



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2008

THESE N° 72

LA CORTICOTHERAPIE GENERALE EN DERMATOLOGIE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2008

PAR

Mlle. **Imane REKKAB**

Née le 10/02/1982 à Youssoufia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Corticoïdes – Dermatologie – Effets secondaires

JURY

Mme. S. EL HASSANI

Professeur de Rhumatologie

Mr. S. AMAL

Professeur agrégé de Dermatologie-Vénéréologie

Mme. L. ESSAADOUNI

Professeur agrégée de Médecine Interne

Mme. F. ASRI

Professeur agrégée de Psychiatrie

Mme. N. AKHDARI

Professeur agrégée de Dermatologie-Vénéréologie

Mr. L. MAHMAL

Professeur agrégé d'Hématologie Clinique

PRESIDENTE

RAPPORTEUR

JUGES

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

DOYEN HONORAIRE : Pr. MEHADJI Badie-azzamann
VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FEDOUACH Sabah
: Pr. AIT BEN ALI Said
: Pr. BOURAS Najib

ADMINISTRATION

DOYEN : Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
VICE DOYEN A LA RECHERCHE ET : Pr. Ahmed OUSEHAL
COOPERATION : Pr. Abdelmounaim ABOUSSAD
VICE DOYEN AUX AFFAIRES
PEDAGOGIQUES

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
Pr. BOUSKRAOUI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. EL IDRISSE DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Omar	Radiologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie

PROFESSEURS AGREGES

Pr. ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BEN ELKHAIAI	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohamed	Urologie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. SAMKAOUI	Mohamed	Anesthésie-Réanimation
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie
Pr. NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie

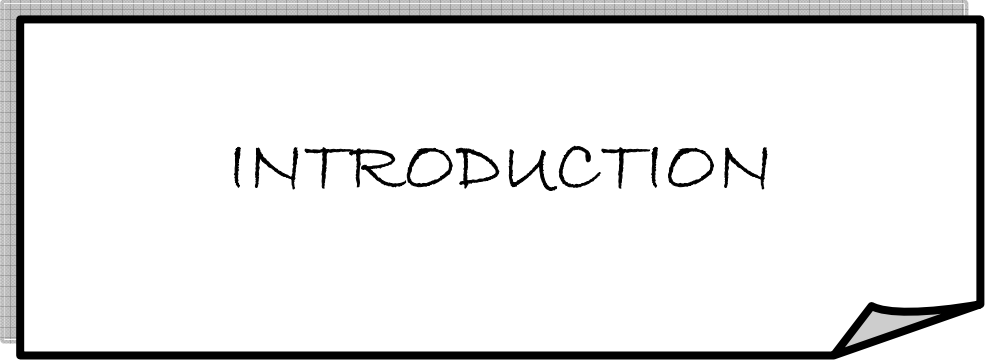
PROFESSEURS ASSISTANTS

Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. ADMOU	Brahim	Immunologie
Pr. AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
Pr. ATTAR	Hicham	Anatomie - Pathologique
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophthalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie
Pr. CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
Pr. DAHAMI	Zakaria	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie - Réparatrice
Pr. HERRAG	Mohamed	Pneumo-Phtisiologie
Pr. KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAOUAD	Inas	Néphrologie
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo - Phtisiologie
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. TASSI	Nora	Maladies - Infectieuses
Pr. ZOUGARI	Leila	Parasitologie –Mycologie

INTRODUCTION.....	1
PATIENTS ET METHODES	3
RESULTATS.....	5
I-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	6
1-Le sexe.....	6
2-L'âge	6
3-La situation familiale.....	7
4-Le niveau social.....	8
II-PATHOLOGIES DERMATOLOGIQUES TRAITEES PAR CORTICOTHERAPIE GENERALE.....	9
1-Les dermatoses bulleuses.....	9
2-Les maladies de système.....	10
3-Les dermatoses neutrophiliques.....	12
4-Les toxidermies	13
5-Les Pelades.....	13
6-Les autres pathologies.....	13
III-MODALITES DE PRESCRIPTION.....	13
1-Les dermatoses bulleuses.....	13
2-Les maladies de système.....	18
3-Les dermatoses neutrophiliques.....	22
4-Les toxidermies	23
5-La Pelade	24
6-Les autres pathologies.....	24
IV-TRAITEMENT ADJUVANT ET TRAITEMENT ASSOCIE	25
1-Traitement adjuvant	25
2-Traitement associé	25
V-EVOLUTION ET SUIVI.....	25
1-Les dermatoses bulleuses.....	28
2-Les maladies de système.....	29

3-Les dermatoses neutrophiliques	31
4-Les Pelades.....	31
5- Les toxidermies	31
6-Les autres pathologies.....	32
VI-SURVEILLANCE.....	32
VII-COMPLICATIONS.....	33
1-Complications métaboliques	33
2-Complications cutanées.....	34
3-Complications ostéo-musculaires.....	35
4-Complications psychiques	36
5-Complications oculaires.....	36
6-Complications infectieuses.....	36
7-Anomalies hématologiques.....	38
DISCUSSION.....	40
I-GENERALITES.....	41
II-PATHOLOGIES DERMATOLOGIQUES TRAITEES PAR CORTICOTHERAPIE GENERALE.....	48
1-Pathologies nécessitant une corticothérapie prolongée..	49
1-1-Pemphigus.....	49
1-2-Pemphigoïde bulleuse.....	51
1-3-Lupus.....	52
1-4-Pelade.....	53
1-5-Sclérodermie.....	55
1-6-Maladie de Behçet.....	56
1-7-Dermatomyosite.....	56
1-8-Sacoïdose.....	57
1-9-Pemphigoïde gestationnis.....	58
1-10-Epidermolyse bulleuse acquise.....	59
1-11-Dermatite herpétiforme.....	59
1-12-dermatose à IgA linéaire.....	60

1-13-Pyoderma gangrenosum.....	60
1-14-Autres pathologies.....	61
2-Les pathologies nécessitant une corticothérapie en courte durée ou en traitement d'appoint	64
1-Toxidermies.....	64
2-Syndrome de Sweet.....	65
3-Maladie de Jessner et Kanof.....	65
III-COMPLICATIONS DE LA CORTICOTHERAPIE GENERALE...	66
1-complications métaboliques.....	66
2-Complications ostéo-musculaires.....	71
3-Complications psychiatriques	75
4-Complications oculaires.....	77
5-Complications infectieuses.....	80
6-Autres complications de la corticothérapie.....	86
IV-RECOMMANDATIONS.....	90
1-Bilan préalable.....	90
2-Mesures diététiques.....	91
3-Mesures médicamenteuses.....	91
4-Surveillance de la corticothérapie.....	93
5-Règles de dégression.....	93
CONCLUSION.....	95
RESUMES	
ANNEXES	
BIBLIOGRAPHIE	



INTRODUCTION

Depuis les années 1950, la corticothérapie générale a constitué une révolution dans la prise en charge de nombreuses maladies.

A base de glucocorticoïdes qui sont de puissantes molécules anti-inflammatoires, immunosuppressives, antiprolifératives et cytotoxiques, elle a acquis un droit de cité en dermatologie et demeure aujourd'hui un des médicaments les plus efficaces et les plus prescrits surtout au long cours.

La corticothérapie est une thérapeutique symptomatique qui ne vise pas à supprimer les facteurs étiologiques inconnus et inaccessibles de la pathologie traitée, mais qui cherche à s'opposer à ses manifestations cliniques par son effet anti-inflammatoire ou immunosuppresseur qui sont les deux propriétés recherchées en pratique dermatologique.

Malgré les bénéfices indiscutables des glucocorticoïdes, leurs nombreux effets secondaires surtout dans les traitements prolongés leur ont donné fâcheuse réputation. La corticothérapie étant dans la plupart des cas irremplaçable, on ne doit donc être ni <corticophile> ni <corticophobe> ; la prescrire demeure un choix raisonné entre les risques de la maladie elle-même et les risques du traitement qui doivent être appréciés en fonction de chaque cas particulier.

A la lumière de ces données nous proposons cette étude qui cherche à préciser les indications de la corticothérapie générale en dermatologie ainsi que les doses prescrites, les résultats obtenus et les effets secondaires.



PATIENTS
ET
METHODES

I. Patients

Cette étude a inclus rétrospectivement de Juillet 2002 au Décembre 2007 tous les patients hospitalisés au service de dermatologie du CHU MOHAMMED VI à MARRAKECH ayant reçu une corticothérapie générale pour une affection déterminée.

Notre travail porte sur une série de 121 cas.

II. Méthodes

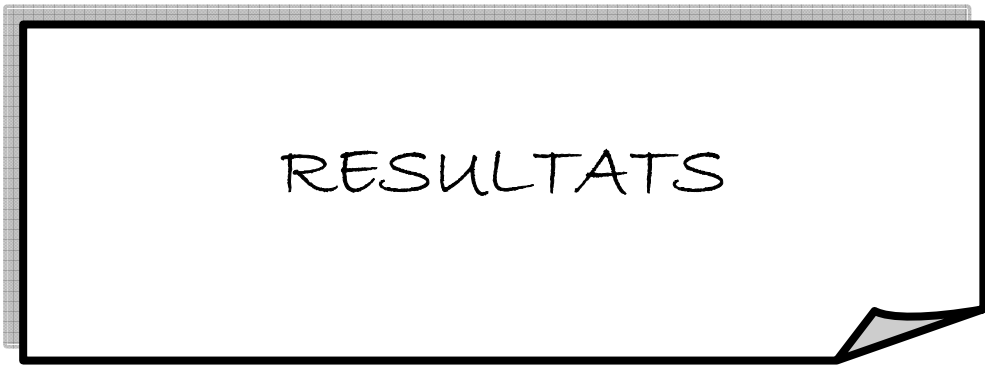
Les informations ont été extraites du dossier médical et relevées sur une fiche d'exploitation (annexe1) qui comportait les éléments suivants :

- Les données épidémiologiques : sexe, âge, niveau socio-économique et culturel
- Le diagnostic en dermatologie
- Les doses de la corticothérapie (d'attaque et d'entretien)
- La durée du traitement
- Le traitement associé (immunosuppresseurs)
- L'évolution de la pathologie sous corticoïdes
- Les complications détectées

Et nous avons comparé nos résultats à ceux de la littérature.

III. Analyse

L'analyse statistique a été réalisée au laboratoire d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech. Le logiciel utilisée était le SPSS version 10.



RESULTATS

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

121 dossiers ont été exploités sur cette période de 5 ans et demi, représentant 11 % des patients hospitalisés en dermatologie.

1-Le sexe

Parmi les 121 patients, 83 étaient de sexe féminin soit 68% de la population étudiée et 38 étaient de sexe masculin soit 32%.

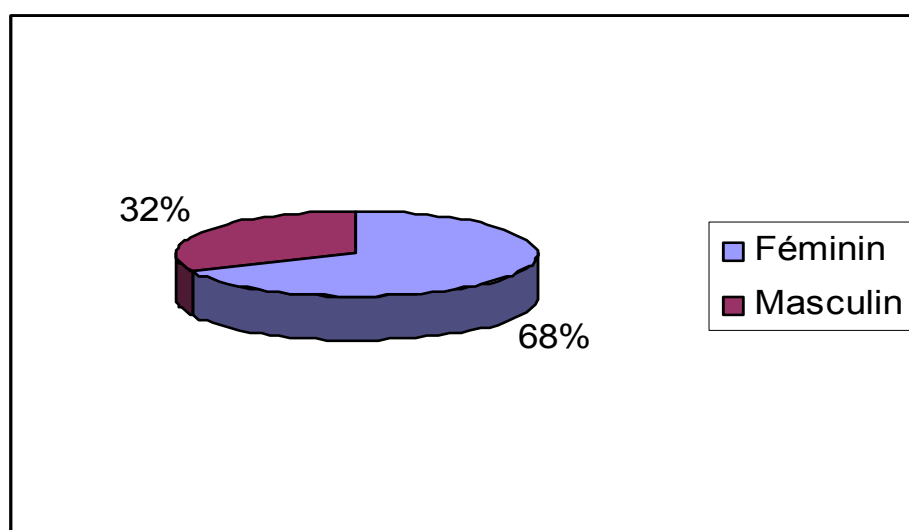


Fig 1: Répartition des patients selon le sexe

2-L'âge

L'âge moyen des patients recrutés était de 41,5ans avec des âges extrêmes allant de 6mois à 83 ans.

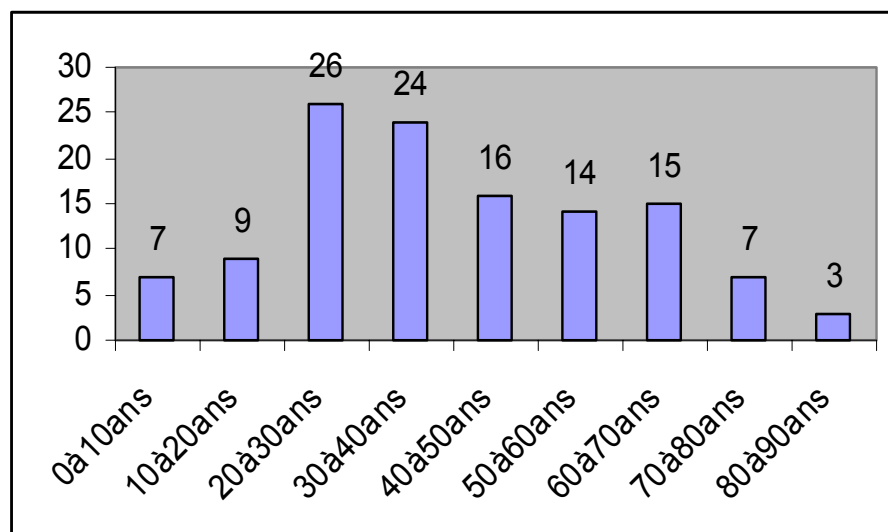


Fig2: Répartition des patients selon L'âge

3-La situation familiale

L'étude du statut matrimonial a révélé que 61 % des patients étaient mariés, 26 % étaient célibataires y compris 11 enfants, 11 % étaient veufs et 2 % étaient divorcés.

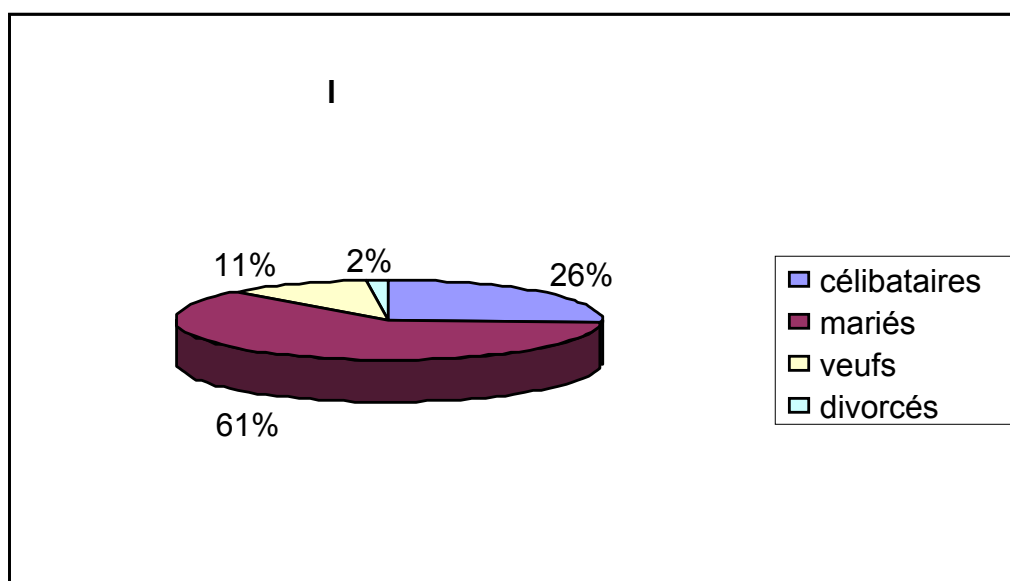


Fig3: Le statut matrimonial des patients

4-Le niveau social

4-1 Niveau d'instruction:

75% des patients étaient illettrés, les 25% restant avaient des niveaux d'instruction différents.

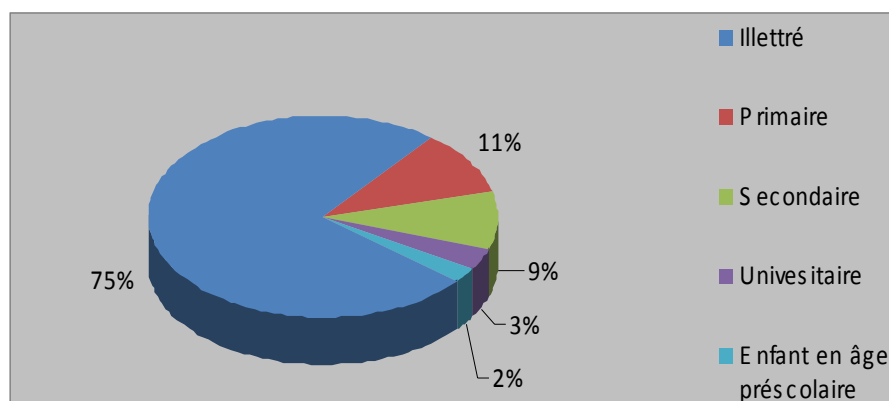


Fig5:Répartition des patients selon le niveau d'instruction

4-2 Niveau économique

83% de nos patients étaient de bas niveau économique.

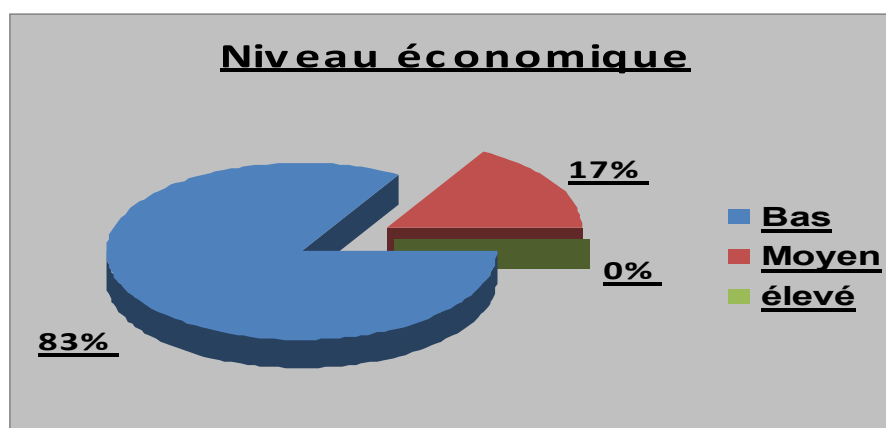


Fig6:Répartition des patients selon le niveau économique

4-3 Profession

L'étude de l'activité professionnelle a révélé la prédominance de patients sans activité professionnelle rémunérée soit 60,3%.

Tableau 1:Activité professionnelle des patients

Type de profession	Nombre de patients	pourcentage
Fonctionnaire	5	5%
Employé	10	8,2 %
Agriculteur	11	9,09%
Divers	6	4,9 %
Sans	89	60,3%

II PATHOLOGIES DERMATOLOGIQUES TRAITEES PAR CORTICOTHERAPIE GENERALE

1-Les dermatoses bulleuses

Les dermatoses bulleuses représentaient 52% des pathologies traitées par corticothérapie générale en dermatologie, dominées par le pemphigus (60,3% des dermatoses bulleuses)(fig7,fig8).

Tableau 2:Les dermatoses bulleuses traitées par corticothérapie générale

Pathologie	Nombre de patients	Pourcentage
Pemphigus	38	60,3%
Pemphigoïde bulleuse	14	22,7%
Pemphigoïde gestationnis	3	4,5%
Epidermolyse bulleuse acquise	2	3%
Dermatite herpétiforme	2	3%
Dermatose à IgA linéaire	2	3%
Erythème polymorphe	1	1,5%



Fig 7 : Lésions cutanées au niveau du tronc au cours du pemphigus séborrhéique



Fig 8 : Lésions cutanées étendues au cours du pemphigus superficiel

2- Les maladies de système

Les maladies de système représentaient 27% des pathologies corticotraitées, avec une prédominance du lupus (30,3%des maladies de système) (fig9), suivi par la maladie de Behçet(24,2%), la sclérodermie (24,2%) et la dermatomyosite(9,09%) (fig10).

Tableau3:Les maladies de système traitées par corticothérapie générale

Pathologie	Nombre de patients	Pourcentage
Lupus	10	30,3%
Maladie de Behçet	8	24,2%
Sclérodermie	8	24,2%
Dermatomyosite	3	9,09%
Syndrome de chevauchement	1	3,03%
Purpura rhumatoïde	1	3,03%
Sarcoïdose	2	6,06%



Fig 9 : Lésions cutanées au cours du lupus



Fig10 : Lésions cutanées au niveau du visage au cours de la dermatomyosite

3-Les dermatoses neutrophiliques

Les dermatoses neutrophiliques représentaient 7% des pathologies corticotraitées, il s'agissait du syndrome de Sweet(62,5%)(fig11)et du pyoderma gangrenosum(37,5%)(fig12).

Tableau4:Les dermatoses neutrophiliques traitées par corticothérapie générale

Pathologie	Nombre de patients	Pourcentage
Sd de Sweet	5	62,5%
Pyoderma gangrenosum	3	37,5%



Fig11:Lésions cutanées au cours du syndrome de Sweet



Fig12 :Ulcération cutanée au cours du pyoderma gangrenosum

4-Les toxidermies

Les toxidermies médicamenteuses représentaient 5% des dermatoses corticotraitées, l'exanthème maculo-papuleux était la forme la plus fréquente (50% des toxidermies).

Tableau 5: Les toxidermies médicamenteuses traitées par corticothérapie générale

Pathologie	Nombre de patients	Pourcentage
Exanthème maculo-papuleux	3	50%
Syndrome de Lyell	2	33,2%
Pustulose exanthématique aiguë généralisée	1	16,6%

5-La pelade

La pelade représentait 7% des pathologies corticotraitées (9 patients).

6-Autres pathologies

Les autres pathologies représentaient 2,4% des pathologies corticotraitées en dermatologie. Ils s'agissait d'un cas de syndrome de Wells, un cas de maladie de Jessner et Kanof, et un cas d'un hémangiome chez un nourrisson de 6 mois.

III-MODALITES DE PRESCRIPTION

1-Les dermatoses bulleuses

1-1 La dose du traitement d'attaque:

Les doses prescrites en cas de dermatoses bulleuses variaient de 0,5mg/kg/j dans 27% des cas à 1,5mg/kg/j dans 3% des cas, selon l'état initial et l'étendue des lésions.

La dose de 1mg/kg/j était la plus prescrite dans 68,2% des cas.

Tableau 6: Les doses de corticothérapie prescrites pour les dermatoses bulleuses

Dose du traitement d'attaque	Nombre de patients		
		pourcentage	Indication
0,5 mg/kg/j	17	26,9%	-Pemphigus :6 - Pemphigoïde bulleuse :5 - Pemphigoïde gestationnis :2 -érythème polymorphe :1 -Epidermolyse bulleuse acquise :2 -Dermatose à IgA linéaire :1
0,75 mg/kg/j	1	1,5%	-Pemphigus
1 mg/kg/j	43	68,2%	-Pemphigus :30 - Pemphigoïde bulleuse :9 -Dermatose à IgA linéaire :1 -Dermatite herpétiforme :1 -Epidermolyse bulleuse acquise :1 - Pemphigoïde gestationnis :1
1,5 mg/kg/j	2	3%	-Pemphigus -Dermatite herpétiforme

1-2 La durée du traitement

La durée du traitement variait selon l'étendue des lésions et l'évolution sous traitement.

a- La durée du traitement d'attaque:

La durée du traitement d'attaque variait de 4 semaines dans 34,9% des cas à plus de 20 semaines dans 4,76% des cas.

Tableau7:La durée du traitement d'attaque dans les dermatoses bulleuses

Durée du traitement d'attaque(semaine)	Nombre de patients	pourcentage	Indication
<4 SE	22	34,9%	–Pemphigus :11 – Pemphigoïde bulleuse :4 – Pemphigoïde gestationnis :2 –Epidermolyse bulleuse acquise :2 –Dermatite herpétiforme :1 –Erythème polymorphe :1 –Dermatose à IgA linéaire :1
4SE à 8SE	26	41,2%	Pemphigus :14 – Pemphigoïde bulleuse :9 –Dermatose à IgA linéaire :1 –Pemphigoïde gestationnis :1 –Dermatite herpétiforme :1
9SE à 12SE	6	9,5%	–Pemphigus :5 – Pemphigoïde bulleuse :1
13SE à 16SE	4	6,35%	–Pemphigus :4
17SE à 20SE	1	1,59%	–Pemphigus :1
>20SE	3	4,76%	–Pemphigus :3

b-La durée du traitement d'entretien:

La durée du traitement d'entretien variait selon l'évolution d'un mois dans 17,46% des cas à plus de 24 mois dans 4,46% des cas.

Tableau8: La durée du traitement d'entretien dans les dermatoses bulleuses

Durée du traitement d'entretien (mois)	Nombre de patients	Pourcentage	indication
<1 mois	11	17,46%	-Pemphigus :7 - Pemphigoïde gestationnis :1 -Erythème polymorphe :1 -Dermatose à Ig A linéaire :1 -Dermatite herpétiforme :1
1 mois à 6mois	16	25,40%	-Pemphigus :10 - Pemphigoïde bulleuse :5 - Pemphigoïde gestationnis:1
7mois à 12mois	9	14,29%	-Pemphigus :2 - Pemphigoïde bulleuse :1
13mois à 24mois	3	4,76%	-Pemphigus :2 - Pemphigoïde bulleuse :1
>24mois	3	4,76%	-Pemphigus :2 -Pemphigoïde bulleuse :1

1-3 La dégression:

La dégression était très variable d'un cas à un autre, les modalités les plus utilisées étaient:5mg tous les 10 jours dans 19,05% des cas et 5mg toutes les semaines dans 15,87% des cas.

Tableau9–Les modalités de dégression dans les dermatoses bulleuses

Dégression	indication	pourcentage
5mg/semaine	–Pemphigus :6 – Pemphigoïde bulleuse :2 –Dermatose à IgA linéaire :1 –Pemphigoïde gestationnis :1	15,87%
5mg/10jours	–Pemphigus :9 – Pemphigoïde bulleuse :2 –Pemphigoïde gestationnis :1	19,05%
5mg/2semaines	–Pemphigus :5 –Pemphigoïde bulleuse :2	11,1%
5mg/3semaines	–Pemphigus :3 – Pemphigoïde bulleuse :1	6,35%
5mg/4semaines	–Pemphigus :1 –Pemphigoïde gestationnis :1	3,17%
10mg/15jours	–Pemphigus:1	1,59%
5mg/2jours	–Dermatite herpétiforme :1 –Pemphigus :1 –Erythème polymorphe :1	4,76%

1-4 Les types de cures :

Les dermatoses bulleuses étaient traitées par corticothérapie en cure continue seule dans 71,4% des cas et en association à des bolus de méthylprednisolone dans 28,6% des cas.

Tableau 10:Les modalités de prescription de la corticothérapie dans les dermatoses bulleuses

Modalité	Nombre de patients	pourcentage	indication
Corticothérapie continue seule	45	71:4%	–Pemphigus – Pemphigoïde bulleuses –Epidemolyse bulleuse –Dermatite herpétiforme – Pemphigoïde gestationnis –Erythème polymorphe
Corticothérapie continue +Bolus	18	28,6%	–Pemphigus – Pemphigoïde bulleuse

2-Les maladies de système

1-1 La dose du traitement d'attaque

Les doses prescrites variaient de 0,5mg/kg/j dans 30,3% des cas à 2mg/kg/j dans 3,03% (1 cas de dermatomyosite); selon l'état clinique et paraclinique des malades.
1 mg/kg/j était la dose la plus prescrite dans 57,6%.

Tableau 11: Les doses de corticothérapie prescrites dans les maladies de système

Dose	Nombre de patients	pourcentage	Indication
0,5 mg/kg/j	10	30,3%	-Sclérodermie :6 -Lupus :3 -Sarcoïdose :1
0,75 mg/kg/j	2	6,06%	-Sarcoïdose -Sclérodermie
1 mg/kg/j	19	57,6%	-Lupus :8 -Maladie de Behçet :7 -Dermatomyosite :2 -Sclérodermie :1 -Purpura rhumatoïde :1
1,5 mg/kg/j	2	6,06%	-Syndrome de chevauchement -Maladie de Behçet
2 mg/kg/j	1	3,03%	-Dermatomyosite

1-2 La durée du traitement

La durée du traitement variait selon l'étendue des lésions cutanées, l'atteinte d'autres organes et la réponse clinique.

a- La durée du traitement d'attaque

La durée du traitement d'attaque variait de 4 semaines dans 9% des cas à plus de 20 semaines dans 12% des cas.

Tableau 12:La durée du traitement d'attaque dans les maladies de système

Durée du traitement d'attaque (semaine)	Nombre de patients	pourcentage	Indication
4 SE	3	9,09%	-Lupus :2 -Dermatomyosite :1
4SE à 8SE	16	48,5%	-Lupus :7 - Maladie de Behçet :4 -Sclérodermie :3 -Sarcoïdose :1 -Purpura rhumatoïde :1
9SE à 12SE	6	18,18%	-Maladie de Behçet :3 -Sclérodermie :1 -Syndrome de chevauchement :1 -Lupus :1
13SE à 16SE	1	3,03%	- Maladie de Behçet :1
17SE à 20SE	3	9,09%	-Sarcoïdose :1 -Dermatomyosite :1 -Sclérodermie :1
>20SE	4	12,12%	-Sclérodermie :3 -Dermatomyosite :1

b-La durée du traitement d'entretien:

La durée du traitement d'entretien variait selon l'évolution de la pathologie sous corticothérapie, allant d'un mois dans 9% des cas à plus de 24 mois dans 15,1% des cas.

Tableau 13:La durée du traitement d'entretien dans les maladies de système

Durée du traitement d'entretien(mois)	Nombre de patients	pourcentage	indication
<1 mois	3	9,09%	-Lupus :1 -Dermatomyosite :1 - Maladie de Behçet :1
1 mois à 6mois	6	18,1%	-Sclérodermie :3 -Lupus :2 - Maladie de Behçet :1
7mois à 12mois	3	9,09%	- Maladie de Behçet :2 -Sclérodermie :1
13mois à 24mois	7	21,2%	Lupus :4 - Maladie de Behçet :1 -Dermatomyosite :1 -Syndrome de chevauchement :1
>24mois	5	15,1%	-Sclérodermie :3 -Sarcoïdose :2

1-3 La dégression:

La dégression variait selon l'évolution clinique,les modalités de dégression les plus utilisées étaient:5mg tous les 10 et 15 jours dans 30% des cas .

Tableau14 :Les modalités de dégression dans les maladies de système

Dégression	pourcentage	indication
5mg/semaine	9,09%	-Lupus :1 - Maladie de Behçet :2
5mg/10jours	15,1%	-Dermatomyosite :1 -Lupus :1 - Maladie de Behçet :1 -Sarcoïdose :1 -Syndrome de chevauchement :1
5mg/2semaines	15 ,1%	-Sclérodermie :3 -Lupus :1 -Purpura rhumatoïde :1
5mg/4semaines	12,1%	-Lupus :1 -Sarcoïdose :1 -Sclérodermie :2
10mg/10jours	3,03%	- Maladie de Behçet :1
10mg/15jours	3,03%	- Maladie de Behçet:1
2,5mg/mois	3,03%	-Sclérodermie

1-4 Les types de cures:

66%des patients atteints de maladies de système avaient reçu la corticothérapie en cure continue seule et en association à des bolus de méthylprednisolone dans 33% des cas.

Tableau 15:Les modalités de prescription de la corticothérapie dans les maladies de système.

Modalité	Nombre de patients	pourcentage	indication
Corticothérapie continue seule	22	66%	-Sarcoïdose -Dermatomyosite -Purpura rhumatoïde -Syndrome de chevauchement -Lupus -sclérodermie
Corticothérapie continue +Bolus	11	33%	- Maladie de Behçet -Lupus -Sclérodermie

3-Les dermatoses neutrophiliques

3-1 La dose du traitement d'attaque

Les doses prescrites étaient de 0,5mg/kg/j dans 50%des cas et de 1mg/kg/j dans les 50% restants, selon l'état clinique à l'admission.

Tableau16 :La dose du traitement d'attaque dans les dermatoses neutrophiliques

Dose	effectif	Indication
0,5 mg/kg/j	4	-Sd de Sweet :3 -pyoderma gangrenosum :1
1 mg/kg/j	4	-Sd de Sweet :2 -Pyoderma gangrenosum :2

3-2 La durée du traitement

La durée du traitement dépendait de l'étendue des lésions et de l'évolution sous traitement.

a- La durée du traitement d'attaque:

La durée du traitement_d'attaque variait selon la réponse à la corticothérapie, allant de 4 semaines dans 50% des cas à 20 semaines dans 12,5% des cas.

Tableau 17:La durée du traitement d'attaque dans les dermatoses neutrophiliques

Durée du traitement d'attaque (semaine)	Nombre de patients	Pourcentage	Indication
4 SE	4	50%	-Sd de Sweet :3 -pyoderma gangrenosum :1
4SE à 8SE	2	-25%	-Pyoderma gangrenosum :1 -Sd de Sweet :1
9SE à 12SE	1	12,5%	-Sd de Sweet :1
17SE à 20SE	1	12,5%	-Pyoderma gangrenosum :1

b-La durée du traitement d'entretien

La durée du traitement d'entretien était d'un mois dans deux cas du syndrome de Sweet et de 3 mois dans un cas de pyoderma gangrenosum.

Les 5 patients restants étaient soit perdus de vue en phase d'attaque (3 cas), soit toujours suivis (2 cas) avec un recul de 2 mois.

3-3 La dégression:

La dégression variait selon l'évolution clinique. La modalité de dégression la plus utilisée était de 5mg tous les 10 jours dans 40% des cas.

Tableau18 : Les modalités de dégression dans les dermatoses neutrophiliques

Dégression	pourcentage	indication
5mg/semaine	20%	-Syndrome de Sweet :1
5mg/10jours	40%	-Syndrome de Sweet :1 -Pyoderma gangrenosum :1
10mg/15jours	20%	-Syndrome de Sweet:1
5mg/2jours	20%	-Syndrome de Sweet :1

3-4 Les types de cure:

Le traitement des dermatoses neutrophiliques avait consisté à la corticothérapie continue seule dans 100% des cas.

4-Les toxidermies médicamenteuses

4-1 La dose du traitement

Les doses prescrites étaient de 1mg/kg/j chez 5 patients et de 0,75mg/kg/j chez un patient.

4-1 la durée du traitement

Les 6 patients avaient reçu la corticothérapie en cure courte de 7 jours à 15 jours.

Tableau 19: Durée de traitement dans les toxidermies médicamenteuses

Durée du traitement(jour)	Nombre de patients	Pourcentage	Indication
12j	2	33%	Exanthème maculo-papuleux
15j	2	33%	Syndrome de Lyell
9j	1	16,5%	Pustulose exanthématique aiguë généralisée
7j	1	16,5%	Exanthème maculo-papuleux

5-La pelade

Les neuf cas de pelade étaient traités par des bolus de corticothérapie, ces bolus variaient de 500mg chez 3 patients à 1g chez 4 patients pendant 3 jours et étaient renouvelés 2 à 4 fois.

Tableau 20: les modalités de prescription des bolus dans les pelades

Bolus	Nombre de patients	nombre de bolus
1g/j pendant 3j	4	De 2 à 4
500mg/j pendant 3j	3	3
10mg/kg/j pendant 3j	2	3

6-Autres pathologies

6-1 Syndrome de Wells

La dose prescrite était de 1mg/kg/j.

Le patient était perdu de vue depuis sa sortie sous 1mg/kg/j.

6-2 Maladie de Jessner et Kanof

La dose prescrite était de 0,5mg/kg/j maintenue pendant 18 semaines puis une dégression était débutée à raison de 5mg/mois.

Le patient était perdu de vue après 10 mois de traitement.

6-3 Hémangiome du nourrisson

La dose prescrite était de 2mg/kg/j pendant un mois puis le patient était adressé à son pédiatre pour le suivi.

IV–TRAITEMENT ADJUVANT ET TRAITEMENT ASSOCIE :

1 –Traitement adjuvant

Le traitement adjuvant était fait de potassium, calcium et vitamine D. Il était pris par 96 patients soit 79,3%.

les 25 patients restant n'avaient pas pris de traitement adjuvant soit par manque de moyens dans 10 cas, soit que le traitement adjuvant n'était pas prescrit : pour les patients sous bolus seuls dans 9 cas, et pour les patients sous traitement court dans 6 cas.

2–Traitement associé:immunosuppresseur

Les molécules prescrites étaient l'azathioprine et le cyclophosphamide.

Le cyclophosphamide était prescrit sous forme de bolus de 1g dans 2 cas de sclérodémie systémique avec atteinte pulmonaire sévère et 4 cas de maladie de Behçet avec atteinte oculaire. Les bolus prescrits étaient au nombre de 1 à 6 bolus, et en association avec le cyclophosphamide en cure continue dans 2 cas de pemphigus.

L'azathioprine était prescrit en cure continue seule dans 7 cas de pemphigus, 2 cas de maladie de Behçet et un cas de pemphigoïde bulleuse.

Il était prescrit aussi en association avec des bolus de cyclophosphamide dans 4 cas de pemphigus.

V–EVOLUTION

Sur 121 patients, 6 patients avaient bénéficié d'un traitement court pour des toxidermies sévères avec blanchiment cutané chez 5 patients, et 9 patients avaient reçu exclusivement des bolus de corticoïde pour des pelades universelles avec amélioration chez 3 patients.

Les 106 patients restant étaient suivis pendant des délais variables:

- 26 patients étaient bien suivis.
- 27 patients étaient perdus de vue en phase du traitement d'attaque.
- 53 patients étaient perdus de vue en phase du traitement d'entretien.

Tableau21:suivi des patients

suivi	Nombre de patients	Durée de suivi	Pathologies
Patients suivis	26	entre 2mois et 4ans	-Pemphigus :11 - Pemphigoïde bulleuse :2 -Lupus :2 - Maladie de Behçet :4 -Sclérodermie :1 -Dermatose à IgA linéaire :1 -Syndrome de Sweet :2 -Dermatomyosite :1 -Purpura rhumatoïde :1
Patients perdus de vue avant la dégression	27	entre 3jours et 4 mois	-Pemphigus :8 - Pemphigoïde bulleuse :5 - Maladie de Behçet :3 -Epidermolyse bulleuse :2 - Pemphigoïde gestationnis :1 -Lupus :2 -Sclérodermie :1 -Dermatose à IgA linéaire :1 -Dermatomyosite :1 -dermatite herpétiforme :1 -Syndrome de Sweet :1 -Syndrome de Wells :1 -Pyoderma gangrenosum:1
Patients perdus de vue après la dégression	53	entre 1mois et demi et 4 ans	-Pemphigus :19 - Pemphigoïde bulleuse :7 -Lupus :6 -Sclérodermie :6 -Syndrome de Sweet :2 - Maladie de Behçet :1 -Pyoderma gangrenosum :2 -Dermatomyosite :1 - Pemphigoïde gestationnis :2 -Sarcoïdose :2 -Erythème polymorphe :1 -Syndrome de Wells :1 -Syndrome de chevauchement :1 -Maladie de Jessner et Kanof :1 -Hémangiome :1

1 –Dermatoses bulleuses

1-1 Pemphigus (38 cas)

Tous les patients étaient améliorés sous corticothérapie seule ou associée aux immunosuppresseurs, mais à des degrés et dans des délais différents.

Le blanchiment cutané complet était atteint chez 14 patients dans des délais de 1 à 5 mois .

Les 38 patients étaient suivis pendant des délais variables:

- 10 patients sont toujours suivis avec un recul moyen d'un an et demi.
- 1 patient était suivi pendant 22 mois jusqu'au arrêt de la corticothérapie.
- 8 patients étaient perdus de vue en phase du traitement d'attaque.
- 19 patients étaient perdus de vue en phase du traitement d'entretien avec un délai moyen de 6 mois et à des doses variables de 20mg à 90mg par jour.

1-2 Pemphigoïde bulleuse (14 cas)

11 des 14 patients étaient améliorés au cours de l'hospitalisation. L'évolution était non précisée chez un patient, et était non favorable chez 2 patients.

Les 14 patients étaient suivis pendant des délais variables:

- 2 patients étaient toujours suivis avec un recul moyen de 2 ans.
- 5 patients étaient perdus de vue en phase du traitement d'attaque.
- 7 patients étaient perdus de vue en phase du traitement d'entretien avec un délai moyen de 5 mois et à des doses variables de 20mg à 90mg par jour.

1-3 Pemphigoïde gestationnis (3 cas)

2 patientes étaient améliorées au cours de l'hospitalisation avec disparition des lésions et blanchiment cutané, les deux patientes étaient perdues de vue en phase du traitement d'entretien avec un suivi moyen de 2 mois et à des doses variables de 40mg et de 15mg par jour.

Une patiente était sortie contre avis médical après 13 jours de corticothérapie.

1-4 Epidermolyse bulleuse acquise (2 cas)

L'évolution était marquée par la disparition des lésions dans les deux cas lors de l'hospitalisation.

Les deux patients étaient perdus de vue après leur sortie à j13 sous 30mg/jour.

1-5 Dermatose à IgA linéaire (2 cas)

L'évolution était marquée par le blanchiment cutané dans les deux cas.

Un patient était suivi jusqu'au arrêt de la corticothérapie le quatrième mois, l'autre patient était perdu de vue après un mois de traitement sous dose d'attaque.

1-6 Dermatite herpétiforme (2 cas)

L'évolution était marquée par le blanchiment cutané dans les deux cas au cours de l'hospitalisation.

Un patient était toujours suivi après 4 mois de traitement, l'autre patient était perdu de vue après un mois de traitement sous pleine dose.

1-7 Erythème polymorphe (1 cas)

L'évolution était marquée par la régression des lésions après 15 jours du traitement, le patient était perdu de vue sous 2,5mg/jour après un mois et demi de suivi.

2-Maladies de système

2-1 Lupus (10 cas)

8 patients étaient améliorés sous corticothérapie, mais à des degrés et dans des délais différents.

Les patients étaient suivis pendant des délais variables:

- 1 patient était suivi pendant 25 mois jusqu'au arrêt de la corticothérapie.
- 1 patient était toujours suivi depuis un mois.
- 2 patients étaient perdus de vue avant la dégression à un mois et 17 jours

respectivement

- 6 patients étaient perdus de vue après un suivi moyen d'un an sous 5 à 25mg/jour.

2-2 Sclérodermie (8 cas)

Tous les patients étaient améliorés sous corticothérapie avec une désinfiltration de la peau chez 7 patients.

Les patients étaient suivis pendant des délais variables:

- 1 patient était suivi pendant 4 ans jusqu'au arrêt de la corticothérapie
- 1 patient était perdu de vue après un mois et demi sous dose pleine.
- 6 patients étaient perdus de vue sous 15 mg/jour après un délai moyen de 22 mois.

2 -3 Maladie de Behçet (8 cas)

L'évolution était marquée par l'amélioration chez les 8 patients dans des délais de 1 à 6 mois.

Les patients étaient suivis pendant des délais variables:

- 2 patients étaient toujours suivis depuis 4 ans.
- 2 patients étaient suivis respectivement pendant 4 ans et 10 mois jusqu'au arrêt de la corticothérapie.
- 3 patients étaient perdus de vue après un suivi moyen d'un mois et demi sous dose pleine.
- 1 patient était perdu de vue sous 20 mg/jour après suivi de 9 mois.

2-4 Dermatomyosite (3 cas)

L'amélioration clinique et biologique était obtenue après deux mois de traitement chez deux patients.

Les patients étaient suivis pendant des délais variables:

- 1 patient était suivi pendant 22 mois jusqu'au arrêt de la corticothérapie.
- 1 patient était perdu de vue sous 10 mg/jour après suivi de 9 mois.
- 1 patient était sorti contre avis médical après 3 jours de traitement.

2-5 Sarcoïdose (2 cas)

L'amélioration clinique était obtenue chez les deux patients avec disparition des lésions cutanées et l'affaissement des nodules dans un délai de 4 et 5 mois.

Les deux patients étaient perdus de vue sous 10mg/jour après 4 ans de traitement.

2-6 Syndrome de chevauchement(sclérodermie+dermatomyosite) (1 cas)

L'évolution était marquée par la régression de la sclérose et des myalgies après deux mois de traitement.

Le patient était perdu de vue sous 10 mg/jour après 20 mois de traitement.

2-7 Purpura rhumatoïde (1 cas)

la disparition des lésions était obtenue après un mois de traitement, et l'arrêt était effectué le cinquième mois.

3-Dermatoses neutrophiliques

3-1 Syndrome de Sweet (5 cas)

L'évolution était marquée par le blanchiment cutané complet chez deux patients à 1 et 2 mois.

Les patients étaient suivis pendant des délais variables:

- 2 patients étaient toujours suivis depuis 2 mois.
- 1 patient était perdu de vue le huitième jour sous dose d'attaque.
- 2 patients étaient perdus de vue après 2 mois de traitement sous 20mg/jour.

3-2 Pyoderma gangrenosum (3 cas)

Une épidermisation des ulcères était notée chez deux patients à 10 et 15 jours et ils étaient perdus de vue sous 10mg/jour après un suivi moyen de 2 mois.

Le troisième patient était perdu de vue sous dose d'attaque.

4-Pelade(9 cas)

L'évolution était marquée par la repousse des cheveux après 3 bolus chez trois patients, et la non amélioration chez 6 patients.

5-Toxidémie médicamenteuse (6 cas)

Le blanchiment cutané était noté chez 5 patients et l'évolution était non précisée chez un patient présentant un syndrome de Lyell et sortant contre avis médical.

6-Autres pathologies

6-1 Syndrome de Wells (1 cas)

L'évolution était marquée par l'apparition de nouvelles lésions à 1 mois et depuis le patient était perdu de vue sous dose d'attaque à 60mg/jour.

6-2 Maladie de Jessner et Kanof (pseudolymphome cutané) (1 cas)

L'évolution était marquée par la désinfiltration des lésions après 4 mois de traitement, le patient était perdu de vue après 10 mois sous 15mg/jour.

6-3 Hémangiome du nourrisson (1 cas)

Le nourrisson a été hospitalisé pendant un mois, puis adressé à son pédiatre pour le suivi.

VI- Surveillance

Les patients ont été surveillés par:

1- Un examen clinique comportant:

- l'examen général
- l'examen dermatologique
- l'examen ophtalmologique

Le bilan ophtalmologique était fait chez 17,70% de nos patients.

2-Des examens paracliniques:

2-1 Biologiques:

Le bilan comprenait: glycémie, bilan lipidique, ionogramme sanguin, NFS

Tableau22:Bilan biologique demandé lors de la surveillance

Bilan	Fait
Glycémie	58,33%
Ionogramme sanguin	9,37%
Bilan lipidique	3,12%
NFS	39,74%

2-2 Radiologiques:

Les examens radiologiques (radiographie du thorax, radiographie du rachis, radiographie des membres) étaient réalisés chez 3,30% des patients.

VII-Les complications:

Les complications étaient notées chez 51%de nos patients, dominées par les complications métaboliques présentes chez 22,3%.

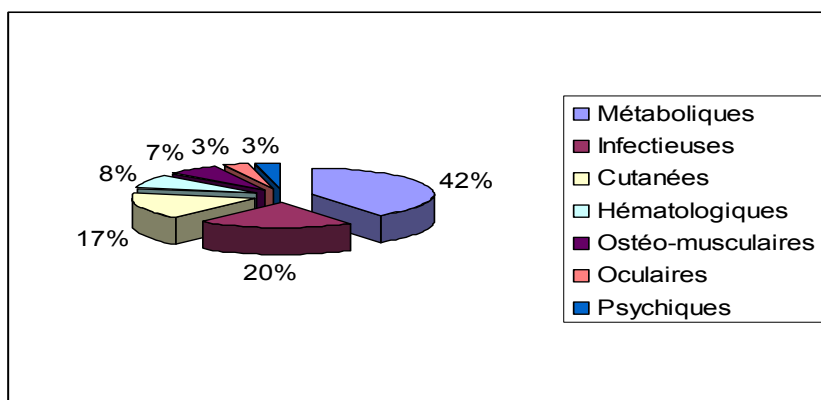


Fig13:Types de complications

1-Complications métaboliques:

Les complications métaboliques étaient présentes chez 27 patients soit chez 22,3% ,dans des délais allant d'un mois et demi et 7 mois et pour des doses initiales de 0,5 mg/kg/j, 1 mg/kg/j et 1,5mg/kg/j .

Le faciès cushinoïde était présent chez 12 patients (fig14), suivi par le diabète chez 8 patients, l'hypertension artérielle chez 3, l'hirsutisme chez 3, et l'hypertriglycéridémie chez un patient.

Tableau 23: Les complications métaboliques

Type	nombre de patients
Faciès cushinoïde	12
Diabète	8
Hypertension artérielle	3
Hirsutisme	3
Hypertriglycémie	1



Fig14 : Faciès cushinoïde

2-Complications cutanées:

Les complications cutanées étaient présentes chez 10 patients dans des délais allant d'un mois à cinq mois et pour des doses initiales de 0,5mg/kg/j à 1 mg/kg/j.

Les complications retrouvées étaient l'acné chez 3 patients, les vergetures chez trois patients (fig15) et l'érythrose des pommettes chez 3 patients.



Fig15 : Les vergetures cortico-induites

Tableau24:Les complications cutanées

Type	nombre de patients
Acné	3
Vergetures	3
Erythrose des pommettes	3

3-Complications ostéo-musculaires:

4 patients avaient présenté des complications osseuses .Trois patients avaient présenté l'ostéoporose et un patient avait présenté l'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale.

Le délai d'apparition variait de cinq mois à un an, pour des doses initiales de 0,5mg/kg/j,1 mg/kg/j et 1,5mg/kg/j.

Tableau25: Les complications osseuses

Type	nombre de patients
Ostéoporose	3
Ostéonécrose de la tête fémorale	1

4-Complications psychiques:

Deux patients avaient présenté une dépression pour des délais de deux ans et demi dans le cadre d'une sclérodermie pour une dose initiale de 0,5mg/kg/j, et de trois ans dans le cadre d'un pemphigus pour une dose initiale de 1 mg/kg/j.

5- Complications oculaires:

Deux patients avaient présenté une cataracte sous capsulaire postérieure, le premier patient après un an de corticothérapie à une dose initiale de 0,5mg/kg/j pour un pemphigus, le deuxième patient l'avait eu après 2 ans à une dose initiale de 1mg/kg/j pour une maladie de Behçet.

6-Complications infectieuses:

Les complications infectieuses étaient notées chez 10% de nos patients à types d'infections bactériennes dans 56%des cas, fongiques dans 32% des cas et virales dans 12% des cas.

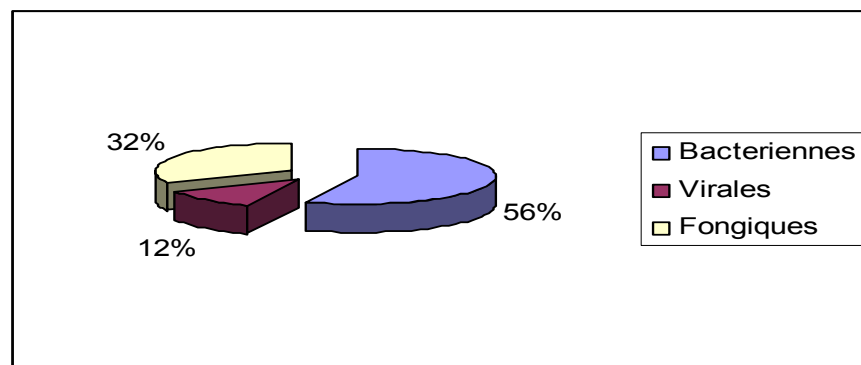


Fig16:Type d'infection

6-1 Bactériennes:

a- Infections cutanées:

7 patients avaient présenté une infection cutanée, le délai d'apparition variait d'un mois à 11 mois, les doses initiales prescrites étaient 0,5mg/kg/j et 1 mg/kg/j.

Tableau26: Les infections cutanées

Type d'infection	nombre de cas
Abcès	4
Impétigo	2
Furoncle	1

b- Infections urinaires:

4 patients avaient présenté une infection urinaire clinique :

–un patient de 63 ans après 3 mois de corticothérapie à dose initiale de 1mg/kg/j pour une Pemphigoïde bulleuse.

–une patiente de 42 ans après 11 mois de corticothérapie à dose initiale de 0,5mg/kg/j pour un pemphigus.

– une patiente de 60 ans après 7 mois de corticothérapie à dose initiale de 0,5mg /kg/j pour Pemphigoïde bulleuse.

–un patient de 54 ans après un mois de corticothérapie à 1mg/kg/j pour pyoderma gangrenosum.

c- Infections pulmonaires:

3 patients avaient une infection pulmonaire:

–1patient de 66 ans avait présenté une tuberculose pulmonaire confirmée dans un délai de six mois et pour une dose initiale de 1mg/kg/j pour un lupus.

–1patient de 73 ans avait présenté une pneumonie à 10 jours de la corticothérapie pour une dose de 1mg/kg/j pour un pemphigus.

–1patient avait présenté une pneumonie après 3 ans de la corticothérapie pour une dose initiale de 0,5mg/kg/j pour une sclérodermie.

6-2 Mycosiques:

6 patients avaient présente une mycose dans un délai de 10 jours à 11 mois pour des doses initiales de 0,5mg/kg/j et 1mg/kg/j, 2 patients avaient présenté 2 infections mycosiques concomitantes.

Tableau27:Les infections mycosiques

Type de mycoses	Nombre de patients
candidose buccale	5
Vulvo-vaginite candidosique	1
dermatophytie des plis	2

6-3 Virales:

2 patients suivis pour pemphigus avaient présenté une infection virale:

–un patient avait présenté un zona ophtalmique à 5 mois de la corticothérapie pour une dose initiale de 1 mg/kg/j.

–une patiente avait présenté un herpès cutané à 2 mois de la corticothérapie pour une dose initiale de 1 mg/kg/j(fig17).



Fig17 : Surinfection herpétique au cours du pemphigus

7–anomalies hématologiques:

5 patients avaient des anomalies hématologiques.

–La lymphopénie était présente chez une seule patiente de notre série après 5 mois de corticothérapie à une dose initiale de 1 mg/kg/j pour un lupus.

–L’hyperleucocytose était présente chez 4 patient atteints de pemphigus après des délais de 6 semaines à 6 mois et demi et pour des doses initiales de 1 à 1,5mg/kg/j,et chez un patient atteint de sclérodermie après 2 mois de corticoïde à une dose de 0,5mg/kg/j.

Tableau28 : Les anomalies hématologiques

Type	nombre de patient
Hyperleucocytose	4
Lymphopénie	1



DISCUSSION

I. GENERALITES

Les corticoïdes sont des hormones naturelles synthétisées dans la zone corticale (externe) des glandes surrénales à partir du cholestérol. Ils sont également appelés corticostéroïdes ou glucocorticoïdes. On en distingue deux grands groupes de corticoïdes :

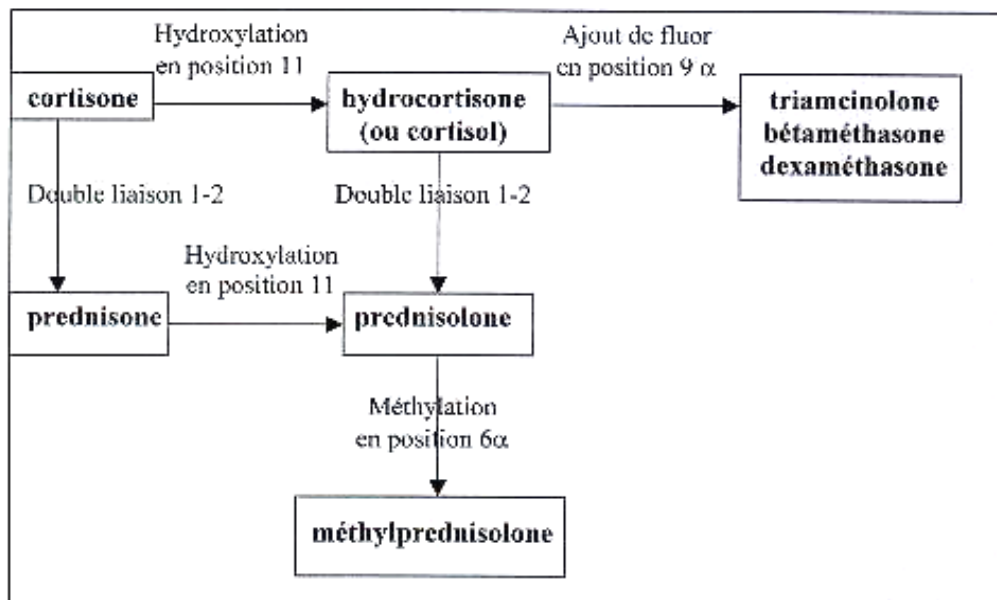
» Les corticoïdes naturels (cortisone et hydrocortisone) sont utilisés comme traitement substitutif de l'insuffisance surrénalienne.

» Les corticoïdes de synthèse sont utilisés principalement pour leur activité anti-inflammatoire mais aussi pour leur activité immunomodulatrice, antiproliférative et cytotoxique.

1-Structure des corticoïdes

Tous les corticoïdes de synthèse dérivent des hormones naturelles : cortisone (forme inactive) et hydrocortisone (ou cortisol).

Les différentes modifications structurales des corticoïdes ont permis d'obtenir un pouvoir anti-inflammatoire plus grand, mais cet effet anti-inflammatoire n'a jamais pu être dissocié des effets métaboliques et de la freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.



- La double liaison 1-2 accroît l'activité anti-inflammatoire et diminue la rétention sodée
- La prednisone est transformée en produit actif (prednisolone) par hydroxylation hépatique
- La méthylation en position 6 α de la prednisolone (méthylprednisolone) améliore l'activité anti-inflammatoire et réduit le pouvoir rétentif (par rapport à la prednisolone)
- L'ajout de la molécule de fluor en position 9 α augmente toutes les activités des corticoïdes : pouvoir anti-inflammatoire et pouvoir freinateur très augmentés.

Le tableau suivant présente les différents types de corticoïdes :

Tableau 29: Principaux corticoïdes utilisés par voie générale

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

2-Mécanismes d'action

Les corticoïdes pénètrent dans la cellule cible (de manière passive) et se fixent, dans le cytoplasme, à un récepteur spécifique cytosolique de haute affinité. Le complexe corticoïde – récepteur diffuse dans le noyau de la cellule où il interagit avec le génome et stimule la transcription de protéines, notamment les lipocortines.

Les lipocortines (macrocortine, lipomoduline, rénocortine) sont présentes à l'état normal dans la plupart des cellules. Elles ont en commun une activité antiphospholipase A2 : inhibition de la formation membranaire des lipides à activité pro-inflammatoire (PAF acether, prostaglandines et leucotriènes). L'effet anti-inflammatoire des corticoïdes est expliqué en partie par la synthèse de lipocortines et leurs activités antiphospholipase A2. Certains effets des corticoïdes pourraient être dus à des effets non génomiques sur l'AMP cyclique intracellulaire et sur les transports ioniques. Ces effets surviennent rapidement et donc ne peuvent résulter d'une synthèse de protéines qui nécessite plusieurs heures. Ils apparaissent pour des doses plus élevées (bolus). Citons par exemple l'action rapide des corticoïdes sur la crise d'asthme, la régression rapide des lésions tissulaires lors d'un traumatisme médullaire aigu.

Les corticoïdes, par l'intermédiaire de leur récepteur intra-cytoplasmique, inhibent l'activité de NF-Kb, protéine intracellulaire jouant un rôle amplificateur très spécifique des réactions inflammatoires (NF-Kb stimule la transcription des gènes codant pour TNF α , IL1, IL6, IL8, MCSF, GM-CSF, IFN γ , etc ...).

3-Propriétés pharmacodynamiques

Les corticoïdes sont essentiellement utilisés en thérapeutique pour leurs propriétés anti-inflammatoire, anti-allergique et immunosuppressive. Les autres propriétés sont en règle générale responsables de leurs effets indésirables.

3-1 Activité anti-inflammatoire

Les principales cellules cibles sont les polynucléaires neutrophiles circulants, les macrophages et les cellules fibroblastiques locales.

Les corticoïdes agissent aussi sur les mécanismes de l'inflammation:

- réduction de la vasodilatation et de l'oedème, par inhibition de la production des agents vasoactifs: histamine, bradykinine, leucotriène C, prostaglandines,
- diminution du chimiotactisme et de l'afflux des leucocytes et monocytes au site de l'inflammation,

- diminution des fonctions des cellules phagocytaires (monocytes/ macrophages), diminution de la sécrétion d'interleukine-1 (IL-1), de $TNF\alpha$ et d' $INF\gamma$, stabilisation des membranes lysosomiales (inhibition de la libération des enzymes protéolytiques).

3-2 Activité immunosuppressive

Les corticoïdes ont une activité immunosuppressive par :

–Inhibition des réactions d'hypersensibilité retardée mais les corticoïdes ne modifient pas la production d'anticorps.

–Inhibition de la multiplication des lymphocytes, surtout lymphocytes T CD4+, notamment par inhibition de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires activées (IL-1, IL-6, IL-2, INF et TNF).

–La baisse de la synthèse d'IL-1 et d' $INF\gamma$ provoque une raréfaction des molécules d'histocompatibilité à la surface des cellules présentatrices d'antigène.

3- 3 Activité anti-allergique

Les corticoïdes agissent sur les polynucléaires éosinophiles, basophiles et mastocytes : et permettent une diminution du nombre de cellules dans la circulation et une limitation de leur accumulation lors de réactions allergiques. Sur le plan fonctionnel, on constate une inhibition de la libération IgE-dépendante d'histamine et de leucotriène C_4 par les basophiles et de la dégranulation des mastocytes.

3-4 Action sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)

Les corticoïdes freinent l'axe HHS et cette action est d'autant plus forte avec les composés à demi-vie longue.

Il existe une relation directe entre l'activité anti-inflammatoire et la capacité de bloquer l'axe HHS. De même l'apport d'un radical fluor ou méthyl augmente l'activité anti-inflammatoire donc freine d'autant plus l'axe HHS.

3-5 Autres activités :

–**Activité cytotoxique** : le mécanisme par lequel les corticoïdes induisent l'apoptose des thymocytes, est dû à la fonction transactivatrice du $GR\alpha$

–**Activité anti-proliférative** : · par Action sur les fibroblastes en diminuant la prolifération et la production de protéines (dont le collagène).

3-6 Activité métabolique :

»Métabolisme des protéines :

Les corticoïdes agissent par :

- Diminution de la synthèse des protéines musculaires.
- Augmentation du catabolisme des protéines.
- Les acides aminés libérés sont utilisés pour la production de glucose et du glycogène.

»Métabolisme des glucides :

Les corticoïdes favorisent la néoglucogenèse par augmentation de la production de glucose (par la synthèse du glycogène hépatique et par stimulation de la lipolyse) et l'inhibition de son utilisation périphérique par augmentation de la résistance à l'insuline.

»Métabolisme des lipides

Les corticoïdes stimulent la lipolyse ce qui augmente les taux du triglycéride, du cholestérol et des LDL, ainsi ils redistribuent les graisses formant ainsi la classique obésité facio-tronculaire.

»Métabolisme hydro-électrolytique :

Les corticoïdes agissent par :

- Rétention hydro sodée.
- augmentation de la kaliurèse.

»Action osseuse :

Les corticoïdes agissent à différents niveaux :

- Diminution de l'absorption intestinale du calcium et augmentation de son excrétion urinaire ce qui conduit à une hyperparathyroïdie secondaire.
- Un découplage du remodelage osseux dû à une action inhibitrice sur les ostéoblastes et une action stimulatrice sur les ostéoclastes.

–action frénatrice sur l'axe gonadotrope : diminution du testostérone ainsi que l'oestradiol qui aggravent potentiellement la perte osseuse.

–La diminution du taux de l'oxyde nitrique (NO) qui a un rôle majeur dans le métabolisme osseux démontré dans plusieurs travaux mais qui n'arrivent pas encore à prouver le rapport entre la corticothérapie et le taux bas du NO (1).

4-PHARMACOCINETIQUE DE LA PREDNISONE(2)

L'absorption digestive (dans le jéjunum haut) de la prednisone est rapide. Après absorption, la prednisone est transformée en prednisolone, métabolite biologiquement actif, par 11 β –hydroxylation hépatique.

Dans le plasma, les glucocorticoïdes circulent en majorité sous forme liée (90 % pour la prednisone et la prednisolone, 77% pour la méthylprednisolone) à deux protéines de transport : l'albumine, possédant une forte capacité mais une faible affinité, et la transcortine ou cortisol-binding globulin, α_2 –globuline possédant une faible capacité mais une forte affinité. La méthylprednisolone est toutefois à différencier des autres glucocorticoïdes en raison de sa très faible affinité pour la cortisol-binding globulin. La liaison à l'albumine est prépondérante en présence de fortes concentrations de corticoïdes. Seule la fraction libre, représentant environ 10 à 20% de la quantité totale de glucocorticoïdes plasmatique, est biologiquement active car capable de pénétrer dans les cellules cibles à la rencontre des récepteurs.

Le volume de distribution, reflétant la diffusion dans les tissus, est plus important pour la méthylprednisolone que pour la prednisolone. Cela peut être à l'origine d'une durée d'action pharmacologique plus longue pour la méthylprednisolone, cependant jamais clairement mise en évidence cliniquement.

Les voies métaboliques des différents glucocorticoïdes ne sont pas totalement connues. Les principales enzymes impliquées dans l'élimination de la prednisolone et de la méthylprednisolone semblent être la 11 β –hydroxystéroïde déshydrogénase ainsi que la 20–cétostéroïde réductase. La 6 β –hydroxylation des corticostéroïdes est probablement une voie quantitativement mineure dans ce métabolisme.

Enfin, la pharmacocinétique des glucocorticoïdes est également caractérisée par une grande variabilité interindividuelle.

5-Les facteurs de variation des paramètres pharmacocinétique

5-1 Facteurs physiologiques

a- Age :

On remarque une diminution de la demi-vie plasmatique de la prednisolone chez l'enfant et une augmentation des concentrations plasmatiques de prednisolone chez le sujet de plus de 65 ans.

b-Modifications au cours du nycthémère :

Une prise de 20 mg de prednisolone à 8 h du matin donne des taux plasmatiques de prednisolone plus élevés qu'une prise identique à 20 h. Il en est de même pour la méthylprednisolone. Ces variations pharmacocinétiques se traduisent par un effet plus important après la prise matinale.

3- Sexe :

La clairance de la méthylprednisolone est plus grande chez la femme, contrebalancée cependant par un effet supprimeur plus important sur la cortisolémie.

4- Alimentation :

Il n'existe pas de modifications de la biodisponibilité par l'alimentation qui déplace cependant la courbe des concentrations plasmatiques de prednisolone en fonction du temps, d'environ 2 heures.

5-2 Variations en fonction des pathologies

Une hypo-albuminémie, corrélée à une augmentation de la fraction libre plasmatique, prédisposerait à une fréquence accrue des effets indésirables.

L'insuffisance hépatocellulaire sévère peut induire de fortes concentrations plasmatiques de prednisolone.

L'hyperthyroïdie s'accompagne d'une diminution de la biodisponibilité de la prednisolone après prise orale de prednisone.

Il semble exister une évolution parallèle des clairances de la prednisolone et de la créatinine chez les transplantés rénaux. Les adultes avec un syndrome néphrotique ont une clairance de la prednisolone totale plus élevée et des concentrations plasmatiques moyennes de prednisolone plus basses que celles mesurées chez le sujet sain.

Un retard à l'élimination des glucocorticoïdes a été décrit au cours du lupus érythémateux systémique de l'enfant.

Le tissu adipeux constitue un site important de conversion périphérique. Toutefois, les études pharmacocinétiques réalisées chez le malade obèse ne semblent pas montrer la nécessité d'un ajustement des posologies, l'augmentation de la clairance de la prednisolone étant contrebalancée par l'augmentation de l'inhibition de la glande corticosurrénale par les glucocorticoïdes.

5-3 Nature du glucocorticoïde

En raison de différences dans l'absorption digestive, la biodisponibilité de la prednisolone après la prednisone est meilleure qu'après le métasulfobenzoate de prednisolone. Cette constatation doit être rapprochée des observations cliniques faisant état d'une efficacité supérieure de la prednisone, incitant à choisir plutôt ce glucocorticoïde dans le traitement des maladies inflammatoires pour lequel on désire un effet systémique.

II- Pathologies dermatologiques traitées par corticothérapie

Depuis la première description en 1951 par Sulzberger et al de l'utilisation de glucocorticoïdes par voie orale pour le traitement de pathologies dermatologiques, ces agents ont acquis un grand droit de cité en dermatologie. (3)

La corticothérapie est prescrite pour des courtes ou longues durées selon les pathologies traitées.

Une étude faite à Casa (4) sur la place de la corticothérapie générale en pratique dermatologique portant sur 767 patients sur une période de 18 ans entre 1979 et 1996 avait retrouvé une diversité des pathologies concernées avec une prédominance du pemphigus dans 26,7% des cas.

Dans notre série nous avons noté également une variabilité des pathologies traitées par corticothérapie avec une prédominance du pemphigus dans 31,4% des cas.

Tableau 30: Comparaison des dermatoses sous corticothérapie entre casa et notre série

	Casa	Notre série
Pathologie	Nombre de patients(%)	Nombre de patients(%)
Pemphigus	205(26,7%)	38(31,4%)
Pemphigoïde bulleuse	107(13,9%)	14(11,57%)
Sclérodermie systémique	133(17,3%)	8(6,61%)
Lupus	125(16,2%)	10(8,26%)
Dermatomyosite	49(6,3%)	3(2,47%)
Behçet	41(5,3%)	8(6,61%)
Sarcoïdose	32(4,1%)	2(1,65%)
Vascularite allergique	14(1,8%)	–
Périartérite noueuse	5(0,6%)	–
Divers (dermatite herpétiforme, pyoderma gangrenosum, lichen aigu....)	56(7,3%)	38(31,4%)

1 – Les pathologies nécessitant une corticothérapie prolongée

1-1 Le pemphigus

L'introduction des corticoides systémique dans le traitement du pemphigus dans les années 1950 a transformé le pronostic de la maladie .La mortalité est passée de 75% à 30%(5).

Les corticoïdes constituent toujours le traitement d'appoint donné dans la presque totalité des cas, et qui permet d'obtenir chez la plupart des patients une rémission dans des délais acceptables (6,7).

Il n'existe pas de consensus concernant la dose initiale nécessaire pour obtenir la rémission et son effet sur l'évolution ultérieure de la maladie .Initialement les corticoides ont été

utilisé à des doses très élevées (200 à 400 mg/j) afin d'augmenter les chances d'une rémission durable (8).

Dans une étude contrôlée sur 22 patients atteints de pemphigus avec une atteinte de plus de 50% de la surface corporelle, il n'y avait pas de différence significative dans la durée d'obtention de la rémission et dans le taux de rechute à 5 ans en comparant deux groupes de patients ; le premier a reçu une dose modérée de prednisone de 45 à 60 mg/j, le deuxième a reçu une dose élevée de 120 à 180 mg/j. Dans la même étude, aucun décès n'a été observé (6).

Fernandes et Pérez, dans une étude sur 71 patients atteints de pemphigus, ont montré que des doses de prednisone jusqu'à 100 mg/j pendant 4 à 6 semaines donnent un excellent contrôle initial de la maladie. Des doses supérieures à 120 mg/j provoquent plus de morbidités (9).

Dans une étude contrôlée, Ratnam et al ont montré qu'une dose modérée de prednisone de 60 mg/j était suffisante pour contrôler le pemphigus oral (6).

Généralement des doses inférieures à 60 mg/j ne sont pas suffisantes pour induire un contrôle initial de la maladie. Un des protocoles les plus célèbres, est celui dit : 'lever fort' ; la prednisone est prescrite à raison de 80 mg/j (9).

En absence de contrôle de la maladie (défini comme absence de nouvelle lésion) la posologie est doublée après une semaine. La dose nécessaire pour le contrôle de la maladie est maintenue jusqu'à cicatrisation de 80% des lésions, la dose quotidienne est diminuée progressivement, d'environ 10 à 15% tous les quinze jours, pour une durée totale de corticothérapie générale d'environ 12 mois en l'absence de rechute (10). Chez la plupart des patients une petite dose de 5 à 15 mg/j est nécessaire pour prévenir la formation de nouvelles lésions (11).

Dans notre série, les doses prescrites de prednisone étaient de 1 mg/kg/j chez 78,9% des patients, 0,5 mg/kg/j chez 15,7%, 1,5 mg/kg/j chez 2,6% et 0,75 mg/kg/j chez 2,6%.

La dégression était débutée après une durée d'attaque qui variait entre un et 7 mois et elle a été poursuivie à raison de 5 mg toutes les 2, 3 ou 4 semaines selon les cas pour une durée totale pouvant aller jusqu'à 22 mois.

En ce qui concerne la corticothérapie a forte dose administrée en bolus par voie intraveineuse, elle a été récemment introduite dans le traitement de pemphigus résistant a la corticothérapie orale, la molécule la plus utilisée est la méthylprednisolone(6).

Au niveau moléculaire, une étude récente a montré que la méthylprednisolone a un effet de régulation de la synthèse des molécules d'adhésion kératinocytaire, ainsi que des modifications de ces molécules en post-traduction(12).

Certains auteurs rapportent que des bolus de corticothérapie par voie veineuse en monothérapie sont efficaces dans les stades de début du pemphigus vulgaire avec une légère atteinte buccale .Mais généralement les bolus de corticothérapie sont utilisés en association avec la prednisone(11).

Les doses de chaque bolus ne sont pas standardisées, les doses usuelles varient entre 250 et 1000mg de méthylprednisolone ou 50 à 200mg de dexaméthasone(7)

Pasricha et al rapportent un effet d'épargne de la corticothérapie orale et une rémission durable de plus de 9 ans, comme avantage de la corticothérapie sous forme de bolus(11).

Des auteurs indiens ont rapporté d'assez grandes séries de pemphigus contrôlés par l'administration mensuelle de bolus de dexaméthasone ou de bolus associés de dexaméthasone et de cyclophosphamide avec, dans l'intervalle, une corticothérapie orale continue à dose modérée. Ce schéma d'utilisation pourrait, si son efficacité était confirmée, améliorer la tolérance et donc le rapport bénéfices/risques des corticoïdes (13).

Dans notre série 7 patients avaient reçu des bolus mensuels de 1g/j pendant 3 jours, le nombre de bolus variait de 1 à 3 bolus.

1-2 La pemphigoïde bulleuse :

Le traitement de la pemphigoïde bulleuse est relativement bien standardisé, malgré l'absence de larges études contrôlées (14).

Dans les formes sévères, étendues et évolutives de pemphigoïde, le traitement de première intention est la corticothérapie en monothérapie. La corticothérapie générale est encore le traitement de référence pour beaucoup d'auteurs, notamment anglo-saxons ou nord-américains (14) pour son effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur.

Récemment, il a été démontré que la corticothérapie locale forte et prolongée pouvait permettre un bon contrôle de la maladie (15,16,17).

Deux essais randomisés ont comparé la prednisolone 0,75 et 1,25 mg/kg/j et la prednisolone et la méthylprednisolone dans le traitement de la pemphigoïde, et n'ont pas trouvé une différence statistiquement significative dans les deux groupes (18,19). Un autre essai a comparé la prednisolone et son association avec l'azathioprine et l'échange plasmatique et n'a pas trouvé de différence (20).

La dose d'attaque est débutée à des doses de 0,5 à 1 mg/kg/j. Cette dose est maintenue environ un mois et jusqu'à cicatrisation complète des lésions post-bulleuses. L'efficacité du traitement est évaluée de manière hebdomadaire sur le nombre de nouvelles bulles quotidiennes. Ensuite, la corticothérapie est diminuée progressivement sur une période de 4 à 6 mois jusqu'à une dose d'entretien (0,1 mg/kg/j de prednisone).

Dans notre série les doses prescrites étaient de 0,5 mg/kg/j chez cinq patients et de 1 mg/kg/j chez neuf patients maintenues pendant un à deux mois, puis une dégression a été débutée à raison de 5 mg tous les 7, 15, 21 jours.

L'évolution était marquée par l'amélioration clinique chez 11 patients dont 9 cas de blanchiment cutané dans des délais de 12 jours à 4 mois, et la non amélioration de deux patients.

1-3 Le lupus:

À l'aube du XXI^e siècle, la corticothérapie demeure la pierre angulaire du traitement du lupus systémique bien que cette « évidence » n'ait jamais été scientifiquement validée (21).

Une étude faite en Tunisie a montré que le traitement du lupus systémique avait fait appel à la corticothérapie systémique chez 245 patients (83 %). Celle-ci était initiée par des bolus de méthyprednisolone dans 63 cas, en raison essentiellement d'une atteinte rénale évolutive (49 patients). Cette corticothérapie était d'une durée prolongée supérieure à 2 ans dans 56 % des cas (22).

Dans les poussées graves, la corticothérapie est débutée par la perfusion d'un gramme de méthylprednisolone par voie veineuse en 90 minutes. Ces « bolus » sont délivrés pendant trois jours consécutifs, puis relayés par une corticothérapie orale(23).

La dose initiale est généralement de 1 mg/kg/j dans les formes graves (néphropathie proliférative, atteintes neurologiques diffuses, thrombopénie ou hémolyse sévère) et de 0,5 mg/kg/j dans les séries. Initialement, la corticothérapie est fragmentée en deux prises quotidiennes puis administrée chaque matin. Quand la maladie est maîtrisée, l'administration tous les deux jours à dose double est souvent proposée chez l'enfant pour préserver la croissance (21).

La posologie d'attaque est prescrite pour une durée de trois à six semaines. La dégression, progressive, se fait par diminution de 10% de la dose antérieure tous les 10 à 15 jours. Une corticothérapie d'entretien (0,10 à 0,20mg/kg par jour) est souvent maintenue plusieurs années (22).

Dans notre série la dose prescrite était de 1 mg/kg/j chez 70% des patients et de 0,5mg/kg/j chez les 30% restants, la dose d'attaque a été maintenue pendant 4 à 11 semaines, puis une dégression a été débutée à raison de 5mg toutes les 2 semaines pour une durée totale pouvant aller jusqu'à 25 mois.

Un bolus de méthylprednisolone de 1g/j pendant 3 jours a été administré chez 1 seul patient.

80% des patients avaient une bonne évolution clinique à un mois avec régression des lésions et blanchiment cutané.

1-4 La pelade :

Le traitement de la pelade n'est pas standardisé et ne fait pas l'objet d'un consensus. Cependant, la plupart des équipes utilisaient les mêmes thérapeutiques, avec un ordre hiérarchique qui peut différer. L'opinion et les résultats des équipes vis-à-vis d'un traitement variaient notamment en fonction de la confiance (qui le fera proposer en premier) ou de la méfiance (qui le fera proposer en dernier)(24).

Les corticoïdes systémiques exercent une action anti-inflammatoire et immunosuppressive et préviendraient selon Fisher la progression de la pelade vers une forme totale irréversible (25).

Les corticoïdes par voie orale sont habituellement prescrits sur une période de 6 à 8 semaines, débutés à la dose de 0,5 à 0,75 mg/kg et arrêtés progressivement. Ce traitement permettait souvent, en cas de chute importante à distance des plaques, de bloquer le processus en attendant qu'un autre traitement (local, puvathérapie) puisse prendre le relais. En cas d'efficacité, la repousse des cheveux est en général précoce (24).

Plus récemment, ayant fait l'objet d'une étude ouverte (26), des bolus de corticoïdes ont été administrés avec des résultats relativement encourageants et surtout moins d'effets délétères, à la dose de 250 mg deux fois par jour pendant trois jours de méthylprednisolone ou 5 mg/kg deux fois par jour pendant trois jours chez l'enfant. Chez l'adulte, 55 % des pelades actives affectant plus de 30 % du cuir chevelu présentent une repousse de 80 à 100 % à 3 mois, 90,5% à six mois s'il s'agit d'un premier épisode datant de moins de trois mois. A vingt mois 92% des patients ayant présenté une repousse complète gardent plus de 80% de leur repousse.

Une étude faite chez 24 patients atteints de pelade étendue et évolutive a montré que les bolus de méthylprednisolone étaient bénéfiques et tolérés dans les pelades récentes en plaques multifocales moins bénéfiques dans les pelades étendues et sévères et ou anciennes (27).

Dans notre étude tous nos patients ont reçu des bolus de corticoïdes, les doses étaient de 1g/j pendant trois jours chez quatre patients, et de 500mg/j pendant trois jours chez deux patients et 10mg/kg/j chez trois enfants.

Personne n'a reçu de corticoïdes par voie orale.

Le nombre de bolus variait entre deux et quatre.

L'évolution était marquée par une repousse des cheveux seulement chez trois des neuf patients ce qui présente un taux faible par rapport aux résultats de la littérature.

1-5 La sclérodermie :

Les glucocorticoïdes sont utilisés dans la sclérodermie pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, mais ont également un rôle antifibrosant en diminuant la synthèse de mucopolysaccharides nécessaire à la formation du collagène (28).

La corticothérapie générale n'a pas fait l'objet d'étude randomisée, mais elle apporte un bénéfice incontestable dans les cas de sclérodermies aiguës œdémateuses. Le risque accru de crise rénale aiguë sclérodermique doit en limiter l'utilisation en préférant des doses inférieures à 15mg/j (29).

Dans une étude rétrospective de 17 patients (30), une régression complète des plaques était obtenue en 6 à 12 mois chez quatre sujets, et l'on notait un effet jugé comme favorable chez treize. Il y avait 30% de rechute à l'arrêt du traitement. La corticothérapie générale semble avoir un effet bénéfique sur la phase inflammatoire mais elle n'empêche pas les récives à l'arrêt.

La corticothérapie peut apporter un bénéfice sur les manifestations articulaires, musculaires, voire cardiaques ou pulmonaires. L'utilisation d'une faible corticothérapie, de l'ordre de 5 à 7,5mg d'équivalent de prednisone par 24heures, est appréciée par certains patients sur le plan cutané, mais cela ne repose sur aucune base scientifique, la corticothérapie peut cependant gêner la cicatrisation d'un trouble trophique digital(31).

Les bolus intraveineux de corticoïdes ont été essayés dans quelques études, mais ne paraissent efficaces que sur l'atteinte cutanée (32).

Dans notre série les doses prescrites étaient de 0,5mg/kg/j chez 7 patients et de 1mg/kg /j chez un seul patient, ces doses sont élevées par rapport aux doses recommandées par les auteurs.

Cette dose d'attaque était maintenue pendant 1 à 8 mois puis une dégression a été débutée à raison de 5mg toutes les deux à quatre semaines pour une durée totale pouvant aller jusqu'à 4 ans.

Aucun patient n'a reçu de bolus de corticoïdes malgré leur effet bénéfique sur l'atteinte cutanée.

L'évolution a été marquée par la désinfiltration de la peau chez 7 des 8 patients.

1-6 La maladie de Behçet :

Comme dans toute vascularite, la corticothérapie est la pierre angulaire du traitement des formes graves. Elle est efficace par voie locale (uvéite antérieure) et par voie générale.

Les corticoïdes font parti de l'arsenal thérapeutique de la maladie de Behçet dans les formes cutanéomuqueuses que dans les formes extra cutanées (33,34).

La corticothérapie peut être initiée par des bolus de méthylprednisolone (1 g en IV sur 3 heures) l'efficacité des bolus avant la corticothérapie orale est démontrée(35), relayés par une corticothérapie orale aux doses initiales de 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone. La dose d'attaque sera maintenue au moins six semaines puis diminuée selon les modalités habituelles de 10% environ tous les huit jours.

Si la corticorésistance est exceptionnelle, la corticodépendance est la règle. Le sevrage de corticoïdes expose donc aux rechutes et le maintien d'une corticothérapie d'entretien (1/10^e mg/kg/j) est préférable, surtout si le patient garde des séquelles des précédentes poussées oculaires et/ou neurologiques.

Dans notre série la corticothérapie orale était prescrite à la dose de 1mg/kg/j chez sept patients et 1,5mg/kg/j chez un seul patient précédée par un à quatre bolus de méthylprednisolone chez sept des huit patients .

La dégression était très variable : 5mg/7 jours , 5mg/10 jours, 10mg/10jours et 10mg/15jours.

La durée totale du traitement arrivait jusqu'à 4 ans.

L'évolution était favorable chez les huit patients, avec disparition des aphtes chez 5 patients, l'absence de nouvelles lésions chez 2 patients et la régression de l'atteinte oculaire dans un cas.

1-7 Dermatomyosite :

La corticothérapie générale n'a jamais fait l'objet d'essai contrôlé et les arguments de son efficacité ne reposent en fait que sur l'expérience accumulée et la comparaison rétrospective avec l'évolution avant l'utilisation des corticoïdes. La réduction de mortalité et l'amélioration de

la myopathie ont été suffisamment spectaculaires pour que la corticothérapie générale soit considérée comme le traitement de première intention de la dermatomyosite.

La dose d'attaque étant de 1 à 2 mg/kg/j de prednisone sera maintenue jusqu'à l'obtention d'une amélioration musculaire nette et de la normalisation des CPK. Cela peut demander jusqu'à trois mois de traitement. La dose quotidienne sera alors diminuée progressivement, pour une durée totale de corticothérapie générale de 12 à 24 mois.

Dans les formes graves, en particulier chez l'enfant, les « bolus » de méthylprednisolone par voie intraveineuse(36), à la dose de 10 à 20 mg/kg, restent souvent utilisés dans l'espoir d'un contrôle plus rapide, d'une économie en dose cumulée et d'une réduction des effets secondaires.

Dans notre série les doses prescrites étaient de 1mg/kg/j chez deux patients et de 2mg/kg/j chez un enfant maintenue pendant quatre à 13mois.

La dégression a été débutée à raison de 5mg tous les dix jours pour une durée totale pouvant aller jusqu'à 22 mois.

L'évolution était marquée par l'amélioration clinique et biologique chez 2 patients.

1-8 La sarcoïdose:

La difficulté de codification d'un traitement spécifique de la sarcoïdose provient de plusieurs facteurs : l'absence d'étiologie connue, le caractère imprévisible de son évolution, la possibilité d'une régression ou d'une amélioration spontanée et la pauvreté dans la littérature d'études contrôlées consacrées à cette maladie ; sans oublier que l'immense majorité des données disponibles est issue de cas cliniques ponctuels et à court terme, d'études ne prenant pas en considération l'extension de la maladie à d'autres organes ou de publications dans lesquelles les données évolutives et certains facteurs pronostiques (origine ethnique par exemple) ne sont pas toujours mentionnés(37).

Cependant la corticothérapie générale demeure la référence thérapeutique dans la sarcoïdose en raison de son efficacité quasi-constante, de la rapidité d'obtention d'une réponse, variable en fonction des localisations de la maladie (38).

Il n'existe pas de consensus sur la durée du traitement ni sur la dose à employer. La posologie habituelle varie de 30 à 60 mg/j environ (0,5 à 1 mg/kg/j de prednisone), pendant 8 à 12 semaines en traitement d'attaque, suivie d'une décroissance trimestrielle par plateau de 10 mg ou d'une décroissance progressive selon les habitudes thérapeutiques de chacun, sur une période de 15 à 18 mois ou jusqu'à l'établissement de la dose minimale efficace. L'administration en dose alternée, prônée par certains, peut être utilisée dans la phase de maintenance.

Dans notre étude les doses prescrites étaient de 0,5mg/kg/j et de 0,75mg/kg/j maintenues jusqu'à l'amélioration clinique obtenue à un mois et cinq mois successivement, puis une dégression a été débutée à raison de 5mg/mois et de 5mg/10jours, les deux patients étaient perdus de vue sous 10mg/j après 4 ans du traitement.

L'évolution était marquée dans les deux cas par la disparition des lésions cutanées et l'affaissement des nodules.

1-9 Pemphigoïde gestationnis :

Le traitement de la pemphigoïde gestationnis vise à supprimer la formation de vésicules et à diminuer l'intensité du prurit, les corticoïdes constituent la pierre angulaire de ce traitement (39), même s'il n'existe pas d'étude contrôlée sur son efficacité.

Dans la majorité des cas, la prednisone, à la dose de 20 à 40 mg/j permet d'obtenir un contrôle rapide de la maladie (40).

La posologie habituelle est de 0,5mg/kg/j (20 à 40mg/j) sans dépasser 80mg/j sauf dans des rares cas sévères ou le recours à une dose de 180mg/j s'avère nécessaire (41).

Certains auteurs soutiennent qu'il faut augmenter cette dose provisoirement au début du post partum, en prévision d'une exacerbation après l'accouchement (recrudescence des lésions) (42).

La dose d'attaque est maintenue jusqu'à une à deux semaines après contrôle de la maladie (pas de nouvelles lésions) puis diminuée de 5mg toutes les deux à trois semaines.

Dans notre étude trois patientes avaient une pemphigoïde gestationnis, deux étaient sous 0,5mg/kg/j et une sous 1mg/kg/j, maintenue pendant 5 semaines et 10jours successivement,

puis une dégression a été débutée à raison de 5mg toutes les deux semaines. La troisième patiente était sortie contre avis médicale.

L'évolution était marquée par la disparition des lésions et le blanchiment cutané chez les deux patientes.

1-10 Epidermolyse bulleuse acquise :

Le traitement de l'épidermolyse bulleuse acquise est empirique, reposant classiquement sur la corticothérapie générale et les immunosuppresseurs. La prédominance de polynucléaires neutrophiles dans l'infiltrat a conduit certains auteurs à proposer la disulone et la colchicine. L'épidermolyse bulleuse acquise étant une maladie rare et polymorphe cliniquement, aucune étude contrôlée n'a jamais été réalisée.

Les corticoïdes utilisés à la dose de 1 à 2,5mg/kg/j paraissaient bénéfiques dans la forme inflammatoire, et dans les localisations faciale, génitale, et muqueuse (43,44) malgré la grande fréquence de la cortico-dépendance : rechute dès le début de la décroissance des corticoïdes.

Dans notre série 2 patients avaient l'épidermolyse bulleuse acquise, les doses de corticothérapie prescrites étaient de 0,5mg/kg/j et de 1mg/kg/j, les 2 patients se sont perdus de vue avant de commencer la dégression.

L'évolution était marquée par la disparition des lésions au cours de l'hospitalisation.

1-11 La dermatite herpétiforme :

La dapsons est le traitement de la dermatite herpétiforme, connu depuis 1945 et dont l'efficacité est confirmée depuis par tous les auteurs (45,46): disparition du prurit en quelques heures et des signes cutanés en quelques jours dans la grande majorité des cas (47).

Dans notre série deux cas étaient traités par corticoïdes à des doses de 1mg/kg/j et 1,5mg/kg/j maintenue jusqu'à la disparition des lésions puis une dégression a été débutée chez un patient à raison de 5mg tous les deux jours, l'autre patient était perdu de vue avant de commencer la dégression.

1-12 dermatose à IgA linéaire

La dapsons constitue toujours la pierre angulaire du traitement de la dermatose à IgA linéaire même en absence d'étude randomisée, et le recours à la corticothérapie générale n'est réalisé que secondairement en cas d'échec de la dapsons, à des doses variant de 0,5 à 1 mg/kg/j. Les corticoïdes ont une action inhibitrice des cellules immunologiquement compétentes en plus de leurs action anti-inflammatoire, une corticothérapie à faible dose (0,3 mg/kg/j) peut également être prescrite conjointement à la dapsons ou lors de la décroissance de la celle-là.

Dans notre série deux cas de dermatose à IgA linéaire étaient traités par corticoïdes à des doses de 0,5mg/kg/j et de 1mg/kg/j, la dose d'attaque était maintenue jusqu'à amélioration clinique puis une dégression a été débutée à raison de 5mg toutes les semaines pour une durée totale pouvant aller jusqu'à 4 mois.

1-13 Pyoderma gangrenosum :

Le traitement est empirique, en dehors du traitement d'une éventuelle pathologie associée. De très nombreux médicaments topiques ou systémiques ont été utilisés. Il est important de préciser que les choix thérapeutiques et leur efficacité sont en général indépendants du type de pyoderma gangrenosum (idiopathique ou associé).

Le premier cas rapporté de pyoderma gangrenosum contrôlé par les corticoïdes date de 1956. De nombreuses observations et séries ont confirmé depuis leur efficacité souvent rapide dans toutes les formes de pyoderma gangrenosum. Ils restent aujourd'hui le traitement de choix des pyoderma gangrenosum résistant à la dapsons, aux cyclines, à la clofazimine, aux corticoïdes locaux ou en cas de contre-indications à ces traitements (48)et, surtout, des pyoderma gangrenosum aigus et rapidement évolutifs.

Débutée en général autour de 1mg/kg par jour de prednisone, et la cicatrisation est obtenue en quelques semaines.

Dans notre série les doses prescrites étaient de 0,5mg/kg/j chez un patient et de 1mg/kg/j chez deux patients maintenue pendant un mois puis une dégression de 5mg tout les

15 jours était débutée .Les trois patients étaient perdus de vue avant d'arrêter la corticothérapie à la dose de 10mg/j.

L'évolution était marquée par l'assèchement des lésions et la cicatrisation des ulcérations.

1-14 autres pathologies:

a- Purpura rhumatoïde:

Il n'existe pas de traitement spécifique du purpura rhumatoïde (49), or l'utilisation des corticoïdes surtout chez l'enfant a montré une certaine efficacité sur les douleurs abdominales et les signes articulaires, mais il n'est pas démontré qu'elle prévienne l'atteinte rénale ou les rechutes (50).

Pour l'atteinte cutanée, en cas de lésions très nécrotiques , douloureuses, évolutives, la corticothérapie est donnée à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j pendant quelques semaines. Elle est inconstamment efficace et un effet rebond est possible à la décroissance qui doit être progressive. Cette indication ne repose sur aucune étude et reste controversée (51).

Pour l'atteinte digestive, en cas de douleur abdominale aiguë résistant au traitement antalgique et antispasmodique, en cas d'invagination et paradoxalement en cas d'hémorragie digestive, l'utilisation des corticoïdes dans ces indications est controversée et ne repose sur aucune étude contrôlée, mais sur des cas cliniques ou de petites séries rétrospectives contradictoires (52) La corticothérapie risque en théorie de masquer les symptômes d'une perforation intestinale. Une seule étude prospective montre une supériorité nette de la corticothérapie par rapport à un placebo sur les douleurs abdominales les 48 premières heures, mais il n'y a plus aucune différence entre les deux groupes à 72 heures (53). Ces expériences autorisent son utilisation à forte dose (1 à 2 mg/kg/j) mais pendant un très bref délai (quelques jours) et sous surveillance en cas de douleur abdominale intense.

Pour l'atteinte rénale, en cas de syndrome néphrotique, lorsque la prolifération extracapillaire touche plus de 50% des glomérules ou en cas de glomérulonéphrite très rapidement progressive, malgré l'absence d'étude contrôlée, cette indication est l'objet d'un large consensus.

Dans notre étude un seul enfant avait le purpura rhumatoïde et a été traité par les corticoïdes à la dose de 1mg/kg/j, maintenue pendant 7 semaines puis une dégression a été débutée à raison de 5mg tous les 15 jours jusqu'au arrêt du traitement au bout de 5 mois. L'évolution était marquée par la disparition des signes cutanés, digestifs et articulaires.

b- Syndrome de Wells:

L'absence d'étude thérapeutique randomisée et l'évolution spontanément favorable de la maladie dans la majorité des cas ne permettent pas de proposer une stratégie thérapeutique bien validée. Le traitement de la maladie associée, quand elle est retrouvée, doit être proposé et permet parfois la guérison du syndrome de Wells. L'efficacité des traitements est variable en fonction des auteurs. La corticothérapie générale demeure le traitement le plus utilisé et le plus efficace, elle permet de diminuer la durée et l'importance des poussées. (54) Mais cette efficacité n'est pas épargnée de corticodépendance.

Dans une étude rétrospective de dix ans portant sur neuf patients présentant un syndrome de Wells et traités par corticothérapie, Consigny et al étaient confrontés à la rechute dès l'arrêt des corticoïdes chez deux patients (55).

Les doses varient de 0,5 à 1 mg/kg/j. Les doses à jours alternés sont parfois utilisées dans les formes cliniques chroniques, car elles entraîneraient moins d'effets secondaires que les doses quotidiennes, avec un résultat sensiblement identique.

Dans notre étude la dose prescrite était de 1mg/kg/j mais le patient a été perdu de vue un mois après le début de la corticothérapie sans amélioration.

c- Erythème polymorphe:

L'intérêt éventuel des corticoïdes dans le traitement des poussées d'érythème polymorphe est controversé depuis des années. Il n'y a jamais eu d'essai contrôlé, mais plusieurs études rétrospectives ont montré un bénéfice immédiat de la corticothérapie sur le bien-être des patients, contrebalancé par un taux plus élevé de complications (56).

Dans notre étude un seul patient avait l'érythème polymorphe et a été traité par corticoïdes à la dose de 0,5mg/kg/j maintenue jusqu'à amélioration clinique pendant 12 jours puis une dégression rapide a été effectuée à raison de 5mg tous les deux jours..

d- Hémangiome du nourrisson

Les hémangiomes du nourrisson involuent spontanément en 5 à 7 ans .Néanmoins 10% des hémangiomes nécessitent un traitement,le plus souvent médical,pour éviter l'apparition de graves complications ou de séquelles fonctionnelles et esthétiques(57).

A l'heure actuelle le traitement de première intention reste la corticothérapie .Son mode d'action n'est pas clair,il semble que les corticoïdes stimulent l'apoptose et la libération des facteurs antiangiogéniques(en augmentant le nombre de macrophages) .Ce traitement n'a aucun effet sur les facteurs angiogéniques tels que β FGF ou VEGF. Néanmoins, il diminue la quantité de PDGF-A, PDGF-B, IL-6, TGF- β 1 et TGF- β 3.

Le dosage initial est de 2-3 mg/kg par jour de prednisolone en une seule prise le matin et pour une durée d'un mois .Dès les deux à trois premières semaines de traitement,30 % des hémangiomes montrent une régression précoce avec une diminution de la taille et un assouplissement à la palpation, 40 % une stabilisation alors que 30 % continuent à proliférer malgré les corticoïdes. En cas de réponse positive, la corticothérapie est poursuivie en diminuant mensuellement la dose (soit 1,5 mg/kg par jour le deuxième mois, 1 mg/kg par jour le troisième mois, 0,5 mg/kg par jour le quatrième mois et enfin 0,5 mg/kg un jour sur deux le cinquième mois). Pour éviter un effet rebond à l'arrêt du traitement, une très faible dose de corticoïdes est maintenue jusqu'à ce que l'hémangiome ne prolifère plus. C'est la raison pour laquelle la durée moyenne du traitement est de l'ordre de cinq à six mois.

La méta analyse réalisée par Benett et al avait montré l'efficacité de la corticothérapie dans les hémangiomes prolifératifs(57).

Des études réalisées ont montré que les doses élevées de corticoïdes de 3 à 5mg/kg/j diminuent le volume de l'hémangiome après 24 heures du traitement (58). Ainsi les corticoïdes sont prescrits à la dose de 5mg/kg/j pendant 6à9 semaines, puis 2 à3 mg/kg/j pendant 4 semaines puis à dose alternée pendant 6 semaines (59).

Une étude randomisée en double aveugle comparant l'effet du prednisone et celui des bolus de méthylprednisolone avait conclu à la supériorité du prednisone dans le contrôle des hémangiomes (60).

Dans notre série un nourrisson avait un hémangiome péri-orbitaire et a été traité par corticothérapie générale à une dose de 2mg/kg/j maintenue pendant un mois puis le nourrisson était adressé à son pédiatre pour le suivi.

2- Les pathologies nécessitant une corticothérapie en courte durée ou en traitement d'appoint

2-1 La toxidermie :

La corticothérapie générale est fréquemment utilisée, mais aucune preuve de son intérêt et/ou de son efficacité n'a été apportée en plus cette classe thérapeutique a été incriminée dans la survenue de syndrome de Lyell. Son intérêt n'a été démontré que dans les accidents anaphylactoïdes aux produits de contraste iodés, associés à la diphenhydramine et l'éphédrine (en l'absence de contre-indication) (61).

Son utilisation au cours des syndromes de Stevens Johnson et de Lyell a fait l'objet de nombreuses polémiques qui ne seront probablement jamais réglées faute d'un essai thérapeutique contrôlé (62), plusieurs équipes de services de brûlés ont montré par des études rétrospectives que dans les formes les plus sévères (nécrose de l'épiderme dépassent 50% du revêtement cutané), la corticothérapie était nuisible et apparaissait lors d'analyses statistiques multivariées comme un facteur de surmortalité. A l'inverse plusieurs équipes de dermatologues, dans les formes moins graves ont utilisé en routine la corticothérapie et estimé que cela permettait d'améliorer le pronostic vital (63).

La corticothérapie a un effet spectaculaire sur l'ensemble des symptômes et sur l'éosinophilie au cours du syndrome de DRESS, mais le rebond est fréquemment rencontré lors du sevrage (62).

Dans les cas banaux la corticothérapie est utilisée à des doses moyennes de 0,5mg/kg/j à 1mg/kg/j rapidement dégressive

Dans notre étude les doses prescrites étaient de 0,5mg/kg/j chez un patient présentant un exanthème maculo-papuleux et de 1mg/kg/j chez cinq patients rapidement diminuées. L'évolution clinique était bonne avec blanchiment cutané chez cinq de nos six patients.

2-2 Syndrome de Sweet :

La corticothérapie est le traitement de première intention (64,65,66), et son efficacité immédiate est constante, quelque soit le contexte étiologique dans lequel le syndrome de Sweet s'inscrit. Elle est efficace non seulement sur les signes cliniques cutanés et biologiques, mais aussi sur les atteintes neutrophiliques viscérales.

La corticothérapie systémique dont l'effet spectaculaire a une valeur de test thérapeutique est administrée per os à la dose de 0,5 à 2 mg/kg/j avec une amélioration de l'état général en quelques heures. L'apyrexie est obtenue en 24 à 48 heures, tandis que les lésions cutanées disparaissent en une semaine en moyenne. Une fois la rémission des symptômes obtenue, la dégression doit être progressive sur 2 à 4 semaines pour éviter les récurrences.(67). Cette décroissance, sur quelques semaines, n'est en général pas suivie de rebond.

Dans notre série la dose prescrite était de 1mg/kg/j chez deux patients et de 0,5mg/kg/j chez trois patients pendant 10 jours à trois mois puis une dégression a été débutée à raison de 5mg/2j chez un patient et de 5mg/semaine chez trois patients, un patient a été perdu de vue avant la dégression.

L'évolution était marquée par la régression des lésions chez tous les patients dans des délais de dix jours à deux mois.

2-3 Maladie de Jessner et Kanof:

Depuis sa découverte en 1953, plusieurs traitements ont été essayés ; le thalidomide est le seul traitement de la maladie de Jessner et Kanof qui a fait l'objet d'une étude contrôlée (68).

La corticothérapie locale est en pratique fréquemment utilisée, en application topique ou parfois en injections intralésionnelles. Toonstra et al(68) mentionne son emploi chez quatre-vingt-dix patients sur cent, avec une bonne réponse dans la moitié des cas, mais il souligne la nécessité d'un traitement presque continu pour contrôler les lésions.

La corticothérapie générale à base de prednisone a été efficace dans quelques cas, à des doses supérieures à 30 mg/j, mais la diminution de la posologie a entraîné une récurrence immédiate (69).

Dans notre étude un seul patient avait la maladie de Jessner et Kanof et était mis sous corticoïdes à la dose de 0,5mg/kg/j (45mg/j) , cette dose était maintenue pendant 18 semaines jusqu'à désinfiltration des lésions puis une dégression a été débutée à raison de 5mg/mois. Le patient était perdu de vue sous 15mg/jour.

III–Les complications de la corticothérapie

1–Complications métaboliques

Dans notre série les complications métaboliques étaient présentes chez 22,3%

1-1 Syndrome cushinoïde

C'est la redistribution du tissu adipeux qui est cliniquement superposable à celle observée au cours de l'hypersécrétion endogène de cortisol: le visage s'arrondit «le visage lunaire», le cou s'épaissit et les creux sus claviculaires se comblent, une hypertrophie du tissu adipeux inter scapulaire apparaît «la bosse de bison» et le périmètre abdominal augmente.

L'étude de la littérature montre que jusqu'à présent les auteurs utilisaient des termes divers pour se référer à ces modifications physiques: «syndrome cushingoïde» (70), «aspect cushingoïde» (71), «obésité tronculaire» (72), «lipodystrophie cervico-faciale»(73) Cette diversité d'appellations entraîne, entre autres, une imprécision de la symptomatologie décrite, certains associant au «syndrome cushingoïde» les vergetures, la fragilité cutanée, l'acné et l'hirsutisme (74), d'autres ne se référant qu'aux anomalies de distribution du tissu adipeux ;comme c'est le cas de notre étude.

Les données disponibles dans la littérature confirment que l'obésité tronculaire est ressentie par le patient comme un effet secondaire gênant du traitement. Dans une étude prospective ayant inclus 158 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde non corticotraitée, Morrison et al. (75) ont montré que 68% des patients ne souhaitaient pas être traités par corticoïdes et que la principale raison expliquant cette réticence était la crainte des effets secondaires. Parmi les effets secondaires cités, le syndrome cushinoïde était cité par près de 80 % des patients. Par ailleurs, il a été récemment montré qu'après trois mois de traitement,

l'obésité tronculaire était considérée par les patients comme l'effet secondaire le plus gênant de la corticothérapie (76).

L'étude faite à casa portant sur des patients traités par corticothérapie générale pour divers pathologies en dermatologie avait retrouvé l'obésité cushinoïde chez tous les patients (4).

Une cohorte monocentrique portant sur 37 patients suivis pour maladie d'Horton et traités par corticoïdes avait montré que 21 malades (57%) avaient présenté un aspect cushingoïde avec un délai médian d'apparition après instauration de la corticothérapie de trois mois (73) ,une autre étude avait retrouvé cette complication chez 63% des patients à trois mois (77).

Une étude récente avait étudié la relation entre l'apport alimentaire et apparition d'une lipodystrophie chez des patients corticothérapés , et avait conclu qu'un régime contrôlé en calories pouvait limiter la survenue de cette complication (75).

Dans notre étude 12 patients (10%) avaient présenté cette complication qui est un taux faible par rapport à ce qui est décrit dans la littérature, avec un délai moyen d'apparition de quatre mois comparable à la littérature.

Les patients concernés avaient dans la moitié des cas, le pemphigus. Les autres patients avaient la sclérodermie, le lupus, la dermatomyosite et la sclérodermie ,les doses initiales variaient de 0,5 à 2mg/kg/j.

1-2 Diabète:

C'est dans les années 60 que l'on commence à parler de diabète cortico-induit, Le mécanisme principal du diabète induit par les stéroïdes est l'augmentation de la résistance à l'insuline. Il y a également quelques évidences que la sécrétion de l'insuline pourrait être diminuée. Il y a une relation dose-dépendante entre les stéroïdes et le risque de survenue du diabète: une dose faible et une courte durée de traitement sont toutes deux associées à une diminution de ce risque (78).

Ferner avait classé les corticoïdes parmi les huit médicaments qui pouvaient induire le diabète (79).

Une étude rétrospective portant sur 95 patients traités par corticoïdes pour des maladies de système avait retrouvé chez les malades ayant une glycémie normale avant les corticoïdes un diabète cortico-induit chez 24%, et une intolérance au glucose chez 9% d'entre eux, et 40% des patients ayant une intolérance au glucose avant la corticothérapie avaient développé un diabète avec un délai allant des trois premiers mois à un an (80).

L'étude de casa avait retrouvé le diabète dans 7,7% des cas(4)

Dans notre série la glycémie de contrôle n'était faite que chez 58% de nos patients et avait retrouvé que 7% d'entre eux avaient développé un diabète, avec un délai d'apparition allant de un mois et demi à un an et demi avec des doses initiales variant de 0,5 à 1 mg/kg/j, les patients concernés avaient le pemphigus, la pemphigoïde bulleuse, le lupus et la sclérodermie.

1-3 Perturbations du bilan lipidique

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant les perturbations du bilan lipidique induites par une corticothérapie systémique.

Une étude prospective effectuée entre juin 2003 et mai 2005 portant sur 45 patients débutant une corticothérapie prolongée (≥ 3 mois) et à forte dose (20 mg/j). À J1, la posologie initiale moyenne de prednisone était de 54 ± 17 mg/j. Elle était de 31 ± 15 mg/j au troisième mois (M3). Entre J1 et M3, la cholestérolémie moyenne passait de 1.79 g/l à 2.38 g/l. Le taux de HDL augmentait plus que celui du LDL (respectivement +67% et +17%). La triglycéridémie moyenne augmentait également et passait de 1.02 g/l à 1.16 g/l (81).

Entre M9 et M12, alors que la posologie moyenne de prednisone était de 11 ± 6 mg/j, la cholestérolémie moyenne était de 2.10 g/l et la triglycéridémie moyenne de 0.96 g/l (82).

Schacke et al avaient montré que les glucocorticoïdes sont responsables de dyslipidémie avec un risque d'augmentation du cholestérol total, des lipoprotéines de basse densité et des triglycérides (83).

Dans notre série un cas d'hypertriglycéridémie était diagnostiqué après deux ans de corticothérapie à une dose initiale 0,5 mg/kg/j pour un pemphigus, un résultat qu'on ne peut pas le comparer avec la littérature puisque le bilan lipidique n'était fait que chez 3,12% de nos patients.

1-4 Hypertension artérielle

Il n'existe pas de grandes études randomisées sur le risque de corticothérapie systémique sur le système cardiovasculaire, mais des études observationnelles (84,85) qui permettent néanmoins de conclure à l'association glucocorticoïdes / maladies cardiovasculaires et ce avec un effet dose-dépendant (>7,5mg de prednisone ou équivalent).

En 2004 ,l'équipe de Ng (86) a publié dans la revue Heart une revue de la littérature sur cette association,il précise que le risque l'hypertension artérielle sous corticoïdes est probablement plus lié à une augmentation des résistances vasculaires périphériques qu'à l'effet minéralocorticoïde qui lui entraîne une rétention sodique et une expansion du volume plasmatique ,les apports sodés ne semblent pas jouer un rôle majeur dans l'apparition d'une hypertension cortico-induite (86,87,88).

Une hypertension artérielle de novo est constatée chez environ 10% des patients dans une étude de cohorte effectuée dans 2 centres français entre juin 2003 et mai 2005 (88).

Dans l'étude de Casa l'hypertension artérielle était présente chez 12,7%(4).

Dans notre série trois patients (2,4%) avaient présenté une l'hypertension artérielle, deux cas de pemphigus et un cas de pemphigoïde bulleuse dans des délais allant de deux à sept mois,avec des doses de 0,5 à 1 mg/kg/j.

1-5 Autres complications métaboliques

a- Insuffisance surrénale:

L'insuffisance surrénale, qu'elle soit primitive ou secondaire, est une maladie rare dont la prévalence est estimée à 1/10000. La corticothérapie est actuellement considérée comme la cause la plus fréquente d'insuffisance surrénale secondaire même s'il n'y a pas dans la littérature de données permettant d'en apprécier la fréquence réelle (89,90).

Sur le plan physiopathologique;les répercussions de la corticothérapie sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien sont complexes mais l'effet principal des corticoïdes est l'inhibition de la sécrétion d'ACTH (Adrenocorticotrophic Hormone) et il est donc plus juste dans cette situation de parler du risque d'insuffisance corticotrope plutôt que surrénale (91). Cette

inhibition est elle-même secondairement responsable d'une atrophie surrénalienne authentifiée lors d'études autopsiques (92).

Les facteurs influençant le risque d'insuffisance surrénale ou insuffisance corticotrope chez les patients traités par corticoïdes ont fait l'objet d'une littérature abondante. Ni la durée ni la dose journalière ou cumulée de corticoïdes ne semblent avoir une influence décisive chez l'adulte (93). Des travaux récents ont attiré l'attention sur le risque d'insuffisance corticotrope chez l'enfant après de fortes doses de corticoïdes en hématologie (94,95), Il est ainsi possible mais non démontré que l'enfant soit plus exposé à cette complication que l'adulte. Chez ce dernier, le risque d'insuffisance corticotrope semble plus lié à des facteurs individuels encore non identifiés qu'aux modalités de la corticothérapie (91).

Une étude prospective portant sur des patients sous corticothérapie à dose forte et à courte durée avait montré que la suppression de la fonction surrénale trouvée chez 45% des patients était obtenue même pour les courtes durées de traitement (5jours) les patients avaient une récupération graduelle et régulière de la fonction surrénale réprimée au cours de quelques jours, à la différence des patients avec une corticothérapie au long cours (96).

Dans notre série aucun patient n'avait présenté une insuffisance surrénale.

b- Hirsutisme :

L'hirsutisme est le développement excessif de la pilosité dans les zones androgénodépendantes (lèvre supérieure, menton, poitrine, ligne ombilico-pubienne, fesses, région lombaire, face intérieure des cuisses), il est quantifié et classé selon le score de Ferriman et Galway.

Les étiologies de l'hirsutisme sont diverses et l'origine iatrogène est importante et dominée par les médicaments d'origine hormonale dont les corticoïdes.

L'étude de casa avait retrouvé l'hirsutisme dans 85%des cas.

Dans notre série l'hirsutisme était présent chez trois patientes (2,4%),dans des délais de 3 à 5 mois ,avec des doses initiales de 0,5 à 1,5,les pathologies concernées étaient le pemphigus et la sclérodermie.

2- Complications osseuses

2-1 Ostéoporose cortisonique

L'ostéoporose est non seulement la plus fréquente complication des traitements cortisoniques au long cours mais aussi la première cause d'ostéoporose secondaire. Savoir la dépister, et la prévenir doit donc être une préoccupation constante du praticien. L'ostéoporose cortisonique est multifactorielle et sa connaissance a largement bénéficié de progrès récents dans les domaines épidémiologique, physiopathologique et thérapeutique, permettant d'envisager une stratégie globale de prévention et de prise en charge des patients recevant ou commençant une corticothérapie au long cours dans le but de prévenir efficacement des fractures ostéoporotiques (97).

Sur le plan physiopathologique ; les corticoïdes affectent directement le fonctionnement des cellules osseuses (98) et provoquent des altérations qualitatives et quantitatives du tissu osseux rendant compte de sa fragilité, l'effet majeur est la réduction de l'activité de formation osseuse par les ostéoblastes ; il a été démontré une diminution de la prolifération des ostéoblastes et de leur activité de synthèse matricielle.

L'effet des corticoïdes sur les ostéoclastes est plus complexe. Il a été mis en évidence une augmentation de la durée de vie de ces cellules par les corticoïdes, Ces modifications cellulaires sont responsables de modifications de la microarchitecture du tissu osseux : diminution de sa quantité, perforation des travées les plus minces (99). Une diminution significative du volume osseux et de l'épaisseur trabéculaire comparativement aux témoins, sans diminution du nombre des travées a été montré par une étude récente faite sur 24 patients corticotraités (100).

De même les corticoïdes diminuent l'absorption intestinale du calcium et son réabsorption rénale avec comme effet l'hypocalcémie et l'hyperparathyroïdisme secondaire.

Papierska avait montré que chaque patient recevant une dose de prednisone supérieure à 7,5mg/j pendant au moins trois mois a un grand risque d'ostéoporose (101).

Bien que la relation entre dose cumulative et sévérité soit bien établie, il est extrêmement difficile de prédire avec une probabilité acceptable la gravité de l'ostéoporose à partir de l'anamnèse thérapeutique, la dose et la durée des corticoïdes pour un individu donné (102), dans

ces conditions il est indiqué de recourir à une évaluation quantitative de la densité minérale osseuse chez tout patient sous corticoïdes surtout au début du traitement, si celui-ci est prévu pour une durée supérieure à trois mois (103).

La densitométrie permet une évaluation de la raréfaction osseuse et donne des indications sur le risque fracturaire. La perte osseuse, prédominante dans le secteur trabéculaire, est rapide la première année de traitement (de l'ordre de 5 %) puis se poursuit plus lentement les années suivantes (environ 2% / an). Ce retentissement osseux, particulièrement variable d'un sujet à l'autre, est influencé par le capital osseux préalable, la nature de la maladie initiale, les doses quotidiennes ou cumulées de corticostéroïdes.

Le risque fracturaire a été évalué dans la grande cohorte GPRD (General Practice Research Database), issue d'une base de données de praticiens généralistes britanniques. Près de 250000 patients traités par glucocorticoïdes au long cours ont été comparés à des sujets témoins appariés pour l'âge, le sexe et l'origine dans la base de données (104). Il a été ainsi observé une augmentation du risque relatif de fracture non vertébrale (1,33), de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (1,61) et de tassement vertébral (2,60). Les auteurs mettent en évidence une relation étroite de l'ostéoporose avec la dose de glucocorticoïdes: le risque de tassement vertébral passait à 5,2 pour une dose d'équivalent prednisone supérieure à 7,5mg par jour. Pour le risque de fracture, la relation était plus forte avec la dose actuelle qu'avec la dose cumulée de glucocorticoïdes (105). L'évolution du risque au début et à l'arrêt du traitement était très rapide: une augmentation significative était observée dès le 6^e mois après le début du traitement. Inversement, le risque fracturaire diminuait dès le 3^e mois après l'arrêt du traitement cortisonique, même pour des traitements prolongés plusieurs années (104).

Une étude récente évaluant le risque de fracture chez des patients recevant une corticothérapie intermittente à forte dose avait montré que ce risque augmente parallèlement à la dose cumulative (106).

La prévention de l'ostéoporose est envisagée lors d'une corticothérapie prolongée et à dose supérieure ou égale à 7,5mg/j d'équivalent de prednisone.

L'apport du calcium et de la vitamine D à doses physiologiques a une justification physiologique, pourtant il n'existe pas de preuve du bénéfice de ces molécules dans la prévention de l'ostéoporose ainsi que des fractures qui ont résulté lors de la mise en route d'une corticothérapie (107), par contre les bisphosphonates ont bien montré leur utilité.

L'analyse de différentes études ainsi que deux méta-analyses publiées (108,109) démontrent que les bisphosphonates sont efficaces dans les deux situations de prévention, primaire et secondaire, au rachis lombaire et, pour la plupart des études, au col fémoral.

Les données les plus récentes concernent l'évaluation des bisphosphonates. L'etidronate, l'alendronate et le risédronate ont été évalués dans des situations de prévention primaire (bisphosphonate commencé moins de trois mois après le début de la corticothérapie) ou secondaire (traitement d'une ostéoporose cortisonique déjà installée). Leur efficacité et leur succès peuvent paraître paradoxaux à première vue, puisque leur cible essentielle dans le tissu osseux est la résorption ostéoclastique, qui est peu altérée au cours de l'ostéoporose cortisonique. Dans une étude histomorphométrique récente, l'alendronate ne diminuait ni le nombre d'ostéoclastes ni la surface érodée mais diminuait le taux des marqueurs biochimiques de la résorption, suggérant une inhibition de la fonction des ostéoclastes matures plutôt qu'un effet sur leur nombre (110). Une étude suggère un effet de prévention de l'apoptose des ostéocytes (111), peut-être plus cohérent avec l'action rapide et efficace des bisphosphonates dans l'ostéoporose cortisonique.

L'ostéoporose cortisonique était présente chez trois de nos patients traités pour pemphigus et pemphigoïde bulleuse à des doses initiales de 0,5 à 1 mg/kg/j dans des délais de 2 à 3 ans, mais ce résultat n'est pas significatif puisqu'on ne pratique pas systématiquement une ostéodensitométrie chez tous les patients.

2-2 Myopathie cortisonique

Les myopathies cortisoniques sont rares, elles sont définies par l'apparition progressive d'un déficit de type musculaire chez des malades sous corticostéroïdes parfois associé à des douleurs musculaires et à une élévation des enzymes musculaires.

Sa fréquence est difficile à évaluer compte tenu de l'hétérogénéité des populations traitées et des maladies associées. Deux études, l'une portant sur 15 patients atteints de cancer (112) et l'autre sur 60 patients asthmatiques (113), estiment cette fréquence, respectivement, à 60 et 64%. La myopathie cortisonique peut survenir à tout âge et semble toucher en priorité la femme.

La combinaison d'un effet à la fois antianabolique et catabolique peut expliquer la rapidité et l'importance de la perte musculaire sous traitement par glucocorticoïdes. Bien que cela reste encore controversé, la corticothérapie au long cours semble entraîner une dysfonction de la chaîne énergétique mitochondriale par diminution des capacités oxydatives de la mitochondrie ce qui aboutit à une production accrue d'acide lactique et cliniquement à un déficit musculaire. Ainsi, une étude portant sur 60 patients traités par prednisolone (dose moyenne 12 mg/j pendant 16 mois) pour des pathologies diverses (lupus, PR, polymyosite, dermatomyosite, périartérite noueuse, sarcoïdose, etc.) compare les capacités musculaires et les taux de lactates à l'exercice avant et après la corticothérapie (114). Les taux de lactates significativement plus élevés après la corticothérapie sont corrélés à la dose totale de corticoïdes reçus et s'associent à une diminution des capacités musculaires et à une progression du déficit musculaire. Cette dysfonction de la chaîne respiratoire mitochondriale est confirmée sur les biopsies musculaires.

Il existe deux types de myopathie cortisonique, la forme chronique la plus fréquente (60 % des cas) et la forme aiguë. La forme chronique dépend de la dose et de la durée du traitement corticoïde, les corticoïdes fluorés sont plus à risque.

Reed et al rapportent quatre cas de myopathie aiguë aux corticoïdes chez des enfants ayant une dermatomyosite juvénile (âge entre 8 et 13 ans) ; dans tous les cas, cette myopathie s'est installée après une intensification thérapeutique et la réalisation de bolus de corticoïdes (115).

Une des premières mesures thérapeutiques et préventives est l'épargne cortisonique qui peut être associée à un changement de molécule en évitant les corticoïdes fluorés. Les règles diététiques indiquent qu'il faut éviter les carences protéiques et les situations de dénutrition, la

supplémentation en créatine n'a pas été évaluée chez l'homme. Chez le rat, la créatine réduit la perte musculaire et l'atrophie induite par la dexaméthasone mais a peu d'effet sur la fonction respiratoire (116). Chez les sujets sains, la supplémentation en créatine améliore la force d'environ 10% et la masse maigre d'un kilogramme (117).

Dans notre série personne n'avait présenté une myopathie cortisonique.

2-3 Ostéonécrose aseptique

L'ostéonécrose est un processus pathologique caractérisé par la mort cellulaire des ostéocytes. Elle est la conséquence d'une inadéquation entre les besoins en oxygène des cellules osseuses et les capacités de la vascularisation locale de répondre à ces besoins. Il a été rapporté qu'environ 1/3 des patients traités au long cours par une corticothérapie systémique développaient des ostéonécroses non traumatiques (118,119,120).

Une autre étude rétrospective allant de 1986 à 2006 portant sur 70 cas d'ostéonécrose aseptique avait trouvé que la corticothérapie est impliquée dans 51% des cas.

Dans notre série un seul patient (0.8%) avait présenté cette complication après 3 ans et demi de corticothérapie pour pemphigoïde bulleuse à une dose de 0,5mg/kg/j .
Ce taux est faible par rapport à ce qui est décrit dans la littérature.

3-Complications psychiatriques

Les complications psychiatriques cortisoniques se caractérisent par leur grand polymorphisme et par une grande variabilité intra et interindividuelle, La prévalence des troubles psychiatriques sous corticothérapie orale est difficile à estimer mais avoisinerait les 15% dans certaines études anciennes (121,122) actuellement, on sait que cette prévalence est sous estimée.

Une étude récente faite au niveau de deux centres français portant sur des patients corticotraités par une dose supérieure ou égale à 20mg/j et pendant au moins trois mois avait montré que 52,5% de ces patients (42patients)avaient présenté des troubles psychiatriques nécessitant l'hospitalisation dans cinq cas.

Par contre une étude portant sur 964 patients sous corticothérapie mais de courte durée n'avait pas diagnostiqué de troubles psychiatriques que chez un seul patient (123).

Dans une étude de cohorte portant sur 126 patients âgés de plus de 65 ans et traités par corticothérapie, 20 patients avaient présenté des troubles psychiatriques cortico induits, ces troubles psychiatriques rencontrés étaient les suivants: troubles mineurs de l'humeur avec irritabilité, troubles du sommeil (8 patients), syndromes dépressifs (6 patients), états maniaques (3 patients), syndromes anxieux (2 patients), troubles du comportement sur démence vasculaire (un patient) et la fréquence de survenue de ces troubles est trois fois plus importante sous prednisone que sous prednisolone (28% vs 8,7 %,) alors que la prescription initiale de prednisone et de prednisolone était identique à la fois en ce qui concerne les posologies quotidiennes (0,76 vs 0,79mg/kg) et la durée de ce traitement d'attaque (7,6 vs 8,3 semaines).

Cette symptomatologie débutait 13 fois au cours du premier mois de traitement, alors que les patients bénéficiaient d'une corticothérapie à une posologie journalière supérieure ou égale à 0,7mg/kg/j chez les sept autres cas au cours des 5^e et 8^e mois de traitement, sous une posologie quotidienne variant entre 20 et 30 mg/j (124).

Une étude récente sur 88 patients visait à évaluer les effets secondaires de la corticothérapie systémique et leur gêne avait trouvé que 74% rapportaient l'apparition de symptômes gênants depuis le début de la corticothérapie, et parmi ces symptômes: l'insomnie chez 55%, et les troubles neuropsychiatriques chez 54% (125).

Sur le plan physiopathologique, deux études avaient montré que l'utilisation des corticoïdes au long cours affecte l'humeur et la mémoire (125,126).

D'après Dhondt et al la corticothérapie générale est parmi les principaux médicaments induisant la dépression iatrogène (127), dans une étude prospective portant sur 50 patients, cinq patients avaient présenté une dépression et 13 avaient un trouble maniaque (128).

Une étude de prévalence portant sur 70538 patients, dont 815 étaient sous corticothérapie avait retrouvé une dépression majeure chez 11.1% comparé à 4.1% chez ceux qui n'étaient pas sous corticothérapie; la différence entre les deux groupes était de 6.9% (129).

Une étude récente portant sur 50 patients, âgés entre 18 et 80 ans, suivis ou hospitalisés en médecine interne, et mis sous corticothérapie par voie générale, à des doses variant entre 10 et 100 mg de prednisone par jour, depuis une période variant de 6 mois à 5 ans, avait retrouvé que 14 patients (28 %), semblaient avoir présenté un épisode hypomaniaque sous traitement corticoïde. La symptomatologie avait débuté, dans 12 cas (soit 85,7 %), au cours du premier mois de traitement. La posologie employée variait entre 60 et 100 milligrammes de prednisone par jour (130).

Un délire était diagnostiqué chez un patient sous corticoïdes pendant 40 ans à l'occasion d'une dose élevée de prednisolone (131).

Une étude récente étudiait les répercussions psychologiques d'une administration de courte durée de prednisolone à doses thérapeutiques chez 10 individus de sexe masculin sains, avait retrouvé une augmentation supérieure d'estime de soi, du sentiment d'accomplissement personnel et de l'identification sportive, alors que les affects négatifs sont moins élevés que chez le groupe placebo (132).

Dans notre série deux patientes avaient une dépression soit 1,6% qui est un pourcentage très bas comparé à la littérature, apparue après deux ans et demi de corticothérapie à une dose initiale de 0,5mg/kg/j dans le cadre d'une sclérodermie, et après 3 ans de corticothérapie pour pemphigus à une dose initiale de 1 mg/kg/j.

4-Complications oculaires

Les traitements prolongés par corticoïdes peuvent être responsables d'effets secondaires oculaires, les principales complications étant le glaucome (ou dans sa forme mineure: l'augmentation de la pression intraoculaire) la cataracte (typiquement sous-capsulaire postérieure. Plus rarement, une chorioretinopathie séreuse centrale peut survenir.

4-1 glaucome cortisonique

Le glaucome cortisonique est connu depuis plus de 50 ans (133), et représente 1,4% de tous les glaucomes.

Il est le plus invalidant des complications oculaires de la corticothérapie générale car, en raison de son caractère insidieux, il est souvent méconnu, donc non traité, et aboutit à une atrophie optique définitive(134), il est retrouvé chez 4 à 33 % des patients corticotraités avec une certaine susceptibilité personnelle, et la forme la plus fréquente est le glaucome à angle ouvert(135).

Sur le plan physiopathologique, la survenue du glaucome cortisonique est liée à l'accumulation des glycosaminoglycanes au niveau du trabéculum en rapport avec l'action anormale des corticoïdes sur certains clones de fibroblastes induisant le renforcement de leur membrane basale et l'inhibition de leur activité hydrolysante et dépolymérisante. Les glycosaminoglycanes se polymérisent au niveau du trabéculum et se lient aux molécules de collagène induisant une rétention d'eau et une augmentation de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse. La normalisation pressionnelle n'est possible qu'en l'absence d'altération trabéculaire irréversible. Celle-ci dépend de la durée de traitement, elle est généralement obtenue si le traitement n'a pas dépassé deux mois, entre deux et douze mois la récupération ne survient que dans 50% des cas.

Une étude contrôlée avait comparé deux groupes de patients âgés, un des deux était sous corticoïdes et avait retrouvé un risque de survenue du glaucome de 1,41 en faveur des patients corticotraités (136).

Dans notre série on n'avait pas de cas de glaucome cortisonique, mais ce n'est pas significatif puisque seulement 18% de nos patients ont bénéficié d'une consultation ophtalmologique.

4-2 Cataracte sous capsulaire postérieure

La cataracte est la complication la plus fréquente et la moins dramatique des complications oculaires de la corticothérapie générale car un traitement chirurgical rétablit la fonction visuelle (134).

Le mécanisme implique une inhibition du transport actif des électrolytes, ce qui engendre une modification de la perméabilité capsulaire et une concentration des mucopolysaccharides dans le cristallin responsable de l'opacification. Cette opacification se situe typiquement dans les

couches postérieures du cortex cristallinien, étant responsable d'une cataracte en soucoupe postérieure.

Le risque est réel dès qu'un traitement équivalent à plus de 10mg /j de prednisone se prolonge plusieurs mois en cas de susceptibilité individuelle (137).

Selon un rapport annuel des effets secondaires médicamenteux en ophtalmologie publié en 1985 la fréquence d'apparition de la cataracte cortisonique entre un et quatre ans était de 40 à 70% voir plus chez l'enfant (50 à 80%) (138).

Une étude portant sur 125 enfants sous corticoïdes avait retrouvé 4% de cataracte cortisonique (139).

Dans notre série deux patients avaient présenté une cataracte sous capsulaire postérieure soit 1,6% qui est un pourcentage très inférieur à la littérature.

Le premier patient avait présenté la cataracte après un an de corticothérapie à une dose initiale de 0,5mg/kg/j pour pemphigus, le deuxième patient l'avait eu après 2 ans avec une dose initiale 1mg/kg/j lors d'une maladie de Behçet.

4-3 Chorioretinopathie séreuse centrale

La chorioretinopathie séreuse centrale est une pathologie rétinienne relativement rare dont les mécanismes physiopathologiques restent mal connus. Elle est caractérisée par l'accumulation de liquide au pôle postérieur de la rétine, décollant celle-ci sur une zone circonscrite. Souvent idiopathique, elle peut également être associée à de nombreuses situations pathologiques, l'exposition aux corticoïdes étant souvent au premier plan, son pronostic reste bon (140).

Cette complication était décrite pour la première fois 1966, par Jain et Singh qui avaient rapporté une maculopathie similaire à la chorioretinopathie séreuse centrale chez un patient recevant une corticothérapie pour un syndrome de Reiter (141) En 1973, Wessing avait noté des cas de rétinopathie transudative sous corticoïdes qui ont évolué vers une chorioretinopathie séreuse centrale (142).

Dans une étude rétrospective, ayant porté sur 312 cas et 312 contrôles, le risque de chorioretinopathie séreuse centrale était nettement augmenté lors de l'utilisation de corticoïdes (risque relatif: 37) (143).

Deux observations étaient récemment publiées sur deux cas de chorioretinopathie séreuse centrale survenant chez deux patients traités par corticothérapie au long cours (140).

5-Complications infectieuses

Très rapidement, après l'utilisation des glucocorticoïdes à la fin des années 40, les complications infectieuses de ces traitements ont été mises en évidence. Les premières concernaient la tuberculose. Il est à présent clairement établi qu'il existe un risque infectieux associé à l'utilisation d'une corticothérapie au long cours (144).

Ce risque est lié au fait que les glucocorticoïdes 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.

Pour quantifier ce risque infectieux, on dispose d'une seule méta-analyse qui regroupe 71 essais cliniques randomisés. Elle couvre une période allant de 1960 à 1988 avec un total de 2111 adultes traités par corticothérapie systémique pour une pathologie inflammatoire, qui ont été comparés à 2087 patients contrôlés. L'âge moyen des patients était de 46 ans (26-75 ans). La durée de la corticothérapie était brève, de 21 jours en moyenne. Cette méta-analyse conclut à une augmentation statistiquement significative du risque infectieux lié à la corticothérapie: on observe 12,7 complications infectieuses pour 100 patients dans le groupe traité par corticoïdes, versus huit dans le groupe placebo, soit un risque relatif de 1,6. Les auteurs de la méta-analyse ont également recherché une association entre la survenue d'une infection et la dose quotidienne, la dose cumulée ou la durée de la corticothérapie (145).

Aucune complication infectieuse n'a été observée dans les cinq études où la dose quotidienne de prednisone est inférieure à 10mg par jour (145). L'augmentation du risque infectieux semble apparaître pour des doses quotidiennes supérieures à 20 mg par jour

d'équivalent-prednisone: entre 20 et 40 mg par jour, on observe 6,8 complications infectieuses pour 100 patients dans le groupe traité par corticoïdes versus 3,2 dans le groupe placebo, soit un risque relatif de 2,1. Pour des doses quotidiennes supérieures à 40mg par jour, on observe 13,5 complications infectieuses pour 100 patients traités par corticoïdes versus 6,3 pour le groupe placebo, soit un risque relatif de 2,1.

La dose cumulée de corticoïdes administrée permet de prendre en compte à la fois la dose quotidienne et la durée du traitement. Les estimations issues de la méta-analyse montrent que le risque infectieux augmente chez les patients ayant reçu une corticothérapie de plus de 700mg d'équivalent de prednisone, avec un risque relatif de l'ordre de 2 ,ainsi la durée de la corticothérapie nécessaire pour qu'apparaisse une immunodépression est inconnue.

D'autres études ont confirmé la responsabilité de la corticothérapie dans la survenue de complications infectieuses. Parmi les 609 personnes d'une cohorte de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde suivis pendant 12ans en moyenne, le risque relatif de survenue d'une infection documentée associée à la prise d'une corticothérapie était analogue à celui calculé dans la précédente méta-analyse, estimé à 1,56, sans qu'il soit possible de montrer une association avec la dose ou la durée de ce traitement (146).

Une étude plus récente, menée auprès de 97 patients traités par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs pour diverses pathologies inflammatoire, a permis d'estimer le risque d'hospitalisation pour infection à 0,135 par patient-année quand l'analyse était restreinte aux patients recevant une corticothérapie associée ou non à un autre traitement immunosuppresseur. L'analyse multivariée montrait que ce risque était associé à la corticothérapie prescrite à une dose supérieure à 10mg par jour d'équivalent de prednisone(147).

5-1 Infections cutanées

Les infections cutanées cortico induites sont fréquentes et sont dues à l'altération des moyens de défense de l'organisme mais surtout à la fragilité cutané causé par les corticoïdes qui favorisent l'inoculation directe de certains germes de l'environnement.(148)

a- Bactérienne

Deux cas de tuberculose cutanée ont été rapportés chez deux patients sous corticothérapie au long cours (149,150), de même qu'une infection cutanée disséminée à *Mycobacterium chelonae* (151).

Des abcès cutanés localisés au niveau du dos, des membres et du cuir chevelu à *Nocardia otitidiscaviarum* ont été décrits chez un patient âgé de 65 ans traité par corticothérapie au long cours pour une maladie du poumon d'éleveur d'oiseau (152).

L'étude de casa avait retrouvé que 56,7% des patients avaient une infection des parties molles (abcès, furoncles).

Dans notre série 6% des patients avaient présenté des infections cutanées bactériennes réparties comme suit :

- 3 cas d'abcès, chez des patients suivis pour pemphigus avec des doses initiales de 0,5 à 1 mg/kg/j, après des délais de 2 à 13 mois.

- 2 cas d'impétigo : chez le premier patient après un mois de corticothérapie à 0,5 mg/kg/j pour pemphigus, et chez le deuxième patient après 3 mois de corticothérapie avec une dose initiale de 1 mg/kg/j pour pemphigoïde bulleuse

- un cas de furoncle apparu après 4 mois de corticothérapie pour pemphigus avec une dose initiale de 0,5 mg/kg/j.

b- Fongique

Les candidoses cutanéomuqueuses sont les complications les plus fréquemment rencontrées en pratique courante. Elles sont favorisées par des doses faibles de corticoïdes, y compris en application locale, comme la candidose oropharyngée avec les nébulisateurs. La dose cumulative de corticoïdes agit en synergie avec les autres facteurs de risque tels le diabète, l'antibiothérapie à large spectre, la nutrition parentérale et bien sûr d'autres agents immunosuppresseurs.

Une étude récente avait montré que les doses élevées de méthylprednisolone stimulent la croissance microbienne, et la libération de phospholipase ainsi que reconnaissance de *C. albicans* par les leucocytes polynucléaires (153).

D'autres infections cutanées fongiques ont été décrites chez trois patients:une à *Alternaria* (148), et deux à *Cryptococcus neoformans*(154,155).

7% de nos patients avaient présenté une mycose cutanée superficielle :

–4 cas de candidose buccale apparue après 10 jours à 7 mois avec des doses initiales de 0,5 à 1mg/kg/j, les pathologies traitées étaient :le pemphigus(2cas) ,la pemphigoïde bulleuse et la sclérodermie

–2 cas de dermatophyties des plis, survenant après 2ans chez un patient traité pour pemphigus à une dose initiale de 0,5mg/kg /j,et après 3 ans de corticothérapie initiée à 0,5mg/kg/j chez un patient atteint de sclérodermie

–un cas de vulvovaginite candidosique chez une patiente traité par corticothérapie générale initiée à 1,5mg/kg/j pour pemphigus, dans un délai de 10 mois.

c- Virale

Des cas isolés de varicelle sont rapportés chez des patients traités par corticothérapie systémique pour un asthme sévère ou un purpura thrombopénique idiopathique. Ce risque concerne les seuls patients n'ayant jamais eu la varicelle, qui s'infectent alors qu'ils reçoivent une corticothérapie, et plusieurs auteurs insistent sur le risque particulier que représente la corticothérapie prescrite durant la phase d'incubation de la varicelle (147). Deux études cas témoins évaluant l'association entre le risque de varicelle grave et l'exposition à une corticothérapie systémique aboutissent à des résultats contradictoires: association significative dans une étude et absence d'association dans l'autre (156,157). Aucune étude ne permet d'établir la dose et/ou la durée de traitement à partir de laquelle apparaîtrait le risque (134).

Deux études de cohorte récentes avaient étudié le risque de survenu de zona chez les patients traités pour PR par corticoïdes et avaient retrouvés un risque de 1,91 et de 1,65 (158).

Dans notre série deux cas d'infection virale avaient été diagnostiqués:un herpes après 2 mois de corticothérapie initiée à 1,5mg/kg/j pour pemphigus et un zona chez un patient de 73 ans après 5 mois de corticothérapie initiée à 1 mg/kg/j pour pemphigus.

d- Parasitaire

Il est bien montré que la corticothérapie au long cours constitue un facteur de risque dans la forme grave de la leishmaniose (159,160), ainsi trois cas de leishmaniose cutanée et viscérale ont été diagnostiqués chez trois patients sous corticoïdes au long cours (161).

5-2 Infections pulmonaires:

a- La tuberculose

La tuberculose maladie résulte d'une rupture d'équilibre entre l'immunité cellulaire et la virulence du mycobacterium tuberculosis, les caractères propres au terrain sur lequel le bacille se développe expliquent les conséquences très différentes de l'infection d'un individu à un autre.

Bien que toutes les données disponibles ne soient pas concordantes, la corticothérapie semble constituer un facteur de risque de développement d'une tuberculose maladie chez les patients porteurs d'une infection tuberculeuse latente (162,163). Toutefois, aucune étude d'un bon niveau de preuve ne permet de déterminer au-delà de quelle dose et de quelle durée de traitement apparaît ce risque (164), et l'incidence de la tuberculose parmi les patients recevant une corticothérapie reste imprécise (162). Elle serait de l'ordre de 6 % en Inde (164) et de 2 % en Corée du Sud (165).

Dans une étude faite à Singapour sur 311 cas de lupus traités par corticothérapie générale 16 cas (5%) se sont compliqués de tuberculose avec une dose journalière moyenne supérieure à 15mg (166) à l'inverse une étude grecque ne montrait aucun cas de tuberculose sur six ans de suivie de 450 maladies inflammatoires (167).

Une étude française avait retrouvé 16 cas de tuberculoses sous corticoïdes au service de médecine interne dans une durée de 17 ans (168).

Une autre étude française réalisée entre 1993 et 1998 portant sur des patients atteints de maladies inflammatoires ou immunologiques sous corticoïdes avait retrouvé neuf cas de tuberculose (169).

Une étude cas témoin récente, menée dans la population générale au Royaume-Uni, confirme qu'une corticothérapie administrée dans les 120 jours précédant le diagnostic de

tuberculose à des doses supraphysiologiques ($\geq 7,5$ mg d'équivalent-prednisone par jour) constitue un facteur de risque indépendant de tuberculose (170).

Dans cette étude, la proportion de patients ayant reçu une corticothérapie était de 10,3% parmi les cas de tuberculose, alors qu'elle n'était que de 1,9% chez les témoins. Le risque augmentait avec la dose administrée, mais n'était pas retrouvé chez les patients ayant cessé leur traitement depuis plus de six mois.

Sur 1335 tuberculoses diagnostiquées dans un hôpital norvégien dans les années 70, 40 cas étaient sous corticoïdes (3%), et sur 870 tuberculoses diagnostiquées à la Pitié-salpêtrière entre 1979 et 1981, 30 cas étaient sous corticoïdes (3,5%), en revanche 20% étaient sous corticoïdes sur les 177 tuberculoses diagnostiquées dans un hôpital finlandais entre 1984 et 1990 (170).

Dans notre série un seul cas de tuberculose pulmonaire était diagnostiqué (0,8%) chez une patiente de 66ans après 6 mois de corticothérapie initiée à 1mg/kg/j pour un lupus .

b-Autres infections pulmonaires

La corticothérapie a été identifiée comme un facteur de risque de survenue de pneumocystose chez les patients transplantés ou traités pour un cancer ou une maladie systémique (171,172,173).

Des cas isolés de pneumopathie sous corticoïdes ont été publiés:

»Deux cas de pneumonie à pneumocystose carinii avait été diagnostiquées sous corticothérapie au long cours (174,175),ainsi qu'une à nocardia (177)

»Une pneumonie à cryptocoque avait été diagnostiquée chez une patiente traitée par prednisone pour un syndrome d'EVANS (176).

Deux pneumonies avaient été diagnostiquées dans notre série,une après 10 jours de corticothérapie à 1 mg/kg/j chez un patient de 73 ans traité pour pemphigus,et l'autre après 3 ans et demi de corticothérapie initiée à 0,5mg/kg/j pour une sclérodermie.

5-3Infection urinaire

Peu de données dans la littérature concernant le risque de survenue d'infection urinaire sous corticoïdes.

Une seule étude réalisée sur les chiens qui visait à évaluer la fréquence des infections urinaires chez les chiens sous corticothérapie et avait retrouvé que 18,1% des examens cytbactériologiques des urines étaient positives et tous les cas étaient asymptomatiques ainsi ni le type de glucocorticoïde, ni le dosage, ni la durée de traitement avaient un impact sur la fréquence de ces infections (178).

Quatre de nos patients avaient présenté une infection urinaire:

- un patient de 63 ans après 3 mois de corticothérapie initiée à 1mg/kg/j pour pemphigoïde bulleuse
- une patiente de 42 ans après 11 mois de corticothérapie à 0,5mg/kg/j pour pemphigus.
- une patiente de 60 ans après 7 mois de corticothérapie initiée à 0,5mg/kg/j pour pemphigoïde bulleuse.
- un patient de 54 ans après un mois de corticothérapie à 1mg/kg/j pour pyoderma gangrenosum

6-Autres complications de la corticothérapie

6-1 Complications cutanées

Même avec de faibles doses, la corticothérapie entraîne une fragilité cutanée, avec des lésions souvent définitives faites d'une peau fine, d'un purpura, de vergetures, de pseudo-cicatrices stellaires et d'une lenteur accrue de cicatrisation (179).

Ces complications sont fréquentes atteignant jusqu'à 47% (180).

a- Acné

Elle est monomorphe, papulopustuleuse, peu comédonienne, et elle est dose et durée dépendante (181).

Son évolution est rapide.

Dans notre série, l'acné était diagnostiquée chez trois patients après un délai moyen d'un mois et demi d'une corticothérapie initiée à 1mg/kg/j, pour une sclérodermie, une dermatose à IgA linéaire et un syndrome de Wells.

b-Vergeture

Les vergetures réalisent une atrophie cutanée avec disparition de la trame élastique, associée à des altérations des fibres collagènes dermiques.

Dans le cas de vergetures liées à un usage de corticoïdes les vergetures sont traditionnellement plus larges et plus longues. Elles s'étendent sur des zones non habituelles. Sur le plan physiopathologique les corticoïdes induisent ces vergetures par deux mécanismes:

1-la diminution de la synthèse du collagène et la perturbation de l'agrégation extracellulaire des fibres du collagène.

2-la distension de la peau qui est due à la prise du poids.

Dans notre série 3 patients avaient présenté des vergetures après un délai moyen de 4 mois,et pour des doses initiales de 1 mg/kg/j pour pemphigus et dermatose à IgA linéaire.

c- Atrophie cutanées

L'atrophie cutanée cortico induite est à la fois épidermique et dermique,et due principalement à une action antiproliférative sur les kératinocytes et les fibroblastse et à une inhibition de la synthèse du collagène (181), elle est liée à la dose quotidienne et à la durée du traitement.

Elle se manifeste cliniquement par un amincissement de la peau, la survenue de télangiectasies, parfois de purpura, de vergetures et un retard à la cicatrisation.

6-2 Complications hématologiques

a- lymphopénie

L'apparition d'une lymphopénie après administration des corticoïdes survient très précocement et est maximale dans les 4 heures suivant la prise, pour se corriger dans les 24 heures.

Les mécanismes mis en jeu sont complexes et comportent notamment des phénomènes de redistribution des lymphocytes du secteur intravasculaire vers le secteur extravasculaire , en particulier vers les organes lymphoïdes (182),ainsi qu'un excès de catabolisme

Cette lymphopénie prédomine sur les lymphocytes T et particulièrement les lymphocytes T CD4+, elle intéresse également les lymphocytes B (183).

Cette complication était présente chez une seule patiente de notre série après 5 mois corticothérapie initiée à 1 mg/kg/j pour un lupus.

b- Hyperleucocytose

L'hyperleucocytose cortico-induite résulte de la démargination des leucocytes à partir de l'endothélium et d'une libération accélérée des granulocytes de la moelle.

Une étude faite sur des vaches recevant des injections de dexaméthasone avait retrouvé une hyperleucocytose significative le deuxième jour après l'injection (184).

Dans notre série, l'hyperleucocytose était présente chez 4 patient atteints de pemphigus après des délais de 6 semaines à 6 mois et demi et pour des doses initiales de 1 à 1,5mg/kg/j,et chez un patient atteint de sclérodermie après 2 mois de 0,5mg/kg/j de corticoïde.

6-3 Complications cardiovasculaires

En 2004 ,l'équipe de Ng (87) publie dans la revue Heart une revue de la littérature sur l'association la corticothérapie et les maladies cardiovasculaires

L'activité minéralocorticoïde semble être à l'origine d'insuffisance cardiaque non pas uniquement par la rétention hydrosodée mais également par un remodelage de la paroi des oreillettes et des ventricules (185).

Les glucocorticoïdes peuvent entraîner des troubles ioniques dont l'hypokaliémie pouvant être responsable de trouble de rythme, ainsi quelques cas de fibrillation auriculaire (FA) ont été rapportés dans la littérature après des bolus (186).

Une étude cas témoin réalisée au Pays-bas avait retrouvé que le risque de survenue de fibrillation auriculaire est augmenté chez les sujets sous corticoïdes à 3,75,ce risque augmente avec les doses élevées surtout chez le sujet âgé (187).

Des cas isolés de cardiomyopathie hypertrophique sous corticoïdes ont été publiés (198,199),ainsi qu'un cas exceptionnel de lipomatose des trois tuniques cardiaques cortico induite responsable d'un syndrome congestif avec adiasolie (188).

6-4 Complications digestives

La survenue fréquente d'une ulcération gastro-duodénale chez un patient sans antécédents digestifs, recevant une corticothérapie, est un sujet de controverse, illustrée par deux méta-analyses. La première colligeant 50 articles, groupant plus de 6 000 patients en 1976, n'a mis en évidence aucune association claire entre corticothérapie et ulcère peptique,(189). La seconde méta-analyse de 71 articles groupant également plus de 6 000 patients a mis en évidence une tendance non significative vers un risque relatif accru d'ulcération (1,8 versus 0,8 %) et d'hémorragie digestive (2,5 versus 1,6 %)(190). Les sujets âgés sont considérés à haut risque d'ulcération digestive sous corticothérapie (risque multiplié par 15). Le groupe de Pharmacoépidémiologie de Madrid avait publié une étude évaluant le risque d'effets indésirables digestifs de type hémorragie ou perforations chez les patients recevant des corticoïdes, et avait retrouvé un risque de complications hémorragiques hautes de 1,8. Cependant, il ne s'avère significatif que pour les complications gastriques (et non duodénales). L'association des corticoïdes avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens multiplie selon les doses ce risque de 4 ou de 12 (190).

Dans une autre étude rétrospective de Carson portant sur une cohorte de 19 880 patients traités par corticoïdes pour une dermatite herpétiforme ou un asthme entre 1980 et 1984, l'incidence des hémorragies digestives était seulement de 2,8 pour 10 000 patients et par mois, cette faible incidence augmentait cependant en cas :

- d'anti-inflammatoires non stéroïdiens associés.
- chez les sujets de plus de 60 ans.
- et surtout en cas d'antécédents d'hémorragie digestive.
- et en cas d'anticoagulants associés.

Selon Caldwell(191) la fréquence de l'ulcère gastro-duodéal induit par la corticothérapie est très faible (< 5%), quand on le compare au risque lié aux anti-inflammatoires non stéroïdiens qui est de 20 à 30 %. Une faible dose paraît une alternative possible pour les malades aux antécédents d'ulcère.

6-5 Autres complications rares

a- Hépatotoxicité

Les stéroïdes sont considérés généralement sécuritaires pour le foie et sont le traitement de choix en cas d'hépatite sévère, jusqu'à maintenant, seul 3 cas d'hépatotoxicité secondaire à la méthylprednisone ont été rapportés dans la littérature(192).

b- Lipomatose

Les lipomatoses cortico-induites sont le résultat d'une hypertrophie localisée du tissu adipeux, souvent asymptomatiques, de fréquence sous-estimée.

Elles sont de description plus récente,elles affectent différents territoires de topographie axiale :la localisation médiastinale est observée chez 15% des malades traités. Elle est plus rare que la localisation orbitaire et épidurale (193).

IV- Recommandations

Pour limiter certains des effets secondaires de la corticothérapie, des traitements adjuvants sont prescrits,pour certains, un régime alimentaire spécifique semble également faire partie intégrante de ces mesures adjuvantes. Cependant, la nature même des recommandations diététiques ne fait l'objet d'aucun consensus (194), et ce, probablement en raison de l'absence de données factuelles dans la littérature concernant leur intérêt, leur efficacité et/ou leur observance par les patients.

1 – Bilan préalable

Il vise à évaluer le terrain physiopathologique du patient, à la recherche notamment d'affections susceptibles de se décompenser sous corticoïdes ou de facteurs prédisposant à leurs complications. Un bilan pré-thérapeutique minimal a été proposé qu'il y a lieu de compléter selon les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Certains préconisent un examen ostéodensitométrique pour dépister les sujets à risque fracturaire élevé.

Tableau 31 : Bilan préalable à une corticothérapie prolongée.

Examens	Biologie
Poids Pression artérielle Recherche de foyers infectieux (ORL, stomatologie, etc.) Électrocardiogramme IDR à la tuberculine Radiographie pulmonaire	Hémogramme Ionogramme sanguin Glycémie à jeûn Uroculture Bilan lipidique

2-mesures diététiques

Le régime alimentaire recommandé aux patients corticothérapés est fastidieux et représente une vraie contrainte pour ces patients. Malgré cela, aucune étude dans la littérature ne permet de conclure à l'intérêt d'un tel régime(77).

–Régime désodé :il dépend étroitement de la dose de corticoïdes,de la durée de traitement et des pathologies associées(hypertension artérielle,insuffisance cardiaque).Les apports recommandés variables allant du régime strict jusqu'à 4g de sel par jour.

–Régime pauvre en sucres rapides pour limiter l'apparition du diabète chez les patients prédisposés et d'éviter leur effet orexigène (qui associé à celui des corticoïdes conduit à une prise de poids rapide).

–Alimentation riche en protéines (1,5 g / kg / jour de protéines) pour compenser l'hypercatabolisme protéique, et faible en acides gras<30%des calories(194).

–Apports caloriques normaux, adaptés à l'activité du patient.

3-mesures médicamenteuses

3-1 Supplémentation potassique :

Elle n'est pas systématique mais en fonction de la tolérance clinique (signes musculaires) et biologique du traitement. Les spécialités à libération intestinale prolongée sont à privilégier (195).

3-2 Traitement préventif de l'ostéoporose :

L'administration d'une supplémentation vitaminocalcique reste systématique même si son bénéfice n'est pas établi (196).

Plusieurs études avaient montré l'efficacité du vitamine K(2)(197,198,199,200) mais les traitements les plus efficaces restent les bisphosphonates (201,202), leur efficacité sur la densité osseuse est bien établie (199,202) (amélioration de 3% de la densité minérale osseuse), mais la courte durée des études n'a pas permis de prouver leur efficacité sur la réduction du risque fracturaire (203).

Les traitements stimulant l'ostéoformation seraient théoriquement les plus appropriés, les premières données sur l'efficacité des traitements combinés PTH/oestrogènes semblent prometteuses (augmentation de 11% de la densité osseuse) (204).

En pratique une ostéodensitométrie doit être réalisée systématiquement avant et après 6 mois de corticothérapie (195) :

–si les résultats sont dans les normes, une prise quotidienne de 1g de calcium associé à 800 unités par jour de 25(OH)vitamine D est suffisante, pendant toute la durée de la corticothérapie générale

–si il y a une ostéopénie, un traitement par étidronate à raison de 400 mg par cure de 14 jours tous les 3 mois et calcium-vitD3 le reste du temps, ou quotidien par résidronate 5mg et calcium-vitD3 ou hebdomadaire par alendronate 70mg ou résidronate 35mg et calcium-vitD3 quotidien est à prescrire et à maintenir au moins 24 mois après l'arrêt du traitement.

3-3 Traitement anti-ulcéreux :

Il n'est pas systématique, mais un traitement de type anti-H2 ou inhibiteur de la pompe à protons peut être prescrit en cas d'épigastralgies. Une fibroscopie doit être pratiquée en cas de manifestation clinique évocatrice (195).

4- Surveillance de la corticothérapie

La surveillance d'une corticothérapie générale prolongée à forte dose est dictée par le risque d'effets secondaires et par le risque de rechute de la maladie. Il est donc impératif de suivre régulièrement le malade par un interrogatoire, un examen clinique et des examens complémentaires quasi standardisés, orientés vers ces deux axes. Il est également souhaitable de d'encourager l'autosurveillance des malades. Les principaux éléments de surveillance sont présentés ci-dessous(195).

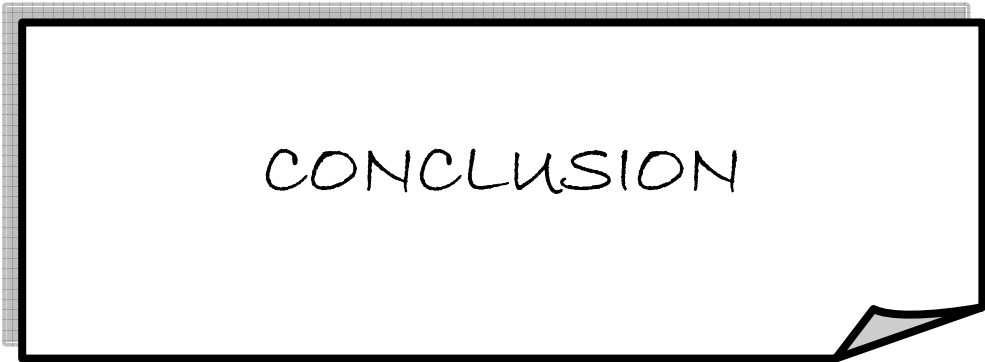
Tableau 32 : Principaux éléments de surveillance et d'autosurveillance d'une corticothérapie générale au long cours

Interrogatoire	Clinique	Examens complémentaires
• appétit • observance du traitement • observance du régime • troubles du sommeil • état psychique • signes digestifs • signes musculaires • signes ostéo-articulaires	• prise de pression artérielle • surveillance du poids • température • courbe de croissance (enfants++) • examen ophtalmologique avec mesure de tension oculaire • examen cutané	• ionogramme sanguin • glycémie à jeûn • protidémie • cholestérolémie • triglycéridémie • numération formule sanguine • ostéodensitométrie (début et 6 mois)

5- Règles de dégression de la corticothérapie

Lorsque la maladie traitée est contrôlée, c'est-à-dire en règle entre 1 et 2 mois de traitement à pleine dose, la posologie sera progressivement diminuée en fonction de la maladie et du terrain. Pour éviter un phénomène de rebond de la maladie.ainsi que le risque d'insuffisance surrénalienne aiguë. Le schéma de dégression le plus classique est de l'ordre de 10 p. 100 tous les dix jours, d'ailleurs il n'y a pas de consensus dans la littérature (205).

Dans le dictionnaire Vidal 2006, il est précisé qu'à la posologie de 5 à 7 mg d'équivalent de prednisone et lorsque la maladie causale ne nécessite plus de corticothérapie, il est souhaitable de remplacer les corticoïdes de synthèse par 20mg d'hydrocortisone jusqu'à la récupération de la fonction corticotrope, l'arrêt de l'hydrocortisone peut être guidé par les dosages de cortisolémie et /ou test au synacthène (206).



CONCLUSION

La corticothérapie générale a constitué une révolution dans la prise en charge de nombreuses dermatoses depuis sa première utilisation en dermatologie en 1951.

Elle est utilisée principalement pour son activité anti inflammatoire, immunosuppressive, les autres activités sont en générale responsables des effets secondaires.

Les dermatoses bulleuses présentent sa première indication en dermatologie.

Sa prescription reste une véritable décision mûrement réfléchie en raison de très nombreux risques encourus et du coût qui s'ensuit.

La majorité des effets secondaires pouvant survenir au cours d'une corticothérapie générale sont prévisibles, car liés à l'effet pharmacologique. Dans ce cas, ils peuvent être combattus par des mesures préventives diététiques et/ou médicamenteuses.



RESUMES

RÉSUMÉ

Les corticoïdes constituent l'une des grandes acquisitions thérapeutiques de la médecine moderne, en effet ce sont de puissantes molécules anti-inflammatoires, immunosuppressives, antiprolifératives et cytotoxiques, les deux premiers effets sont les plus recherchés en dermatologie. Notre série porte sur une étude rétrospective de 121 patients hospitalisés au service de dermatologie du CHU MOHAMMED VI à MARRAKECH ayant reçu une corticothérapie générale pour une affection déterminée de Juillet 2002 au Décembre 2007, et vise à déterminer les indications de la corticothérapie générale en dermatologie ainsi que les doses prescrites, les résultats obtenus et les effets secondaires. La moyenne d'âge dans notre série était de 41,5 ans avec une prédominance féminine (68%). Les dermatoses bulleuses étaient les plus fréquentes et représentaient 53% des pathologies traitées par corticothérapie générale en dermatologie suivies par les maladies de système (27%) et les pelades (7%). La voie orale était préconisée dans tous les cas sauf pour les cas de pelades qui ont été traitées par des bolus de méthylprednisolone. L'évolution était marquée par un suivi irrégulier des malades, en effet seulement 24,5% des patients étaient bien suivis. Concernant les complications de la corticothérapie ; les infections cutanées étaient les plus fréquentes et étaient présentes chez 10% des patients suivies par l'obésité cushinoïde (9%) et le diabète (6%). Ces complications sont prévisibles dans la majorité des cas et peuvent être combattus par des mesures préventives diététiques et/ou médicamenteuses.

Mots clés corticoïdes – dermatologie – effets secondaires

ABSTRACT

Corticoids are considered as one of the big therapeutic acquisitions of modern medicine, in effect these are powerful anti-inflammatory molecules, immunosuppressives, antiproliferatives and cytotoxics, the first two effects are the most sought-after in dermatology. Our series concerns a retrospective study of 121 patients hospitalized at the Dermatology Venereology department of Mohamed VI university Hospital in Marrakech having received a systemic corticosteroid therapy for a disease determined between July 2002 and December, 2007, and aim at determining the indications of the systemic corticosteroid therapy in dermatology as well as the prescribed doses, acquired results and side effects. The mean age was 41,5 years with a female predominance (68 %). Blistering skin diseases were the most frequent and represent 53 % of pathologies treated by corticoids followed by diseases of system (27 %) and alopecia (7 %). The oral form was recommended in all cases except alopecia which were treated by high doses of methylprednisolone. The course was marked by an irregular monitoring of the sick, in effect only 24,5% of patients were followed well. Concerning complications, the cutaneous infections were the most frequent and were noted by 10 % of patients followed by cushinoid obesity (9 %) and diabetes (6 %). These complications are foreseeable in the majority of cases and can be fought by dietary and/or medicinal preventive measures.

Key words corticoids – dermatology – side effects.

ملخص

تشكل الهرمونات الكظرية احدى أهم مكاسب الطب الحديث ، وهي عبارة عن جزيئات فعالة مضادة للالتهاب وكابحة مناعية وهاتين الخاصيتين من أهم دواعي استعمالها في طب الجلد، بالإضافة إلى أنها سامة خلوية و كابحة للتكاثر. نتناول في هذه الدراسة الإستيعادية 121 حالة عولجت بالهرمونات الكظرية في مصلحة الأمراض الجلدية بالمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش في الفترة الممتدة بين يوليوز 2002 و دجنبر 2007 ، و تهدف إلى تحديد دواعي العلاج بالهرمونات الكظرية في طب الجلد، الجرعة المستعملة، النتائج المحرزة و الأعراض الجانبية. متوسط العمر كان 41,5 سنة مصحوبا بهيمنة الإناث (68 %) ، وكانت الأمراض الجلدية الفقاعية الأكثر تواجدا ومثلت 53 % من الأمراض المعالجة بالهرمونات الكظرية متبوعة بالأمراض الجهازية (27 %) ثم داء الثعلب (7 %). تناول الدواء عن طريق الفم كان هو المعتمد في جميع الحالات ما عدا حالات داء الثعلب التي تلقت جرعا وريدية لميتيل البريدنيزولون؛ وظل التطور موسوما بمتابعة طبية للمرضى تعوزها الاستمرارية حيث فقط 24,5 % من المرضى كانوا متابعين جيدين. أما فيما يتعلق بمضاعفات العلاج بالهرمونات الكظرية فإن التعفنات الجلدية كانت هي الأكثر ترددا و شخصت لدى 10% من المرضى متبوعة بالسمنة الكوشينية (9 %) و مرض السكري (6 %)، وهذه المضاعفات متوقعة في الغالب و يمكن محاربتها بوسائل وقائية غذائية ودوائية.

الكلمات الأساسية هرمونات كظرية - طب الجلد - الأعراض الجانبية.

ANNEXES

Annexe 1 :

Fiche d'exploitation

❖ IDENTITE

Nom: Age: Sexe: M ☐ F ☐

Profession: Origine: Statut Marital:

Niveau D'instruction: Illettré ☐ Primaire ☐ Secondaire ☐ Universitaire ☐

Niveau Socio-économique: Bas ☐ Moy ☐ Elevé ☐

❖ ACTDS

Personnels:.....

Familiaux:.....

❖ DIAGNOSTIC EN DERMATOLOGIE

.....

.....

❖ CORTICOTHERAPIE GENERALE

➡ TRAITEMENT D'ATTAQUE:

Posologie:.....

Date de début:.....

Durée de traitement:.....

Bolus: Non ☐ Oui ☐

Nombre:.....

➡ TRAITEMENT D'ENTRETIEN:

Posologie:.....

Date de début:.....

Durée De Traitement:.....

Dégression:.....

Bolus ☐

Nombre:.....

✓ MODALITE D'ARRET:

Bilan biologique:

Cortisolemie ☐

Test a synacthene ☐

✓ TRAITEMENT ADJUVANT:

.....

.....

.....

✓ TRAITEMENT ASSOCIE:

immunosuppresseur: Oui ☐ Non ☐

Lequel:.....

Durée:.....

Bolus: Non ☐ Oui ☐

Nombre.....

➡ **ARRET DU TRAITEMENT SPONTANEMENT:**

A quelle dose :

Délai entre l'arrêt et la consultation:.....

❖ **EVOLUTION**

.....

.....

.....

❖ **EFFETS SECONDAIRES DE LA CORTICOTHERAPIE**

➡ **Métaboliques:**

Insuffisance surrénale: ☐

 Secondaire a un arrêt progressif ☐

 Secondaire a un arrêt spontané ☐

Diabète Cortisonique ☐

Trouble Hydroélectrolytique ☐

Type:.....

Faciès Cushinoïde ☐

Autres: ☐ Type:.....

Date de Découverte:.....

Bilan.....

.....

Traitement.....

Evolution.....

☞Cutanés:

Acné ☐ Folliculite ☐ Vergeture ☐
Retard De cicatrisation ☐ Fragilité Cutanée ☐
Autres ☐
Type:

Date de découverte.....

Bilan.....

Traitement.....

Evolution.....

☞Osteo-Musculaires

Amyotrophie ☐ Myopathie ☐ fracture ☐
Ostéoporose ☐ Retard de Croissance (enf.) ☐
Autres ☐

Type.....

Date de découverte:.....

Bilan.....

Traitement.....

Evolution.....

☞Oculaires:

Cataracte Sous capsulaire post ☐ Glaucome a angle ouvert ☐
Autres ☐ Type.....

Date de découverte:.....

Bilan.....

Traitement.....

Evolution.....

 Psychiques:

Trouble de comportement

☐

Dépression

☐

Insomnie

☐

Autres

☐

Type.....

Date de découverte:.....

Bilan.....

Traitement.....

Evolution.....

 Autres

Infection

☐

Hématologiques

☐

Type.....

Autres

☐

Type.....

Type.....

Date de découverte:.....

Bilan.....

Traitement.....

Evolution.....

BIBLIOGRAPHIE

1-LAFAGE-PROUST M H,BOUDIGNON B,THOMAS T

Ostéoporose cortico-induite :données physiopathologiques et thérapeutiques récentes

Rev Rhum,2003,70 :217-227

2-DUBERTRET L

Corticothérapie générale

Thérapeutique dermatologique Médecine-Sciences Flammarion © 2001 :1019-1026

3-WILLIAMS LC, NESBITT LT, MD JR

Update on systemic glucocorticosteroid in dermatology

Clin Dermatol 2001,1:63-77

4-BENCHIKHI H,LAKHDAR H

Place de la corticothérapie générale en pratique dermatologique

Bulletin S.M.S.M,1999,4 :11-13

5-HASHIMOTO T

Immunopathology of paraneoplastic pemphigus

Clin Dermatol 2001,6:657-82

6-HARMAN KE,ALBERT S,BLACK MM

British association of dermatologists.Guidlines for the management of pemphigus vulgaris.

Br J Dermatol,2003 149(5):926-37

7-MIMOUNI D,ANHALT GJ

Pemphigus

Dermatologic therapy,2002,15:362-368

8-MARTEL P,JOLY P

Pemphigus

Encyclo Med Chir,Dermatologie,2001,98:28

9-Moqtad M

Profil du pemphigus à Marrakech

Thèse Méd Marrakech n° 37/2007:64-67

10-DUBERTRET L

Pemphigus

Thérapeutique dermatologique Médecine-Sciences Flammarion © 2001 :486-490

11-TOTH GG,JHONMAN MF

Therapy of pemphigus

Clin Dermatol ,2001,19:761-767

12-KALLEL-SELLAMI M

Le pemphigus en Tunisie

Ann Dermatol Venereol,2001,128 :351-77

13-KORMAN NJ

New and emerging therapies in the treatment of blistering diseases

Dermatol Clin ,2000,18:127-37

14-FINE JD

Management of auto-immune bullous diseases

N Engl J Med,1995,333:1475-84

15- FONTAINE J, JOLY P

A comparaison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid

N Engl J Med,2002,346:321-327

16-JOLY P

The role of topical corticosteroid in bullous pemphigoid in the elderly

Drugs aging,2005,22(7):571-576

17-FONTAINE J, JOLY P ,ROUJEAU JC

Treatment of bullous pemphigoid

J Dermatol, 2003,30(2):83-90

18-MOREL P,GUILLAUME J C,

Treatment of bullous pemphigoid with prednisolone only:0,75mg/kg/day versus

1,25mg/kg/day.A multicenter randomized study

Ann Dermatol Venereol,1984,111:925-928

19-DRENO B,SASSOLAS B,LAOUR P

Methylprednisolone versus prednisolone methylsulfo benzoate in pemphigoid :a comparative multicenter study

Ann Dermatol Venereol,1993,120:518-521

20-GUILLAUME JC,VAILLANT L ,BERNARD P

Trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid

Arch Dermatol,1993,129:49-53

21-DUBERTRET L

Lupus érythémateux systémique

Thérapeutique dermatologique Médecine-Sciences Flammarion © 2001:486-490

22-LOUZIR B,OTHMANI S,BEN ABDELHAFIDH N

Lupus érythémateux systémique en Tunisie .Etude multicentrique nationale à propos de 295 observations

Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS,2003 :122-123

23-AMOURA Z,PIETTE J C

Traitement du lupus systémique

Rev Med Interne ,2007,28:306-309

24-DUBERTRET L

Pelade

Thérapeutique dermatologique Médecine-Sciences Flammarion © 2001 :633-637

25-FISHER DA

Systemic corticosteroids in the treatment of alopecia areata

Arch Dermatol,1977,113 :1731-2

26-ASSOULY P,REYGAGNE P,JOUANIQUE C et al

Traitement des pelades étendues par bolus de méthylprednisolone:étude ouverte de 66 malades

Ann Dermatol Venereol,2003,130 :326-330

27-CHRAIBI H,DEREURE A,STOEBNER PE,GUILHOU J-J,GUILLOT B

Pelade et bolus de méthylprednisolone

Ann Dermatol Venereol,2004,131:285-8

28-DURANT S,DUVAL D,HOMODELARCHE F

Factors involved in the control of fibroblast proliferation by glucocorticoids:a review

Endocrinol Rev,1986,34 :254-269

29-STEEN V D,MEDSGER T A

Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis

Arthritis Rheum,1998,41 :1613-1619

30-JOLY P,BAMBERGER N,CRICKX B

Treatment of severe forms of localized scleroderma with oral corticosteroids:follow-up study on 17 patients

Arch Dermatol 1994,130 :663-664

31-HACHULLA E

Traitement de la sclérodermie (en dehors de l'hypertension artérielle pulmonaire)

Rev Med Interne,2007,28:277-284

32-DUBERTRET L

Sclérodermie

Thérapeutique dermatologique Médecine-Sciences Flammarion © 2001 :754-759

33-MANGELSDORF HL,WHITE WL,JORIZZO JL

Behçet's disease.Report of twenty-five patients from USA with prominent mucocutaneous involvement

J Am Acad Dermatol,1996,34:754-750

34-TOKER E

High dose intravenous steroid therapy for severe posterior segment uveitis in behçet's disease

Br J Ophtalmol,2002,86:521-523

35-SAKANE T,TAKENO M,SUZUKI N

Behçet's Disease

N Engl J Med,1999,341:1284-1291

36-CALLEN AM,PACHMAN LM,HAYFORD J,CHUNG A,RAMSAY-GOLDMAN R

Intermittent high dose intravenous methylprednisolone (iv pulse) prevents calcinosis and shortens disease course in juvenile dermatomyositis(jdms)

Arthritis Rheum,1994,37:R10A

37-SASSOLAS B,CASRANET J

Sarcoidose

Ann Dermatol Venereol,1997,124:102-111

38–BAUGHMAN RP,LOWER EE,DU BOIS R

Sarcoidosis

Lancet,2003,361:1111–1118

39–WOJNAROWSKA F,KIRTSCHING G,KHUNALO N

Treatment of subepidermal immunobullous diseases

Clin Dermatol,2001,19:768–777

40–JENKINS RE,HERN S,BLACK MM

Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationnis

Clin Exp Dermatol,1999,24:255–259

41–PONNIGHAWS SM,ZIEGLER H,KOWALZICK L

Herpes gestationnis:oral corticosteroids cannot avoided

Zentralbl Gynakol,1998,120:548–550

42–LAWLEY J J,STINGL G,KATZ S I

Fetal and maternal risk factor in herpes gestationnis

Arch Dermatol,1979,114:552–555

43–GAMMON W R

Epidermolysis bullous acquisita

Semin Dermatol,1988,7 :218–224

44–LEE C W ,JUN K M

Epidermolysis bullous acquisita preventing with localized facial blisters

Clin Exp Dermatol,1992,17:363–365

45–FRY L

Fine point in the management of dermatitis herpetiformis

Semin Dermatol,1998,7:206–211

46-KATZ S

Dermatitis herpetiformis

Dermatol Gen Mef,1998:709-715

47-DUBERTRET L

Dermatite herpétiforme

Thérapeutique dermatologique Médecine-Sciences Flammarion © 2001 :172-174

48-AOUSSAR A

Pyoderma gangrenosum révélant une artérite de Takayasu

Ann Dermatol Venereol,2007,134:264-267

49-BEN MERIEM C,HAMMAMI S,CHOUCHANE C,GHEDIRA L,HADDED S,CHOUCHANR C,GUEDICHE M N

Purpura rhumatoïde de l'enfant .A propos de 67 cas

J Ped Puericult,2006,19 :323-327

50-STEWART S L,KING J B,THOMPSON T D ,FRIEDMAN C,WINGO P A

Cancer mortality surveillance -United States ,1990-2000

MMWR Surveill Summ,2004,53:1-108

51-DUBERTRET L

Purpura rhumatoïde

Thérapeutique dermatologique Médecine-Sciences Flammarion © 2001 :719

52-SZER I S

Henoch-Schonlein purpura:when and how to treat?

J Rheumatol,1996,23:1661-1665

53-ROSENBLUM N D,WINTER H S

Steroid effects on the course of abdominal pain in children with HSP

Pediatr,1987,79:1018-1021

54-DUBERTRET L

Cellulite à éosinophiles(sd de Wells)

Thérapeutique dermatologique Médecine-Sciences Flammarion © 2001 :127-129

55-CONSIGNY S

Formes anatomopathologiques du syndrome de Wells

Ann Dermatol Venereol,2001,128:213-216

56-DUBERTRET L

Erythème polymorphe

Thérapeutique dermatologique Médecine-Sciences Flammarion © 2001 :248-250

57-BOOM LM, BATAILLE AC,BERNIER V, VERMYLEN C , VERELLEN G

Traitement médical des hémangiomes immatures

Ann Chir Plast esth,2006,51 : 310-320

58-OAK SN, VISWANATH N

Management of hemangiomas in children

Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2006,72:1-4

59- BENETT M,FLEISCHER A,CHAMLIN S,FRIEDEN I

Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas.

Arch Dermatol,2001,137: 1208-1213

60-POPE H,BERNICE R,KRAFCHIK M B,MACARTHUR C,STEMPAK D,WEINSTEIN M et al

Oral Versus High-Dose Pulse Corticosteroids for Problematic Infantile Hemangiomas: A Randomized, Controlled Trial.

PEDIATRICS,2007,119,1239-1247

61-PORI F,VERVLOET D

Les réactions aux produits de contraste iodés

Allerg Immunol,1994,26 :374-376

62-ROUJEAU J C,STERN R S

Severe adverse cutaneous reactions to drugs

N Engl J Med,1994,333 :1272-1285

63-ROUJEAU J C

Conduite thérapeutique devant une toxidermie médicamenteuse

Rev Fr Allergol,1998,38 :996-999

64-VONDENDRIESCH P

Sweet's syndrome(acute febrile neutrophilic dermatosis)

J Am Acad Dermatol,1994,31 :535-556

65-DJEN V,WALLACH D

Sweet's syndrome:practical conduct

Ann Dermatol Venereol,1999,126:343-347

66-COHEN P R,KURZROCK R

Sweet's syndrome revisited:a review of disease concepts

Int J Dermatol ,2003,42:761-778

67-MASMOUDI A,CHAABEN H,HAMDOUNI K,BOUDAYA S,BOUASSIDA S,TURKI H,ZAHAF A

Syndrom de Sweet:étude rétrospective de 54 cas

Presse Med,2007,36 :419-424

68-DUBERTRET L

Maladie de Jessner et Kanof

Thérapeutique dermatologique Médecine-Sciences Flammarion © 2001 :395-397

69-TOONSTRA J

Jessner's lymphocytic infiltration of the skin .A clinical study of 100 patients

Arch Dermatol,1989,125:1025-1030

70-CONN H O,POYNAND T

Corticosteroids and peptic ulcer:meta-analysis of adverse events during steroid therapy

J Intern Med,1994,236:619-632

71-JOVER J A,HERNANDEZ-GARCIA C,MORADO I C,VARGAS E,BANARES A,FERNANDEZ-GUTIERREZ B

Combined treatment of geant-cell arteritis with methotrexate and prednisone.A

randomized,double-blind,placebo-controlled trial

Ann Intern Med,2001,134:106-114

72-BUCHMAN A L

Side effects of corticosteroid therapy

J Clin Gastroenterol,2001,33:289-294

73-FLAHAULT A,KETTANEH A,TIEV K P,TOLEDANO C,CABANE J

Histoire naturelle de la lipodystrophie cervico faciale cortico-induite:suivie prospective d'une cohorte de 37 patients

Rev Med Interne,2007,28:825-831

74-BERGREM H,JERVELL J,FLATMARK A

Prednisolone pharmacokinetics in cushingoid and non cushingoid kidney transplant patients

Kidney Int,1985,27:459-464

75-MORISSON E,CROSBIE D,CAPELL H A

Attitude of rheumatoid arthritis patients to treatment with oral corticosteroids

Rheumatology,2003,42:1247-1250

76-FARDET L,FLAHAULT A, A,KETTANEH A,TIEV K P,GENERAU G ,TOLEDANO C,et al

Corticosteroid-induced clinical adverse events:frequency,risk factors and patient's feeling

Br J Dermatol,2007,157:142-148

77–FARDET I, FLAHAULT A, KETTANEH A, TIEV K P, TOLEDANO C, LEBBE C, and CABANE J

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

Rev Med Intern e, 2007, 28 : 287–288

78–VAN DERKOO K, PHILIPPE J

Diabète post transplantation : une entité sous estimée

Rev Med Suisse, 1999, 2440 : 60–62

79–FERNER RE

8 drugs-induced diabetes

Baillière's Clin Endocrinol Metab, 1992, 6: 849–866

80–PIGNE D, MOHAMED K, MOUCHET B, KHELLAF M, LOUISSAINT T, GENTY I, AJZENBERG C, MICHET M, and GODEAU B

Incidence du diabète cortico-induit au cours des maladies systémiques. Résultats d'une étude portant sur 95 malades

Rev Med Interne, 2006, 27 : 324–325

81– FARDET I, TIEV K P, KETTANEH A, TOLEDANO C and CABANE J

Corticothérapie systémique et perturbation du bilan lipidique: étude prospective ayant inclus 45 patients

Rev Med Interne, 2006, 27: 325

82–SCHACKE H, DOCKE W D, ASSADULLAH K

Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids

Pharmacol Ther, 2002, 96: 23–43

83–SOUVEREIN P C, BERARD A, VAN SRAA T P, COOPER C, EGBERTS A C, LEUFKENS H G, WALKER B R

Use of glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study

Heart, 2004, 90: 859–865

84–WEI L,MAC DONALD T M,WALKER B R

Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease

Ann Intern Med,2004,141:764–770

85–NG MK,CELERMAJER D S

Glucocorticoid treatment and cardiovascular disease

Heart,2004,90:829–830

86– WHITWORTH J A ,SCHYVENS C G,ZHANG Y,MANGOS G, KELLY J J

Glucocorticoid-induced hypertension:from mouse to man

Clin Exp Pharmacol Physiol,2001,28:993–996

87– WHITWORTH J A and KELLY J J

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

J Endocrinol Invest,1995,18:586–591

88–FARDET L,BOUOMRANI S,KASSAR A,KETTANEH A,TIEV K P,CABANE J

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

Société nationale française de médecine,2006,19 :12–14

89–DORIN R I,QUALLS C R,CRAPO L M

Diagnosis of adrenal insufficiency

Ann Intern Med,2003,139 :194–204

90–OELKERS W

Adrenal insufficiency

N Engl J Med,1996,335:1206–1212

91–GOICHOT B,VINZIO S,LUCA F,SCHLIENGER J L

Que reste-t-il de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie ?

Presse Med,2007,36 :1065–1071

92–BATZENSCHLAGER A,WEILL6BOUSSON M,FEIVEZ M

Atrophies surrénales : étude anatomoclinique de 63 cas post-corticothérapie ?

Sem Hop Paris,1965,41 :173–191

93–SCHLAGHECKE R,KORNELY E,SANTEN R T,RIDDERSKAMP P

The effect of long term glucocorticoid therapy on pituitary–adrenal responses to exogenous corticotrophin–releasing hormone

N Engl J Med,1992,326 :226–230

94–KUPERMAN H,DAMIANI D,CHROUSOS G P,DICHTCHEKENIAN V,MANNA T D,HILHO VO et al

Evaluation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in children with leukemia before and after 6 weeks of high dose glucocorticoid therapy

J Clin Endocrinol Metab,2001,86 :2993–2996

95–RIX M,BIRKEBAEK N H,ROSTHOG S,CLAUSEN N

Clinical impact of corticosteroid–induced adrenal suppression during treatment for acute lymphoblastic leukemia in children: a prospective observational study using the low–dose adrenocorticotropin test

J Pediatr,2005,147:645–650

96–HENZEN C,SUTER A,LERCH E,URBINELLI R,SCHORNO X.H , BRINER V.A

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

Lancet,2000,355:542–545

97–ORCEL P, ROUX C

Ostéoporose cortisonique

Rev Rhum,2001,68 :678–684

98-WEINSTEIN R S et al

Aptosis in glucocorticoid-induced bone disease

Curr Opin Endocrinol Diabetes,2005,12 :219-223

99-LESPRESSAILLES E,SIROUX V,POUPON S,ANDRIAMBELOSOA N,POTHNAUD L,HARBA R et al

Long term corticosteroid therapy induced mild changes in trabecular bone texture

J Bone Miner Res,2000,15 :747-753

100-CHAPPARD D,JOSSSELIN N,ROUGE-MAILLARD C,LEGRAND E,BASLE M F,AUDRAN M

Microarchitecture de l'os trabéculaire dans l'ostéoporose cortisonique

Rev Rhum,2006,73:1147-1148

101-PAPIERSKA L,RABIJEWSKI M

Glucocorticoid-induced osteoporosis

Pol Arch Med Wewn,2007,117:363-369

102-VANSTAA T P,LEUFKENS H G,COOPER C

The epidemiology of glucocorticoid-induced osteoporosis:a meta-analysis

Osteoporos Int,2002,13 :777-787

103-TROMBETTI A,RIZZOLI R

Ostéoporose cortisonique:prévention et traitement

Schweiz Med Forum,2004,4 :301-307

104-VANSTAA T P,LEUFKENS H G,ABENHAIM L,ZHANG,COOPER C

Use of oral corticosteroids and risk of fractures

J Bone Miner Res,2000,15:993-1000

105-VANSTAA T P,LEUFKENS H G,ABENHAIM L,ZHANG,COOPER C

Use of oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses

Rheumatology,2000,16:1383-1389

106–DEVRIES F,BRACKE M,LEUFKENS H G,JLAMMERS J W,COOPER C VANSTAA T P,

Fracture risk with intermittent high-dose oral corticosteroids therapy

Arthritis Rheum ,2006,208-214

107–AFSAPS

Traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique

AFSAPS 2003

108–HOMIK J E,CRANNEY A,SHEA B ,TUGWELL P ,WELLS G,ADACHI J D et al

A meta analysis on the use of bisphosphonates in corticosteroid-induced osteoporosis.

J Rheumatol,1999,2 :1148-1157

109–HOMIK J E,CRANNEY A,SHEA B,TUGWELL P,WELLS G,ADACHI J D,SWAREZ-ALMAZOR M

Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis.

Cochrane Database Syst Rev,2000,67:1347-1347

110–CHAVASSIEUX P M,ARLOT M E,ROUX J P,PORTERO N,DAIFOTIS A,YATES AJ et al

Effect of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliac biopsies.

J Bone Miner Res,2000,104,15:754-762

111–PLOTKIN L I,WEINSTEIN RS,PARGITT A M,ROBERSON P K,MANOLOGAS SC,BELLIDO T

Prevent of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin

J Clin Invest,1999,104:1363-1374

112–BATCHLER TT,TAYLOR L P,THALER HT et al

Steroid myopathy in cancer patients

Neurology,1997,48:1234-1238

113–BOWYER SL,LAMOTHE M P,HOLLISTER J R

Steroid myopathy:incidence and detection in a population with asthma

Allergy Clin Immunol,1985,76 : 234-242

114-MITSUI T,AZUMA H,NAGASAWA M et al

Chronic corticosteroid administration causes mitochondrial dysfunction in skeletal muscle

J Neurol,2002,249:1004-1009

115-HACHULA E

Myopathie cortisonique.Entendu et note" American College of Rheumatology"

Rev Med Interne,2004,25:170-174

116-MENEZES L G,SOBREIRA C,NEDER L et al

Creatine supplementation attenuates corticosteroid-induced muscle wasting and impairment of exercise performance in rats

J Appl Physiol,2007,102:698-703

117-KLEY R A,VORGED M,TARNOPOLSKY M A

Creatine for treating muscle disorderswasting and impairment of exercise performance in rats

Cochrane Database Syst Rev,2007,1:4760.

118-SAKAMOTO M,SHIRNIZU K

Osteonecrosis in the femoral head.A prospective study with MRI

J Bone Joint Surg,1997,79:213-219

119-BERGVANDE B C,MALGHEIM J,LECOUVERT F E,DEVOGELAER J P,MALDAGUE B,HOUSSIAU A

Fat conversion of femoral marrow in glucocorticoid-treated patients

Arthritis Rheum,1999,42:1405-1411

120-TORII Y,HASERGAWA Y,KUBO T,KODERA Y,MINAMI S,MORISHITA Y et al

Osteonecrosis of the femoral head after allogeneic bone marrow transplantation

Clin Orthop,2001,382:124-132

121-AYOUB W,FRAIKLIN C,TORRETI D

Polymyalgia rheumatica.Duration of therapy and long term outcome

Am J M,1985,79:309-315

122-FRYE C A,LACEY E H

The neurosteroids DHEA and DHEAS may influence cognitive performance by altering affective state

Physiol Behav,1999,66:85-92

123-GBETONDI AJ

La corticothérapie dans le service d'ORL et de CCF du CNHU de COTONOU.Bilan de 5 ans de pratique

Thèse Med n 873/2000 :70-72

124-FAUCHAIS A L,BOIVIN V,HACHULLA E,MICHON-PASTUREL U,LAMBERT M,QUEYREL V,HEBBAR M,HATRON P Y,DEVULDER B

Complications psychiatriques de la corticothérapie chez le sujet âgé de plus de 65 ans traité pour maladie d'Horton

Rev Med Interne,2002,23:823-833

125-FARDET L,KETTANEH A,TIEV K P,TOLEDANO C,CABANE J

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

Rev Med Interne,2006,27 :S324

126-BROWN E S,SUPPES T,KHAN D A,CARMODY T J 3rd

Mood changes during prednisone burst in out patients with asthma

J Clin Psycho Pharmacol,2002,22:55-61

127-DHONBT ADF,BEEKMAN ATF,DEEG DJH,VANTILBURG W

Iatrogenic depression in the elderly result from a community-based study in the Netherland

Soc Psychiatr Epidemiol,2002,37:393-398

128–NABER D,SAND P,HEIGL B

Psychopathological and neuropsychological effects of 8 days corticoid treatment. A prospective study

Psychoneuroendocrinology,1996,21:25–31

129–PATTEN S B

Exogenous corticosteroids and major depression in the general population

J Psychosom Res,2000, :447–449

130–AYADI N,CHEIKHROUHOU M R,KECHAOU,BAHLOUL Z,JAWA A

Hypomania under corticotherapy about 50 cases

Thérapie,2007,62:443–447

131– KOH YI, CHOI IS, SHIN IS, HONG SN, KIM YK, SIM MK

Steroid-induced delirium in a patient with asthma:report of one case

Korean J Intern Med,2002,17:150–152

132–LESCANFF C,STEPHAN Y,ARLETTAZ a,PORTIER H,COLLOMP K

Effets psychologiques d'une administration de courte durée de prednisolone

Science et sport,2008,23:91–93

133–JONES R 3rd,RHEE D J

Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma :a brief review and update of literature

Curr Opin Ophtalmol,2006,17 :163–167

134–HAUS C,COLLIGNON-BRACH J,GALAND A

Suivi ophtalmologique des patients sous corticothérapie

Rev Med liège,1997,52 :155–158

135– LABETOUILLE M,FRAU E

Corticoïdes en ophtalmologie :les indications rivalisent avec les effets iatrogènes

Rev Prat Med Gen,2004,18 :363–368

136–BUI QUOC E,BODAGHI B,ADAM R,BURTIN T,CASSOUX N,DREIFUSS S,FARDEAU C,LEHOANG P

Hypertonie cortisonique après injection sous-ténonienne de triamcinolone acetomide au cours de l'uvéite

J Fr Ophtalmol,2002,15 :1048–1056

137–GARBE E

Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids

Lancet,1997,350 :979–982

138–HACHET E

Les cataractes .Rapport annuel, les effets indésirables des médicaments en ophtalmologie

Bull Soc Ophtalmol Fr,1985, :87–107

139–BERTONI G

Incidence et pronostic de l'atteinte oculaire au cours des rhumatismes chroniques infantiles

Bull Soc Ophtalmol B,1983,204 :77–83

140–BOUYON A

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

Rev Med Interne,2006,27 :487–491

141–JAIN I S,SINGH K

Maculopathy a corticosteroid side effect

J All India Ophtalmol Soc,1966,14 :250–252

142–WESSING A

Changing concept of central serous retinopathy and its treatment

Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1973, 77:275–280

143–HAIMOVICI R, KOH S, GAGNON D R, LEHRFELD T, WELLIK S

Risk factors for central serous retinopathy/a case control study

Ophthalmology, 2004, 111:244–249

144–KLEIN N C, GO C H, CUNHA B A

Infections associated with steroid use

Infect Dis Clin North Am, 2001, 15:423–432

145–STUCK A E, MINDER C E, FREY E J

Risk of infections complications in patients taking glucocorticosteroids

Rev Infect Dis, 1989, 11:954–963

146–DORAN M F, CROWSON C S, POND G R, O’FALLON W N, GABRIEL S E

Predictors of infection in rheumatoid arthritis

Arthritis Rheum, 2002, 46:2294–2300

147–DUSSAUZE H, BOURGAULT I, DOLERIS L M, PRINSEAU J, BAGLIN A, HAMSLIK T

Corticothérapie systémique et risque infectieux

Rev Med Interne, 2007, 28:841–851

148–MACHET L, JAN V, MACHET M C, VAILLANT L, LORETTE G

Cutaneous alternariosis : role of corticosteroid-induced cutaneous fragility

Dermatology, 1996, 4:342–344

149–FUJITA M

A case of cutaneous tuberculosis under steroid and immunosuppressant therapy for dermatomyositis

Kekkaku, 2002, 6 :465–470

150–YAGI T,YAMAGISHI F,MIZUTANI F,SASAKI Y,SAILOU M,TADA Y,SAKAO S

A case of cutaneous tuberculosis associated with steroid for mixed connective tissue disease
Kekkaku,1998,9 :557–562

151–LAMB S R,STABLES G I,MERCHANT W

Disseminated cutaneous infection with mycobacterium chelonae in a patient with steroid-dependent rheumatoid arthritis
Clin Exp Dermatol,2004,3 :254–257

152–DEKEYSER S

Nocardiose cutanée à *Nocardia otitidiscaviarum* chez un patient traité par corticothérapie au long cours
Ann Bio Clin,2003,61 :219–222

153–GYETVAI A

High dose methylprednisolone influences the physiology and virulence of *Candida albicans* ambiguously and enhances the candidacidal activity of the polyene antibiotic amphotericin B and the super oxide generating agent menadione
FEMS Yeast Res,2007,2:265–275

154–HAFNER C,LINDE H J,VOQT T,BREINDL G,TINTELNOT K,KOELLNER K,LANDTHALET M,SZEINIES R M

Primary cutaneous cryptococcosis and secondary antigenemia in a patient with long term corticosteroid therapy
Infection,2005 :2 :86–89

155–SAINT-BLANCARD P,GUYADEC T,L'HER P,LE VAGUERESSE R

Une infection cutanée rare compliquant une corticothérapie générale au long cours
Rev Fr Lab ,2000,325 :89–90

156-DOWELL S F,BRESEE J S

Severe varicella associated with steroid use

Pediatrics,1993,92 :223-228

157-PATEL H,MACARTHER C,JOHNSON D

Recent corticosteroid use and the risk of complicated varicella in other wise immunocompetent children

Arch Pediatr Adolesc Med,1996,150 :409-414

158-SMITTEN L A

The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom

Arthritis Rheum,2007,15:1431-1438

159-SIRIANI M C,BARBONE B,NANNI M,LAGANA B,AIUTI F

A case of Behçet's disease complicated by visceral leishmaniasis and myelodysplasia:clinical considerations

Haematologica,2004,86:1004-1005

160-CASTELLINO G,MONTECUCCO C,COLOMBO F,TROTTA F

Visceral leishmaniasis complicating a connective tissue disease:three case reports from Italy

Lupus,2004,13:1-201-203

161-PITTALIS S

Leishmania infantum leishmaniasis in corticosteroid-treated patients

BMC Infect Dis,2006,6:177

162-BATMAN E D

Is tuberculosis chemoprophylaxis necessary for patients receiving corticosteroids for respiratory diseases?

Respir Med,1993,87:485-487

163–CLINE J C,DAVIS S M

Risks of infection or reactivation of tuberculosis associated with chronic corticosteroid therapy

Ann Pharmacother,1997,31 :775–776

164–AGRAWAL P N,GUPTA D,AGGARWAL A N,BEHERA D

Incidence of tuberculosis among patients receiving treatment with oral corticosteroid

J Assoc Physicians India,2000,48 :881–884

165–KIM H A,YOO C D,BAEK H J,LEE E B,AHN C,HAN J S et al

Mycobacterium tuberculosis infection in a steroid-treated rheumatic disease patient population

Clin Exp Rheumatol,1998,16 :9–13

166–FENG PH,TAN TH

Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus

Ann Rheum Dis,1982,41:11–14

167–ANDONOPOULOUS AP,SAFRIDI C,KAROKIS D,BOUNAS A

Is a purified protein derivative skin test and subsequent antituberculous chemoprophylaxis really necessary in systemic rheumatic disease patients receiving corticosteroid?

Clin Rheumatol,1998,17 :181–185

168–DARRAS–JOLY C,WECHSLER B,BLETRY O

Tuberculose maladie et maladies systémiques.A propos de 16 cas

Rev Med Intern,1998,19 :19 :91–97

169–BENCHARIF L,CATHEBRAS P,GERARD A,AUMAITRE O,BOIBIEUX A,ROUSSET H

Tuberculose chez les sujets corticothérapés pour maladie inflammatoire:à propos de 9 case et revue de la littérature

Med Mal Infect,2002,32 :28–40

170-JICK SS,LIEBERMAN ES,RAHMAN MU,CHOI H K

Glucocorticoid use ,other associated factors and the risk of tuberculosis

Arthritis rheum,2006,55:19-26

171-SEPKOWITZ K A

Pneumocystis carinii pneumonia among patients without Aids at a cancer hospital

JAMA,1992,267:832-837

172-SEPKOWITZ K A

Pneumocystis carinii pneumonia an patient without Aids

Clin Infect Dis,1993,17:S416-S422

173-SEPKOWITZ K A

Opportunistic infections in patients without acquired immunodeficiency syndrome

Clin Infect Dis,2002,34:1098-1107

174-FARR RW

Pneumocystis carinii pneumonia due to corticosteroids

South Med J,1992,85:52-53

175-HUE T,THERMIDOR m BURKE CUNHA A

Pneumocystis carinii pneumonia an a non-HIV on steroid

Heart lung,2004,33:261-264

176-MOUTERDE H,GUYONNAUD C D,QUIEFFIN J,BONNER B,EVREUX F

Pneumonie à Cryptococcus néoformans chez une malade HIV négative

Rev Mal Respir,2006,23:S30-S108

177-GUEDES BLADI B,SANTANE A N C,TAKAGAKI T Y

Pulmonary and cutaneous nocardiosis in a patient treated with corticosteroids

J Bras Pneumol,2006,32:592-595

178-PRAZ G,DAYER E

Glucocorticoïdes et infections

Rev Med Suisse,2004,2494:14-17

179-GUILLOT B

Adverse skin reactions to inhaled corticosteroids

Expert Opin Drug Saf,2002,4 :325-329

180-GIL H,MEAUX-RYANT N,MAGG-BERTRAND N,HAFAOUI C,DUPOND J L

Corticothérapie prolongée : impact sur la qualité de vie des patients « la cortisone est ce vraiment l'enfer ? »

Rev Med Interne,2006,27:S289-S335

181-OIKARINEN A,AUTIO P

New aspects of the mechanism of corticosteroid-induced dermal atrophy

Clin Exp Dermatol,1991,16:416-419

182-BLOEMENA E,WEINREICH S,SHELLEKENS P T

The influence of prednisolone on the recirculation of peripheral blood lymphocytes in vivo

Clin Exp Immunol,1990,8:460-466

183-BEREZNI A,BONO W,GUILLEVIN L,MOUTHON L

Orientation diagnostique devant une lymphopénie

Presse Med,2006,35:895-902

184-THANASAK J, JORRITSMA R ,HOEK A ,NOORDHUIZEN J ,RUTTEN V ,MULLER K

The effects of a single injection of dexamethasone-21-isonicotinate on the lymphocyte functions of dairy cows at two weeks post partum

Vet Res,2004,35 :103-112

185-WEBER KT

Aldosterone in congestive heart failure

N Engl J Med,2001,345:689-697

186–CORNELIS E

Corticothérapie forte du sujet âgé:risque de fibrillation auriculaire

Revue Francophone des laboratoires,2006 ,383 :80–82

187–CORNELIS E,VANDERHOOFT C S,HEERINGA J

Corticosteroids and risk of atrial fibrillation

Arch Int Med,2006,166 :1016–1020

188–CADOR–ROUSSEAU B,KERJEAN M,MEUNIER C,DAUBERT J C,GROSBOIS B

Lipomatose cardiaque symptomatique :une complication exceptionnelle de la corticothérapie

Rev Med Interne,2002,23 :196

189–CONN HO,BLITZER BL

Non association of adreno–corticosteroid therapy and peptic ulcer

N Engl J Med,1976,294 :473–479

190–MESSER J,REITMAN DD,SACKS HS

Association of adreno–corticosteroid therapy and peptic ulcer

N Engl J Med,1983,309 :21–24

191–RODRIGUEZ G,DIAZ H

Complications gastro–intestinales hautes des anti inflammatoire non steroïdiens,du paracétamol et des corticoïdes

Arthritis Res,2001,3 :98–101

192–CARSON JL,STROM BL,SCHINNAR R,DUFF A,SIM E

The low risk of upper gastrointestinal bleeding in patients dispensed corticosteroids

Am J Med,1991,91 :223–228

193–CADwell J R,FURST D E

The efficacy and safety of low dose corticosteroids for rheumatoid arthritis

Semin Arthritis Rheul,1991,21:1–11

194–MIGGIANO GA,MIGNECO MG

Diet and chronic corticosteroid therapy

Clin Ter,2004,5 :213–220

195–CHOSIDOW O,LEBRUN–VIGNES

Corticothérapie par voie générale

Ann Dermatol Venereol,2007,134:942–948

196–JOMIK J

Calcium and vitamine D for corticosteroid_induced osteoporosis

Cochrane Database Syst Rev,2002:952

197–MANOLAGAS SC

Corticosteroids and fractures:a close encounter of the third cell kind

J Bone Miner Res,2000,15:1001–1005

198–SOEN S

Guidelines for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis and their future problems

Clin Calcium,2006,16:1788–1796

199–CURTIS JR,SAAG KG

Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis

Curr Osteoporos Rep,2007,5:14–21

200–TANANE I,OSHIMA H

Vitamin K2 as a potential therapeutic agent for glucocorticoid-induced osteoporosis

Clin Calcium,2006,16:1851–1857

201–ADACHI JD,SAAG KG,DELMAS PD,LIBERMAN UA,EMKEY KD,SEEMAN E

Two year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double blind ,placebo-controlled extension trial

Arthritis Rheum,2001,44:202–211

202-ROUX C,ORIENTE P,LAAN r,HUGHES RA,ITTNER J,GOEMAERE S

Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the preventing of corticosteroid-induced bone loss

J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83: 1128-1133

203-AMIN S,LAVALLEY MP,SIMMS RW,FELSON DT

The comparative efficacy of drug therapies and use for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta regression

J Bone Miner Res, 2002, 17: 1512-1526

204-LANE N E

Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Result of a randomised controlled trial

J Clin Invest, 1998, 102: 1627-1633

205-DELEAGE P,KOEING M,CATHEBRAS P

Corticothérapie orale prolongée et immunosuppresseurs en médecine générale

Med, 2006, 35: 419-422

206-REZNIK Y,MAHOUDEAU J

Corticothérapie au long cours : comment l'arrêter

Rev Prat Med Gen, 2000, 14 : 389-392