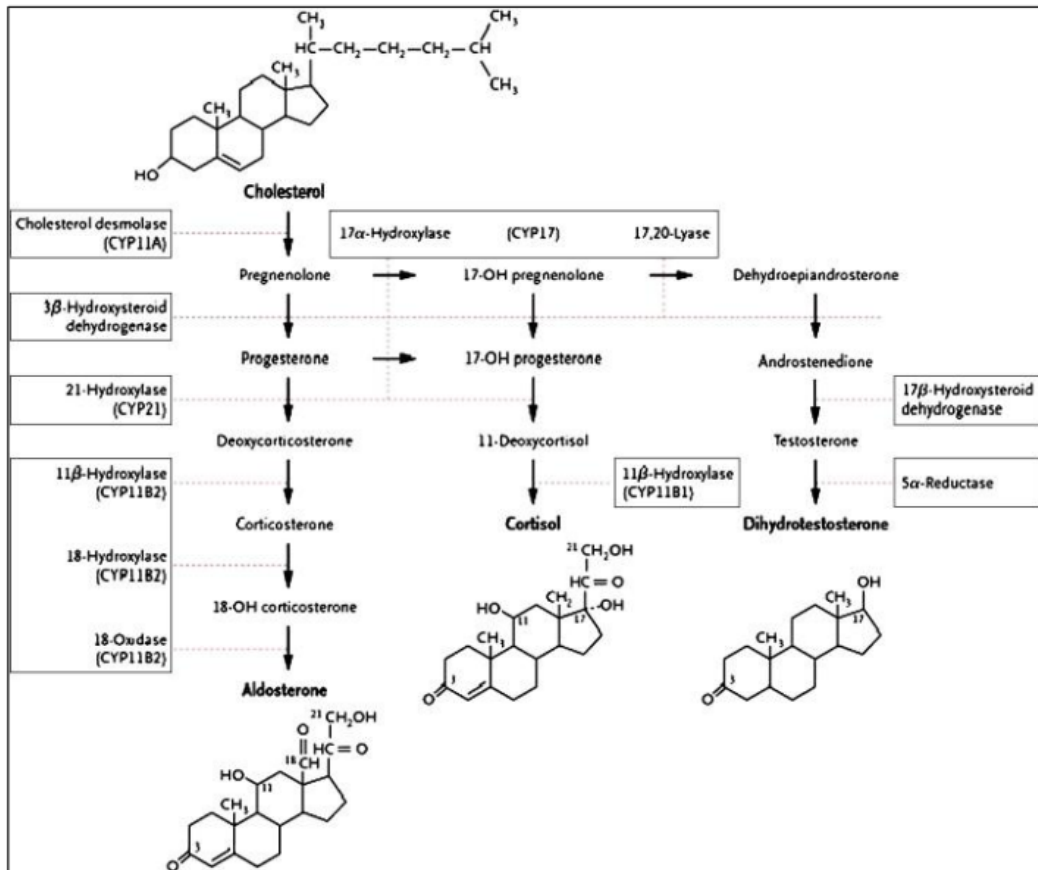


Figure 29 : Schéma général de la biosynthèse des hormones stéroïdiennes. [9]

b. Les glandes surrénales :

Nommées ainsi d'après leurs situations anatomiques au-dessus du rein, la glande surrénale a la forme d'une pyramide un peu irrégulière et possède un poids, à l'état normal, de 5 grammes environ. (Figure 30)

La surrénale droite est en rapport étroit avec la veine cave inférieure en dedans, et le foie en avant. La surrénale gauche a pour rapport principal l'aorte à sa face interne et la queue du pancréas en avant. Les glandes surrénales sont donc des organes profonds dont l'accès est complexe [10] (Figure 30).

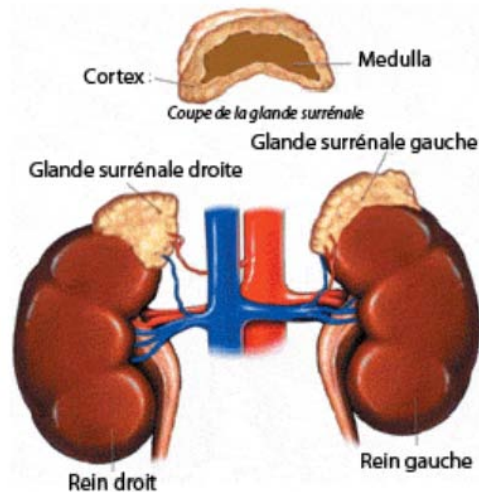


Figure 30 : Les deux glandes surrénales. [11]

Elles se composent de deux glandes endocrines, la médullosurrénale au centre qui va sécréter les catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) et autour la corticosurrénale qui va se diviser en trois zones, réticulée, fasciculée et glomérulée.[12] (Figures 31,32)

La glande surrénale est un élément clé du système de stress du corps qui comprend l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système médullaire sympathico-surrénalien. Elle intègre deux systèmes endocriniens embryonnairement distincts. [13]

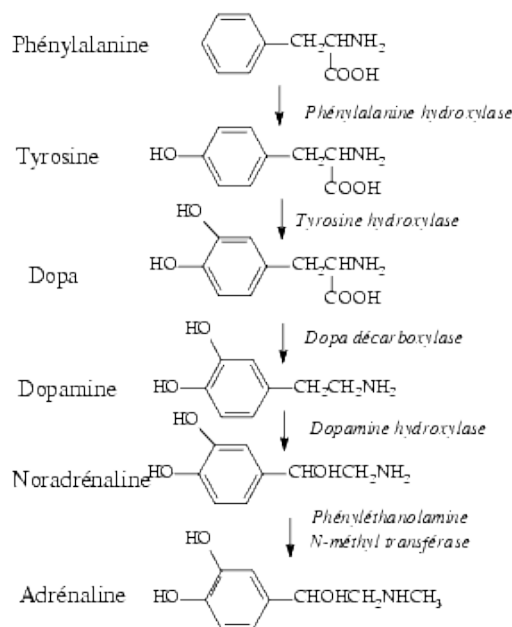


Figure 31 : La biosynthèse des catécholamines. [14]

En situation de stress, les glandes surrénales sécrètent les hormones surréaliennes ayant divers effets protecteurs qui contribuent finalement à la restauration de l'homéostasie du corps. En particulier, les glucocorticoïdes (GC) (Zone fasciculée de la corticosurrénale) et les catécholamines (CA) (Synthétisés au niveau de la médullosurrénale) sont connues pour leurs effets positifs sur les taux de glucose plasmatique, le débit cardiaque et la tension artérielle, en plus de l'effet anti-inflammatoire. L'activation d'une autre hormone surrénale clé, l'aldostérone (Zone glomérulée de la corticosurrénale), est nécessaire pour maintien de l'homéostasie. En particulier, dans le cadre du système rénine-angiotensine, l'aldostérone est impliquée dans la régulation du sodium plasmatique (Na^+) et extracellulaire taux de potassium (K^+), contrôlant ainsi la tension artérielle. [15]

Les hormones glucocorticoïdes agissent sur toutes les cellules du corps en jouent un rôle important non seulement dans la régulation de l'homéostasie mais aussi dans la pathogenèse de différentes maladies. Il est donc primordial d'approfondir nos connaissances sur les mécanismes de production et de régulation d'hormones surrénales. Une hyperactivation ou une insuffisance de la glande surrénale peuvent menacer la vie. [15]

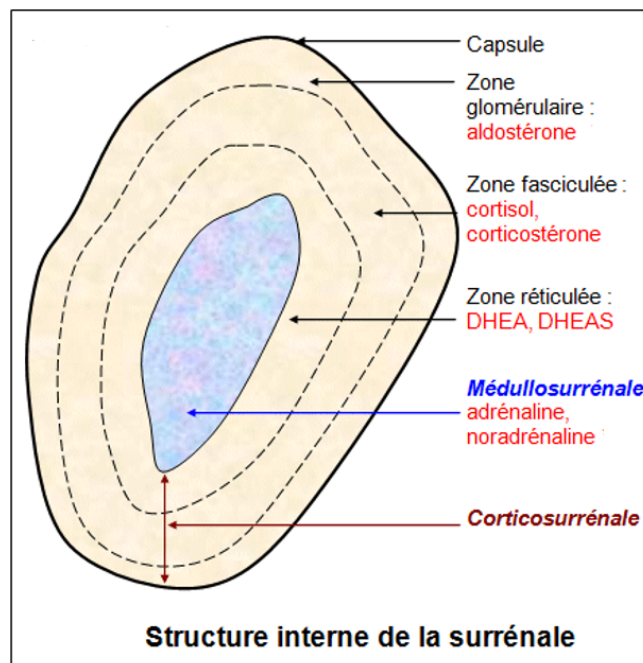


Figure 32 : La structure interne de la glande surrénale. [12]

c. La régulation de la synthèse des glucocorticoïdes :

La régulation de la synthèse des glucocorticoïdes est fait sous control de l'axe hypothalamo–hypophyso–surrénalien.

La cascade de réactions va débiter par un « stress » qui va activer le système limbique. Celui-ci va agir sur l'hypothalamus qui sécrète de la corticolibérine autrement appelée CRH (corticotropin releasing hormone) composée de 41 acides aminés. Il est important de noter que la CRH se retrouve également au niveau du système nerveux central (SNC), du placenta, de la moelle épinière, du tissu lymphoïde, des tissus et du liquide synovial. Lors d'une inflammation il y a présence de récepteurs spécifiques appelés CRH-R1 et CRH-R2, elle aura alors une action antalgique et anti-œdémateuse. La CRH va stimuler l'antéhypophyse (ou glande pituitaire) qui va à son tour synthétiser de façon pulsatile tout au long de la journée de l'ACTH qui va agir directement via la circulation sanguine sur les glandes surrénales, il y aura alors synthèse du cortisol. Après avoir atteint un taux de cortisol suffisant, ce dernier va exercer un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypothalamus et de l'antéhypophyse, entraînant ainsi une diminution de la sécrétion de CRH et d'ACTH et donc une diminution de la synthèse du cortisol. (Figure 33). Les molécules de synthèse exercent également un rétrocontrôle négatif, celui-ci est plus marqué qu'avec les hormones naturelles. [14]

Le système de réponse au stress

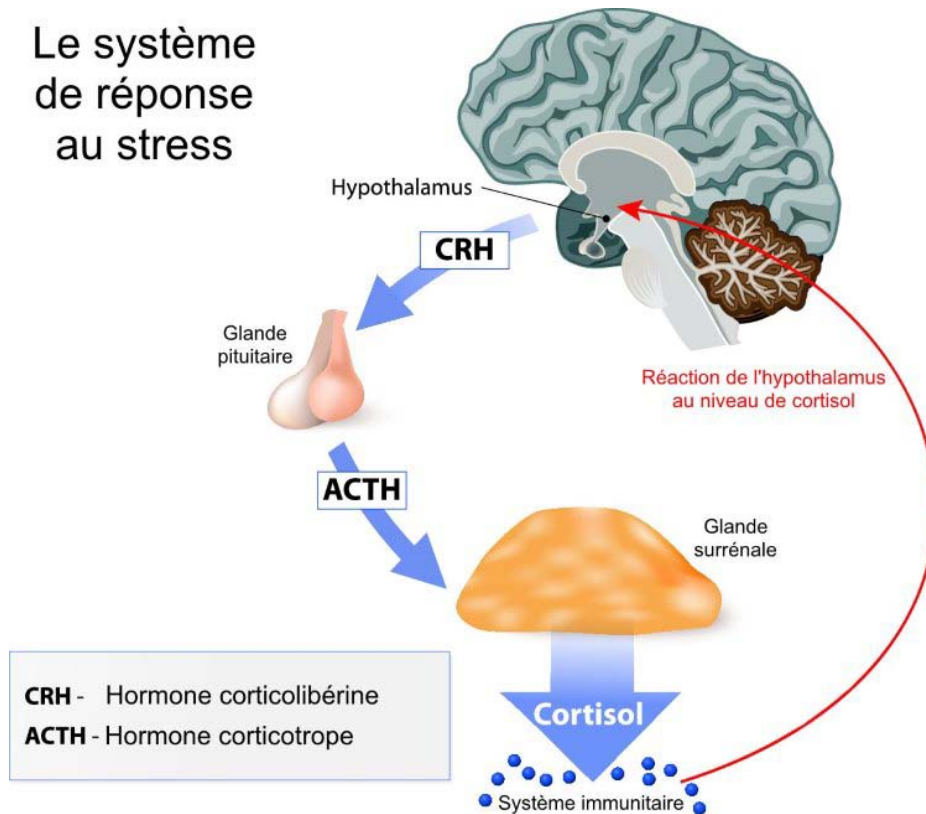


Figure 33 : L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.[11]

d. La structure de base du cortisol :

Le cortisol ou Δ^4 -prégnène-3-20-dione-11,17,21-triol, dérive du cholestérol en passant par les intermédiaires prégnénolone et 17- Δ -hydroxyprogesterone. Sa synthèse s'effectue principalement dans la zone fasciculée de la glande corticosurrénale. (Figure 34)

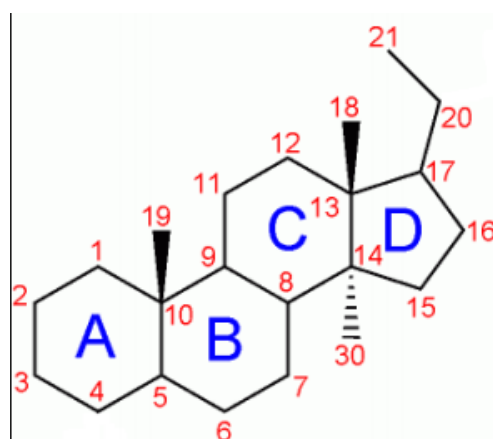


Figure 34 : Structure chimique du noyau prégnane additionné de la chaîne éthyle en position 17. [14]

La cortisone, le cortisol et la corticostérone possèdent tous les trois le noyau 10,13-diméthylcyclopentanoperhydro-phénanthrène ou le noyau 5 β -prégnane. Ces trois molécules ont comme caractéristiques sur ce noyau, une chaîne éthyle en position 17, une double liaison en 4-5, une fonction cétone (C=O) en 3 et 20 et un hydroxyle (OH) en 21.

Un certain nombre de substances : l'aminoglutéthimide, la métyrapone, le kétoconazole, le mitotane, inhibent la biosynthèse du cortisol ainsi que celle d'autres stéroïdes.[14] (Figure 35)

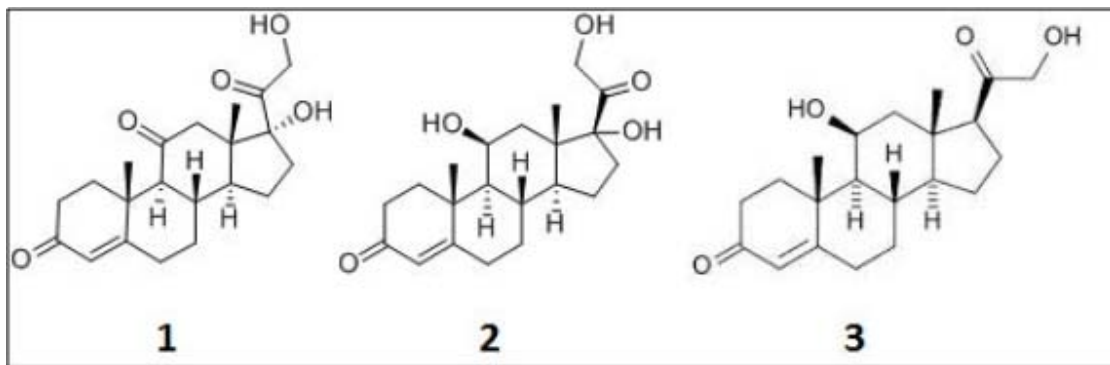


Figure 35 : Structure chimique de la cortisone « 1 », du cortisol « 2 » et de la corticostérone « 3 ». [9]

e. Le rythme circadien et rôle physiologique du cortisol :

La production du cortisol par la corticosurrénale est stimulée par l'ACTH libérée par l'hypophyse selon un cycle nyctéméral. Ce rythme de synthèse appelé circadien, permet la sécrétion de glucocorticoïdes qui passe par un maximum entre 6 et 9 heures du matin, et par un minimum vers minuit. Le cortisol, produit par la zone fasciculée de la corticosurrénale à partir du cholestérol, est le corticoïde de référence. [3] (36)

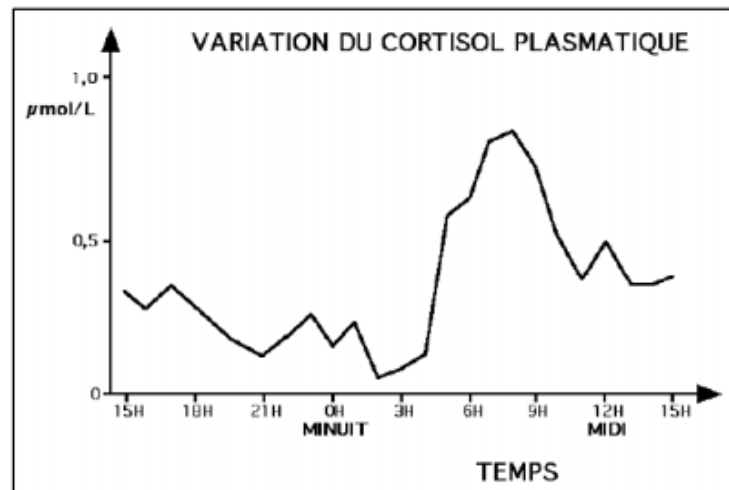


Figure 36 : Le rythme Nyctéméral du cortisol. [16]

Les effets physiologiques du cortisol sont nombreux. En réponse à un stress, il permet la mobilisation rapide des glucides, des lipides et des protéines. Il possède un rôle dans le maintien de l'homéostasie métabolique et énergétique et il intervient également dans l'équilibre hydroélectrolytique et influence de nombreuses fonctions de l'organisme notamment musculaires, cardiovasculaires, rénales et cérébrales. Ses propriétés sont à l'origine des effets indésirables lors d'une corticothérapie prolongée. Les propriétés utilisées dans la thérapeutique sont ses effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. [17]

2.2. Les corticoïdes de synthèse :

Les dérivés glucocorticoïdes ont été synthétisés à partir des corticoïdes naturels, ces corticoïdes synthétiques ont, une activité anti-inflammatoire plus importante, une durée d'action plus longue et de propriétés minéralocorticoïdes moindres que la molécule mère afin d'éviter ou d'atténuer tous leurs effets indésirables.

a. Les propriétés physico-chimiques :

Les stéroïdes de synthèse se présentent sous forme de poudres cristallines blanches. Ces molécules sont toutes très peu hydrosolubles, moyennement solubles dans les alcools et relativement solubles dans les solvants organiques. Du fait de leurs nombreux substituants, ce

sont des produits hautement réactifs et donnent lieu à des réactions ayant un intérêt en thérapeutique. [18] (Figure 37)

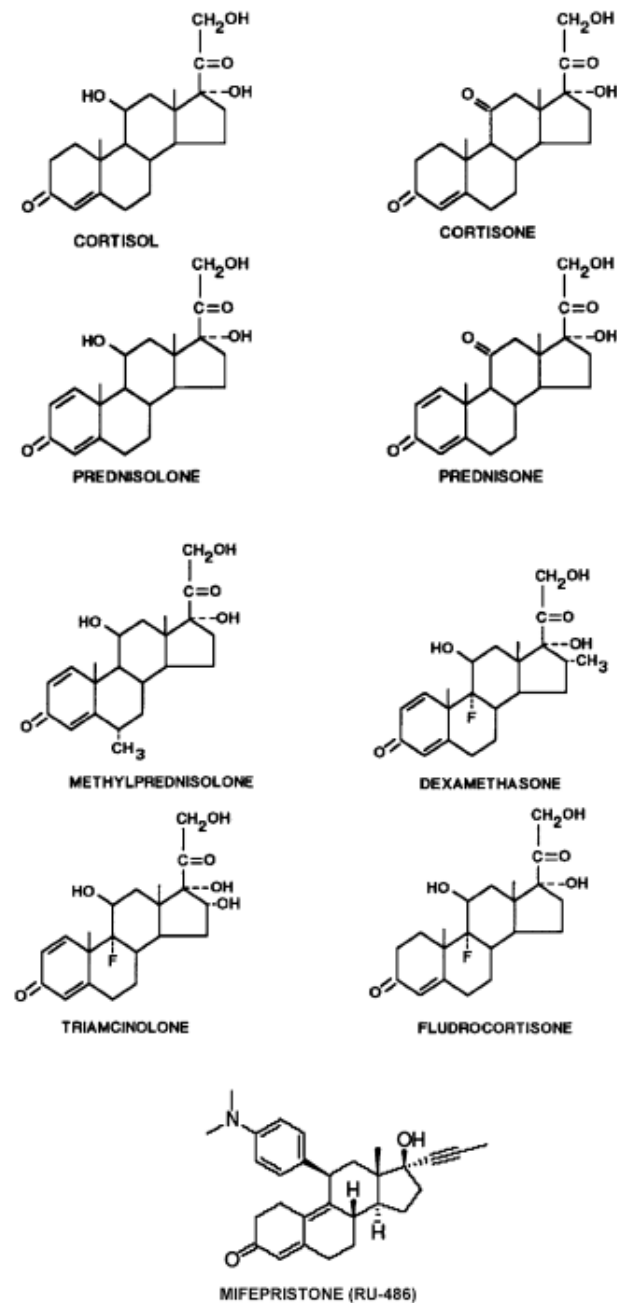


Figure 37 : Structure chimique des glucocorticoïdes de synthèse (prednisolone, prednisone, methylprednisolone, dexamethasone, triamcinolone and fludrocortisone). [19]

b. Relation structure activité des glucocorticoïdes de synthèse :

On peut en synthétisant des molécules diminuer les effets minéralocorticoïdes, augmenter leur durée d'action et leur activité anti-inflammatoire, mais on ne peut pas séparer les effets anti-inflammatoires de la freination de l'axe corticotrope et des effets métaboliques à l'origine des effets indésirables. La demi-vie biologique des GC est déterminée par la durée de l'inhibition de l'axe corticotrope. [3] [14] (tableau VIII)

Tableau VIII : Relation structure-activité des corticostéroïdes. [3]

Agoniste	Anti-inflammatoire	Minéralocorticoïde
Cortisol (Hydrocortisone)	1	1
Cortisone	0,8	0,8
Prednisone	3,5	<1
Prednisolone	4,5	<1
Triamcinolone	5	~ 0
Dexaméthasone	30	~ 0

c. Les différentes molécules synthétiques :

Tableau IX : Les principales molécules glucocorticoïdes administrées par voie générale. [20]

Dénomination commune internationale.	Spécialités.	Activité anti inflammatoire.	Temps de demi vie biologique (en heure).	Présentation et dosage.
Cortisone	Cortisone Roussel®	0.8	8-12	Comprimés, 5mg
Hydrocortisone	Hydrocortisone Roussel®	1	8-12	Comprimés, 5 mg Suspension injectable voie locale, 25 mg Suspension injectable voie locale, 25 mg/ml Poudre lyophilisée IM-IV, 100 mg
Prednisone	Cortancyl®	4	12-36	Comprimés, 1 mg Comprimés, 5 mg Comprimés sécables, 20 mg
Prednisolone	Solupred1®	4	12-36	Comprimés sécables, 5mg Suspension injectable voie locale, 25 mg Suspension injectable voie locale, 25 mg/ml Comprimés effervescents, 5 mg Comprimés effervescents, 20 mg
Méthylprednisolone	Médrol® Dépomédrol® Solpredone®	5	12-36	Comprimés sécables, 4 mg Comprimés sécables, 16 mg Suspension injectable IM ou voie locale, 40 mg Suspension injectable IM ou voie locale, 80 mg Préparation injectable IM, IV, ou locale, 120 mg Préparation inject. IM, IV, ou locale lyophilisée et solution pour usage parentérale, 20 mg, 40 mg et 120 mg

Tableau IX : Les principales molécules glucocorticoïdes administrées par voie générale. [20] «suite»

Dénomination commune internationale.	Spécialités.	Activité anti inflammatoire.	Temps de demi vie biologique (en heure).	Présentation et dosage.
Triamcilone	Hexatrione longue durée® Kénacort® Kénacort retard®	5	12-36	Suspension injectable IM ou voie locale, 40 mg Suspension injectable IM ou voie locale, 40 mg Suspension injectable ou voie locale, 80 mg
Bétaméthasone	Betnesol® Célestène® Célestène Chronodose® Diprostène®	25	36-54	Comprimés solubles, 0,5 mg Soluté injectable, IM, IV voie locale, 4 mg Comprimés, 0,5 mg et 2 mg Soluté buvable 0,5 mg/ml Soluté injectable IM, IV ou voie locale, 4 mg Soluté injectable IM, IV, voie locale 8 mg Soluté injectable IM, IV, voie locale mg Suspension injectable IM, IV, voie locale 7 mg
Dexaméthasone	Décadron® Soludécadron® Dectancyl®	30	36-54	Comprimés sécables, 0,5 mg Soluté injectable IM, IV, voie locale, 4 mg Comprimés sécables, 0,5 mg Suspension injectable, voie locale 5 mg Suspension injectable, voie locale, 15 mg
Corivasol	Altim®	60	>60	Suspension inj., voie locale 3,75 mg

d. La pharmacocinétique et la pharmacodynamique des glucocorticoïdes de synthèse :

L'efficacité clinique des glucocorticoïdes de synthèse dépend de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique. Les paramètres pharmacocinétiques tels que la demi-vie d'élimination, et les paramètres pharmacodynamiques, tels que la concentration produisant l'effet demi-maximal, déterminent la durée et l'intensité des effets des glucocorticoïdes. [21]

d.1. Les propriétés pharmacocinétiques :

Les propriétés pharmacocinétiques sont Différentes selon la molécule.

❖ **L'absorption :**

L'absorption dépend de la voie d'administration.

Les principales voies d'administration des corticoïdes sont :

➤ **Médicaments administrés par voie orale :**

L'absorption se fait essentiellement dans partie initiale du jéjunum, et 80% de la dose initiale est absorbée après administration.

Exemples : [22]

- Selon La présentation galénique : la forme effervescente de la prednisolone diminue la biodisponibilité et retarde l'apparition du pic plasmatique qui se situe vers la 4^{ème} heure après son administration ce qui la rapproche d'une forme à libération retardée.
- Selon La nature chimique : la prednisolone est moins absorbée sous forme estérifiée.
- Concernant l'effet du premier passage hépatique : le budésonide a une biodisponibilité de 10% pour la voie orale contre 70% pour la forme inhalée.

➤ **Médicaments administrés par voie parentérale :**

La voie injectable sous forme de bolus (*pulse therapy*), a une place importante dans le traitement de certaines maladies systémiques , cette technique consiste à administrer en

intraveineux, sur une durée de 1 à 3 heures une dose massive (1 g ou 15 mg/Kg) de méthylprednisolone, il convient de noter le caractère tout à fait empirique de cette posologie, et de rappeler qu'aucune étude randomisée n'a prouvé la supériorité de cette posologie en comparaison avec des dose plus traditionnelles, en dehors du contexte de l'urgence, plusieurs études ont montrés des effets équivalents pour des doses moindres.[17]

➤ Médicaments administrés par voie inhalée :

Parmi les facteurs qui influencent l'absorption pulmonaire des corticoïdes. On trouve : l'utilisation correcte de l'aérosol, le volume inhalé ainsi que les variations physiopathologiques du patient (capacité vitale, volume courant, rythme respiratoire, diamètre des voies respiratoires).

En général, on considère que 90 % de la dose se déposent au niveau du pharynx, 10 % gagnent les poumons, dont 4 à 5 % atteignent les voies aériennes distales et seulement 1 % de la dose totale pénètre dans les alvéoles pulmonaires. [23]

➤ Médicaments administrés par voie cutanée :

La désestérification intraépidermique est l'un des mécanismes principaux du métabolisme des corticostéroïdes topiques, l'halogénéation confère une résistance à la désestérification prolongeant l'état actif du composé (par exemple, le clobétasol). Les formulations avec une affinité accrue pour les récepteurs intracellulaires des corticostéroïdes (par exemple l'acéponate de méthylprednisolone) ont une puissance plus élevée. [24]

➤ Médicaments par voie oculaire :

L'absorption dépend du type ester de corticoïde utilisé, mode d'utilisation et l'état physiologique de l'œil.

Le mode d'administration le plus approprié dépend de la région de l'œil cible au remède. [25]

❖ **La fixation protéique : [26]**

Après sa libération dans le sang, le cortisol circule sous forme « libre » (environ 5 à 6% du cortisol plasmatique total), se diffuse dans les cellules en exerçant ses effets biologiques sur les tissus cibles, ou lié principalement à deux des protéines. Le cortisol peut se lier de manière significative à l'albumine « protéine de faible affinité, capacité élevée » lorsque son taux plasmatique est élevé ; concernant la sécrétion physiologique, le cortisol a un porteur spécifique, la Transcortine ou Cortisol Binding Globulin (CBG), produite par le foie.

La diffusion intracellulaire est passive, par l'intermédiaire de récepteurs intracellulaires spécifiques aux glucocorticoïdes.

❖ **Les récepteurs aux glucocorticoïdes :**

Deux types de récepteurs médient les effets des glucocorticoïdes surrénaliens endogènes : Le récepteur minéralocorticoïde de faible capacité (MR ou type I) caractérisé par une plus haute affinité, et le récepteur des glucocorticoïdes de faible affinité, grande capacité (GR ou type II). [27]

➤ **Structure du récepteur : (Figure 38)**

C'est une protéine de 777 acides aminés appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes (progestérone, œstrogènes, hormones thyroïdiennes, acide rétinoïque, vitamine D) ayant en commun une même séquence d'acides aminés. Leur spécificité est portée par des domaines fonctionnels différents [3]. Le récepteur aux glucocorticoïdes comporte trois domaines fonctionnels majeurs :

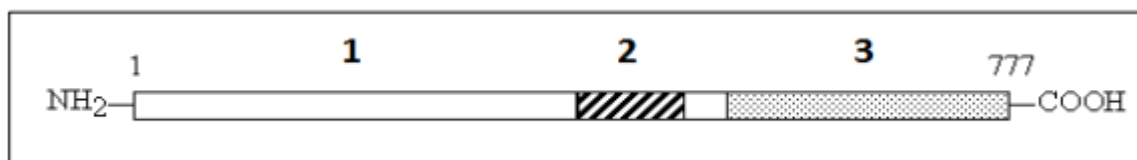


Figure 38 : Récepteur aux glucocorticoïdes. [28]

1 = La partie N-Terminale, Le domaine de régulation transcriptionnelle (ou d'activation du gène) :

Est impliquée dans la transactivation des gènes cibles après que le complexe récepteur se soit lié à l'ADN. [19]

2 = La partie centrale du récepteur, ou le domaine de liaison à l'ADN :

Domaine central de liaison à l'ADN ou *DNA-Binding Domain* (DBD), qui fonctionne en ajustant le récepteur sur des séquences d'ADN spécifiques connu sous le nom d'éléments de réponse hormonale, ou *Hormone response elements* (HRE). Le DBD du récepteur nucléaire est composé de doigts de zinc. Les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes ont des DBD presque identiques et sont donc capables de se lier à des HRE. [19]

3 = La partie C-Terminale, domaine de liaison au ligand :

L'extrémité C-terminale des récepteurs d'hormone stéroïde possède un domaine de liaison au ligand, ou *Ligand Binding Domain* (LBD) et cela fournit la propriété essentielle de l'hormone de liaison. [19]

➤ **Le mécanisme d'action du récepteur :**

Le cortisol pénètre dans les cellules cibles par diffusion passive à travers la membrane cellulaire où il se lie au domaine de liaison du ligand du GR (Récepteur au glucocorticoïde), initiant la dimérisation et la translocation au noyau cellulaire. Le dimère de GR activé se lie à des éléments spécifiques de la réponse glucocorticoïde (Glucocorticoïdes Responsive Elements) (GRE) et augmente le taux de transcription. Cela produit une élévation de protéines niveau dans la cellule et le changement physiologique éventuel. [19] (Figure 39)

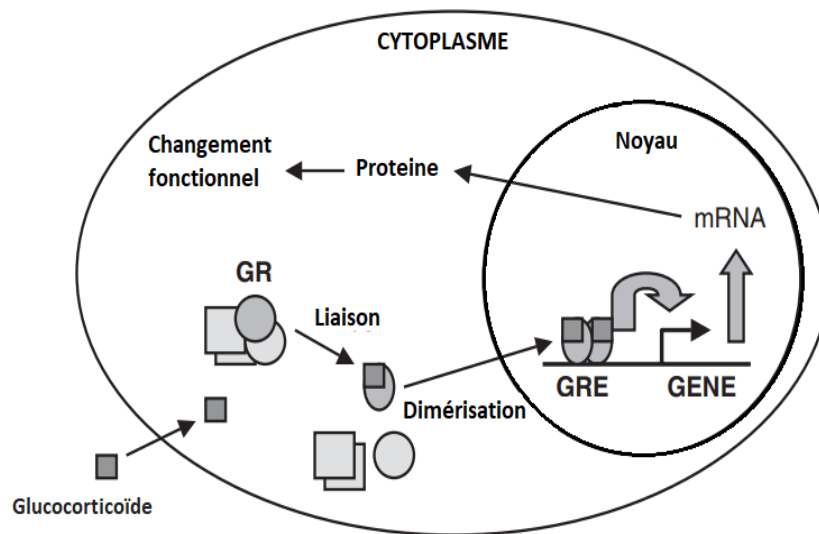


Figure 39 : Mécanisme d'action du récepteur glucocorticoïde (GR) dans les cellules cibles. [19]

❖ **Modes d'action des glucocorticoïdes : Effets génomiques et effets non génomiques :**

Le mode d'action des GC se divise en deux mécanismes opposés soit en augmentant la transcription (activation transcriptionnelle) des gènes ou en la diminuant (inhibition transcriptionnelle). D'une manière générale, l'action anti-inflammatoire et immuno-modulatrice serait probablement liée à une transrépression alors que les effets indésirables seraient plutôt dus à une transactivation génomique.

C'est la voie d'action la plus largement et la plus anciennement décrite. Grâce à leur liposolubilité, les GC passent librement à travers la membrane plasmique, jusqu'au cytoplasme. Ils se lient au fragment du récepteur cytosolique des GC (cGCRa) pour former un complexe protéique qui se fixe ensuite dans le noyau sur le GC Response Element (GRE) en différents points de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Cette fixation conduit à la transactivation (induction de la synthèse protéique) et la transrépression (inhibition de la synthèse protéique) (Figure 40). Ainsi, de nombreuses protéines sont exprimées (annexine, endonucléases, enzyme de conversion de l'angiotensine, lipocortines), tandis que d'autres sont inhibées (cytokines pro-inflammatoires, IKBa un inhibiteur du *Nuclear Factor Kappa B* [NFKB]). De plus le complexe

GC/cGRce va avoir un effet modulateur de certains facteurs de transcription, ainsi que des effets post-transcriptionnels et post-traductionnels. Les effets génomiques des GC ont un délai d'action plus long que les autres mécanismes (au moins 30 minutes). Cet effet est quantitatif et saturable : pour des doses inférieures à 7,5 mg/j, la saturation des récepteurs est inférieure à 50%, comprise entre 50% et 100% pour des doses allant de 7,5 à 30 mg et de presque 100% à partir de 30 mg/j (équivalent prednisone). [17]

Effets non génomiques médiés par le cGRa : Ce sont des effets dont la découverte est plus récente. À l'état basal, le cGR « est fixé à de nombreuses protéines chaperonnes (notamment du type HSP ou *heat shock protein*). Lors de la formation du complexe cGRa/GC, ces protéines chaperonnes sont dans le cytoplasme et ont une action participant à l'effet clinique des GC. Cet effet est plus rapide que les effets génomiques, il intervient à dose plus faible.

Effets non génomiques, non spécifiques par interaction avec les membranes cellulaires : La plupart des GC liposolubles traversent passivement les membranes pour gagner le cytoplasme cellulaire, cependant, une partie des GC reste à l'intérieur de la membrane cellulaire et perturbe l'activité des transporteurs transmembranaires et notamment les responsables du cycle transmembranaire du calcium et du sodium. Cet effet les capacités d'action et d'activation des et c'est donc lui qui est impliqué dans l'action immunosuppressive rapide et des bolus de fortes doses de GC.

Effets non génomiques médiés par le récepteur membranaire aux glucocorticoïdes <membrane glucocorticoid receptor> : C'est le dernier mécanisme mis en évidence et il est encore en cours d'investigation. Les *membrane glucocorticoid receptor* (mGCR) sont liés à la présence de récepteurs aux GC présents à la surface membranaire des cellules participant à l'induction des effets des GC. [17]

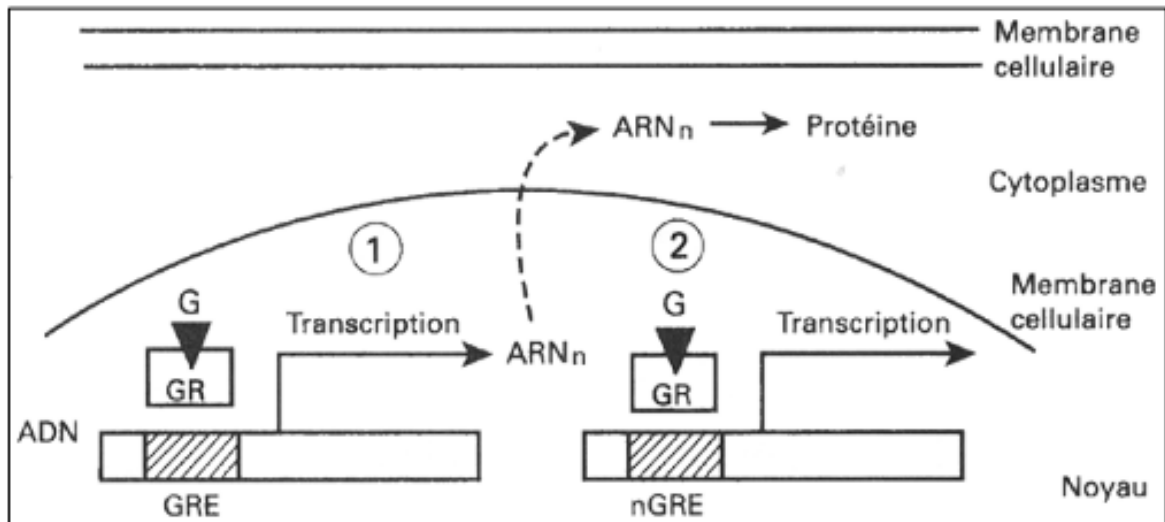


Figure 40 : Situation 1, le complexe ligand-récepteur (G/GR) se fixe aux séquences promoteurs des gènes cibles (GRE), en résultant une synthèse des protéines. Situation 2, ce même complexe se fixe sur des séquences négatives (nGRE), il n'y a pas de synthèse de protéines. [28]

❖ Le métabolisme des glucocorticoïdes :

L'effet glucocorticoïde (GC) et minéralocorticoïde (MC) dans les tissus cibles est déterminé par le métabolisme des pré-récepteurs par 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (HSD) et le récepteur transactivation.

La présence d'un groupe 11 β -hydroxyle est essentielle pour les effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes (GC) et pour l'effet de rétention sodique des minéralocorticoïdes (MC). Par conséquent, l'interconversion de 11 β -hydroxyle en un groupe 11 β -désydro correspondant et vice versa joue un rôle central dans l'efficacité de ces stéroïdes. Ces réactions sont catalysées par deux enzymes 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (HSD1) et de type 2 (HSD2). HSD1 est colocalisée sur le récepteur aux GCs et fonctionne in vivo comme une enzyme activatrice. La fonction de HSD1 est la fonction de pré-contrôle autocrine de régulation des récepteurs dans les cellules cibles du GC. Le plus important déterminant de l'action des GCs dans les cellules cibles sont 1) l'activité HSD1 et 2) la transactivation via le récepteur aux GCs. [22]

❖ **L'élimination : [3] [21]**

On estime entre 1,5 et 3,5 heures la demi-vie d'élimination plasmatique des corticoïdes. La demi-vie d'élimination plasmatique correspond au temps nécessaire pour que la moitié des corticoïdes soient éliminés de l'organisme (elle est différente de la demi-vie biologique qui correspond à la durée d'inhibition de l'axe corticotrope).

La mesure de la demi-vie biologique des molécules synthétiques constitue une donnée importante dans le choix du corticoïde puisqu'elle correspond au degré d'inhibition de l'axe corticotrope. Ainsi, les plus souvent utilisés sont surtout ceux ayant une durée d'action moyenne, avec une demi-vie de 18- 36 heures. Cependant, les dérivés les plus puissants et donc les plus intéressants en termes d'activité anti-inflammatoire sont de loin les plus maniabiles avec une demi-vie biologique pouvant aller jusqu'à 54 heures et de surcroît une inhibition corticotrope plus longue.

Les corticoïdes sont éliminés pour la plupart d'entre eux par la voie rénale. La forme inchangée n'excède pas 5 % dans les urines, le reste étant métabolisé dans l'organisme. Ceci explique la clairance totale soit représentée par la clairance métabolique puisque la clairance rénale est de 10 ml/min environ alors que la clairance totale varie de 100 à 750 ml/min selon le corticoïde.

d.2. Les propriétés pharmacodynamiques :

Les propriétés pharmacodynamiques d'un médicament représentent la relation quantitative entre la concentration du médicament et ses effets.

Ainsi, selon la concentration, les glucocorticoïdes peuvent avoir d'effets diverses (anti inflammatoires, immunosuppresseurs...) [21]

❖ **L'effet antiinflammatoire :**

L'inflammation est une réponse physiologique à la détection d'un antigène ou un agent pathogène étranger, elle augmente la libération ou l'expression de cytokines, chimiokines, molécules d'adhésion, les récepteurs et les enzymes... Tous ces éléments sont importants à la fois pour les

changements vasculaires et infiltration des leucocytes qui se produisent en réponse à stimuli inflammatoires. Bien qu'initialement bénéfique, l'inflammatoire chronique ou non maîtrisée peut également être nuisible, nécessitant souvent une intervention pharmacologique. [29]

➤ **Les étapes de l'inflammation :**

L'inflammation est initiée sur le site de la lésion par les cellules résidentes, particulièrement les mastocytes et les macrophages résidents, qui libèrent médiateurs pro-inflammatoires, y compris les amines bioactives, les médiateurs lipides et des cytokines, généralement le TNF- α et l'IL-1. Cela induit la vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire (réponse humorale) et migration des leucocytes dans les tissus lésés (réponse cellulaire), entraînant une douleur, une chaleur, une rougeur et un œdème, ainsi que la génération d'un gradient chimiotactique pour guider et activer les cellules recrutées sur le site de la lésion. Bien que les caractéristiques spécifiques de l'inflammation dépendent de l'exposition immunitaire (par exemple, irritant vs pathogène), le processus de recrutement cellulaire et l'activation de l'inflammation sont communs. Les granulocytes activés, essentiels pour contenir l'infection microbienne, sont rapidement attirés vers le site enflammé, suivis par la migration de monocytes à partir de vaisseaux sanguins et maturation ultérieure en macrophages. Une fois sur le site enflammé, les neutrophiles subissent une apoptose constitutive, perdent leurs fonctions dans le milieu inflammatoire par perte de chimiotactisme stimulé, phagocytose, la dégranulation, etc... l'élimination de leur contenu potentiellement histotoxique se fait par les macrophages. Les antigènes étrangers sont absorbés par les cellules présentant l'antigène ; particulièrement les cellules dendritiques, mais aussi les macrophages, qui migrent ensuite vers les ganglions lymphatiques drainants où ils instruisent le système immunitaire adaptatif (lymphocytes T et B), façonnant la réponse immunitaire ultérieure. Au fur et à mesure que la réponse inflammatoire progresse et évolue, les cellules mononucléées prédominent et leur résolution s'ensuit normalement. La résolution réussie de l'inflammation aiguë est un processus actif et hautement régulé et dépendant de mécanismes engagés au début

de la réponse inflammatoire programmant la trajectoire et forme de la résolution ultérieure. Persistance du stimulus initiateur conduit invariablement à une inflammation chronique, caractérisée par un déséquilibre typique entre inflammatoire qui devient destructive et des réactions de guérison/réparation excessives observées dans des maladies telles que l'arthrite, athérosclérose et asthme. [30]

➤ **L'effet antiinflammatoire des glucocorticoïdes :**

Les glucocorticoïdes inhibent un bon nombre d'étapes initiales d'une réponse inflammatoire. Ils favorisent également la résolution de l'inflammation [...] De manière aiguë, les glucocorticoïdes inhibent la vasodilatation et s'opposent à la perméabilité vasculaire augmentée durant l'inflammation, ils diminuent la migration des leucocytes dans sites enflammés, effets nécessitant une nouvelle synthèse de protéines, Ils modifient également la distribution / la migration des leucocytes et surtout, ils modifient le mode de différenciation des cellules. [30]

Au cours de l'inflammation, les glucocorticoïdes peuvent favoriser la résolution en réprimant l'expression des molécules d'adhésion, empêchant l'adhérence au et l'extravasation des neutrophiles. Les glucocorticoïdes induisent également l'expression et la sécrétion d'annexine-1, capable d'induire apoptose des neutrophiles au site d'inflammation. Une **exposition prolongée** aux glucocorticoïdes induit un changement phénotypique des macrophages résidant dans les tissus (MF) et devenir de type M2 ou cellules anti-inflammatoires. Ces macrophages ne produisent plus de cytokines pro-inflammatoires. Au lieu de cela, ils produisent de l'interleukine-10 (IL-10), améliorent leur activité phagocytaire pour éliminer les cellules apoptotiques et favoriser la cicatrisation des tissus. Les glucocorticoïdes agissent également sur les lymphocytes T naïfs et différenciés qui ont été recrutés site inflammatoire en bloquant la production de cytokines dérivées de T helper 1 (Th1) – et Th2, ainsi qu'en induisant l'apoptose. [29]

❖ **L'effet immunosuppresseur des glucocorticoïdes : [31]**

Les glucocorticoïdes (GC) affectent quantitativement, et surtout qualitativement, le système immunitaire, aboutissant à un déficit de l'immunité cellulaire, l'immunité humorale étant peu touchée. Ils ont également un effet délétère sur les acteurs de la réponse inflammatoire. Ces constatations rendent plausible l'existence d'une association entre complication infectieuse et corticothérapie.

➤ **Immunité innée**

✓ **Monocytes-macrophages**

Les GC entraînent une redistribution des macrophages du secteur vasculaire vers les compartiments lymphoïdes. On observe une baisse de 40 % du taux de monocytes circulants quatre heures après l'administration de 400 mg d'hydrocortisone. Cette baisse est réversible en 24 heures. La fonction des monocytes-macrophages est également altérée, avec une diminution du chimiotactisme et de la phagocytose, ainsi qu'une diminution de la production de monoxyde d'azote et de la synthèse d'IL1, IL6 et de TNF α . Ces effets résultent de l'inhibition de NF κ B par les GC. On observe également une inhibition de la maturation des monocytes en macrophages et une diminution de leur migration au site de l'inflammation. Par ailleurs, les GC altèrent la présentation de l'antigène par les macrophages, en diminuant l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de type II à leur surface.

✓ **Polynucléaires neutrophiles**

Les GC entraînent une augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants (PNN), conséquence d'une augmentation de leur libération médullaire, d'une démargination et de l'inhibition de leur migration vers les sites de l'inflammation (par inhibition de leur adhésion aux cellules endothéliales). Une inhibition de leur apoptose serait également en cause. L'augmentation des PNN est en moyenne de 50 % cinq heures après l'administration de 40 mg

de prednisone per os. Aucune relation n'a été retrouvée entre le degré de leucocytose et la dose de corticoïdes administrée. Pour une même dose reçue il existe une grande variabilité interindividuelle. Elle peut cependant survenir de façon plus précoce pour des doses supérieures à 80 mg par jour. Le degré de leucocytose à lui seul ne permet donc pas de trancher entre un effet propre de la corticothérapie ou l'existence d'un processus infectieux sous-jacent. Par ailleurs, les GC ont une action inhibitrice sur l'activation et les fonctions des PNN : diminution du chimiotactisme, de la phagocytose et du stress oxydatif.

✓ Polynucléaires éosinophiles, basophiles et mastocytes

Comme pour les lymphocytes et les macrophages, on observe une baisse du taux des cellules circulantes, par redistribution vers le secteur lymphoïde (rate, moelle osseuse, ganglions lymphatiques, canal thoracique). On observe une baisse moyenne de 50 % du taux de polynucléaires éosinophiles circulants après 15 jours de traitement par 40 à 80 mg de prednisone par jour, quelle que soit la pathologie traitée (pemphigus, syndrome néphrotique, asthme sans hyperéosinophilie, maladie de Horton, thyroïdite). Les GC entraînent par ailleurs une diminution de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires éosinophiles.

✓ Cytokines

Les GC inhibent la transcription des gènes codant pour la synthèse des cytokines intervenant dans la mise en œuvre des réponses inflammatoire et immunitaire : IL1, IL2, IL3, IL4, IL12, GM-CSF, INF γ , TNF α .

✓ Lymphocytes T

L'administration de GC entraîne une diminution significative du nombre de lymphocytes circulants. Cette baisse touche toutes les sous-populations lymphocytaires, mais de façon préférentielle la sous-population T, et plus particulièrement la sous-population de lymphocytes CD4. Elle est liée à deux mécanismes : essentiellement une redistribution des lymphocytes du

secteur vasculaire vers le secteur lymphoïde, expliquant le caractère transitoire de la lymphopénie, et accessoirement l'induction de l'apoptose des lymphocytes activés. Ainsi, on observe quatre heures après l'administration de 400 mg d'équivalent-prednisone, une baisse de 50 % du taux de lymphocytes circulants, avec retour à la normale en 24 heures. De récentes études ont cherché à trouver des paramètres facilement mesurables et permettant de prédire la survenue de complications infectieuses. Le rôle de la lymphopénie dans la survenue d'infections opportunistes comme la pneumocystose chez des patients atteints de connectivites a été rapporté dans plusieurs études. Plus précisément, comme c'est déjà le cas en pratique courante au cours du sida, le dosage du taux de lymphocytes T CD4+ (LTCD4) apparaît utile pour la surveillance des patients traités par corticoïdes au long cours. Ainsi, au cours d'une corticothérapie prolongée, des taux de LTCD4 inférieurs à 200, 250 ou 300/mm³ (selon les équipes) seraient des facteurs de risque d'infections bactériennes mais aussi opportunistes, en particulier à *Pneumocystis jirovecii*. Cette surveillance pourrait se limiter aux patients ayant reçu des doses de prednisone supérieures à 15 mg par jour (20 mg pour certaines équipes), depuis au moins un mois et présentant un taux de lymphocytes totaux inférieur à 600/mm³. Elle permettrait ainsi de guider l'administration de prophylaxies médicamenteuses anti-infectieuses. Cependant, les GC affectent surtout de manière qualitative les lymphocytes T, dont ils réduisent l'activation et la prolifération. Les GC modifient l'équilibre de la balance Th1/Th2. Ils diminuent la réponse Th1, primordiale pour l'activation des macrophages et la stimulation des réponses cellulaires T prolifératives et cytotoxiques. On observe ainsi une baisse de la sécrétion, par les macrophages, des cytokines qui orientent la réponse immunitaire cellulaire vers une réponse Th1 (IL1, IL12), ainsi que des cytokines synthétisées par la sous-population des lymphocytes Th1 (IL2, IFN γ et TNF α). Ces altérations résulteraient de l'action inhibitrice des GC sur les facteurs de transcription de NF κ B et AP-1, essentiels pour la synthèse par les monocytes-macrophages de nombreuses cytokines, en particulier l'IL1.

➤ **Immunité humorale**

La corticothérapie systémique entraîne une lymphopénie B par redistribution du secteur vasculaire vers le secteur lymphoïde, moins marquée toutefois que la lymphopénie T. L'altération des fonctions lymphocytaires B se traduit par une diminution de la production des immunoglobulines (Ig), non expliquée par la lymphopénie B. Les GC entraînent une baisse de la synthèse de nombreuses cytokines (IL1 à IL6, INF γ) impliquées dans l'activation de la production des Ig par les lymphocytes B activés. Selon certains auteurs, une augmentation du catabolisme des immunoglobulines pourrait être également responsable de la baisse du taux circulant des Ig. Ainsi, on observe après administration de fortes doses de corticoïdes (20 à 250 mg par jour) pendant une courte période (4 à 45 jours), une baisse de 15 % du taux d'IgG circulant et de 16 % du taux d'IgA, maximale deux à quatre semaines après le début du traitement. Dans ce travail, aucune modification des IgM n'était observée. Ces observations sont en faveur d'une diminution de la coopération entre les lymphocytes B et les lymphocytes T (diminution de la commutation de l'isotype des immunoglobulines) par suppression de l'activité des lymphocytes T. L'administration de faibles doses de corticoïdes pendant une longue période est également délétère : après administration de doses d'équivalent-prednisone supérieures à 12,5 mg par jour pendant plus d'un an, on observe une baisse des taux sériques d'IgG et d'IgA, ce qui reflète une baisse de l'activité lymphocytaire B. Certains auteurs ont attiré l'attention sur le fait que le taux d'immunoglobuline G total pouvait rester normal alors que les sous-classes IgG1, et dans une moindre mesure IgG2, sont abaissées. Cependant, le risque infectieux lié à la baisse de ces sous-classes reste controversé, certaines études rapportant un nombre plus élevé d'infections pulmonaires dans ce contexte.

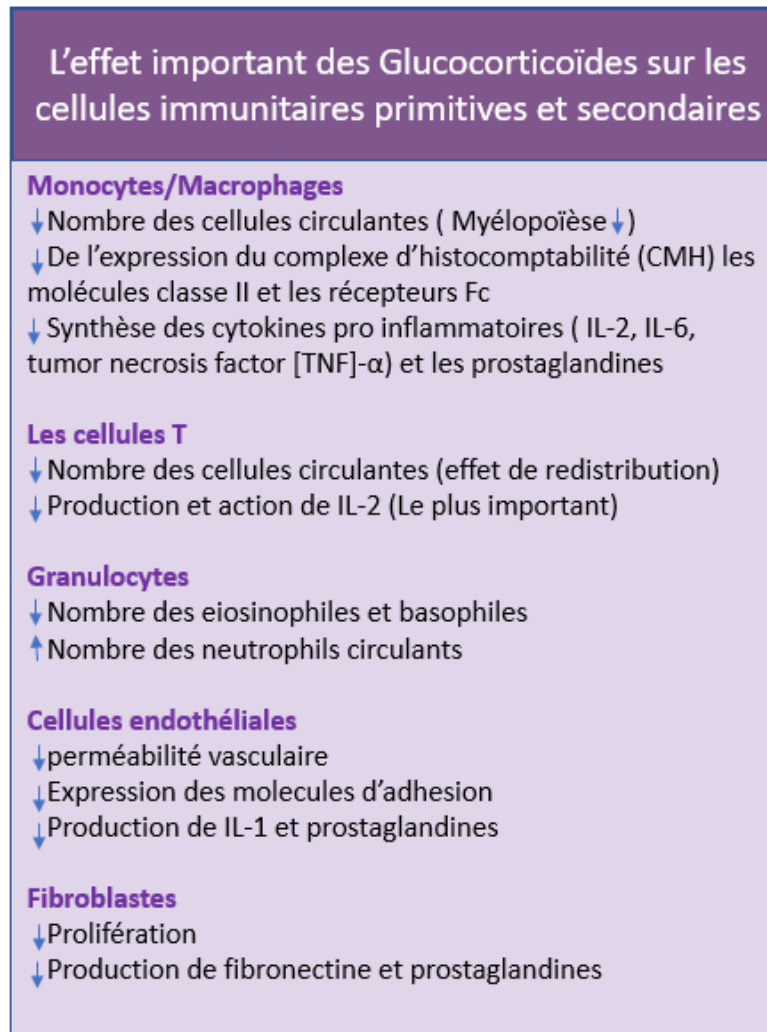


Figure 41 : L'effet des corticoïdes sur l'immunité cellulaire. [32]

❖ **L'effet anti prolifératif des glucocorticoïdes :**

Les glucocorticoïdes (GC) sont cytotoxiques contre les cellules B malignes. Et ont été inclus dans des schémas thérapeutiques néoadjuvants à la chimiothérapie. Les GC sont des régulateurs connus de l'expression des gènes et les récepteurs aux GC (GR) sont des facteurs de transcription activés par un ligand. Le GR activé peut agir en réprimant la transcription de gènes nécessaires à la survie des cellules ou, inversement, en régulant positivement transcription génique de facteurs impliqués dans la mort cellulaire. Il a été démontré que les GC entraînaient une **inhibition de la croissance**, un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose. Dans plusieurs types de cellules normales et malignes. [33]

L'effet antiprolifératif des GC est en grande partie le résultat d'une inhibition d'expression des cytokines. Les GC ont inhibé l'expression de l'IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-16, interféron- (IFN-), le facteur de nécrose tumorale (TNF) et les facteurs de stimulation des colonies (CSF), les macrophages (M)-CSF, granulocyte (G) -CSF, CSF-1 et granulocyte-macrophage (GM) -CSF. L'inhibition de l'expression des cytokines était spécifique aux GC parce que les autres hormones stéroïdes n'interviennent pas dans la synthèse de cytokines ou la prolifération de lymphocytes T [...] L'inhibition de l'expression des cytokines par les GC implique des événements transcriptionnels et post-transcriptionnels, et entraîne une réduction significative de la sécrétion de cytokines et une profonde inhibition de la fonction des lymphocytes T. De plus, les cytokines recombinantes annulent les effets du GC, y compris l'apoptose, inhibition de l'expression des cytokines, et suppression de Prolifération des lymphocytes T. Il existe une différence entre la cinétique des différents GC dans l'inhibition de l'expression des cytokines et / ou des lymphocytes T activation, en fonction du GC lui-même, du stimulus utilisé, et statut d'activation. [34]

❖ **Activité antiallergique des glucocorticoïdes :**

Leurs effets antiallergiques reflètent leurs activités anti-inflammatoires en général. Ces effets incluent l'inhibition des cytokines et la sécrétion d'autres médiateurs, inhibition de l'amorçage des leucocytes chez les éosinophiles et les neutrophiles, réduction de la perméabilité vasculaire, inhibition du métabolite de l'acide arachidonique et libération de facteur d'activation plaquettaire (PAF), effets synergiques ou permissifs sur les réponses à d'autres médiateurs, tels que catécholamines et autres hormones analogues à des hormones endogènes molécules, et la modulation des systèmes enzymatiques impliqués dans inflammation. [35]

❖ **Autres activités :**

Les autres effets des GC, sont : l'action sur le métabolisme intermédiaire des glucides, lipides et protides.

Les corticoïdes agissent, également, sur le métabolisme osseux, hydroélectrolytique, sur les éléments figurés du sang et sur l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien. [26]

3. Les indications thérapeutiques :

3.1. Les maladies systémiques :

Historiquement, les maladies auto-immunes ont été considérées rares, des études épidémiologiques rigoureuses ont démontrées qu'elles affectent 3 à 5% de la population. La maladie thyroïdienne auto-immune et le diabète de type I (DT1) étant les plus fréquentes des maladies auto-immunes. Cependant, il existe près de 100 maladies auto-immunes distinctes, dont certaines sont spécifiques à un organe, telles que cirrhose biliaire primitive (PBC) alors que d'autres sont responsables d'une variété de dysfonctions immunologiques impliquant plusieurs organes tels que le lupus systémique érythémateux (SLE). Au cours de la dernière décennie, il y a eu des avancées scientifiques significatives dans le diagnostic et la classification des maladies systémiques, ainsi que des améliorations dans le pronostic, grâce au développement de nouvelles technologies en immunologie moléculaire et des tests de laboratoire cliniques sophistiqués basés sur des preuves. [36]

Pendant des années, les glucocorticoïdes synthétiques (GC) ont été parmi les classes thérapeutiques les plus couramment prescrites en tant que médicaments immunomodulateurs. Leurs activités : Immunosuppressive et activité anti-inflammatoire importantes font de ces composés un traitement de choix pour la majorité des maladies auto-immunes et inflammatoires, malgré les complications potentiellement graves qui accompagnent fréquemment le traitement par GC. [37]

3.2. Allergologie : [35][38]

Dans une réaction allergique les allergènes stimulent la synthèse d'immunoglobuline E (IgE) par les lymphocytes B. Des récepteurs spécifiques à ces immunoglobulines se situent sur les mastocytes et les basophiles.

Une fois celles-ci fixées, il s'ensuit alors la dégranulation de ces cellules et donc la libération d'histamine, de sérotonine et de leucotriènes responsables de la symptomatologie allergique (prurit, urticaire, vasodilatation ...).

Les GC empêchent la dégranulation des mastocytes et des basophiles, Les immunoglobulines E n'activent plus leurs récepteurs. L'effet des GC est puissant et rapide, et sont utilisées dans nombreuses manifestations allergiques (Dermatite atopique, eczéma, kératite, conjonctivite, asthme, BPCO, œdème de Quincke et choc anaphylactique...). Un phénomène allergique met en jeu le système immunitaire et des processus de l'inflammation. Les GC de ce fait également agissent sur l'allergie via leurs effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires.

3.3.Dermatologie :

Étant donné que de nombreux troubles cutanés ont une origine immunologique ou impliquent des réactions inflammatoires, les dermocorticoïdes peuvent agir sur les différentes étapes et éléments de la réponse immunitaire et cela joue un rôle central dans le choix du traitement dermatologique. Les glucocorticoïdes topiques (GCS) représentent le pilier du traitement anti-inflammatoire et immunosuppresseur des maladies inflammatoires dermatologiques. Cependant, malgré leur large Usage courant, certains mécanismes par lesquels les CCS exercent leurs fonctions restent encore inconnus.

Au niveau dermatologique les GC inhibent : la Phospholipase A2 (Activité antiinflammatoire), la prolifération des kératocytes (Activité antiproliférative) et des Lymphocytes T (activité immunosuppressive), ainsi que leurs effet vasoconstricteur (diminuer les apports dans le site inflammatoire). [39]

Les dermocorticoïdes peuvent être utilisés dans plusieurs pathologies cutanées :

Psoriasis, eczéma, lupus érythémateux disséminé, urticaire, dermatoses eczématiformes (eczéma de contact, dermatite atopique, eczéma lichénifié), divers lichens, de piqûres d'insectes, prurigos.

Le choix de prescription d'un corticoïde topique dépend du site d'application, la sévérité et l'étendue des lésions, l'âge du patient et l'activité vasoconstrictrice sur les vaisseaux dermiques, ce qui permet de déterminer approximativement l'épaisseur de la peau et le degré de pénétration du dermocorticoïde. (Tableaux X,XI,XII)

Les dermocorticoïdes sont 4 classes selon le degré d'activité sur les vaisseaux sanguins cutanés :

- **classe I** : activité anti-inflammatoire très forte.
- **classe II** : activité anti-inflammatoire forte.
- **classe III** : activité anti-inflammatoire modérée.
- **classe IV** : activité anti-inflammatoire faible.

Tableau X : Choix de la classe d'activité selon l'âge et le site d'application. [39][3]

Site d'application	Nourrisson	Enfant	Adulte
Visage	IV	IV-III	III
Corps	III	III-II	II
Fesses	IV	III	II
Paumes et plantes	III-II	II	I
Cuir chevelu	IV	III	II

N.B : En général, les classes I et II seront utilisées sur une peau épaisse contrairement aux deux autres classes III et IV qui seront appliquées sur une peau fine.

Tableau XI : Choix de la classe d'activité selon les pathologies rencontrées. [40]

Activité très forte (Classe I) Utilisation brève sur lésions résistantes et de surface limitée - Relais par classe de puissance inférieure	Activité forte et modérée (Classe II et III)	Activité faible (Classe IV) Traitement d'entretien - Relais des dermocorticoïdes plus puissants
Psoriasis (localisation palmo - palmaire +++)	Eczéma de contact	Dermite séborrhéique
Lichen	Dermatite atopique	Eczéma (paupières)
Cicatrices hypertrophiques, chéloïdes	Psoriasis (autres localisations)	
Pemphigoïde bulleuse	Lichen	
Sclérodermie en plaques	Prurigo non parasitaire	
Pelade	Dyshidrose	
	Piqûre d'insectes	
	Erythème solaire	
	Sarcoïdose	

Tableau XII : Rapport d'absorption de l'hydrocortisone en fonction de la localisation. [3]

Face antérieure avant-bras	1
Plantes des pieds	0,14
Paumes des mains	0,83
Dos	1,7
Cuir chevelu	3,5
Aisselles	3,6
Front	6
Joue	13
Scrotum/Paupières	42

Tableau XIII : Principaux dermocorticoïdes locaux classés selon leur activité. [41]

Activité anti-inflammatoire	Dénomination commune internationale	Nom de spécialité	Formes galéniques	Concentration (%)
Très forte	Clobétasol propionate Bétaméthasone dipropionate	Dermoval®	Crème, gel capillaire	0,05
		Clobex®	Shampoing	0,05
		Diprolène®	Crème, pommade	0,05
Forte	Bétaméthasone valérate Bétaméthasone dipropionate Acéponate d'hydrocortisone Difluprednate Fluticasone Désonide Hydrocortisone butyrate Diflucortolone valérate Amcinonide	Betneval®	Crème, pommade	
		Betneval® lotion	Emulsion	
		Célestoderm®	Crème	0,10
		Bétésil® 2,25mg	Emplâtre médicamenteux	0,10
		Diprosone®	Crème, pommade, lotion	0,05
		Efficort®	Crème hydrophile	0,127
		Epitopic 0,05%	Crème lipophile	0,05
		Flixovate®	Crème, gel	0,05
		Locatop®	Crème	0,005
		Locoïd®	Pommade	0,10
		Nérisone®	Crème	0,10
		Nérisone® Gras	Crème, crème épaisse, émulsion fluide,	0,10
		Penticort® 0,1%	lotion, pommade	0,1
			Crème, pommade	
	Pommade anhydre			
	Crème			

Tableau XIII : Principaux dermocorticoïdes locaux classés selon leur activité. [41] «suite»

Activité anti-inflammatoire	Dénomination commune internationale	Nom de spécialité	Formes galéniques	Concentration (%)
Modérée	Bétaméthasone valérate Difluprednate Désonide Fluocinolone acétonide Désonide Fluocortolone base + caproate	Célestoderm® Relais	Crème	0,05
		Epitopic® 0,02	Crème	0,02
		Locapred®	Crème	0,10
		Synalar® 0,01%	Solution	0,01
		Synalar® 0,025%	Crème	0,025
		Synalar® Gras 0,025%	Pommade	0,025
		Tridésomite®	Crème	0,05
		Ultralan®	Pommade	0,5
Faible	Hydrocortisone	Aphilan® démangeaisons	Crème	0,5
		Biacort®	Crème	0,5
		Hydracort® crème	Crème	0,5
		Dermaspraid® démangeaisons	Crème	0,5
		Mitocortyl® démangeaisons	Solution	0,5
		Hydrocortisone kérapharm®	Crème	1
		Calmicort®	Crème	0,5
		Cortapaisyl®	Crème	
		Dermofénac® démangeaisons	Crème	

3.4.Pneumologie :

Les glucocorticoïdes sont le traitement anti-inflammatoire le plus efficace contre l'asthme, mais ils sont relativement inefficaces en cas d'obstruction respiratoire chronique. Les glucocorticoïdes suppriment l'inflammation respiratoire via plusieurs mécanismes moléculaires. Les glucocorticoïdes répriment l'action de plusieurs gènes impliqués dans des maladies inflammatoires chroniques, telles que l'asthme, en inversant l'acétylation de l'histone des gènes inflammatoires activés par la liaison du ligand des récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) à des molécules co-activatrices et recrutement de l'histone désacétylase-2 dans le complexe activé de transcription des gènes inflammatoires (trans-répression).

Une minorité de patients atteints des maladies inflammatoires respiratoires montrent peu ou pas de réponse même aux fortes doses de glucocorticoïdes. Plusieurs autres maladies inflammatoires, y compris la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), la fibrose pulmonaire interstitielle et la fibrose kystique, semblent être en grande partie résistants aux glucocorticoïdes. L'asthme et la BPCO impliquent tous deux une inflammation chronique des voies respiratoires, avec activation et recrutement de nombreuses cellules inflammatoires et orchestrées par un complexe réseau de médiateurs inflammatoires.

L'utilisation de corticostéroïdes inhalés (CSI) a révolutionné la prise en charge de l'asthme, avec une réduction marquée de la morbidité et la mortalité de l'asthme. Les corticostéroïdes inhalés sont maintenant recommandés comme traitement de première intention pour tous les patients avec asthme persistant, y compris les enfants. Plusieurs glucocorticoïdes sont maintenant disponibles pour l'inhalation et ont tous une efficacité similaire, mais présentent des différences pharmacocinétiques. Les corticostéroïdes inhalés sont très efficaces pour contrôler les symptômes d'asthme chez les patients asthmatiques de tout âge et de toute gravité. Les corticostéroïdes inhalés améliorent la qualité de vie des patients asthmatiques et permettent à de nombreux patients de mener une vie normale, d'améliorer la fonction pulmonaire, réduire la fréquence des exacerbations et peut prévenir les modifications irréversibles des voies respiratoires. Les corticostéroïdes inhalés ont été introduits pour réduire

la nécessité d'utilisation des glucocorticoïdes par voie orale chez les patients asthmatiques, et nombreuses études ont confirmé que la grande majorité des patients peuvent ne pas avoir besoin d'utiliser les glucocorticoïdes oraux. Environ 1% seulement des patients asthmatiques ont besoin d'un traitement d'entretien avec des glucocorticoïdes oraux pour contrôler leur asthme (asthmatiques « dépendants des stéroïdes »), mais des cures courtes des glucocorticoïdes oraux sont toujours nécessaires pour traiter les exacerbations de l'asthme. [23] (tableau XIV, XV)

Tableau XIV : Equivalence des corticoïdes inhalés. [42]

	Dose Faible	Dose Moyenne	Dose Forte
Béclométasone 3 µm	200-500 µg/jour	>500-1000 µg/jour	>1000 µg/jour
Béclométasone 1 µg	100-200 µg/jour	>200-400 µg/jour	>400 µg/j
Budésonide	200-400 µg/jour	400-800 µg/jour	> 800 µg/jour
Fluticasone	100-250 µg/jour	250-500 µg/jour	> 500 µg/jour
Mométasone	100-200 µg/jour	>200-400 µg/jour	>400 µg/jour
Ciclésonide	80-160 µg/jour	>160-320 µg/jour	>320 µg/jour

Tableau XV : Corticoïdes inhalés et nébulisés. [43]

DCI	Princeps	Dosage du corticoïde	Forme galénique
Béclométhasone	ASMABEC®	100 µg/dose	Clickhaler
		250 µg/dose	
	BECLOJET®	250 µg/dose	Aérosol doseur
	BECLOSPIN®	400 µg/1 ml	Nébulisation
		800 µg/2 ml	
	BECLOSPRAY®	50 µg/dose	Aérosol doseur
		250 µg/dose	
	BECOTIDE®	250 µg/dose	Aérosol doseur
	ECOBEC®	250 µg/dose	Aérosol doseur
	MIFLASONE®	100 µg/gélule	Aerolizer
200 µg/gélule			
400 µg/gélule			
QVAR AUTOHALER®	100 µg/dose	Autohaler	
QVARSPRAY®	100 µg/dose	Aérosol doseur	
Béclométhasone + Formotérol*	FORMODUAL®	100/6 µg/dose	Aérosol doseur
	INNOVAIR®	100/6 µg/dose	Aérosol doseur
Budésonide	BUDESONIDE®	0,50 mg/2 ml	Nébulisation
		1 mg/2 ml	
	MIFLONIL®	200 µg/gélule	Aerolizer
		400 µg/gélule	
	NOVOPULMON®	200 µg/dose	Novolizer
		400 µg/dose	
	PULMICORT®	100 µg/dose	Turbuhaler
		200 µg/dose	
		400 µg/dose	
		0,5 mg/2 ml	Nébulisation
1 mg/2 ml			
Budésonide + Formotérol*	SYMBICORT®	100/6 µg/dose	Turbuhaler
		200/6 µg/dose	
		400/12 µg/dose	
Ciclésone	ALVESCO®	80 µg/dose	Aérosol doseur
		160 µg/dose	

Tableau XV : Corticoïdes inhalés et nébulisés. [43] «suite»

DCI	Principes	Dosage du corticoïde	Forme galénique
Fluticasone	FLIXOTIDE®	50 µg/dose	Aérosol doseur
		125 µg/dose	
		250 µg/dose	
	FLIXOTIDE DISKUS®	100 µg/dose	Diskus
		250 µg/dose	
		500 µg/dose	
Fluticasone + Salmétérol*	SERETIDE®	50 µg/25 µg/dose	Aérosol doseur
		125 µg/25 µg/dose	
		250 µg/25 µg/dose	
	SERETIDE DISKUS®	100 µg/50 µg/dose	Diskus
		250 µg/50 µg/dose	
		500 µg/50 µg/dose	
Fluticasone + Formotérol*	FLUTIFORM®	50/5 µg/dose	Aérosol doseur
		125/5 µg/dose	
Mométasone furoate	ASMANEX®	200 µg/dose	Twisthaler
		400 µg/dose	

* Association à un bêta-2 agoniste d'action prolongée.

3.5. Hématologie :

Les glucocorticoïdes restent le traitement de base pour un certain nombre d'hémopathies malignes grâce à leurs effets antiprolifératifs, antiinflammatoires et immunosuppresseurs.

Cette classe thérapeutique entre dans le traitement des hémopathies malignes : la leucémie aigüe lymphoblastique, la leucémie lymphocytaire chronique, les lymphomes dont la maladie de Hodgkin, les lymphomes non-Hodgkiniens, le myélome multiple et les hémopathies bénignes : le purpura thrombopénique immunologique, l'anémie hémolytique auto-immune, les érythroblastopénies auto-immune, les neutropénies auto-immunes en plus de certains troubles de l'hémostase qui sont traitées en partie avec les corticoïdes. [44]

3.6. Cancérologie : [45] [46]

Les corticoïdes font partie des protocoles des traitements anticancéreux pour leur action immunosuppressive notamment dans les lymphomes, les tumeurs mammaires, la maladie de Hodgkin et autres.

Les applications cliniques des glucocorticoïdes en oncologie dépendent principalement de leur action apoptotique pour traiter les troubles lymphoprolifératifs, ainsi que sur le soulagement des effets secondaires induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie dans les cancers non hématologiques, Les corticoïdes participent grâce à leurs diverses propriétés pharmacologiques, aux traitements symptomatiques en luttant contre l'inflammation, les phénomènes compressifs, la douleur, les nausées et les vomissements, l'hypercalcémie ainsi que l'altération de l'état général avec asthénie, anorexie et amaigrissement.

3.7. Endocrinologie :

Les thyroïdites auto-immunes et les insuffisances surrénaliennes sont les principales pathologies endocriniennes traitées par les corticoïdes.

L'ophtalmopathie thyroïdienne est un exemple de maladie auto-immune qui peut être traitée par une corticothérapie systémique, elle associe : un goitre thyroïdien, une exophtalmie et des signes d'hyperthyroïdie comme la tachycardie, la sudation, l'amaigrissement, l'anxiété, l'insomnie et la soif... L'activité anti inflammatoire des corticoïdes est bénéfique pour ce type de thyroïdites auto-immunes. [47] [48]

L'insuffisance surrénalienne est une maladie qui peut engager le pronostic vital, elle résulte d'une insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire à une maladie surrénalienne due à une déficience de l'axe hypothalamo-hypophysaire. C'est la manifestation clinique d'un déficit de production ou d'action des glucocorticoïdes, elle peut être associée ou non à une carence en minéralocorticoïdes et androgènes surrénaliens. Les principaux symptômes cliniques d'insuffisance corticosurrénalienne, tels que décrits pour la première fois par Thomas Addison en 1855, comprennent la sensation de faiblesse, la fatigue, anorexie, douleur abdominale, perte de poids, orthostatique hypotension et envie de sel ; L'hyperpigmentation caractéristiques de la peau se produit pendant l'insuffisance surrénale primaire. Quelle que soit la cause, l'insuffisance surrénale était toujours fatale jusqu'en 1949, ou la cortisone a été synthétisée pour la première fois et un traitement substitutif par les glucocorticoïdes de synthèse est devenu disponible. Cependant, malgré cette avancée, le diagnostic et le traitement des patients atteints de la maladie restent difficiles. [49]

3.8.Hépto-gastro-entérologie :

Les corticoïdes ont été (en association avec les salicylés et les immunosuppresseurs) efficaces dans le traitement des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), Les MICI sont des affections évoluant par poussées, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Elles sont constituées principalement de la rectocolite hémorragique (RCH) et de la maladie de Cohn (MC).

Les corticoïdes, administrés par voie orale, parentérale ou rectale, jouent un important rôle dans les poussées inflammatoires de ces maladies. [50]

Pendant de nombreuses années, les corticoïdes topiques (rectaux) ont joué un rôle primordial dans le traitement de la colite ulcéreuse distale et ont été utilisés en tant que traitement adjuvant des corticoïdes parentéraux dans le traitement de la colite sévère. La puissance relative des corticoïdes appliqués par voie rectale est augmentée comparé à celle des corticoïdes systémiques. Dans des études comparatives contrôlées, les corticoïdes locaux à métabolisme rapide (tixocortol, dipropionate de béclo méthasone et budésonide) avaient des propriétés thérapeutiques égales à celle des glucocorticoïdes systémiques. [51]

3.9.Les maladies infectieuses :

Les cliniciens généralement évitent de prescrire des corticostéroïdes pour une infection active en raison de leurs effets immunosuppresseurs connus et de leurs complications à long terme [...]. Pour les patients atteints de méningite bactérienne, méningite tuberculeuse, péricardite tuberculeuse, fièvre typhoïde grave, tétanos ou pneumonie à pneumocystose avec hypoxémie modérée à sévère, un traitement par corticostéroïdes a amélioré la survie des patients. Chez les patients souffrant d'arthrite bactérienne, les corticostéroïdes étaient également bénéfiques et réduisaient l'invalidité chronique. Pour environ une douzaine d'autres infections, les corticostéroïdes ont soulagé de manière significative les symptômes, et les cliniciens devraient les utiliser si les symptômes sont importants. Les corticostéroïdes étaient nocifs dans 2 infections, l'hépatite virale et le paludisme cérébral. Nous concluons que les corticostéroïdes sont bénéfiques et sans danger pour une grande variété d'infections, bien que

les patients atteints d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine avec un faible taux de CD4 ne doivent pas suivre de traitement pendant plus de 3 semaines. [52] [53]

3.10. Neurologie :

Les corticoïdes sont à la base du traitement de nombreuses maladies en neurologie, Par exemple : La myasthénie auto-immune et La sclérose en plaques.

La myasthénie, une maladie auto-immune de la jonction neuromusculaire. Elle est due à des anomalies au niveau de la synapse caractérisés pas un blocage des récepteurs à l'acétylcholine par des auto-anticorps, les épisodes aigus peuvent mettre en jeu le pronostic vital (Troubles de déglutition et de respiration). Les corticoïdes agissent en diminuant la sécrétion des anticorps par leur action immunosuppresseur. [54]

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie démyélinisante inflammatoire chronique du système nerveux central dont l'étiologie est encore inconnue. Le traitement repose sur l'hypothèse que l'auto-immunité joue un rôle majeur dans la pathogenèse de la maladie. Les corticoïdes sont considérés le traitement standard pour les exacerbations aiguës par leur effet immunosuppresseur ils pourraient prévenir ou retarder la survenue de futurs épisodes de démyélinisation inflammatoire. [55]

3.11. Oto-Rhino-Laryngologie :

En ORL, la corticothérapie occupe une place de choix. Les pathologies justiciables d'un tel traitement sont très diverses. Nous l'utilisons couramment en cure courte, dans les affections aiguës, mais parfois aussi en cure de longue durée ou séquentielle. Son effet anti-inflammatoire est recherché en p r e m i è r e intention. Ces effets antiallergiques et immunosuppresseurs secondairement, dans certaines pathologies immuno-allergiques.

Cette corticothérapie générale peut être envisagée selon plusieurs modes :

- Traitement continu, qui n'est pas très souvent indiqué en pathologie ORL.
- Traitement en cure courte d'une durée inférieure à dix jours, autorisant un arrêt brutal sans posologie dégressive. C'est en effet une durée suffisamment longue pour

fa i re régresser l'inflammation aiguë et suffisamment courte pour que n'apparaisse aucun effet délétère.

– Traitement en cure séquentielle, qui est en fait un traitement prolongé, faisant suite à une cure courte.

Voie d'administration préférée en rhinologie, qu'elle soit délivrée par voie nasale ou uniquement buccale. En laryngologie, elle est utilisée in situ par pulvérisation ou ponction endoscopique. (Tableau XVI)

PRINCIPALES INDICATIONS : les paralysies faciales traumatiques, l'otite moyenne aiguë (OMA), l'otite séromuqueuse (OSM), les surdités brusques, l'allergie naso-sinusienne et polypose naso-sinusienne. [56]

Tableau XVI : Les corticoïdes administrés par voie auriculaire. [43]

DCI	Princeps	Forme galénique
Dexaméthasone / Polymyxine B* / Néomycine*	POLYDEXA®	Solution pour instillation auriculaire
Dexaméthasone / Polymyxine B* / Oxytétracycline* / Nystatine**	AURICULARUM®	Poudre et solvant pour suspension pour instillation auriculaire
Fludrocortisone/ Polymyxine B* / Néomycine* / Lidocaïne***	PANOTILE®	Solution pour instillation auriculaire
Fluocinolone / Néomycine* / Polymyxine*	ANTIBIO-SYNALAR®	Solution pour instillation auriculaire

* Antibiotiques ** Antifongique *** Anesthésique

3.12. Ophthalmologie :

Les corticoïdes ophtalmiques (Tableau XVII) sont utilisés en thérapeutique pour le traitement des conjonctivites non infectieuses, pour réduire l'inflammation après une chirurgie de la cataracte et dans le traitement de l'uvéite postérieure chronique. En outre, ils sont également utilisés pour leurs effets immunosuppresseurs après une transplantation... L'administration de corticoïdes en monothérapie joue un rôle limité dans le traitement des infections oculaires bactériennes. Malheureusement, ce groupe de médicaments est souvent mal

utilisé, conduisant à plus d'infections graves et éventuellement à des dommages oculaires permanents. Ce groupe de médicaments, surtout s'il est administré pendant une période prolongée en tant que thérapie locale ou systémique, peut augmenter la pression intraoculaire. Les corticoïdes en ophtalmologie peuvent être administrés par voie locale, péri-oculaire (sous conjonctivale, latéro-bulbaire, rétro-bulbaire), intra-oculaire (intra-camérulaire, intra-vitréenne) ou par voie générale (en bolus ou orale). [25]

Tableau XVII : Les corticoïdes administrés par la voie oculaire. [43]

DCI	Princeps	Forme galénique
Dexamétasone	DEXAFREE®	Collyre
	MAXIDEX®	
	OZURDEX®	Implant intra-vitréen
Dexamétasone / Framycétine*	FRAKIDEX®	Collyre
		Pommade ophtalmique
Dexaméthasone / Néomycine* / Polymyxine b*	MAXIDROL®	Collyre
		Pommade ophtalmique
Dexamétasone / Néomycine*	CHIBRO-CADRON®	Collyre
Dexamétasone / Oxytétracycline*	STERDEX®	Pommade ophtalmique
Dexaméthasone / Tobramycine*	TOBRADEX®	Collyre
Fluorométholone	FLUCON®	Collyre
Hydrocortisone / Bacitracine* / Colistiméthate sodique*	BACICOLINE®	Poudre et solvant pour collyre
Rimexolone	VEXOL®	Collyre

* antibiotique

3.13. Néphrologie :

En néphrologie, les principales indications des corticoïdes sont les glomérulopathies. Ces pathologies ont des mécanismes immunologiques et composantes inflammatoires d'où l'emploi de corticoïdes. Dans les glomérulopathies, on retrouve les glomérulopathies primitives accompagnées le plus souvent d'un syndrome néphrotique, les glomérulopathies secondaires ainsi que les glomérulonéphrites. Concernant les autres indications, l'emploi des corticoïdes est ponctuel. Il s'agit de certaines

insuffisances rénales aiguës, obstructives ou non, même si les corticoïdes sont sécrétés par voie rénale, ils ne sont pas contre-indiqués. [57]

3.14. Pédiatrie :

Comme chez l'adulte, Les corticoïdes sont utilisés dans de multiples indications aussi bien en traitement aigu qu'en traitement chronique.

Les voies d'administration chez l'enfant sont identiques à celle de l'adulte : voie orale, inhalée, parentérale et locale.

Les principales indications de la corticothérapie en pédiatrie touchent tous les domaines et sont généralement :

- En ORL : laryngites, otites, sinusites, angines.
- En pneumologie : asthme, mucoviscidose.
- En endocrinologie : insuffisance surrénalienne ou hypophysaire.
- En rhumatologie : rhumatisme articulaire aiguë.
- En hématologie : leucémies.
- En néphrologie : syndromes néphrotiques, transplantation rénale.
- En neurologie : syndrome de West (spasmes en flexion).
- En dermatologie : dermites atopiques. [3]

3.15. Rhumatologie :

Les glucocorticoïdes (GC) font partie de la stratégie de traitement de nombreuses maladies rhumatismales, en raison de leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Leur efficacité et leur rapidité d'action, en particulier à des doses plus élevées, permettent le traitement des poussées aiguës et des exacerbations aiguës. Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), les GC systémiques à faible dose (7,5 mg équivalent de prednisone) à doses moyennes (> 7,5 et 30 mg d'équivalent prednisone) sont bénéfiques comme traitement initial, en partie grâce à des propriétés modificatrices de la maladie. De plus, les corticoïdes administrés par voie intra-

articulaire sont bénéfiques dans presque toutes les formes d'arthrite (aseptique). Cependant, en raison des actions pléiotropes des GC, cette thérapie est associée au risque de effets indésirables, en particulier à doses élevées et sur une durée de traitement plus longue. [58]

3.16. Transplantation d'organes :

Les corticoïdes représentent le traitement de première intention du rejet aigu de greffe, en ce qui concerne le traitement au long cours ils sont utilisés en association avec d'autres immunosuppresseurs comme la ciclosporine (NEORAL®), l'azathioprine (IMUREL®)... [59]

II. Précautions d'emploi :

1. Les différentes durées de prescription des corticoïdes :

1.1. En urgences : [60] [61]

Les corticoïdes en urgences sont administrés par voie parentérale, souvent en bolus, et utilisés pour leur action antiinflammatoire puissante et rapide, sont indiqués dans des situations mettant en danger une fonction vitale de l'organisme.

Ces situations sont le plus souvent des urgences pulmonaires telles qu'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, l'état de mal asthmatique... ou autres comme l'œdèmes de Quincke, des œdèmes cérébraux, les insuffisances surrénaliennes aiguës. Également, lors d'un choc anaphylactique, les corticoïdes sont prescrits en complément d'un traitement par l'adrénaline.

1.2. La cure courte par corticoïdes :

a. Indications générales :

La corticothérapie en cure courte–la plus fréquemment utilisée– est indiquée surtout en cas d'affections aiguës courantes où l'effet anti-inflammatoire est principalement recherché. Les domaines de prescription, les plus souvent rencontrés, sont la rhumatologie, l'Oto-Rhino–

Laryngologie et la pneumologie. En effet, la rapide efficacité des corticoïdes permet de soulager les symptômes hyperalgiques aigües de ces affections.

b. Modalités du traitement :

En principe et quel que soit la voie d'administration, quelques règles sont à respecter afin d'éviter la survenue des effets indésirables des corticoïdes. Ces règles sont :

- Une durée de prescription entre 5 et 10 jours avec une moyenne de 7 jours.
- L'association à une antibiothérapie en cas d'étiologie infectieuse afin de traiter efficacement.
- L'adaptation de la posologie en fonction du poids de l'individu aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant (exemple : 1 mg/kg/jour pour la prednisolone et 10 gouttes/kg/jour pour la bétaméthasone).
- L'utilisation d'un corticoïde à demi-vie biologique courte afin de freiner au minimum l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (une dose initiale de 40 to 60 mg de Prédnisone ou équivalent)
- L'administration en une prise unique le matin afin de reproduire le rythme circadien physiologique du cortisol ou en deux prises maximales : le matin et le midi.
- La possibilité d'un arrêt brutal car il est inutile d'arrêter la cure par des posologies dégressives puisque la reprise de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est rapide. [62] [32]

1.3. La cure prolongée :

La corticothérapie prolongée est un traitement qui dure plus de 3 mois (Basé sur *National Institute for Health and Care*). [63]

Prescrire un corticoïde pour traiter une maladie chronique est une « décision ». Il est indispensable qu'elle soit réfléchiée et expliquée au patient (précautions d'emploi et bénéfices thérapeutiques doivent être clairement expliqués au patient. Il est nécessaire de bien lui faire

comprendre les enjeux d'un tel traitement afin d'assurer une bonne observance). L'utilisation de produits d'action plus sélective ou aux effets secondaires moindres avec la maîtrise des complications peuvent être bénéfiques lors de la prescription d'une cure prolongée de corticoïdes.

À long terme, le véritable problème est de décider d'arrêter ou non un traitement qui n'est que symptomatique et d'apprécier le retour à la normale de la fonction surrénale endocrine. [17]

a. Indications générales :

La corticothérapie prolongée est indiquée pour des pathologies chroniques, évolutives et invalidantes. Les pathologies les plus souvent rencontrées sont les maladies systémiques, les pathologies respiratoires, les rhumatismes inflammatoires chroniques et les maladies auto immunes diverses. [64]

b. Bilan initial :

Avant l'instauration du traitement par corticothérapie prolongée, un bilan médical doit être réalisé chez le patient, afin de chercher les contre-indications du traitement et de limiter l'apparition des effets indésirables.

Le bilan initial comporte un interrogatoire approfondi sur les antécédents personnels (Diabète, traitement médical en cours, gastrite ou ulcère gastrique) et familiaux (Diabète, glaucome), un examen clinique (poids, taille, pression artérielle, état psychique, chez l'enfant s'ajouteront la courbe staturο-pondérale et la détermination du développement pubertaire.) et un examen biologique (hémogramme, glycémie, créatininémie, glycémie à jeun, calcémie, kaliémie, phosphatases alcalines, dosage de la vitamine D, un bilan lipidique avec une exploration d'une anomalie lipidique (EAL) du cholestérol total ou des triglycérides).

Il faut rechercher un foyer infectieux par examen parasitaire des selles et par un examen cyto bactériologique urinaire (ECBU). Il est également nécessaire de chercher les infections à risque de décompensation à savoir la tuberculose et d'anguillulose. Pour la recherche de tuberculose le patient doit subir une intradermoréaction à la tuberculine et une radiographie pulmonaire. Un bilan oculaire est effectué pour mesurer la pression intra-oculaire (hypertonie oculaire).

Un bilan osseux avec ostéodensitométrie est réalisé s'il existe des facteurs de risque d'ostéoporose comme la ménopause et chez les sujets de plus de 60 ans. En cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal une fibroscopie doit être effectuée avant l'instauration du traitement.

Tout cela orientera le praticien à prendre des mesures préventives à d'éventuels prédispositions aux effets secondaires des corticoïdes et pour mettre en place des surveillances renforcées lors de la corticothérapie prolongée. [65] [63]

c. Modalités de traitement :

- Respecter la prise matinale du corticoïde afin de conserver le rythme nyctéméral de la sécrétion du cortisol. Dans certaines situations, l'administration du corticoïde est particulièrement frénatrice de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien quand il est pris plusieurs fois dans la journée ou un jour sur deux.
- Prescrire de fortes doses de corticoïdes pour le traitement d'attaque d'une pathologie sévère puis trouver une posologie minimale efficace pour le traitement d'entretien afin de minimiser les effets indésirables. La dose choisie dépend donc de la sévérité de la maladie, des habitudes de prescription du thérapeute et de la littérature.
- Choisir au mieux le corticoïde adapté au patient. Par exemple, dans certaines situations, il ne faut pas utiliser de dérivés fluorés chez les personnes dénutries car ces dérivés sont très amyotrophians.
- Choisir la voie d'administration la plus efficace en sachant que la voie orale est la plus maniable et la plus acceptable dans les cures prolongées.
- Recourir à des mesures adjuvantes pour compenser ou limiter l'apparition des effets indésirables.
- Savoir qu'il n'y a pas de durée de prescription précise du traitement puisque celui-ci dépendra de l'évolution de la maladie et de la tolérance du patient. [32] [65]

d. La surveillance pendant le traitement :

La surveillance d'un patient sous corticothérapie prolongée doit être :

- Clinique : mesure du poids, de la tension artérielle et de la température corporelle, recherche d'œdème, examen ophtalmologique, cutané et cardiaque, la courbe de croissance chez les enfants.
- Biologique : hémogramme, glycémie à jeun, bilan lipidique, l'ionogramme (potassium, calcium), bilan rénal, ainsi qu'un bilan inflammatoire (vitesse de sédimentation et protéine C réactive).
- Radiologique : l'analyse de l'état osseux par une ostéodensitométrie.

Il est nécessaire de mettre en place une surveillance rigoureuse du traitement afin de vérifier son efficacité, de déceler d'éventuelles complications afin de pouvoir ralentir leurs progressions par des mesures adjuvantes. (Tableau XVIII)

Concernant la surveillance de l'efficacité du traitement, elle nécessite des examens propres aux pathologies comme le dosage des marqueurs des cellules cancéreuses lors des cancers ou ceux des anticorps spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde par exemple. [66]

Tableau XVIII : Rythme et modalités de Surveillance pendant le traitement par corticoïdes. [3]

Examens bimensuels puis mensuels	
Cliniques	Poids, taille, recherche œdèmes des membres inférieurs, pression artérielle, état psychique, état cutané, état musculaire, température
Paracliniques	Hémogramme (NFS, plaquettes) Glycémies, Bilan phosphocalcique (calcémie, calciurie), Ionogramme sanguin (potassium, sodium, protides sanguins)
Examens trimestriels	
Paracliniques	Hémoglobine glyquée si sujet diabétique (objectif : taux « 7% EAL (cholestérol, Triglycérides)
Examens annuels	
Cliniques	Surveillance de la pression intra-oculaire en cas de glaucome
Paracliniques	Radiographie du thorax

e. Les Modalités d'arrêt de la corticothérapie prolongée :

Le sevrage d'une corticothérapie au long cours constitue l'étape la plus cruciale. En effet, les risques encourus en cas d'arrêt brutal sont majeurs. Cela peut provoquer un rebond de la maladie causale, l'hypocorticisme suite à une inertie de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien) et la corticodépendante (se manifestant par une asthénie, une anorexie et des troubles du caractère traduisant un phénomène de sevrage).

Actuellement, les protocoles de sevrage ne sont pas consensuels et se basent sur les recommandations d'experts. Cependant, la décision d'arrêt de la corticothérapie et les modalités de sevrage reposent avant tout sur les risques de réactivation de la maladie traitée, le sevrage débute quand la pathologie est jugée guérie ou quand le risque de sa reprise est nul.

La sécrétion physiologique hormonale correspond à 5 mg de Prednisone, ce qui représente **la première étape** pendant la dégression d'une corticothérapie au long cours qui consiste à obtenir une administration en une dose unique et matinale de corticoïde d'action courte égale à 5 mg équivalente prednisone. Pour cela, les modifications portent sur :

- La molécule : si c'est un corticoïde d'action prolongé, il est nécessaire de le remplacer par un corticoïde d'action courte à doses équivalentes.
- La dose : si elle est supérieure à 20 mg/24h, la conduite à tenir pour un sevrage optimale est de diminuer progressivement la dose antérieure de corticoïde de 10 % tous les 10 à 15 jours jusqu'à avoir une posologie de 15 mg/24h. Puis de diminuer milligramme par milligramme tous les 8 jours jusqu'à 10 mg/24h et tous les 15 jours à 1 mois jusqu'à 5 mg/24h.
- Le mode d'administration : si elles sont pluriquotidiennes, il est nécessaire de baisser dans un premier temps la prise de la soirée, puis celle de la mi-journée et finir par celle de la matinée.

La deuxième étape consiste à remplacer les 5 mg/24h de corticoïde de synthèse par une dose équivalente d'hydrocortisone soit 15 à 20 mg/24h. Cette molécule est une hormone proche

de la cortisone naturelle et possède une demi-vie d'action plus courte afin de diminuer le risque d'insuffisance surrénalienne. La dose d'hydrocortisone sera elle aussi diminuée de 5 mg tous les 8 à 10 jours.

La troisième étape est le sevrage définitif. Avant l'arrêt complet de la corticothérapie, il est important de vérifier le fonctionnement de l'axe corticotrope afin de détecter une éventuelle insuffisance surrénalienne. Pour cela, il existe différents tests. [67] [26]

f. Les tests de stimulation de l'axe corticotrope :

Il est nécessaire d'explorer le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien pour dépister une insuffisance surrénalienne, à savoir, la sécrétion hypothalamique est restaurée en premier puis l'hypophyse reprend son action avant les surrénales (entre cinq et neuf mois après l'arrêt de la corticothérapie). Plusieurs tests à réaliser pour explorer l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien : (Tableau XIX) (Figure 42)

1. Dosage de la cortisolémie : s'effectue le matin à 8h à jeun, au minimum 12 h à 24 h après la dernière prise d'hydrocortisone afin de doser seulement le cortisol physiologique. Trois cas de résultats peuvent se présenter :

- Une valeur de la cortisolémie inférieure à 3 µg/dL (ou 83 nmol/L) signifie un hypocortisolisme c'est-à-dire que l'axe est déficient donc le traitement substitutif par l'hydrocortisone est maintenu pendant 3 à 6 mois avant de refaire un dosage de la cortisolémie.
- Une valeur supérieure à 19 µg/dL (ou 524 nmol/L) indique que l'axe est fonctionnel, le traitement par l'hydrocortisone est arrêté.
- Entre ces deux valeurs, il est nécessaire d'effectuer le test au Synacthène® pour faire le diagnostic. [68]

2. Le test au Synacthène : dosage du cortisol une heure après l'administration intramusculaire de 250 µg de β1-24 corticotrophine (Synacthène immédiat) ; si la cortisolémie est supérieure à 210ng/l (600 nmol/l), on peut considérer que le

fonctionnement de l'axe corticotrope est redevenu normal. Toutefois, la réponse au stress n'est pas parfaitement explorée et le patient doit être prévenu de la nécessité d'une supplémentation en cas de stress majeur infectieux ou chirurgical (hémisuccinate d'hydrocortisone 100mg toutes les 6 à 8 heures en intramusculaire). Si la cortisolémie est inférieure à 210 ng/l (600nmol/l), le patient sera considéré comme insuffisant surrénalien et le traitement substitutif par l'hydrocortisone sera maintenu. Les tests de stimulation pourront être renouvelés dans des délais de 3 à 4 mois, le test au Synacthène® à faible dose est supérieur à celui à dose standard pour le diagnostic de l'insuffisance surrénale et à une acuité diagnostique équivalente entre le cortisol à 30 min, le cortisol à 60 min et le pic de cortisol. [17] [68]

3. **Le test à la métyrapone* (Métopirone®)** : la métopirone est un inhibiteur de la 11 bêta -hydroxylase et bloque la dernière étape de la synthèse du cortisol en s'arrêtant au composé S. La diminution du cortisol sécrété entraîne normalement une augmentation importante d'ACTH qui emballe la synthèse jusqu'au composé S que l'on retrouve augmenté dans le sang. Le dosage du composé S est suffisant, le dosage du cortisol n'est pas nécessaire car il est effondré (on peut doser le cortisol juste pour vérifier la bonne prise de métopirone). Le test à la métopirone est à faire après vérification d'un test au synacthène immédiat répondeur pour éviter le test chez un patient ayant un hypocorticisme. Ce test autrefois indiqué dans la suspicion d'une insuffisance hypophysaire ou pour préciser l'étiologie d'un syndrome de Cushing est quasiment abandonné. [68]
4. **L'hypoglycémie insulinique*** : explore les suspicions d'insuffisance hypophysaire par dosage de glycémie. Cependant, ce test constitue le gold-standard pour l'insuffisance corticotrope. L'hypoglycémie stimule l'hypothalamus entraînant une augmentation de CRH et d'ACTH. Un test positif retrouve une augmentation d'ACTH et de cortisol. Un test non répondeur met en cause l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le test consiste à administrer par voie intraveineuse 1

UI/kg d'insuline jusqu'à obtenir une glycémie de 0,4 g/l. Cette hypoglycémie sévère doit s'accompagner d'une augmentation de la cortisolémie s'élevant au-dessus de 20 µg/dL chez des individus ayant un axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien fonctionnel. [68]

5. **Le test au CRF** : réalisé également à l'hôpital, consiste à stimuler les cellules corticotropes de l'hypophyse afin de sécréter l'ACTH par la corticolibérine, celle-ci étant le peptide de l'hypothalamus. Ceci permet de vérifier la fonctionnalité de l'hypophyse. [68]

- Sont réalisés à l'hôpital, et sont contre-indiqués chez les sujets âgés et ceux ayant des antécédents cardio-vasculaires ou neurologiques.

Tableau XIX : Récapitulatif de l'interprétation des tests d'exploration de l'axe corticotrope. [6]

Nom du test	Exploration de l'axe hypothalamo hypophyso-surrénalien
Cortisolémie	Explore la fonctionnalité de l'axe en entier
Synacthène® classique ou immédiat	Explore la fonctionnalité des surrénales
Synacthène® faible	Explore la fonctionnalité de l'axe en entier
Test à la métyrapone	Explore la fonctionnalité de l'hypothalamus
Hypoglycémie insulinique	Explore la fonctionnalité de l'axe en entier
Test au CRF	Explore la fonctionnalité de l'hypophys

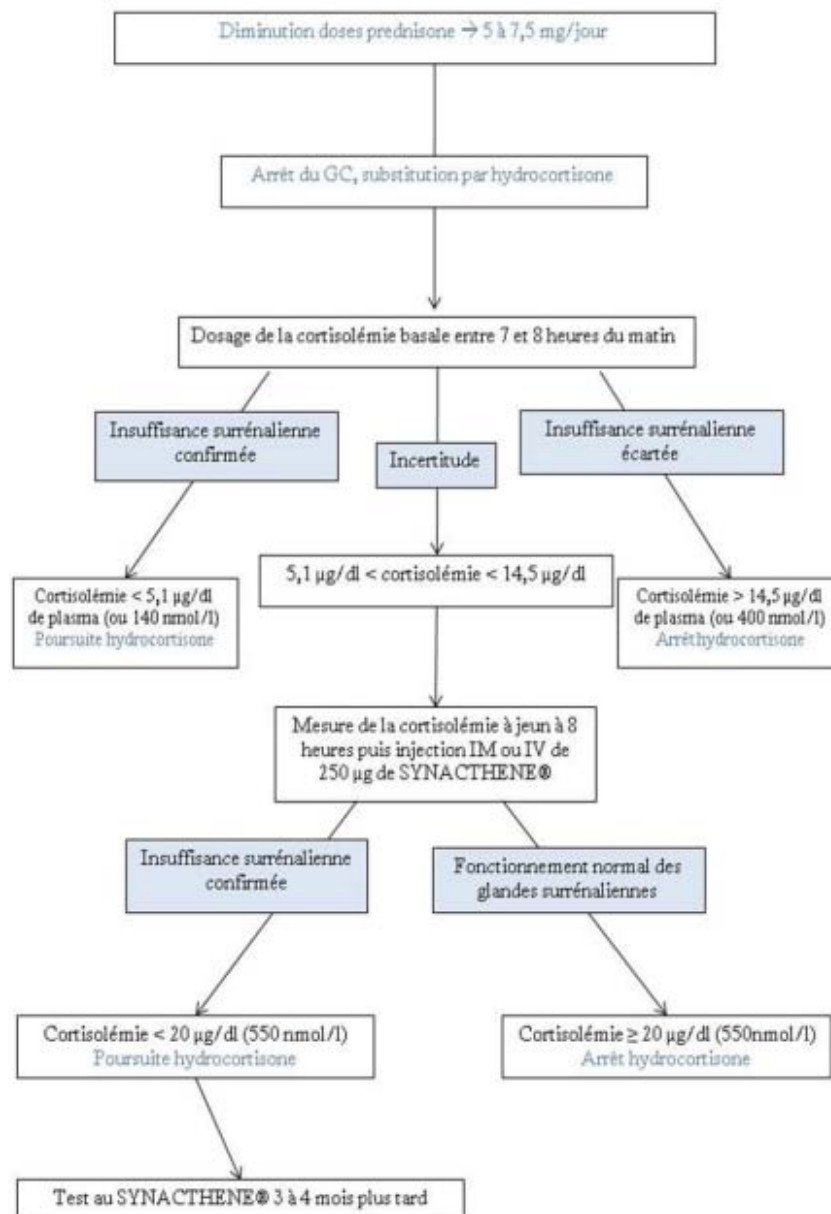


Figure 42 : Exploration hormonale surrénalienne. [69]

g. Les accidents liés à la décroissance du traitement :

L'arrêt d'une corticothérapie prolongée n'est pas sans risques puisqu'il peut y avoir divers accidents tels que :

- **Le syndrome de sevrage** : le sevrage peut exposer à une rechute nécessitant la reprise d'une corticothérapie à posologie forte. Le classique « syndrome de sevrage » associant à

des degrés divers : fatigue musculaire, arthralgies, anorexie, nausées, desquamations digitales, hypotension orthostatique, malaises, fièvre, dyspnée, hypoglycémie, état anxiodépressif et/ou agitation. Ces manifestations peuvent être décrites alors même vérification du bon fonctionnement de l'axe corticotrope. Son mécanisme exact n'est pas élucidé, mais il est évité par la baisse progressive de la corticothérapie. [17]

– **L'insuffisance surrénalienne** : L'insuffisance surrénale par blocage persistant de l'axe hypothalamo–hypophyso–surrénalien doit être, en revanche, systématiquement redoutée et est théoriquement à craindre dès dix jours de traitement et dépend de la nature du corticoïde, la puissance du freinage et l'intensité de l'activité anti-inflammatoire. L'axe peut être touché à deux étages, au niveau surrénalien par atrophie surrénale et au niveau hypophysaire par non–reprise de la sécrétion *d'adrenocorticotrophic hormone* (ACTH). La sécrétion physiologique hormonale correspondant à 5mg de prednisone, ce n'est qu'au–dessous de cette dose seuil que le patient est exposé à l'insuffisance surrénalienne. Si la reprise d'un fonctionnement normal est rapide pour une corticothérapie inférieure à 15 jours, elle peut demander plus d'un an pour des corticothérapies intenses et prolongées. La reprise de la fonction hypophysaire précède celle de la surrénale, l'administration d'ACTH exogène est donc illogique et inutile. Ainsi lorsque la dose de 5 mg/j de prednisone est atteinte et lorsqu'on envisage l'arrêt de la corticothérapie, on peut remplacer la prednisone par 20 mg d'hydrocortisone en une à deux prises matinales. [17]

– **Les trois R : Résistance, Rebond, Rechute.** [17] (Figure 43)

- **Résistance** : l'efficacité du traitement d'attaque est quasi constante. On ne parle donc de résistance à la corticothérapie que si la dose d'attaque a été suffisante, si l'observance est parfaite et si aucune erreur n'est commise (pas interaction médicamenteuse, absence de changement intempestif du corticoïde prescrit, etc.). L'inefficacité vraie est inhabituelle et doit, de principe faire rediscuter du diagnostic porté sur la pathologie de fond. En effet, rien ne ressemble autant à une pathologie

inflammatoire qu'un processus infectieux méconnu et ce, d'autant qu'un foyer infectieux chronique est capable de générer d'authentiques vascularites nécrosantes. L'enquête doit être reprise avant d'envisager le recours à d'autres traitements immunodépresseurs.

- **Rebond** : le rebond est lié à la réduction rapide de la corticothérapie. Comme son nom l'indique, il s'agit de la reprise du syndrome inflammatoire biologique et clinique, pouvant aboutir éventuellement à la même symptomatologie initiale. On en voit, le danger potentiel est le risque pris par le patient d'un défaut d'observance ou d'un arrêt intempestif du traitement. Afin de l'éviter tout en recherchant la dose de corticoïdes la plus faible possible à contrôler la maladie, il est recommandé de baisser la posologie par paliers. Une baisse du taux antérieur, par paliers de 5 à 15 jours, est en règle suffisante. La baisse est d'autant plus prudente et les paliers d'autant plus longs que la dose de corticoïdes est plus basse ou qu'une rechute a été observée des doses analogues.
- **Rechute** : Il s'agit de la reprise de la maladie soit après arrêt plus ou moins prolongé de tout traitement, soit de la réapparition le plus souvent insidieuse des symptômes malgré la prolongation de durée des paliers ou la remontée d'un ou deux paliers de la corticothérapie. Lorsque cette rechute survient sous corticoïdes, on parle de corticodépendance. En fonction de la dose de corticoïdes se pose le problème d'une thérapeutique d'épargne cortisonique par adjonction d'un traitement immunosuppresseur. Les risques propres de ce type de traitement doivent faire discuter les indications au cas par cas.

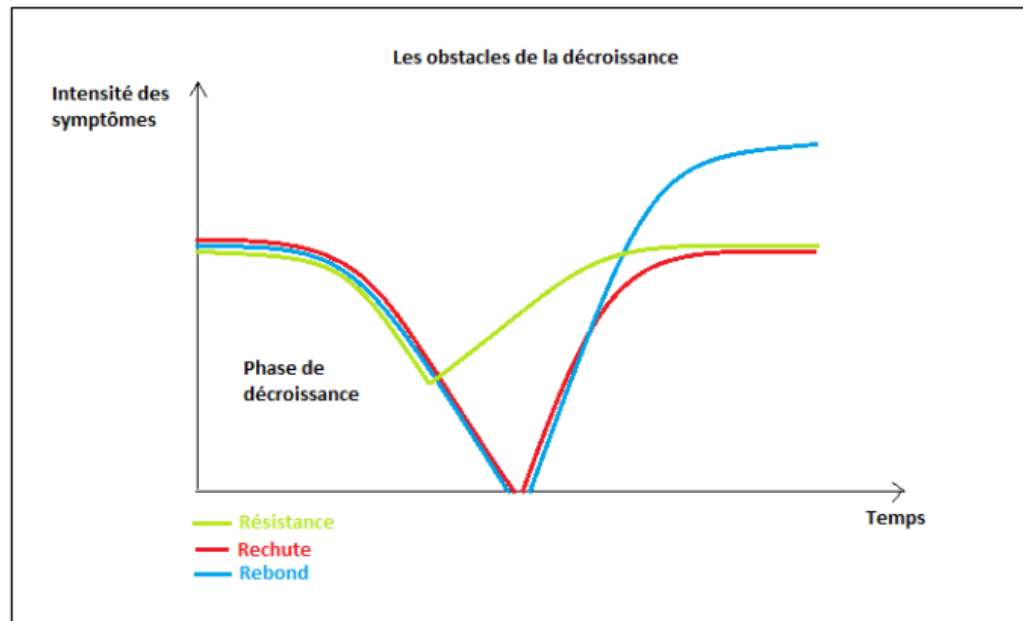


Figure 43 : Les trois obstacles à la décroissance d'une corticothérapie prolongée. [3]

2. Les effets indésirables de la corticothérapie :

2.1. Le risque infectieux :

Le risque infectieux associé aux corticoïdes est largement documenté au sein de différentes populations de patients (maladies systémiques, greffes d'organes solides, hémopathies malignes, etc.). Cet effet, lié aux propriétés immunosuppressives des corticoïdes, sensibilise le patient à de nombreux agents infectieux qu'ils soient bactériens (germes classiques et mycobactéries dont la tuberculose), viraux (primo-infection ou réactivation virale notamment du virus de l'hépatite B), fongiques, et parasitaires (anguillulose). Le risque est proportionnel à l'immunodépression et donc à la dose du traitement. Un accent est à porter sur l'anguillulose. L'anguillulose est très répandue aux Antilles et dans d'autres régions du globe. Elle peut être asymptomatique durant de nombreuses années et, à l'occasion d'un traitement immunodépresseur notamment corticoïde, se démasquer sous la forme d'une anguillulose maligne, fréquemment mortelle. La sémiologie de reviviscence (diarrhée, douleurs abdominales, vomissements, dyspnée asthmatiforme, crachats hémoptoïques, infiltrats pulmonaires, éruptions

purpuriques, chute des éosinophiles, etc.) peut être prise à tort pour une de la maladie de fond. La prévention de tels accidents consiste à déparasiter systématiquement, grâce à de l'ivermectine en une prise unique, les sujets ayant séjourné en zone d'endémie, même des dizaines d'années auparavant et a fortiori lorsqu'est notée une hyperéosinophilie initiale. Il n'y a pas d'argument pour une prophylaxie anti-infectieuse, sauf dans le cas du virus de l'hépatite B (VHB) pour éviter une réactivation virale et de la pneumocystose (par Bactrim). Les vaccinations par des vaccins vivants atténués (fièvre jaune, oreillons, rougeole, rubéole, etc.) sont formellement contre-indiquées chez les patients sous corticoïdes et immunosuppresseurs. Les vaccins inactivés ou recombinants peuvent être utilisés chez les patients sous immunosuppresseurs. Les gammaglobulines peuvent être prescrites en cas de nécessité. [70][71]

Chez les patients recevant une corticothérapie systémique (en particulier les patients qui vont recevoir plus de 10 mg de prednisone par jour, pour une durée prolongée ou succédant à l'administration de bolus méthylprednisolone) on peut proposer des mesures dont la mise en œuvre serait susceptible de réduire le risque de complications infectieuses :

- La prévention du risque infectieux de la corticothérapie passe bien entendu par la recherche de la durée de traitement la plus courte possible et de la dose la plus faible possible. La recherche d'une immunodépression surajoutée, par exemple une infection par le VIH, est également indiquée.
- Le dépistage d'une infection chronique semble prudent et licite lors de l'initiation de la corticothérapie, afin d'envisager une prophylaxie quand cela est possible. Tout en gardant en mémoire qu'aucun essai thérapeutique de prévention des infections chez les sujets corticothérapés n'a encore été publié, une prise en charge visant à minimiser le risque infectieux peut être proposée.
- Une surveillance du taux de LTCD4 peut être effectuée. Un taux de LTCD4 inférieur à 250/mm³ pourrait être considéré comme un seuil en deçà duquel le clinicien doit redoubler de vigilance et discuter l'intérêt de l'introduction d'une prophylaxie antipneumocystose.

- La gestion du risque infectieux passe également par une grande vigilance clinique, les symptômes infectieux étant souvent masqués par la corticothérapie ou confondus avec une poussée de la maladie sous-jacente. [31]

2.2. Actions sur le métabolisme : [72]

a. Le métabolisme glucidique :

Les glucocorticoïdes stimulent le processus de la néoglucogénèse hépatique, ce qui entraîne une élévation de la glycémie, cette dernière favorise le stockage de glycogène hépatique. Une néoglucogénèse / glycogénèse hépatique accrue est due aux effets directs des glucocorticoïdes sur l'expression hépatique des gènes qui codent pour les enzymes requises pour la biosynthèse du glucose et du glycogène. Une exposition prolongée aux glucocorticoïdes conduit à un état semblable à celui du diabète (*diabetic-like state*) en raison de l'augmentation de la glycémie, alors que de faibles concentrations de glucocorticoïdes entraînent une hypoglycémie, une diminution des réserves de glycogène et une hypersensibilité à l'insuline. Les glucocorticoïdes diminuent également l'absorption facilitée de glucose dans les tissus périphériques afin de fournir plus de glucose pour la formation de glycogène dans le foie. Cet effet peut être un facteur majeur contribuant à l'élévation rapide de la glycémie après l'administration de corticoïdes.

b. Le métabolisme lipidique :

Les glucocorticoïdes ont deux effets établis sur le métabolisme des lipides. L'un est la redistribution de la graisse corporelle dans l'hypercorticisme ; l'autre est la facilitation des effets des agents lipolytiques. De fortes doses de glucocorticoïdes entraînent une redistribution de la graisse dans le tronc et le visage, avec une perte de graisse concomitante aux extrémités. Le mécanisme de cet effet n'est pas compris, bien que ces réponses apparemment paradoxales puissent résulter des différences dans les nombres des récepteurs aux glucocorticoïdes dans les différentes cellules adipeuses. Selon cette hypothèse, les effets néfastes des glucocorticoïdes sur

le transport du glucose seraient épargnés aux cellules ayant moins de récepteurs. Par conséquent, une accumulation de glucose et de triglycérides se produirait en réponse à l'augmentation des taux d'insuline. Les cellules adipeuses contenant des niveaux plus élevés de récepteurs (peut-être à la périphérie) réagiraient au taux élevé de glucocorticoïdes en diminuant l'absorption de glucose et ne pourraient pas accumuler de triglycérides. Les cellules des extrémités pourraient aussi être moins sensibles à l'insuline. La mobilisation de la graisse à partir des dépôts périphériques par l'épinéphrine et d'autres lipolytiques et moins marquée en l'absence de glucocorticoïdes.

c. Le métabolisme hydroélectrolytique :

Les glucocorticoïdes agissent sur le métabolisme hydro-électrolytique. Selon leur degré d'activité minéralocorticoïde, ils provoquent, dans les mêmes proportions, au niveau du tubule distal et du tube collecteur rénal, une augmentation de la réabsorption hydrosodée (eau et sodium (Na⁺)) et facilitent l'élimination du potassium (K⁺) et des ions hydrogènes (H⁺).

Cette rétention hydro-sodée provoque une prise de poids et encourt à des conséquences au niveau du système cardio-vasculaire. En effet, elle est responsable d'œdèmes, d'une augmentation de la tension artérielle et d'une aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante.

Concernant la fuite potassique, elle encourt, au niveau cardiovasculaire, à une hypokaliémie et favorise des troubles de rythmes cardiaques. Cette fuite provoque également des crampes musculaires, une asthénie, des paresthésies et une constipation.

2.3.Effets musculosquelettiques :

a. L'ostéoporose :

L'ostéoporose cortico-induite est la cause secondaire d'ostéoporose la plus fréquente. Elle est responsable de fractures chez 30% des patients recevant une corticothérapie au long

cours Elle affecte principalement les régions riches en os trabéculaire (rachis lombaire et col fémoral). La perte osseuse est maximale pendant la première année du traitement (6 à 12%) puis la décroissance est continue de l'ordre de 3 % par an. Le risque fracturaire semble être maximal durant les trois premiers mois du traitement. Les facteurs de risque d'ostéoporose cortico-induite sont : l'âge supérieur à 60 ans, l'indice de masse corporel inférieur à 24, une maladie sous-jacente à risque (polyarthrite rhumatoïde, pseudopolyarthrite rhizomélique, maladie inflammatoire intestinale, maladie pulmonaire chronique et transplantation d'organe solide), des antécédents de fractures, un tabagisme, une consommation excessive d'alcool, des chutes à répétition, un antécédent familial de fracture de hanche, certains polymorphismes des récepteurs aux GC, une augmentation de l'expression de l'11 β -HSD1 (augmente avec l'âge et la dose de corticoïde), une densité minérale osseuse basse et enfin une dose de corticoïdes cumulée ou actuelle élevée ainsi qu'un traitement prolongé.

Il est important de garder en mémoire que les corticoïdes exposent à d'autres types de complications osseuses au premier rang desquelles l'ostéonécrose aseptique (tête fémorale, genoux, etc.) est à connaître et à savoir évoquer. [73] [74] [75] [76]

b. L'atrophie musculaire :

La myopathie cortisonique, est la plus fréquente des myopathies médicamenteuses. L'origine du trouble est l'induction par les corticoïdes d'une diminution de synthèse et d'une augmentation du catabolisme protéique. C'est une complication fréquente de la corticothérapie dont l'incidence est estimée à 60%, sous forme aiguë ou chronique, aussi bien à l'initiation du traitement corticoïdes que lors de la phase d'entretien. Elle semble plus associée à l'utilisation des GC fluorés (bétaméthasone, dexaméthasone). Il ne semble pas exister de relation dose—symptomatologie, cependant, il est admis qu'en dessous de 10 mg/j de prednisone, la survenue de cette complication reste rare. Les principaux facteurs de risque sont l'âge, les patients atteints de cancer ou de maladie musculaire, la dénutrition protéinoénergétique préexistante et la sédentarité. Elle est caractérisée par une faiblesse musculaire sans douleur. L'atteinte est le

plus souvent proximale au niveau de la ceinture pelvienne, plus rarement distale. Les enzymes musculaires sont en règle normales, l'électromyogramme est normal dans les formes débutantes et retrouve un tracé d'atteinte myogène aux stades plus tardifs. La biopsie retrouve des lésions non spécifiques avec atrophie des fibres myocytaires de type IIb sans infiltrat inflammatoire. C'est dans les cas de corticothérapie administrée pour une myopathie inflammatoire que se pose le problème du diagnostic différentiel entre maladie sous-jacente en en poussée et une myopathie cortisonique. [77] [72]

c. Retard de croissance :

Cet effet indésirable est le plus redouté lors d'une corticothérapie prolongée chez l'enfant. La diminution de la sécrétion physiologique de l'hormone de croissance ainsi que la diminution de l'absorption intestinale du calcium affecte la croissance et la maturation osseuse.

d. La rupture tendineuse.

2.4.L'insuffisance surrénalienne :

L'administration prolongée des corticoïdes synthétiques inhibe l'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien de façon dose-dépendante qui engendre, par cet effet freinateur, l'inhibition de la sécrétion du CRH, de l'ACTH et du cortisol ainsi que l'apparition secondairement d'une atrophie surrénalienne. Ce phénomène s'intitule l'insuffisance surrénalienne, également dénommée insuffisance corticotrope.

Les manifestations couramment observées sont l'apparition d'une pigmentation de la peau, d'une asthénie, de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales), d'une hypotension artérielle, d'un manque d'appétit, d'une tachycardie, d'une déshydratation ainsi que d'autres symptômes pouvant conduire au coma. Différents facteurs influencent l'apparition de l'insuffisance corticotrope. C'est le cas de la dose journalière reçue de corticoïde, sans oublier de la durée du traitement, de la molécule utilisée et de l'horaire d'administration. [78]

2.5. Les effets neuropsychiatriques :

Les signes d'imprégnation cortisoniques sont plus les fréquents (75 % des patients) : excitation, logorrhée, sensation de facilitation intellectuelle, insomnie. Banals, ils ne posent guère de problèmes. D'autres troubles psychiatriques, notamment des troubles de l'humeur (sous la forme de manie/hypomanie ou d'épisode dépressif), des troubles cognitifs, du rythme circadien, et de véritables psychoses ont été rapportés au cours d'un traitement par corticoïdes. Les corticoïdes sont susceptibles de décompenser toute pathologie psychiatrique préexistante. Ainsi, l'évaluation fine des antécédents psychiatriques, l'optimisation thérapeutique des pathologies psychiatriques sous-jacente et la surveillance sous traitement sont indispensables. Un avis psychiatrique spécialisé en cas de lourds antécédents psychiatriques est indispensable. Les troubles du sommeil (insomnies, cauchemars) cortico-induits sont fréquents. Des troubles cognitifs, principalement mnésiques ont été rapportés, avec une prédominance chez les sujets âgés, même pour des traitements de courte durée. La réduction des doses de corticoïdes dans la majorité des cas entraîne une diminution ou disparition de ces effets secondaires. Les accidents majeurs sont rares (5 %) et réalisent des tableaux psychotiques aigus polymorphes, trois types de signes doivent faire craindre leur survenue : manifestations anxieuses et/ou dépressives avec risque suicidaire, aggravation des signes d'imprégnation annonçant une décompensation sur un mode maniaque et l'apparition de symptômes confusionnels. L'évolution est, dans la très grande majorité des cas, favorable sous neuroleptiques et baisse des doses des corticoïdes quand cela est possible. Leur rechute n'est pas constante en cas de reprise ultérieure d'une corticothérapie. [17] [79]

2.6. Les effets cutanés : [80]

L'atrophie cutanée : Elle se manifeste au cours de traitements prolongés par glucocorticoïdes à dose élevée. Son aspect clinique est superposable à la dermatoporose, observée chez les patients âgés.

Les vergetures : Elles surviennent de préférence sur les zones de tension de la peau, notamment autour de l'ombilic, sur les seins, le dos, les faces internes des cuisses ou les aisselles. Elles ont une couleur pourpre notamment lors de leur apparition, comme dans la maladie de Cushing.

L'acné cortisonique : L'éruption débute rapidement après l'introduction du traitement, en règle générale dans les deux à quatre semaines. L'aspect clinique est classiquement celui d'une acné monomorphe, faite de petites papules érythémateuses et inflammatoires, rapidement pustuleuses. Elles débutent sur le visage puis s'étendent sur le tronc et les bras.

Les télangiectasies : Liées à une stimulation des cellules endothéliales dermiques, elles peuvent se présenter sous forme de dilatations vasculaires superficielles notamment au niveau du visage, aboutissant à un tableau de couperose plus ou moins sévère.

Hirsutisme et alopecie : Une hyperpilosité peut s'observer au niveau du visage, des bras ou du tronc.

Troubles de la pigmentation : Une hyperpigmentation peut être observée au cours de traitements prolongés. Il s'agit d'une hyperpigmentation diffuse donnant un aspect homogène de mélanodermie.

Retard de cicatrisation : Il s'observe au niveau des lésions érosives de l'atrophie cutanée mais aussi lors des plaies acquises aiguës comme les plaies chirurgicales ou traumatiques et lors de plaies chroniques, en particulier les ulcères de jambe.

2.7. Les effets gastro-duodénaux :

Depuis le début de son utilisation, la corticothérapie a pendant longtemps été considérée comme un médicament pro-ulcérogène. Trois grandes méta-analyses ont été effectuées pour essayer de répondre à cette interrogation. L'une d'entre elle a retrouvé un doublement du risque de développer un ulcère gastroduodéal au cours d'une corticothérapie [81]. Les deux autres [82] [83] , et notamment la plus récente, incluant plus de 6600 patients inclus dans des essais randomisés comparant corticothérapie contre placebo, ne retrouvaient pas d'association statistiquement significative et concluaient que l'ulcère était une complication rare de la corticothérapie, ne devant pas remettre en cause l'indication d'une corticothérapie. Plusieurs autres études ont retrouvé une augmentation de risque d'ulcère dans un contexte de co-prescription d'une corticothérapie et d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. Aux vues des

données de la littérature, il ne semble pas justifié d'associer systématiquement un protecteur gastrique en cas de prescription de corticoïdes, mais il semble raisonnable de le faire en cas de co-prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et corticoïdes, ou chez des patients aux antécédents d'ulcère gastroduodénaux. [17]

2.8. Les effets ophtalmologiques :

La cataracte sous-capsulaire est souvent bilatérale. Elle survient pour des doses élevées et prolongées de corticoïdes. Elle régresse exceptionnellement, mais est accessible à un traitement spécifique. Le glaucome à angle ouvert est rare, mais potentiellement grave, il justifie une surveillance ophtalmologique régulière sous traitement. Il semble favorisé par l'existence d'un diabète, d'une polyarthrite rhumatoïde, d'une myopie. D'autres complications plus rares ont été rapportées : atteinte infectieuse (kératite herpétique, endophtalmie purulente), mais aussi œdème papillaire, ptosis, choroïdite, décoloration de la sclérotique. [84] [85]

2.9. Les troubles sexuels :

Les corticoïdes agissent au niveau des gonades en diminuant la synthèse des hormones sexuelles : progestérone, œstrogène et testostérone. Chez la femme, ceci, se manifeste par des troubles du cycle menstruel allant jusqu'à l'aménorrhée (l'absence de menstruations). Chez l'homme, la baisse de testostérone engendre une impuissance ainsi qu'une modification de la motilité et du nombre de spermatozoïdes. [6]

2.10. L'anaphylaxie :

L'existence de réactions allergiques après administration de corticoïdes (par voie générale ou locale) paraît aujourd'hui bien démontrée. En effet ont été décrits : rash, urticaire, hyperéosinophilie et surtout choc anaphylactique (ou anaphylactoïde) (plus de 30 cas publiés). Ce dernier survient plus souvent chez l'asthmatique, en général après une injection intraveineuse, pour la majorité des corticoïdes disponibles, mais, curieusement, avec une susceptibilité individuelle pour un stéroïde donné. La positivité des patch-tests dans quelques observations privilégiées confirmerait bien plus souvent la responsabilité du corticoïde et non celle du véhicule. [17]

2.11. Le syndrome de Cushing :

a. Définition :

Le syndrome de Cushing est un syndrome rare caractérisé par un hypercortisolisme dû à l'exposition de l'organisme de façon régulière et durable à un excès d'hormones glucocorticoïdes : soit l'hormone naturelle, le cortisol, soit les hormones synthétiques, les corticoïdes *médicaments*.

Les étiologies du Syndrome de Cushing : [86]

- **La cause la plus fréquente du syndrome de Cushing est iatrogène** : complication inévitable des traitements corticoïdes au long cours à une dose > 7,5 mg de prednisone par jour.
- **La cause la plus fréquente des syndromes de Cushing endogènes est** : la maladie de Cushing, hypercortisolisme dépendant de l'ACTH lié à un adénome corticotrope souvent de petite taille (Maladie de Cushing).
- **Les hypercortisolismes dépendants de l'ACTH d'origine ectopique** : sont liés soit à un carcinome endocrine peu différencié de mauvais pronostic (ex : cancer à petites cellules du poumon), soit à une tumeur endocrine bien différenciée (ex : tumeurs carcinoïdes bronchiques) dont le traitement est chirurgical et le pronostic très bon mais de localisation parfois difficile, voire impossible.
- **Les syndromes de Cushing surrénaliens** : indépendants d'une sécrétion hypophysaire ou tumorale d'ACTH, comprennent le cancer corticosurrénalien dont le mauvais pronostic impose une surrénalectomie élargie par un chirurgien expert, l'adénome cortisolique traité par surrénalectomie unilatérale laparoscopique, et les hyperplasies macro- et micronodulaire bilatérales traitées par surrénalectomies uni- ou bilatérales.

b. Les manifestations cliniques :

Les signes cliniques de l'hypercortisolisme sont nombreux celles-ci ne sont pas obligatoirement toutes présentes et s'observent à différents endroits de l'organisme : (Figure 44)

- L'obésité facio-tronculaire, prise de poids,
- Le diabète,

- L'aménorrhée, altération des fonctions sexuelles
- L'hyperlipidémie
- L'hypercatabolisme protidique, la myopathie cortisonique (Fonte musculaire) et les ruptures tendineuses
- L'hypertension artérielle, l'hypokaliémie, la rétention hydrosodée
- L'ostéoporose cortisonique
- Les effets cutanés : l'acné, les vergetures pourpre, les ecchymoses...
- L'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire
- Anxiété, confusion, troubles du sommeil, perte de mémoire, difficulté de concentration, dépression. [87] [88]

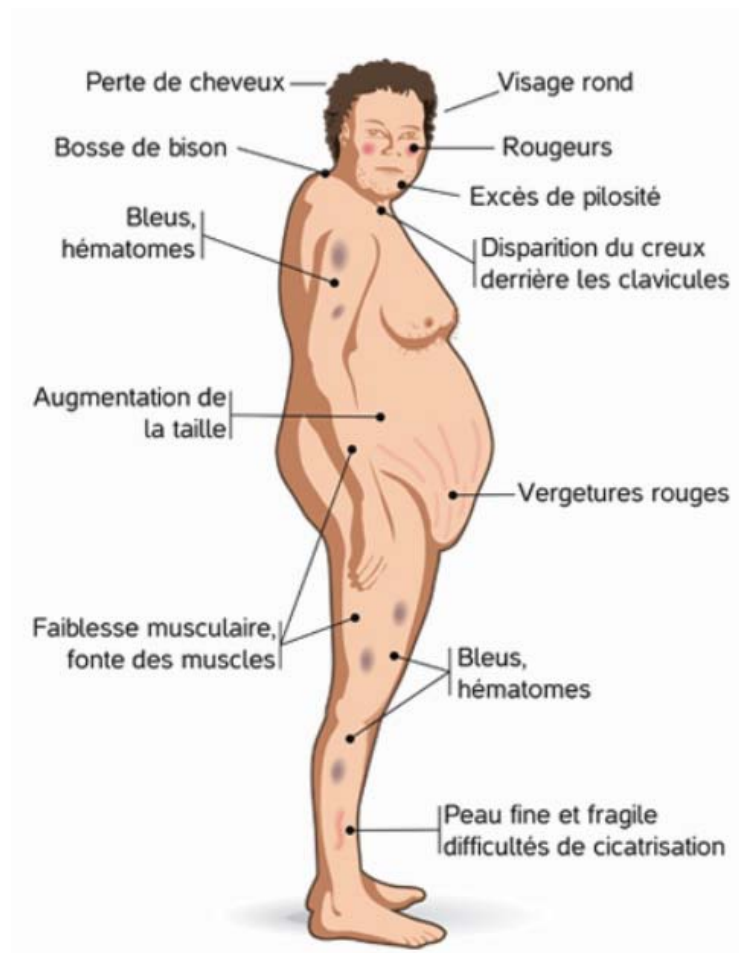


Figure 44 : les principaux symptômes visibles du syndrome de Cushing. [89]

3. Les interactions médicamenteuses : [90] [3]

Les interactions médicamenteuses correspondent à l'administration concomitante de deux ou plusieurs médicaments pouvant engendrer des conséquences graves au sein d'un organisme vivant.

La connaissance des interactions médicamenteuses constitue une donnée importante dans la mise en place d'une corticothérapie afin d'ajuster la posologie ou éviter certaines associations à haut risque. Les interactions médicamenteuses sont d'une part dues à la pharmacocinétique et d'autre part liée à la pharmacodynamique.

Les corticoïdes possèdent de nombreuses interactions médicamenteuses réparties en deux catégories : les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

3.1. Les interactions pharmacocinétiques :

La pharmacocinétique d'un médicament correspond à l'évolution de sa concentration dans le temps à l'intérieur d'un organisme. Elle est divisée en quatre étapes : absorption, distribution, métabolisation et élimination. Les interactions pharmacocinétiques concernent la modification de ces étapes par d'autres médicaments. L'absorption, la distribution et la métabolisation sont les étapes les plus souvent impliquées dans ces interactions. (Tableau XX)

Tableau XX : Les interactions pharmacocinétiques.

Corticoïdes	Médicaments interférents	Effet de l'interaction	Mécanisme	Conduite à tenir
Prednisolone, methyl prednisolone	Inducteurs enzymatiques, Anticonvulsivants, rifampicine	Diminution de l'efficacité de la CT	Augmentation du catabolisme hépatique des GC	Il faut augmenter les doses en GC
Prednisolone, méthyl prednisolone	Inhibiteurs enzymatiques	Augmentation des concentrations des GC	Réduction du catabolisme hépatique des GC	Nécessité de réduire la posologie en GC
Prednisone, prednisolone, dexaméthasone	Anti-acides	Réduction de la bio disponibilité des corticoïdes	Diminution de l'absorption intestinale	Décaler les prises d'au moins deux heures
Tous	Anticoagulants Oraux (AVK)	Augmentation du taux sanguin des AVK+ risque hémorragique de la CT	Impact sur métabolisme des AVK conduisant à un risque hémorragique	Surveillance plus stricte de l'INR et une adaptation posologique de l'AVK si besoin es
Prednisolone, Méthyl prednisolone	Ciclosporine	Potentialisation des effets de la CT+ baisse de la ciclosporinémie	Intéraction croisée	Adaptation posologique
Tous	Sels de lithium	Chute de la lithiémie	Augmentation de la clairance du lithium	Association Déconseillé
Hydrocortisone	Colestyramine	Diminution de la biodisponibilité du corticoïde.	Diminution de l'absorption intestinale	Décaler les prises d'au moins deux heures
Tous	Théophylline	Variable	Perturbation De la clairance rénale et de la théophylline	Réduction des doses de théophylline

3.2. Les interactions pharmacodynamiques :

La pharmacodynamique d'un médicament correspond à son action exercée sur l'organisme.

Deux médicaments aux mêmes effets pharmacologiques sont considérés comme agonistes et à l'inverse ceux possédant des effets pharmacologiques opposés sont des antagonistes. (Tableau XXI)

Tableau XXI : Les interactions pharmacodynamiques.

Médicaments associés	Effet clinique de l'association	Conduite à tenir
Anti-arythmiques susceptibles d'induire des Torsades de pointe : Bépridil, Quinidine, Sotalol Amiodarone, Amisulpride Tiapride, erythromycine	TP favorisées par une hypokaliémie sous GC	Association à éviter sinon surveillance de l'ECG et de la Kaliémie très stricte
Digoxine	Troubles du rythme et de la conduction favorisés par une hypokaliémie	Nécessité d'une surveillance et d'une supplémentation potassique si besoin est
Hypokaliémiants : -amphotéricine B en IV -diurétiques hypokaliémiants -laxatifs stimulants	Risque accru d'hypokaliémie	Surveillance Supplémentation en K+
Antihypertenseurs	Baisse de l'efficacité de l'antihypertenseur par rétention hydrosodée	Surveillance clinique augmenter les doses de l'antihypertenseur si besoin
Anticoagulants	Risque hémorragique accru	Surveillance de l'INR
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Risque d'ulcère accru	Administration d'un inhibiteur de la pompe à protons.
Stéroïdes anabolisants Ephédrine et analogues	Potentialisation des corticostéroïdes	
Ciclosporine, tacrolimus, Sirolimus, mycophénolate	Potentialisation de l'effet immunosuppresseur	Suivi thérapeutique pharmacologique étroit
Antidiabétiques oraux, insulines	Déséquilibre de la glycémie	Surveillance de la glycémie et renforcement du traitement antidiabétique
Vaccins vivants atténués	Risque de maladie vaccinale généralisée	Association déconseillée Vacciner à l'arrêt de la corticothérapie

4. Les contre-indications des corticoïdes de synthèse :

4.1. Les contre-indications absolues :

Les GC font l'objet de contre-indications absolues. Néanmoins, il n'y a pas de contre-indication absolue lorsque l'intérêt vital du patient est engagé. Les contre-indications classiques que constituent certaines pathologies sont de véritables sonnettes d'alarme qui devront interpeller les praticiens du risque majoré sous corticoïdes ! Il s'agit notamment :

- des ulcères gastroduodénaux
- des états psychotiques en cours ou non contrôlés par un traitement (risque d'exacerbation de la psychose ou d'un état maniaque),
- des infections sévères ou viroses qui évoluent
- des cirrhoses hépatiques décompensées
- du diabète grave insulino-dépendant
- de l'insuffisance rénale grave
- la crise de goutte
- la vaccination par des vaccins vivants atténués (ex : ROR, varicelle) [91] [3]

4.2. Les contre-indications relatives :

Les contre-indications relatives sont surtout des situations où un ou plusieurs effets indésirables des corticoïdes sont déjà présents chez le patient avant sa corticothérapie. En effet, ces contre-indications seront accompagnées de mesures adjuvantes notamment diététiques et thérapeutiques afin de ne pas aggraver la pathologie en cours. Ces contre-indications relatives sont le diabète insulino-dépendant et non insulino-dépendant, l'hypertension artérielle mal équilibré et l'ostéoporose. [91] [3]

5. Cas particuliers d'utilisation :

5.1. Grossesse et allaitement : [92] [93]

Les corticoïdes peuvent être utilisés pendant toute la grossesse quelles que soient la voie et la posologie.

Le placenta humain n'est pas une barrière aux GC, en effet les molécules vont pouvoir atteindre le fœtus, sauf la prednisone et la prednisolone qui ne passent pas la barrière placentaire. Cependant il ne faudra pas oublier le risque de diabète et d'insuffisance surrénalienne chez le nouveau-né. La mère risquera elle, diabète, prise de poids et hypertension artérielle. Il conviendra évidemment de mesurer le rapport bénéfice-risque avant de débiter tout traitement. En règle générale les GC par voie générale sont contre-indiqués lors du premier trimestre de grossesse, seulement, en cas de nécessité absolue ils pourront être utilisés. Si une grossesse est découverte pendant la durée du traitement, si possible, celui-ci devra être arrêté de façon progressive pour pallier à un risque d'insuffisance surrénalienne. La femme enceinte peut utiliser les corticoïdes par voie locale sans contrainte particulière.

Toute femme allaitante doit éviter la prise de GC par voie orale. Si vraiment la prise est inévitable, il faudra préférer la prednisone, la prednisolone ou encore la méthylprednisolone. La voie locale ne contraint pas l'allaitement.

5.2. L'enfant :

Chez l'enfant, certains modes de prescription ont été proposés pour diminuer les effets secondaires de la corticothérapie : c'est la technique de dose double un jour sur deux. Ce mode d'administration dit « à jours alternés » limite le freinage de l'axe corticotrope, l'aspect cushingoïde, le retard de croissance, le risque infectieux. Cependant, il ne diminue pas l'incidence de l'ostéoporose, ni celle des cataractes, ne prévient pas toujours l'insuffisance surrénalienne et ne contrôle pas les maladies inflammatoires très évolutives. On a même décrit des syndromes de sevrage les jours « sans » et un diabète ou des troubles du comportement les jours « avec ». Ce mode de traitement représente le traitement d'entretien des affections

nécessitant un traitement prolongé. Lors de sa réalisation et afin, là encore, d'éviter tout rebond, le passage doit être progressif. Il est conseillé de débiter par une dose double le jour « avec » et de diminuer très graduellement le jour « sans » par paliers tous les 2 à 3 jours ou de déplacer par paliers la corticothérapie du jour « sans » sur le jour « avec » On peut éventuellement s'aider dans ce cas précis d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. Bien évidemment ne seront alors utilisés que des corticoïdes de brève durée d'action. La réapparition fréquente des symptômes et/ou de la fièvre peut conduire à reprendre la prescription quotidienne. [17]

5.3.L'insuffisance hépatique :

Une partie du métabolisme des corticoïdes se fait au niveau hépatique, L'insuffisance hépato-cellulaire sévère peut induire de fortes concentrations plasmatiques de prednisolone après une IV et prednisone orale.

5.4.L'insuffisance rénale :

Lors d'une insuffisance rénale ou d'une dialyse, les doses de corticoïdes ne nécessitent pas d'être adaptées même si leur élimination se fait par voie rénale. Les précautions à prendre portent sur des surveillances biologiques notamment la kaliémie, la calcémie et la rétention hydrosodée. En effet, l'insuffisance rénale provoque une hypocalcémie et une hypokaliémie pouvant être potentialisées par une corticothérapie. Des suppléments en minéraux et vitamines sont nécessaires.

5.5.Le sujet âgé :

En plus des mêmes problèmes que posent la corticothérapie chez le jeune adulte, la personne âgée est soumise aux phénomènes de l'ostéoporose et des atteintes oculaires : cataracte et glaucome. Des surveillances osseuses et ophtalmiques doivent être renforcées chez les personnes âgées. [84]

5.6.L'insuffisance cardiaque :

La corticothérapie provoque une rétention hydrosodée engendrant chez les personnes hypertendues et / ou atteints d'une insuffisance cardiaque une majoration de leur pathologie. Pour diminuer ce risque, la correction des facteurs de risque cardiovasculaire est fondamentale. Il est nécessaire de suivre une supplémentation en potassium, un régime strict sans sel et d'utiliser un corticoïde dépourvu d'activité minéralocorticoïde et d'un diurétique. Également, une surveillance de la tension artérielle, du poids et un électrocardiogramme doivent être effectués. [17] [3]

5.7.Le sujet diabétique :

Lorsqu'une corticothérapie, quel que soit la voie d'administration, est nécessaire, la surveillance glycémique doit être rapprochée. Chez le diabétique insulino-dépendant, les doses d'insuline doivent être augmentées surtout sur celle du matin car c'est à ce moment-là de la journée que se fait la prise du corticoïde. Chez le diabétique non insulino-dépendant, le régime et le traitement oral doivent être renforcés mais il se peut que la thérapeutique soit changée transitoirement par un autre antidiabétique oral ou avoir recours aux injections d'insuline. [3]

5.8.Sport et dopage :

Non seulement pour des raisons thérapeutiques (pour réduire la douleur et l'inflammation), les corticostéroïdes sont fréquemment utilisés par des athlètes dans des sports tels que le cyclisme et les courses de chevaux pour améliorer leurs performances. Pour cette raison, les corticostéroïdes sont considérés comme des agents dopants. La situation est compliquée par le fait que les applications de corticostéroïdes ne sont autorisées par le Comité international olympique (CIO) que sous surveillance médicale. [94]

III.

Mesures adjuvantes à la corticothérapie prolongée :

Afin de prévenir l'apparition de certains effets indésirables de la corticothérapie prolongée, des mesures adjuvantes sont fréquemment prescrites. Ainsi, il n'est pas rare qu'un patient recevant une corticothérapie systémique prolongée se voit également prescrire d'autres thérapeutiques, telles qu'une supplémentation vitaminocalcique et potassique, une protection gastrique et un traitement par bisphosphonates. Par ailleurs, des règles hygiéno-diététiques sont parfois prescrites, comme par exemple un régime alimentaire pauvre en sodium et en glucides et riche en protéines ou un exercice physique régulier. Si parmi ces mesures, la prévention de l'ostéoporose par supplémentation vitaminocalcique et bisphosphonates est justifiée et fait l'objet de recommandations consensuelles, les autres mesures médicamenteuses ou hygiéno-diététiques ne font l'objet d'aucune recommandation. Leur prescription est donc dépendante de l'expérience du praticien prescripteur. La prescription de ces mesures adjuvantes pourrait donc être très différente, en fonction des praticiens. [95]

1. Les mesures hygiéno-diététiques :

Les règles hygiéno-diététiques sont les premières mesures mise en place et doivent être systématiques lors d'une corticothérapie prolongée à une dose supérieure à 10 mg/24h. En effet, l'alimentation équilibrée et une activité physique régulière sont primordiales pour une meilleure prise en charge.

Il n'y aura pas de mesures alimentaires lors des traitements de courtes durées sauf si le traitement est supérieur à 0,5 mg/kg/jour et que le patient souffre d'une hypertension artérielle non stabilisée. [3]

2.1. Les mesures alimentaires :

a. Régime hyposodé :

Les corticoïdes de synthèse possèdent un effet minéralocorticoïde moindre que les composés naturels mais ils justifient quand même l'instauration d'un régime hyposodé ou désodé (3 à 5 grammes au maximum par jour [3]), fonction de l'âge du patient, de la dose de corticoïdes et des pathologies associées (exemple : hypertension artérielle, insuffisance rénale, pathologies cardiaques...) [96]. Le régime hyposodé ou désodé sera indispensable en cas de doses supérieures à 15 mg. La cuisine peu salée étant fade, il faudra faire attention au risque d'anorexie chez les sujets âgés, les sujets hypertendus et les patients présentant des troubles cardiaques face à un régime désodé trop strict. Ces patients risquent une dénutrition qui peut être assez sévère en particulier chez le sujet âgé. Chez ces patients, l'apport en chlorure de sodium pourra être légèrement augmenté, même s'il faut ajouter un traitement salidiurétique en parallèle. La surveillance de la kaliémie devra bien évidemment être accrue. Le régime prescrit ne sera pas désodé strict, auquel cas il nécessiterait une hospitalisation. En effet, cette restriction sévère en sodium expose le patient à un risque de déshydratation extracellulaire et d'hyperhydratation intracellulaire pouvant être responsable de collapsus, de convulsions ou de coma. [17] [97]

Il existe trois types de régimes hyposodés qui diffèrent par leur apport en sodium :

- Le régime hyposodé strict correspond à une quantité inférieure à 0,5 gramme de sodium par jour sans pour autant avoir une consommation nulle en sel puisque qu'on ne peut jamais totalement le supprimer.
- Le régime standard ou relatif correspond à une quantité de 0,5 à 1 gramme de sodium par jour.
- Le régime hyposodé large correspond à une quantité de 1 à 2 gramme de sodium par jour soit 2,5 à 5 grammes de sel. Ce régime sera le plus souvent conseillé par le praticien.

Pour réussir à suivre ce régime hyposodé large, de nombreuses attitudes sont à adopter le plus rapidement possible :

- Il ne faut pas ajouter de sel dans la préparation des aliments, ni mettre une salière sur la table. Comme alternative pour rehausser le goût des aliments, il faut utiliser des épices et des plantes aromatiques tels que le persil, le poivre, le basilic.
- Il faut supprimer les aliments riches en sel comme les biscuits apéritifs, les chips, la charcuterie, les viandes fumées et séchées, les fromages, les fruits de mer, les condiments (ketchup, moutarde), les plats cuisinés et les sauces industrielles.
- Il faut privilégier les aliments où la dénomination « sans sel » est indiquée sur les emballages tels que la moutarde, le pain, la biscotte et le jambon sans sel.
- Il faut éviter les aliments allégés en sel et le sel allégé car ils contiennent, malgré leur appellation, une quantité de sel non négligeable pour ces régimes hyposodés.
- Il existe un sel de régime (« faux sel ») où le chlorure de sodium (« vrai sel ») est remplacé par du chlorure de potassium donnant un goût salé aux aliments, exemple du sel BOUILLET®

Remarque : lors du traitement de l'insuffisance surrénalienne, il ne faut pas y avoir de régime

désodé ; le régime doit être normalement salé. [98] [3]

b. L'apport calorique :

Chez un adulte sain, l'apport calorique journalier est compris entre 1800 et 2200 calories réparti en trois à quatre repas. Lors d'une corticothérapie, cet apport ne sera pas modifié sauf chez les individus en surpoids ou obèses. L'aide d'une diététicienne peut s'avérer nécessaire et efficace pour maintenir un poids idéal puisque le traitement provoque une augmentation de l'appétit. [3]

c. L'apport glucidique :

La diminution des apports en sucres rapides est une mesure indispensable chez les patients possédant des antécédents de diabète personnels ou familiaux. Concernant les autres patients cette mesure n'est pas jugée indispensable mais elle est fortement conseillée, en effet la consommation de sucres est, comme les GC, orexigène. Une consommation de sucres rapides contribue alors à augmenter l'appétit et de ce fait à la prise de poids tant redoutée des patients. La consommation de sucre doit toujours se faire à la fin d'un repas et pas à jeun. [99]

Pour éviter tous ces risques, il est nécessaire de réduire l'apport en sucre rapide, pour cela :

- Il faut supprimer par exemple les boissons sucrées et alcoolisées, les sucreries, les gâteaux, le chocolat, le miel et les pâtisseries afin de ne pas provoquer une augmentation trop importante de la glycémie post prandiale.
- Si les produits alimentaires sucrés sont consommés en très faible quantité, ils ne doivent pas être pris en dehors des repas mais occasionnellement à la fin de ceux-ci.
- Il faut bien lire les étiquettes des produits et se méfier des produits « allégés en sucre » et « sans sucre ajouté » car ceux-ci contiennent quand même du sucre. [100]

d. Régime lipidique :

Il faut limiter la consommation des graisses visibles telles que : fritures, fromages, charcuteries, viandes grasses, sauces... Le patient doit faire attention aux graisses dites « cachées » qui se trouvent dans les plats cuisinés industriels, les sauces industrielles, les glaces, les crèmes desserts, les viennoiseries, les pâtes feuilletées...

- Le patient doit privilégier les huiles végétales (olive, colza) et préférer les matières grasses allégées (margarine, lait demi-écrémé, crèmes, fromages, yaourts allégés...).

CONSEILS :

- Utiliser des feuilles de papiers absorbants pour réduire la quantité de gras après cuisson.
- Utiliser des plats antiadhésifs.
- Privilégier la cuisson à la vapeur, en papillote et au grill.
- Lors d'apéritifs proposer : radis, tomates cerise, melon, pastèque.
- Remplacer la crème fraîche et les sauces industrielles par du fromage blanc. [100]

e. Régime riche en protéines:

Deux apports de protéines existent et doivent être consommés à chaque repas :

- Les protéines d'origine végétale contenues dans les légumineuses (lentilles, haricots blancs et verts, pois chiches, soja) dans les céréales (pain, biscottes, pâtes), dans les graines oléagineuses (graines de sésame, de courges, de citrouille) et des fruits oléagineux (amandes, noix, noisettes, pistaches).
- Les protéines d'origines animales dites « complètes » ont des teneurs très élevées en acides aminés essentiels. Elles proviennent des viandes maigres (poulet, dinde), le poisson, les crustacés, les œufs, les produits laitiers (yaourt nature, fromage blanc). [101]

f. Apports potassiques et vitamino-calciques :

L'apport alimentaire quotidien est évalué à environ 5 g/jour ce qui est suffisant pour compenser les pertes potassiques urinaires. [3]. Il faut conseiller au patient de consommer des aliments riches en potassium pour pallier à la déplétion potassique (bananes, légumes secs (pois chiches, haricots blancs, lentilles), abricots secs, épinards...)

g. Calcium et vitamine D:

L'apport conseillé en calcium pour un adulte est de 900 mg/j et de 1200 mg chez une personne ostéoporotique.

L'apport en produits laitiers va permettre de couvrir les besoins journaliers en calcium nécessaire au renforcement osseux surtout chez les sujets à risque ostéoporotique.

La vitamine D est nécessaire à la fixation du calcium sur les os, la peau en produit sous l'influence des ultraviolets. La vitamine D se trouve dans les poissons gras (sardine, saumon...), les œufs et les produits laitiers. [102]

2.2.L'activité physique :

L'activité physique régulière a fait la preuve de son efficacité pour améliorer les performances physiques des patients traités au long cours par glucocorticoïdes. [103]

L'exercice physique régulier permet d'entretenir la musculature et l'ossature et surtout de contrôler la prise de poids tout au long du traitement. En effet, l'activité physique permet de réduire l'ostéoporose cortisonique puisqu'elle aide à former les os (activation des ostéoblastes) et à rétablir un capital osseux difficilement récupérable après l'arrêt du traitement. Il est donc primordial d'instaurer chez un patient sous traitement au long cours un entretien physique régulier. Le praticien pourra donc prescrire sur ordonnance des séances de sport (marche, vélo, montée des escaliers) ceci afin de responsabiliser le patient. Cela permet de muscler les bras, les cuisses et le dos pour éviter de perdre sa force, de maintenir un poids santé et de permettre un amaigrissement si besoin, et de prévenir l'ostéoporose. [104]

2.3.Les autres mesures non médicamenteuses :

a. Conseils de prise du médicament :

Les GC sont à prendre le matin au cours du petit déjeuner en une prise unique ou en deux prises matin et midi. La prise le matin pourra limiter les troubles du sommeil. De plus la sécrétion physiologique du cortisol s'effectue le matin, la prise lors du petit déjeuner permettra de mieux se superposer au rythme nyctéméral. Le patient ne doit pas s'automédiquer, il doit toujours demander l'avis d'un professionnel de santé. [3]

b. Le risque infectieux :

À cause de l'effet immunosuppresseur, un patient sous corticothérapie, surtout en cure prolongée, doit éviter des contacts étroits avec un entourage malade et doit avoir une bonne hygiène buccodentaire et intime pour ne pas contracter une infection. En cas de fièvre ou de signes infectieux, une consultation médicale est nécessaire. [105]

c. Selon les formes particulières d'administration :

Après l'administration de gouttes buvables, de comprimés orodispersibles ou de formes inhalées, il est important de rincer la bouche avec un verre d'eau ou de boire afin de réduire la survenue d'une mycose buccale et l'apparition d'une raucité de la voix. Si une mycose buccale apparaît, on peut conseiller des bains de bouche au bicarbonate de sodium. [105]

d. Règles générales :

Le sevrage du tabac, la diminution de la consommation d'alcool et la nécessité d'avoir une alimentation équilibrée sont bénéfique pour le patient sous corticothérapie. Il faut conseiller au patient d'établir une liste de course et s'y tenir peut s'avérer judicieux pour éviter des écarts et des grignotages alimentaires. La prise de thérapeutique anti-inflammatoire à base de salicylés ou d'AINS devra être évitée ainsi que la consommation de café. [105]

2. Les mesures médicamenteuses :

2.1. L'ostéoporose cortisonique :

La prévention de l'ostéoporose secondaire à la corticothérapie prolongée fait l'objet de recommandations officielles.

L'ostéodensitométrie est l'examen radiologique clé pour poser le diagnostic de l'ostéoporose ainsi que l'évaluation du risque de fractures. Son résultat se dénomme T score. Cet examen est systématique chez tous les patients sous traitement par les corticoïdes à une dose supérieur à 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone depuis au moins trois mois. Ces

mesures se font au niveau du rachis lombaire et du col du fémur. Le T score s'exprime en écart type et correspond à l'écart de valeur de la densité minérale osseuse obtenue entre celle du patient et la valeur de référence de la densité mesurée chez l'adulte jeune, au niveau de la même localisation osseuse. Une ostéodensitométrie normale correspond à un T score supérieur à -1, un T score entre -2,5 et -1 correspond à une ostéopénie et un T score inférieur à -2,5 désigne une ostéoporose. [73]

a. La prévention de l'ostéoporose :

La directive ACR récemment mise à jour définit trois catégories de risque de fracture ; élevé, modéré et faible. Chez les adultes ≥ 40 ans, fracture ostéoporotique antérieure, T-score de la hanche ou de la colonne vertébrale $\leq -2,5$, ou probabilité de fracture à 10 ans de $\geq 20\%$ (fracture majeure ostéoporotique) ou $\geq 3\%$ (fracture de la hanche) sont les critères de risque élevé[106]. Risque modéré et faible sont défini par l'outil FRAX d'évaluation du risque fracturaire (10-19% et > 1 à $\leq 3\%$ respectivement pour un risque modéré, $< 10\%$ et $\leq 1\%$ respectivement pour un risque faible). Chez les adultes < 40 ans, le critère de risque élevé est une fracture ostéoporotique antérieure, alors que les risques modérés et faibles sont définis sur la base de l'ODM. Les bisphosphonates oraux sont recommandé comme traitement de première intention pour les personnes à risque modéré ou élevé, chez les personnes à haut risque, préconiser le maintien d'un apport adéquat en calcium et en vitamine D. Le choix des bisphosphonates oraux doit être en première intention.

La supplémentation médicamenteuse correspondant à 1 gramme de calcium par jour et 400 à 800 UI de vitamine D chez un adulte. Cette supplémentation permet de réduire la perte osseuse engendrée par les corticoïdes. Un grand nombre de spécialités sont à disposition :

- Celles contenant du calcium sont par exemple : CACIT[®], CALCIDOSE[®], CALTRATE[®], OROCAL[®].
- Celles contenant de la vitamine D sont par exemple : UVEDOSE[®], ZYMAD[®], UVESTEROL[®], STEROGYL[®].

- Celles contenant les deux principes actifs sont par exemple CACIT VITAMINE D3®, FIXICAL VITAMINE D3®, OROCAL D3®, CALTRATE D3® [106]

b. Le traitement de l'ostéoporose cortisonique :

Concernant le traitement de l'ostéoporose cortisonique, ceci se fait selon divers profils d'individus.

Chez les femmes non ménopausées et chez les hommes :

- Sans antécédent de fracture, sans facteurs de risque et avec un T score normal, le traitement n'est pas nécessaire. Seul des ostéodensitométries seront à faire régulièrement.
- Ayant des antécédents de fractures, et/ou en cas d'un T score inférieur à -1,5 associant ou non des facteurs de risque, un traitement doit être mis en route le plus tôt possible. Les praticiens font appel aux biphosphonates en complément de la supplémentation vitamino-calcique. Ce sont des anti-ostéoclastiques qui permettent de réduire la résorption osseuse par les ostéoclastes.

Il existe différentes spécialités mais trois ont une AMM pour l'ostéoporose cortisonique :

- L'étidronate dosé à 400 mg (DIDRONEL®) est remboursé par la sécurité sociale pour tout type de patient, sans restriction de sexe et d'âge.
- L'alendronate dosé à 5 mg (FOSAMAX®).
- Le risédronate dosé à 5 mg (ACTONEL®) est réservé à la femme ménopausée.

Chez une femme ménopausée :

- Lors d'un T score inférieur à -1,5 et/ou avec antécédent de fracture, la patiente recevra automatiquement un traitement par les biphosphonates (ACTONEL® vu au-dessus) puisqu'elle est considérée à risque élevé de fractures et de perte osseuse.
- Lors d'un T score supérieur à -1,5 et en absence de fracture, un traitement hormonal substitutif aux œstrogènes est recommandée pour maintenir le capital osseux et des ostéodensitométries sont à effectuer régulièrement. [107]

2.2.Prévention de l'hypokaliémie :

La prise de potassium sous forme médicamenteuse (KALEORID®, DIFFU-K®) n'est pas systématique lors d'une corticothérapie par voie orale. En effet la majorité de l'apport doit s'effectuer par l'alimentation riche en ions potassium. En cas de nécessité, le potassium peut être apporté sous forme de chlorure à raison de 2 à 4 grammes par jour. La surveillance de la kaliémie aura lieu 15 jours après le début du traitement, puis la mesure se fera mensuellement. Cette surveillance sera d'autant plus importante s'il coexiste l'administration de traitement diurétique ou digitalique. [17]

2.3.Prévention des gastralgies :

Un traitement par un Inhibiteur de la Pompe à Protons (IPP) n'est pas recommandé lors d'une corticothérapie systémique orale prolongé sauf si le terrain fragilisé du patient l'exige surtout en cas d'antécédents d'épigastalgies, de gastrites, d'ulcère ou de prise d'un AINS.

Les inhibiteurs de la Pompe à Protons :

- Oméprazole : MOPRAL ® 10 et 20 mg, gélules gastrorésistantes
- ésoméprazole : INEXIUM ® 20 et 40 mg, comprimés gastrorésistants
- lansoprazole : LANZOR ® 15 et 30 mg, gélules ; OGAST ® et OGASTORO® 15 et 30 mg, comprimés orodispersibles.

Si le patient ressent des brûlures digestives, il faut penser à un risque d'ulcère, d'autant plus si les brûlures sont améliorées par l'alimentation. Le patient peut également ressentir des douleurs et des difficultés pour digérer. Dans ces cas-là il faudra diriger le patient vers son médecin traitant pour qu'il surveille la fonction digestive et qu'il prescrive un protecteur gastrique si nécessaire. Toutefois la prise de corticoïdes expose à un moindre risque ulcérogène que les AINS.

Les IPP ne possèdent pas d'AMM quant à la prévention d'atteintes digestives sous corticothérapie, contrairement aux traitements par les AINS. Cependant en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal et chez les patients de plus de 65 ans un IPP sera tout de même

prescrit par mesure de précaution. Dans la pratique médicale actuelle, les IPP sont trop fréquemment prescrit à tort dans la corticothérapie orale prolongée. En effet les GC sont « les anti-inflammatoires les mieux tolérés par la muqueuse digestive ». Un traitement à base de sucralfate ou d'antihistaminiques H2 peut également être proposé. Si le patient a des antécédents d'ulcères, un examen préalable à l'aide d'une fibroscopie devra être effectué. Le pharmacien conseillera à son patient de réduire voire même d'éviter la consommation de café, de tabac et d'alcool. Pour améliorer l'observance du traitement il peut être judicieux de prescrire un pansement digestif au patient. Il faut expliquer au patient qu'il peut s'en servir en cas de manifestations digestives. Dans ce cas il le prendra après un repas et à au moins deux heures de distance du GC. [3] [103] [101]

2.4. Les infections opportunistes :

Les patients sous corticothérapie prolongée deviennent plus susceptibles aux infections opportunistes virales, bactériennes, fongiques que parasitaires.

Les antiviraux, les antibiotiques, les antituberculeux et les antifongiques seront utilisés pour traiter les infections. Une consultation médicale est nécessaire pour évaluer le degré de l'infection et ainsi prescrire le traitement le plus adapté. [71] [31]

3. Conseils à transmettre au patient :

Quelques règles à suivre pour les patients sous corticothérapie à prolongée :

1. Ne jamais arrêter brutalement la corticothérapie.
2. Respecter le régime alimentaire prescrit pour éviter la prise de poids et certains autres effets indésirables comme l'hypertension artérielle ou le diabète.
3. Faire quotidiennement de l'exercice physique (éventuellement avec les conseils du kinésithérapeute), en fonction de vos possibilités (ex. : 30 minutes de marche).
4. Prévenir rapidement votre médecin en cas de douleur inhabituelle, de fièvre, de troubles du sommeil ou psychique (tristesse, excitation).

5. Ne pas prendre d'autres médicaments que ceux prescrits sans avis médical.
6. Ne pas oublier de prendre les traitements complémentaires au traitement par corticoïdes prescrits par votre médecin (vitamine, calcium...).
7. Porter sur vous un document (carte, carnet de santé...) qui précise le motif de votre traitement, la dose que vous prenez, et les médecins qui vous suivent.
8. Prévenez les praticiens spécialistes que vous consultez (dentiste, ophtalmologiste...) de ce traitement. [108]

IV. Discussion des résultats à la lumière de la littérature :

1. Discussion des données des patients :

1.1. Les caractéristiques sociodémographiques:

a. L'âge:

La moyenne d'âge de nos patients a été de 49 ans, avec des extrêmes allant de 17 à 69 ans. Ce chiffre est compris entre les moyennes d'âges retrouvés dans des études similaires, notamment Nassar : 46,5 ans et Fardet : 51 ans

De cela, l'analyse de nos résultats ne peut que reconfirmer que la majorité des patients sous corticothérapie prolongée sont souvent âgés.

Tableau XXII : Comparaison de l'âge moyen des patients sous corticothérapie prolongée au sein des services de médecine dans la littérature :

Etude	Pays	Année	Age moyen
Fardet [4]	Paris-France	2009	51 ans
Nassar [109]	Casablanca-Maroc	2014	46,5 ans
Perdoncini-Roux [110]	Paris-France	2009	51 ans
Notre série	Marrakech-Maroc	2019	49 ans

b.

Le sexe :

Dans notre étude la prédominance était féminine (70%) avec un sex-ratio de 0.42. Ces résultats corroborent avec les données de la littérature.

L'étude Fardet [4], l'étude Nassar [109] et l'étude Perdoncini-Roux [110] ont noté une prédominance féminine, respectivement de 81,7%, 82,4% et 82%.

Cette prédominance féminine est expliquée par la prédominance des maladies auto-immune chez le sexe féminin.

1.2.Maladies nécessitant la prise de la corticothérapie prolongée :

Par ordre de fréquence, dans notre série, la pathologie sous-jacente la plus fréquente était le lupus érythémateux disséminé par un pourcentage de 22,2 % ce qui concorde avec l'étude Fardet [4] avec un pourcentage de 33% et l'étude Perdoncini-Roux [110] par un taux de 33%

Dans l'étude Nassar [109] le lupus systémique vient en deuxième lieu avec un taux de 17,6%

Le reste des maladies : la maladie de Behçet, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Wegener, Sarcoïdose, Les myosites, La sclérodermie, La maladie de Horton. Avaient un ordre de fréquence qui Concorde avec la littérature.

Dans notre série nous avons admis également les patients du service de pneumologie avec une PID, Sarcoïdose ou un asthme grave nécessitant une corticothérapie prolongée.

1.3.Les données concernant la corticothérapie :

a. La durée :

Dans notre série la durée de traitement par corticothérapie prolongée était variable selon la pathologie traitée, le terrain du patient et la réponse au traitement.

Vu la chronicité des maladies systémiques, la durée de traitement variait de 3 mois à plus de 10 ans.

La durée moyenne dans notre série est de 37,38 mois ce qui est proche de celle de l'étude Fardet : 44 mois alors qu'elle est de 73,7 mois dans l'étude Nassar.

Tableau XXIII : Comparaison de la durée moyenne du traitement par corticothérapie prolongée avec les données de la littérature :

Etude	Durée moyenne (par mois)
Fardet et al. [4]	44
Nassar et al. [109]	73,7
Perdoncini-Roux et al. [110]	44
Notre étude	37,38

b. Les molécules utilisées :

La nature des corticoïdes reçus dans notre étude était : Prednisone 57,4% Prednisolone 26,6% et Hydrocortisone 19,9%. Ces valeurs concordent avec ceux de la littérature ; dans l'étude Fardet 94,8% des patients ont reçus la molécule Prednisone et 5,2% des patients étaient sous Prednisolone.

Cependant, selon l'étude Nassar 78,4% des patients étaient sous Prednisone.

Tableau XXIV : Comparaison des molécules utilisées avec les données de la littérature :

Etude	Prédnisone	Prédnisolone
Fardet et al. [4]	94,8%	5,2%
Nassar et al. [109]	78,4%	-
Perdoncini-Roux et al. [110]	95 %	5%
Notre étude	57,4%	26,6%

c. Le protocole :

Dans notre série on a demandé aux patients la dose actuelle de leur traitement et la dose maximale reçue durant le traitement par corticothérapie au long court : la dose actuelle moyenne était de : 25,5 mg/j, la dose maximale moyenne était de : 40,64 mg/j. Ces résultats concordent avec la littérature.

Selon l'étude Nassar [109] la dose maximale moyenne était de 44,87 mg/j en comparaison avec celle de l'étude Fardet [4] qui était de 54 mg/j. Concernant la dose actuelle moyenne, nos

chiffres étaient élevés par rapport à ceux de la littérature : 11,41 mg/j dans l'étude Nassar et 15 mg/j dans l'étude Fardet [4] et 15 mg/j dans l'étude Perdoncini-Roux [110].

Tableau XXV : Comparaison des protocoles de la corticothérapie dans la littérature :

	Dose actuelle moyenne (mg/j)	Dose maximale moyenne (mg/j)
Fardet et al. [4]	15	54
Nassar et al. [109]	11,41	44,87
Perdoncini-Roux [110]	15±14	54±43
Notre série	25.5	40.64

1.4. Les effets secondaires :

Dans notre étude, on a classé les effets secondaires en :

- Effets secondaires ressentis par les patients (pouvant être un ou plusieurs effets secondaires)
- Effet secondaire le plus gênant selon leurs expériences.

a. Les effets secondaires considérés comme gênants selon les patients :

Dans notre série, les troubles neuropsychiatriques : nervosité, anxiété, irritabilité et dépression étaient les plus fréquemment retrouvés chez les patients et ce dont 51,8%, suivis par l'insomnie avec un pourcentage de 46,2%. Ces résultats corroborent avec les données de la littérature (Tableau XXVI).

Tableau XXVI : Fréquence rapportée des différents effets indésirables chez les patients comparés avec les données de la littérature :

Effets secondaires en %	Fardet et al. [4]	Nassar et al. [109]	Notre série
Les troubles neuropsychiatriques	61%	56 %	51,8%
L'insomnie	59%	18,4%	46,2%
Epigastralgies	14%	6,4%	42,5%
Prise de poids	33%	41,6%	29,6%
Infections à répétition	-	2,4%	27,7%
Troubles ostéoarticulaires	2%	7,2%	16,6%
Troubles trophiques cutanés	59%	28,8%	11,1%
HTA	13%	14,4%	5,5%
OMI	13%	0%	5,5%
Diabète secondaire	6%	18,4%	3,7%
Cataracte	-	1%	1,8%
Troubles menstruels	29%	1%	1,8%
Glaucome	-	4%	0%

En se basant sur cette simple comparaison, la prise de poids est également un effet secondaire fréquent chez les patients dans les études Fardet [4] et Nassar [109] ce qui concorde avec les résultats de notre série.

b. L'effet secondaire considéré comme le plus gênant selon les patients :

L'effet secondaire considéré comme le plus gênant chez nos patients était représenté par les troubles neuropsychiatriques (27,7%) suivi de l'insomnie (16,6%) et la prise de poids (16,6%). En comparant ces résultats avec la littérature, Les troubles neuropsychiatriques viennent en deuxième lieu après la prise de poids dans les études Perdoncini-Roux [110] et Fardet [4] (Tableau XXVI).

Tableau XXVII : Comparaison avec la littérature de l'effet indésirable de la corticothérapie considéré comme le plus gênant : vécu des patients :

Effets secondaires en %	Fardet et al. [4]	Perdoncini-Roux et al. [110]	Notre série
Les troubles neuropsychiatriques	16%	15,7%	27,7%
L'insomnie	9%	9,6%	16,6%
Epigastralgies	4%	2,6%	16,6%
Prise de poids	18%	18,3%	16,6%
Infections à répétition	-	-	11,1%
Troubles ostéoarticulaires	3%	2,6%	5,5%
Troubles trophiques cutanés	5%	5,2%	5,5%
HTA	1%	1,7%	0%
OMI	0%	0%	0%
Diabète secondaire	4%	4,3%	0%
Cataracte	-	-	0%
Troubles menstruels	0%	0%	0%
Glaucome	-	-	0%

1.5.Efficacité et dangerosité :

a. L'efficacité :

Ce paramètre dans le questionnaire au près des patients vise à rassembler une idée générale sur le ressenti des patients sous corticothérapie prolongée envers leurs traitements.

Dans notre série, 56% ont trouvé que le traitement est très efficace pour la pathologie traitée, alors qu'un taux de 6% ont répondu par totalement inefficace, 28% des patients ont répondu par plutôt efficace et 11% par plutôt inefficace. Ces résultats peuvent être expliqués par les variabilités interpersonnelles, l'observance du traitement et l'adhérence des patients au traitement au long cours.

b. La dangerosité :

Dans notre série, 72.2% des patients ont considéré le traitement au long cours comme complètement inoffensif alors qu'aucun patient n'a considéré le traitement comme très dangereux.

16.6% des patients ont considéré le traitement comme plutôt inoffensif et 11.1% des patients ont considéré le traitement comme plutôt dangereux.

Ces résultats peuvent être expliqués par le manque ou absence d'éducation des patients vis-à-vis de leurs traitements au long cours, et vis-à-vis des effets secondaires potentiellement engendrés par le traitement et considérés par les patients comme dangereux.

Malgré tous les effets indésirables connus des corticoïdes au long cours et les études confirmant leurs effets délétères, une grande majorité des patients dans notre étude considèrent le traitement même à des doses élevées comme inoffensif. Les corticoïdes sont de puissants agents anti-inflammatoires à effet symptomatique, et également à effet structural de courte durée et pour des doses inférieures à 10 mg/jour. Par conséquent, de nombreux patients deviennent dépendants, et peuvent avoir recours à l'automédication en ajustant les doses sans avis du médecin prescripteur principalement pour soulager les symptômes inflammatoires liés à la maladie, ce qui peut engendrer des complications néfastes pour la santé du patient.

2. Discussion des données des médecins :

2.1. Le nombre d'années de pratique et la prescription de la corticothérapie :

Dans notre étude 112 médecins généralistes ont répondu au questionnaire.

37.7% ont une expérience de plus 10 ans, 54% ont déjà prescrit une corticothérapie au long cours.

L'ancienneté d'exercice qui est supérieure à 10 ans chez 37,7% des médecins généralistes pourrait avoir des répercussions sur les connaissances théoriques anciennes nécessitant une actualisation.

Dans notre étude, tous les médecins ayant répondu au questionnaire avaient la liberté d'exprimer leur perception concernant les effets secondaires de la corticothérapie systémique au long cours.

46% des médecins généralistes n'ont jamais prescrit de la corticothérapie au long cours, cependant, selon leurs expériences, leurs réponses concernant les effets secondaires de la corticothérapie sont retenues.

2.2. Le sexe des patients vus en consultations :

La plupart des patients sous corticothérapie prolongée vus en consultation par les médecins généralistes étaient des femmes à hauteur de 93% contre seulement 7% des hommes.

Ces résultats peuvent être expliqués par la fréquence des maladies systémiques chez le sexe féminin.

2.3. Les effets secondaires :

a. L'effet secondaire de la corticothérapie considéré comme le plus gênant :

Tableau XXVIII : Effets indésirables remarquables par les médecins comme étant les plus gênants dans la vie quotidienne des patients en comparaison aux données de la littérature.

Effet secondaire	Nassar et al. [109]	Perdoncini-Roux et al. [110]	Notre série
Les troubles neuropsychiatriques	27%	3,1 %	7.1%
L'insomnie	5.8%	4,4 %	3.5%
Epigastralgies	12%	0,3 %	5.3%
Prise de poids	63.5%	59,4 %	53.5%
Infections à répétition	0%	-	3.5%
Troubles ostéoarticulaires	50.2%	0,7 %	0%
Troubles trophiques cutanés	41%	8,5 %	7.1%
HTA	35.2%	0 %	5.3%
OMI	12.9%	1%	3.5%
Diabète secondaire	50.6%	6,2 %	10.7%
Cataracte	0%	-	0%
Troubles menstruels	10.5%	0%	0%
Glaucome	0%	-	0%

De cette lecture de la littérature on note que la prise de poids est l'effet secondaire le plus remarqué par les praticiens comme effet secondaire le plus gênant chez les patients sous corticothérapie au long cours.

2.4. Les mesures adjuvantes :

À l'exception des mesures concernant la prévention de l'ostéoporose, il n'existe pas de recommandations consensuelles quant aux mesures adjuvantes à prescrire lors d'une corticothérapie systémique prolongée. Nous avons cherché l'existence d'une cohérence et une homogénéité des pratiques des généralistes concernant ces mesures adjuvantes.

Tableau XXIX : Les mesures adjuvantes prescrites par les médecins comparées aux données de la littérature:

Mesure adjuvante	Fardet et al. [111]	Bouarab [112]	Notre série
Regime sans sel	86%	82%	89,2%
Prescription du calcium et Vitamine D	59%	33%	76,7%
Protection gastrique	48%	35%	58,9%
Reduction des sucres rapides	62%	28%	53,5%
Activité physique régulière	70%	32%	51,7%
Regime hyperprotidique	27%	-	1,7%
Aucune mesure	-	-	0%

Ces données démontrent l'intérêt des mesures adjuvantes pour les patients sous corticothérapie prolongée, quoiqu'il n'existe pas un consensus concernant les mesures diététiques et l'exercice physique, ces mesures peuvent prévenir de nombreux effets indésirables potentiels du traitement.

Ces données de la littérature semblent corroborer les résultats de notre série.

2.5. Les modalités de surveillance :

Tableau XXX : Les modalités de surveillance selon les médecins généralistes en comparaison avec les données de la littérature :

Modalités de surveillance	Bouarab [112]	Notre étude
Glycémie à jeun	64%	87,5%
Prise régulière de la tension artérielle	88%	78,5%
Mesure du poids	89%	75%
Consultation ophtalmologique	-	26,7%
ECG	-	14,2%
Radiographie thoracique	-	5,3%
Aucune	3%	3,5%
Bilan Renal, albuminurie, protidémie	-	1,7%

Dans notre travail, la majorité des médecins généralistes ayant répondu au questionnaire utilisent plusieurs éléments de surveillance pour les patients sous corticothérapie au long cours.

Seul 3.5% des médecins ne font aucune surveillance auprès des patients.

Il semble que les résultats de notre étude corroborent avec ceux de l'étude Bouarab [112] sauf pour les paramètres suivants : Consultation ophtalmologique, ECG, Radiographie thoracique et bilan rénal qui n'ont pas été évalués dans cette étude (Bouarab).

En revanche, dans l'étude Fardet et al [65] des éléments de surveillance de base tels que le poids, la pression artérielle, la glycémie ou les taux de lipides ont rarement été évalués pendant l'exposition aux glucocorticoïdes.

Il est à noter que la surveillance de la corticothérapie au long cours permettra aux médecins de rester en alerte au moindre signe, pour prendre en charge le patient avant l'apparition des complications.

3. Discussion globale de notre étude :

Les médecins généralistes sont des prescripteurs de corticothérapies systémiques prolongées. Dans notre étude on a cherché entre autres à évaluer la perception qu'ils ont de la fréquence et de la gêne induite par les effets indésirables de ces traitements.

Pour ce faire, on a comparé la perception des effets secondaires de la corticothérapie par les médecins généralistes, les étudiants en médecine et le vécu réel des patients sous corticothérapie prolongée systémique.

Tableau XXXI : Comparaison de l'effet secondaire le plus gênant : Perception des médecins généralistes, étudiants et vécu des patients.

Effet secondaire	Médecins	Etudiants	Patients
Les troubles neuropsychiatriques	7.1%	0%	27.7%
L'insomnie	3,5%	1%	16,6%
Epigastalgies	5,3%	4%	16,6%
Prise de poids	53,5%	75%	16,6%
Infections à répétition	3,5%	1%	11,1%
Troubles ostéoarticulaires	0%	5%	5,5%
Troubles trophiques cutanés	7,1%	2%	5,5%
HTA	5,3%	3%	0%
OMI	3,5%	1%	0%
Diabète secondaire	10,7%	6%	0%
Cataracte	0%	1%	0%
Troubles menstruels	0%	1%	0%
Glaucome	0%	0%	0%

Cette étude nous a permis de montrer que la fréquence des troubles neuropsychiatriques et de l'insomnie était sous-estimée par les médecins généralistes alors que La prise de poids, l'HTA, le diabète secondaire, les troubles trophiques cutanés étaient surestimés par les praticiens.

Par ailleurs, les manifestations neuropsychiatriques étaient citées comme « effet indésirable le plus gênant » par 27.7 % des patients contre seulement 7.1 % des praticiens et 0% des étudiants.

Notre travail montre une discordance importante entre l'opinion des médecins et le vécu des patients concernant les troubles neuropsychiatriques et l'insomnie. Cette discordance existante entre la fréquence réelle de ces effets indésirables et la perception des praticiens peut être expliquée par le fait que ces manifestations neuropsychiatriques sont moins apparentes et moins évidentes à relever et que les patients ne les rapportent peut-être pas spontanément à

leur praticien. Une discordance de perception de la sévérité des effets indésirables entre les malades et les praticiens a déjà été mise en évidence pour des traitements lourds tels que les chimiothérapies [113]. Cette discordance était alors également maximale pour les effets indésirables « subjectifs ».

La prévalence des troubles neuropsychiatriques dus à la corticothérapie au long cours a été estimée à 15 % [114]. Leur présentation clinique est très variable, le plus souvent mineure, mais parfois grave, susceptibles de limiter l'autonomie et d'entraîner une non-observance thérapeutique, et il est souvent difficile de faire la part entre l'iatrogénie psychiatrique et les troubles neuropsychiatriques induits par une maladie chronique et invalidante.

Les malades sous-estiment les effets secondaires. En revanche, les troubles neuropsychiques sont sous-estimés par les médecins. Nous confirmons les données connues dans la littérature à propos des complications de la corticothérapie au long cours. Mais comme les études publiées par Perdoncini-Roux et al. [110] et Nassar et al. [109] nous confirmons la discordance d'appréciation des troubles neuropsychiques, qui sont sous-estimés par les médecins.

La notification directe de ces effets indésirables par les patients devrait probablement être incitée, notamment dans ce contexte de thérapies prolongées aux effets indésirables fréquents et en particulier pour les effets indésirables « subjectifs ».

Nous pensons que ces troubles neuropsychiatriques doivent être mieux pris en compte par les praticiens afin d'améliorer la prise en charge des patients recevant une corticothérapie systémique prolongée. S'il n'existe, à notre connaissance, aucune mesure adjuvante permettant de prévenir l'apparition de ces manifestations neuropsychiatriques, les patients doivent au moins pouvoir bénéficier d'une information détaillée concernant ces effets indésirables. Par ailleurs, les patients doivent être régulièrement évalués au cours du traitement afin de pouvoir éventuellement bénéficier d'une prise en charge adaptée.

Quoiqu'il en soit et malgré quelques limites méthodologiques, notre étude a montré que la fréquence et la gêne induite par certains des principaux effets indésirables d'une corticothérapie systémique semblaient sous-estimées par les praticiens. Puisque l'on sait que la

crainte des effets indésirables est la raison la plus fréquemment citée par les patients sous corticothérapie, cela montre que la présence d'effets indésirables peut altérer l'observance thérapeutique au cours de la plupart des thérapies prolongées (traitement anti-hypertenseur, traitement antirétroviral, traitement psychotrope. . .) [115][116]

Il est possible que la gêne induite par les effets indésirables du traitement altère la compliance à la corticothérapie. La sous-estimation de cette gêne par les praticiens peut conduire vers l'inobservance ce qui peut engendrer des complications néfastes pour la santé du patient.

Concernant les étudiants en fin de formation, leurs réponses aux questionnaires ont servi pour avoir une idée sur leur perception vis-à-vis des effets secondaires de la corticothérapie au long cours, en évaluant en partie la qualité de la formation. En se basant sur ces résultats, il paraît que les étudiants sous estiment la majorité des effets secondaires de la corticothérapie au long cours surtout les effets neuropsychiatriques et l'insomnie.

V. Recommandations :

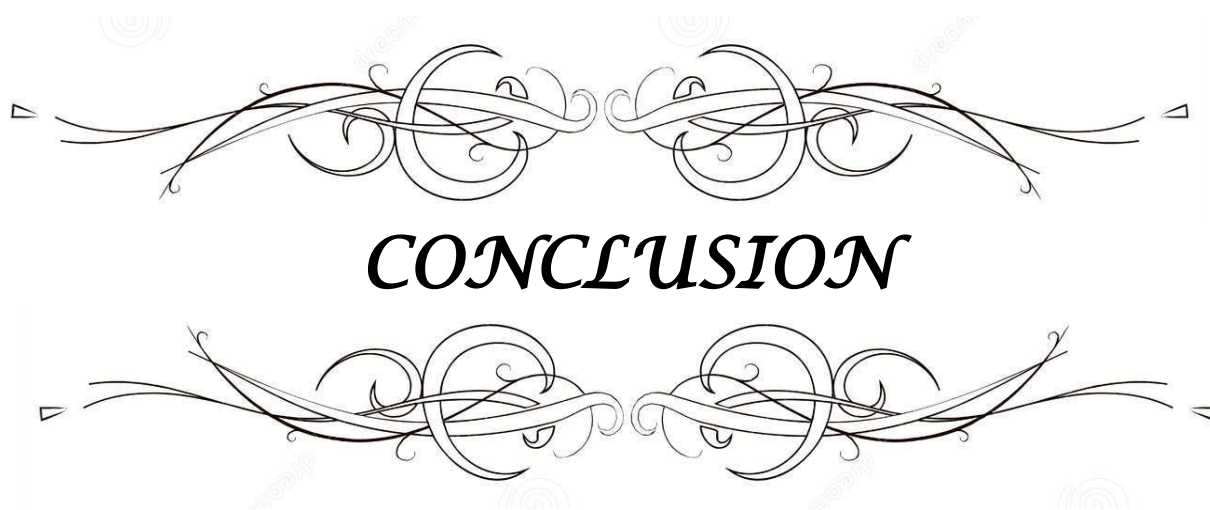
A partir des résultats de notre enquête, et des attentes des médecins généralistes participants, nous proposons des mesures et des règles de base dictées par le bon sens et des conseils pratiques établis à la lumière de la revue de littérature afin de continuer à faire bénéficier à nos patients de la corticothérapie au long cours et de ses résultats souvent spectaculaires tout en contre balançant au maximum leurs effets indésirables :

- Formation des étudiants et des jeunes généralistes, d'où l'intérêt des séminaires et des cours de simulation réalisés dans les facultés de médecine.
- Assurer l'actualisation des connaissances de nos généralistes par la réalisation : de formations médicales continues par l'organisation de conférences et de tables rondes fréquentes.

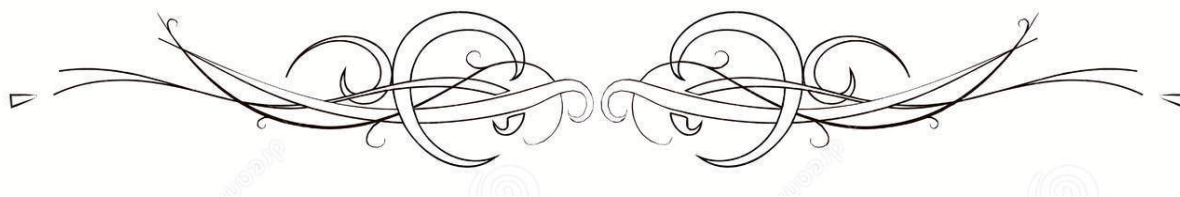
- Renforcement de la coordination entre le médecin généraliste et le spécialiste par la création d'un carnet de suivi du traitement par corticothérapie au long cours. Ce carnet pourrait être conservé par le patient, l'impliquant ainsi dans sa prise en charge et remis aux différents médecins et intervenants paramédicaux en charge du suivi, à chaque consultation.
- En ce qui nous concerne, nous avons pensé à l'élaboration d'un petit guide de bonne pratique à travers lequel nous espérons rendre service aux médecins généralistes en insistant sur les conduites nécessitant une amélioration et une actualisation, dans le cadre d'un retour d'information aux médecins.
- La nécessité d'avoir des recommandations nationales ou internationales.
- Expliquer au malade : Les bénéfices de son traitement, les risques, et les différentes mesures médicamenteuses et non médicamenteuses pour les minimiser.

Le but de cette explication est triple :

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



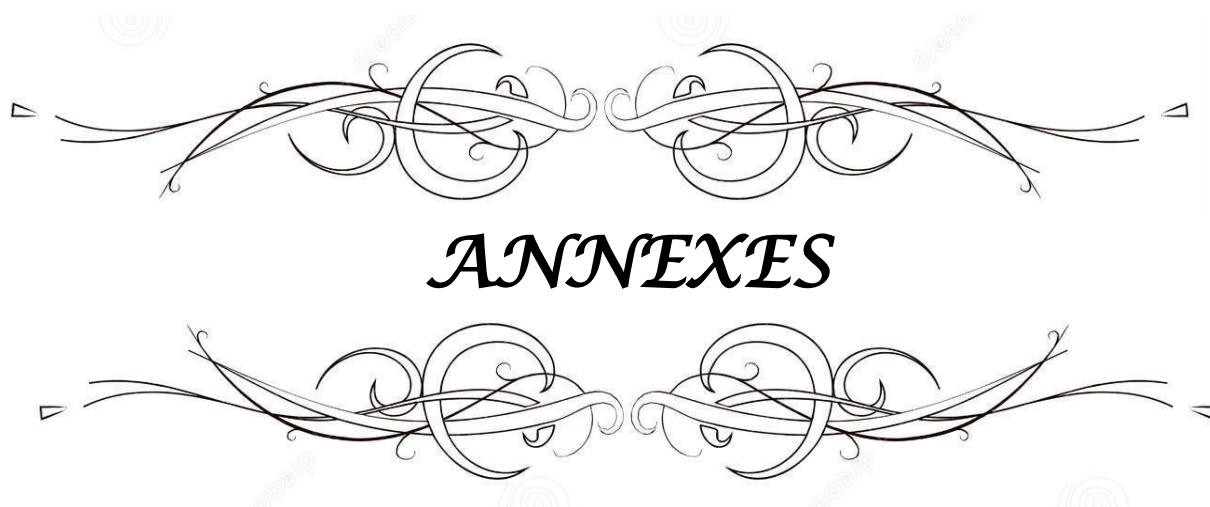
CONCLUSION



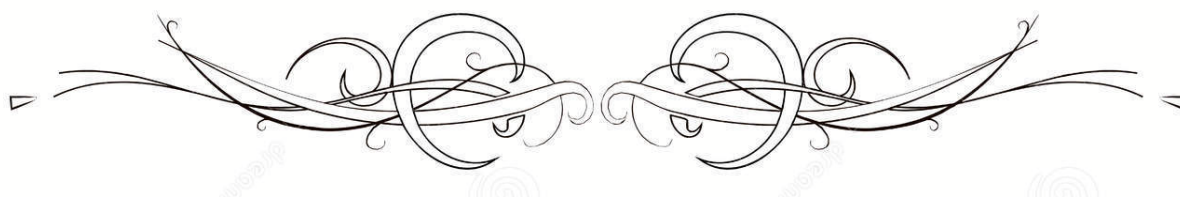
Les troubles neuropsychiatriques sont sous-estimés par les médecins généralistes. Ils sont une plainte, et une crainte majeure des patients. Leur évaluation devrait être systématique, ce qui pourrait améliorer la prise en charge des patients. Les conclusions issues de notre travail et de la littérature montrent qu'il existe une discordance entre la perception des médecins généralistes et le vécu des patients sous corticothérapie prolongée. Cela souligne l'importance de la relation entre le médecin et le patient en vue de mieux comprendre le ressenti des patients vis-à-vis de leur traitement.

Nous pensons qu'une vigilance accrue des praticiens pourrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients recevant une corticothérapie systémique prolongée et ainsi, peut-être, d'optimiser leur observance thérapeutique. De plus, lorsque les moyens permettant de contrôler ces effets indésirables sont limités, ce qui est le cas dans la plupart des effets indésirables corticoinduits, nous pensons que de meilleurs échanges médecin-malade sur ces effets indésirables perçus par les patients sont susceptibles de renforcer leur sentiment de prise en charge personnalisée et ainsi d'améliorer leur confort et leur vécu du traitement.

Une bonne information des patients concernant la nécessité de la corticothérapie pour améliorer leurs maladies chroniques et une prise en compte adaptée de paramètres tels que les effets indésirables et l'importance d'informer le prescripteur au moindre inconfort lié au traitement pourraient permettre de mieux contrôler les effets secondaires liés aux corticoïdes au long cours et de garantir une meilleure qualité de vie pour les patients.



ANNEXES



Annexe 1 : Evaluation de la perception des effets secondaires de la corticothérapie systémique prolongée : Questionnaire auprès des médecins généralistes et des étudiants.

1. Nombre d'années de pratique :

❖ *Une seule réponse possible.*

- < 5 ans
- 5 ans - 10 ans
- > 10 ans

2. Avez-vous déjà prescrit une corticothérapie systémique au long cours ?

❖ *Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

3. D'après votre expérience, les patients ayant reçu une corticothérapie systémique au long terme étaient :

❖ *Une seule réponse possible.*

- Femmes.
- Hommes.

4. Les principaux motifs de prescription de la corticothérapie systémique au long cours étaient :

❖ *Plusieurs réponses possibles.*

- Lupus érythémateux disséminé.
- Polyarthrite rhumatoïde.
- Asthme.
- BPCO.
- Néphropathies.
- Sclérose en plaques.
- Maladie de Behçet.
- Hémopathies.

- MICI.
- Myasthénie.
- Myosites inflammatoires.
- uvéites idiopathiques.
- PID.
- Sarcoïdose.
- Autre :

5. Quels sont les principaux effets secondaires que vous avez remarqué chez les patients sous corticothérapie systémique au long cours ? :

❖ *Plusieurs réponses possibles.*

- Prise de poids.
- Troubles trophiques cutanés.
- Diabète secondaire.
- Insomnie.
- Nervosité, anxiété, dépression, irritabilité.
- HTA
- Epigastralgies
- Infections à répétition.
- Œdèmes des membres inférieurs.
- Cataracte.
- Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale.
- Ostéoporose et fractures pathologiques.
- Troubles du cycle menstruel.
- Autre :

6. Quel est l'effet secondaire le plus fréquemment diagnostiqué chez vos patients (veuillez choisir une seule réponse) :

❖ *Une seule réponse possible.*

- Prise de poids.
- Troubles trophiques cutanés.
- Diabète secondaire.
- Nervosité, anxiété, dépression, irritabilité.
- HTA
- Epigastralgies.
- Infections à répétition .
- Œdèmes des membres inférieurs.
- Cataracte.
- Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale.

- Ostéoporose et fractures pathologiques.
- Troubles du cycle menstruel.
- Autre :

7. Quelles sont les mesures adjuvantes que vous avez proposé aux patients sous corticothérapie au long cours :

❖ *Plusieurs réponses possibles.*

- Régime sans sel.
- Prescription du calcium et Vitamine D.
- Protection gastrique.
- Réduction des sucres rapides.
- Activité physique régulière.
- Aucune mesure.
- Autre :

8. Quelles sont les modalités de surveillance prescrites ? :

❖ *Plusieurs réponses possibles.*

- Glycémie à jeun.
- Radiographie thoracique.
- Mesure du poids.
- Prise régulière de la tension artérielle.
- Consultation ophtalmologique.
- ECG.
- Aucune.
- Autre :

Annexe 2 : Evaluation de la perception des effets secondaires de la corticothérapie systémique prolongée : Questionnaire auprès des patients.

Ce questionnaire est destiné aux patients sous corticothérapie systémique au long cours.

*Obligatoire

1. Age :

❖ *Une seule réponse possible.*

- <20 ans
- 20–40
- 40–60
- >60

2. Sexe :

❖ *Une seule réponse possible.*

- Homme.
- Femme.

3. Maladie traitée :

❖ *Une seule réponse possible.*

- Lupus érythémateux disséminé.
- Asthme.
- Polyarthrite rhumatoïde.
- Sclérose en plaques.
- Maladie de Behçet.
- Néphropathies.
- Rhumatisme articulaire.
- Myasthénie.
- Sarcoïdose.
- Pneumopathies interstitielles diffuses.
- Myosites inflammatoires.
- Uvéites idiopathiques.

4. **Traitement prescrit : (molécule)**

5. **Posologie actuelle en (mg) :**

6. **Posologie maximale reçue :**

7. **Voie d'administration :**

Plusieurs réponses possibles.

- Voie orale.
- Bolus.

8. **Durée de traitement :**

❖ *Une seule réponse possible.*

- 3 mois
- 6 mois
- 1 an
- 2 ans
- 3 ans
- 4 ans
- > 5 ans

9. **Les effets secondaire possiblement induits :**

❖ *Plusieurs réponses possibles.*

- Prise de poids.
- Troubles trophiques cutanées.
- Diabète secondaire.
- Insomnie.
- Nervosité, anxiété, dépression, irritabilité.
- HTA
- Epigastralgies
- Infections à répétition.
- Ostéoporose et fractures pathologiques.
- Cataracte.
- Troubles du cycle menstruel.
- Œdèmes des membres inférieurs.
- Aucun.

10. L'effet secondaire le plus gênant :

- ❖ *Une seule réponse possible.*
 - Prise de poids.
 - Troubles trophiques cutanées.
 - Diabète secondaire.
 - Insomnie.
 - Nervosité, anxiété, dépression, irritabilité.
 - HTA.
 - Epigastralgies.
 - Infections à répétition.
 - Ostéoporose et fractures pathologiques.
 - Cataracte.
 - Troubles du cycle menstruel.
 - Œdèmes des membres inférieurs.
 - Aucun.

11. Selon vous, l'efficacité de votre traitement ?

- ❖ *Une seule réponse possible.*
 - Totalement inefficace.
 - Plutôt inefficace.
 - Plutôt efficace. q Très efficace.

12. Selon vous, votre traitement est ?

- ❖ *Une seule réponse possible.*
 - Très dangereux.
 - Plutôt dangereux.
 - Plutôt inoffensif.
 - Complètement inoffensif.



Résumé

Titre : Perception des effets secondaires de la corticothérapie au long cours chez les médecins généralistes.

Rapporteur : Professeur Hassan QACIF

Auteur : Assma ZAHID

Mots-clés : Perception ; Effets secondaires ; Corticothérapie ; Médecins généralistes ; Patients.

Objectif : L'objectif de notre étude est d'évaluer la perception des effets indésirables d'une corticothérapie systémique prolongée (> 3 mois) chez les médecins généralistes, et de la comparer aux gênes ressentis par les patients.

Participants et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective basée sur trois enquêtes descriptives transversales, menée au sein du service de médecine interne et le service de pneumologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech ; L'étude s'étale de Septembre 2018 à Février 2019. L'enquête a été menée à l'aide d'un questionnaire électronique composé de questions à choix simple ou à choix multiples et adressé par courriel (ou à l'aide de réseaux sociaux) aux médecins généralistes de Marrakech et aux étudiants de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

Dans ce questionnaire, il était demandé aux praticiens et aux étudiants d'estimer la fréquence et la gêne induite par les effets indésirables d'une corticothérapie systémique prolongée (c'est-à-dire, prescrite durant au moins trois mois). À titre indicatif, les résultats obtenus étaient comparés aux données fournies par des patients traités au long cours par corticoïdes, vus en consultations et qui rapportaient leur vécu du traitement en termes de fréquence des effets indésirables et de gêne induite.

Résultats : Les patients interrogés avaient une moyenne d'âge de 49ans et recevaient en moyenne les corticoïdes depuis 3 ans. La dose maximale moyenne prescrite était de 40.64

mg/jour, le plus souvent pour un lupus érythémateux disséminé (22,2%). 51,8 % ont présenté des effets indésirables neuropsychiatriques. L'effet indésirable considéré comme le plus gênant par les praticiens et les étudiants était la prise de poids (53,5%), le diabète secondaire (10,7%) et les troubles trophiques cutanés (7,1). Les signes neuropsychiatriques étaient significativement sous-estimés par les médecins (7,1 %) et par les étudiants (0%)

Conclusion : Les troubles neuropsychiatriques de la corticothérapie sont sous-estimés par les prescripteurs. L'évaluation régulière des patients au cours du traitement, avec recueil des effets secondaires systémiques, permettrait d'améliorer leur prise en charge.

Abstract

Title: General practitioner's perception of corticosteroid-induced adverse events.

Thesis reporter: Professor Hassan QACIF.

Author: Assma ZAHID

Keywords: Perception; Adverse events; Corticosteroids; General practitioners; Patients.

Purpose: The aim of our study is to assess general practitioner's perception of discomfort induced by adverse events of long-term (i.e.; > 3 months) corticosteroids and to compare it to the discomfort experienced by patients.

Materials and Methods: This is a prospective study based on three cross-sectional descriptive surveys conducted within the department of internal medicine and the pneumology department of the Military Hospital Avicenna in Marrakech; The study runs from September 2018 to February 2019. The survey was conducted using an electronic questionnaire consisting of simple-choice or multiple-choice questions and sent by email (or using social networks) to the general practitioners of Marrakech and to the students of the Faculty of Medicine and Pharmacy of Marrakech.

In this questionnaire, practitioners and students were asked to estimate the frequency and discomfort induced by the adverse effects of long-term corticosteroid therapy (that is, over or at three months). At the same time, corticosteroid-treated patients, consulting in the department of internal medicine and the department of pneumology and phtiseology, completed an anonymous questionnaire about the frequency and the discomfort caused by the adverse events of their therapy.

Results: The mean age of interviewed patients was 49 years, they received on average the steroids for 3 years. The average maximum dose prescribed was 40.64 mg / day, mainly for systemic lupus erythematosus (22.2%). 51.8% of our patients had neuropsychiatric adverse events. The most troublesome adverse event considered by general practitioners and students

was weight gain (53, 5%), diabetes (10, 7%) and trophic skin (7, 1%). Neuropsychiatric signs were significantly underestimated by physicians (7.1%) and by students (0%).

Conclusion: The discomfort caused by corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders is underestimated by general practitioners. Regular evaluation of patients under treatment, with systemic side effects collecting, would improve patient's medical care.

ملخص :

العنوان: تصور الأطباء العامين للأعراض الجانبية الناجمة عن العلاج بدواء الكورتيزون على المدى الطويل.

المشرف: الأستاذ حسن قاصف.

المؤلف: أسماء الزهيد.

الكلمات الأساسية: تصور- الأعراض الجانبية - الكورتيزون - الأطباء العامين - المرضى.

الهدف: الهدف من دراستنا هو تقييم تصور الأطباء العامين للأعراض الجانبية لدواء الكورتيزون على

المدى الطويل (أي < 3 أشهر) ومقارنتها بالإنزجاج الذي يعاني منه المرضى.

المواد و الطرق: أطروحتنا عبارة عن دراسة مستقبلية استطلاعية وصفية مستعرضة أجريت في قسم

الطب الباطني وقسم أمراض الرئة في المستشفى العسكري ابن سينا بمراكش؛ تمتد الدراسة من شتنبر 2018 إلى

فبراير 2019. تم إجراء الاستبيان باستخدام استطلاع إلكتروني يتكون من أسئلة ذات اختيار وحيد أو متعددة

الخيارات أرسل عبر البريد الإلكتروني (أو باستخدام شبكات التواصل الاجتماعي) إلى الأطباء العامين بمراكش

وطلاب كلية الطب والصيدلة بمراكش.

في هذا الاستبيان، طُلب من الأطباء والطلاب وصف الانزعاج الذي يعاني منه المرضى الناجم عن

الأعراض الجانبية للعلاج بدواء الكورتيزون على المدى الطويل (أي خلال ثلاثة أشهر أو أكثر). في الوقت نفسه،

تم ملأ الاستفتاء الخاص بالمرضى المعالجين بدواء الكورتيزون في قسم الاستشارات الطبية لمصلحة الطب الباطني

ومصلحة أمراض الرئة.

النتائج: كان متوسط عمر المرضى 49 عامًا، وتلقوا في المتوسط دواء الكورتيزون لمدة 3 سنوات. كان متوسط

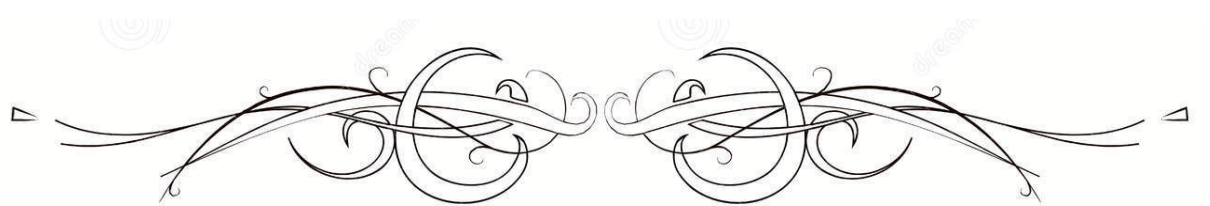
الجرعة القصوى الموصوفة هو 40.64 ملغ / يوم، والمرضى الأكثر علاجا كان هو الذئبة الحمراء (22.2%).

51.8% من المرضى اشتكوا من أعراض جانبية عصبية و نفسية. كان العرض الجانبي الأكثر إزعاجًا

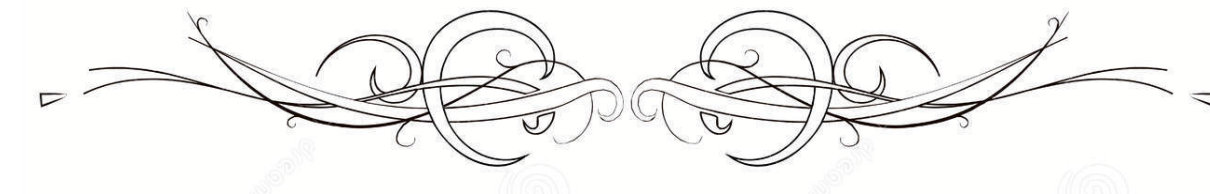
الذي تصوره الأطباء العامون والطلاب هو زيادة الوزن (53, 5%)، ومرض السكري (10,7%) والاضطرابات

الجلدية (7,1%)، أما الأعراض الجانبية العصبية و النفسية فقد تم التقليل من اهميتها بشكل ملحوظ من قبل الأطباء (7.1%) والطلاب (0%).

خلاصة: إن الإنزعاج الناتج عن الاضطرابات العصبية والنفسية الناجمة عن العلاج بالكورتيزون على المدى الطويل يستهان به من قبل الأطباء العاميين. التقييم المنتظم للمرضى تحت العلاج، مع مراقبة الأعراض الجانبية، من شأنه تحسين الرعاية الطبية للمريض.



BIBLIOGRAPHIE



1. **T. P. van Staa, H. G. Leufkens, L. Abenhaim, B. Begaud, B. Zhang, and C. Cooper,**
“Use of oral corticosteroids in the United Kingdom,” *QJM*, vol. 93, no. 2, p. p: 105–11, Feb. 2000.
2. **E. S. Wan, Q. Weiland, A. Bacarelli, V. J. Carrey, H. Bacherman, S. Rennard et al.,**
“Systemic Steroid Exposure Is Associated with Differential Methylation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 186, no. 12, pp. 1248–1255, Dec. 2012.
3. **B. Wechsler and O. Chosidow,**
Corticoïdes et corticothérapie. John Libbey Eurotext, 1997,157p.
4. **L. Fardet, A. Perdoncini–Roux, T. Blanchon, A. Kettaneh, K. Tiev, C. Turbelin,**
“Perception par les médecins internistes de la fréquence et de la gêne induite par les effets indésirables d’une corticothérapie systémique prolongée,” *La Rev. Médecine Interne*, vol. 30, no. 2, pp. 113–118, Feb. 2009.
5. **F. Chast,**
“Histoire de la corticothérapie,” *La Rev. Médecine Interne*, vol. 34, no. 5, pp. 258–263, May 2013.
6. **P. Roblot and D. Richard,**
Corticoïdes et corticothérapie. Hermann,1997, 418p.
7. **BRION N.,**
“Les corticoïdes et la corticothérapie: cure courte, urgence, cure prolongée, cas particuliers. Paris : APNET, 1995. 121 p.” .
8. **C. Lotfi, J. Kremer, B. Passaia, and I. Cavalcante,**
“The human adrenal cortex: growth control and disorders,” *Clinics*, vol. 73, no. Suppl 1, Oct. 2018.
9. **Gérard Gomez,**
“Cortisone et corticoïdes,” 2005. [Online]. Available: <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille5/CORTICOIDES.htm>. [Accessed: 15–Mar–2019].
10. **S. Chasserant, P. Kracht, M. Pavlovicht,**
“Chirurgie des surrénales Centre de chirurgie viscérale et digestive du Roannais,” 2006. [Online]. Available: <https://www.chirurgie-digestive-roannais.fr/chirurgie-des-surrenales/>. [Accessed: 15–Mar–2019].

11. **G. J. Tortora and B. Derrickson,**
Anatomie et physiologie. DE BOECK SUP; 5ème édition, 2017, 1240p.
12. **Medelli,**
"Les glandes surrénales – glossaire médical," 2010. [Online]. Available:
<https://www.medelli.fr/glossaire-medical/surrenale/>. [Accessed: 15-Mar-2019].
13. **C. Lotfi, J. Kremer, B. Passaia, and I. Cavalcante,**
"The human adrenal cortex: growth control and disorders," *Clinics*, vol. 73, no. Suppl 1, Oct. 2018.
14. **ALLAIN P.,**
"Glucocorticoïdes – Pharmacorama," 2003. [Online]. Available:
<https://www.pharmacorama.com>. [Accessed: 15-Mar-2019].
15. **W. Kanczkowski, M. Sue, and S. R. Bornstein,**
"The adrenal gland microenvironment in health, disease and during regeneration," 2017.
16. **FMPMC.,**
"Métabolismes des molécules–signaux – Objectifs au cours de Biochimie PCEM2 Biochimie métabolique et Régulations," 2015. [Online]. Available: <http://www.chups.jussieu.fr>. [Accessed: 16-Mar-2019].
17. **M. Pineton de Chambrun, B. Wechsler, and D. Saadoun,**
"Corticothérapie," *EMC – Trait. médecine AKOS*, vol. 8, no. 1, pp. 1-7, Jan. 2013.
18. **F. Naitali and H. Ghoualem,**
"Traitement Biologique d'un Corticoïde. Caractérisation des Paramètres Physico-Chimiques," 2014.
19. **T. J. Cole,**
"Glucocorticoid action and the development of selective glucocorticoid receptor ligands," 2006, pp. 269-300.
20. **N. C. Nicolaidis, A. N. Pavlaki, M. A. Maria Alexandra, and G. P. Chrousos,**
Glucocorticoid Therapy and Adrenal Suppression. MDText.com, Inc., 2000.
21. **D. Czock, F. Keller, F. M. Rasche, and U. Hussler,**
"Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids," *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 44, no. 1, pp. 61-98, 2005.

22. **S. Diederich, T. Scholz, E. Eigendorff, M. Quinkler, P. Exner *et al.*,**
“Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Synthetic Mineralocorticoids and Glucocorticoids: Receptor Transactivation and Prereceptor Metabolism by 11β -hydroxysteroid-dehydrogenases,” *Horm. Metab. Res.*, vol. 36, no. 06, pp. 423–429, Jul. 2004.
23. **P. J. Barnes,**
“Glucocorticosteroids: current and future directions,” *Br. J. Pharmacol.*, vol. 163, no. 1, pp. 29–43, May 2011.
24. **A. Mehta, N. Nadkarni, S. Patil, K. Godse, M. Gautam, and S. Agarwal,**
“Topical corticosteroids in dermatology,” *Indian J. Dermatology, Venereol. Leprol.*, vol. 82, no. 4, p. 371, 2016.
25. **A. Farkouh, P. Frigo, and M. Czejka,**
“Systemic side effects of eye drops: a pharmacokinetic perspective,” *Clin. Ophthalmol.*, vol. Volume 10, pp. 2433–2441, Dec. 2016.
26. **R. M. Paragliola, G. Papi, A. Pontecorvi, and S. M. Corsello,**
“Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus–Pituitary–Adrenal Axis,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, no. 10, p. 2201, Oct. 2017.
27. **L. Jacobson,**
“Hypothalamic–Pituitary–Adrenocortical Axis Regulation,” *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 34, no. 2, pp. 271–292, Jun. 2005.
28. **C. J. Jussieu.,**
“Pharmacologie des corticoïdes.” [Online]. Available: <http://www.chups.jussieu.fr>. [Accessed: 23–Mar–2019].
29. **J. M. Busillo and J. A. Cidlowski,**
“The five Rs of glucocorticoid action during inflammation: ready, reinforce, repress, resolve, and restore,” *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 24, no. 3, pp. 109–119, Mar. 2013.
30. **A. E. Coutinho and K. E. Chapman,**
“The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights,” *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 335, no. 1, pp. 2–13, Mar. 2011.
31. **H. Dussauze, I. Bourgault, L.–M. Doleris, J. Prinseau, A. Baglin, and T. Hanslik,**
“Corticothérapie systémique et risque infectieux,” *La Rev. Médecine Interne*, vol. 28, no. 12, pp. 841–851, Dec. 2007.

32. **Anthony J. Frew,**
"Glucocorticoids," *Clin. Immunol.*, p. 1165-1175.e1, Jan. 2019.
33. **A. L. Rose, B. E. Smith, and D. G. Maloney,**
"Glucocorticoids and rituximab in vitro: synergistic direct antiproliferative and apoptotic effects," 2002.
34. **W. Y. Almawi and O. K. Melemedjian,**
"Molecular mechanisms of glucocorticoid antiproliferative effects: antagonism of transcription factor activity by glucocorticoid receptor," 2002.
35. **R. P. Schleimer,**
"An overview of glucocorticoid anti-inflammatory actions," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 45, no. S1, pp. S3-S7, Jan. 1993.
36. **L. Wang, F.-S. Wang, and M. E. Gershwin,**
"Human autoimmune diseases: a comprehensive update," *J. Intern. Med.*, vol. 278, no. 4, pp. 369-395, Oct. 2015.
37. **J. R. Flammer and I. Rogatsky,**
"Minireview: Glucocorticoids in Autoimmunity: Unexpected Targets and Mechanisms," *Mol. Endocrinol.*, vol. 25, no. 7, pp. 1075-1086, Jul. 2011.
38. **J. Zhou, D. Liu, C. Liu, Z. Xang, X. Shen, Y. Chen *et al.*,**
"Glucocorticoids inhibit degranulation of mast cells in allergic asthma via nongenomic mechanism," *Allergy*, vol. 63, no. 9, pp. 1177-1185, Sep. 2008.
39. **B. Gabard P. Elsner C. Surber P. Treffel,**
Dermatopharmacology of Topical Preparations: A Product Development-Oriented approach - Google Books. 2000.
40. **FMPMC.,**
"Les dermocorticoides," 2016. [Online]. Available: <http://www.chups.jussieu.fr>. [Accessed: 04-Apr-2019].
41. **B. Lebrun-Vignes O. Chosidow,**
"Dermocorticoides," 2011.
42. **P. Zerah,**
"Les corticoïdes inhalés." [Online]. Available: <https://pharmacomedicale.org>. [Accessed: 06-Apr-2019].

43. **Vidal le dictionnaire médical.**,
“La classification des corticoides,” 2017. [Online]. Available: <https://www.vidal.fr>. [Accessed: 06-Apr-2019].
44. **O. Frankfurt and S. T. Rosen,**
“Mechanisms of glucocorticoid-induced apoptosis in hematologic malignancies: updates,” *Curr. Opin. Oncol.*, vol. 16, no. 6, pp. 553-563, Nov. 2004.
45. **K.-T. Lin and L.-H. Wang,**
“New dimension of glucocorticoids in cancer treatment,” *Steroids*, vol. 111, pp. 84-88, Jul. 2016.
46. **R. E. Coleman,**
“Glucocorticoids in cancer therapy,” *Biotherapy*, vol. 4, no. 1, pp. 37-44, Jan. 1992.
47. **J. Orgiazzi,**
“Thyroid autoimmunity,” *Presse Med.*, vol. 41, no. 12, pp. e611-e625, Dec. 2012.
48. **J. T. Nicoloff, D. A. Fisher, and M. D. Appleman,**
“The role of glucocorticoids in the regulation of thyroid function in man,” *J. Clin. Invest.*, vol. 49, no. 10, pp. 1922-1929, Oct. 1970.
49. **E. Charmandari, N. C. Nicolaidis, and G. P. Chrousos,**
“Adrenal insufficiency,” *Lancet*, vol. 383, no. 9935, pp. 2152-2167, Jun. 2014.
50. **A. K. Waljee, L. Wyndy, S. Govani, R. Stidham, S. Saini, J. Hou et al.,**
“Corticosteroid Use and Complications in a US Inflammatory Bowel Disease Cohort,” *PLoS One*, vol. 11, no. 6, p. e0158017, Jun. 2016.
51. **S. B. Hanauer,**
“New steroids for IBD: progress report,” *Gut*, vol. 51, no. 2, pp. 182-183, Aug. 2002.
52. **S. McGee,**
“Use of Corticosteroids in Treating Infectious Diseases,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 168, no. 10, p. 1034, May 2008.
53. **D. C. Dale and R. G. Petersdorf,**
“Corticosteroids and Infectious Diseases,” *Med. Clin. North Am.*, vol. 57, no. 5, pp. 1277-1287, Sep. 1973.

54. **C. Schneider–Gold, P. Gajdos, K. V Toyka, and R. R. Hohlfeld,**
“Corticosteroids for myasthenia gravis,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, Apr. 2005.
55. **A. Ciccone, S. Beretta, F. Brusaferrri, I. Galea, A. Protti, and C. Spreafico,**
“Corticosteroids for the long–term treatment in multiple sclerosis,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, Jan. 2008.
56. **M. N. El Alami and N. El Jazouli,**
“LA CORTICOTHERAPIE EN ORL GOITER SURGERY I PREGNANT WOMAM View project
Quality of life View project,” 2014.
57. **S. L. Vaden,**
“Glomerular Disease,” *Top. Companion Anim. Med.*, vol. 26, no. 3, pp. 128–134, Aug. 2011.
58. **C. M. Spies, C. Strehl, M. C. van der Goes, J. W. J. Bijlsma, and F. Buttgereit,**
“Glucocorticoids,” *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, vol. 25, no. 6, pp. 891–900, Dec. 2011.
59. **D. W. Cain and J. A. Cidlowski,**
“Immune regulation by glucocorticoids,” *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 17, no. 4, pp. 233–247,
Apr. 2017.
60. **S. Fernandez, P. Pralong, and J.–F. Nicolas,**
“L’ OEDÈME DE QUINCKE ET ANAPHYLAXIE,” 2012.
61. **J. Plojoux, O. Rutschmann, and T. Rochat,**
“Prise en charge de l’asthme aigu aux urgences,” vol. 7, no. 322, 2011.
62. **R. N. Richards,**
“Side Effects of Short–Term Oral Corticosteroids,” *J. Cutan. Med. Surg.*, vol. 12, no. 2, pp.
77–81, Mar. 2008.
63. **L. Mundell, R. Lindemann, and J. Douglas,**
“Monitoring long–term oral corticosteroids.,” *BMJ open Qual.*, vol. 6, no. 2, p. e000209, 2017.
64. **M. Melissa Brinn and M. Karin Hillenbrand,**
“Long–term Corticosteroid Use,” *Pediatr. Rev.*, vol. 30, no. 12, pp. 497–498, Dec. 2009.
65. **L. Fardet, I. Petersen, and I. Nazareth,**
“Monitoring of Patients on Long–Term Glucocorticoid Therapy,” *Medicine (Baltimore).*, vol.
94, no. 15, p. e647, Apr. 2015.

66. **M. C. van der Goes, J.W.G. Jacobs, M. Boers, T. Andrews, M.A.M. Blom-Bakers, F. Buttgereit *et al.*,**
“Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, no. 11, pp. 1913–1919, Nov. 2010.
67. **C. Alves, T. C. V. Robazzi, and M. Mendon,**
“Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations,” *J. Pediatr. (Rio. J.)*, vol. 84, no. 3, pp. 192–202, May 2008.
68. **Y. Fulla, L. Guignat, M.-A. Dugué, G. Assié, and X. Bertagna,**
“Exploration biologique de la fonction corticotrope,” *Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2009, no. 416, pp. 35–48, Nov. 2009.
69. **F. Retornaz, S. Boullu-Ciocca, A. Farcet, and C. Oliver,**
“Arrêt de la corticothérapie chez la personne âgée,” *Gériatrie Psychol. Neuropsychiatr. du Vieil.*, vol. 11, no. 4, pp. 361–366, Dec. 2013.
70. **M. S. Lionakis and D. P. Kontoyiannis,**
“Glucocorticoids and invasive fungal infections,” *Lancet*, vol. 362, no. 9398, pp. 1828–1838, Nov. 2003.
71. **K. L. Winthrop,**
“Serious infections with antirheumatic therapy: are biologicals worse?,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 65, no. suppl_3, pp. iii54–iii57, Nov. 2006.
72. **J. B. Rice, A. G. White, L. M. Scarpati, G. Wan, and W. W. Nelson,**
“Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review,” *Clin. Ther.*, vol. 39, no. 11, pp. 2216–2229, Nov. 2017.
73. **J. Compston,**
“Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update,” *Endocrine*, vol. 61, no. 1, pp. 7–16, Jul. 2018.
74. **J. A. Kanis, H. Johansson, A. Oden, O. Johnell, C. De laet, L. Melton, A. Tenenhouse *et al.*,**
“A Meta-Analysis of Prior Corticosteroid Use and Fracture Risk,” *J. Bone Miner. Res.*, vol. 19, no. 6, pp. 893–899, Jan. 2004.
75. **R. S. Weinstein,**

- “Glucocorticoid-Induced Bone Disease,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 1, pp. 62–70, Jul. 2011.
76. **T. P. van Staa, T. P. van Staa, T. P. van Staa, H. G. M. Leufkens, and C. Cooper,**
“The Epidemiology of Corticosteroid-Induced Osteoporosis: a Meta-analysis,”
Osteoporos. Int., vol. 13, no. 10, pp. 777–787, Oct. 2002.
77. **R. M. R. Pereira and J. Freire de Carvalho,**
“Glucocorticoid-induced myopathy,” *Jt. Bone Spine*, vol. 78, no. 1, pp. 41–44, Jan. 2011.
78. **F. Luca, M.-C. Taquet, and B. Goichot,**
“Insuffisance surrénalienne cortico-induite,” *La Rev. Médecine Interne*, vol. 34, no. 5, pp. 324–327, May 2013.
79. **A. Ricoux, M. Guitteny-Collas, A. Sauvaget, P. Delvot, P. Pottier, M. Hamidou et al.,**
“Troubles psychiatriques induits par la corticothérapie orale : mise au point sur la nature, l’incidence, les facteurs de risque et le traitement,” *La Rev. Médecine Interne*, vol. 34, no. 5, pp. 293–302, May 2013.
80. **B. Guillot,**
“Effets indésirables cutanés des glucocorticoïdes,” *La Rev. Médecine Interne*, vol. 34, no. 5, pp. 310–314, May 2013.
81. **J. Messer, D. Reitman, H. S. Sacks, H. Smith, and T. C. Chalmers,**
“Association of Adrenocorticosteroid Therapy and Peptic-Ulcer Disease,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 309, no. 1, pp. 21–24, Jul. 1983.
82. **H. O. Conn and T. Poynard,**
“Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy,” *J. Intern. Med.*, vol. 236, no. 6, pp. 619–32, Dec. 1994.
83. **F. Wolfe and D. J. Hawley,**
“The comparative risk and predictors of adverse gastrointestinal events in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a prospective 13 year study of 2131 patients,” *J. Rheumatol.*, vol. 27, no. 7, pp. 1668–73, Jul. 2000.
84. **E. Garbe, J. LeLorier, J.-F. Boivin, and S. Suissa,**
“Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids,” *Lancet*, vol. 350, no. 9083, pp. 979–982, Oct. 1997.
85. **A. Fel, E. Aslangul, and C. Le Jeune,**

- “Indications et complications des corticoïdes en ophtalmologie,” *Presse Med.*, vol. 41, no. 4, pp. 414–421, Apr. 2012.
86. **O. Chabre,**
“Syndromes de Cushing : physiopathologie, étiologie et principes thérapeutiques,” *Presse Med.*, vol. 43, no. 4, pp. 376–392, Apr. 2014.
87. **R. Pivonello, M. C. De Martino, M. De Leo, G. Lombardi, and A. Colao,**
“Cushing’s Syndrome,” *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 37, no. 1, pp. 135–149, Mar. 2008.
88. **R. L. Hopkins and M. C. Leinung,**
“Exogenous Cushing’s Syndrome and Glucocorticoid Withdrawal,” *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 34, no. 2, pp. 371–384, Jun. 2005.
89. **Collège des enseignants endocrinologie.,**
“Les manifestations du syndrome de Cushing,” 2011. [Online]. Available: <http://www.sfendocrino.org>. [Accessed: 15–Apr–2019].
90. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.,**
“Thesaurus des interactions médicamenteuses,” 2016.
91. **Vidal le dictionnaire médical,**
“Les contre-indications aux glucocorticoïdes,” 2017. [Online]. Available: <https://www.vidal.fr/>. [Accessed: 20–Mar–2019].
92. **E. Elefant,**
“Médicaments et grossesse Dr Elisabeth ELEFANT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes www.lecrat.org Hôpital Armand Trousseau Pathologies maternelles et grossesse Séminaire de formation continue à destination des sages-femmes Paris, 4 avril 2013.”
93. **P. J. Trainer,**
“Corticosteroids and Pregnancy,” *Semin. Reprod. Med.*, vol. 20, no. 4, pp. 375–380, 2002.
94. **K. Fluri et al.,**
“Method for confirmation of synthetic corticosteroids in doping urine samples by liquid chromatography–electrospray ionisation mass spectrometry,” *J. Chromatogr. A*, vol. 926, no. 1, pp. 87–95, Aug. 2001.
95. **L. Fardet, T. Hanslik, T. Blanchon, A. Perdoncini–Roux, A. Kettaneh, K.P. Tiev et al.,**

- “Mesures adjuvantes à une corticothérapie systémique prolongée : description des pratiques des médecins internistes français,” *La Rev. Médecine Interne*, vol. 29, no. 12, pp. 975–980, Dec. 2008.
96. **A. Sato, J. W. Funder, M. Okubo, E. Kubota, and T. Saruta,**
“Glucocorticoid-induced hypertension in the elderly relation to serum calcium and family history of essential hypertension,” *Am. J. Hypertens.*, vol. 8, no. 8, pp. 823–828, Aug. 1995.
97. **L. Fardet, A. Kettaneh, J. Gérol, C. Tolédano, K.-P. Tiev, and J. Cabane,**
“Effet à court terme des apports sodés sur la pression artérielle des patients recevant une corticothérapie systémique : étude prospective, randomisée, croisée,” *La Rev. Médecine Interne*, vol. 30, no. 9, pp. 741–746, Sep. 2009.
98. **J. Blacher, O. Henry, S. Czernichow, and M. Safar,**
“Régime hyposodé : pourquoi, comment ?,” *Médecine des Mal. Métaboliques*, vol. 5, no. 4, pp. 414–419, Sep. 2011.
99. **S. Kwon, K. L. Hermayer, and K. Hermayer,**
“Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia,” *Am. J. Med. Sci.*, vol. 345, no. 4, pp. 274–277, Apr. 2013.
100. **Arena, C.,**
“Corticoïde/cortisone et alimentation,” 2019. [Online]. Available: <https://cortisone-info.com/corticoides-et/alimentation/>. [Accessed: 20-Apr-2019].
101. **W. Berrady, R., Bono,**
“La prévention des effets secondaires d’une corticothérapie au long cours.,” 2010.
102. **The European Food Information Council.,**
“Food facts for healthy choices,” 2018. [Online]. Available: <https://www.eufic.org/en>. [Accessed: 20-Apr-2019].
103. **L. Sailer, G. Pugnet, and P. Arlet,**
“Corticothérapie systémique : les mesures d’accompagnement,” *La Rev. Médecine Interne*, vol. 34, no. 5, pp. 279–283, May 2013.
104. **F. F. HORBER, J. R. SCHEIDEGGER, B. E. GRUNIG, and F. J. FREY,**
“Evidence that Prednisone-Induced Myopathy Is Reversed by Physical Training*,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 61, no. 1, pp. 83–88, Jul. 1985.
105. **Baglin. M.,**
“Les traitements corticoïdes, conseils au patients,” 2013. [Online]. Available: <http://unt-ori2.crihan.fr/>. [Accessed: 21-Apr-2019].

106. **J. Compston, A. Cooper, C. Cooper, N. Gittoes, C. Gregson, N. Harvey *et al.*,**
“UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis.,” *Arch. Osteoporos.*, vol. 12, no. 1, p. 43, Dec. 2017.
107. **HAS,**
“Note de synthèse Prévention, diagnostic et traitement de l’ostéoporose,” 2006.
108. **O. Chosidow and B. Lebrun-Vignes,**
“Corticothérapie par voie générale,” *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 134, no. 12, pp. 942–948, Dec. 2007.
109. **K. Nassar, S. Janani, C. Roux, W. Rachidi, N. Etaouil, and O. Mkinsi,**
“La corticothérapie systémique au long cours : représentations des patients, perceptions des prescripteurs et observance thérapeutique,” *Rev. Rhum.*, vol. 81, no. 1, pp. 49–53, Jan. 2014.
110. **A. Perdoncini-Roux, T. Blanchon, T. Hanslik, A. Lassere, C. Turbelin, Y. Dorleans *et al.*,**
“Perception par les médecins généralistes de la gêne induite par les effets indésirables d’une corticothérapie systémique prolongée,” *Rev. Epidemiol. Sante Publique*, vol. 57, no. 2, pp. 93–97, Apr. 2009.
111. **M. Six, C. Morin, and L. Fardet,**
“Prescription des mesures adjuvantes aux corticothérapies systémiques prolongées en fonction de la spécialité du prescripteur,” *La Rev. Médecine Interne*, Jan. 2019.
112. **I. Bouarab *et al.***
“Prescription de la corticothérapie chez les généralistes de la ville de Marrakech,” 2018.
113. **E. Basch, A. Iasonos, T. McDonough, A. Barz, A. Culkin, M.G. Kris, H.I. Scher *et al.*,**
“Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study,” *Lancet Oncol.*, vol. 7, no. 11, pp. 903–909, Nov. 2006.
114. **R. Horne and J. Weinman,**
“Patients’ beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness,” *J. Psychosom. Res.*, vol. 47, no. 6, pp. 555–567, Dec. 1999.
115. **P. S. Sullivan, M. L. Campsmith, G. V. Nakamura, E. B. Begley, J. Schulden, and A. K. Nakashima,**
“Patient and Regimen Characteristics Associated with Self-Reported Nonadherence to Antiretroviral Therapy,” *PLoS One*, vol. 2, no. 6, p. e552, Jun. 2007.
116. **M. Lambert, P. Conus, P. Eide, R. Mass, A. Karow, S. Moritz, D. Golks *et al.*,**

“Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence,” *Eur. Psychiatry*, vol. 19, no. 7, pp. 415–422, Nov. 2004.



قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في ارتقادها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

تصور الأطباء العامين للأعراض الجانبية الناجمة عن العلاج بدواء الكورتيزون على المدى الطويل.

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 12 / 07 / 2019

من طرف

الأنسة أسماء الزهيد

المزداة في 05 مايو 1993 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

تصور- الأعراض الجانبية - الكورتيزون - الأطباء العامين - المرضى.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

م. زياني

أستاذ في الطب الباطني

ح. قاصف

أستاذ في الطب الباطني

ر. بوشنتوف

أستاذ في طب أمراض الصدر

س. قدوري

أستاذ مبرز في الطب الباطني

ن. زمرابي

أستاذ مبرز في طب أمراض الكلي

السيد

السيد

السيد

السيد

السيد