



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 140

Hemangiome et corticoTherapie general e

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Rajae BELHOCINE
Née le 01 Janvier 1996 à Sidi Kacem

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Hémangiome; Corticothérapie générale; Mécanismes ; Effets secondaires

Membres du Jury :

Monsieur Abdelali BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Madame Fatima JABOURIK

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI 1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique

**Enseignant militaire*

Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

**Enseignant militaire*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie

****Enseignant militaire***

Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

**Enseignant militaire*

Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. ALAyachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie

Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLOGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique

****Enseignant militaire***

Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie

**Enseignant militaire*

Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

***Enseignant militaire**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génécologie-Obstétrique

Pr. MAKRAM Sanaa*

Pharmacologie

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CCV

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENAZZOU Salma

Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Parasitologie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

O.R.L

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

***Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR***

****Enseignant militaire***



Dédicaces



A mes parents aimables

Ma chère mère NAJIA ELBAHLOULI

ET

Mon cher père MOHAMED BELHOCINE

Je n'arrive pas à trouver les mots parfaits et suffisants pour exprimer mon amour, ma gratitude et ma reconnaissance pour vous.

Vous étiez toujours à mes côtés et vous me soutenez dans mes réussites et dans mes échoues.

C'est grâce à votre amour, votre tendresse, votre générosité et vos efforts physiques, psychiques et matériels que je suis là aujourd'hui.

J'espère que vous seriez trop fiers de moi.

Le travail ci-dessous représente le témoignage sincère de mes sentiments de respect envers tous vos sacrifices durant ma vie.

Je vous aime de tous mon cœur et mon âme et je souhaite que Dieu le Grand vous protège.

A mon frère ABDESSAMIE BELHOCINE

Je tiens à te remercier pour ton soutien, ta gentillesse, ta modestie et ton encouragement continu.

Je n'aurai jamais demandé un frère aussi meilleur que toi.

Je te souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de réussite personnelle et professionnelle.

Je t'aime mon petit frère.

A ma très chère grand-mère

ZAHRA DOUKKALI

Les mots ne sont pas suffisants pour exprimer mon amour intense et ma gratitude pour vous de m'avoir élevé.

Je te remercie pour ton grand cœur et le profond amour que tu portes sans rien demander en retour.

J'espère que Dieu t'offre une longue vie pleine de santé et de joie.

***A Mes chères tantes HABIBA EL BAHLOULI, AMINA EL BAHLOULI,
MALIKA EL BAHLOULI,***

***Et mes oncles HOUSSINE, ABDERRAHMANE, ABDESLAM,
MOHAMED, HASSAN et IDRIS***

Je tiens à vous remercier pour votre amour splendide, votre tendresse et votre soutien.

Je vous remercie également de m'avoir fait grandir et de m'avoir fait la personne que je suis aujourd'hui.

Vous étiez mon refuge et mes seconds parents qui étaient toujours à l'écoute et présents pour moi au besoin.

Je vous aime énormément.

A mes deux chers amis MERYEM JERKECH ET MAROUANE SELASSI

Je suis vraiment reconnaissante pour tous les moments de joie, de tristesse, de sourire et de pleurs qu'on a partagé durant toutes ces années.

Je vous remercie pour votre soutien incessant.

Je souhaite que cette amitié sincère dure aussi bien longtemps.

A la famille ELBAHLOULI, la famille BELHOCINE et mes amis

Merci pour votre présence et vos encouragements.



Remerciements



A Notre président de thèse

Monsieur BENTAHILA ABDELALI

Professeur de pédiatrie

*On tient à exprimer notre immense honneur et notre gratitude colossale d'avoir
accepté de présider et de juger ma thèse.*

Vous êtes pour nous le meilleur exemple de l'humanité et du professionnalisme.

*On vous prie d'agréer, cher maître, nos sincères remerciements ainsi que nos
énormes reconnaissances et respects.*

A Notre rapporteur de thèse
Madame JABOURIK FATIMA
Professeur de Pédiatrie

Je tiens à exprimer l'énorme honneur que vous m'avez fait en me confiant ce travail de thèse et en acceptant de le diriger.

J'étais énormément touché par votre accueil, votre gentillesse, votre sourire et votre grande disponibilité en dépit de vos charges innombrables.

Je tiens également à vous remercier pour votre encadrement, votre effort, votre temps consacré et vos expériences partagées.

Veillez acceptez, chère professeur, ma gratitude profonde et mes sincères reconnaissances.

A Notre juge de thèse
Madame TELLAL SAIDA
Professeur de Biochimie

Nous sommes reconnaissants du grand honneur que vous nous faites en acceptant de participer aimablement au jury de notre thèse.

On tient à vous remercier pour votre modestie, votre gentillesse et votre disponibilité.

Veillez acceptez, dans cette thèse, l'expression de mes sincères respects et mes grandes estimés.



Liste des abréviations



Abréviations

ACTH	: Hormone adénocorticotrope
GRIP-1	: Glucocorticoïd receptor interacting protein 1
NL1/2	: Noyau leuculaire
11S	: 11-désoxycortisol
11-β-HSD	: 11- β hydroxystéroïde déshydrogénase
AC	: Anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AF-1	: Activation function 1
AG	: Anticoagulant
AGL	: Acides gras libres
AINS	: Anti inflammatoire non stéroïdiens
AMP	: Adénosine monophosphate
AP-1	: Protéine activatrice
ARM	: Angiographie par résonnance magnétique
ARN	: Acide ribonucléique
ATCD	: Antécédent
AVK	: Anti vitamine K
BDP	: Beclomethasone dipropionate
bfGf	: Basic fibroblast growth factor
BU	: Bandelette urinaire
CBG	: Cortisol binding protein
CBP	: CREB binding protein
CD 133+	: Cluster de différenciation 133+

CD 31+	: Cluster de différenciation 31+
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CMV	: Cytomégalovirus
CO	: Corticothérapie orale
CPE	: Cellules souches progénitrices
CREB	: Cyclic response element binding protein
CRP	: Protéine C active
CYP3A4	: Cytochrome P4503A4
DDB	: DNA binding domain
dl	: Décilitre
DMO	: <i>Densité minérale osseuse</i>
EBV	: Virus d' <i>Epstein-Barr</i>
ECBU	: Examen cytobactériologique des urines
ECG	: Electrocardiogramme
E-selectin 17	: Endothelial selectin 17
Fc	: Fragment cristallisable
FC	: Fréquence cardiaque
FP	: Fluticasone propionate
FR	: Fréquence respiratoire
G6PASE	: Glucose-6-phosphatase
GC	: Glucocorticoïdes
GH	: Growth factor
Glut 1	: Transporteur de glucose 1
GR	: Récepteur des glucocorticoïdes
GRE	: Glucocorticoïds-response-elements

H1	: Histaminique 1
Hb1Ac	: Hémoglobine glyquée
HDL	: High density lipoprotein
HHS	: Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
HIF	: Hypoxia-inducible factor
HMG	: Hémangiome
HSL	: Hormone sensitive lipase
HSP	: Heat shock protein
HTA	: Hypertension artérielle
IDR	: Intradermoréaction
IFN gamma	: Interféron gamma
IgE	: Immunoglobuline E
IGF-2	: Insulin growth factor 2
IL	: Interleukine
IMC	: Indice de masse corporelle
iNOS	: Oxyde nitrique synthétase inductible
INR	: International normalized ratio
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IS	: Insuffisance surrénalienne
ISSVA	: International society for the study of vascular anomalies
ITT	: Insulin tolerance test
IV	: Intra veineux
j	: Jour
kg	: Kilogramme
l	: Litre

LBD	: Ligand binding domain
LDL	: Low density lipoprotein
LPL	: Lipoprotéine lipase
mg	: Milligramme
MIB1	: Indice de marquage cellulaire
NF-B	: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NF-KB	: Nuclear factor-kappa B
NFS	: Numération de la formule sanguine
NICH	: Non involuting congenital hemangioma
NK	: Natural killer
nmol	: Nanomoles
NO	: Oxyde nitrique
NTD	: N-terminal domain
Orl	: Oto-rhino-laryngologie
PA	: Pression artérielle
PCAF	: Protéine P300/CBP associated factor
PDGF-B	: Platelet-derived growth factor subunit B
PEC	: Prise en charge
PEPCK	: Phosphoénolpyruvate carboxykinase
PEPCK	: Phosphoénolpyruvate carboxykinase
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
POF	: Patent foramen ovale
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
RICH	: Rapidly involuting congenital hemangioma
Rx	: Radiographie

SEP	: Sclérose en plaque
sFlt1	: Soluble fms-like tyrosine kinase 1
SMA+	: Muscle lisse actine
SRC-1	: Stéroïd receptor coactivator-1
STAT	: Signal transducer and activaters of transcription
TG	: Triglycérides
TGF	: Transforming growth factor
TGF-beta	: Transforming growth factor beta
TIMP 1	: Tissue inhibitor of metalloproteinase 1
TNF	: Tumor necrosis factors
ug	: Microgramme
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VHB	: Virus hépatite B
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: Les couches de la peau normale	5
Figure 2: Un hémangiome superficiel ou cutané pur	24
Figure 3: un hémangiome profond ou sous cutané pur	24
Figure 4: Un hémangiome mixte	25
Figure 5: Un hémangiome localisé au niveau des paupières	27
Figure 6: Un hémangiome au niveau de la lèvre supérieur avec infiltration des bords	27
Figure 7: Un hémangiome au niveau du nez ou « cyrano »	28
Figure 8: Un hémangiome de la région parotidienne	29
Figure 9: Des Hémangiomatoses miliaires	29
Figure 10: Le syndrome de Kasabach-Meritt	37
Figure 11: Un hémangiome ulcéré.....	39
Figure 12: Un hémangiome nécrotique	40
Figure 13: Un hémangiome surinfecté	41
Figure 14: La segmentation de S1 à S4 du syndrome PHACES	43
Figure 15: Les 3 phases d'évolution d'un hémangiome	46
Figure 16: William Maddock Bayliss, Ernest Starling et Thomas Addison	51
Figure 17: Les gagnants du Prix Nobel de la Physiologie et la Médecine en 1950 : Edward kendall, Tadeus Reichstein et Philip Showalter	53
Figure 18: La Structure chimique du noyau prégnane	54
Figure 19: La structure chimique du Cortisol	55
Figure 20: La structure chimique de Prednisolone	56
Figure 21: La structure chimique de Methylprednisolone	56
Figure 22: La structure chimique de Prednisone	57

Figure 23: La structure chimique de Fludrocortisone	57
Figure 24: La structure chimique de Dexamethasone	58
Figure 25: La structure chimique de Betamethasone	58
Figure 26: La relation entre la structure et l'activité des corticoïdes	60
Figure 27: Le rôle des glucocorticoïdes dans l'inflammation	67
Figure 28: Les différentes cellules cibles des glucocorticoïdes	69
Figure 29: Les mécanismes des actions métaboliques des corticoïdes	73
Figure 30: La cinétique de présence plasmatique de Prednisone et Prednisolone	74
Figure 31: la structure du récepteur spécifique GR des corticoïdes	80
Figure 32: L'organisation fonctionnelle du récepteur des corticoïdes	82
Figure 33: Les étapes du mécanisme d'action des glucocorticoïdes	83
Figure 34: L'activation transcriptionnelle	85
Figure 35: L'effet des glucocorticoïdes dans la perte osseuse et l'ostéoporose	92
Figure 36: Les effets indésirables des corticoïdes sur le corps humain	100
Figure 37: Les effets indésirables des corticoïdes au niveau du tube digestif	101
Figure 38: La surveillance des patients sous corticothérapie prolongée	112
Figure 39: Tests à réaliser lors de la dégression des corticoïdes	116
Figure 40: Tests d'évaluation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	117

Liste des tableaux

Tableau 1: Les différences entre hémangiomes infantiles et malformations vasculaires	36
Tableau 2: Les indications du traitement des hémangiomes	49
Tableau 3: Les différents corticoïdes de synthèse présents	61
Tableau 4: L'équivalence d'effet anti inflammatoire des différents corticoïdes	61
Tableau 5: effets des modifications structurales sur l'action des glucocorticoïdes	62
Tableau 6: La classification des glucocorticoïdes selon la durée d'action	63
Tableau 7: La comparaison des corticoïdes systémiques	63
Tableau 8: Les caractéristiques pharmacologiques des glucocorticoïdes oraux	70
Tableau 9: Les demi-vies plasmatique et biologique des glucocorticoïdes	77
Tableau 10: Les effets secondaires des glucocorticoïdes	102
Tableau 11: Les mesures à prendre avant le début du traitement lorsque la dose de la corticothérapie est au dessus de 5mg/j en équivalent Prednisone pour une période plus de 3 mois ...	109
Tableau 12: Les différentes associations ayant une synergie avec les effets secondaires des corticoïdes	122
Tableau 13: Les principales interactions médicamenteuses des corticoïdes	123



Sommaire



I – Introduction	1
A– Définition	2
B – Généralités	2
II – Rappel histologique de la peau	4
A – L'épiderme	5
1– L'assise basale	6
2 – L'assise des cellules à épines	6
3 – L'assise granuleuse	6
4 – L'assise claire	6
5 – Les assises cornées	6
B - La jonction dermo-hypodermique	7
C- Le derme	7
1 - Le derme papillaire	7
2 - Le derme réticulaire	7
D - L'hypoderme	8
E - Les annexes de la peau	8
1 - Les glandes sudoripares	8
a - Eccrine	8
b - Apocrine	9
2 - Les follicules pilo-sébacées	9
a - le poil	9
b – les glandes sébacées	9
c - le muscle érecteur de poils	9
3 - Les ongles	9
F - La vascularisation de la peau	9
1 - Vascularisation artérielle	10
2 - Vascularisation veineuse	10
3 - Vascularisation lymphatique	10
III – Historique	11
IV – Physiopathologie	13
V – Etiopathogénie	16
1 - Théorie du placenta	17
2 - Théorie de la vasculogénèse	17
3 - Théorie virale	18
4 – Théorie hormonale	18
5 -Théorie des facteurs extrinsèques	18

VI – Epidémiologie	19
A - Fréquence	20
B – Facteurs de risque	20
VII – Clinique	22
A – Caractéristiques cellulaires	23
B – Aspects cliniques	23
1 – HMG superficiel ou cutané pur	23
2 – HMG profond ou sous-cutané pur	24
3 – HMG mixte	25
C - Taille	25
D – Nombre	26
E – Localisation	26
1 - Des localisations mettant en jeu le pronostic vital	26
2 - Des localisations mettant en jeu le pronostic esthétique	28
3 - Des localisations mettant en jeu le pronostic vital	29
VIII – Examens complémentaires	30
A – Echo doppler couleur	31
B – IRM	31
C - Scanner tomographique	32
D – Histologie	32
E – Biologie	32
1 - Le marquage Glut 1	32
2 – Le facteur bFGF (basic fibroblast growth factor)	32
F – Autres examens	32
1 – Echographie cardiaque	32
2 – Echographie abdominale	32
3 – Explorations ORL	33
4 – Explorations ophtalmologiques	33
IX – Diagnostics différentiels	34
A – Tumeurs malignes de l’enfant	35
B – Les malformations vasculaires	35
C – L’hémangiome congénital	36
D – Sd de Kasabach-Meritt	37
X – Complications	38
A - Les complications locales	39
1 – L’ulcération	39
2 – La nécrose	40

3 – Le saignement	40
4 – La surinfection	40
5 – L’extension	41
6 – L’obstruction	41
B – Les complications générales	41
1 – La thrombopénie	41
2 – L’insuffisance cardiaque	42
C – Anomalies structurales associées	42
1 – Syndrome de PHACES	42
2 – Sd PELVIS	43
XI – Evolution	44
1 – Phase de prolifération	45
2 – Phase de stabilisation	45
3 – Phase de régression spontanée	45
XII – Traitement	47
A – Buts	48
B – Indications	48
C – La corticothérapie générale	50
1 – Historique de la corticothérapie	50
2 – Structure des Glucocorticoïdes	53
3 – Relation Structure Activité des Corticoïdes	59
4 – Classification des Corticoïdes	62
5 – Propriétés Physico-chimiques	64
6 – Propriétés Pharmacodynamiques	65
a – Activité anti-inflammatoire	65
a – 1 - Physiopathologie de la réaction inflammatoire	65
a - 2 – Mécanismes d’action anti inflammatoire des GC	66
b – Activité immunosuppressive	68
c – Activité anti-allergique	69
d – Autres activités	70
d - 1 – Freinage hypophysaire	70
d - 2 – action cutanée	71
d - 3 – action osseuse	71
d – 4 - action musculaire	71
d – 5 - Action métabolique	72
d - 6 – action hydro-électrolytique	73
d - 7 – Action hématologique	73

7 – Propriétés Pharmacocinétiques	74
a – Absorption	74
b – Transport plasmatique	75
c – Biotransformation	75
d – Métabolisme	76
e – Elimination	77
8 – Mécanismes d’action des glucocorticoïdes	78
a - Le récepteur des GC (GR)	79
b - Organisation fonctionnelle du récepteur des GC	80
c - État inactif du GR	82
d - Action génomique	84
d - 1 - La fixation génomique des complexes corticoïdes-récepteurs	84
d - 2 - La régulation transcriptionnelle	84
d - 3 - La régulation post-transcriptionnelle	86
e - Action non génomique	86
9 – Indication de la Corticothérapie dans l’Hémangiome	87
10 – Effets Indésirables de la Corticothérapie	88
a – Risque infectieux	89
b – Effets musculosquelettiques	90
c – Effets cutanés	94
d – Effets neuropsychiatriques	94
e – Effets ophtalmologiques	95
f – Effets gastro-intestinaux	95
g – Effets métaboliques	96
h – Insuffisance surrénalienne	97
i – Anaphylaxie	98
j – Syndrome de Cushing	98
11 – Contre- Indications	102
a – CI absolues	102
b – CI relatives	103
12 – Bilan Préthérapeutique	104
a – Clinique	104
b – Paraclinique	105
13 – Mesures Adjuvantes	107
a – Mesures hygiéno-diététiques	107
a – 1 - Régime alimentaire	107
a – 2 - Activité physique	108

b – Traitement médical associé	108
14 – Surveillance	110
a - Surveillance de la tolérance	110
b - Surveillance de l'efficacité	111
15 – Modalités d'arrêt de la Corticothérapie	113
16 – Interactions Médicamenteuses	118
a –Interactions pharmacodynamiques	118
b – Interactions pharmacocinétiques	118
c – Associations contre-indiquées	119
d – Associations déconseillées	120
d -1 - Acide acétylsalicylique	120
d - 2 – Mifamurtide	120
e – Associations nécessitant des précautions d'emploi	120
e - 1 – Anticoagulants oraux et les Antivitamines K	120
e -2 – Antidiabétiques	121
e - 3 - Anti-inflammatoires non stéroïdiens	121
e - 4 – Antihypertenseurs	121
e - 5 - Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques ou antipyrétiques	121
e - 6 – Fluoroquinolones	121
f – Incompabilités	121
Conclusion	124
Résumés	126
Bibliographie	130



I – Introduction



A– Définition :

Les hémangiomes, encore appelés « angiomes tubéreux » ou « angiome fraise » [40], sont des tumeurs vasculaires bénignes à croissance rapide intéressant les cellules endothéliales qui appartiennent au groupe des tumeurs vasculaires dans la classification de l'ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) [1,2].

Les hémangiomes sont des proliférations cutanées bénignes des cellules endothéliales vasculaires non congénitales avec formation de néovaisseaux au niveau du derme [3] ; ces cellules qui tapissent la paroi des vaisseaux sanguins commencent à se multiplier à un rythme anormalement rapide conduisant à la formation d'une masse cutanée, sous cutanée ou mixte. Cette masse apparaît sous forme d'une tache de couleur rouge plus ou moins foncé sur du corps du nourrisson avec une prédominance au niveau de la tête et du cou [2,4].

Les hémangiomes trouvent leur origine dans la période embryonnaire, essentiellement au cours des dernières semaines de grossesse pendant laquelle se continue le développement du système vasculaire de la peau. Si la maturation de ce système n'est pas achevée, quelques vaisseaux restent exposés à la stimulation des facteurs angiogéniques et aboutissent à la formation de tumeurs vasculaires [5].

B – Généralités :

Les hémangiomes, anciennement appelés « angiomes immatures », sont les tumeurs bénignes les plus fréquemment trouvés chez le nourrisson et dans la petite enfance [2,3].

Leurs étiopathogénie et physiopathologie sont encore mal connues [2]. Ils sont absents à la naissance et se développent au cours des premières semaines de vie avec une phase de croissance qui dure en moyenne une année, suivie d'une phase de stabilisation et une phase d'involution progressive qui dure généralement entre 7 et 10 ans [1].

Le diagnostic des hémangiomes est essentiellement clinique, mais certains examens complémentaires sont parfois indiqués en cas de doute de diagnostic et pour rechercher les retentissements possibles sur les structures avoisinantes et à distance ainsi que les anomalies associées [3].

La plupart des hémangiomes régressent spontanément et ne nécessitent aucune intervention thérapeutique. Dans certaines situations, ils persistent sous forme de lésions résiduelles faite d'un tissu fibro-adipeux couvrant des parties de peau flasque ou bien de cicatrices blanchâtres atrophiques, et présentent un risque de complications immédiates ou tardives du fait de leur localisation ou leur taille et nécessitent un traitement précoce pour éviter l'apparition de séquelles [1,3].

La PEC des hémangiomes est multidisciplinaire et peut aller de l'abstention thérapeutique jusqu'à la chirurgie en passant par des médicaments [42]. Jusqu'à présent, la corticothérapie générale a constitué le traitement de première intention. Récemment, le Propanolol, qui est un bêtabloquant, a prouvé son efficacité spectaculaire et devenu le traitement de première intention des hémangiomes infantiles compliqués [2].

Les hémangiomes nécessitent un suivi régulier et une surveillance étroite chez les nourrissons au cours de leurs premières semaines de vie. Les hémangiomes qui risquent de se compliquer ou de poser des problèmes requièrent des consultations rapprochées surtout pendant la période de croissance cruciale [6].



II – Rappel histologique de la peau



La peau est le plus grand organe du corps humain, elle couvre une surface entre 1,5 m² et 2 m² et a une masse d'environ 5 kg [7]. Elle possède plusieurs fonctions dont le plus important est la protection contre les agressions extérieures, ainsi que la régulation de la température corporelle et la synthèse de la vitamine D [8].

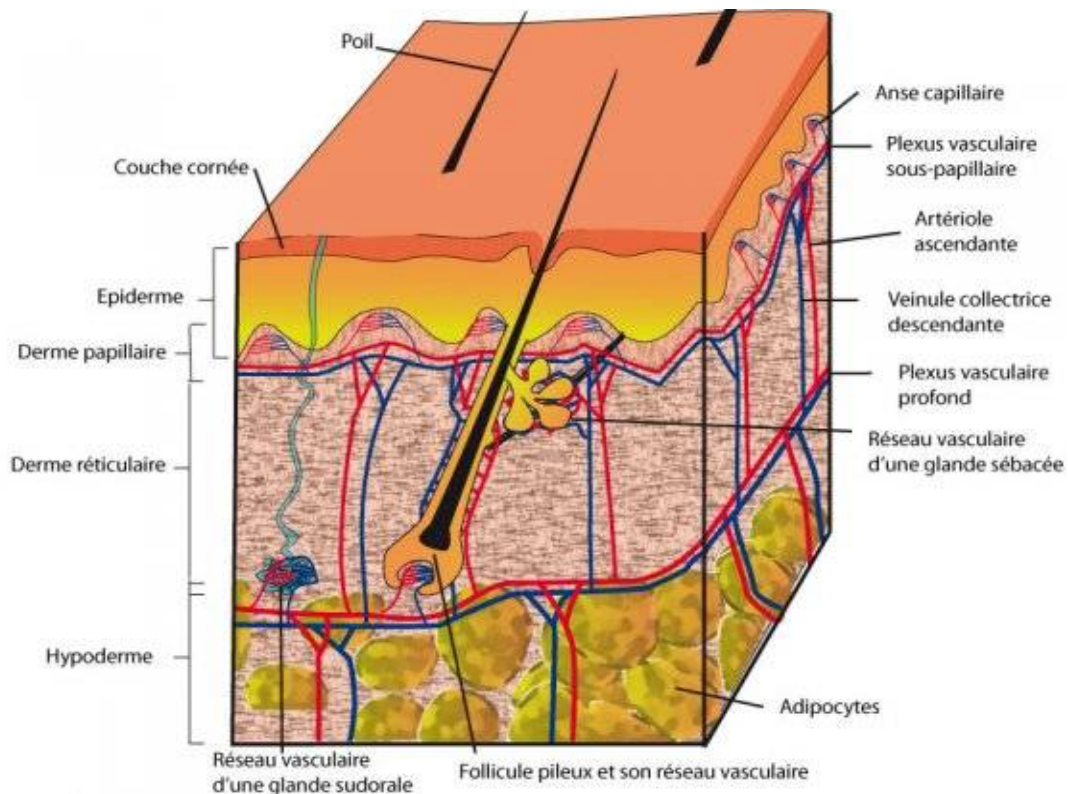


Figure 1: Les couches de la peau normale [12].

A – L'épiderme :

L'épiderme est la couche supérieure ou externe de la peau [7]. Elle est mince et résistante et protège la peau lui donne sa couleur et permet sa régénération [8].

Il est composé d'un épithélium squameux stratifié kératinisé qui est avasculaire [7,12]. L'épiderme est fait de cinq couches de cellules épithéliales, selon son emplacement dans le corps : [9].

1 – L'assise basale : stratum germinativum

C'est la couche la plus profonde de l'épiderme. Elle est composée d'une couche unique de cellules basales qui sont des précurseurs de kératinocytes et qui assurent par leurs mitoses le renouvellement continu de l'épiderme et repoussent les cellules plus vieilles vers la surface de la peau.

Entre ces cellules, on trouve également des mélanocytes responsables de la mélanogenèse permettant à l'épiderme d'assurer son rôle de protection contre la lumière [9,10].

2 – L'assise des cellules à épines (ou corps muqueux de malpighi) :

Stratum spinosum

Elle est composée de plusieurs assises de kératinocytes qui s'aplatissent peu à peu vers la surface et commencent la synthèse de la kératine et libèrent un glycolipide hydrophobe qui aide à prévenir la perte d'eau du corps ce qui rend la peau relativement imperméable [7,9].

3 – L'assise granuleuse : stratum granulosum

C'est la couche où se réalise la kératinisation des kératinocytes et évoluent en cornéocytes [10].

4 – L'assise claire : stratum lucidum

C'est une couche lisse et translucide qui se localise uniquement au niveau de la peau épaisse des paumes, des doigts ainsi que des plantes et elle correspond à une phase de transition entre la couche granuleuse et la couche cornée [9,10].

5 – Les assises cornées : stratum corneum

C'est la couche la plus superficielle qui est composée généralement de 15 à 30 couches de cellules cornéocytes et qui empêchent la pénétration de microbes ainsi que la déshydratation des tissus sous-jacents [9].

B - La jonction dermo-hypodermique :

C'est une couche très mince qui sépare le derme de l'épiderme. Elle constitue une ligne fine où alternent les saillies dermiques et les crêtes épidermiques. Cette couche joue un rôle primordial dans la cohésion de la peau [7,9].

C- Le derme :

Le derme est un tissu conjonctif qui soutient l'épiderme. Il est habituellement lâche en périphérie et plus dense en profondeur. Il contient plusieurs vaisseaux sanguins et lymphatiques qui permettent la nutrition de l'épiderme, ainsi que des fibres nerveuses et d'autres structures telles que les glandes sudoripares et les follicules pileux.

En plus, il intervient également dans la cicatrisation, la thermorégulation et l'élimination des toxiques par le phénomène de sudation.

- Le derme est constitué de 2 couches : [7,9].

1 - Le derme papillaire :

C'est la couche superficielle du derme qui contient des fibroblastes, des adipocytes, des vaisseaux sanguins, des phagocytes qui protègent contre les infections de la peau, ainsi que des vaisseaux lymphatiques, des fibres nerveuses et des récepteurs tactiles appelés corpuscules de Meissner [9].

2 - Le derme réticulaire :

C'est la couche profonde du derme composée d'un tissu conjonctif dense, irrégulier et résistant aux différentes contraintes exercées sur la peau lui donnant ainsi sa flexibilité. Cette couche est bien vascularisée en plus d'une importante alimentation nerveuse sympathique et sensorielle.

En outre, elle contient des fibres de collagène et des fibres d'élastine qui donnent à la peau son élasticité [9].

- Le derme comporte plusieurs types de cellules :

- Les fibroblastes : qui permettent la synthèse de fibres de collagène, de fibrine et de réticuline et d'élastine.

- Les histiocytes et les mastocytes : qui participent dans les réactions immunitaires de la peau [10].

D - L'hypoderme :

C'est la couche la plus profonde de la peau située directement sous le derme, et permet de relier la peau au fascia sous-jacent qui entourent les différents muscles. Cette couche est constituée d'un tissu conjonctif richement vascularisé et d'un tissu adipeux qui joue un rôle important dans le stockage des graisses qui sert comme une réserve d'énergie et permet d'isoler le corps pour éviter les pertes de chaleur et sert également comme un amortisseur entre le derme et l'os afin de protéger ce dernier des différents chocs et traumatismes [9].

E - Les annexes de la peau

1 - Les glandes sudoripares :

a - Eccrine :

Ce sont des glandes exocrines responsables de la sécrétion de la sueur et sont utilisées principalement au cours du phénomène de transpiration qui permet la thermorégulation. Leur partie sécrétrice est située au niveau du derme profond alors que leur partie excrétrice est formée d'un canal excréteur qui traverse l'épiderme jusqu'à la surface de la peau.

b - Apocrine :

Elles sont responsables de l'odeur du corps et sont caractérisées par un canal excréteur qui se termine au niveau de la gaine d'un follicule pileux. Elles sont activées par la stimulation du système nerveux sympathique [10,11].

2 - Les follicules pilo-sébacés :

Ils sont constitués de trois parties :

a - le poil :

Formé par l'invagination tubulaire de l'épiderme qui s'enfonce dans le derme.

b – les glandes sébacées :

Ce sont des glandes exocrines qui sécrètent un produit lipidique appelé le sébum.

c - le muscle érecteur de poils :

C'est un petit muscle lisse à innervation sympathique segmentaire. Sa contraction engendrée par le froid ou la peur permet de redresser le poil en chair de poule [11].

3 - Les ongles :

Ils sont constitués à partir de cellules épithéliales kératinisées plaquées les unes contre les autres [11].

F - La vascularisation de la peau :

Elle est totalement assurée par le derme et l'hypoderme qui sont richement vascularisés par un réseau sanguin bien structuré, contrairement à l'épiderme qui avasculaire et qui est nourri par imbibition par l'intermédiaire des capillaires des papilles dermiques [12].

1 - Vascularisation artérielle :

Elle est possible grâce à 2 plexus artériels disposés de façon parallèle à la surface de la peau et reliés par des artérioles : le plexus superficiel situé entre les deux couches du derme et le plexus profond situé entre le derme et l'hypoderme. À partir de ces artérioles, se forme le plexus sous-papillaire qui permet l'irrigation des papilles dermiques.

2 - Vascularisation veineuse :

Le drainage veineux est assuré par un réseau agencé symétriquement au réseau artériel formant un système complexe d'anastomoses artério-veineuses qui permet à la peau de jouer un rôle physiologique majeur dans la régulation thermique et dans le contrôle de la tension artérielle.

3 - Vascularisation lymphatique :

Les capillaires lymphatiques naissent par une anse borgne (en cul-de-sac) au sommet des papilles dermiques et suivent le trajet du réseau veineux pour converger et former des canaux collecteurs qui, par de multiples confluences, aboutissent aux canaux lymphatiques principaux qui débouchent dans les grosses veines à la base du cou [12,13].



III – Historique



Jusqu'au début des années 1970, le terme «angiome» signifiait toutes les malformations vasculaires superficielles différentes qui ne possèdent aucune relation entre elles et dont la prise en charge était soit inexistante ou mal adaptée [14].

Dans l'histoire, les HMG ont été souvent blâmés sur l'idéation et le comportement maternel. Par exemple, plusieurs rumeurs accusaient la consommation excessive de fruits rouges tels que les fraises et les mûres par la femme au cours de la grossesse, de l'apparition de ces HMG [15].

La classification des anomalies vasculaires a été entravée par l'utilisation de terminologie. Les premières classifications publiées par Virchow ont caractérisé les lésions vasculaires selon l'aspect pathologique du vaisseau, les divisant en angiomes et en lymphangiomes. Le comportement biologique et l'histoire naturelle des lésions vasculaires n'ont pas été pris en compte lors de leur classification. Ainsi, il y avait une tendance à identifier toute type d'anomalie vasculaire comme un hémangiome [16].

En 1982, Mulliken et Glowacki ont fait de très grands progrès pour clarifier cette confusion lorsqu'ils ont publié leur classification historique des taches de naissance vasculaires, qui les groupent en 2 grandes catégories : hémangiomes et malformations qui a servi à l'identification et la prise en charge appropriées des taches de naissance [16,17].

En 1996, une nouvelle classification a été réalisée par l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) qui a divisé de manière très spécifique les angiomes en malformations vasculaires et en tumeurs vasculaires comportant de nombreuses entités différentes par de multiples caractéristiques [16,18].



IV – Physiopathologie



La physiopathologie de l'hémangiome infantile est complexe. En effet, l'HMG est formé d'un mélange de plusieurs cellules : cellules souches multipotentes (CD133+), des cellules dendritiques (facteur XIIIa+), des cellules endothéliales immatures (CD31+), ainsi que des péricytes (SMA+), des mastocytes, des cellules myéloïdes et des cellules mésenchymateuses à potentiel adipogène [2].

En effet, les vaisseaux sanguins se forment in vivo par l'intermédiaire de deux processus différents qui sont l'angiogenèse et la vasculogenèse : l'angiogenèse est définie comme la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de la vascularisation existante alors que la vasculogenèse est expliquée par le développement de novo, à partir de cellules précurseurs présentes in situ, de nouveaux vaisseaux sanguins [19].

On témoigne, chez les nouveaux nés normaux que le système vasculaire demeure stable dû à la prédominance des inhibiteurs angiogéniques sur les facteurs prolifératifs angiogéniques. Alors que chez les enfants atteints d'hémangiome, on retrouve un excès de synthèse de facteurs angiogéniques [20].

L'HMG est développé par la prolifération des cellules endothéliales, qui expriment sur leur surface, un marqueur de prolifération appelé MIB1 ainsi que des récepteurs liés à l'angiogenèse E-selectin17, intégrins $\alpha v\beta 3$ et $\alpha 5\beta 118$. Ces derniers sont stimulés par des facteurs pro-angiogéniques bFGF, VEGF et le facteur de croissance de type insuline 2 (IGF-2). Ils sont retrouvés in situ mais également dans le sang et les urines du nourrisson et induisent la croissance des cellules endothéliales, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et favorisent la germination des tissus de l'HMG [1,2,15].

Le phénomène qui initie l'apparition des HMG est incertain. Néanmoins, il a été montré que l'hypoxie anténatale ou périnatale entraîne une activation de l'hypoxia-inductible factor (HIF), qui va entraîner, à son rôle, une surexpression de VEGF aboutissant à une croissance cellulaire endothéliale [1].

L'involution est accomplie par le phénomène de l'apoptose des cellules endothéliales qui expriment à leur surface des marqueurs d'apoptose : les caspases. Durant cette phase, le VEGF et l'IGF-2 sont absents alors qu'il existe une augmentation de l'expression des facteurs anti-angiogéniques (TGF-beta, interféron beta) et des inhibiteurs de métalloprotéinases (tel que le TIMP1) qui jouent un rôle primordial dans le freinage de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins [1,2,15].

Les mécanismes qui résident entre la phase de prolifération et la phase d'involution demeurent mal connus [1].



V – Etiopathogénie



Les hémangiomes infantiles sont les tumeurs les plus courantes de la petite enfance et bien que l'histoire naturelle et la progression de ces lésions soient bien décrites, leur origine reste incertaine. Des progrès considérables ont été réalisés au cours des deux dernières décennies dans la compréhension de l'étiologie de ces lésions. De nouvelles enquêtes ont produit des hypothèses sophistiquées sur l'origine de ces tumeurs et leur comportement [15].

1 - Théorie du placenta :

Il existe plusieurs preuves que le placenta est étroitement lié à l'hémangiome infantile : les HMG sont fréquemment trouvés chez les nourrissons dont leurs mères ont réalisé un prélèvement de villosités choriales [15]. Les lésions placentaires peuvent causer l'embolisation des cellules endothéliales et par conséquent leur migration vers la circulation fœtale à travers le foramen ovale patenté (POF). Ces cellules vont envahir les différents tissus fœtaux dans lesquels ils vont rester pendant toute la période de grossesse. Normalement, le placenta produit des facteurs qui inhibent l'angiogenèse : sFlt1 qui sont présents dans le sérum maternel et le liquide amniotique. Ces facteurs seront, après la naissance, gaspillés ce qui favorise la prolifération des cellules endothéliales [21].

2 - Théorie de la vasculogenèse :

Elle est basée sur le fait que les HMG sont formés à partir de cellules souches progénitrices (CPE) qui subissent des mutations clonales. En effet, des CPE coexprimant le CD133 et le CD34 ont été retrouvées dans des tissus d'HMG prouvant ainsi leur rôle dans la formation et le développement de ces HMG [21].

3 - Théorie virale :

Le papillomavirus peut avoir un rôle important dans la prolifération de l'hémangiome infantile [18].

4 – Théorie hormonale :

Des études réalisées ont retrouvé un nombre élevé de récepteurs de l'œstradiol ainsi qu'un taux augmenté de 17-bétaestadiol sur la surface de l'HMG [21].

5 -Théorie des facteurs extrinsèques :

Les CPE ont besoin d'un environnement particulier pour qu'elles prolifèrent, ce qui montre le rôle important du micro et macro-environnement dans le développement de l'HMG. Ainsi, un environnement hypoxique et acide va stimuler la production du HIF1- alpha (hypoxia-inducible factor 1 alpha) qui va, à son tour, induire la sécrétion du VEGF (vascular endothelial growth factor) et donc activer l'angiogenèse [15].



VI – Epidémiologie



A - Fréquence :

L'hémangiome est la tumeur vasculaire bénigne la plus répandue chez les enfants. Il touche 4 à 10% des nourrissons et jusqu'à 30% des prématurés de moins de 1500g [2].

Il survient le plus souvent chez les filles avec une prévalence de 2,5 à 4 filles pour 1 garçon. La prédominance féminine est encore plus importante pour les formes sévères avec une prévalence de 9 filles touchées pour 1 garçon [22].

Ils se développent juste après la naissance et ont tendance à grandir rapidement et à croître progressivement durant les 8 premières semaines de vie jusqu'à l'âge de 5 mois où la plupart d'entre eux atteint leur taille définitive (80%) [22,23].

En général, les hémangiomes du nourrisson disparaissent lentement avant l'âge de 7 ans.

La plupart des hémangiomes se trouvent au niveau de la tête (40%) et du cou (20%) [2].

La majorité des hémangiomes infantiles sont sans gravité et ne nécessitent pas l'avis d'un spécialiste alors que 12% entre eux sont significativement complexes et nécessitent l'avis d'un spécialiste, de manière précoce, pour envisager une prise en charge adaptée [23].

B – Facteurs de risque :

Il existe de nombreux facteurs de risque qui augmentent le risque de prévalence de l'hémangiome. Parmi eux, on peut citer :

1 – le sexe féminin (avec un ratio de 3,1 à 5,1) [1].

2 - la peau blanche [2,24].

- 3 - la grande prématurité [2,22,24].
- 4 - la grossesse multiple [2].
- 5 - l'âge maternel avancé [22].
- 6 - toutes les causes d'hypoxie ou d'anoxie ou de souffrance anté- ou périnatale [2,24].
- 7 - la présence d'anomalies placentaires : placenta previa [1,2].
- 8 - l'HTA gravidique ou la pré-éclampsie maternelle [2].
- 9 - les ATCDs familiaux d'hémangiomes [22].



VII – Clinique



Le diagnostic de l'hémangiome est essentiellement clinique, il est basé sur les ATCDs cliniques de l'enfant, sur l'examen physique et sur l'histoire naturelle de la lésion [26].

A – Caractéristiques cellulaires :

Tous les hémangiomes présentent des caractéristiques communes :

- 1 – une consistance ferme et élastique non indurée.
- 2 – une élévation de la chaleur locale à la palpation.
- 3 – indolore (sauf en cas d'ulcération).
- 4 – sans battement ou frémissement à la palpation (non pulsatile).
- 5 – sans souffle à l'auscultation.
- 6 – ne se vide pas complètement du sang à la compression [3,27].

B – Aspects cliniques :

On distingue trois aspects cliniques des hémangiomes :

1 – HMG superficiel ou cutané pur :

Appelé également « angiome tubéreux » ou « fraises », il se présente sous forme d'un nodule ou d'une plaque de couleur rouge vif qui devient pale à la vitropression sans disparition ni vidange [27], de nombre et de taille fluctuants. Il est caractérisé par des bords nets bien limités, en relief, saillants sur le tissu sain avoisinant et ayant une surface mamelonnée ou tendue non dépressible [1,3].



Figure 2: Un hémangiome superficiel ou cutané pur [1].

2 – HMG profond ou sous-cutané pur :

C'est l'aspect clinique le plus rarement trouvé. Il se présente sous forme d'une tumeur arrondie homogène en relief, située sous une peau de couleur bleutée ou normale, de consistance élastique avec un épiderme et un derme épais.

Il est caractérisé par la présence parfois de quelques télangiectasies sur leur surface qui évoque le diagnostic. Il pose le plus souvent un problème de diagnostics différentiels avec les malformations vasculaires, d'où l'intérêt des examens complémentaires [1,3,26,27].



Figure 3: un hémangiome profond ou sous cutané pur [1].

3 – HMG mixte :

C'est l'aspect le plus fréquemment trouvé et qui est caractérisé par l'association des deux formes ; une composante superficielle tubéreuse qui est soulevée par la composante profonde sous cutané [1].



Figure 4: Un hémangiome mixte [1].

C - Taille :

Les hémangiomes sont caractérisés par une taille très variable qui peut aller de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Ainsi, on peut trouver des lésions punctiformes « en tête d'épingle » ou des atteintes diffuses d'un membre ou du tronc. Dans 80% des cas, les HMG ont une taille inférieure à 3 cm de diamètre [22].

Cependant on peut trouver des formes géantes qui s'étalent en surface ou s'étendent en volume compromettant le pronostic fonctionnel ou vital de l'enfant [2].

D – Nombre :

Dans la majorité des cas, l'hémangiome est unique. Cependant on peut trouver des formes multiples [27]. Il n'y a pas de corrélation entre le nombre des HMG (unique, multiple ou miliaire) et la gravité de la maladie [26].

E – Localisation :

La localisation de l'HMG cutané est ubiquitaire (il n'a pas de localisation élective) [24]. Néanmoins, on trouve une prédominance de la localisation faciale chez 45% des nourrissons : la tête (40%) et le cou (20%).

En général, on distingue les HMG cutanés selon leur type morphologique : [1]

- La forme localisée ou focale (76%) : localisée au niveau des proéminences et des zones centro-faciales.
- La forme segmentaire ou diffuse (24%) : elle est classée en quatre aires de S1 à S4 et elle est le plus souvent associée à des complications ou des anomalies structurales (PHACES et PELVIS) [2].

1 - Des localisations mettant en jeu le pronostic vital :

- HMG palpébral :

Il peut gêner la vision et engendrer une amblyopie fonctionnelle par occlusion complète de la fente palpébrale (causant une atteinte de l'axe visuelle) et compression du globe oculaire. Il peut aussi entraîner un astigmatisme par pression sur la cornée (donc dédouble l'image sur la rétine) et un strabisme par atteinte des muscles extra-orbitaires.

C'est une localisation qui nécessite une surveillance rapprochée et régulière par des examens ophtalmologiques et l'IRM pendant la phase de croissance [2,3,27].



Figure 5: Un hémangiome localisé au niveau des paupières [26]

- HMG au niveau des lèvres :

Il entraîne des difficultés alimentaires et cause une macrochéilite au niveau de la lèvre supérieure retentissant sur la disposition et le développement dento-alvéolaire [26].

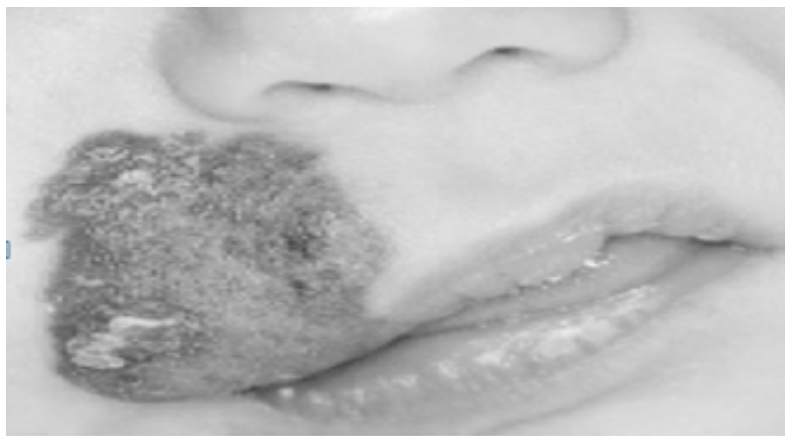


Figure 6: Un hémangiome au niveau de la lèvre supérieur avec infiltration des bords [5].

- HMG du pavillon de l'oreille :

Il cause une obstruction du conduit auditif externe, son infection (chondrite et otite) et par conséquent une surdité séquellaire [2,26].

- HMG ano-génital :

Il entraîne des difficultés durant la miction et la défécation et il est le plus souvent associé à des complications hémorragiques [18].

2 - Des localisations mettant en jeu le pronostic esthétique :

- HMG cyrano :

Il permet de déplacer les cartilages alaires et donc retentit sur le préjudice esthétique avec des conséquences psycho-sociales, ce qui nécessite une intervention chirurgicale précoce permettant de repositionner le squelette cartilagineux nasal [3,26].



Figure 7: Un hémangiome au niveau du nez ou « cyrano » [26].

- HMG du cuir chevelu :

C'est une localisation banale à risque hémorragique faible qui ne s'accompagne pas de lésions intracrâniennes [26].

- HMG parotidien :

C'est le plus fréquent des tumeurs parotidiennes de l'enfant. Son diagnostic est clinique mais l'imagerie est parfois nécessaire. Il régresse spontanément dans 70% à 95% des cas et nécessite une surveillance rapprochée du fait de sa proximité du nerf facial [28].



Figure 8: Un hémangiome de la région parotidienne [28].

3 - Des localisations mettant en jeu le pronostic vital :

- HMG viscéral :

Il peut accompagner les HMG superficiels. L'atteinte des voies aériennes est la plus fréquente suivie de l'atteinte hépatique [22].

- Hémangiomatose miliaire :

Elle est caractérisée par la présence de plusieurs hémangiomes cutanés de taille variable, diffus touchant l'ensemble des téguments et qui sont le plus souvent accompagnés par des HMG viscérales essentiellement hépatiques [3,27].



Figure 9: Des Hémangiomatoses miliaires [3].



VIII – Examens complémentaires



Le diagnostic d'HI est clinique dans la majorité des cas, mais certains examens complémentaires sont parfois nécessaires pour :

- Diagnostic positif en cas de doute de diagnostic ou si la clinique est atypique.
- L'appréciation et la surveillance d'un possible retentissement sur les structures à distance et de voisinage.
- La recherche d'anomalies qui peuvent être associées dans quelques formes syndromiques [29].

A – Echo doppler couleur :

C'est l'examen non invasif de choix. Elle est réalisée en 1^{ère} intention. Elle permet de mettre en évidence une masse tissulaire sous-cutanée arrondie, bien limitée, de contenu hétérogène associée à des plages d'échogénicité faible. La lésion est hypervascularisée à flux rapide de type veineux et artériel.

Pendant la phase d'involution, il y a une réduction des plages hypoéchogènes et une élévation de l'échogénicité qui est liée au résidu fibro-adipeux qui remplace de façon progressive le tissu vasculaire sans présence de calcification [29].

B – IRM :

Elle permet de montrer une lésion bien circonscrite en iso-signal T1, un hyper-signal T2 qui est hétérogène, associé à une prise de contraste intense et une absence de signaux linéaires en T1, indiquant la présence de vaisseaux qui circulent de façon rapide.

Elle permet aussi d'identifier les différents rapports de la lésion avec les tissus de voisinage ainsi que son retentissement [29].

C - Scanner tomographique :

L'hémangiome apparaît sur le scanner comme une masse homogène avec une alimentation vasculaire importante accompagnée d'une amélioration intense et persistante après l'administration de produits de contraste [17].

D – Histologie :

En cas de doute diagnostique (neuroblastome, hémangioendothéliome kaposiforme, métastases de leucémie, angiome en touffe), une biopsie large en milieu chirurgical est essentiellement réalisée [29].

E – Biologie :

1 - Le marquage Glut 1 :

Lorsqu'il est positif, il permet de différencier l'hémangiome infantile, d'une malformation vasculaire ou d'un hémangiome congénital [29].

2 – Le facteur bFGF (basic fibroblast growth factor) :

Son dosage dans les urines permet de confirmer l'hémangiome en cas de doute de diagnostic [14].

F – Autres examens :

1 – Echographie cardiaque :

Afin de rechercher une insuffisance cardiaque en relation à un grand débit vasculaire intra tumoral en cas d'hémangiome volumineux des membres ou du tronc [29].

2 – Echographie abdominale :

En cas d'hémangiomatose miliaire pour rechercher les localisations viscérales et surtout l'hémangiome hépatique [29].

3 – Explorations ORL :

En cas d'hémangiome étendu cervico-facial au niveau de la barbe pour rechercher une localisation laryngée sous-glottique associée qui peut conduire à une décompensation respiratoire aiguë [29].

4 – Explorations ophtalmologiques :

Lors d'un hémangiome palpébral pour rechercher un astigmatisme, un strabisme, une amblyopie, voire une cécité [29].



IX – Diagnostics différentiels



A – Tumeurs malignes de l'enfant :

Ce sont des tumeurs rares du nourrisson qui doivent être évoquer devant toute masse cutanée congénitale, unique, située essentiellement au niveau du visage et des membres et de consistance dure à contours déformés.

Leur diagnostic clinique est le plus souvent difficile ce qui impose la réalisation d'une biopsie cutanée afin d'établir précocement le diagnostic.

Parmi ces tumeurs, les plus fréquemment trouvées sont le rhabdomyosarcome et le fibrosarcome infantile [3,27].

B – Les malformations vasculaires :

Elles sont présentes depuis la naissance et sont dues à un trouble de la morphogénèse vasculaire. Ce sont des troubles de développement et de la constitution, durant la vie embryonnaire, des différents vaisseaux sanguins.

Elles peuvent être asymptomatiques et se révéler plus tard lors d'une période de la vie génitale (puberté, grossesse) ou à la suite d'une infection ou un traumatisme.

Cette malformation peut intéresser soit les vaisseaux sanguins ou lymphatiques ce qui permet de différencier des malformations capillaires (angiome plan), veineuses, lymphatiques, complexes (à flux lent) et également des fistules artério-veineuses (à flux rapide).

Elles sont le plus souvent confondus cliniquement avec les HMG profonds ce qui impose la réalisation de l'écho-doppler pour poser le diagnostic.

Ces malformations n'évoluent pas vers la régression spontanée [25,26,27].

	Hémangiome	Malformation
Endothélium	Proliférant	Quiescent
À la naissance	Absent	Présent
Évolution	Croissance puis régression	Stabilité ou aggravation
	Disparition	Persistance
Principaux types	Hémangiomes	Malformations capillaires Malformations veineuses Malformations lymphatiques Malformations artérioveineuses Malformations mixtes

Tableau 1: Les différences entre hémangiomes infantiles et malformations vasculaires [27].

C – L’hémangiome congénital :

Il se développe in utéro et il est totalement présent à la naissance [27]. Il se présente sous forme d’une masse pale liée à la vasoconstriction qui mesure 5 à 6 cm de diamètre et qui prédomine surtout au niveau de la tête, du cou et des extrémités (rare au niveau du tronc) [30].

Ses caractéristiques histologiques sont différentes de celles de l’HMG infantile. Il se divise en 2 catégories : [31].

- *NICH (HMG congénital non involutif)* : il est solitaire, rond ou ovalaire, plat ou bombé avec une périphérie blanche et un centre rose ou violacé siège de nombreuses télangiectasies minces. Il n’évolue jamais vers la phase d’involution et par conséquent ne régresse pas et persiste à vie avec une croissance proportionnelle à la taille de l’enfant. Son pronostic est bon [31,32].

- RICH (HMG congénital rapidement involutif) : il présente les mêmes caractéristiques cliniques et radiologiques du NICH et se développe essentiellement au niveau sous-cutané. A la naissance, sa phase d'involution débute et continue jusqu'au 7^{ème} -14^{ème} mois de vie aboutissant à une régression de la lésion associée à une lipoatrophie sous-cutanée [31].

D – Sd de Kasabach-Meritt:

C'est un syndrome rare qui se définit par la présence d'une tumeur vasculaire associée à une thrombopénie majeure, une CIVD à un degré variable et parfois une anémie. Son aspect clinique et histologique est différent de celui d'un HMG infantile, il se greffe soit sur un angiome en touffes soit un hémangioendothéliome kaposiforme [33].

Il se manifeste cliniquement par une lésion tumorale volumineuse, violacée ou pourpre avec un aspect pseudo inflammatoire et ecchymotique. Sa gravité est liée essentiellement à la thrombopénie et donc à l'hémorragie et sa prise en charge repose d'abord sur la correction de cette thrombopénie et puis dans un deuxième temps sur la régression de la tumeur vasculaire [27,34].



Figure 10: Le syndrome de Kasabach-Meritt [3].



X – Complications



Bien que l'hémangiome infantile soit une tumeur bénigne qui progresse généralement vers la régression spontanée, il peut, dans certaines situations, évoluer vers des complications qui mettent en jeu le pronostic fonctionnel, esthétique et vital [35].

A - Les complications locales :

1 – L'ulcération :

C'est la complication la plus fréquente de l'hémangiome. Elle est marquée par l'apparition progressive de macules noirâtres et crouteuses sur la surface accompagnées d'une douleur intense.

Généralement, tous les hémangiomes peuvent s'ulcérer, mais certaines localisations sont plus risquées : le siège, les plis (cou) ainsi que la lèvre supérieur et inférieur. L'ulcération nécessite une surveillance rigoureuse et une prise en charge locale bien conduite pour éviter le risque de surinfection, de saignement et d'évolution vers une cicatrice [1,35].



Figure 11: Un hémangiome ulcéré [3]

2 – La nécrose :

Elle est révélée par l'apparition d'une croute noirâtre centrée sur l'hémangiome cutané (elle ne survient jamais sur les HMG sous-cutanés). Cette complication peut apparaître de façon spontanée, comme elle peut être causée par certaines mesures thérapeutiques telles que la cryothérapie et la sclérothérapie.

Le plus souvent, elle régresse rapidement laissant en place une cicatrice inesthétique [35].



Figure 12: Un hémangiome nécrotique [35].

3 – Le saignement :

Il est le plus souvent une complication de l'ulcération et apparaît sous forme d'un saignement en nappe. Il peut également être induit par un traumatisme minime d'un HMG intact [35].

4 – La surinfection :

Elle est marquée par un écoulement purulent qui est issu dans la plupart des cas de l'ulcération.

Si cette complication est accompagnée d'une fièvre ou de symptômes constitutionnels, elle doit inciter à la recherche d'un sepsis ou d'une ostéomyélite associée [35].



Figure 13: Un hémangiome surinfecté [35].

5 – L’extension :

Elle est se fait essentiellement en profondeur plus qu’en surface et nécessite une surveillance rigoureuse durant les premiers mois de vie [35].

6 – L’obstruction :

En cas de localisations particulières (nez, œil, bouche, oreille et orifices anogénitales) et peut menacer le pronostic fonctionnel de l’enfant [5].

B – Les complications générales :

1 – La thrombopénie :

Elle survient le plus souvent au cours du syndrome de Kasabach-Meritt qui représente une urgence dermatopédiatrique [35].

2 – L’insuffisance cardiaque :

Elle est le plus souvent trouvée dans les HMG extensifs et les HMG hépatiques. Elle est due à la présence d’un débit vasculaire intra tumoral important qui conduit à un déséquilibre hémodynamique chez l’enfant provoquant ainsi une insuffisance cardiaque à haut débit associée à une cardiomégalie. Son pronostic est sombre imposant une prise en charge urgente afin d’éviter le décès [35].

C – Anomalies structurales associées :

1 – Syndrome de PHACES :

C’est une affection cutanée composée de plusieurs anomalies congénitales : malformations de la fosse postérieure (P), hémangiomes capillaires (H), anomalies artérielles cérébrales (A), malformations cardiaques (C), anomalies oculaires (E) et anomalies sternales (S). Son étiologie reste encore inconnue. Il prédomine le plus souvent chez les filles [2].

Les hémangiomes trouvés dans le syndrome PHACES sont caractérisés par une petite taille pendant les premières semaines de vie et par une capacité de croissance rapide. Ils prédominent essentiellement au niveau de la tête et du cou en couvrant une grande partie du visage en une seule lésion ou en lésions uniques multiples et ils possèdent les mêmes caractéristiques cliniques, morphologiques et évolutives des HMG sporadiques bénignes. Dans certaines situations, on peut trouver des localisations intracrâniennes, sous-arachnoïdiennes qui évoluent de façon parallèle avec les HMG cervicales et faciales [36,37].

Le diagnostic est confirmé par l’IRM ou l’ARM de la tête, du cou et de la poitrine, ainsi qu’un bilan cardio-pulmonaire pour détecter des différentes anomalies trouvées surtout au niveau de la crosse de l’aorte [2,29].

La prise en charge par une équipe pluridisciplinaire est nécessaire afin d'éviter la croissance des HMG, stabiliser les différentes atteintes et empêcher l'apparition des complications surtout les séquelles neurologiques [37].

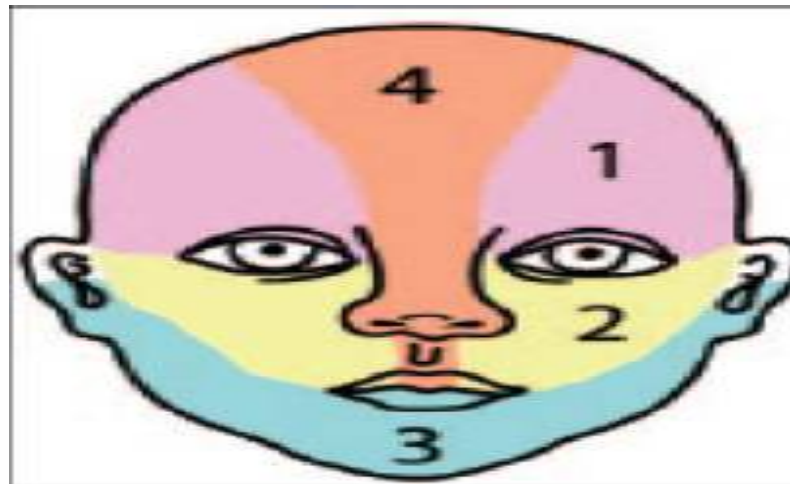


Figure 14: La segmentation de S1 à S4 du syndrome PHACES [2,22].

2 – Sd PELVIS :

C'est l'équivalent du syndrome PHACES avec une prédominance au niveau de la région péri-anale. Ce syndrome regroupe de nombreuses anomalies congénitales : hémangiomes périnéaux (P), malformations génitales externes (E), lipomyéloméningocèle (L), malformations vésico-rénales (V), anus imperforé (I) et un marqueur cutané Skin tag (S).

Le syndrome SACRAL est un dysraphisme rachidien caractérisé par la présence d'anomalies cutanées, anogénitales, urologiques et rénales, associées à un angiome de localisation lombo-sacrée.

Chez tout nouveau-né qui présente un HMG périnatale, des examens radiologiques doivent être réalisés pour la rechercher ces syndromes principalement l'IRM médullaire et abdominopelviennes, l'échographie et l'imagerie du bassin et du périnée pour dépister les HMG plus profonds et les anomalies sous-jacentes des reins, des voies urinaires et des organes génitaux [2,22,29,38].



XI – Evolution



L'hémangiome infantile n'est pas présent à la naissance. Il commence à apparaître durant les premiers jours ou semaines de vie [6].

Cependant, dans certaines situations, il peut être précédé par des lésions précurseurs qui sont présentes à la naissance sous forme d'une zone de vasoconstriction caractérisée par une macule rouge-rosée à limites imprécises ou au contraire sous forme d'une zone de vasodilatation faite d'une tache blanche [1,27].

L'évolution de l'hémangiome est stéréotypée et se divise en 3 phases [3,39] :

1 – Phase de prolifération :

Cette phase est caractérisée par une croissance initiale rapide qui commence au cours des premières semaines après la naissance et peut se prolonger jusqu'au 6^{ème} ou 8^{ème} mois pour les HMG cutané et jusqu'au 9^{ème} ou 12^{ème} mois pour les formes profondes (80% des HMG doublent leur taille initiale) [1,39].

Cette période est histologiquement très cellulaire [40] et elle est caractérisée par une composante de couleur rouge vif qui est surélevée par rapport au plan sain cutané et qui est dépressible avec un temps de remplissage rapide pendant la période de relâchement cutané. L'HMG sous cutané se manifeste sous forme d'une masse molle bleutée au milieu de laquelle on peut voir parfois quelques veines de drainage [31].

2 – Phase de stabilisation :

Elle est de durée variable allant de 12 à 36 mois [39].

3 – Phase de régression spontanée :

C'est la dernière phase de l'évolution qui est caractérisée par un arrêt de croissance de l'HMG et une diminution de sa taille. Elle dure généralement, selon l'importance de la composante sous-cutanée, entre 18 mois à 7 ans [31].

Cette phase est marquée par le passage d'une couleur rouge vif vers un rouge pale ou violacé avec la présence des zones grisâtres/blanchâtres au centre des lésions, suivi dans un second temps d'un ramollissement et d'un affaissement jusqu'à disparation complète laissant place à un tissu fibroadipeux résiduel associé ou non à des télangiectasies [1].

Dans 70% des cas, l'HMG peut laisser place à un tissu fibroadipeux résiduel associé ou non à des cicatrices et des séquelles bénignes tels que les télangiectasies nécessitant un traitement chirurgical ou un laser [22,39].

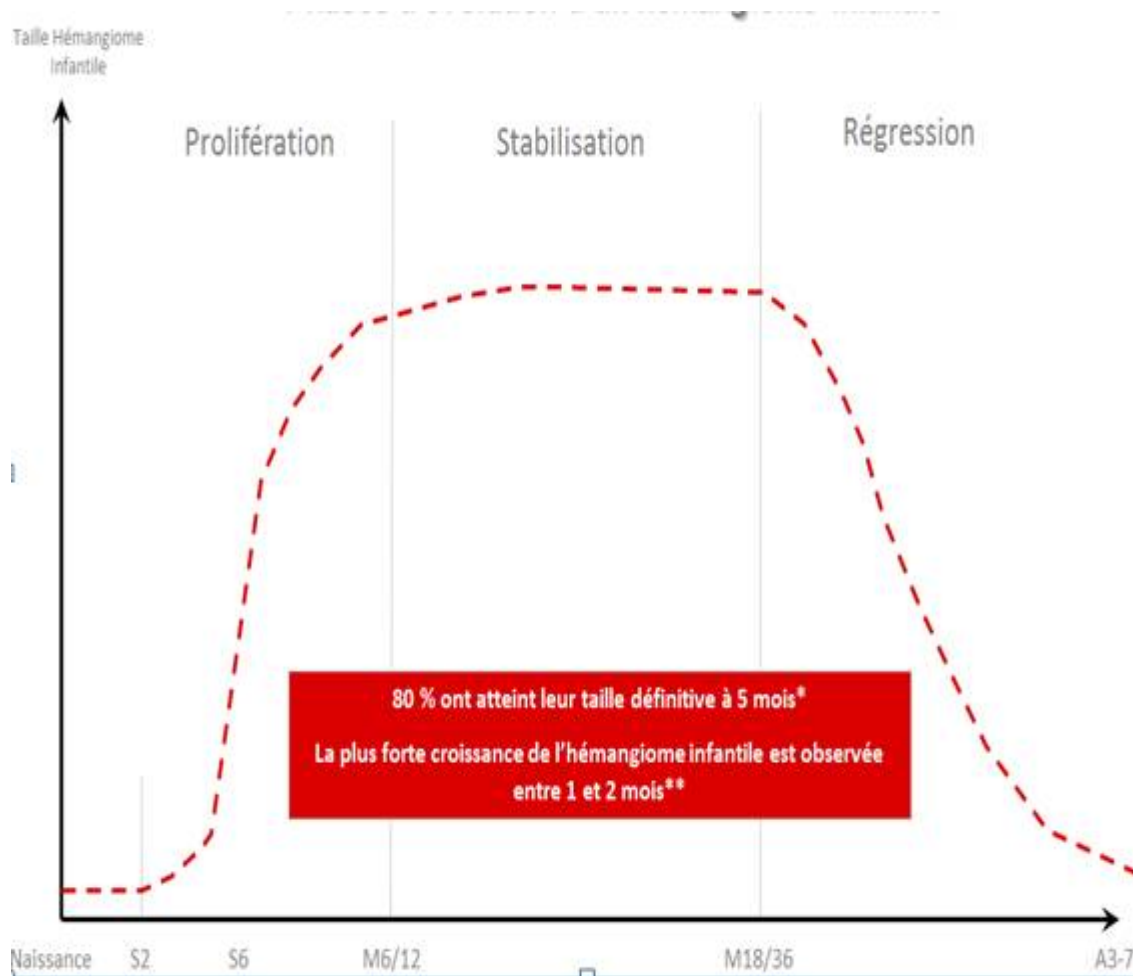


Figure 15: Les 3 phases d'évolution d'un hémangiome [39].



XII – Traitement



L'hémangiome infantile est une tumeur bénigne qui évolue naturellement et chez 80% des enfants vers la régression spontanée et complète à l'âge de 7ans [22].

Pour cela, la règle recommandée dans ce cas est l'abstention thérapeutique associée à un surveillance régulière. Cependant, dans certaines situations où l'HMG peut se compliquer, entraîner une gêne fonctionnelle et mettre en jeu les pronostics vital et esthétique du fait de sa taille et sa localisation, la mise en place d'un traitement est recommandée.

Jusqu'au temps actuelle, les corticoïdes restent le traitement de premier choix des hémangiomes compliqués [41,42,43].

A – Buts :

- Arrêt du développement et de la croissance de l'HMG.
- Accélérer la régression de la lésion [5].
- Préserver le préjudice esthétique.
- Conserver le pronostic vital et fonctionnel [24].

B – Indications :

La règle générale dans la prise en charge de la plupart des hémangiomes infantiles est l'abstention thérapeutique.

Néanmoins, certains hémangiomes n'évoluent pas spontanément vers la régression et peuvent se compliquer exigeant ainsi un traitement médical approprié :

- Les HMG qui engagent le pronostic vital
- Les HMG qui se compliquent par des nécroses ou des ulcérations
- Les HMG qui altèrent les différentes fonctions du corps.
- Les HMG ayant un grand préjudice esthétique et retentissant sur la santé psychologique.

Tous les hémangiomes qui ont les caractéristiques décrites dans le tableau ci-dessous, doivent être traité avec une surveillance rigoureuse de l'efficacité et des effets secondaires des différents traitements administrés [2,22].

Principales indications de traitement des hémangiomes infantiles.

Risque vital (Rare)

- Hémangiome sous-glottique
- Hémangiome de grande taille : risque d'insuffisance cardiaque (hémangiome hépatique)
- Hémangiome cérébral ou médullaire (risque de compression)
- Hémangiome digestif (hémorragies)

Risque fonctionnel

- Hémangiome orbitaire ou palpébral : risque d'amblyopie
- Hémangiome du conduit auditif
- Hémangiome labial
- Hémangiome nasal
- Hémangiome région périméale à proximité d'un orifice

Hémangiome ulcéré

- Hémangiome situé dans une zone de frottement (siège, lèvres, dos...), hémangiome segmentaire

Hémangiome avec risque esthétique

- Hémangiome de la face de grande taille
- Hémangiome nodulaire du nez, des lèvres ou de la paupière
- Hémangiome du mamelon chez une fille

Tableau 2: Les indications du traitement des hémangiomes [2,22].

C – La corticothérapie générale :

1 – Historique de la corticothérapie :

Les corticoïdes représentent des médicaments qui jouent un rôle primordial dans la révolution de la médecine et ainsi dans le changement des vies des gens dans le monde entier [45].

L'histoire de la corticothérapie commence par la révélation du rôle important des deux glandes surrénales dans la régulation et le fonctionnement du corps humain.

En effet, Thomas Addison, au milieu des années 1800, a découvert une pathologie qui est causée par l'endommagement et les lésions de ces glandes. Il a donné son nom à cette maladie qui est définie par un déficit voire une insuffisance dans la production des hormones par les surrénales.

Ensuite et pendant la fin du XIX siècle (précisément en 1896), la découverte du traitement de cette maladie a été faite par William Osler qui a démontré, par plusieurs recherches, la possibilité de guérison des personnes atteints de cette pathologie par l'administration des parties fraîches des glandes surrénales d'origine animale.

Cependant, c'était qu'au début des années 1900 que les recherches concernant les différentes hormones produits par le corps humain et leurs rôles, ont commencé [44].

Effectivement en 1902, Ernest Starling et Maddock Bayliss qui sont des chercheurs de nationalité anglaise, ont prouvé que les différentes glandes endocrines du corps (telles que la surrénale, l'ovaire, les testicules, l'hypophyse...) produisaient des substances médiatrices qui ont pour rôle la transmission des messages chimiques et possèdent la capacité d'exciter plusieurs régions du corps.

Ces nouvelles particules découvertes ont été nommées "Hormone" qui provient du mot "hormon" qui signifie par la langue grec "exciter".

En général, la première hormone employée dans l'histoire dans le domaine médical était l'insuline qui a été découverte par Bess et Banting en 1921 [45].



Figure 16: William Maddock Bayliss, Ernest Starling et Thomas Addison [45].

Plus tard et dans les années qui précèdent la 2^{ème} guerre mondiale, deux chercheurs dont le premier d'origine suisse appelé Reichtein et le deuxième de nationalité américaine appelé Kendall ont pu extraire, à partir des bovins, des quantités minimes de substance de la corticosurrénale. Ils ont nommé la composé "Substance E" qui était difficile à identifier et à caractériser à la suite de sa très petite quantité.

En 1941, les services secrets américains ont offert à Kendall un crédit important afin de pouvoir extraire plus d'hormones surréaliennes : il a isolé à partir de 500 kg de glandes bovines uniquement 500 mg de cette matière et lui a donné le nom de "cortisone" [45].

Après la fin de la guerre, Kendall a enfin pu extraire une quantité plus importante de cette substance qu'il a pu mieux caractériser et étudier avec l'aide des laboratoires Merck.

Cependant, les utilisations de la cortisone dans la clinique ont été découvertes au hasard par un rhumatologue américain appelé Philip Hench qui a aperçu, que lorsque les femmes atteintes des pathologies inflammatoires graves telles que la PR tombent enceintes, tous leurs symptômes disparaissent complètement de façon étrange. Il a constaté que, pendant la période de grossesse, plusieurs fausses hormones sont sécrétées en grande quantité et parmi eux la cortisone. Il a décidé par la suite de l'extraire et de l'employer dans le traitement d'une patiente atteinte de la PR qui a été guérie de façon miraculeuse.

C'est ainsi que la cortisone a prouvé son efficacité dans le traitement des maladies inflammatoires et rhumatismales.

Par conséquent et en 1950, les 3 chercheurs Kendall, Reinchtein et Hench ont obtenu le Prix Nobel de physiologie et médecine pour leurs découvertes [45].

Actuellement, la cortisone est relativement peu utilisée dans la médecine en raison de ces nombreux effets secondaires tels que les troubles digestifs, neurologiques et la rétention de l'eau se manifestant par des œdèmes ...

Elle est également employée comme immunosuppresseur pour traiter les pathologies auto-immunes.

Ultérieurement, plusieurs molécules ont été synthétisées à partir de la cortisone et sont appelées des corticoïdes de synthèse qui ont plus de pouvoir anti-inflammatoire, moins d'effets secondaires et sont utilisés pour de nombreuses indications dermatologiques, ophtalmologiques, anti cancéreuses... [45].



Figure 17: Les gagnants du Prix Nobel de la Physiologie et la Médecine en 1950 : Edward Kendall, Tadeus Reichstein et Philip Showalter [46].

2 – Structure des Glucocorticoïdes :

En général, le terme « corticoïdes » regroupe à la fois les hormones naturelles sécrétées physiologiquement par les glandes surrénales en plus des dérivés synthétiques.

Les GC naturels, représentés par le cortisol (ou hydrocortisone) et la cortisone, possèdent à la fois une activité anti inflammatoire ainsi qu'un effet minéralocorticoïde important. Ils sont formés au niveau de la zone fasciculée de la surrénale à partir de la molécule du cholestérol qui va subir de nombreuses modifications enzymatiques engendrées par l'hormone adrénocorticotrope antéhypophysaire (ACTH) [47].

La structure des corticoïdes se repose principalement sur le noyau prégénane : c'est un dérivé de stéroïde qui se caractérise par la présence des atomes de carbones 1 à 21 et se divise en 2 sous-groupes principaux :

- les prégnènes qui se caractérisent par une liaison double et comportent la cortisone, l'hydrocortisone et la progestérone.
- les prégnadiènes qui se caractérisent par deux liaisons doubles et comportent la cyprotérone, le danazol et le fluocinonide [49,50].

Sur ce noyau vont s'ajouter plusieurs atomes qui rentrent dans la régulation des activités biologiques des corticoïdes. Parmi eux on retrouve la cétone (C=O) en 3 et en 20, l'alcool (OH) en 21 et une double liaison en 4-5 [50].

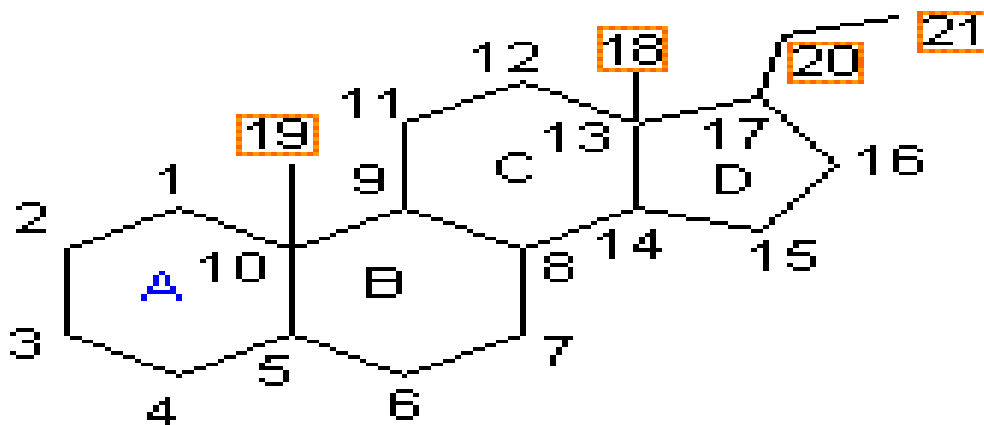


Figure 18: La Structure chimique du noyau prégénane [50].

La structure de base de cortisol se présente sous forme de molécule de carbone 21 issue du cholestérol avec quatre cycles (A à D) associée à une chaîne latérale qui est reliée à l'anneau D.

Les actions du cortisol sont exercées dues à la présence de constituants particuliers représentés par les groupes hydroxyles au niveau des positions 11, 17 et 21 en plus d'un groupe keto situé à la position 3 et un delta 4-5 double bond [51].

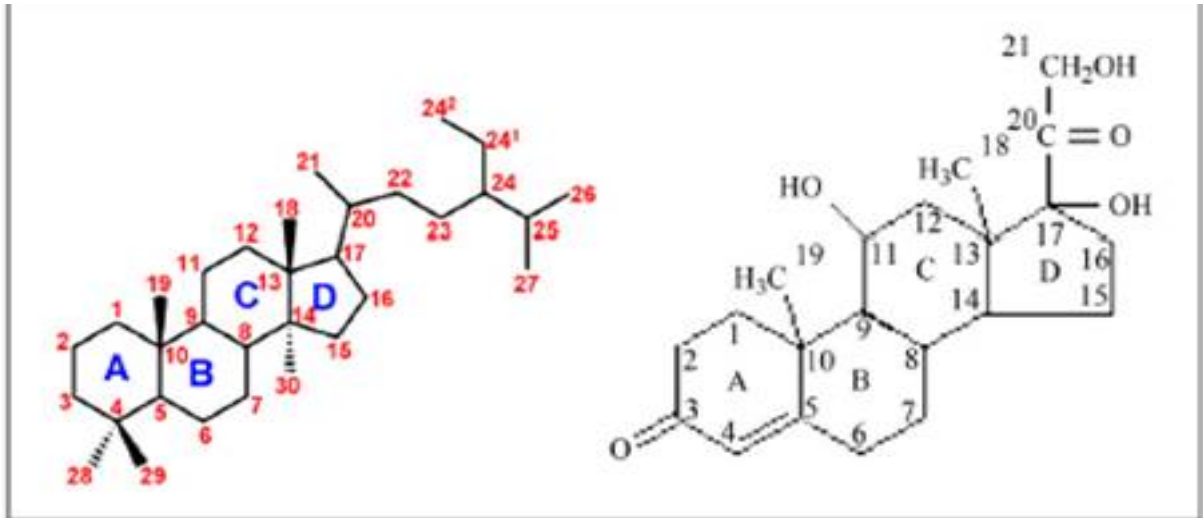


Figure 19: La structure chimique du Cortisol [47].

Les glucocorticoïdes de synthèse sont dérivés principalement des hormones naturelles et sont caractérisés par une activité anti inflammatoire plus importante et, au contraire, une action minéralocorticoïde minime [48].

Ils sont formés à partir de la structure du cortisol et possèdent la même molécule de base mais avec des modifications et des changements particuliers qui ont pour but d'augmenter l'effet anti inflammatoire ainsi que de changer l'affinité avec les récepteurs glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et avec les protéines de liaison plasmatique et de modifier leur pharmacocinétique [51,52].

Parmi ces modifications, il existe plusieurs additions ou ajouts aux positions 6, 9 et 16 du cortisol ou bien des altérations telles qu'une double liaison au niveau des positions 1 ou 2 :

- L'apparition d'une double liaison au niveau des positions 1 ou 2 du cortisol aboutit à la production de la molécule de PREDNISOLONE (D1 hydrocortisone). Elle est capable de traverser la membrane cellulaire et produire ses activités pharmacologiques [50,51].

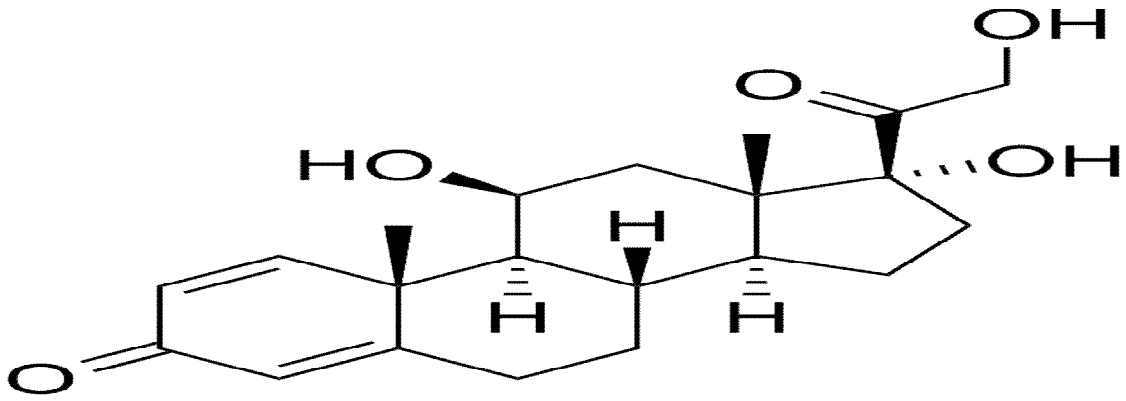


Figure 20: La structure chimique de Prednisolone [50]

•L'addition, au niveau de la position 6 d'hydrocortisone, d'un groupe méthyle conduit à la formation de METHYLPREDNISOLONE qui possède des propriétés anti-inflammatoires plus intenses que les effets de rétention de Na [50,51].

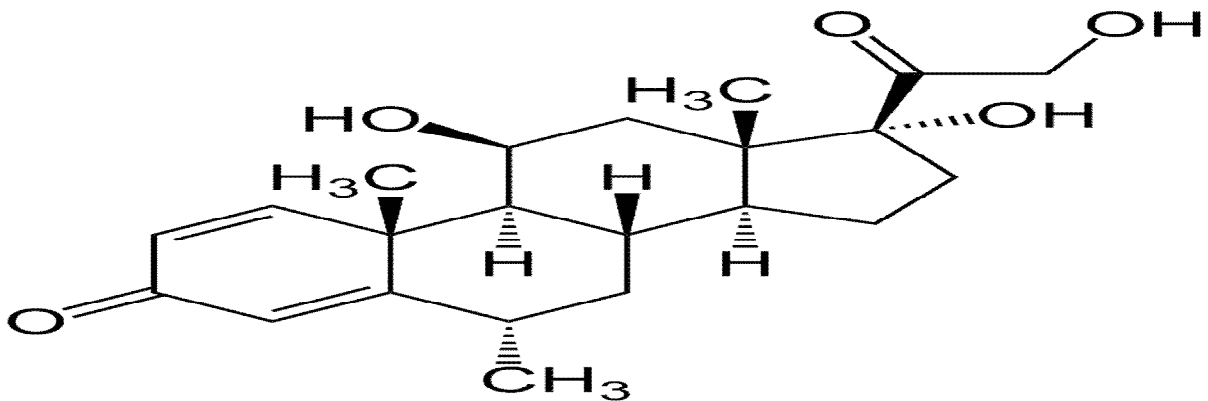


Figure 21: La structure chimique de Méthylprednisolone [50].

•L'ajout d'une double liaison dans les positions 1 ou 2 entraîne la constitution de la PREDNISONNE (D1cortisone). Elle comporte également une liaison à la position 11 la rendant inactive et nécessitant l'activité de l'enzyme 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase (11- β -HSD) au niveau hépatique pour la rendre active biologiquement [51].

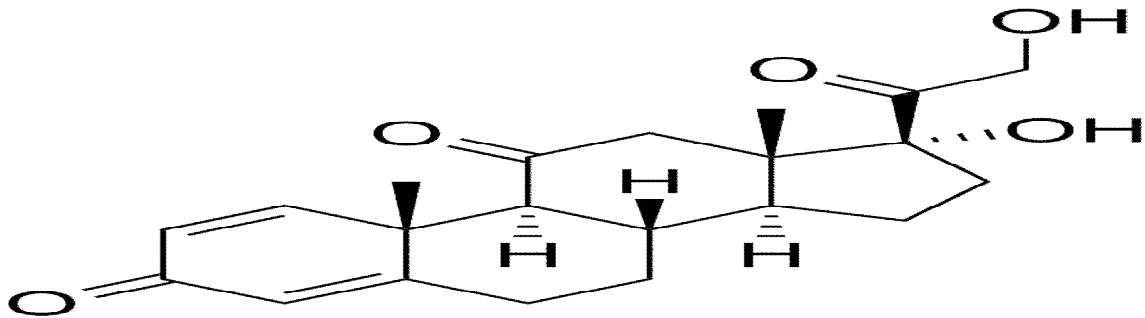


Figure 22: La structure chimique de Prednisone [52].

•L'addition, à la position 9 du cortisol, de fluorure aboutit à la formation de FLUDROCORTISONE. Ce dernier se caractérise des autres GC de synthèse par un effet minéralocorticoïde très important [50,51].

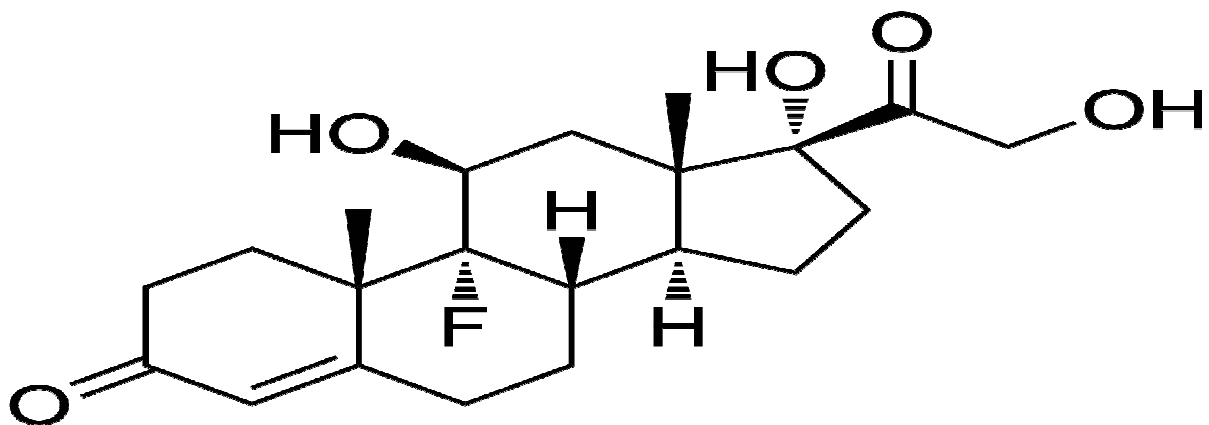


Figure 23: La structure chimique de Fludrocortisone [50].

•L'ajout d'une double liaison au niveau des groupes 1 et 2 associées au fluorure au niveau de la position 9 entraine la production de DEXAMETHASONE (groupe 16- α -méthyle) qui a une action anti-inflammatoire très forte et un effet minéralocorticoïde presque inexistant [51].

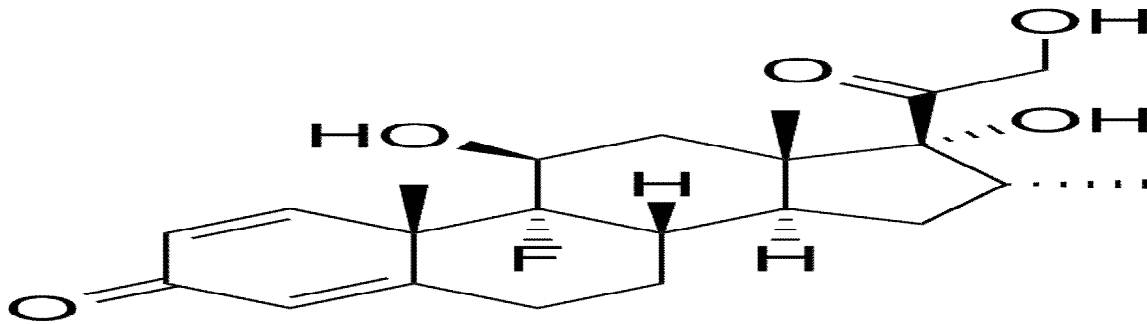


Figure 24: La structure chimique de Dexaméthasone [52].

•Le BETAMETHASONE (16- β -méthyl groupe) possède une organisation structurale proche à celle de la dexaméthasone avec des différences minimales (présence de la chaîne β au lieu de la chaîne α). Il est surtout employé dans les pathologies pulmonaires inflammatoires et allergiques sous forme d'un aérosol ou vaporisateur nasal [50,51].

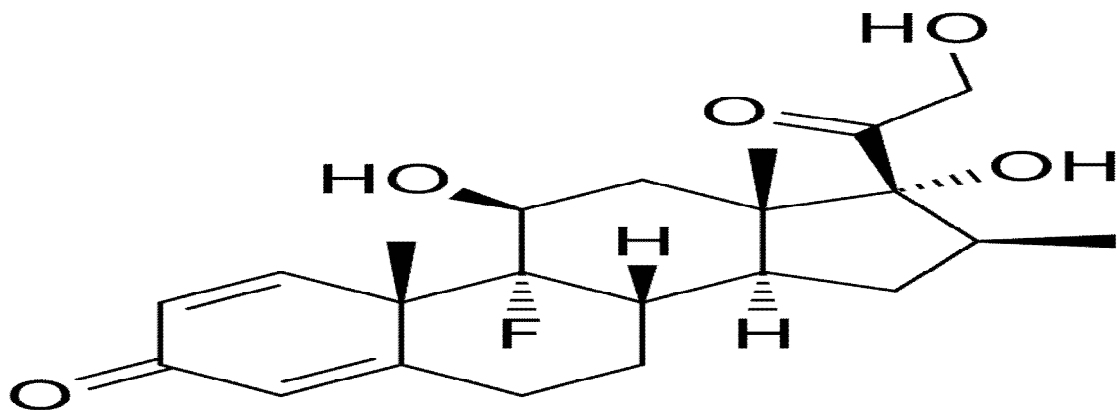


Figure 25: La structure chimique de Bétaméthasone [50].

3 – Relation Structure Activité des Corticoïdes :

De nombreuses propriétés s'ajoutent à la molécule de base du cortisol ce qui lui confèrent plusieurs propriétés lui permettant ainsi d'exercer ses activités et actions pharmacologiques.

En effet, la présence des D dérivés qui se caractérisent par la présence d'une double liaison dans les groupes 1 et 2 confère, aux molécules de prednisone et prednisolone un pouvoir inflammatoire très puissant.

En plus, la présence de la fluoration en C6 ou C9 entraîne une augmentation de l'effet anti-inflammatoire aussi bien que l'effet minéralocorticoïde [47].

Les substitutions des atomes OH ou CH₃ en carbones C16 ou C17 aboutit à une diminution de l'activité de rétention hydrosodée de certaines molécules de GC. Par conséquent, l'activité anti inflammatoire va être multiplié par 5 à 40 contrairement à l'effet minéralocorticoïde qui va être très bas, associés à un effet important et massif de freinage hypophysaire.

En outre, comme dans la molécule de méthylprednisolone, la méthylation augmente la solubilité ainsi que le caractère lipophiles des GC ce qui permet d'améliorer leur dépôt topique et leur métabolisme hépatique [47].

La diminution de la liaison aux récepteurs minéralocorticoïdes et l'augmentation de la liaison aux récepteurs glucocorticoïdes est produite par l'insertion d'une liaison double C=C à C1 et C2 en plus de substituants lipophiles comme le 21 α -esters [52].

Sous le résidu de l'atome C17 de l'épine dorsale des stéroïdes, le domaine ligand-liant (LBD) des récepteurs glucocorticoïdes possède une poche au niveau du plancher de la fente de liaison.

Le degré d'occupation de cette poche joue un rôle très important dans la régulation de l'affinité, les effets secondaires et la durée d'actions des LBD ce qui contribue dans le choix des différents médicaments corticoïdes [52].

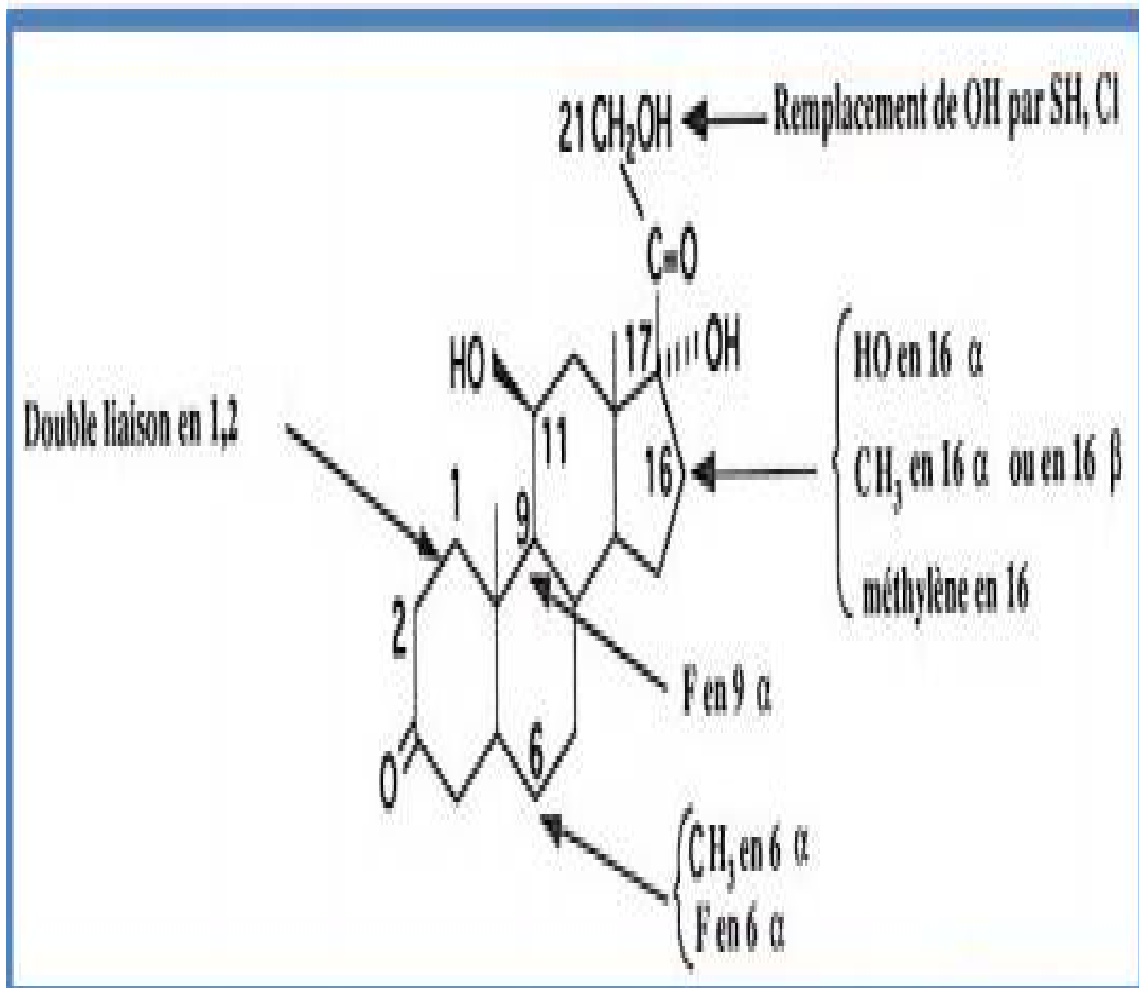


Figure 26: La relation entre la structure et l'activité des corticoïdes [46].

- Les différentes molécules synthétiques présentes dans le marché sont représentées par le tableau suivant :

Glucocorticoïde	Noms commerciaux (systémiques)	Noms commerciaux (topiques)
hydrocortisone	Hydrocortisone, Solucortef (iv), Colifoam	Locoid, Daktacort, Terracortril
prednisone	Préparations magistrales, Lodotra (comp)	Sofrasolone
méthylprednisolone	Medrol, Solumedrol, Depomedrol (is)	Advantan
triamcinolone	Albicort (is), Kenacort (is)	Trianal, Mycolog, Delphi,...
bétaméthasone	Celestone, Betnesol, Diprophos (im – is)	Betnelan, Diprolene, Diprosone, Fucicort, Dovobet, Diprosalic, Lotriderm,...
dexaméthasone	Préparations magistrales, Aacidexam (is)	Maxidex, Delcol, Maxitrol, Tobradex, Dexarhinospray, Polydexa,...
béclométhasone	Clipper (comp)	Beclomethasone spray, Qvar, Beclophar,...
budésouide	Budenofalk, Entocort (comp)	Budesouide Novolizer, Pulmicort, Rhinocort,...
fluticasone	-	Flixotide, Flixonase

Tableau 3: Les différents corticoïdes de synthèse présents [53].

- Equivalences de l'action anti-inflammatoire des GC de synthèse :

Formes orales équivalentes à 1 comprimé de Prednisone 5 mg	
Cortisone	25 mg
Hydrocortisone	20 mg
Prednisolone	5 mg (variable selon le sel utilisé)
Méthylprednisolone	4 mg
Triamcinolone	4 mg
Dexaméthasone	0,75 mg
Bétaméthasone	0,75 mg
Cortivazol	0,30 mg

Tableau 4: L'équivalence d'effet anti inflammatoire des différents corticoïdes [54].

Modification structurale	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralocorticoïde
Fluor en 9 α	$\times 10 - 20$	$\times 300$
Double liaison C ₁ =C ₂	$\times 4 - 5$	Peu modifiée
Méthyl en 6 α	$\times 2$	Peu modifiée
Substituant en 16	$\times 10 - 20$	Diminuée

Tableau 5: effets des modifications structurales sur l'action des glucocorticoïdes [46].

4 – Classification des Corticoïdes :

Les corticoïdes de synthèse se caractérisent par une meilleure action anti inflammatoire et une activité minéralocorticoïde réduite [48].

• On distingue :

1 – corticoïdes à effets courts : possèdent une activité anti inflammatoire multiplié $\times 4$ à 5

EX : prednisone, prednisolone et méthylprednisolone

2 - corticoïdes à effets intermédiaires : ont un effet anti-inflammatoire supérieur 5 à 10 fois de l'effet du cortisol.

EX : triamcinolone

3 - corticoïdes à effets prolongés : avec un pouvoir anti-inflammatoire multiplié $\times 25$ à 30 .

EX : bétaméthasone, dexaméthasone et cortivazol [55,56].

	Équivalence	Demi-vie
Glucocorticoïdes d'action courte		
Hydrocortisone (Hydrocortisone®)	1	3 h
Prednisone (Cortancyl®)	4	3 h
Prednisolone (Solupred®)	4	4 à 6 h
Méthylprednisolone (Médrol®, Solumédrol®)	5	3 à 4 h
Dexaméthasone (Dectansyl®)	25	6 h
Bétaméthasone (Célestène®, Diprostène®)	25	5 h
Glucocorticoïdes d'action retard		
Triamcinolone (Kenacort retard®)	5	4 à 6 semaines
Triamcinolone (Hexatrione®)	5	6 à 9 semaines
Cortivazol (Altim®)	20	3 à 6 semaines

Tableau 6: La classification des glucocorticoïdes selon la durée d'action [117].

La puissance des différents corticoïdes repose sur plusieurs facteurs biologiques et pharmacologiques dont les plus importants sont la voie d'administration, la demi-vie d'élimination, l'absorption digestive et la liaison aux protéines plasmatiques [47].

Cette puissance est parallèle à l'intensité de l'activité anti inflammatoire, des effets métaboliques glucidiques, protidiques et lipidiques ainsi qu'à la propriété de rétention hydro-sodée [47].

Glucocorticoïdes	Molécules	Équivalent posologique (mg)	Activité anti-inflammatoire	Rétention sodée	Pouvoir freinateur
Naturels	Hydrocortisone	20	1	1	1
	Cortisone	25	0,8	0,8	1
Δ1 dérivés	Prednisolone	5	3-4	0,8	1
	Prednisone	5	3-4	0,8	1
Substitués fluorés 16	Triamcinolone	4	5-10	0	5
	Dexaméthasone	0,75	20-40	0	50
	Bétaméthasone	0,75	25-40	0	50
Substitués non fluorés	Méthylprednisolone	4	4-5	0,2-0,5	4-5
	Cortivazol	0,3	40-50	0,05	50

Tableau 7: La comparaison des corticoïdes systémiques [47].

5 – Propriétés Physico-chimiques :

Les glucocorticoïdes possèdent de nombreuses propriétés physico chimiques qui dépendent de la structure de chaque molécule.

En effet, ils se trouvent sous forme d'une poudre cristalline blanche, inodore et insipide.

En raison de l'aspect apolaire de leur noyau, ils sont généralement insolubles dans l'eau. Cependant, ils se caractérisent par leur solubilité dans les solvants organiques tels que l'alcool et l'acétone [57].

Les corticoïdes se distinguent aussi par leur lipophilie qui représente un indice de répartition des lipides potentiels.

Les GC sont caractérisés par un degré différent de lipophilie. Selon une étude de Hagger et Coll durant laquelle ils ont examiné les taux de dissolution des formes cristallines des différents glucocorticoïdes localisés au niveau du liquide bronchique humain et ont trouvé que les BDP et FP se dissolvent plus lentement (BDP avec une durée plus de 5 heures et le FP pendant plus de 8 heures) contrairement au budésonide et le flunisolide (qui est le GC le moins lipophile) qui se dissolvent plus rapidement.

Ils ont conclu donc que le caractère lipophilique est liée inversement à la solubilité des GC dans l'eau [63].

En outre, sous l'effet de la lumière polarisée, les corticoïdes possèdent un pouvoir rotatoire de type dextrogyre. Cette capacité est due à la présence d'atomes de carbones asymétriques dans leur disposition.

Ils possèdent également un pouvoir puissant de fluorescence qui est utilisé essentiellement pour leur mise en évidence en chromatographie sur couche mince [57].

Les corticoïdes sont caractérisés par une structure stéroïdique composée de molécules qui sont neutres et qui ne possèdent aucune fonction ionisable [57].

La mise en évidence de la structure stéroïdique des GC se fait principalement par la réaction de LIBERMANN BURCHARD qui repose d'abord sur la mise du matériel à déterminer dans le chloroforme, puis l'ajout de quelques gouttes de l'acide sulfurique concentré (H₂SO₄) associées à l'anhydride acétique. A la fin de la réaction, on témoigne une variation de la couleur de la solution vers le rouge foncé, puis le violet, le bleu et enfin la couleur vert foncé [57,120].

6 – Propriétés Pharmacodynamiques :

Les corticoïdes possèdent de nombreuses actions physiologiques qui permettent la régulation de la réponse inflammatoire, immunitaire et allergique, ainsi que les différents métabolismes humains glucidique, lipidique, protéique, ionique et phosphocalcique.

En effet, les actions anti-inflammatoires et immunomodulateurs des corticoïdes dépendent surtout de leur activité transrépressionnelle, tandis que les effets métaboliques et proviraux génèrent de leur activité transactivatrice [60].

a – Activité anti-inflammatoire :

a – 1 - Physiopathologie de la réaction inflammatoire :

L'inflammation se définit par la réponse des tissus de l'organisme à de nombreuses agressions. Elle se déroule principalement au niveau du tissu conjonctif vascularisé et vise à éliminer les agents pathogènes et à restituer les lésions tissulaires.

Elle se déroule en 3 phases qui se succèdent dans un ordre bien défini réglé par les médiateurs chimiques de l'inflammation :

- Phase vasculaire : c'est la phase la plus précoce qui se manifeste par une vasodilatation et une élévation du débit sanguin dans la microcirculation irrigant la région endommagée engendrant une rougeur et une chaleur. Cette phase est caractérisée également par une augmentation de la perméabilité vasculaire permettant ainsi le passage du liquide plasmatique vers les tissus et entraînant un œdème associé une douleur.

- *Phase cellulaire* : elle est caractérisée par le phénomène de la diapédèse qui se traduit par la migration des leucocytes en dehors des vaisseaux vers le siège de la lésion entraînant ainsi la phagocytose des différents agents pathogènes et l'élimination des débris cellulaires.
- *Phase de réparation* : elle débute juste après la dernière phase et elle est assurée par deux mécanismes, la régénération et le remplacement [58,59].

a - 2 – Mécanismes d'action anti inflammatoire des GC :

Les GC interfèrent dans toutes les étapes de l'inflammation en inhibant l'activation de la phospholipase A2, la production des médiateurs de l'inflammation tels que les prostaglandines et les leucotriènes, des radicaux libres, de l'oxyde nitrique (NO), ainsi que la synthèse des différentes protéines pro-inflammatoires [60,64].

Ils agissent sur de nombreuses molécules cibles permettant ainsi le contrôle de la réaction inflammatoire [60].

- Les cytokines et chémokines :

Les corticoïdes inhibent la synthèse de nombreuses cytokines et chémokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-4, IL-5, IL-12, IL-17, IL-18...) par l'intermédiaire des mécanismes transrépressionnels. Cet effet se déroule sous forme d'une cascade qui commence par l'inhibition du TNF qui entraîne son tour une diminution de la synthèse des autres cytokines tel que l'IL-1 et des chémokines [60,64,65].

- Les enzymes :

Les corticoïdes entraînent une inhibition de la formation des différentes enzymes inflammatoires comme la No synthétase inductible (iNOS), les phospholipases A2 et C et la cyclo-oxygénase 2.

Ils permettent également de bloquer les enzymes intervenant dans la destruction cellulaire : collagénases et protéases [60,64,65].

- La synthèse des protéines anti-inflammatoires :

Les corticoïdes entraînent la synthèse des protéines anti-inflammatoires essentiellement la lipocortine/l'annexine 1 (inhibiteur de la phospholipase A2) et interviennent aussi dans la formation des inhibiteurs naturels de l'IL-1 : l'IL-1ra (récepteur antagoniste de l'IL-1) et le récepteur de type 2 de l'IL-1 β qui possède la capacité de fixer l'IL-1 et le rendre inactif [60,65].

- Les récepteurs inflammatoires :

Les corticoïdes diminuent la transcription de certains gènes codant pour des récepteurs spécifiques : comme le gène du Récepteur NK1 qui est médiateur des effets inflammatoires de tachykinine dans les voies aériennes et le gène du Récepteur NK2. Ils diminuent également l'expression des récepteurs de la bradykinine B1 et B2 [65].

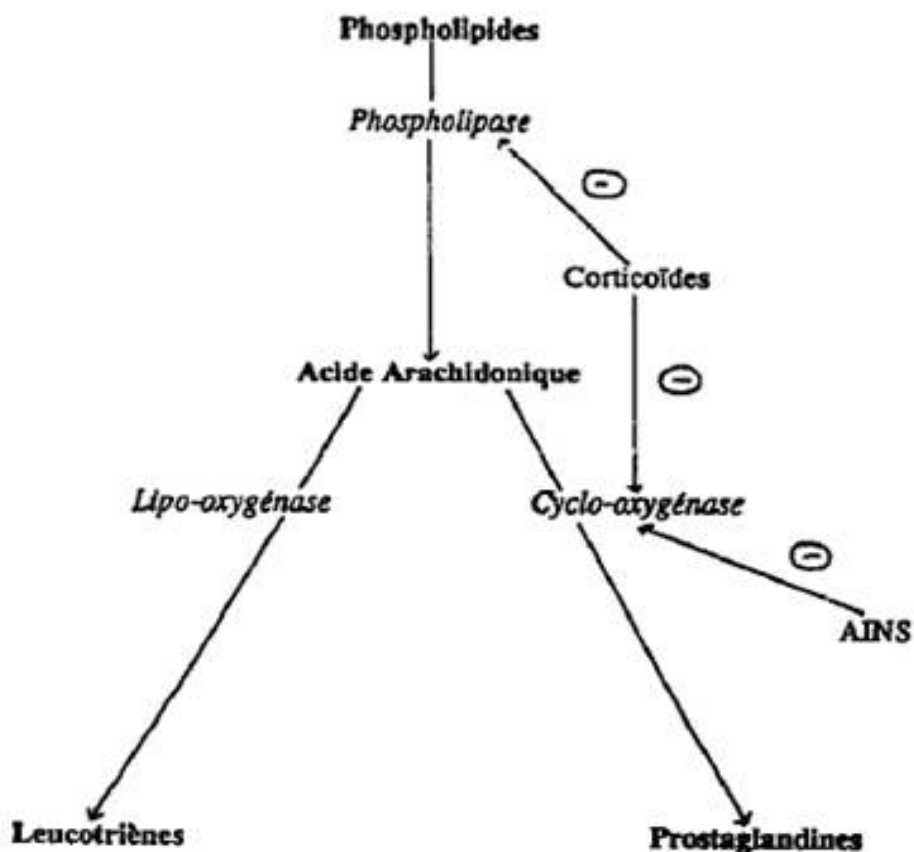


Figure 27: Le rôle des glucocorticoïdes dans l'inflammation [68].

b – Activité immunosuppressive :

Les corticoïdes régulent la réponse immunitaire innée et adaptative en agissant sur les de nombreuses cellules cibles.

Le mécanisme essentiel de cette activité est l'inhibition du facteur nucléaire kappa-amplificateur de chaîne légère des cellules B activées : le NF-KB qui représente un facteur de transcription critique nécessaire à la constitution des différents médiateurs et protéines de la réponse immunitaire.

Les corticoïdes interviennent dans l'immunité à médiation cellulaire par l'inhibition du codage, par l'intermédiaire des gènes, des cytokines IL-1 , IL-2 , IL-3 , IL-4 , IL-5 , IL-6 , IL-8 et IFN- γ qui a pour conséquence une diminution de la prolifération des lymphocytes T voire même leur apoptose au niveau du thymus ou dans les organes périphériques.

Egalement, ils suppriment l'immunité humorale en incitant les cellules B à exprimer des petites quantités d'IL-2 et de récepteurs d' IL-2 conduisant à une baisse de la synthèse des anticorps et une diminution de l'activation de lymphocytes T.

En outre, ils réduisent l'expression des récepteurs Fc dans les macrophages diminuant leur mobilité, leur pouvoir de phagocytose et leur bactéricidie.

Les corticoïdes agissent aussi les cellules dendritiques, les fibroblastes ainsi que sur les cellules épithéliales, mésangiales et musculaires lisses et réduisent l'expression des récepteurs Fc gamma stimulée par l' IFN-gamma au niveau des neutrophiles [60,65,66,67].

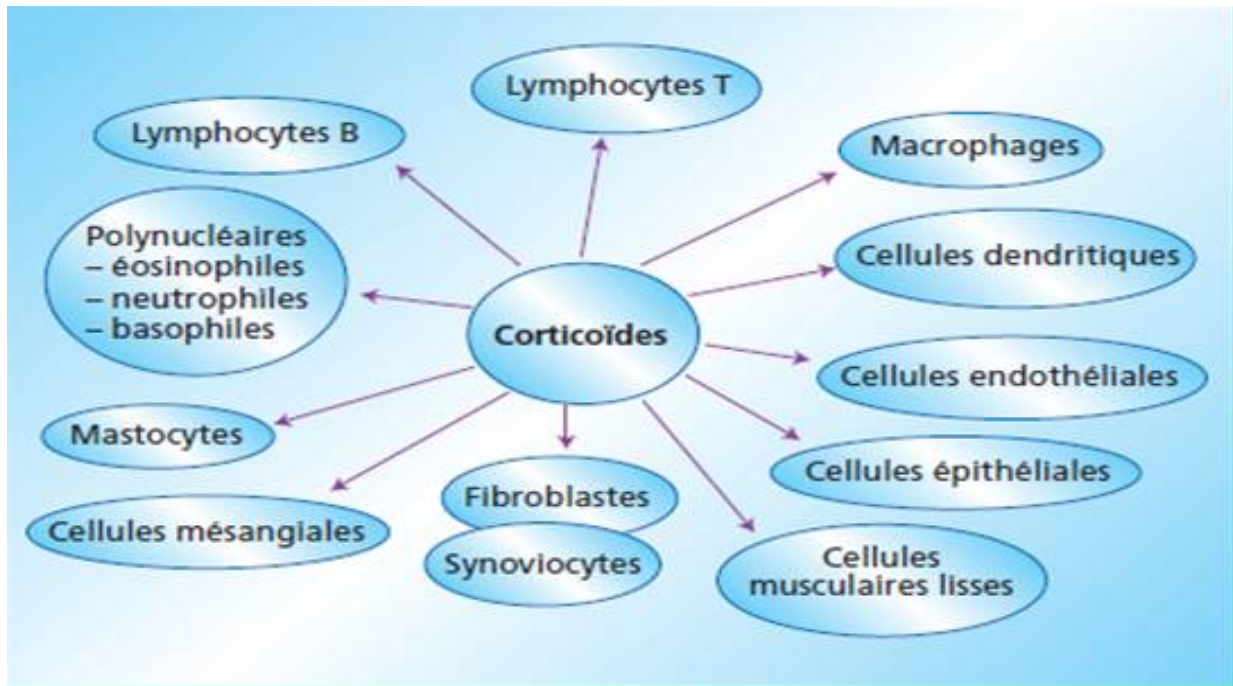


Figure 28: Les différentes cellules cibles des glucocorticoïdes [60].

c – Activité anti-allergique :

La réaction allergique est une réponse immunitaire inappropriée de l'organisme après sa rencontre avec une substance étrangère appelée l'allergène.

Elle se déroule en 2 phases :

-phase de sensibilisation : c'est le moment où l'individu entre pour la première fois en contact avec l'allergène qui va être présenté par les cellules immunitaires permettant ainsi la production d'Immunoglobulines E.

-phase de réaction allergique : Lors d'un nouveau contact, l'allergène va se fixer sur les IgE présents à la surface des mastocytes, induisant leur activation et la libération de l'histamine qui exerce ses effets par sa fixation sur les récepteurs H1 situés dans les différents organes et de médiateurs de l'inflammation [62].

Les corticostéroïdes s'opposent à l'activation et à la dégranulation des mastocytes et des basophiles, et inhibent la libération de médiateurs chimiques des mastocytes : l'histamine sous l'influence de l'allergène et des IgE spécifiques [47].

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

Tableau 8: Les caractéristiques pharmacologiques des glucocorticoïdes oraux [48].

d – Autres activités :

d - 1 – Freinage hypophysaire :

Les corticoïdes permettent d'inhiber et de freiner l'axe hypothalamo-hypophysaire à 2 niveaux (au niveau de l'hypothalamus et de l'anté-hypophyse). Il a été remarqué que plus que la durée de traitement est prolongée et que la posologie et la dose est grande, plus que le degré de freinage est important. Ce dernier dépend également du choix de la molécule de corticoïde (elle est très augmentée pour les corticoïdes fluorés comme la dexaméthasone et bétaméthasone), du mode d'administration (continu ou non) et des horaires de prises (freination maximum le soir).

En effet, la corticothérapie prolongée aboutit, au long terme, à l'insuffisance surrénalienne par atrophie de la surrénale, ce qui explique que les patients (sous CO prolongée) peuvent exprimer une insuffisance surrénalienne aiguë en cas de stress ou d'arrêt brutal du traitement.

Cependant, la prise de fortes doses de CO pour une longue durée peut être responsable de l'apparition de syndrome de Cushing qui se manifestant par des modifications du schéma corporel avec obésité facio-tronculaire, faciès lunaire, acné, comblement des creux sus-claviculaires, réduction de la croissance chez l'enfant, ostéoporose, cataracte, vergetures, fragilité capillaire et des troubles de l'humeur [47].

d - 2 – action cutanée :

La corticothérapie entraîne une atrophie cutanée qui est due principalement au catabolisme protidique et apparaît essentiellement au début du traitement [47].

d - 3 – action osseuse :

Les corticoïdes provoquent une élévation de la résorption osseuse et une baisse de l'action des ostéoblastes ce qui est à l'origine d'une perte osseuse. Ils entraînent également une diminution de l'absorption intestinale du calcium, de sa réabsorption tubulaire et de la transformation de la vitamine D en composé actif conduisant ainsi une hyperparathyroïdie réactionnelle qui va aggraver la déminéralisation. D'une autre part, ils élèvent le catabolisme azoté et baissent la trame collagène aboutissant à l'apparition de l'ostéoporose [47].

d – 4 - action musculaire :

Les corticoïdes entraînent une fonte musculaire intéressant essentiellement les muscles proximaux et une fatigabilité à l'effort [47].

d – 5 - Action métabolique :

- Glucides :

Les corticoïdes jouent un rôle important dans la protection des fonctions glucodépendantes du système nerveux central et du cœur. Ils permettent de mobiliser les acides aminés et les protéines présents dans les muscles squelettiques, des os et la peau, forment ainsi le glucose et les stockent sous forme de glycogène au niveau du foie.

Ceci a pour conséquence une augmentation de la glycémie qui pourra être, au long cours, à l'origine soit d'un diabète cortico-induit, soit à la décompensation d'un diabète bien équilibré chez une personne connue diabétique [47].

- Protides :

Les corticoïdes entraînent un catabolisme protidique touchant essentiellement les muscles, la peau, les tissus adipeux, conjonctifs et osseux conduisant ainsi à une amyotrophie, à une fragilité cutanée voire à l'ostéoporose [47].

- Lipides :

Les GC engendrent une redistribution de la graisse adipeuse qui se manifeste cliniquement par une obésité facio-tronculaire trouvée dans le syndrome de Cushing. Ils entraînent également une élévation des triglycérides, une augmentation des LDL et une diminution des HDL et possèdent une action permissive sur des agents lipolytiques tels que l'hormone de croissance [47].

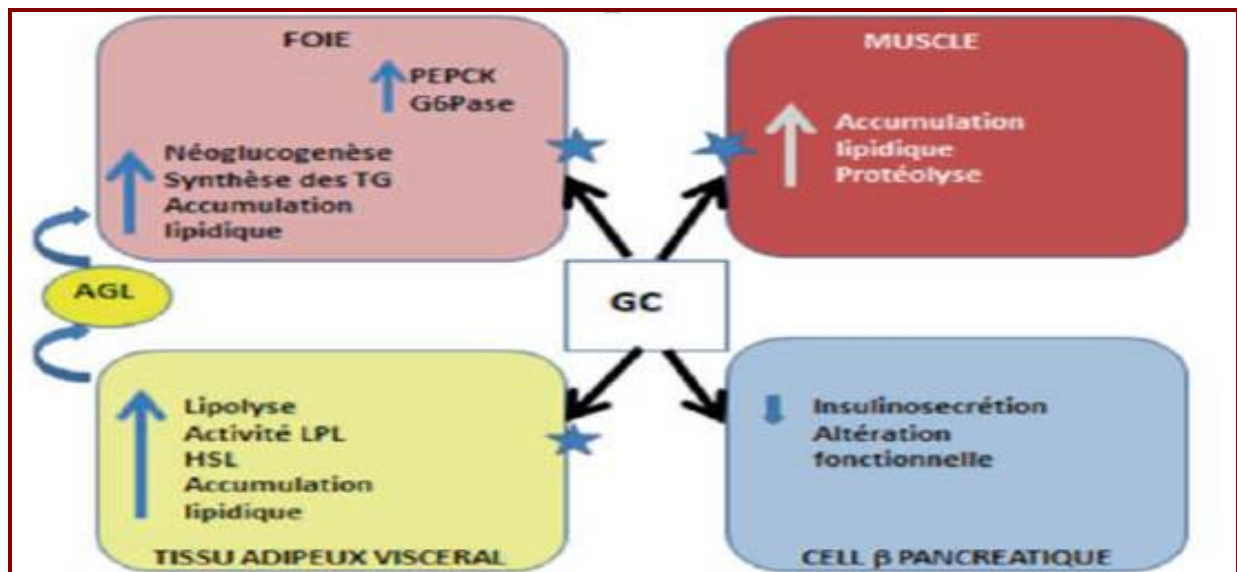


Figure 29: Les mécanismes des actions métaboliques des corticoïdes [61].

d - 6 – action hydro-électrolytique :

Les corticoïdes élèvent la réabsorption tubulaire du Na⁺ au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur et entraînent une élimination des ions H⁺ et des K⁺. Ils possèdent une activité minéralocorticoïde variable selon la nature de la molécule, sa dose et la durée du traitement [47].

d - 7 – Action hématologique :

- au niveau des hématies : ils entraînent une polyglobulie en agissant sur l'action de l'érythropoïétine sur les progéniteurs érythroblastiques.

- au niveau des PNN : ils provoquent d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles par l'augmentation de leur sortie médullaire et la diminution de leur sortie du sang.

- Monocytes et éosinophiles : ils baissent leur nombre au cours de l'inflammation.

- Lymphocytes : ils entraînent une lymphocytose trouvée dans la maladie d'Addison [47].

7 – Propriétés Pharmacocinétiques :

a – Absorption :

Les glucocorticoïdes sont caractérisés par une excellente absorption digestive. Elle se fait principalement au niveau de la partie terminale du jéjunum [68].

Cependant, il y a une différence dans la qualité d'absorption selon la nature des molécules [74]. En effet, on témoigne que, contrairement à la prednisone, la prednisolone est mal absorbée au niveau du tube digestif avec un pic plasmatique qui est lent, ce qui aboutit, par conséquent, à une mauvaise biodisponibilité par voie orale [73].

D'autres facteurs peuvent influencer cette absorption tel que l'alimentation et les associations médicamenteuses [68].

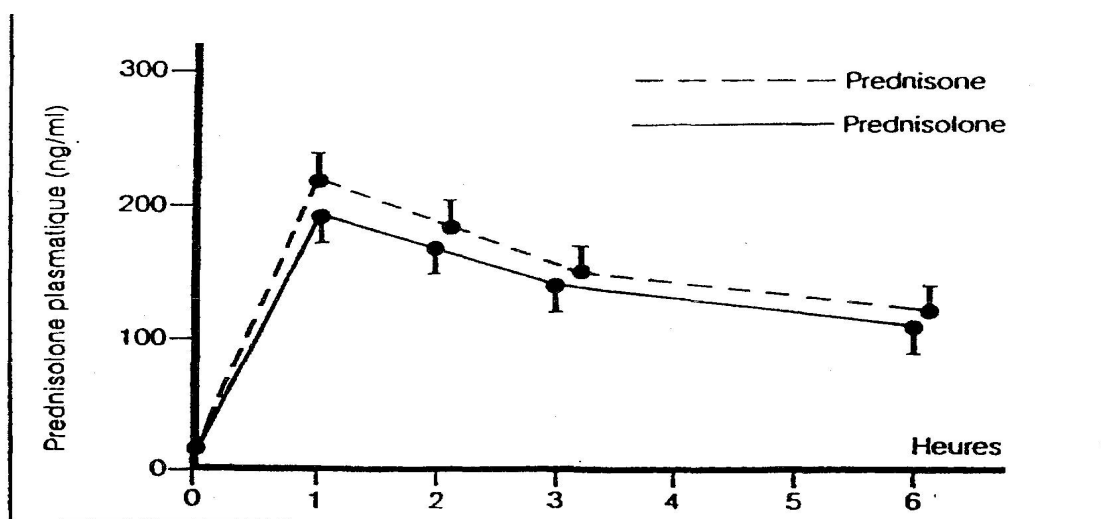


Figure 30: La cinétique de présence plasmatique de Prednisone et Prednisolone [71].

Par ailleurs, la voie parentérale intéresse principalement les formes d'esters hydrosolubles avec un délai d'action d'environ 30 minutes en moyenne. Elle se réalise par voie intra musculaire ou intra veineuse qui sont surtout utilisées dans les situations d'urgence pour une durée brève avant le relais par la voie orale [72,74].

b – Transport plasmatique :

Après l'absorption des glucocorticoïdes, ils circulent dans le sang selon deux formes :

- Une forme libre.
- Une forme liée à des protéines plasmatiques de transport (90 % pour la prednisone et la prednisolone, 77 % pour la méthylprednisolone) [51,69].

La forme libre représente la fraction biologiquement active et n'intéresse qu'un petit nombre de molécules. Elle est capable de traverser la membrane cellulaire par le phénomène de diffusion passive grâce à sa nature lipophile et se lit ensuite aux récepteurs spécifiques des GC déclenchant ainsi les différents rôles physiologiques des corticoïdes [47].

Néanmoins, il existe trois types de protéines de transport :

- L'albumine (qui possède une forte capacité mais une faible affinité)
- La transcortine ou Cortisol Binding Globulin (CBG) (qui possède une forte capacité mais une faible affinité)
- Alpha 2 globuline [69].

Des modifications voire des altérations intéressant les domaines de liaison de ces protéines n'ont pas un grand impact sur l'activité du médicament [70].

c – Biotransformation :

Généralement, les corticoïdes sont actifs naturellement et n'ont besoin d'aucune transformation à l'exception de deux molécules qui sont le cortisol et la prednisolone qui nécessitent une hydroxylation hépatique [72,74].

d –Métabolisme :

En général, les voies de métabolisme des corticoïdes sont mal connues. Cependant, le principal site du métabolisme du cortisol est le foie dans lequel il subit une réduction, une oxydation, une hydroxylation et enfin une conjugaison des produits résultants avec l'acide glucuronique ou le sulfate pour être excrété dans les urines [51].

Il existe de nombreux enzymes qui rentrent dans le métabolisme des corticoïdes, mais le principal enzyme est représenté par le 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (11- β -HSD) dont on trouve plusieurs types : le type 1 qui est ubiquitaire et qui a un rôle primordial de réductase au niveau du foie en transformant la cortisone inactive en cortisol et le type 2 qui prédomine au niveau de plusieurs tissus qui sont des organes cibles des minéralocorticoïdes comme le rein, le système nerveux central, le colon, les glandes salivaires et le placenta [47,70].

En effet, la principale voie du métabolisme réside dans la réduction du 3-keto (de 3 α -HSD) et du delta-4 double liaison (par 5 α et 5 β réductase), mais il existe également d'autres voies supplémentaires tels que l'hydroxylation à la position 6 pour donner 6- β -hydroxycortisol (qu'on la témoigne surtout lors de sécrétion excessive de cortisol) et l'élimination oxydative d'une chaîne (afin de former une molécule de 19 carbones).

Cependant, il existe de nombreux facteurs qui sont capables d'altérer ou changer le métabolisme des corticoïdes au niveau hépatique. Parmi ces facteurs, on retrouve les pathologies thyroïdiennes : l'hyperthyroïdie accélère le métabolisme alors que l'hypothyroïdie le freine. L'insuffisance rénale peut aussi influencer le métabolisme du cortisol. En effet, plusieurs études ont montré une augmentation, chez les patients sous hémodialyse, du taux de cortisol plasmatique produite par l'altération modérée de la fonction rénale.

Le second site du métabolisme du cortisol est le rein dans lequel le cortisol sera transformé, sous l'effet de l'enzyme 11- β -HSD de type 2, en cortisone en l'empêchant de se lier aux récepteurs minéralocorticoïdes [51].

e – Elimination :

Elle se fait principalement par voie rénale avec une demi-vie d'élimination plasmatique qui égale, en moyenne, à 1,5 à 3,5 heures [69,78].

La demi-vie plasmatique représente le temps nécessaire pour la diminution de 50% de la concentration plasmatique. Elle témoigne la durée pendant laquelle un médicament existe dans le corps humain et elle peut être modifiée par plusieurs éléments tel que le changement de volume de distribution ou de clairance [75].

	Demi-vie plasmatique (min)	Demi-vie biologique (h)
Cortisol (= hydrocortisone)	90	8-12
Cortisone	30	8-12
Prednisolone	200	12-36
Prednisone	60	12-36
Méthylprednisolone	180	12-36
Triamcinolone	300	12-36
Dexaméthasone	100-300	36-54
Bétaméthasone	100-300	36-54
Fludrocortisone	200	12-36

Tableau 9: Les demi-vies plasmatique et biologique des glucocorticoïdes [87].

REMARQUE :

La pharmacocinétique des glucocorticoïdes peut être altérée ou changée par la prise de plusieurs médicaments :

- La rifampicine, carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital augmentent la 6- β -hydroxylation et par conséquent accélèrent le métabolisme des GC (tel que la dexaméthasone, la bétaméthasone et la fludrocortisone).
- Les forts inhibiteurs du CYP 3A4 comme la clarithromycine qui entraînent une baisse de la clairance des GC [115].

8 – Mécanismes d'action des glucocorticoïdes :

Les corticoïdes jouent un rôle essentiel dans les différents processus biologiques vitaux tels que la croissance, la reproduction, les métabolismes des tissus ainsi que dans les réactions inflammatoires et immunes et interviennent également dans la physiologie du système nerveux central, du cœur, dans la fonction tubulaire rénale et dans le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique. Ils permettent aussi de réguler plusieurs fonctions physiologiques nécessaires à la vie : métaboliques en particulier glucido-protidiques et phosphocalciques et immunitaires.

Pour assurer ce rôle primordial, les corticoïdes agissent par l'intermédiaire de nombreux mécanismes physiologiques dont le plus important est l'effet génomique qui assure une régulation transcriptionnelle aboutissant soit à un phénomène d'activation (transactivation) ou d'inhibition (transrépression) de multiples gènes cibles.

Une bonne connaissance des mécanismes d'action et des phénomènes de régulation des corticoïdes pourrait permettre, dans le futur, de fabriquer des molécules ayant une action anti-inflammatoire sans avoir d'effets métaboliques [60].

Le mécanisme d'action essentiel des glucocorticoïdes s'appuie sur leur liaison à leur récepteur spécifique (GR) [76].

a - Le récepteur des GC (GR) :

Il appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes : glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, progestérone, androgènes, œstrogènes et se localise essentiellement au niveau du cytoplasme et du noyau entre lesquelles il se déplace de façon continue à travers des pores de la membrane nucléaire [76,77].

En général, ce récepteur agit comme un facteur de transcription ligand-dépendant permettant la régulation de l'expression de gènes de réponse aux glucocorticoïdes.

Cette protéine est caractérisée par une organisation en trois domaines spécifiques :

- une zone de régulation transcriptionnelle (partie N-terminale)
- une zone de liaison au ligand (partie C-terminale)
- une zone de liaison à l'ADN (partie intermédiaire),

Le gène qui code pour le GR est constitué essentiellement de neuf exons et situé au niveau du chromosome 5.

Un épissage alternatif dans l'exon 9 conduit à la formation de deux isoformes du récepteur qui sont nommées α et β . Ils sont fortement homologues et sont identiques jusqu'à l'acide aminé 727 où elles se séparent en deux formes :

- L'isoforme α (GR α) qui comporte 50 acides aminés supplémentaires et forme une protéine de 777 acides aminés.
- L'isoforme β (GR β) qui comporte uniquement 15 acides aminés non homologues et forme une protéine de 742 acides aminés [76].

L'isoforme α est considéré le GR classique qui fonctionne comme un facteur de transcription ligand-dépendant tandis que l'isoforme β ne fixe pas les agonistes glucocorticoïdes mais exerce un effet dominant négatif sur l'activité transcriptionnelle du GR α et permet le développement de l'insensibilité aux glucocorticoïdes dans les différentes maladies [76,77].

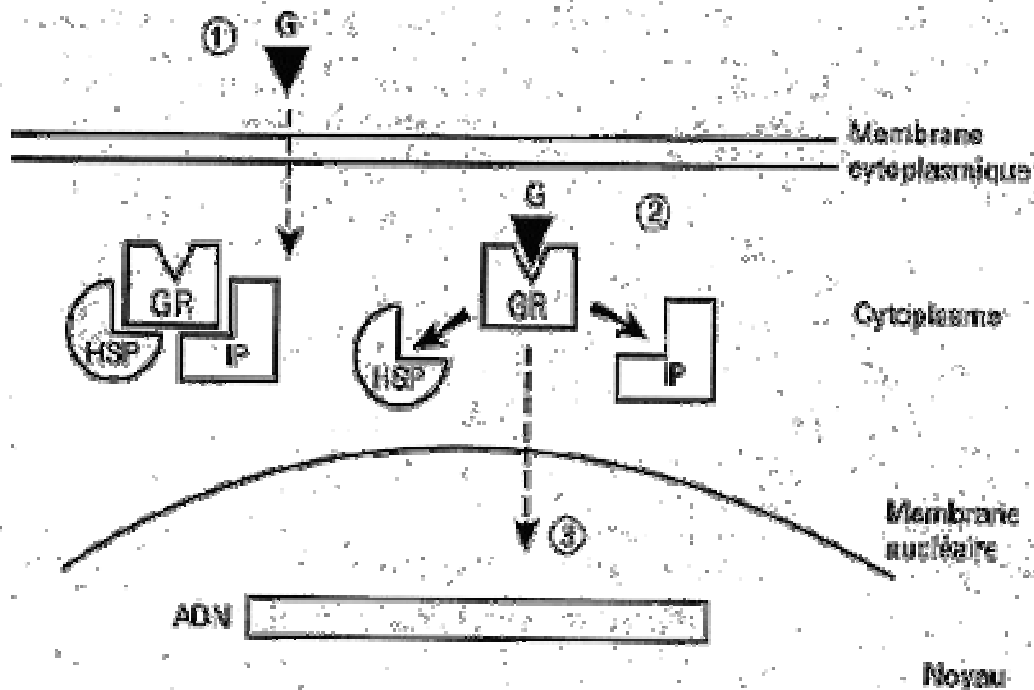


Figure 31: la structure du récepteur spécifique GR des corticoïdes [78].

b - Organisation fonctionnelle du récepteur des GC :

Le domaine de régulation transcriptionnelle (aminoacides 1 à 420) ou N-terminal domain (NTD) du GR comporte une zone de transactivation majeure (activation function : AF-1) qui est située entre les aminoacides 77 et 262.

Cette zone joue un rôle essentiel dans l'interaction du récepteur avec les différentes molécules nécessaires à l'initiation de la transcription qui sont soit des coactivateurs, des facteurs de transcription basale ou bien des modulateurs de la chromatine. Elle intervient également dans la modulation de la transcription des gènes cibles et possède une activité kinase qui lui donne la capacité à réaliser des hyperphosphorylations.

Les modifications de structures protéiques tertiaires et quaternaires de ce domaine de régulation aboutissent à sa désorganisation qui lui donne la propriété de réaliser des interactions productives avec de nombreux cofacteurs et lui permet ainsi d'intervenir dans les signaux de transduction et dans les processus de régulation et de reconnaissance.

Par ailleurs, le domaine de liaison à l'ADN nommé le DDB (DNA binding domain) est localisé principalement au niveau de la région centrale des récepteurs et se sépare en deux parties différentes constituées de plusieurs protéines dites "à doigt de zinc" qui, eux même, comportent plusieurs séquences d'acides aminés qui se répètent et s'organisent en hélice centrées autour d'un atome de zinc coordonné par 4 cystéines (aspect en doigts de gant).

Le rôle principal de ces protéines se manifeste dans leur fixation à des séquences d'ADN particulières formant des éléments de réponse au GR (GCEs) au niveau de la région promotrice.

D'une part, le domaine de liaison du ligand nommé LBD (ligand-binding domain) responsable de la fixation des GC est localisé au niveau de la partie C-terminale. Ce domaine intervient dans l'activation ligand-induite du GR et également dans la l'inhibition de l'activité du récepteur quand il est libre.

Le LBD constitue donc un élément principal dans le phénomène d'activation de la transcription hormonodépendante [76].

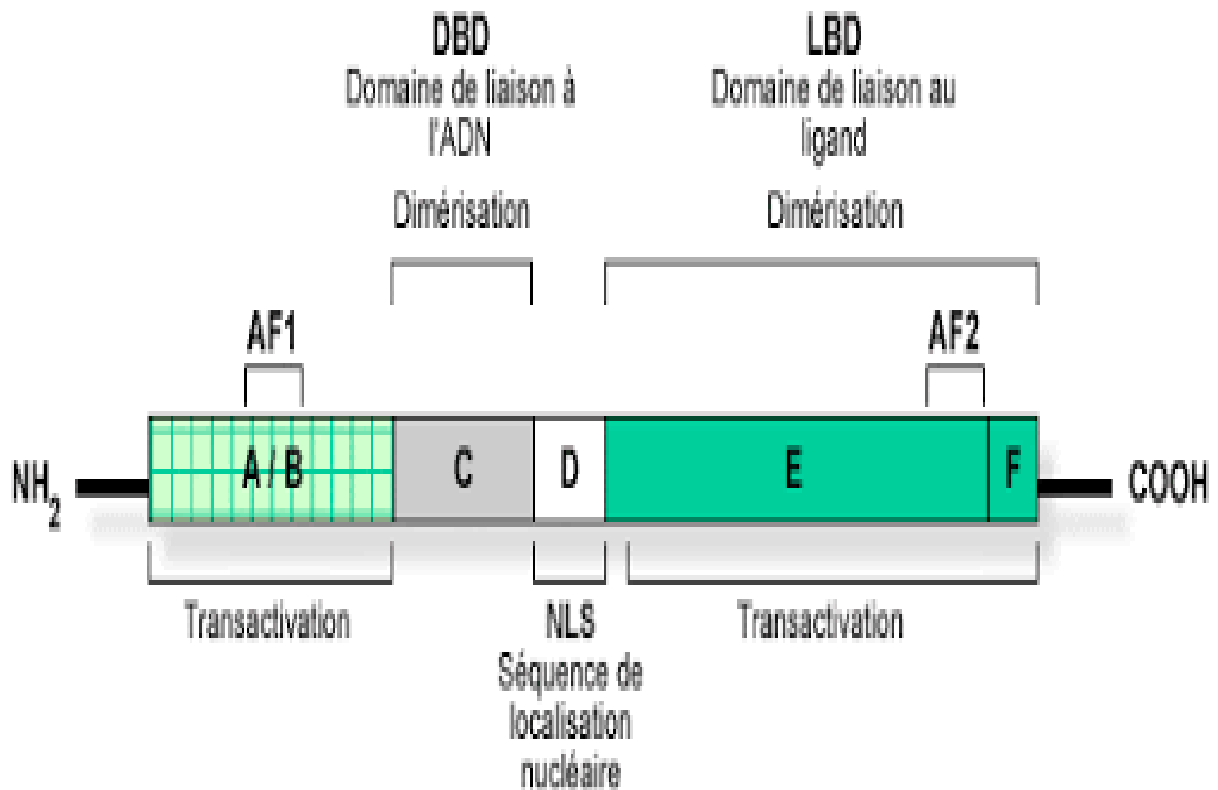


Figure 32: L'organisation fonctionnelle du récepteur des corticoïdes [79].

c - État inactif du GR :

Généralement, le récepteur GR des GC est lié, lorsqu'il est libre dans le cytoplasme, à des protéines appelées "chaperonnes" telles que les immunophilines et le HSP (heat shock proteins) 50, 70 et 90 :

- Le HSP 90 a une action importante dans la rétention cytoplasmique du récepteur en masquant deux séquences du noyau qui sont la séquence NL1 et NL2.
- Les immunophilines (FKBP51 et FKBP52) sont responsables du maintien de la forme active du GR [76].

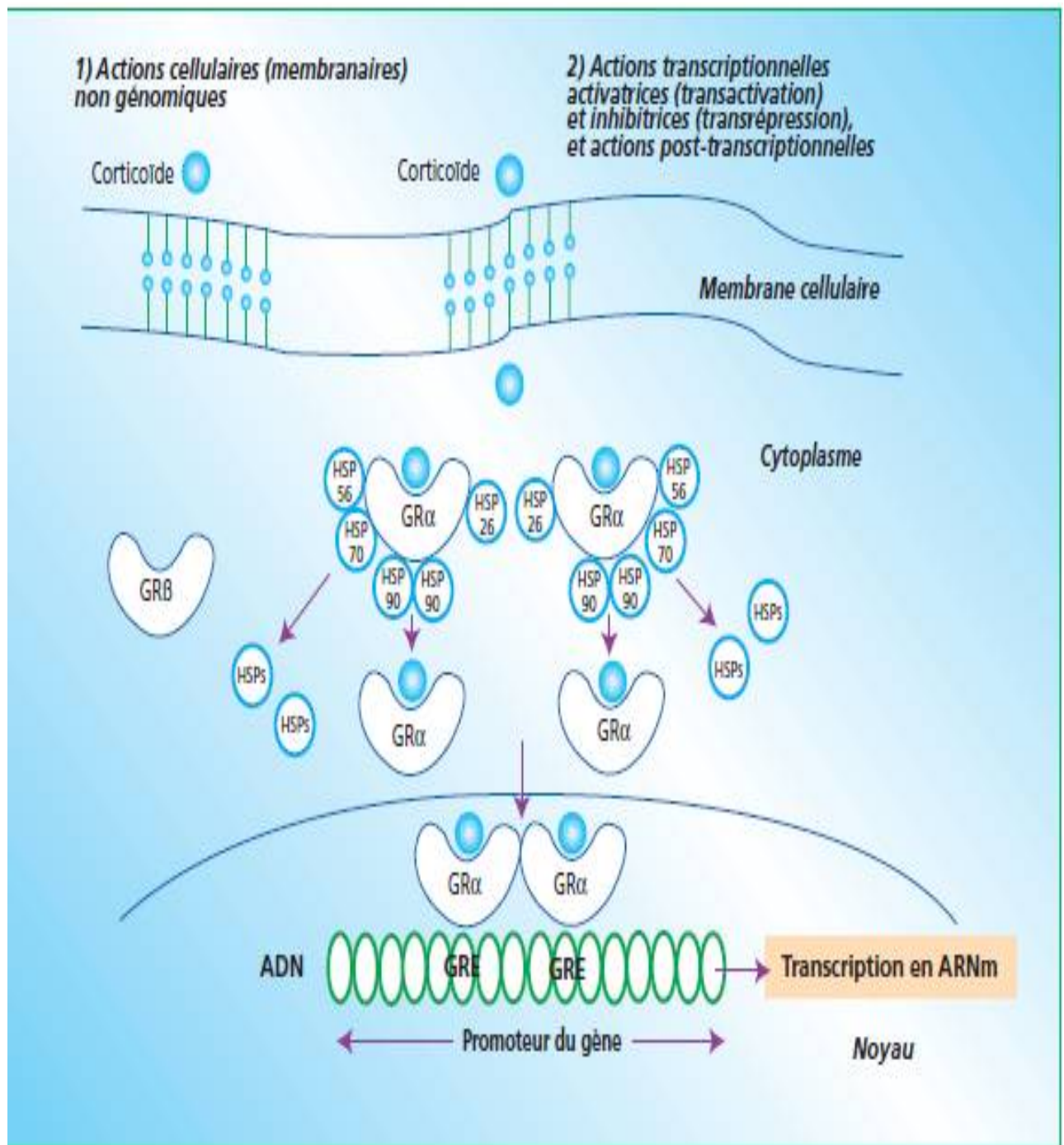


Figure 33: Les étapes du mécanisme d'action des glucocorticoïdes [60].

d - Action génomique :

En général, les glucocorticoïdes circulent dans l'organisme sous une forme liée aux protéines de transport plasmatiques. Cependant, une partie minime reste libre, passe à travers la membrane cellulaire, se lie avec les récepteurs GR et forme ainsi le complexe GR-corticoïdes qui va entrer dans le noyau (= phénomène de translocation) et réguler la transcription de gènes cibles [60].

d - 1 - La fixation génomique des complexes corticoïdes-récepteurs :

Les complexes GR-corticoïdes se fixent au niveau de l'ADN par l'intermédiaire de sites particuliers nommés GRE (*glucocorticoid-response elements*) qui se localisent au niveau de la région promotrice des gènes. Par conséquent, ces complexes modifient leur conformation et acquièrent le pouvoir d'interagir avec deux structures "doigt de zinc" de l'ADN [60].

d - 2 - La régulation transcriptionnelle :

Le phénomène de transcription fait appel à de nombreux cofacteurs qui interagissent avec le complexe GR-corticoïdes lié aux GRE. Parmi ces cofacteurs, il existe la P300, la protéine CBP ou CREB (*cyclic AMP response element binding protein*), le SRC-1 (*steroid receptor coactivator 1*), la GRIP-1 (*GR interacting protein 1*) et le PCAF (*P300/CBP associated factor*).

Ces protéines interviennent dans l'acétylation des résidus lysines des histones de la chromatine et la rendent capable de fixer les différents facteurs de transcription tels que l'AP-1, le NF- κ B, et le STAT qui jouent un rôle primordial dans l'activation d'enzyme clé de la transcription représenté de l'ARN-polymérase 2. Elles interfèrent également dans la désacétylation qui aboutit à la condensation de la chromatine et permet ainsi d'inhiber la transcription [60].

- L'activation transcriptionnelle ou transactivation :

L'activation directe du phénomène de la transcription est nommée la transactivation. Cette dernière est engendrée par la fixation des complexes GR-corticoïdes sur les séquences GRE des gènes cibles et elle est responsable des activités anti-inflammatoires des corticoïdes et également des actions métaboliques.

La transactivation est exercée par l'intermédiaire de nombreux type de gènes tels que les gènes de NF- κ B et IB, les gènes de la lipocortine et des autres protéines anti-inflammatoires naturelles, les gènes impliqués dans différentes voies métaboliques (dans la néoglucogénèse, les métabolismes protidiques et phosphocalciques et dans la régulation du système rénine-angiotensine) et les gènes viraux [60].

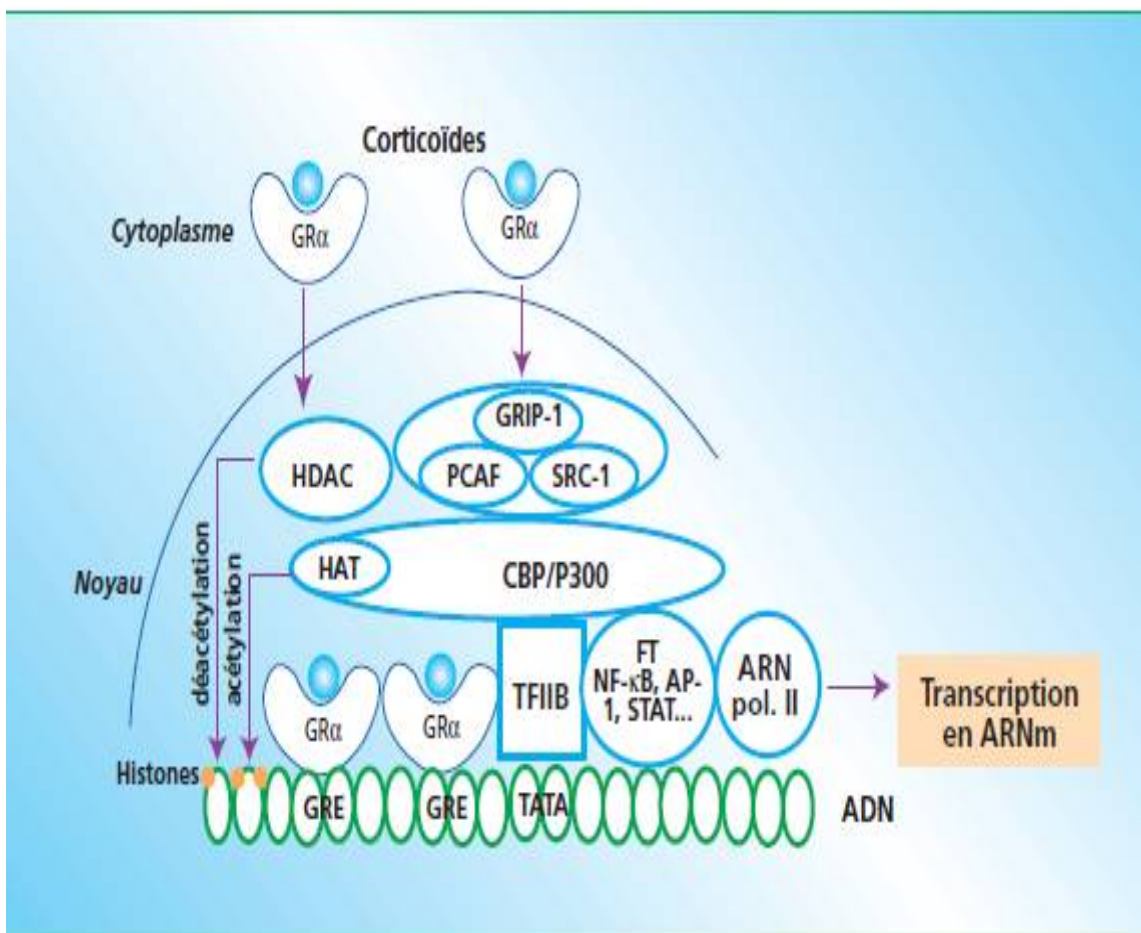


Figure 34: L'activation transcriptionnelle [60].

- L'inhibition transcriptionnelle ou transrépression :

La transrépression est définie par l'inhibition transcriptionnelle causée par le blocage de l'expression de gènes surtout pro-inflammatoires. Selon les dernières études, il existe 3 mécanismes responsables de la transrépression :

- Par la fixation des complexes GR-corticoïdes soit à des séquences GRE qui empêchent la fixation ou le fonctionnement d'un facteur de transcription sur l'ADN (tel que le gène de la prolactine et de la proliférine), soit sur des séquences GRE régulatrices inhibitrices dites négatives (comme le gène de l'ostéocalcine et de la proopiomélanocortine).
- Par l'interaction directe des complexes avec des facteurs de transcription avant leur fixation sur l'ADN.
- Par l'interaction des complexes avec d'autres constituants du complexe transcriptionnel qui entraîne l'inhibition des fonctions d'acétylation/désacétylation des protéines CBP et P300 [60].

d - 3 - La régulation post-transcriptionnelle :

Elle se fait au niveau des ARN messagers. Les GC entraînent la transcription de ribonucléases spécifiques responsables de la destruction de ces ARN messagers ou le changement de leur stabilité en particulier au niveau des cytokines (comme les IL-1, IL-3, IL-6, les interférons...) et des chémokines [60].

e - Action non génomique :

Les actions non génomiques des GC restent encore mal connues. Ils se manifestent principalement lors de la prise de forte dose de corticoïdes et se distinguent par une durée d'apparition très courte de quelques secondes ou minutes. Ces effets non génomiques s'expliquent par la capacité d'interaction directe des GC avec la membrane cellulaire conduisant ainsi à sa stabilisation et à la diminution de la production des différents enzymes et médiateurs de l'inflammation tels que l'histamine et la sérotonine.

Ils se caractérisent également par la capacité de réguler les échanges de sodium, du calcium et des flux de l'AMP cyclique à travers les membranes cellulaires.

Par conséquent, ces effets aboutissent à l'inhibition de l'activation cellulaire [60].

9 – Indication de la Corticothérapie dans l'Hémangiome :

Actuellement, la corticothérapie est considérée le traitement de première intention des hémangiomes.

Les GC agissent en élevant le nombre de macrophages et de cytochromes b et entraînent ainsi une libération des facteurs angiogéniques et une stimulation de l'apoptose. Egalement, ils possèdent une action réductrice sur la quantité des TGF- β 1, TGF- β 3, IL-6, PDGF-A et PDGF-B.

L'évolution sous traitement est marquée par une régression spontanée de 30% des hémangiomes après 2 à 3 semaines de corticothérapie : leur taille diminue progressivement et ils deviennent souples à la palpation. Cependant, 40% des HMG restent stables sous le traitement alors que les 30% restants continuent à croître en volume et en profondeur.

En effet, la posologie initiale d'attaque des corticoïdes dans la prise en charge des HMG est de 2 à 3 mg/kg/j de prednisone ou de prednisolone pour une période d'environ un mois et en une prise unique le matin à jeun. La bétaméthasone peut aussi être utilisée pour une dose de 0,10 à 0,30mg/kg/j [2,43].

Cette phase est suivie d'une décroissance progressive de la dose de la corticothérapie par ordre de 1,5mg/kg/j à partir du deuxième mois, de 1mg/kg/j au cours du troisième mois, puis de 0,5mg/kg/j le quatrième mois et ensuite 0,5mg/kg/j prise un jour sur deux à partir du cinquième mois.

La durée du traitement est de 5 à 6 mois et il doit être maintenue à faible posologie jusqu'à l'arrêt de la prolifération de l'hémangiome dans le but d'éviter la survenue d'un effet rebond.

Un traitement préventif à base d'acyclovir et de gammaglobulines doit être associé à la corticothérapie chez les enfants qui rentrent en contact avec des personnes atteints de varicelle [43].

Quelque soit la dose et la durée du traitement, de nombreux effets secondaires peuvent apparaître chez les enfants mais disparaissent progressivement après la dégression des corticoïdes [2,5,43].

Les GC peuvent également être utilisés afin de traiter les HMG congénitaux volumineux qui sont diagnostiqués in utero et sont administrés soit par voie orale ou intramusculaire chez la mère ou à travers le cordon ombilical.

La corticothérapie par voie orale est également efficace pour le traitement des hémangiomes ulcérés, elle permet d'arrêter leur croissance et de réduire la douleur qui les accompagne. Elle est souvent associée à des antalgiques, des antiseptiques locaux et des pansements hydrocolloïdes qui favorisent la cicatrisation.

La corticothérapie peut être administrée, en cas d'hémangiomes de taille inférieure à 5cm², par injection locale par l'intermédiaire d'une aiguille dans le but de limiter ses complications et ses effets secondaires soit métaboliques, osseux ou allergique. La durée de ce traitement locale est de 4 semaines et il est répété 3 à 5 fois chaque 5 à 10 semaines [43].

10 – Effets Indésirables de la Corticothérapie :

La corticothérapie est indiquée dans plusieurs pathologies chroniques en raison de leurs pouvoirs anti-inflammatoires et immunosuppresseurs.

Elles possèdent ainsi de nombreux effets bénéfiques mais également plusieurs effets secondaires indésirables qui sont le plus souvent sévères.

En effet, certains effets peuvent engager le pronostic vital et fonctionnel des patients tels que les complications métaboliques, osseuses et cardiovasculaires.

Ils sont souvent réversibles et surviennent essentiellement au cours d'une administration prolongée de corticoïdes.

Des mesures préventives sont souvent prises pour minimiser voire éviter ses complications [61].

a – Risque infectieux :

L'infection constitue une des complications les plus graves des corticoïdes qui engage le pronostic vital. Elle dépend principalement de la dose et de la durée du traitement : des études réalisées chez des patients atteints de maladies auto-immunes ont montré que le risque de cette complication est élevé pour des doses équivalentes à 20-40 mg de prednisone par jour utilisées pour une période plus de 4-6 semaines.

Les GC réduisent la sensibilité de l'organisme et le prédisposent aux différents agents infectieux dû à leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs qui diminuent les réponses inflammatoires systémiques et locales et retardent ainsi le diagnostic d'un processus infectieux.

En effet, les corticoïdes suppriment la synthèse ou la fonction de plusieurs médiateurs inflammatoires. Ils inhibent la production de la prostaglandine ainsi que la migration des neutrophiles et des monocytes de la circulation sanguine vers les sites inflammatoires, réduisent leur pouvoir bactéricide, diminuent la liaison des granulocytes à l'épithélium vasculaire.

En outre, l'administration de GC inhibe la fonction des lymphocytes et leur redistribution hors circulation (essentiellement les lymphocytes T, les cellules CD4+ et quelques CD8+) et réduit également la production des immunoglobulines par les lymphocytes B (surtout si elles sont utilisées à fortes doses) aboutissant à une diminution de la formation des lymphokines et des granulomes.

Par conséquent, les pathologies granulomateuses (telles que la sarcoïdose) se caractérisent par leur sensibilité aux corticoïdes alors que les maladies infectieuses qui nécessitent une réponse granulomateuse afin de contrôler l'infection (comme la tuberculose et les mycoses systémiques) sont exposées à un risque d'exacerbation ou de rechute sous corticoïdes.

En résumé, les patients sous doses pharmacologiques de glucocorticoïdes peuvent rapporter de nombreuses infections soit virales, mycobactériennes, protozoaires ou fongiques [90].

b – Effets musculosquelettiques :

– Atrophie musculaire :

L'atrophie musculaire est une complication importante de l'utilisation des corticoïdes favorisée par la dégradation ou l'inhibition de la formation des protéines musculaires et par l'altération de l'excitabilité des cellules musculaires.

En effet, les corticoïdes agissent directement sur le tissu musculaire squelettique en augmentant le catabolisme azoté et diminuant le métabolisme protéique qui va engendrer, par conséquence, une fonte musculaire à l'origine d'une amyotrophie et de rhabdomyolyse associés à une fatigabilité importante.

Cette complication dépend de plusieurs facteurs. Les plus importants sont le choix de molécule utilisée, la dose du traitement et la teneur musculaire en fibres. Ainsi, le risque est plus élevé au sein des muscles riches en fibres rapides qui expriment un grand nombre de récepteurs de GC contrairement aux muscles faits de fibres lentes. Il est également très augmenté chez les molécules de corticoïdes fluorées (comme la dexaméthasone) inversement à celles non fluorées (comme la prednisolone) [81,82].

– Ostéopénie et ostéoporose cortico-induite :

L'ostéopénie voire l'ostéoporose représentent des complications souvent rencontrées des corticoïdes.

En effet, l'utilisation prolongée d'une corticothérapie peut entraîner une diminution de la masse osseuse et une altération de sa qualité conduisant à une fragilité osseuse et augmentant le risque de fracture.

Les corticoïdes exercent de nombreuses actions sur le métabolisme de l'os :

- Une action directe qui se manifeste par une réduction du nombre et de la fonction des ostéoblastes matures (en diminuant la production de facteurs de croissance nécessaires à leur activité qui sont les IGF-1 et le TGF- β) et par une élévation de l'apoptose des ostéocytes et des ostéoblastes aboutissant à une suppression de l'ostéof ormation. Par conséquent, il résulte une baisse rapide du taux circulant d'ostéocalcine ainsi qu'un amincissement des travées osseuses.
- Une action indirecte sur l'os par la diminution de l'absorption digestive de calcium et l'augmentation de l'élimination urinaire de calcium et de phosphore conduisant à un déficit calcique qui entraîne une accélération de la résorption osseuse et un ralentissement de sa formation.

Au cours d'une corticothérapie prolongée, des radiographies du bassin et du rachis voire une ostéodensitométrie doivent être réalisées régulièrement pour éviter le risque d'ostéoporose et de fractures [81,94,95].

EXCÈS DE GLUCOCORTICOÏDES

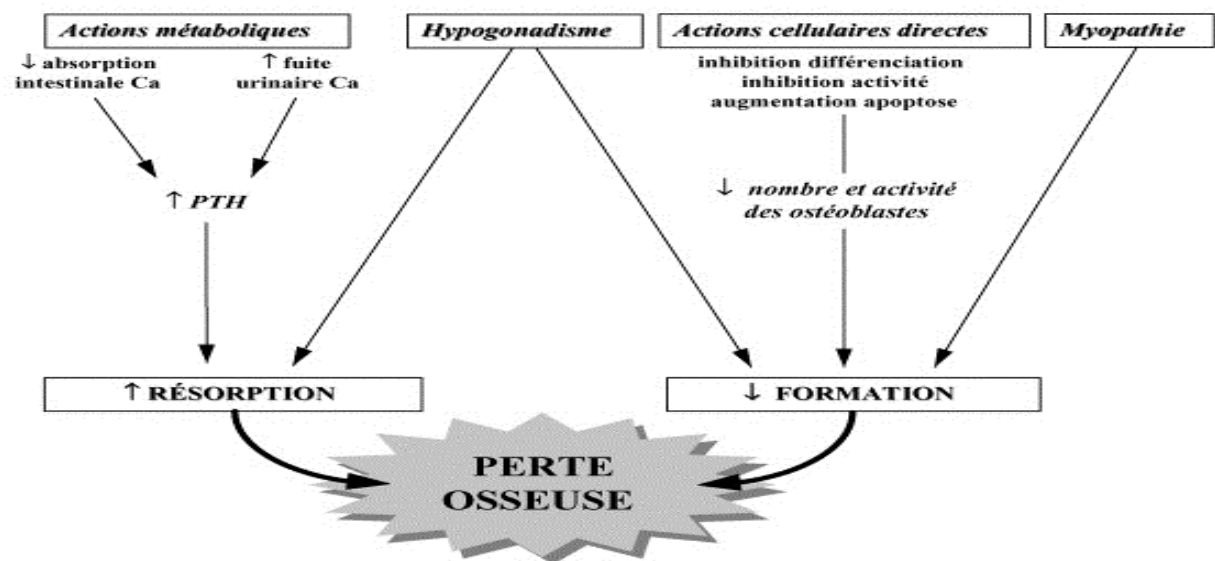


Figure 35: L'effet des glucocorticoïdes dans la perte osseuse et l'ostéoporose [96].

– Retard de croissance :

Il est causé par une diminution de production de l'hormone de croissance (GH) chez l'enfant ainsi qu'une altération de l'absorption intestinale du calcium [72]. Il peut être également dû à des lésions au niveau du cartilage de croissance surtout au cours d'une corticothérapie à longue durée.

Le risque de retard de croissance repose sur plusieurs facteurs : la posologie du traitement, sa durée et l'âge de l'enfant et il apparaît à partir de posologie de 0,3 mg/kg/jour de GC.

En effet, la taille de l'enfant à la fin de sa croissance est liée à sa taille après l'arrêt de son traitement de corticoïdes. Le rattrapage statural est souvent incomplet et inconstant [118,119].

La courbe statur pondérale est en général récupérée après une période allant de 2 à 16 semaines de l'arrêt des corticoïdes [43].

– Rupture tendineuse :

Il s'agit le plus souvent d'une faute technique qui se voit principalement au cours d'une injection intra-tendineuse. Cette complication est causée par la fragilisation des structures tendineuses fréquemment lors des infiltrations péri-articulaires mal faites ou répétées [85].

– Crampes :

C'est un effet secondaire des GC qui n'est pas rare et qui est principalement dû à une hyperexcitabilité neuromusculaire. En général, il se manifeste cliniquement par des crampes en extension au niveau des doigts des deux mains et se caractérise souvent par la régression spontanée après la réduction de la dose des corticoïdes.

Devant des crampes, il est nécessaire de s'assurer de la normalité des valeurs biologiques de la calcémie et la kaliémie [80].

– Myopathie cortisonique :

La myopathie et la fatigabilité musculaire représentent des effets indésirables fréquemment perçus au cours d'une corticothérapie prolongée : elles sont retrouvées chez 15% des patients qui ont reçu des fortes doses de glucocorticoïdes ainsi que chez les patients âgés, sédentaires et atteints de pathologies respiratoires chroniques ou oncologiques.

Son diagnostic est surtout clinique (ses manifestations biologiques, électromyographiques et histologiques sont non spécifiques).

Cette complication s'installe insidieusement et ses premiers signes apparaissent après deux à quatre semaines de l'introduction du traitement. Elle se manifeste cliniquement par une asthénie, une atrophie musculaire et une faiblesse musculaire non douloureuse qui se localise essentiellement au niveau des muscles proximaux (ceinture pelvienne).

Elle est causée par une augmentation du catabolisme, une diminution de l'anabolisme et par une raréfaction des fibres musculaires de type II et du contenu myofibrillaire.

La myopathie cortisonique peut entraver le pronostic fonctionnel et vital du patient et peut entraîner une ostéoporose cortisonique, un risque d'impotence fonctionnelle et de chute et un risque vasculaire en raison de la réduction de l'activité physique [80,82].

c – Effets cutanés :

Ces effets sont souvent rencontrés au cours de l'administration de fortes doses de corticoïdes pour une durée prolongée soit par voie systémique, topique ou par inhalation.

Ils sont liés aux activités métaboliques et immunosuppressives des GC et à leurs propriétés pharmacologiques.

Les effets d'origine métabolique sont dominés par l'apparition de vergetures, d'une hyperpilosité et d'une acné monomorphe et papulo-pustuleuse avec un retard de cicatrisation, alors que les effets immunosuppresseurs se manifestent par une tendance accrue aux différentes infections bactériennes, virales tels que l'Herpès, parasitaires comme la gale norvégienne et mycosiques telles que les dermatophytes.

D'une autre part, les effets métaboliques se caractérisent par une atrophie cutanée qui se révèle par une peau fine et fragile et par des saignements provoqués par des traumatismes minimes qui conduisent à des érosions superficielles [84].

d – Effets neuropsychiatriques :

Les effets indésirables psychiatriques engendrés par l'administration de corticoïdes apparaissent généralement au cours des dix premiers jours de traitement [68]. Ils se manifestent par des troubles de sommeil dominés par l'insomnie qui devient très pénible pour un grand nombre de patients et par une anxiété légère [80].

Les troubles graves de l'humeur tels que la dépression, la manie ou l'hypomanie ainsi que les psychoses comme les délires et les hallucinations sont exceptionnels et apparaissent de façon précoce sous des posologies fortes (généralement supérieures à 40 mg d'équivalent prednisone par jour) [48,68].

En plus, il peut exister un dysfonctionnement cognitif intéressant la mémoire déclarative ou verbale en plus d'un risque suicidaire qui ne doit pas être négligé [83]. Ces effets peuvent s'améliorer après l'arrêt du traitement, cependant une intervention médicamenteuse et une information du patient et de son entourage sont souvent primordiaux afin de contrôler les symptômes [80].

e – Effets ophtalmologiques :

Ils sont dominés par les cataractes et surtout par la cataracte postérieure sous-capsulaire qui apparaît essentiellement chez les patients à des doses de 10 mg/j. Elle est souvent asymptomatique et doit être dépistée par une surveillance ophtalmologique annuelle.

Les glaucomes, définis par une élévation de la tension oculaire, sont exceptionnels mais peuvent survenir principalement chez un terrain à risque (diabète, antécédent familial de glaucome...) [48].

Les rétinopathies séreuses centrales et les œdèmes de rétine peuvent également apparaître [83].

f – Effets gastro-intestinaux :

Les corticoïdes entraînent une dyspepsie, augmentent le risque des perforations intestinales et d'hémorragies digestives.

Cependant, ils possèdent, à faible dose, un pouvoir ulcérogène faible mais ils potentialisent l'ulcérogénicité des anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Par conséquent, ils augmentent le risque d'ulcères gastroduodénaux ce qui exige l'association d'un traitement antiulcéreux.

En outre, les GC peuvent, également, provoquer pancréatites aiguës essentiellement chez l'enfant [48].

g – Effets métaboliques :

– Glucidique :

Les corticoïdes provoquent une hyperglycémie par la stimulation de la glycogénogenèse hépatique en élevant l'expression et l'activité des 2 enzymes (la carboxylase de phosphoénolpyruvate (PEPCK) et glucose-6-phosphatase) et par l'augmentation de la néoglucogenèse protidique.

Ils entraînent également une insulino-résistance en diminuant l'usage périphérique du glucose par l'opposition à l'activité de l'insuline au niveau des différents tissus sur lesquelles elle agit par l'intermédiaire de nombreux mécanismes tels que l'activation de la dégradation de l'insuline dans le sang périphérique et la réduction de liaison à son récepteur cellulaire.

Les GC peuvent aussi stimuler, surtout après l'administration de posologies très élevées (30 mg de prednisolone par jour), les cellules alpha localisées au niveau de pancréas pour augmenter la formation de glycogène.

Par conséquent, ils aboutissent à une réduction de la tolérance aux hydrates de carbone et la survenue d'un diabète d'origine cortisonique au cours des premières semaines du traitement surtout chez les patients à risque (âge >10 ans, antécédents familiaux de diabète et une surcharge pondérale) [81,121].

– Lipidique :

Les GC entraînent une modification du métabolisme des lipides et conduisent à une action lipolytique associée une inhibition de la liposynthèse.

Ces effets provoquent une mobilisation de la graisse et une redistribution des lipides d'une façon particulière avec une prédominance facio-tronculaire et dorsale (faciès cushinoïde).

Une hypertriglycéridémie et une hypercholestérolémie sont possibles et peuvent être à l'origine d'une athérosclérose [81,90].

– Hydro électrolytique :

Les corticoïdes possèdent une action minéralocorticoïde minime qui entraînent une rétention d'eau et de sodium par réabsorption tubulaire de Na⁺ et excrétion d'ions K⁺ et H⁺ et aboutit à l'apparition d'œdèmes et d'hypertension artérielle pendant les premières 24 heures suivant l'administration du traitement.

L'augmentation de la tension artérielle est dose-dépendante (s'élève de manière progressive de 15 mm de mercure pour une dose de 80 à 200 mg/j) et elle est favorisée par l'activation du système rénine angiotensine.

L'excrétion de potassium aboutit à une hypokaliémie qui entraîne l'aggravation des insuffisances cardiaques et la survenue de troubles de rythme tels que les fibrillations auriculaires [80,81].

h – Insuffisance surrénalienne :

L'administration de la corticothérapie prolongée par voie générale est souvent associée à un risque d'insuffisance surrénalienne à l'interruption du traitement qui est dû principalement au freinage de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien [48,87].

En effet, les corticoïdes réalisent un rétrocontrôle négatif au niveau de l'axe corticotrope : ils inhibent la production d'ACTH et par conséquent la synthèse du cortisol et des androgènes surrénaliens. Le prolongement de cet effet peut aboutir à une atrophie du cortex surrénalien et ainsi, à l'arrêt brutal des GC, au risque d'une insuffisance surrénalienne aiguë. La récupération de la fonction surrénalienne se fait progressivement après l'arrêt du traitement [87].

Elle survient pour une posologie supra physiologique supérieure à 7 mg de prednisone (plus e 30 mg d'équivalent hydrocortisone) administrée pendant une période dépassant 3 à 4 semaines [88].

C'est une complication exceptionnelle qui se manifeste cliniquement par des douleurs inhabituelles abdominales, une asthénie et un amaigrissement [87].

La suppression de l'axe HHS dépend de plusieurs facteurs dont les plus importants sont le type de la molécule de GC, la posologie et la durée du traitement, le mode et l'horaire d'administration ainsi que la susceptibilité individuelle [89].

i – Anaphylaxie :

Des réactions anaphylactiques peuvent survenir exceptionnellement au cours de l'usage des corticoïdes (car les GC possèdent une activité anti-allergique importante).

Les manifestations allergiques retrouvées sont rares et sont représentées principalement par des rashes cutanés et des placards d'urticaires associés à des angioœdème, une hypotension et un bronchospasme [86].

j – Syndrome de Cushing :

Il est défini par un excès de glucocorticoïdes intéressant soit les hormones naturelles ou bien les hormones de synthèse.

De nombreuses causes peuvent être à l'origine de ce syndrome.

En effet, l'administration prolongée de fortes doses de corticoïdes de synthèse peut engendrer un syndrome de Cushing exogène ou iatrogène provoqué par le traitement.

Le syndrome de Cushing endogène est divisé en 2 entités :

- Les hypercorticismes secondaires (ACTH dépendants) : qui sont causés par l'augmentation de la stimulation de la glande surrénale par une hypersécrétion d'ACTH. Ils peuvent être dû soit à un adénome hypophysaire dans le cadre de la maladie de Cushing ou à une origine paranéoplasique qui se définit par la sécrétion ectopique de l'ACTH par des tumeurs malignes le plus souvent invisibles dans l'organisme.

- Les hypercorticismes primaires (ACTH non dépendants) : qui sont causés par une élévation autonome de la sécrétion des hormones corticoïdes par l'une ou des deux surrénales. Ils sont souvent dû soit à une tumeur surrénalienne maligne ou bénigne soit à une hyperplasie bilatérale nodulaire des surrénales.

Le syndrome de Cushing se manifeste cliniquement par plusieurs signes particuliers :

- Une prise de poids modérée
- Une redistribution de la graisse qui se manifeste par une obésité facio-tronculaire avec un faciès lunaire, un cou élargi, une bosse de bison, un comblement des creux sus-claviculaires et une distension abdominale réalisant un abdomen en tablier.
- Une amyotrophie localisée au niveau des racines des membres.
- Un érythème du visage
- Une peau mince et fragile
- Des vergetures larges et pourpres qui représentent un signe cardinal de ce syndrome.
- Une HTA avec un risque accru d'accidents thromboemboliques.
- Des troubles de la fonction gonadique avec des troubles de l'ovulation et une oligo-aménorrhée.
- Des troubles psychiques dominés par une anxiété, une irritabilité voire une dépression [92,93].

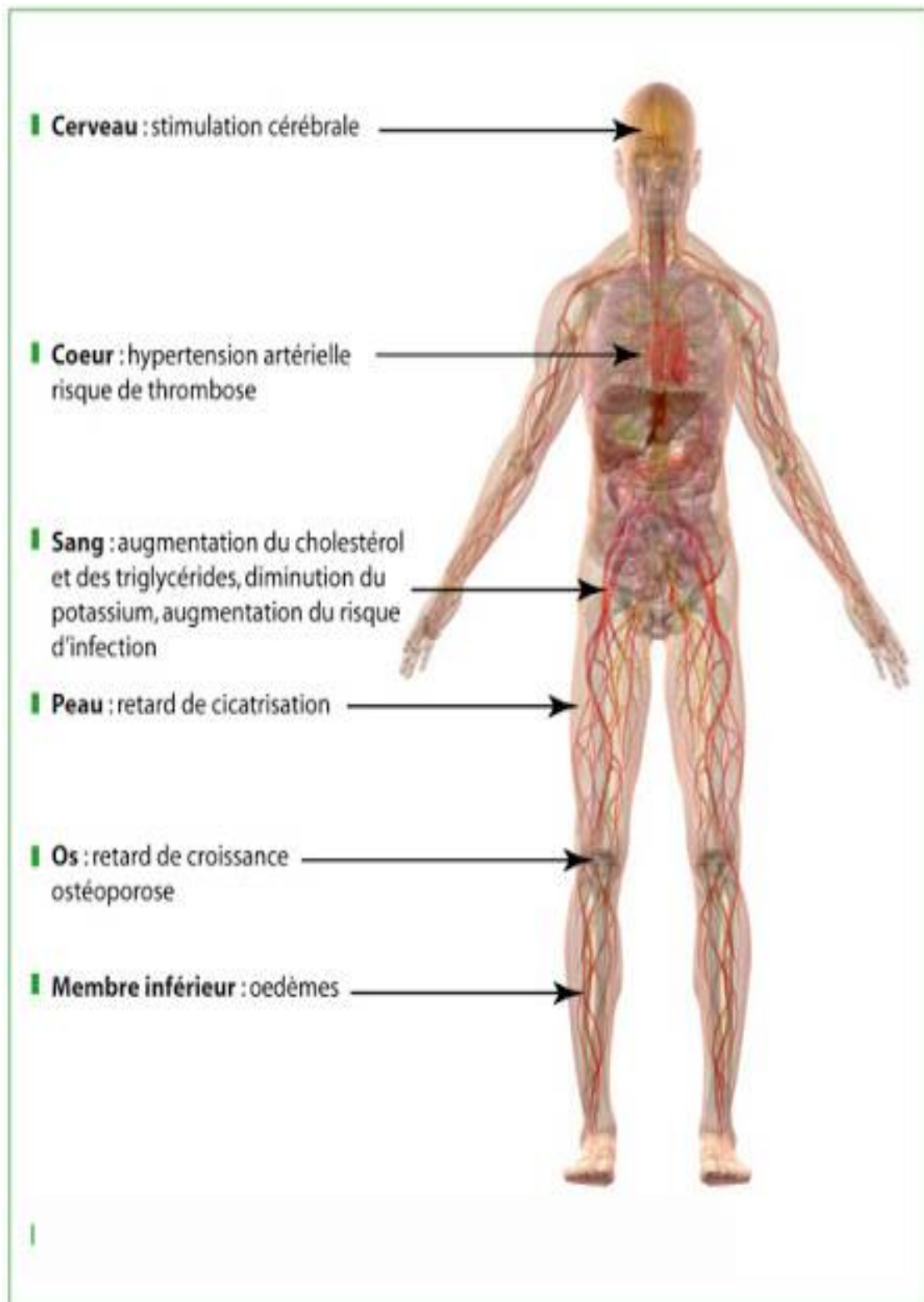


Figure 36: Les effets indésirables des corticoïdes sur le corps humain [91].

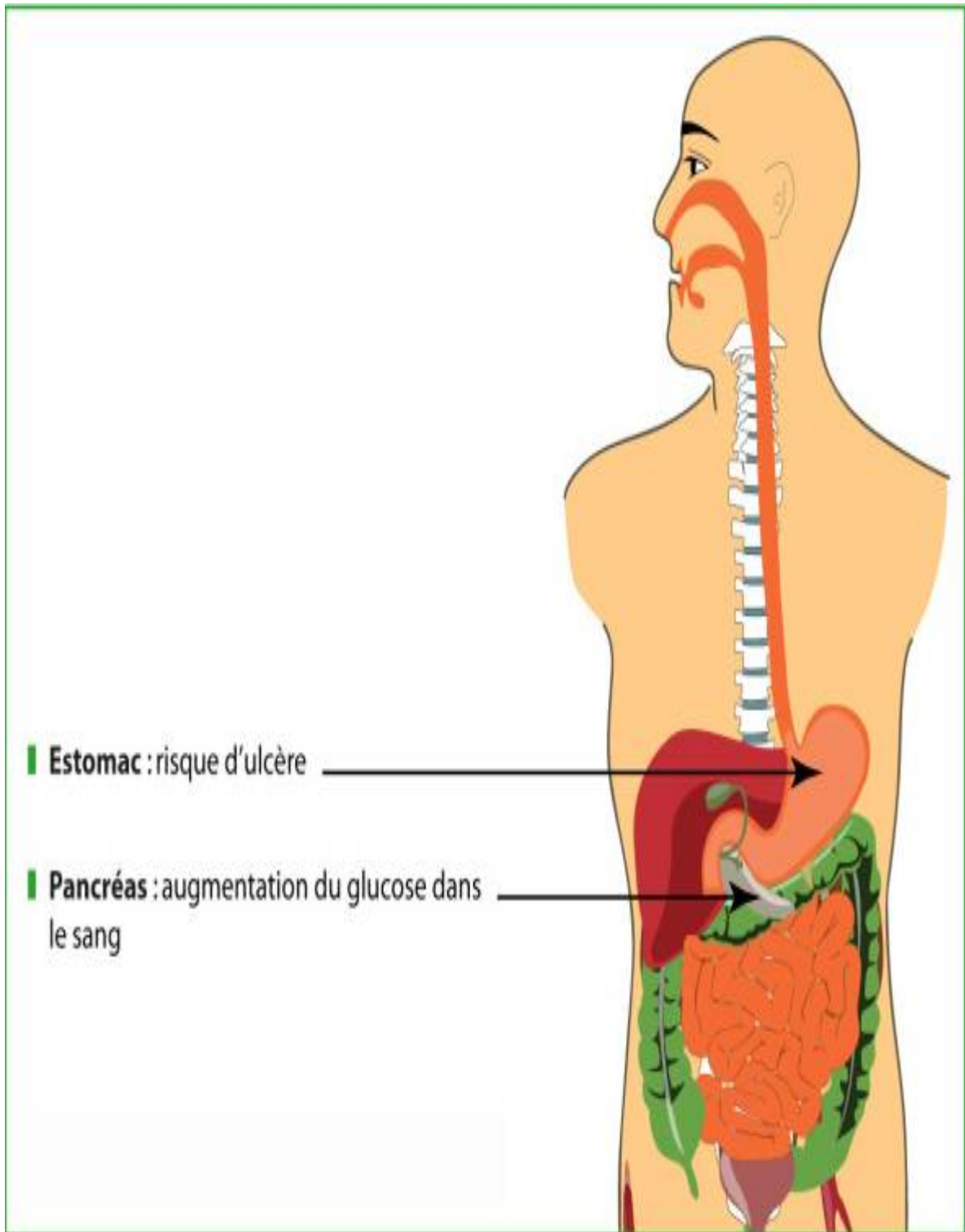


Figure 37: Les effets indésirables des corticoïdes au niveau du tube digestif [91].

Début précoce, difficilement évitable	
• Labilité émotionnelle	• Prise pondérale
• Augmentation de l'appétit	• Insomnie
Fréquence augmentée chez les patients à risque ou en raison d'un autre traitement concomitant	
• Diabète sucré	• Ulcère gastro-intestinal
• Hypertension	• Acné
Associés à des doses élevées	
• Aspect «cushingoïde»	• Ostéonécrose
• Retard de cicatrisation	• Susceptibilité accrue aux infections
• Myopathie	
Retardés, insidieux, probablement en lien avec la durée de traitement	
• Athérosclérose	• Ostéoporose
• Cataracte	• Atrophie cutanée
• Stéatose hépatique	
Rares et peu prévisibles	
• Glaucome	• <i>Pseudotumor cerebri</i>
• Pancréatite	• Psychose

Tableau 10: Les effets secondaires des glucocorticoïdes [87].

11 – Contre- Indications :

a – CI absolues :

En général, il n'existe aucune contre indication absolue des corticoïdes et essentiellement lorsqu'ils sont utilisés pour préserver le pronostic vital des patients [91,97].

Cependant, on retrouve de nombreuses situations qui contre indiquent l'usage de cette corticothérapie telles que :

- Une hypersensibilité ou une allergie à l'un des composants ou à la substance active du médicament (comprimés contenant du lactose par exemple),
- Des pathologies psychiatriques sévères non encore traitées ou non contrôlées sous le traitement car les corticoïdes peuvent entraîner un risque d'exacerbation des psychoses ou de l'état maniaque.

- Les états infectieux préexistants comme la tuberculose, la toxoplasmose et certaines mycoses, voire même des infections évolutives ou en cours du traitement qu'elles soient virales ou bactériennes dont leur virulence est majorée par l'effet immunosuppresseur des GC [91,97,98].
- Une vaccination récente soit par des vaccins vivants ou des vaccins vivants atténués comme ceux dirigés contre la tuberculose, le rotavirus, la rougeole, la fièvre jaune, les oreillons, la rubéole, la varicelle, le zona, la grippe ... et essentiellement lors de prise de doses élevées (> 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pour une période plus de deux semaines [91,97,99].
- Quelques viroses en évolution surtout l'herpès, la varicelle, le zona et les hépatites [73,91].
- Des formes particulières de psoriasis (contre indiquent absolument la prise de corticoïdes par voie générale) [69].
- D'un ulcère gastroduodéal en évolution (mais généralement on les prescrit sous couvert d'un traitement antiulcéreux) [69,97,98].

b – CI relatives :

Elles sont principalement liées aux terrains et aux antécédents des patients. Les plus importants sont :

- Le diabète insulino-dépendant et non-insulino-dépendant déséquilibré.
- L'hypertension artérielle non contrôlée.
- L'insuffisance cardiaque.
- L'ostéoporose.

Ces situations doivent être associées à des mesures adjuvantes diététiques et médicamenteuses afin de contrôler et limiter leur aggravation sous corticothérapie [48,97,98].

Cas particuliers

- Les injections intra articulaires de corticoïdes sont contre indiquées en cas de fracture ou de trouble cutané et chez les patients sous traitements anticoagulants.

- Les traitements cutanés par dermocorticoïdes sont contre-indiqués en cas d'infection.

- L'application ophtalmologique de GC est contre indiquée en cas de kératite ou de glaucome [97,98].

12 – Bilan Préthérapeutique :

Avant de débiter un traitement par les corticoïdes, un bilan pré-thérapeutique doit être réaliser et a pour but d'évaluer le terrain physiopathologique et le statut immunitaire du patient, de déterminer les risques et de déceler les différentes affections qui peuvent se décompenser sous le traitement.

Il permet également de rechercher les situations qui contre indiquent la prise de GC pour éviter l'apparition de leurs effets secondaires.

Ce bilan repose sur un interrogatoire minutieux, un examen clinique et biologique complets [48,101].

a – Clinique :

– L'interrogatoire :

L'anamnèse permet de rechercher :

- Une infection sévère persistante ou récidivante aussi bien bactérienne que virale (comme l'herpès, les hépatites.) ou mycosique.
- Antécédents psychiatriques de psychose, manie ...
- Antécédents de tuberculose latente ou active en précisant avec exactitude les traitements pris (surtout les Anti-TNF), leur durée, la date de la dernière vaccination, notion de contag tuberculeux...

- Antécédent d'une maladie systémique auto-immune telle que le lupus et les différentes vascularites.
- Notion de voyage récent ou de séjour dans des zones endémiques.
- Antécédent de cancer récent (<5 ans) ou d'hémopathies malignes.
- Antécédent de maladie neurologique telle que la SEP...
- Facteurs de risques cardiovasculaires : HTA, diabète, dyslipidémie...
- Insuffisance cardiaque congestive, pneumopathie interstitielle...
- Notion de vaccination récente par un vaccin vivant.
- Médicaments que le patient prend afin de vérifier des interactions médicamenteuses potentielles [100,103].

- L'examen physique :

Il repose sur :

- La prise des constantes vitales : FC, FR, la PA, la température, le poids et la taille.
- Rechercher les différents foyers infectieux ORL, dentaire, pulmonaire, cutané...
- Rechercher des signes infectieux généraux ou locaux.
- Rechercher des signes d'insuffisance cardiaque ou de pathologies pulmonaires ou d'auto-immunité.
- Rechercher des adénopathies [48,100,103].

b – Paraclinique :

- Bilan infectieux : repose sur

- NFS + CRP + BU
- ECBU (si BU+)

- Radio pulmonaire
- IDR à la tuberculine ou Quantiféron
- Sérologies VHB, EBV, CMV ...
- AC Anti nucléaires et anti-DNA natifs

– Bilan métabolique :

- Glycémie à jeun
- Bilan hépatique, rénal et électrophorèse des protéines sériques.
- Bilan lipidique
- ECG de repos

– Bilan ostéoporotique :

- Bilan phosphocalcique
- DMO (si durée prévisible supérieur à 3 mois) [48,100,102,103].

– Examens particuliers :

- Réaliser une radio sinus panoramique dentaire (si signes d'appel ORL ou dentaire) [102].
- Coproculture et examen parasitologique des selles (en cas de séjour récent ou chez un patient originaire d'un pays tropical).
- Cholestérolémie et magnésiémie (si traitement par la ciclosporine) [100].

Remarques :

1 – Si nécessité d'administration de corticothérapie en urgence, le bilan minimal à réaliser comporte une BU, une NFS, un ECG, une radio de thorax et un ionogramme sanguin [103].

2 – Il faut contrôler les vaccinations du patient et les mettre à jour tels que le vaccin antipneumococcique et le vaccin antigrippal [100,101].

3 – Il ne faut pas négliger les symptômes cliniques mineurs chez les immunodéprimés [100].

13 – Mesures Adjuvantes :

L'usage de la corticothérapie même à faible dose mais sur des durées prolongées peut aboutir à la survenue de nombreux effets indésirables secondaires métaboliques, osseux, ophtalmologiques voire cardiovasculaires, ce qui exige la nécessité de suivre de manière rigoureuse des mesures adjuvantes afin de prévenir, minimiser et limiter les différentes complications engendrées par les corticoïdes.

Ces mesures doivent être adaptées à plusieurs facteurs dont les plus importants sont le terrain du patient (l'âge, IMC, risque de diabète, ATCD cardio-vasculaire...), la posologie prescrite et la durée du traitement [48,73,105].

a – Mesures hygiéno-diététiques :

a – 1 - Régime alimentaire : [73].

– Un régime pauvre en sucre :

Il est recommandé de limiter voire supprimer les sucres d'absorption rapide (tels que les sodas, les bonbons, le sucre en poudre ou morceaux, le miel, le chocolat, la confiture...) afin de prévenir la survenue d'une intolérance aux hydrates de carbone voire un diabète cortico-induit. Ce régime doit être adapté en fonction des patients [105].

– Un régime pauvre en sel :

Il est préconisé de limiter les apports sodés (< 3g par jour) [104], essentiellement lorsque les posologies de corticoïdes prescrites dépassent 15 à 20 mg [105] par jour en évitant les aliments salés comme les charcuteries et les fromages ainsi que d'ajouter le sel à table dans les plats et en mettant peu de sel en cuisine.

Il permet d'éviter une hypertension artérielle entraînée par la restriction hydrosodée ainsi que des œdèmes au niveau des membres inférieurs [107].

– Un régime riche en protides :

Un régime riche en protéines et laitage est souvent recommandé afin d'éviter la fonte musculaire qui peut être induite par la corticothérapie [105].

– Un régime hypocalorique :

Il est recommandé de diminuer les apports caloriques journalières au cours d'un traitement par les corticoïdes en raison d'éviter la prise de poids cortico-induite.

Néanmoins, il est difficile aux patients de maintenir ce régime en raison de l'hyperphagie entraînée par la corticothérapie [105].

a – 2 - Activité physique :

Une activité physique régulière est préconisée chez les patients sous corticoïdes. En effet, elle permet d'éviter plusieurs effets indésirables cortico-induits comme la prise de poids, l'ostéoporose, la myopathie ou l'atrophie musculaire [104,106].

Il est recommandé de pratiquer une demi-heure de marche rapide par jour au moins 5 fois dans la semaine et elle est adaptée selon le terrain, les capacités et les limitations des patients [108].

Les corticoïdes permettent d'augmenter les capacités physiques et mentales et sont considérés donc comme des matières dopantes en limitant l'inflammation des tissus et la sensation de douleur et en fournissant le glucose nécessaire pendant l'effort [106].

b – Traitement médical associé :

- Supplémentation en potassium par voie orale si nécessaire afin de compenser la fuite de potassium dans les urines (selon le type et la dose de la corticothérapie) [69,73].

-Supplémentation vitamino-calcique : afin de prévenir l'ostéoporose cortico-induite et la déperdition osseuse et de maintenir une fonction hormonal et squelettique normale. Il est recommandé de prendre un apport calcique suffisant associé à la vitamine D. En cas d'un traitement à posologie supérieure à 7,5 mg d'équivalent prednisone par jour et de longue durée plus de 3 mois, il est conseillé d'ajouter les biphosphonates essentiellement chez les patients à risque qui permettent de fixer le calcium dans l'os [48,104].

-Correction des facteurs de risque cardio-vasculaires comme la dyslipidémie, l'HTA et le diabète ainsi que l'arrêt du tabagisme en raison de prévenir l'athérosclérose et ses complications. Chez les personnes connus diabétiques, il est nécessaire de modifier le traitement antidiabétique en fonction des doses de corticoïdes prescrits car les GC augmentent les besoins en insuline du corps [48,104].

-Prescription de Benzodiazépines en cas d'insomnie cortico-induite [104].

-Traitement anti-ulcéreux si besoin [69,73].

Prescrire le corticoïde à la dose minimale possible et envisager d'arrêter dès que possible.
Essayer d'arrêter le potentiel évolutif de la maladie sous jacente en utilisant un traitement de fond quand il existe.
Conseiller l'arrêt du tabac et de l'alcool.
Conseiller une activité physique régulière.
Eviter les facteurs de risque de chute.
Démarrer une supplémentation en calcium (1 g/j) et en vitamine D (800 UI de vitamine D naturelle, 1 µg/j d'alfacalcidiol ou 0,5 µg/j de calcitriol).
Prescrire systématiquement un bisphosphonate. Chez les femmes en période d'activité génitale, s'assurer de la prise d'une contraception efficace. Ce traitement devra être poursuivi tant que la corticothérapie est nécessaire.

Tableau 11: Les mesures à prendre avant le début du traitement lorsque la dose de la corticothérapie est au dessus de 5mg/j en équivalent Prednisone pour une période plus de 3 mois [109].

14 – Surveillance :

Les patients mis sous corticothérapie au long cours doivent bénéficier d'une surveillance rigoureuse et régulière en raison d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la corticothérapie. Elle permet aussi de rechercher les différents effets secondaires voire les complications du traitement afin de les traiter précocement.

Elle joue également un rôle important dans le dépistage des infections survenant au cours du traitement nécessitant l'association des anti-infectieux adaptés.

La surveillance dépend de la dose journalière, de la dose cumulée et du risque individuel [48].

a - Surveillance de la tolérance :

L'interrogatoire recherchera :

- L'état général et psychique du patient
- Son appétit
- Des troubles de sommeil
- L'observance de la prise régulière du traitement
- L'observance du régime
- Des signes digestifs
- Des signes ostéo articulaires
- Des signes musculaires

Cliniquement, la surveillance importera sur :

- La prise de la pression artérielle
- La prise de température
- Le poids

- La courbe de croissance chez les enfants
- Un examen cutané et la trophicité musculaire
- Un examen ophtalmologique associé à la mesure de la tension oculaire en fonction du terrain
- La recherche d'œdèmes des membres inférieurs

Sur le plan biologique, il faut réaliser :

- Une numération de la formule sanguine (NFS)
- Ionogramme sanguin à J15, M1 puis tous les 3 mois.
- Urée et créatinine
- Bilan lipidique complet à M6
- Glycémie à J15, M1, M3 et glycosurie
- Hb1AC tous les 3 mois (si présence de diabète)
- Dosage de 25-OH-Vitamines D2+D3
- Ostéodensitométrie (si signes d'appel osseux)
- Bilan phosphocalcique (calcémie et calciurie)
- Hémocultures (si fièvre) [73,101,102,104].

b - Surveillance de l'efficacité :

- Corticodépendance en observant et notant le seuil des GC administrés en mg
- Corticorésistance
- Cortico-dépendance
- La régression du syndrome inflammatoire [104].

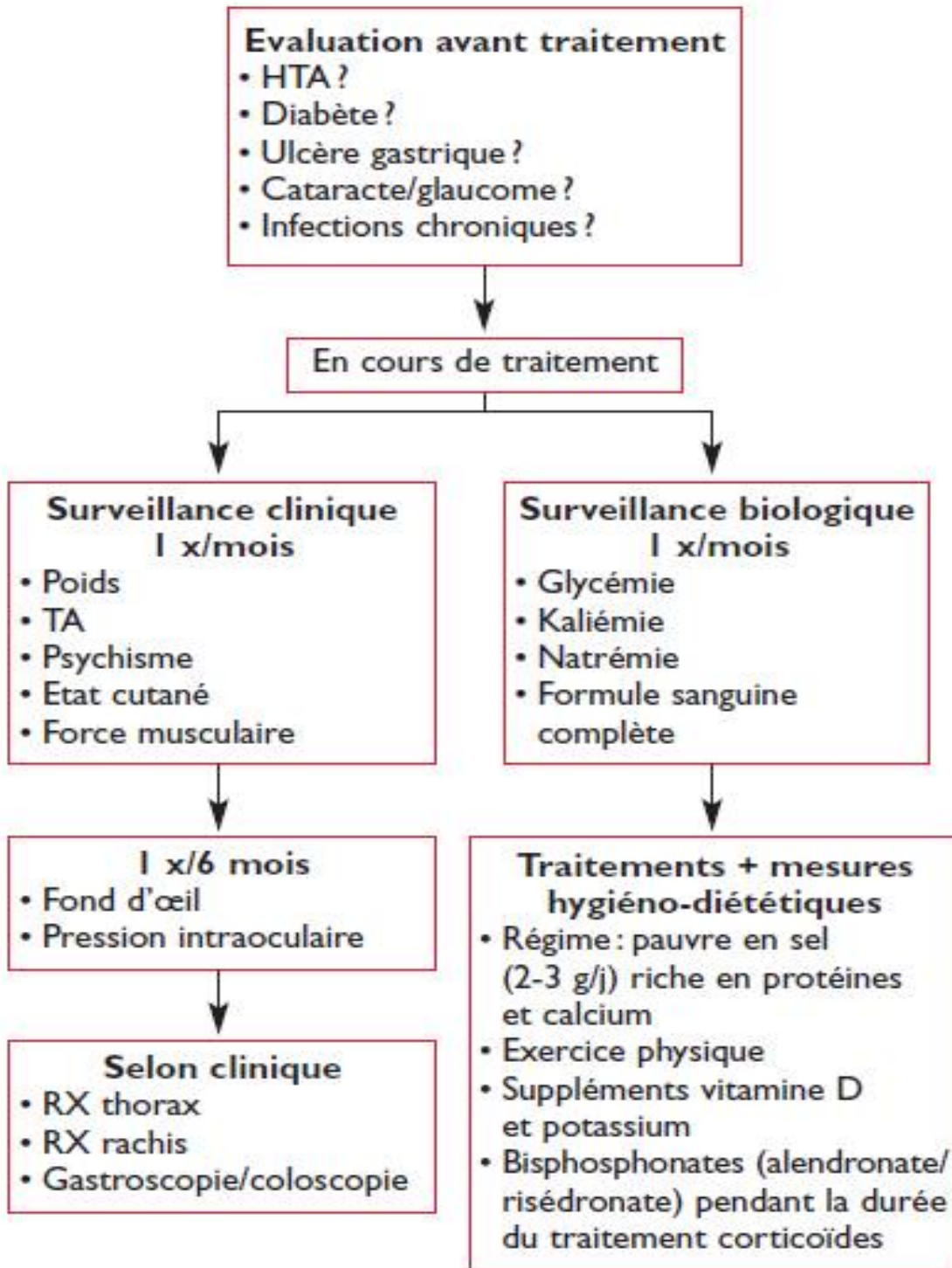


Figure 38: La surveillance des patients sous corticothérapie prolongée [87].

15 – Modalités d'arrêt de la Corticothérapie :

Lorsque la pathologie initiale du patient est stabilisée ou guérie et le contrôle de la maladie est obtenu pendant une durée d'un à deux mois, un arrêt de la corticothérapie est envisagé [48,69].

En général, deux problèmes peuvent être rencontrés au cours de la phase de sevrage des corticoïdes. Le premier risque réside dans la possibilité du rebond et de la réactivation de la maladie de base [69]. Le second risque est le plus important et il est représenté par la survenue d'une insuffisance corticotrope due à la mise au repos de l'axe hypophyso-surrénalien sous l'action de freinage du corticoïde, ce qui peut conduire à l'apparition d'une insuffisance ou défaillance surrénalienne aiguë surtout en cas d'arrêt brutal d'une corticothérapie de longue durée ou si le patient est soumis à un stress d'intensité importante.

Ce risque peut survenir pour des posologies de GC ayant une action de freinage supérieure ou égale à la dose substitutive d'hydrocortisone (au moins 5 mg de méthylprednisolone ou l'équivalent) et pour une période de traitement plus de 2 semaines.

Afin d'éviter ces risques, il est important, dès le début d'administration des corticoïdes, de réaliser un schéma de dégression approprié afin d'obtenir un sevrage complet sans complications, ainsi que de suivre des mesures simples qui se résument dans une indication posée de façon adaptée à la pathologie, une dose limitée à la posologie minimale efficace et une administration le matin en une prise unique ou de préférence un jour sur deux [110].

En effet, tant que la dose des corticoïdes reste supérieure à 5 à 7 mg d'équivalent prednisone, il n'y a pas de risque d'insuffisance surrénalienne donc le traitement doit être adapté seulement selon la maladie de base [110,112].

Il est considéré que les patients sous posologies de corticoïdes supérieures ou égales à 20 mg d'équivalent prednisone pour une durée supérieure à 3 semaines peuvent déclencher une insuffisance corticotrope au cours de la décroissance de la corticothérapie [111,112].

La réduction des doses de la corticothérapie doit être progressive. Il est recommandé de commencer par la diminution de 10% de la dose initiale de GC (par paliers de 2,5-5 mg) tous les 10 à 15 jours jusqu'à l'obtention d'une dose de 20 mg /j et ensuite de baisser de 2,5 mg tous les 8 à 15 jours jusqu'à 10 mg /j. À partir de cette posologie, la dégression doit être prudente à l'ordre de 1 mg tous les 15 à 30 jours jusqu'à 5mg/j [69,73,104].

À l'obtention de la posologie de 5mg/24h, les GC de synthèse sont remplacés par un traitement substitutif d'hydrocortisone avec une dose de 15 à 20mg/j en une seule prise le matin afin de stimuler l'axe corticotrope [73,112].

Ensuite, après 24 à 48h de l'introduction de l'hydrocortisone et avant l'arrêt total des corticoïdes, de nombreux tests sont réalisés dans le but d'évaluer la fonction hormonale et la qualité de sécrétion de l'axe corticotrope [69].

Le dosage de la cortisolémie est le premier test réaliser. Il repose sur le dosage du cortisol de 8h du matin 12 à 24h après la dernière administration d'hydrocortisone. Il permet de mesurer la quantité du cortisol physiologique sécrété par les glandes surrénales : [72].

-Si le taux du cortisol sanguin est inférieur à 85 nmol/l, il s'agit d'une insuffisance surrénale certaine qui exige le maintien du traitement substitutif d'hydrocortisone pour une période de 3 à 6 mois suivi de la réalisation d'un autre dosage de cortisolémie.

-Si le taux du cortisolémie est supérieur à 550 nmol/l, l'axe corticotrope fonctionne normalement et il n'est pas recommandé de faire des tests supplémentaires.

- Si le taux de cortisol est situé entre ces deux valeurs intermédiaires, il sera nécessaire de procéder à des tests dynamiques dont le plus important est le test au Synacthène® immédiat qui représente l'examen de choix [87,112].

Le test au Synacthène® immédiat consiste à explorer la cortico-surrénale par stimulation par l'ACTH de synthèse et à diagnostiquer ou exclure une insuffisance surrénalienne.

Ce test permet de mesurer la concentration du cortisol dans le sang avant et après une injection au Synacthène® qui est une forme synthétique d'ACTH [113]. Il se fait en plusieurs étapes :

- Pas de prise d'hydrocortisone le matin
- Puis dosage de la cortisolémie de 8h du matin
- Ensuite, réalisation d'une injection d'une ampoule de Synacthène® immédiate
- Puis, un redosage de la cortisolémie 1h après

Normalement, le taux de la cortisolémie de base est supérieur à 10 µg. Cette valeur se multiplie par 2 après l'injection de Synacthène® [104]. Trois situations sont possibles :

- Un cortisol de base normal > 10µg/dl ou 280nM/l et un test au Synacthène normal impose l'arrêt de la substitution par l'hydrocortisone.
- Un cortisol de base normal avec une réponse au test au Synacthène insuffisante justifie un arrêt de l'hydrocortisone et sa reprise en cas de stress, ou fièvre, ou chirurgie ... en plus d'une réévaluation après 3 et 6 mois.
- Un cortisol de base limite et une réponse au test au Synacthène insuffisante traduit la persistance de l'inertie corticotrope et impose une réévaluation après 3 à 6 mois associée à une éducation du patient comme étant un insuffisant surrénalien [73].

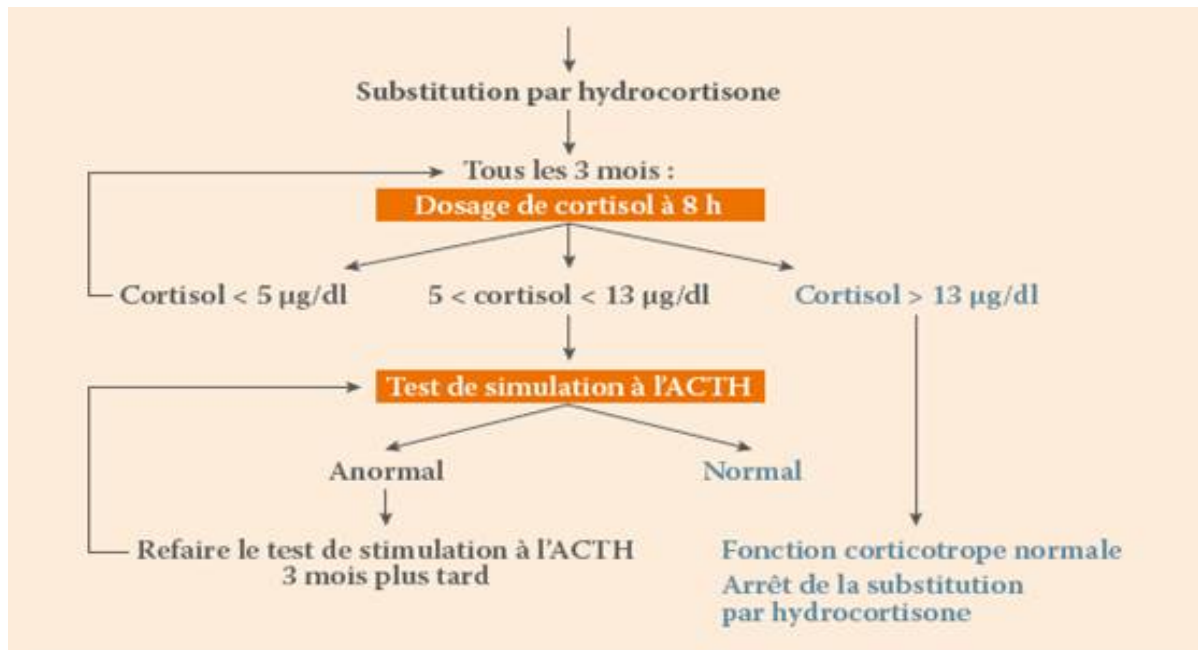


Figure 39: Tests à réaliser lors de la dégression des corticoïdes [114].

Dans certaines situations où le test au Synacthène® est normal et l'hydrocortisone est arrêtée, l'apparition de signes cliniques d'insuffisance surrénalienne chronique justifie la réalisation d'autres tests comme le test à la métopirone ou une hypoglycémie insulinique du fait qu'un certain nombre d'insuffisances corticotropes peuvent avoir une réponse au Synacthène® faussement normale [112].

Le test à la métyrapone ou métopirone repose sur l'administration, en milieu hospitalier, de la métyrapone qui exerce une action inhibitrice sur la 11 β -hydroxylase dans le cortex surrénalien qui joue un rôle important dans la conversion de 11-desoxycortisol en cortisol, ainsi elle supprime la production du cortisol et par conséquent stimule la sécrétion d'ACTH qui va entraîner l'accumulation de 11S [122]. Elle repose sur la mesure du cortisol, ACTH et 11S après une prise ou injection de la métyrapone. L'élévation de l'ACTH et du 11S (>10 μ g/dl) associée à une baisse du cortisol témoigne l'intégrité de l'axe HHS, alors que l'absence de l'augmentation de l'ACTH et du 11S déclare une insuffisance hypophysaire [123].

Le test d'hypoglycémie induite par l'insuline (ITT) repose sur l'injection de l'insuline à courte durée d'action par voie intraveineuse avec une dose de 0,1 U/kg à courte durée d'action dans le but d'atteindre une valeur de glycémie inférieure à 20 ug/l. Lorsque le taux pic du cortisol dépasse les 550 nmol/l, ce test est considéré positif [123].

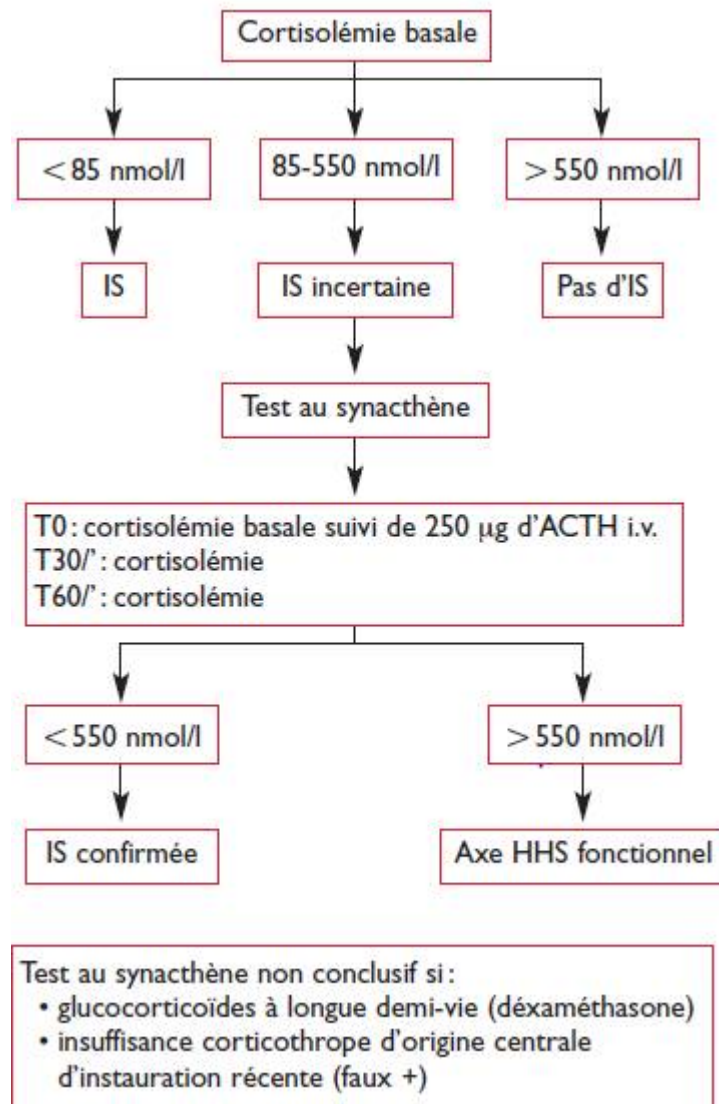


Figure 40: Tests d'évaluation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien [87].

16 – Interactions Médicamenteuses :

a – Interactions pharmacodynamiques :

En général, il faut éviter l'association des glucocorticoïdes avec les médicaments qui baissent la quantité de potassium dans le sang car elle peut entraîner la survenue des troubles du rythme cardiaque.

Parmi ces hypokaliémiants, on retrouve les diurétiques hypokaliémiants (Furosémide ...), amphotéricine B administrée par voie IV (utilisée pour le traitement de mycoses) et les laxatifs stimulants. Ces médicaments augmentent la perte de potassium et peuvent conduire à la survenue des troubles du rythme cardiaque.

L'hypokaliémie peut également favoriser les effets toxiques des digitaliques comme la digoxine et entraîner des torsades de pointes.

De cet effet, une surveillance rigoureuse des paramètres cliniques, biologiques (kaliémie) et électrocardiographique est nécessaire en plus d'une correction hydro-électrolytique si besoin avant l'administration de la corticothérapie.

En outre, plusieurs médicaments peuvent engendrer une hyperglycémie et mener, si elles sont associées aux corticoïdes, à l'apparition de diabète [69,91,115,116].

b – Interactions pharmacocinétiques :

Le métabolisme des GC peut être modifié par l'induction ou l'inhibition de l'enzyme CYP3A4. Cette dernière est localisée au niveau du foie et joue un rôle important dans le métabolisme hépatique des corticoïdes en catalysant la 6 β -hydroxylation des stéroïdes.

Par ailleurs, les différents médicaments capables d'inhiber l'action de la CYP3A4 agissent en baissant la clairance hépatique et par conséquent élèvent la concentration plasmatique des glucocorticoïdes (principalement la méthylprednisolone) ce qui va aboutir à l'augmentation de du risque des effets

indésirables. Parmi ces médicaments, on trouve certains antibiotiques tels que l'isoniazide, les antiviraux et surtout les inhibiteurs de la protéase du VIH comme le ritonavir et l'indinavir, les antiémétiques, les antifongiques tels que le kétoconazole, les agents de potentialisation pharmacocinétique (cobicistat), quelques contraceptifs oraux comme l'éthynylestradiol et le norethindrone, les macrolides tels que la clarithromycine et l'érythromycine ainsi que les antagonistes calciques et le jus de pamplemousse.

Cependant, d'autres médicaments peuvent induire l'activité de l'enzyme CYP3A4 et augmentent donc la clairance dans le foie ce qui baisse la concentration plasmatique des GC et par conséquent diminue leurs effets dans l'organisme. On peut distinguer parmi ces médicaments certains antibiotiques, des anticonvulsivants comme la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital et des antituberculeux dont le plus important est la rifampicine.

Ainsi, en cas d'association avec des inducteurs ou des inhibiteurs de l'enzyme CYP3A4, il faut modifier et adapter la dose des GC (méthylprednisolone) afin d'obtenir les actions souhaitées et d'éviter la survenue des effets secondaires.

En plus, l'association des corticoïdes avec des pansements gastriques va mener à une atténuation des effets des GC par altération de leur absorption digestive.

D'une autre part, l'administration des GC associée au lithium va entraîner une diminution de l'activité de ce dernier par clairance rénale du lithium [69,115,116].

c – Associations contre-indiquées :

Les plus importants sont les vaccins vivants atténués surtout lors de la prise de doses élevées (> 2 mg/kg/j chez l'enfant ou > 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) pour une période plus de deux semaines et au cours des 3 mois après l'arrêt du traitement par les corticoïdes car elles risquent de menacer le pronostic vital (la maladie vaccinale généralisée).

Parmi ces vaccins, on retrouve les vaccins contre la rougeole, la rubéole, la varicelle, le zona, la tuberculose... [115].

d – Associations déconseillées :

d -1 - Acide acétylsalicylique (avec une dose \geq 1g par prise et/ou \geq 3 g par jour) :

D'une part, son utilisation au doses anti-inflammatoires est responsable de l'augmentation de risque hémorragique.

D'une autre part, l'arrêt des GC et essentiellement de la méthylprednisolone (utilisée à fortes doses) va conduire à une élévation de la concentration plasmatique de salicylate et aboutir à un haut risque de toxicité par les salicylates [115].

d - 2 – Mifamurtide :

L'association des corticoïdes avec le Mifamurtide (antitumoral utilisé contre les ostéosarcomes) peut aboutir à une diminution de son efficacité [115].

e – Associations nécessitant des précautions d'emploi :

e - 1 – Anticoagulants oraux et les Antivitamines K :

Les GC sont capables de modifier le métabolisme des AVK ainsi que celui des facteurs de coagulation et peuvent augmenter le risque hémorragique lorsqu'elles sont utilisées pour une longue période à fortes doses.

En effet, plusieurs accidents hémorragiques ou thrombotiques ont été observés en cas d'association entre les GC et les AVK/AG, ce qui exige une surveillance très rapprochée par la recherche de signes cliniques d'hémorragie et par un contrôle biologique de l'INR à J2, J8 puis tous les 15 jours pendant et après l'arrêt du traitement [115].

e -2 – Antidiabétiques :

Les corticoïdes baissent la tolérance aux glucides et entraînent par conséquent une élévation de la glycémie avec la possibilité d'apparition de cétose.

En cas d'association, il faut adapter la dose des antidiabétiques pendant et après l'arrêt de la corticothérapie et conseiller l'autosurveillance journalière sanguine et urinaire.

e - 3 - Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

L'association des anti inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens peut entraîner une ulcération et une hémorragie gastro-intestinal [115].

e - 4 – Antihypertenseurs :

Les corticoïdes vont entraîner une rétention hydro-sodée qui va diminuer l'effet des médicaments hypertenseurs.

e - 5 - Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) :

Ils peuvent être responsable d'accidents hémorragiques.

e - 6 – Fluoroquinolones :

L'association de corticoïdes de longue durée avec les fluoroquinolones augmente le risque de tendinopathie et de rupture tendineuse [115].

f – Incompatibilités :

Quelques médicaments (tels que gluconate de calcium, allopurinol sodium, propofol...) peuvent avoir des problèmes de compatibilité avec certains GC et précisément l'hémisuccinate de méthylprednisolone ce qui exige une administration intraveineuse séparée de ce dernier [115].

Médicaments	Effets	Conduite à tenir
Anti-arythmiques donnant des torsades de pointe : – Bépridil – Quinidine – Sotalol – Amiodarone	Torsades de pointe (favorisées par l'hypokaliémie)	Précautions strictes si association indispensable
Non arythmiques donnant des torsades de pointe : – Fénofénil – Lidoflazine – Prénylamine – Vincamine – Sultopride	Torsades de pointe (favorisées par l'hypokaliémie)	Précautions strictes si association indispensable
Digitaliques	Troubles du rythme et de la conduction (favorisés par l'hypokaliémie)	Surveillance Supplémentation
Autres hypokaliémisants : – Amphotéricine B IV – Diurétiques hypokaliémisants – Laxatifs stimulants	Risque accru d'hypokaliémie	Surveillance Supplémentation
Anticoagulants : – Héparine – AVK	Risques hémorragiques	Surveillance
Anti-inflammatoires non stéroïdiens : – Indométacine – Phénylbutazone – Aspirine	Risque accru de troubles digestifs (hémorragie, perforation)	
Hypoglycémisants : – Insuline – Metformine – Sulfamides hypoglycémisants	Diminution de l'équilibration glycémique	Surveillance +/- renforcement du traitement antidiabétique

Tableau 12: Les différentes associations ayant une synergie avec les effets secondaires des corticoïdes [73].

Corticoïdes	Médicaments incriminés	Effet	Mécanisme	Conduite à tenir
Prednisolone Méthyprednisolone	Phénobarbital Phénytoïne Primidone Carbamazépine Rifampicine	Diminution efficacité des corticoïdes	Induction enzymatique hépatique	Adaptation posologique (si nécessaire)
Prednisone Prednisolone/ Dexaméthasone	Anti-acides	Discuté (diminution biodisponibilité des corticoïdes)	Diminution absorption intestinale	Retarder la prise d'antiacides : 1 h après celle du corticoïde
Corticoïdes	AVK	Augmentation ou Diminution effets des anticoagulants oraux	?	Surveillance +/- adaptation posologique de l'AVK
Prednisolone Méthyprednisolone	Ciclosporine	Augmentation effets des corticoïdes Augmentation possible taux Ciclosporine	Interaction croisée	Adaptation posologique Surveillance ciclosporinémie
Prednisolone	Isoniazide	Diminution taux plasmatiques d'isoniazide (surtout acétyleurs rapides)	Augmentation métabolisme hépatique et/ou clairance rénale INH	Adaptation posologique d'isoniazide si nécessaire
Prednisolone	Contraceptifs oraux	Augmentation concentrations plasmatiques des corticoïdes	Diminution métabolisme hépatique (CBC)	Adaptation posologique des corticoïdes si nécessaire (thlorique)
Corticoïdes	Lithium	Diminution de la lithémie	Augmentation clairance rénale du lithium	Éviter association si possible
Hydrocortisone	Cholestyramine	Diminution biodisponibilité du corticoïde	Diminution absorption intestinale	Retarder la prise cholestyramine/à celle du corticoïde
Méthyprednisolone	TAO Érythromycine Kétoconazole Itraconazole	Augmentation concentrations plasmatiques de méthyprednisolone	Diminution clairance méthyprednisolone par inhibition métabolisme	Adaptation posologique si nécessaire
Corticoïdes	Théophilline	Variable	Modification variable clairance de Théophilline	Surveillance théophyllinémie
Dexaméthasone	Praziquantel	Diminution taux plasmatiques de praziquantel		Éviter association si possible
Corticoïdes	Vitamine D	Diminution effets de la vitamine D	?	
Prednisone	Oméprazole	Diminution biodisponibilité des corticoïdes (suspicion clinique)	?	

Tableau 13: Les principales interactions médicamenteuses des corticoïdes [73].



Conclusion



Les hémangiomes sont définis par des proliférations bénignes et polyclonales des cellules endothéliales localisées au niveau du derme avec la formation de néovaisseaux.

Leur diagnostic est essentiellement clinique en faisant appel parfois à des examens complémentaires dominés par l'échographie et l'IRM.

L'évolution des hémangiomes chez les enfants se fait, dans la plupart des cas, vers la régression spontanée avant l'âge de 7 ans. Cependant, 10% des hémangiomes infantiles incitent un traitement souvent médical afin de limiter la survenue des complications sévères et de préserver le pronostic esthétique, fonctionnel et vital.

Jusqu'au temps présent, la corticothérapie générale constitue le traitement de première intention de la majorité des hémangiomes volumineux, de croissance rapide et compliqués.

Les corticoïdes sont administrés souvent par voie orale avec des doses initiales de 2 à 3mg/kg/j pour une durée moyenne de 5 à 6 mois avec une dégression progressive de la posologie.

En général, la molécule de choix recommandée est la prednisone ou la prednisolone en raison de son activité anti-inflammatoire importante et son action minéralocorticoïde minime.

Néanmoins, l'usage prolongée de la corticothérapie par voie générale favorise l'apparition d'effets indésirables multiples et variés en fonction des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.

De cet effet, un bilan préalable doit être réalisé avant le début de la corticothérapie afin de rechercher les contre indications et doit être associé à une surveillance minutieuse et régulière tout au long du traitement dans le but d'apprécier l'efficacité et la tolérance des corticoïdes et de repérer les effets secondaires possibles.

En plus, des mesures adjuvantes doivent être mises en place et expliquées aux patients afin d'obtenir une bonne observance et de garantir une meilleure qualité de vie.



Résumés



Résumé

Titre : Hémangiome et corticothérapie générale.

Auteur : BELHOCINE Rajae

Mots clés : hémangiome – corticothérapie – mécanismes – effets secondaires.

Les hémangiomes constituent les tumeurs vasculaires bénignes les plus fréquents chez les nourrissons et les petites enfants.

Bien que 90% des hémangiomes régressent spontanément, certains peuvent être à l'origine de nombreuses complications parfois irréversibles exigeant l'instauration d'un traitement précoce.

La corticothérapie générale représente une révolution dans le traitement des hémangiomes compliqués. Grâce à son efficacité et sa rapidité d'action, elle a amélioré le pronostic fonctionnel et vital de l'enfant.

Les corticoïdes de synthèse dérivent principalement à partir des corticoïdes naturelles grâce à des modifications au niveau de la molécule de base et acquièrent ainsi une action anti inflammatoire plus marquée, un effet minéralocorticoïde minime et des activités immunosuppressive, antiprolifératif et anti allergique importantes.

Malgré la progression des recherches, le mécanisme d'action des corticoïdes reste encore mal connu. Quelque soit leur voie d'administration, il fait intervenir la stimulation d'un récepteur spécifique qui va ensuite entraîner soit une activation ou une inhibition de plusieurs gènes cibles de la réaction inflammatoire.

Cependant et bien que la corticothérapie possède des effets bénéfiques indiscutables, elle présente de nombreux effets indésirables qui dépendent de plusieurs facteurs dominés par le terrain, la dose et la durée de traitement, ce qui explique la prescription moins fréquente des corticoïdes chez l'enfant que chez l'adulte.

Afin d'éviter ces complications, l'administration de la corticothérapie doit être réalisée avec prudence en prenant des mesures particulières préventives, diététiques et médicamenteuses et en assurant une surveillance régulière du traitement.

Abstract

Title: Hemangioma and general corticotherapy.

Author : BELHOCINE Rajae

Keywords: hemangioma - corticotherapy - mechanisms - side effects.

Hemangiomas are the most common benign vascular tumors in infants and small children.

Although 90% of hemangiomas regress spontaneously, some can cause numerous complications, sometimes irreversible, requiring early treatment.

General corticosteroid therapy represents a revolution in the treatment of complicated hemangiomas. Thanks to its effectiveness and rapidity of action, it has improved the functional and vital prognosis of the child.

Synthetic corticosteroids derive mainly from natural corticosteroids through modifications in the basic molecule and then acquire a more pronounced anti-inflammatory action, a minimal mineralocorticoid effect and significant immunosuppressive, antiproliferative and antiallergic activities.

Despite progress in research, the mechanism of action of corticosteroids is still poorly understood. Whatever their route of administration, it involves the stimulation of a specific receptor which will then lead to either activation or inhibition of several genes targeted by the inflammatory reaction.

However and although corticosteroid therapy has undeniable beneficial effects, it has many undesirable effects that depend on several factors dominated by the terrain, the dose and the duration of treatment, which explains why corticosteroids are prescribed less frequently in children than in adults.

In order to avoid these complications, the administration of corticosteroid therapy must be carried out with caution by taking special preventive, dietary and medication measures and by ensuring regular monitoring of the treatment.

ملخص

العنوان: الورم الوعائي والعلاج بالكورتيكوستيرويد العام.

المؤلفة: بلحسين رجاء

الكلمات الأساسية: الورم الوعائي - العلاج بالكورتيكوستيرويد - الآليات - الأعراض الجانبية.

الأورام الوعائية هي أكثر أورام الأوعية الدموية الحميدة شيوعًا عند الرضع والأطفال الصغار.

وبالرغم من أن 90% من الأورام الوعائية تشفى من تلقاء نفسها، إلا أن بعضها يمكن أن يسبب العديد من المضاعفات التي لا رجعة فيها في بعض الأحيان والتي تتطلب علاجًا مبكرًا. يمثل الكورتيكوستيرويد ثورة في علاج الأورام الوعائية المعقدة. بفضل فعاليته وسرعته في العمل، فقد حسن التكهن الوظيفي والحيوي للطفل.

تُشتق الكورتيكوستيرويدات الاصطناعية بشكل أساسي من الكورتيكوستيرويدات الطبيعية بفضل التعديلات على مستوى الجزيئة الأساسية وبالتالي تكتسب تأثيرًا أكثر وضوحًا كمضاد للالتهابات، وتأثيرا قشرانيا معدنيا ضئيلا وكذا أنشطة مهمة مثبطة للمناعة ومضادة للتكاثر والحساسية.

ورغم تقدم الأبحاث، فلا تزال آلية عمل الكورتيكوستيرويدات غير مفهومة جيدًا. بغض النظر عن طريقة تناولها، فإنها تعتمد على تحفيز مستقبل معين والذي سيقوم بعد ذلك بتنشيط أو تثبيط العديد من الجينات المستهدفة للتفاعل الالتهابي.

على الرغم من أن العلاج بالكورتيكوستيرويد له آثار مفيدة لا جدال فيها، إلا أنه يمتلك العديد من الآثار السلبية والتي تعتمد على عدة عوامل منها وضعية المريض والجرعة ومدة العلاج، وهو ما يفسر وصف هذه الأدوية بشكل أقل عند الأطفال مقارنة بالبالغين.

ومن أجل تجنب هذه المضاعفات، يجب اخذ الكورتيكوستيرويد بحذر من خلال اتخاذ تدابير وقائية وغذائية ودوائية إضافة إلى ضمان المراقبة المنتظمة للعلاج.



Bibliographie



- [1] Dreyfus I, Maza A, Mazereeuw-Hautier J. Quoi de neuf dans les hémangiomes infantiles ? Archives de Pédiatrie. juill 2013;20(7):809-16.
- [2] Léauté-Labrèze C, Sans-Martin V. Hémangiome infantile. La Presse Médicale. avr 2010;39(4):499-510
- [3] Item 223 : Angiomes cutanés. :16. Collège National des Enseignants de Dermatologie [Internet]. Disponible sur http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_32/site/html/cours.pdf
- [4] Hémangiome. In: Wikipédia [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=H%C3%A9mangiome&oldid=155185232>
- [5] Dr. Maya Horst, Zurich Hémangiomes chez le nourrisson : problèmes et traitement Traduction: P. Diebold, Monthey Universitäts-Kinderspital Kinderchir Steinwiesstrasse 75 8032 Zürich
- [6] Faustini K, Lam JM. Infantile hemangiomas. Can Medic Associa J. 16 avr 2013;185(7):586-586.
- [7] Goetz A. LE MICROBIOTE CUTANÉ. université de Quebec à Chicoutimi .2016.p34 [Internet]. Disponible sur : <https://www.scc-quebec.org/wp-content/uploads/2017/08/Microbiote-cutane%CC%81-Anne-Goetz-2016.pdf>
- [8] La peau - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/skin-non-melanoma/non-melanoma-skin-cancer/the-skin/?region=on>
- [9] Biga LM, Dawson S, Harwell A, Hopkins R, Kaufmann J, LeMaster M, et al. 5.1 Layers of the Skin. In: Anatomy & Physiology [Internet]. OpenStax/Oregon State University; 2019. Disponible sur: <https://open.oregonstate.education/aandp/chapter/5-1-layers-of-the-skin/>

- [10] Structures et rôles de la peau - De quoi la peau est-elle composée ? [Internet]. Figaro Santé. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/beaute/structures-roles-peau/quoi-peau-est-elle-composee>
- [11] FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.5.4.html>
- [12] Démarchez M. Biologie de la peau [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2021. Disponible sur: https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article29#outil_sommaire_4
- [13] CAP-Bac-Pro-BTS-Esthetique-Biologie-Systeme-tegumentaire-Vascularisation cutanée.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://admin.fortrainjobs.com/uploads/EC/CAP-Bac-Pro-BTS-Esthetique-Biologie-Systeme-tegumentaire-Vascularisation%20cutan%C3%A9e.pdf>
- [14] Laila BOUAOUAD, HÉMANGIOME CHEZ L'ENFANT :COMPLICATIONS, thèse en médecine, université de Rabat, 2013, p178 [Internet]. Disponible sur : <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/106/M0162013.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [15] Lo K, Mihm M, Fay A. Current Theories on the Pathogenesis of Infantile Hemangioma. *Semin Ophthalmolog.* janv 2009;24(3):172-7.
- [16] Huang JT, Liang MG. Vascular Malformations. *Pediatric Clinics North Am.* oct 2010;57(5):1091-110.
- [17] Drolet BA, Frieden IJ. Hemangiomas in Children. *Prim CARE.* 1999;9. [Internet]. Disponible sur : <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199907153410307>

- [18] Houda CHEBLI, l'hémangiome chez le nouveau né et le nourrisson a propos de quatre cas, thèse en médecine, université de Rabat, 2008, p170 [Internet]. Disponible sur : <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/1496/M1972008.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [19] Greenberger S, Bischoff J. Pathogenesis of infantile haemangioma. *British Journ Dermatol.* juill 2013;169(1):12-9.
- [20] Hamlat A, Adn M, Pasqualini E, Brassier G, Askar B. Pathophysiology of capillary haemangioma growth after birth. *Medical Hypotheses.* janv 2005;64(6):1093-6.
- [21] Bota M, Popa G, Blag C, Tataru A. Infantile hemangioma: a brief review. *Medical Pharm Rep.* 28 janv 2015;88(1):23-7.
- [22] Léauté-Labrèze C. Hémangiomes infantiles : actualités dans le traitement. *Archives de Pédiatrie.* mai 2013;20(5):517-22.
- [23] Infantile Hämangiome: Définition, évolution et fréquence [Internet]. Disponible sur: <http://www.hemangiomes-infantiles.ch/quest-ce-quun-hemangiome-infantile/>
- [24] E. Bourrat, Tumeurs et malformations capillaires du nourrisson, *La Lettre d'ORL et de chirurgie cervico-faciale*, n° 332, 2013 , [Internet]. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19456.pdf>
- [25] Netgen. Traitement des malformations veineuses chez l'adulte : rôle de la sclérothérapie échoguidée [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-586/Traitement-des-malformations-veineuses-chez-l-adulte-role-de-la-sclerotherapie-echoguidee>

- [26] Item 223 : Angiomes de la face et de la cavité buccale. :3. [Internet]. Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/chirurgie-maxillo-faciale-et-stomatologie/enseignement/stomatologie11/site/html/evaluations.pdf>
- [27] – Item 111 – UE 4 Hémangiomes et malformations vasculaires cutanées. *Annales de Dermatolo Vénérologie*. mars 2018;145:S25-31.
- [28] S. Quesnel, Hémangiome infantile parotidien : diagnostic, *La Lettre d'ORL et de chirurgie cervico-faciale* , n° 337, 2014, , [Internet]. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/21529.pdf>
- [29] Eschard C. Hémangiomes infantiles : quand explorer et actualités thérapeutiques. *Annales de Dermatol Vénérologie*. août 2015;142(8-9):476-82.
- [30] Sylvie Fraitag : Actualités sur les anomalies vasculaires de l'enfant, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris [Internet]. Disponible sur : https://www.usherbrooke.ca/cfc/fileadmin/sites/cfc/documents/COLLOQUES/2015/2015-10-31_Pathologie/08h30_SPINNER_FRAITAG_anomalies_vasculaires.pdf
- [31] hémangiomes - SFCPP, Section Française de Chirurgie plastique pédiatrique [Internet]. Disponible sur: <https://chirurgie-plastique-pediatrique.fr/page/hemangiomes>
- [32] RESERVES IU-TD. Orphanet: Hémangiome congénital non involutif [Internet]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=141179&lng=FR
- [33] RESERVES IU-TD. Orphanet: Syndrome de Kasabach Merritt [Internet]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2330

- [34] Najoui M. Le syndrome de KASABACH MERRITT (à propos d'un cas). Thèse en médecine. Université Fes, 2008, [Internet]. Disponible sur : <http://www.chu-fes.ma/le-syndrome-de-kasabach-merritt-a-propos-dun-cas/>
- [35] Casanova D, Norat F, Bardot J, Magalon G. Les complications des hémangiomes. *Annales de Chir Plast Esthét.* août 2006;51(4-5):293-9.
- [36] PHACE syndrome. In: Wikipédia [Internet]. 2021. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=PHACE_syndrome&oldid=999175408
- [37] RESERVES IU-TD. Orphanet: Syndrome PHACE [Internet]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=42775
- [38] PELVIS and LUMBAR syndromes | DermNet NZ [Internet]. Disponible sur: <https://dermnetnz.org/topics/pelvis-and-lumbar-syndromes/>
- [39] Histoire naturelle des hémangiomes infantiles | Hemangiome Infantile [Internet]. Disponible sur: <https://www.hemangiome.com/comprendre/histoire-naturelle-des-h%C3%A9mangiomes-infantiles>
- [40] Fraitag S. Tumeurs et pseudotumeurs vasculaires. Cas no 1. Hémangiome infantile. *Annales De Pathol.* août 2011;31(4):253-9.
- [41] Mouhari-Toure A, Azoumah K-D, Tchamdja K, Saka B, Kombaté K, Tchangai-Walla K, et al. Régression rapide d'un hémangiome infantile sous propranolol topique à 2 %. *Annales de Dermatol Vénérologie.* juin 2013;140(6-7):462-4.
- [42] Saka B, Téleclessou J, Akakpo S, Mahamadou G, Mouhari-Toure A, Soga Gottara W, et al. Traitement des hémangiomes infantiles au Togo. *Annales Dermato Vénér.* décembre 2018;145(12):790-2.

- [43] Boon L-M, Bataille A-C, Bernier V, Vermylen C, Verellen G. Traitement médical des hémangiomes immatures. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. août 2006;51(4-5):310-20.
- [44] Laurence. Cortisone Info : histoire de la corticothérapie et des corticoïdes [Internet]. Cortisone Info, 2019. Disponible sur: <https://cortisone-info.com/generalites/histoire-de-la-corticotherapie/>
- [45] Histoire de la médecine : la découverte de la cortisone [Internet]. Franceinfo. 2019. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/soigner/histoire-de-la-medecine-la-decouverte-de-la-cortisone_3641189.html
- [46] Nicolas Simon, LES CORTICOSTÉROÏDES : de la pharmacologie à la thérapeutique, Institut de Pharmacie, CHRU, université de Lille2. 2015,22p[Internet]. Disponible sur : https://www.jlar.com/Congres_anterieurs/jlar2015/jlar2015_cortic_simon.pdf
- [47] Le Jeune C. Pharmacologie des glucocorticoïdes. *Pres Médic*. avr 2012;41(4):370-7.
- [48] Cofer CF des E en R. Item 174 : Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. :24.2010.
- [49] Prégname. In: Wikipédia [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pr%C3%A9gnane&oldid=177023705>
- [50] G.Gomez. Cortisone et corticoïdes [Internet]. Disponible sur: <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille5/CORTICOIDES.htm>
- [51] Arafah BM. Pharmacology of Glucocorticoids. In: Levine AC, éditeur. *Adrenal Disorders* [Internet]. Cham: Springer Internat Publish; 2018. p. 67-81. (Contempor Endocrinol). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-62470-9_3

- [52] Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoïdes. In: Page CP, Barnes PJ, éditeurs. Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD [Internet]. Cham: Springer Internat Publish; 2016. p. 171-96. (Handbook of Experimen Pharmacol; vol. 237). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/164_2016_98
- [53] MaiterPD, Du bon usage des corticoïdes... :2014, 25. [Internet]. Disponible sur : <https://sites.uclouvain.be/ecu-ucl/MAITER2014.pdf>
- [54] therapeutique6an-corticotherapie2018taleb.pdf [Internet]. Disponible sur: <http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/therapeutique6an-corticotherapie2018taleb.pdf>
- [55] Corticoïde. In: Wikipédia [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cortico%C3%AFde&oldid=178771493>
- [56] Magalie BAUDRANT-BOGA, Anti-inflammatoires: Corticoïdes, Institut de Formation en Soins Infirmiers, CHU Grenoble, 2014, p17, [Internet]. Disponible sur :<https://ead-ifsu.univ-st-etienne.fr/claroline/backends/download.php?url=L3NlbWVzdHJlXzEvMDBfRmljaGVzX0RpYXBvcnFtYXNmYmF1ZHZHbnRfbWFnYWxpZV9wMDIucGRm&cidReset=true&cidReq=ONLINE>
- [57] S. BEN YOUSSEF, J. BELGUITH, R. Hadji, LES CORTICOÏDES EN MEDECINE VETERINAIRE, ECOLE NATIONALE DE MEDECINE VETERINAIRE SIDI THABET .2016, 57, [Internet]. Disponible sur : <https://pharmatox.files.wordpress.com/2016/01/corticoc3afdes-poly-2016.pdf>
- [58] La réaction inflammatoire aiguë [Internet]. MAXICOURS. Disponible sur: <https://www.maxicours.com/se/cours/la-reaction-inflammatoire-aigue/>

- [59] La réaction inflammatoire.pdf [Internet]. Collège Français des Pathologistes. 2012. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_3/site/html/cours.pdf
- [60] J. Sibia, La Lettre du Rhumatologue, Stéroïds : mechanisms of action, Les corticoïdes : mécanismes d'action, n° 289, février 2003, 9, [Internet]. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6581.pdf>
- [61] Schlienger JL. Corticothérapie prolongée chez une personne âgée et diabète. *Médecine Malad Métabol.* nov 2018;12(7):599-604.
- [62] Menarini. Le mécanisme de la réaction allergique [Internet]. Disponible sur: <https://www.menarini.fr/allergologie-reaction-mecanisme.php>
- [63] Johnson M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol.* janv 1996;97(1):169-76.
- [64] Vignes S, Wechsler B. Place de la corticothérapie brève dans les affections non malignes. *Revue De Médecine Interne.* nov 1998;19(11):799-810.
- [65] van der Velden VHJ. Glucocorticoids: mechanisms of action and anti-inflammatory potential in asthma. *Mediators Inflamm.* 1998;7(4):229-37.
- [66] Ronchetti S, Migliorati G, Bruscoli S, Riccardi C. Defining the role of glucocorticoids in inflammation. *Clinical Scien.* 31 juill 2018;132(14):1529-43.
- [67] Dussauze H, Bourgault I, Doleris L-M, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Corticothérapie systémique et risque infectieux. *Revue De Méd Interne.* déc 2007;28(12):841-51.
- [68] Jacqz-Aigrain E, Burtin P, Azevedo I, Cavaillon J, Cezard J, Czernichow P, et al. Les corticoïdes: pharmacologie et indications des cures courtes en pédiatrie. *Archives De Pédiatrie.* avr 1995;2(4):353-64.

- [69] 17.03.Regles de prescription des corticoides.pdf [Internet].2020. Disponible sur: <https://fmedecine.univ-setif.dz/ProgrammeCours/17.03.Regles%20de%20prescription%20des%20corticoides.pdf>
- [70] Czock D, Keller F, Rasche FM, H?ussler U. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids: Clinic Pharmacokinet. 2005;44(1):61-98.
- [71] Jean-Christophe Carraz, Le sevrage de la corticothérapie au long cours : protocole et fiches de conseils, thèse de pharmacie, UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER DE GRENOBLE, 1999, 122p[Internet]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01280264/document>
- [72] Melle Lindsay BASTIAN, LA CORTICOTHÉRAPIE : PRÉCAUTIONS D'EMPLOI ET CONSEILS À L'OFFICINE.ÉTUDE SUR LA QUALITÉ DE VIE DE PATIENTS SOUS CORTICOTHÉRAPIE PROLONGÉE, thèse de pharmacie, UNIVERSITE DE LORRAINE,2015, 144p, [Internet]. Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733604/document>
- [73] Chosidow O, Lebrun-Vignes B. Corticothérapie par voie générale. Annales Dermatol Vénérologie. déc 2007;134(12):942-8.
- [74] *Corticoïds : Les points essentiels [Internet]. Pharmacomédicale. 2018. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>
- [75] Demi-vie [Internet].pharmacomédicale. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/mobile/pharmacologie/devenir-normal-du-medicament-dans-l-organisme/38-quantification-du-devenir-des-concentrations-plasmatiques/80-demi-vie>

- [76] Dejean C, Richard D. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. *Revue De Méd Interne*. mai 2013;34(5):264-8.
- [77] van der Laan S, Meijer OC. Pharmacology of glucocorticoids: Beyond receptors. *Eur J Pharmacol*. mai 2008;585(2-3):483-91.
- [78] FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.14.2.html>
- [79] Pathologie et pharmacologie des récepteurs nucléaires. :3. [Internet]. Disponible sur : https://elearn.univ-tlemcen.dz/pluginfile.php/125683/mod_resource/content/1/Pharmacologie%20%20des%20r%C3%A9cepteurs%20nucl%C3%A9aires.pdf
- [80] Sailler L, Pugnet G, Arlet P. Corticothérapie systémique : les mesures d'accompagnement. *Rev Médecine Interne*. mai 2013;34(5):279-83.
- [81] Nahon S, Buyse S, Daniel F, Marteau P. Précautions de prescription des corticoïdes au cours des MICI. *Act. Méd. Int. - Gastroentérologie* (17), n° 6. 2003;5. [Internet]. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/7859.pdf>
- [82] Pauline Montigny, Jean-Paul Thissen , Bernard Lauwerys, Frédéric Houssiau, L'atrophie musculaire induite par les glucocorticoïdes : présentation clinique, mécanismes physiopathologiques et implications thérapeutiques | Louvain Médical [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.louvainmedical.be/fr/article/latrophie-musculaire-induite-par-les-glucocorticoides-presentation-clinique-mecanismes>
- [83] Gensler LS. glucocorticoids: Complications to Anticipate and Prevent. *The Neurohospitalist*. avril 2013;3(2):92-7.

- [84] Guillot B. Effets indésirables cutanés des glucocorticoïdes. *Revue Médecine Interne*. mai 2013;34(5):310-4.
- [85] Pillon F. Les corticoïdes, des modes d'administration variés selon les pathologies. *Actual Pharmac*. févr 2011;50(503):22-6.
- [86] Saraux A, Garo B, Devauchelle V, Goff PL. Choc anaphylactique aux corticoïdes : conduite à tenir. *La Lettre du Rhumatologue* - n° 264 .2000;3. , [Internet]. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/4140.pdf>
- [87] Netgen. Quand et comment arrêter une corticothérapie au long cours chez la personne âgée ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-178/Quand-et-comment-arreter-une-corticotherapie-au-long-cours-chez-la-personne-agee>
- [88] SFEndocrino. Item 255 – Insuffisance surrénale [Internet]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article.php?id=400>
- [89] admin. Insuffisances Surrénales Secondaires [Internet]. Association Surrénales. 2010. Disponible sur: <https://www.surrenales.com/insuffisances-surrenales-secondaires/>
- [90] Talar-Williams C, Sneller MC. Complications of corticosteroid therapy. *Eur Arch Otorhinolaryn* [Internet]. mai 1994;251(3). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/BF00181824>
- [91] Aurélie DESQUES - Jessica MEUNIER, Traitements corticoïdes. :26. [Internet]. Disponible sur : http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2012_Angers_Desgues_Baglin_Corticoides/res/Desgues_Baglin_Angers_papier.pdf

- [92] Orphanet.Cushing-FRfrPub8667.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Cushing-FRfrPub8667.pdf>
- [93] admin. Syndrome et Maladie de Cushing [Internet]. Association Surrénales. 2010. Disponible sur: <https://www.surrenales.com/syndrome-et-maladie-de-cushing>
- [94] Bacchetta J, Harambat J, Cochat P. Corticothérapie prolongée chez l'enfant : quelle place pour un traitement adjuvant dans le syndrome néphrotique ? Archv De Pédiatrie. nov 2008;15(11):1685-92.
- [95] Bouvard B, Legrand E, Audran M, Chappard D. Ostéoporose secondaire à la corticothérapie systémique. Revue Du Rhumato Monogr. avr 2011;78(2):69-75.
- [96] Orcel P. Prise en charge de l'ostéoporose cortisonique en 2005. Revue Du Rhumat. oct 2005;72(10-11):872-7.
- [97] Laurence. Cortisone Info : contre-indications à une corticothérapie [Internet]. Cortisone Info. 2019. Disponible sur: <https://cortisone-info.com/generalites/contre-indications/>
- [98] Topsante.com. La cortisone : définition, indications, contre-indications - Top Santé [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.topsante.com/medecine/medicaments/grandes-familles-de-medicaments/cortisone>
- [99] Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0323755.htm>
- [100] Fiches de recommandations : Bilan à réaliser et situations particulières avant la mise en route d'une biothérapie ou d'un immunosuppresseur [Internet]. CREGG. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/bilan-a-realiser-avant-la-mise-en-route-d-un-traitement-immunosuppresseur/>

- [101] Formathon - Congrès de médecine Générale [Internet]. Disponible sur: <http://formathon.fr/Formathon/573/la-corticotherapie-ange-ou-demon>
- [102] Corticoïde systémique [Internet]. MedG. 2019. Disponible sur: <https://www.medg.fr/corticoide-systemique/>
- [103] Item 326.1 - Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en première intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions - prepECN : un seul site, tout pour les ECNi [Internet]. Disponible sur: https://www.prepecn.com/reviser/fiches/item-n-326-1-prescription-et-surveillance-des-classes-de-medicaments-les-plus-courantes-chez-l-adulte-et-chez-l-enfant-connaître-pour-chacune-les-mecanismes-daction-de-classe-et-des-produits-individue_335
- [104] H. CHEMMI . Les-corticoïdes-6ème-année-medecine-2020.pdf. [Internet]. Disponible sur: <https://facscm.univ-annaba.dz/wp-content/uploads/2020/05/Les-cortico%c3%afdes-6%c3%a8me-ann%c3%a9e-medecine-2020.pdf>
- [105] Laurence. Cortisone Info : traitement par cortisone et alimentation [Internet]. Cortisone Info. 2019. Disponible sur: <https://cortisone-info.com/corticoides-et/alimentatio>
- [106] Laurence. Cortisone Info : traitement par corticoïdes et pratique du sport [Internet]. Cortisone Info. 2019. Disponible sur: <https://cortisone-info.com/corticoides-et/sport-dopage/>
- [107] Traitement par corticoïdes, quelques conseils nutritionnels | Centre Orthopédique Santy [Internet]. Disponible sur: <http://centre-orthopedique-santy.com/rhumatologie-pathologies-traitement-par-corticoides-quelques-conseils-nutritionnels/>

- [108] YM. Pers, M. Nogué et J. Martin. Corticothérapie, les médecins répondent à vos questions. CHU de Montpellier.2017.p20. [Internet]. Disponible sur : <https://www.chu-montpellier.fr/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=138177&token=ffbb401ac744395988dbb3d23b6d101adf33bf22>
- [109] Conduite pratique devant un patient allant recevoir ou recevant une corticothérapie : prévention de l'ostéoporose cortisonique: Recommandations de l'ACR 2001 [Internet]. Disponible sur: <http://www.rhumato.info/fiches-pratiques2/152-corticoides/1719-corticott>
- [110] Gonzalez K-N, Lefebvre H, Kuhn J-M. Sevrage de la corticothérapie. Médecine Thérapeut Endocrinolog. 13 janv 2000;1(3):277-83.
- [111] Kuhn J-M, Prévost G. Comment gérer l'arrêt d'une corticothérapie ? La Presse Médicale. avril 2014;43(4):453-9.
- [112] Cours [Internet]. Item 255 : Insuffisance surrénale. CEEDMM . 2011. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item255/site/html/3.html>
- [113] Test au synacthène [Internet]. Maladies Surrénales. 2019. Disponible sur: <https://www.maladies-surrenales.fr/2019/04/28/test-au-synacthene-2>
- [114] Alain P. L'arrêt de la corticothérapie : pourquoi tant d'hétérogénéité ? . La Lettre du Rhumatologue, N° 436. 2017.p3 [Internet]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/26104.pdf>
- [115] Résumé des caractéristiques du produit - SOLUMEDROL 1 g, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69424357&typedoc=R>

- [116] Laurence. Cortisone Info : cortisone et interaction médicamenteuses [Internet]. Cortisone Info. 2019. Disponible sur: <https://cortisone-info.com/generalites/interactions-medicamenteuses/>
- [117] J.-L. Schlienger, corticothérapie, *Diabétologie : 55 démarches cliniques en pratique médicale courante, chapitre 40*. 2017. Elsevier Masson SAS
- [118] 3. Hormone de croissance- Corticothérapie et AJI [Internet]. studylibfr.com. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/801499/3.-hormone-de-croissance-corticothérapie-et-aji>
- [119] Koné-Paut I. Corticothérapie prolongée chez l'enfant : comment réduire les effets secondaires ? *Archiv De Pédiatrie*. mai 2001;8:233-5.
- [120] Réaction de Liebermann-Burchard. In: Wikipédia [Internet]. 2021. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=R%C3%A9action_de_Liebermann-Burchard&oldid=178676074
- [121] Drucis M, Irga-Jaworska N, Myśliwiec M. Steroid-induced diabetes in the paediatric population. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metabol*. 2018;24(3):136-9.
- [122] Test à la Métopirone [Internet]. Maladies Surrénales. 2020. Disponible sur: <https://www.maladies-surrenales.fr/2020/01/28/test-a-la-metopirone/>
- [123] F. Duron & Coll ,endocrino.pdf [Internet]. 2006, p311. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/endocrino.pdf>

Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 140

سنة : 2021

الورم الوعائي والعلاج بالكورتيكوستيرويد العام

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة رجاء بلحسين

المزودة يوم 01 يناير 1996 بسيدي قاسم

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الورم الوعائي؛ العلاج بالكورتيكوستيرويد؛ الآليات؛ الأعراض الجانبية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد العالي بنتهيلا

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية