

UE 11 Appareil Locomoteur
Pr. BRUZZONI GIOVANELLI
Le 15/03/17 de 15h30 à 17h30
Ronéotypeuse : Noémie Abitbol
Ronéoficheuse : Emmanuelle Touze

Cours n°18 – UE11
Bases pharmacologiques des médicaments :
AINS, corticoïdes et pharmacovigilance

*Selon le prof, tous les cours de pharmacologie en loco sont sous forme de QCMs.
L'essentiel des questions qui sont susceptibles de tomber se trouvent dans les 6 dernières diapos du prof. Le reste est à savoir mais n'est pas à connaître par coeur pour les partiels !!*

I. La réaction inflammatoire

- A) Les phases de la réaction inflammatoire
- B) Les traitements anti-inflammatoires
- C) Marqueurs de l'inflammation chronique

II. Les AINS

- A) Mécanismes d'action
- B) Propriétés
- C) Effets indésirables
- D) Principes d'utilisation en rhumatologie
- E) Interactions médicamenteuses
- F) Précautions particulières

III. Les Glucocorticoïdes

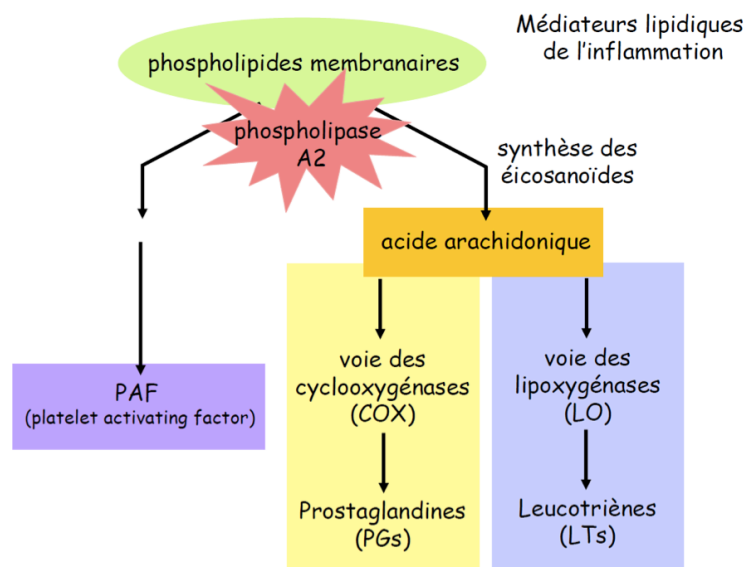
- A) Synthèse
- B) Propriétés
- C) Mécanismes d'action
- D) Relation structure-activité
- E) Utilisation thérapeutique
- F) Effets indésirables et interactions
- G) Arrêt du traitement et sevrage

I. La réaction inflammatoire

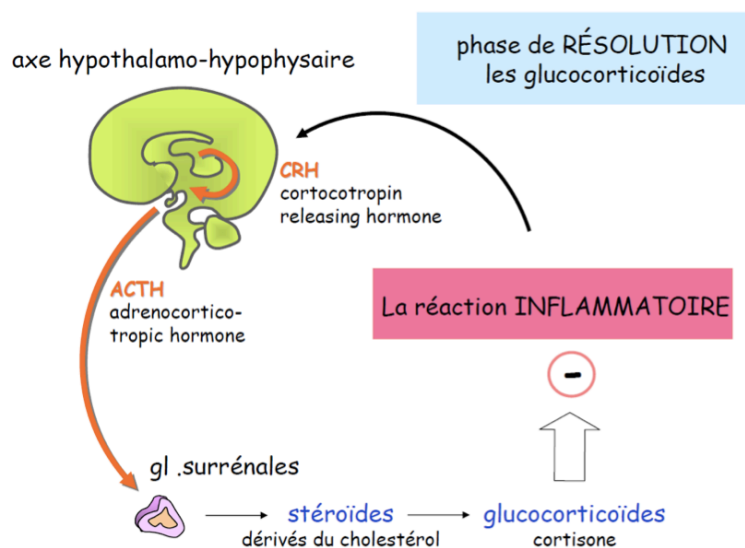
- L'immunité naturelle repose sur les barrières naturelles et sur la mise en jeu d'une réaction inflammatoire précoce à toute agression quelle qu'en soit la cause.
- Elle peut être de 2 formes :
 - **Aiguë** (qqes heures à qqes jours), **locale** avec une réponse **adaptée**
 - **Chronique** (qqes semaines à qqes années), **générale** avec une réponse **inadaptée** ou **mal contrôlée**. C'est cette forme de réaction inflammatoire qui est pathologique, délétère pour l'organisme et nécessite un traitement

A) Les phases de la réaction inflammatoire

- **Signes cliniques :**
 - Locaux : rougeur, chaleur, douleur gonflement
 - Généraux : fièvre, asthénie, amaigrissement
- **Phase d'initiation : phase vasculaire**
 - Réaction locale immédiate
 - Activation d'effecteurs primaires :
 - **Plaquettes**, système **de coagulation**, système **contact**, système **du complément**.
 - Ces systèmes permettent la production de médiateurs **vasoactifs** (sérotonine) et **nociceptifs** (bradykinine et anaphylatoxine) à l'origine des signes cliniques locaux.
- **Phase d'amplification : phase cellulaire**
 - Libération de **molécules chimiotactiques** (médiateurs lipidiques, cytokines, chimiokines, anaphylatoxines)
 - Molécules permettant un **recrutement** d'effecteurs de l'inflammation.
 - Une fois activée, la cellule inflammatoire subit :
 - Une **dégranulation** des médiateurs **préformés** (amines vaso-actives, sérotonine, histamine) responsables de l'effet **vasoactif** (vasodilatation)
 - Une **libération** de médiateurs **néoformés** (médiateurs lipidiques, PAF, prostaglandines, etc.) responsables de l'effet **vasoactif** et **chimiotactique**.
 - Les **prostaglandines** (PG) sont des facteurs lipidiques dérivant de phospholipides membranaires, synthétisés par les cyclooxygénases (COX), ciblés par les AINS pour limiter l'inflammation.



- Les **cytokines pro-inflammatoires** ($TNF\alpha$, $IL1\beta$, $IL6$) agissent :
 - o A distance au niveau du **foie** (fabrication accrue des protéines de l'inflammation comme la CRP), du **SNC** (fièvre, anorexie, amaigrissement), des **vaisseaux** (diapédèse et effet vasoactif), des **leucocytes** (produisant des effecteurs toxiques)
 - o Et localement en activant des **cellules de l'inflammation** (phagocytose, lyse cellulaire, effet bactéricide, etc.).
- **Phase de résolution/réparation : restauration de l'intégralité du tissu agressé**
 - Mise en place d'un **système de contrôle** (cytokines anti-inflammatoires, anti-protéases, anti-radicaux libres, anti-médiateurs lipidiques)
 - Système permettant ainsi un **remodelage du tissu** : macrophages et fibroblastes (dégradation de débris), facteurs de croissance, néovascularisation et équilibre entre synthèse et dégradation de protéines matricielles.
 - Clôture de la phase de résolution par production de **corticotropine (CRH)** agissant sur l'**axe hypothalamo-hypophysaire** et induisant la production de glucocorticoïdes (cortisone) par les surrénales (hormone vitale de stress et éveil, ayant une activité anti-inflammatoire)



B) Les traitements anti-inflammatoires

- **Anti-histaminique** : inhibition de la vasodilatation, réponse locale et immédiate
- **Anti-inflammatoires et immunosuppresseurs** (corticoïdes de synthèse – activité majorée par rapport aux glucocorticoïdes naturels) :
 - Inhibition de :
 - o Synthèse des cytokines pro-inflammatoires
 - o Production de médiateurs lipidiques
 - o Protéases
 - o Synthèse de NO
 - o Perméabilité vasculaire
 - Effets indésirables : diabète sucré, rétention hydrosodée, effets secondaires digestifs, ostéoporose
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** : inhibition de la COX
 - Effet anti inflammatoire, antalgique et antipyrétique
 - Effets indésirables : irritation de la muqueuse gastro-intestinale protectrice, risque d'ulcération
- **Action sur les cytokines pro-inflammatoires** : antagonistes des cytokines ($TGF\beta$, $IL10$), récepteurs solubles, Ac anti-cytokine. On aboutit à un défaut d'accès au récepteur membranaire

C) Marqueurs de l'inflammation

- Synthèse excessive des protéines de l'inflammation par le foie (**CRP**, haptoglobine, fibrinogène), par les macrophages (ferritine) ou lymphocytaire (γ -globulines).
- Augmentation de la **vitesse de sédimentation (VS) globulaire** (car \uparrow des protéines de l'inflammation)
- Donc, deux outils cliniques principaux pour l'évaluation de l'inflammation :
 - Le **taux sanguin de CRP**, protéine avec cinétique rapide et demi-vie très courte (< 1 jr), permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement (diminution rapide si traitement efficace)
 - La **VS**, cinétique lente permettant de voir la réponse à long terme d'une maladie.

/!\ Dans les situations d'anémie et de grossesse la VS augmente physiologiquement, indépendamment du CRP

II - Les AINS

- Les AINS regroupent un ensemble de médicaments symptomatiques inhibiteurs de la synthèse des PG.
- La diminution de la synthèse des PG par les AINS est consécutive à l'inhibition plus ou moins sélective des iso-enzymes de la cyclo-oxygénase (COX).

A) Propriétés thérapeutiques et pharmacologiques (+++)

- **Action antipyrétique** : les AINS diminuent la fièvre quelle qu'en soit l'origine : infectieuse, inflammatoire ou néoplasique
- **Action antalgique** : les AINS sont efficaces sur un large éventail de syndromes douloureux par excès de nociception :
 - **Aigus** : douleurs dentaires, postopératoires, post-traumatiques, céphalées ou migraines, coliques néphrétiques, pathologie ORL, etc.
 - **Chroniques** : affections rhumatologiques dégénératives, douleurs néoplasiques (où ils forment avec le paracétamol le premier palier de la stratégie thérapeutique préconisée par l'OMS)
- **Action anti-inflammatoire** :
 - Cette action porte principalement sur la **phase vasculaire** de la réaction inflammatoire (responsable des signes cliniques locaux à l'origine de l'impotence fonctionnelle).
 - Elle est mise à profit au cours des **accès aigus microcristallins** (goutte, chondrocalcinose) et des **rhumatismes inflammatoires chroniques** (polyarthrite rhumatoïde et spondylarthropathies).
 - Elle requiert généralement des posologies plus élevées que celles nécessaires pour autres actions.
- **Action antiagrégante**
- Le paracétamol est de même un traitement symptomatique de premier palier, inhibant les COX au niveau central, mais il faut savoir que celui-ci n'a qu'une action antipyrétique et antalgique (PAS d'action anti-inflammatoire!!). Ce n'est pas un AINS.

B) Mécanismes d'action

- Le mécanisme d'action est quasiment similaire pour tous les AINS : inhibition de façon **réversible** et **compétitive** (avec l'acide arachidonique) des **COX** sur leur site actif.

- Les COX sont de deux types :
 - **COX 1** :
 - **Ubiquitaires**, exprimées constitutivement dans toutes les cellules de l'organisme.
 - Sous l'effet d'un **stimulus physiologique** elles produisent des PG indispensables au maintien de la **muqueuse gastrique**, à la **fonction rénale** et aux **plaquettes**.
 - **Inhibition** : effet **antithrombotique** (anti-agrégant plaquettaire) et effets indésirables (toxicité gastrique...)
 - **COX 2** :
 - Inductibles, exprimées par les cellules inflammatoires (macrophages) sous l'effet d'un **stimulus pathologique**.
 - Elles permettent la fabrication de **médiateurs inflammatoires**, des **protéases**
 - **Inhibition** : effet **anti-inflammatoire**, **antalgique** et **antipyrétique** = effet recherché
- Cas particulier : **Aspirine**. Contrairement aux AINS classiques (Ibuprofène, etc.), elle inhibe de façon **irréversible** les COX par une **acétylation**. De ce fait, après une prise d'aspirine, les plaquettes sont irréversiblement abîmées, il faut donc attendre une nouvelle génération de plaquettes pour pouvoir coaguler.
- La **sélectivité** des AINS **dépend de la dose**. Par exemple l'Aspirine à faible dose aura un effet anti-COX 1 sélectif, alors qu'à des doses plus élevées, on retrouve un effet anti-COX 1 préférentiel (inhibition de COX 1 mais pas seulement).
- Il existe des **inhibiteurs sélectifs de la COX 2**, les **coxibs** (célécoxib, étoricoxib), utilisés par voie orale. Ils agissent à dose minimale et à période la plus courte possible. Cependant, ils ne sont quasiment pas utilisés car trop dangereux. Les COX classiques, non sélectifs, restent le plus utilisés, associés à des protecteurs gastriques.

C) Effets indésirables

- Tous les AINS exposent virtuellement aux mêmes complications. L'incidence d'un effet indésirable donné dépend de la **nature** de l'AINS et souvent de sa **posologie** ainsi que du **terrain** du malade et des **médicaments associés**.
- Les facteurs physiopathologiques et pharmacologiques favorisant la survenue des accidents graves constituent les principales contre-indications et précautions d'emploi des AINS.

Principaux effets indésirables :

- **Digestifs** (même pour les Coxibs) :
 - **Dyspepsie, douleurs, brûlures épigastriques, nausées** (manifestations fonctionnelles fréquentes et rapidement résolutives à l'arrêt, elles sont mal corrélées à l'existence de lésions de la muqueuse gastroduodénale)
 - **Hémorragies digestives** par inhibition de la fonction plaquettaire (oesophagite, ulcère GD, diverticulites)
- **Hépatiques** :
 - Élévation des transaminases
 - Hépatite cytolytique
 - Syndrome de Reye : atteinte cérébrale non inflammatoire et atteinte hépatique. Maladie rare et potentiellement mortelle. Enfants atteints de virose, en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale, recevant de l'aspirine.
- **Toxicité Rénale** : par diminution du débit sanguin rénal, commune à TOUS les AINS.
 - Néphrite interstitielle immuno-allergique
 - Insuffisance rénale oligo-anurique (fréquemment liée à l'indométacine)
 - Néphropathie aux AINS (après utilisation prolongée à fortes doses)
- **Cutanés** : érythème, urticaire, toxidermie (décollement de la peau)
- **Accidents thrombotiques** : (Infarctus Aigu du Myocarde, AVC) par ↑ de la PAS (surtout pour les coxibs)

- **Hématologiques** : effet antiagrégant plaquettaire, pancytopenie, anémie
- **Bronchopulmonaires** : contre indication en cas d'asthme car favorise bronchospasme . (aspirine)
- **Neurosensoriels** : bourdonnements d'oreille et céphalées, vertiges, baisse de l'acuité auditive, atteinte cornéenne, troubles psychiques.

Le paracétamol présente moins d'effets indésirables

D) Principes d'utilisation en rhumatologie

- Le recours aux AINS ne s'impose en pratique que lors des rhumatismes inflammatoires (les spondylarthropathies surtout).
- Ils constituent une **alternative aux autres analgésiques** lorsque ceux-ci sont inefficaces, contre-indiqués ou mal tolérés.
- Le **paracétamol** reste à cet égard l'**antalgique de première intention** dans la plupart des syndromes douloureux d'intensité modérée, notamment chez le sujet âgé.
- D'ailleurs il est souvent préférable d'employer un corticoïde à faible dose par voie orale dans la polyarthrite rhumatoïde chez un patient à risque digestif ou rénal vis-à-vis des AINS.
- La décision thérapeutique repose donc sur un **choix empirique** qui doit tenir compte de la **variabilité individuelle** (réponse thérapeutique, tolérance). S'agissant de médicaments purement symptomatiques le traitement doit être interrompu pendant les périodes de rémission.

E) Interactions médicamenteuses

- **Pharmacocinétique** :
 - L'inhibition de la synthèse des PG entraîne une **diminution de la perfusion rénale**, d'où une **diminution de l'excrétion** du **Lithium** et de la **Metformine**
 - **Potentialisation du Méthotrexate** en modifiant sa liaison aux protéines plasmatiques
 - Interactions avec les médicaments dont la métabolisation dépend du **CYP3A4** :
 - Kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4
 - Rifampicine, puissant inducteur des enzymes du CYP
- **Pharmacodynamique** :
 - **Anticoagulants oraux (warfarine)** : perturbation de la fonction plaquettaire
 - **Diurétiques, IEC et AATII** (inhibiteurs de l'angiotensine II) : les AINS peuvent diminuer l'effet AHT (antihypertenseur)
 - **Ciclosporine et tacrolimus** : les AINS peuvent augmenter leur effet néphrotoxique
 - **Sulfamides hypoglycémiantes** : à éviter l'administration simultanée, adaptation des posologies

F) Précautions particulières (+++)

- **Grossesse allaitement** :
 - Potentiel **térogène** (coxibs)
 - En inhibant Cox-2, les AINS exercent une **activité tocolytique** (diminution des contractions utérines) et exposent le fœtus à une **fermeture prématurée du canal artériel** et à une **insuffisance rénale** à partir du 6ème mois
- **Enfants** :
 - **Syndrome de Reye** (cf plus haut)
 - **Maladie de Widal** (triade asthme, intolérance à l'aspirine et polyposé nasale, avec en général sinusite hyperplasique, étroitement liée à des anomalies du métabolisme de l'acide arachidonique, en partie génétiques, probablement aussi liées à l'âge et faisant intervenir le système immunitaire)

- **Sujet âgé** : HTA, risque de perforation diverticulose colique, nécessité d'associer l'AINS à un inhibiteur de la pompe à protons (lansoprazole, oméprazole)
- Les AINS sont à éviter chez les **asthmatiques**, les patients présentant des **entérocolopathies inflammatoires**, les patients sous **anticoagulants** et avec antécédents d'**ulcère gastroduodénal**.

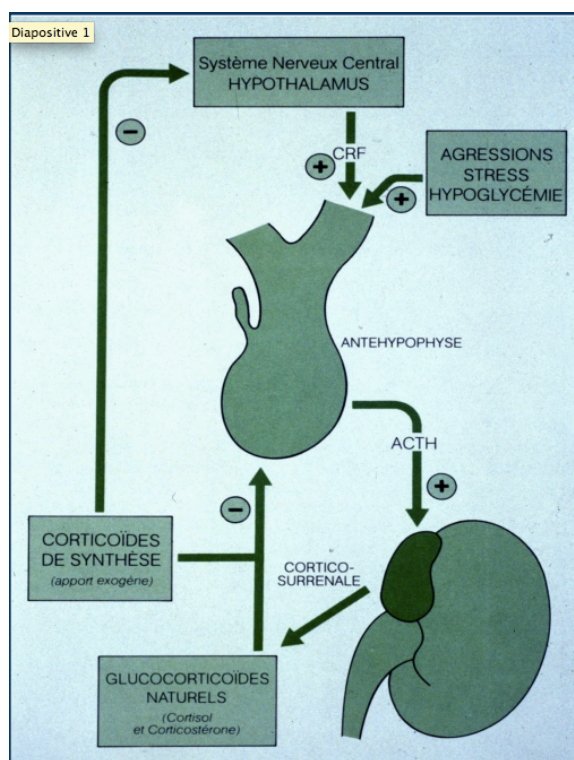
III - Les Glucocorticoïdes

Il existe deux sortes de corticoïdes au niveau de la surrénale :

- Les **minéralocorticoïdes** (MC) (rôle dans la rétention hydrosodée)
- Les **glucocorticoïdes** (GC) (propriétés anti-inflammatoires, anti-allergiques, immunosuppressives)

Les GC de synthèse ont une activité anti-inflammatoire plus puissante et une activité minéralocorticoïde moindre. Ils sont administrés par vo en général mais par IV aussi en cas d'urgence.

A) Principe général de la freination de l'axe hypothalamohypophysaire par les glucocorticoïdes



Les GC exercent un **rétro-contrôle négatif** sur la sécrétion de l'axe corticotrope. Ce mécanisme est à prendre en compte en thérapeutique : les molécules de synthèse sont plus puissantes et exercent donc ce feedback de manière plus intense. Il est donc nécessaire de réaliser une **décroissance** à l'arrêt du traitement car un arrêt brutal provoque la mort en moins de 24h par absence de sécrétion de cortisol.

B) Cortisol : Effets physiologiques et pharmacologiques

- **Métaboliques** :
 - **Anabolique** : Foie
 - **Catabolique** : Muscle, Adipocyte, Os, Tissu Conjonctif

- **Anti-inflammatoires** :
 - ✎ Perméabilité capillaire
 - ✎ Adhésion (macrophages et granulocytes)
 - ✎ Phagocytose
 - ✎ Bradykinine
 - ✎ Protéases
- **Immunosuppresseurs** :
 - Lymphocyte T
 - Interleukines 1, 2, 3, 6 etc
 - TNF-alpha
 - Interleukine cérébrales (contrôle de la T corporelle)

C) Mécanismes d'action

- Les récepteurs des corticoïdes sont des **récepteurs intracellulaires homodimériques**.
- En l'**absence d'hormone** ces récepteurs sont présents dans le cytoplasme sous forme **monomérique, inactivés** par des **protéines inhibitrices**.
- La liaison du ligand provoque leur dimérisation et leur translocation vers le noyau pour agir sur la **transcription des gènes cibles**.
- Certains corticoïdes agissent sur des récepteurs **membranaires**, en utilisant la voie des 2nd messagers, et provoquent des réponses rapides.
- Les corticostéroïdes ont la même affinité pour les récepteurs des minéralocorticoïdes (MR) que l'aldostérone. Toutefois il est possible de **maintenir la spécificité de l'aldostérone pour le MR**, face aux niveaux beaucoup plus élevés de glucocorticoïdes circulants :
 - Les récepteurs des MC sont confinés dans les organes excréteurs (rein, colon, gl. salivaires et sudoripares) : **localisation différente des récepteurs** pour les MC et les GC.
 - L'iso-enzyme type 2 de la 11-B-hydroxystéroïde déhydrogénase (également présente dans ces organes) transforme les GC en **cortisone inactive**, incapables de lier les récepteurs aux MC. Une réaction inverse a lieu dans le foie et les adipocytes.
- Les GC exercent leur action via des mécanismes directs et indirects :
 - **Mécanismes directs** : faisant intervenir les récepteurs aux GC (GCR) largement distribués dans le corps.
 - Augmentation de la synthèse de protéines anti-inflammatoires
 - Blocage de la synthèse des protéines pro-inflammatoires (notamment cox2).
 - **Mécanismes indirects** : ils sont indépendants des GCR et empruntent les voies de signalisation comme NF-kB. On observe donc d'autres effets immédiats des GC, tels l'interaction avec les catécholamines pour induire une dilatation de la musculature vasculaire et bronchiale ou la lipolyse.
- Le principal effet des GC est l'effet anti-inflammatoire. Pour cela ils agissent en :
 - Induisant la **synthèse** de la **lipocortine** qui inhibe l'enzyme qui fabrique l'acide arachidonique (précurseur des PG)
 - **Inhibant la COX2**

D) Relation structure-activité (RSA)

- On caractérise les glucocorticoïdes de synthèse par deux paramètres :
 - La demi-vie **plasmatique** (temps pour que la concentration plasmatique soit divisée par 2)
 - La demi-vie **biologique** (qui correspond au temps de rétro-contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire). Cette dernière est celle qui caractérise le mieux l'action des GC.
- Objectif des glucocorticoïdes dérivés de synthèse :
 - Augmenter la puissance anti-inflammatoire des GC

- Diminuer leur activité minéralocorticoïde en effectuant un certain nombre de modifications de la molécule mère (le cortisol).

E) Autres effets pharmacologiques des Glucocorticoïdes

- **Glucides** : **diabétoène**, augmentation sécrétion de glucagon, et de néoglucogénèse.
- **Protides** : activation du catabolisme protidique avec bilan azoté négatif -> diminution de la masse musculaire, défaut de trophicité cutanée.
- **Lipides** : action “ permissive ” concernant l’hormone de croissance et récepteurs bêta-adrénergiques sur adipocytes. Redistribution facio-tronculaire des graisses
- **Cellules immunocompétentes** : inhibition
- **Ca²⁺** : hypercalcémie et fuite urinaire
- **Os** : **arrêt de croissance**, **ostéoporose**, décalcification diminution du transport intestinal du calcium, de la synthèse de collagène, augmentation de la résorption osseuse, **fractures**
- **Appareil cardio-vasculaire** : retentissement hydro- électrolytique avec **hypertension artérielle**, augmentation de la réactivité vasculaire aux substances vaso-actives
- **SNC** : troubles de l’humeur et comportementaux, euphorie, insomnie

F) Indications de la corticothérapie générale

- **Affections rhumatismales** :
 - Polyarthrite rhumatoïde
 - Radiculalgies
 - Pseudopolyarthrite rhizomélique, maladie de Horton
- **Collagénoses** (traitement de choix des connectivites et vascularites) :
 - Lupus érythémateux disséminé
 - Périartérite noueuse
 - Autres : polymyosite, etc.
- **Affections digestives** :
 - Rectocolite hémorragique, maladie de Crohn
 - Cirrhose biliaire primitive
 - Hépatite chronique agressive
- **Affections pulmonaires** : état de mal asthmatique
- **Allergies**
- **Affections oculaires**
- **Affections dermatologiques**
- **Hémato-cancérologie** :
 - Curatif
 - Palliatif
- **Affections rénales**
- **Autres** : sarcoïdose
- **Utilisations pharmacologiques** (doses supra «physiologiques»)
 - Induction de la maturation pulmonaire chez le fœtus
 - Immunosuppresseur
- **Voies d’administration** :
 - **Générale** :
 - Orale +++ (le plus souvent en une prise matinale)
 - Injectable IM/IV (si urgence ou vomissement) solutions aqueuses

- **Locale :**
 - **Dermatologie** (en thérapeutique, on utilise principalement les actions anti-inflammatoire et antiproliférative. Bonne pénétration donc possibilité des effets secondaires) : pommade, crème, gel, lotion, spray
 - **Ophthalmologie** : collyre
 - **Pneumologie** : nasale. Inhalée aérosol (budésonide)
 - **Rhumatologie** : Infiltrations
 - **Gynécologie** : ovule
- **Prescription de dermocorticoïdes en pratique**
 - **Choix** de la **classe** et de la **forme galénique** en fonction de la **maladie** à traiter, de son **siège**, de l'**âge**
 - **Rythme d'application** : une application par jour suffit en général (max. 2 par j) avec arrêt progressif
 - **Quantité nécessaire** selon la surface des lésions : 15 à 30 gr de crème = une application sur tout le corps. Prescription en nombre de tubes de 10, 15 ou 30 g. Dose à ne pas dépasser : 30 g/semaine de produit de classe II en entretien.
 - **Durée**
 - **Évaluer le nombre de tubes utilisés** pour les traitements prolongés (pour estimer le risque de complication si > de 60g d'un corticoïde de classe 2)
 - Cas particuliers : formes associées et occlusion ou non.

G) Effets indésirables et interactions médicamenteuses

- Les corticoïdes sont susceptibles d'interagir avec des **inducteurs enzymatiques puissants** : rifampicine, phénytoïne, phénobarbital.
→ Induction des enzymes de phase 1 du foie (cytochromes), donc dégradation plus rapide des GC et diminution voir abolition de leurs effets.
- Les effets indésirables varient en fonction de la **durée** et de la **dose d'administration**.
- Ils dépendent du **type de corticoïdes** :
 - Pour un effet anti-inflammatoire **puissant, de courte durée** :
 - On n'observera pas d'effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire
 - Principalement des EI au niveau **gastro-intestinal** (nausées, vomissements, hémorragies digestives).
 - Pour un effet anti-inflammatoire **moins puissant mais prolongé** (plus de 3 semaines) :
 - On observera une **freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire** (1ere cause d'insuffisance surrénalienne secondaire),
 - Un **ralentissement de la croissance**
 - Un **retard pubertaire**
 - Un **retard de la maturation osseuse** voire une ostéopénie.
- **Effets indésirables précoces** qui nécessitent l'arrêt immédiat du traitement :
 - **Métaboliques** (diabète induit, hypokaliémie, rétention hydro sodée, prise de poids)
 - **Décompensation psychiatrique**
 - **Intolérance digestive** (surtout si antécédent ulcéreux, facteurs de risque d'ulcère et en association avec des AINS)
- **Effets indésirables tardifs**, plus importants, liés à l'utilisation chronique des GC :
 - **Ostéoporose** :
 - Retrouvée dès 3 mois de traitement chez plus de 30% des patients.
 - Sujets à risque : sujets âgés, sujets alités, inflammation chronique, héparinothérapie au long cours, femmes ménopausées, intoxication alcoolique ou tabagique associée
 - Prévention systématique chez la femme ménopausée et les sujets de faible ostéodensitométrie (supplémentation au biphosphonate)

- **Ralentissement de la croissance** : retard de maturation osseuse, retard pubertaire, ostéopénie.
 - o Prévention : Respecter les indications, choisir un corticoïde de demi-vie courte, utiliser la dose minimale nécessaire, administrer le matin et dès que possible 1 jour sur 2
- **Infection opportuniste** : favorisée par l'immunosuppression (ex : tuberculose).
 - o Faire des examens même si les signes d'infections sont minimes.
 - o Sujets à risque : personnes âgées, cirrhostiques, néoplasie, co-prescription d'immunosuppresseurs.
- **La peau/les muscles** : fragilité cutanée, hématomes spontanés, retard à la cicatrisation, hirsutisme, ruptures tendineuses, myopathie cortisonique
 - o la répartition des graisses : syndrome cushing, obésité facio-tronculaire
- **Complications ophtalmologiques** :
 - o Cataracte cortisonique, souvent bilatérale et toujours irréversible, chez 10% des patients
 - o Glaucome chronique
- **Complications cardio-vasculaires** : HTA, IVG

H) Mesures adjuvantes à la corticothérapie (pour éviter les EI)

- **Attention au terrain** :
 - Diabétique, hypertendu, ulcéreux
 - Femme enceinte, enfant
- **Protection gastrique non systématique**
- **Régime alimentaire**
 - Hyperprotidique (diététicienne)
 - Désodé en fonction de la dose, l'âge, l'état CV
 - Limitation des sucres d'absorption rapide
 - Apport potassique : non systématique
 - Apport vitamino-calcique : systématique
 - o Calcium: 500 mg à 1g/jour
 - o Vitamine D: 400 UI/jour

I) Contres-indications de la corticothérapie

- **Absolues** : aucune si corticothérapie brève ou indication vitale
 - Dans le cas de l'herpès cornéen, le zona oculaire ou les hépatites virales aiguës.
- **Relatives** : ulcère gastro-duodéal en évolution, cirrhose éthylique avec ascite, goutte, diabète, tuberculose, hypertension artérielle, états psychotiques, ostéoporose, états infectieux ou mycosis non contrôlés...

J) Arrêt du traitement et sevrage

- En raison de la fréquence et de la gravité de leurs effets indésirables, il est toujours recommandé de n'administrer que la **dose minimale efficace** et de **ne pas répéter ou prolonger inutilement les traitements**.
- Il existe trois indications au sevrage des glucocorticoïdes :
 - L'effet thérapeutique maximum désiré a été atteint
 - Le bénéfice thérapeutique est insuffisant
 - Des effets indésirables qu'on ne parvient pas à maîtriser sont apparus.
- Deux complications de la corticothérapie impliquent l'arrêt immédiat (sans sevrage) :
 - La **psychose aiguë** (ne répond généralement pas aux neuroleptiques)
 - L'**ulcération** de la cornée due au virus herpétique (risque de cécité).

- On continue le traitement en cas de **recrudescence de la maladie de base** ou si des **symptômes de déficit en glucocorticoïdes** apparaissent (asthénie, anorexie, douleurs abdominales, articulaires et musculaires, fièvre, nausées et vomissements, hypotension, déshydratation).
- **Schéma de sevrage rapide** (pas de risque de nouvelle flambée de la maladie de base) :
 - Chez un patient en bon état général, un traitement glucocorticoïde instauré **depuis moins de trois semaines** peut être arrêté **abruptement**.
 - En l'absence de situation de stress, 5 mg de prednisone ou moins suffisent pour qu'un sujet normal n'ait **pas d'insuffisance surrénalienne**
 - Quelle que soit la dose initiale de prednisone, on peut **diminuer à 10 mg/j** (ou dose équivalente d'un autre GC) en une semaine, et s'il y a une bonne tolérance, on peut diminuer à 5 mg/j en une semaine, sans risque d'insuffisance surrénalienne. On doit maintenir une dose de 2,5 à 5 mg de prednisone pendant deux à quatre semaines avant d'interrompre le traitement en expliquant les symptômes d'une insuffisance surrénalienne.
- **Schéma de sevrage lent** :
 - Pour tout **traitement prolongé**, pour les **sujets âgés** ou dans le cas de **soins palliatifs**.
 - On diminue toutes les une à deux semaines la dose journalière de :
 - 10 mg si dose initiale de prednisone était > 60 mg/j
 - 5 mg lorsque la dose de prednisone était entre 20-60 mg/j
 - 2,5 mg lorsque la dose de prednisone était entre 10-19 mg/j
 - 1 mg lorsque la dose de prednisone était entre 5-9 mg/j
 - 0,5 mg lorsque la dose de prednisone était < 5 mg/j (ou alternant doses journalières 5 mg jours pairs, 5 mg jours impairs) ...
 - Et enfin remplacer par **Hydrocortisone** lorsqu'on arrive à l'équivalent posologique.

→ L'arrêt des GC doit être progressif peu importe le schéma suivi. Il faut juste retenir que pour le schéma lent lors de traitements prolongés, l'arrêt des GC se fait par paliers étroits car **risque d'insuffisance surrénalienne accrue**.

- L'insuffisance corticotrope se manifeste dès 24h après arrêt par un rang de syndromes :
 - Asthénie, anorexie
 - Douleurs abdominales, articulaires et musculaires
 - Fièvre
 - Nausées et vomissements
 - Hypotension
 - Déshydratation.
- Dans le cas d'un patient aux urgences il y a possibilité d'une insuffisance surrénalienne secondaire au sevrage face à un patient présentant la combinaison paradoxale d'une apparence cushingoïde (visage lunaire, obésité tronculaire, « bosse de bison », hirsutisme, acné, vergetures) et signes d'une insuffisance surrénalienne.

Dédicaces :

- A la team Escoco (nik la dynastouf)
- A la team du before des familles
- A mes costagiaires et Benjaaaam Chousti ♡
- Aux doublants de Bichat (Laurette et Roro) et de Larib (Pablo, Ymaï, Adèle et Mouton)
- Au groupe de la gênance et au bébé chinoir (merci vraiment)
- Aux pompoms de l'ambiance, à ce DGT de folie et au PIMP qui arrive (on va mettre le feu !!)
- A Dominique qui nous a enfin permis de conclure avec Bobby au DGT (merci Domi) ♡
- A mon mois d'août (RIP)
- Pour finir, dédicace spéciale à Calypso (et à son ongle incarné) parce qu'elle le mérite :

